

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045913**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.17

(21) Номер заявки
202090634

(22) Дата подачи заявки
2018.08.28

(51) Int. Cl. **G01N 33/574** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) **АНТАГОНИСТЫ ТИМ-3 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) **62/551,137**

(32) **2017.08.28**

(33) **US**

(43) **2020.06.17**

(86) **PCT/US2018/048375**

(87) **WO 2019/046321 2019.03.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:
**Клиппель Анке, Менард Лоренс
Селин (US)**

(74) Представитель:
**Угрюмов В.М., Гизатуллин Ш.Ф.,
Строкова О.В. (RU)**

(56) **MADHUMITA DAS ET AL.:** "Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity", *IMMUNOLOGICAL REVIEWS.*, vol. 276, no. 1, 1 March 2017 (2017-03-01), pages 97-111, XP055521415, US, ISSN: 0105-2896, DOI: 10.1111/imr.12520, figure 4

WENWEN DU ET AL.: "TIM-3 as a Target for Cancer Immunotherapy and Mechanisms of Action", *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES*, vol. 18, no. 3, 16 March 2017 (2017-03-16), page 645, XP055520713, DOI: 10.3390/ijms18030645, chapter 4

ISABEL GONCALVES SILVA ET AL.: "The Tim-3-galectin-9 Secretory Pathway is Involved in

the Immune Escape of Human Acute Myeloid Leukemia Cells", *EBIOMEDICINE*, vol. 22, 19 July 2017 (2017-07-19), pages 44-57, XP055521815, ISSN: 2352-3964, DOI:10.1016/j.ebiom.2017.07.018, abstract; figure 4F, chapter 3.6, chapter 4

K. SAKUISHI ET AL.: "Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity", *NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY*, vol. 6, no. 10, 27 September 2010 (2010-09-27), pages 715-2194, XP055151727, ISSN: 1474-1733, DOI: 10.1084/jem.20100643

S.F. NGIOW ET AL.: "Anti-TIM3 Antibody Promotes T Cell IFN- γ -Mediated Antitumor Immunity and Suppresses Established Tumors", *CANCER RESEARCH*, vol. 71, no. 10, 23 March 2011 (2011-03-23), pages 3540-3551, XP055181433, ISSN: 0008-5472, DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-0096

BENLING XU ET AL.: "Circulating and tumor-infiltrating Tim-3 in patients with colorectal cancer", *ONCOTARGET*, vol. 6, no. 24, 21 August 2015 (2015-08-21), XP055521560, DOI: 10.18632/oncotarget.4112

WENHUI GE ET AL.: "Tim-3 as a diagnostic and prognostic biomarker of osteosarcoma", *TUMOR BIOLOGY*, 3 July 2017 (2017-07-03), pages 1-8, XP055521733, DOI: 10.1177/1010428317715643

HUI GENG ET AL.: "Soluble form of T cell Ig mucin 3 is an inhibitory molecule in T cell-mediated immune response", *THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY*, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 176, no. 3, 1 February 2006 (2006-02-01), pages 1411-1420, XP008133825, ISSN: 0022-1767

(57) В изобретении предлагаются способы лечения субъекта, страдающего раком, включающие введение субъекту агониста ТИМ3 (например, анти-ТИМ3 антитела), одного или в сочетании с другим ингибитором иммунных контрольных точек (например, антагонистом PD-1), где субъект идентифицирован как имеющий высокую частоту ТИМ3-позитивных клеток (например, в инфильтрирующих опухоль воспалительных клетках) или растворимых ТИМ3 в периферической крови. Также предоставлены способы оценки эффективности лечения, включающего антагонист ТИМ3, у субъекта, страдающего раком, включающие измерение частоты ТИМ3 (и необязательно PD-1) позитивных клеток в определенных популяциях клеток и/или растворимого ТИМ3 в периферической крови субъекта, где высокая частота ТИМ3 (и необязательно PD-1) позитивных клеток и/или титр растворимого ТИМ3 в периферической крови субъекта указывает на ответную реакцию на лечение.

B1**045913****045913****B1**

Ссылка на перечень последовательностей, представленных в электронном виде в EFS-WEB

Содержание представленного в электронном виде перечня последовательностей в текстовом файле ASCII (имя: 3338.093PC01_SequenceListing_ST25.txt; размер: 717,820 байт и дата создания: 24 августа 2018 г.), поданного вместе с заявкой, полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники изобретения

Белок 3, содержащий домены Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (TIM3), также известный как клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2), является трансмембранным белком типа I, который функционирует в качестве ключевого регулятора иммунных ответов. TIM3 был первоначально идентифицирован на активированных IFN- γ -продуцирующих Т-клетках (например, хелперных Т-клетках CD4⁺ 1 типа и цитотоксических Т-клетках CD8⁺), и, как было показано, индуцирует гибель или истощение Т-клеток после связывания с одним из его лигандов (то есть фосфатидилсерин, галектином-9, HMGB1, CEACAM-1 и ILT4). Более поздние исследования показали, что экспрессия TIM3 также важна для регуляции активности множества врожденных иммунных клеток (например, макрофагов, моноцитов, дендритных клеток, тучных клеток и естественных клеток-киллеров); см. Han G. et al., *Front Immunol.* 4: 449 (2013). Как и многие ингибиторные рецепторы (например, PD-1 и CTLA-4), экспрессия TIM3 связана со многими типами хронических заболеваний, включая рак (например, меланому, рак легких, печени, яичника и т.д.). Высокая экспрессия TIM3 была обнаружена на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (TIL) и некоторых опухолях у пациентов с распространенной меланомой, немелкоклеточным раком легкого или фолликулярной В-клеточной неходжкинской лимфомой. А наличие TIM3⁺ Т-клеток было описано как эффективный индикатор прогрессирования рака легкого с более высокой экспрессией, связанной с неблагоприятным прогнозом; см. Anderson A.C. *Cancer Immunol Res.* 2: 393-8 (2014). Исследования также показали прямую зависимость между TIM3 и ингибиторным рецептором PD-1. Например, многие опухолеспецифичные Т-клетки экспрессируют как PD-1, так и TIM3, и было показано, что эти Т-клетки более дисфункциональны по сравнению с Т-клетками, которые экспрессируют только PD-1 или TIM3; см. Fourcade J. et al., *J Exp Med.* 207: 2175-2186 (2010).

Недавняя разработка нескольких ингибиторов пути иммунной контрольной точки (например, YERVOY и OPDIVO) начала обеспечивать новые иммунотерапевтические подходы для лечения многих типов заболеваний, включая рак. Хотя такие ингибиторы имели многообещающие результаты, большая часть пациентов не поддается такому лечению; см. Sharma P. et al., *Cell* 168: 707-723 (2017). Соответственно, остается необходимость адаптировать схемы лечения к определенным субпопуляциям и, в перспективе, к отдельным пациентам, чтобы повысить эффективность и минимизировать побочные действия.

Сущность изобретения

В настоящем документе представлен способ *in vitro* для определения того, будет ли пациент, имеющий рак, поддаваться лечению антагонистом TIM-3, включающий определение сывороточного титра растворимого TIM-3 у пациента и, если (i) сывороточный титр растворимого TIM-3 выше, чем у здоровых субъектов контрольной группы, или (ii) сывороточный титр растворимого TIM-3 составляет, по меньшей мере, 2100, 2200, 2300, 2400 или 2500 пг/мл (как определено, например, в способе, описанном в примерах), этот субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом TIM-3.

В настоящем документе представлен способ *in vitro* для определения того, будет ли пациент, имеющий рак, отвечать на лечение антагонистом TIM-3, включающий определение процентного содержания CD8⁺ TIL, которые являются TIM-3 позитивными, и если процентное содержание превышает 10% 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70%, этот субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом TIM-3.

В настоящем документе представлен способ *in vitro* для определения того, будет ли пациент, имеющий рак, отвечать на лечение антагонистом TIM-3, включающий определение процентного содержания наивных, центральной памяти (СМ), эффекторной памяти (ЕМ) и эффекторных TIL, которые являются TIM-3 позитивными, и если процентное содержание клеток ЕМ TIL и/или эффекторных TIL, которые являются позитивными для TIM-3, выше, чем процентное содержание наивных TIL и/или СМ TIL, которые являются позитивными для TIM-3, то этот субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом TIM-3. В настоящем документе представлен способ *in vitro* для определения того, будет ли пациент, имеющий рак, отвечать на лечение антагонистом TIM-3, включающий определение процентного содержания дендритных клеток, макрофагов и естественных клеток-киллеров (NK), которые являются TIM-3 позитивными TIL пациента, и если процентное содержание выше, чем их процентное содержание у субъектов контрольной группы (например, соответствующих больных раком, которые не отвечают на лечение антагонистом TIM-3), то этот субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом TIM-3. В настоящем документе представлен способ *in vitro* для определения того, будет ли пациент, имеющий рак, отвечать на лечение комбинацией антагониста оси PD-1/PD-L1 и антагониста TIM-3, включающий определение частоты положительной экспрессии PD-1 на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (TIL) и частоты экспрессии TIM-3-позитивных на TIL у субъекта, где коэкспрессия PD-1 и TIM-3, по меньшей мере, на 5% CD8⁺ TIL субъекта указывает, что субъект, скорее всего, ответит на лечение комбинацией антагониста оси PD-1/PD-L1 и антагониста TIM-3.

Также в настоящем документе представлен антагонист TIM-3 для применения при лечении субъекта, имеющего рак, где лечение включает: (1) (а) определение сывороточного титра растворимого TIM-3 у

субъекта и (b) введение антагониста TIM-3 субъекту, если (i) сывороточный титр растворимого TIM-3 выше, чем у здоровых субъектов контрольной группы или (ii) сывороточный титр растворимого TIM-3 составляет, по меньшей мере, 2100, 2200, 2300, 2400 или 2500 пг/мл (как определено, например, способом, описанным в примерах); (2) (a) определение процентного содержания CD8⁺ TIL, которые являются TIM-3-позитивными, у субъекта, и (b) введение антагониста TIM-3 субъекту, если процентное содержание превышает 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70%; (3) (a) определение процентного содержания наивных, центральной памяти (CM), эффекторной памяти (EM) и эффекторных TIL, которые являются TIM-3-позитивными, и (b) введение антагониста TIM-3 субъекту, если процентное содержание EM TIL и/или эффекторных TIL, которые являются TIM-3-позитивными, выше, чем процентное содержание наивных TIL и/или CM TIL, которые являются TIM-3-позитивными; или (4) (a) определение процентного содержания дендритных клеток, макрофагов и естественных клеток-киллеров (NK), которые являются TIM-3-позитивными в TIL субъекта, и (b) введение антагониста TIM-3 субъекту, если процентное содержание выше, чем у субъектов контрольной группы (например, соответствующих больных раком, которые не отвечают на лечение антагонистом TIM-3).

В настоящем раскрытии дополнительно представлена комбинированная терапия, включающая антагонист оси PD-1/PD-L1 и антагонист TIM-3, для применения при лечении субъекта, имеющего рак, где лечение включает (i) определение частоты положительной экспрессии PD-1 на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (TIL) и частоты экспрессии TIM-3-позитивных на TIL у субъекта, и (ii) введение комбинированной терапии, если, по меньшей мере, 5% CD8⁺ TIL коэкспрессируют PD-1 и TIM-3.

В некоторых вариантах осуществления антагонист TIM-3 для применения при лечении субъекта, имеющего рак (например, монотерапии или комбинированной терапии), представляет собой анти-TIM3 антитело.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, и (ii) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, где:

(a) тяжелая цепь CDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23-27;

(b) тяжелая цепь CDR2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28-38;

(c) тяжелая цепь CDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 39-49;

(d) легкая цепь CDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 50 и 51;

(e) легкая цепь CDR2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 52 и 53; и

(f) легкая цепь CDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 54-57.

В некоторых вариантах осуществления TIL представляют собой CD4⁺ TIL.

В некоторых вариантах осуществления TIL представляют собой CD8⁺ TIL.

В некоторых вариантах осуществления антагонист оси PD-1/PD-L1 содержит анти-PD-1 антитело или анти-PD-L1 антитело.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит ниволумаб, пембролизумаб, MEDI0608, AMP-224, PDR001, BGB-A317 или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело содержит BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления рак включает рак толстой кишки, почки или легких.

Варианты осуществления изобретения

Вариант осуществления 1. Способ определения того, будет ли субъект, имеющий рак, отвечать на лечение антагонистом TIM-3, включающий определение сывороточного титра растворимого TIM-3 у субъекта и, если сывороточный титр растворимого TIM-3 выше, чем у субъектов контрольной группы, этот субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом TIM-3.

Вариант осуществления 2. Способ по варианту осуществления 1, в котором, если сывороточный титр растворимого TIM-3 у субъекта, по меньшей мере, на 10% выше, чем у субъектов контрольной группы, этот субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом TIM-3.

Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 1 или 2, в котором, если сывороточный титр растворимого TIM-3 составляет, по меньшей мере, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% (двукратно) выше у субъекта, чем у субъектов контрольной группы, этот субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом TIM-3.

Вариант осуществления 4. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, в котором, если субъект имеет сывороточный титр растворимого TIM-3, по меньшей мере, 2100, 2200, 2300, 2400 или 2500 пг/мл (как определено, например, в способе, описанном в примерах), этот субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом TIM-3.

Вариант осуществления 5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-4, в котором, если субъект имеет сывороточный титр растворимого ТИМ-3, по меньшей мере, 3000 пг/мл (как определено, например, в способе, описанном в примерах), этот субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом ТИМ-3.

Вариант осуществления 6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества антагониста ТИМ-3 субъекту, у которого сывороточный титр растворимого ТИМ-3 выше, чем у субъектов контрольной группы.

Вариант осуществления 7. Способ лечения субъекта, имеющего рак, включающий введение субъекту, имеющему рак и сывороточный титр растворимого ТИМ-3, который выше, чем у субъектов контрольной группы, терапевтически эффективного количества антагониста ТИМ-3.

Вариант осуществления 8. Способ по варианту осуществления 7, в котором субъект имеет сывороточный титр растворимого ТИМ-3, который, по меньшей мере, на 10% выше у этого субъекта, чем у субъектов контрольной группы.

Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 7, в котором субъект имеет сывороточный титр растворимого ТИМ-3, который, по меньшей мере, на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% (двукратно) выше у этого субъекта, чем сывороточный титр растворимого ТИМ-3 у субъектов контрольной группы.

Вариант осуществления 10. Способ по любому из вариантов осуществления 7-9, в котором субъект имеет сывороточный титр растворимого ТИМ-3, по меньшей мере, 2500 пг/мл (как определено, например, в способе, описанном в примерах).

Вариант осуществления 11. Способ по любому из вариантов осуществления 7-10, в котором субъект имеет сывороточный титр растворимого ТИМ-3, по меньшей мере, 3000 пг/мл (как определено, например, в способе, описанном в примерах).

Вариант осуществления 12. Способ по любому из вариантов осуществления 7-11, дополнительно включающий измерение сывороточного титра растворимого ТИМ-3 перед введением.

Вариант осуществления 13. Способ лечения субъекта, имеющего рак, антагонистом ТИМ-3, включающий определение сывороточного титра растворимого ТИМ-3 у этого субъекта, и, если сывороточный титр растворимого ТИМ-3 выше, чем у субъектов контрольной группы, введение этому субъекту терапевтически эффективного количества антагониста ТИМ-3.

Вариант осуществления 14. Способ по варианту осуществления 13, в котором, если у субъекта сывороточный титр растворимого ТИМ-3, по меньшей мере, на 10% выше, чем у субъектов контрольной группы, этому субъекту вводят терапевтически эффективное количество антагониста ТИМ-3.

Вариант осуществления 15. Способ по варианту осуществления 13 или 14, в котором, если субъект имеет сывороточный титр растворимого ТИМ-3, который, по меньшей мере, на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% (двукратно) выше, чем у субъектов в контрольной группе, этому субъекту вводят терапевтически эффективное количество антагониста ТИМ-3.

Вариант осуществления 16. Способ по любому из вариантов осуществления 13-15, в котором, если субъект имеет сывороточный титр растворимого ТИМ-3, по меньшей мере, 2100, 2200, 2300, 2400 или 2500 пг/мл (как определено, например, в способе, описанном в Примерах), этому субъекту вводят терапевтически эффективное количество антагониста ТИМ-3.

Вариант осуществления 17. Способ по любому из вариантов осуществления 13-16, в котором, если субъект имеет сывороточный титр растворимого ТИМ-3, по меньшей мере, 3000 пг/мл (как определено, например, в способе, описанном в примерах), этому субъекту вводят терапевтически эффективное количество антагониста ТИМ-3.

Вариант осуществления 18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, в котором растворимый ТИМ-3 является дифференциально сплайсированным растворимым ТИМ-3 и/или слущенным ТИМ-3.

Вариант осуществления 19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, где рак представляет собой солидную опухоль.

Вариант осуществления 20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-19, где рак представляет собой рак толстой кишки, почек или легких.

Вариант осуществления 21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, где сывороточный титр растворимого ТИМ-3 у субъектов контрольной группы представляет собой среднеарифметическое или средний титр растворимого ТИМ-3, по меньшей мере, у 10, 50 или 100 субъектов.

Вариант осуществления 22. Способ по любому из вариантов осуществления 1-21, в котором антагонистом ТИМ-3 является ТИМ-3 антитело.

Вариант осуществления 23. Способ по варианту осуществления 22, в котором ТИМ-3 антитело включает переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, где:

(a) тяжелая цепь CDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23-27;

(b) тяжелая цепь CDR2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, со-

стоящей из SEQ ID NO: 28-38;

(с) тяжелая цепь CDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 39-49;

(d) легкая цепь CDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 50 и 51;

(е) легкая цепь CDR2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 52 и 53; и

(f) легкая цепь CDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 54-57.

Вариант осуществления 24. Способ определения, будет ли субъект, имеющий рак, отвечать на лечение комбинацией антагониста оси PD-1/PD-L1 и антагониста TIM-3, включающий определение частоты положительной экспрессии PD-1 на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (TIL) и частоты TIM-3-позитивных TIL субъекта, где коэкспрессия PD-1 и TIM-3, по меньшей мере, на 5% от CD8+ TIL субъекта указывает, что этот субъект, скорее всего, ответит на лечение комбинацией антагониста связывания по оси PD-1/PD-L1 и антагониста TIM3.

Вариант осуществления 25. Способ по варианту осуществления 24, при котором коэкспрессия PD-1 и TIM-3, по меньшей мере, на 10%, 20%, 30% или 40% CD8+ TIL субъекта указывает на то, что этот субъект, скорее всего, ответит на лечение комбинацией антагониста оси PD-1/PD-L1 и антагониста TIM3.

Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 24 или 25, дополнительно включающий введение субъекту, у которого коэкспрессия PD-1 и TIM-3, по меньшей мере, на 5% CD8+ TIL, комбинации антагониста оси PD-1/PD-L1 и антагониста TIM3.

Вариант осуществления 27. Способ лечения субъекта, имеющего рак, с помощью комбинации антагониста оси PD-1/PD-L1 и антагониста TIM-3, включающий введение субъекту, имеющему коэкспрессию PD-1 и TIM-3, по меньшей мере, на 5% CD8+ TIL, терапевтически эффективного количества комбинации антагониста оси PD-1/PD-L1 и антагониста TIM-3.

Вариант осуществления 28. Способ по варианту осуществления 27, в котором субъект имеет коэкспрессию PD-1 и TIM3, по меньшей мере, на 10%, 20%, 30%, 40% CD8+ TIL.

Вариант осуществления 29. Способ лечения субъекта, имеющего рак, с помощью комбинации антагониста оси PD-1/PD-L1 и антагониста TIM-3, включающий определение частоты положительной экспрессии PD-1 на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (TIL) и частоты TIM-3-позитивных TIL субъекта, и если PD-1 и TIM-3 коэкспрессируются, по меньшей мере, на 5% CD8+ TIL субъекта, затем введение этому субъекту комбинации антагониста оси PD-1/PD-L1 и антагониста TIM-3.

Вариант осуществления 30. Способ по варианту осуществления 29, в котором, если PD-1 и TIM-3 коэкспрессированы, по меньшей мере, на 10%, 20%, 30%, 40% CD8+ TIL субъекта, этому субъекту вводят комбинацию антагониста оси PD-1/PD-L1 и антагониста TIM-3.

Вариант осуществления 31. Способ определения того, будет ли субъект, имеющий рак, отвечать на лечение антагонистом TIM-3, включающий определение процентного содержания CD8+ TIL, которые являются TIM-3-позитивными, и если процентное содержание превышает 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70%, этот субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом TIM-3.

Вариант осуществления 32. Способ лечения субъекта, имеющего рак, антагонистом TIM-3, включающий введение субъекту, у которого процентное содержание CD8+ TIL выше 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70%, терапевтически эффективного количества антагониста TIM-3.

Вариант осуществления 33. Способ лечения субъекта, имеющего рак, антагонистом TIM-3, включающий определение процентного содержания CD8+ TIL, которые являются TIM-3-позитивными, и если процентное содержание превышает 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70%, введение этому субъекту терапевтически эффективного количества антагониста TIM-3.

Вариант осуществления 34. Способ определения того, будет ли субъект, имеющий рак, отвечать на лечение антагонистом TIM-3, включающий определение процентного содержания наивных, CM, EM и Teff TIL, которые являются TIM-3-позитивными, и если процентное содержание TIL эффекторных T-клеток памяти ("EM") и/или эффекторных T-клеток ("Teff"), позитивных для TIM-3, выше, чем процентное содержание TIL наивных T-клеток и/или центральных T-клеток памяти ("CM T-клеток"), которые являются позитивными для TIM-3, этот субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом TIM-3.

Вариант осуществления 35. Способ по варианту осуществления 34, где TIL представляют собой CD4+ TIL.

Вариант осуществления 36. Способ по варианту осуществления 34, где TIL представляют собой CD8+ TIL.

Вариант осуществления 37. Способ по варианту осуществления 34, где частоты измеряются в CD4+ и CD8+ T-клетках, и если более высокий процент наблюдается как в CD4+, так и в CD8+ TIL-клетках, то этот субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом TIM-3.

Вариант осуществления 38. Способ лечения субъекта, имеющего рак, антагонистом TIM-3, включающий введение субъекту, имеющему процентное содержание TIL эффекторных T-клеток памяти ("EM") и/или эффекторных T-клеток ("Teff"), позитивных для TIM-3, выше, чем процентное содержание

TIL наивных Т-клеток и/или центральных Т-клеток памяти ("СМ Т-клеток"), которые являются позитивными для TIM-3, терапевтически эффективного количества антагониста TIM-3.

Вариант осуществления 39. Способ лечения субъекта, имеющего рак, антагонистом TIM-3, включающий введение субъекту, имеющему процентное содержание CD4+ TIL эффекторных Т-клеток памяти ("EM") и/или CD4+ эффекторных Т-клеток ("Teff"), позитивных для TIM-3, выше, чем процентное содержание CD4+ TIL наивных Т-клеток и/или CD4+ центральных Т-клеток памяти ("СМ Т-клеток"), которые являются позитивными для TIM-3, терапевтически эффективного количества антагониста TIM-3.

Вариант осуществления 40. Способ лечения субъекта, имеющего рак, антагонистом TIM-3, включающий введение субъекту, имеющему процентное содержание CD8+ TIL эффекторных Т-клеток памяти ("EM") и/или CD8+ эффекторных Т-клеток ("Teff"), позитивных для TIM-3, выше, чем процентное содержание CD8+ TIL наивных Т-клеток и/или CD8+ центральных Т-клеток памяти ("СМ Т-клеток"), которые являются позитивными для TIM-3, терапевтически эффективного количества антагониста TIM-3.

Вариант осуществления 41. Способ лечения субъекта, имеющего рак, антагонистом TIM-3, включающий введение субъекту, имеющему (i) процентное содержание CD4+ TIL эффекторных Т-клеток памяти ("EM") и/или CD4+ эффекторных Т-клеток ("Teff"), позитивных для TIM-3, выше, чем процентное содержание CD4+ TIL наивных Т-клеток и/или CD4+ центральных Т-клеток памяти ("СМ Т-клеток"), которые являются позитивными для TIM-3; и (ii) процентное содержание CD8+ TIL эффекторных Т-клеток памяти ("EM") и/или CD8+ эффекторных Т-клеток ("Teff"), позитивных для TIM-3, выше, чем процентное содержание CD8+ TIL наивных Т-клеток и/или CD8+ центральных Т-клеток памяти ("СМ Т-клеток"), которые являются позитивными для TIM-3, терапевтически эффективного количества антагониста TIM-3.

Вариант осуществления 42. Способ лечения субъекта, имеющего рак, антагонистом TIM-3, включающий определение процентного содержания наивных, СМ, EM и Teff TIL, которые являются TIM-3-позитивными, и если процентное содержание TIL эффекторных Т-клеток памяти ("EM") и/или эффекторных Т-клеток ("Teff"), позитивных для TIM-3, выше, чем процентное содержание TIL наивных Т-клеток и/или центральных Т-клеток памяти ("СМ Т-клеток"), которые являются позитивными для TIM-3, введение этому субъекту терапевтически эффективного количества антагониста TIM-3.

Вариант осуществления 43. Способ по варианту осуществления 42, где TIL представляют собой CD4+ TIL.

Вариант осуществления 44. Способ по варианту осуществления 42, где TIL представляют собой CD8+ TIL.

Вариант осуществления 45. Способ по варианту осуществления 42, где частоты измеряются в CD4+ и CD8+ Т-клетках, и если более высокий процент наблюдается как в CD4+, так и в CD8+ TIL-клетках, введение этому субъекту терапевтически эффективного количества антагониста TIM-3.

Вариант осуществления 46. Способ по любому из вариантов осуществления 34-45, в котором разница в уровне TIM-3-положительных клеток составляет, по меньшей мере, 50%.

Вариант осуществления 47. Способ по любому из вариантов осуществления 34-46, в котором разница в уровне TIM-3-положительных клеток составляет, по меньшей мере, 100%.

Вариант осуществления 48. Способ по любому из вариантов осуществления 34-47, в котором наивные Т-клетки представляют собой CCR7+CD45RO-, Teff-клетки представляют собой CCR7-CD45RO-, СМ Т-клетки представляют собой CCR7+CD45RO+, и EM Т-клетки представляют собой CCR7-CD45RO+.

Вариант осуществления 49. Способ определения того, будет ли субъект, имеющий рак, отвечать на лечение антагонистом TIM-3, включающий определение процентного содержания дендритных клеток, макрофагов и естественных киллеров (NK), которые являются TIM-3-позитивными в TIL субъекта, и, если процентное содержание выше, чем у субъектов контрольной группы, этот субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом TIM-3.

Вариант осуществления 50. Способ лечения субъекта, имеющего рак, антагонистом TIM-3, включающий введение субъекту, имеющему процентное содержание дендритных клеток, макрофагов и естественных киллеров (NK), которые являются TIM-3-позитивными в TIL субъекта, терапевтически эффективного количества антагониста TIM-3, где процентное содержание выше, чем у субъектов контрольной группы.

Вариант осуществления 51. Способ лечения субъекта, имеющего рак, антагонистом TIM-3, включающий определение у субъекта процентного содержания дендритных клеток, макрофагов и естественных киллеров (NK), которые являются TIM-3-позитивными в TIL субъекта, и, если процентное содержание выше, чем у субъектов контрольной группы, введение этому субъекту терапевтически эффективного количества антагониста TIM-3.

Вариант осуществления 52. Способ по любому из вариантов осуществления 24-51, в котором TIM-3 антагонист представляет собой TIM-3 антитело.

Вариант осуществления 53. Способ по варианту осуществления 52, в котором TIM-3 антитело включает вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, где:

- (a) тяжелая цепь CDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23-27;
- (b) тяжелая цепь CDR2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28-38;
- (c) тяжелая цепь CDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 39-49;
- (d) легкая цепь CDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 50 и 51;
- (e) легкая цепь CDR2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 52 и 53; и
- (f) легкая цепь CDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 54-57.

Вариант осуществления 54. Способ по варианту осуществления 52, в котором VH содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-18, и VL содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19-22.

Вариант осуществления 55. Способ по любому из вариантов осуществления 24-30, в котором Антагонист оси PD-1/PD-L1 представляет собой анти-PD-1 антитело, анти-PD-L1 антитело или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 56. Способ по варианту осуществления 55, в котором анти-PD-1 антитело включает ниволумаб, пембролизумаб, MEDI0608, AMP-224, PDR001, BGB-A317 или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 57. Способ по варианту осуществления 55, в котором анти-PD-L1 антитело включает BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 58. Способ оценки эффективности лечения, содержащего антагонист TIM-3, субъекта, страдающего онкологическим заболеванием, включающий определение сывороточного титра растворимого TIM-3 у субъекта после введения субъекту лечения, и если сывороточный титр является сопоставимым с сывороточным титром у субъекта контрольной группы, то лечение, скорее всего, будет эффективным лечением у субъекта.

Вариант осуществления 59. Способ по варианту осуществления 58, в котором эффективное лечение уменьшает размер опухоли, по меньшей мере, на около 10%, на около 20%, на около 30%, на около 40% или на около 50% по сравнению с размером опухоли до лечения.

Вариант осуществления 60. Способ по варианту осуществления 58 или 59, в котором успешное лечение эффективно увеличивает общую выживаемость субъекта, по меньшей мере, на около 6 месяцев, по меньшей мере, на 7 месяцев, по меньшей мере, на 8 месяцев, по меньшей мере, на 9 месяцев, по меньшей мере, на 10 месяцев, по меньшей мере, на 11 месяцев, по меньшей мере, на 12 месяцев, по меньшей мере, на 13 месяцев, по меньшей мере, на 14 месяцев, по меньшей мере, на 15 месяцев, по меньшей мере, на 16 месяцев, по меньшей мере, на 17 месяцев, по меньшей мере, на 18 месяцев, по меньшей мере, на 19 месяцев, по меньшей мере, на 20 месяцев, по меньшей мере, на 21 месяц, по меньшей мере, на 22 месяца, по меньшей мере, на 23 месяца, по меньшей мере, на 24 месяца, по меньшей мере, на 25 месяцев, по меньшей мере, на 26 месяцев, по меньшей мере, на 27 месяцев, по меньшей мере, на 28 месяцев, по меньшей мере, на 29 месяцев, по меньшей мере, на 30 месяцев, по меньшей мере, на 3 года, по меньшей мере, на 3.5 года, по меньшей мере, на 4 года, по меньшей мере, на 4.5 года, по меньшей мере, на 5 лет, или, по меньшей мере, на 10 лет.

Вариант осуществления 61. Способ по любому из вариантов осуществления 58 - 60, в котором успешное лечение увеличивает общую выживаемость субъекта, по меньшей мере, на 1 месяц, по меньшей мере, на 2 месяца, по меньшей мере, на 3 месяца, по меньшей мере, на 4 месяца, по меньшей мере, на 5 месяцев, по меньшей мере, на 6 месяцев, по меньшей мере, на 7 месяцев, по меньшей мере, на 8 месяцев, по меньшей мере, на 9 месяцев, по меньшей мере, на 10 месяцев, по меньшей мере, на 11 месяцев, по меньшей мере, на 1 год, по меньшей мере, на 15 месяцев, по меньшей мере, на 18 месяцев, по меньшей мере, на 2 года, по меньшей мере, на 3 года, по меньшей мере, на 4 года, или, по меньшей мере, на 5 лет.

Вариант осуществления 62. Способ по любому из вариантов осуществления 58 - 61, в котором антагонист TIM-3 представляет собой TIM-3 антитело.

Вариант осуществления 63. Способ по варианту осуществления 62, в котором TIM-3 антитело включает вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, где:

- (a) тяжелая цепь CDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23-27;
- (b) тяжелая цепь CDR2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28-38;

43, соответственно, и вариабельную область легкой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 50, 52, 57, соответственно;

(g3) вариабельную область тяжелой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 27, 32, 43, соответственно, и вариабельную область легкой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 50, 52, 55, соответственно;

(h) вариабельную область тяжелой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 27, 33, 44, соответственно, и вариабельную область легкой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 50, 52, 54 соответственно; или

(i) вариабельную область тяжелой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 27, 34, 45, соответственно, и вариабельную область легкой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 50, 52, 55, соответственно;

где антитело специфически связывается с TIM-3 человека.

Вариант осуществления 65. Способ по варианту осуществления 23 или 53, где TIM-3 антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL), в котором VH и VL выбраны из группы, состоящей из:

- (a) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 1 и 19, соответственно;
- (b) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 2 и 20, соответственно;
- (c) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 3 и 20, соответственно;
- (d) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 4 и 19, соответственно;
- (e) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 5 и 20, соответственно;
- (f) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 5 и 21, соответственно;
- (g) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 5 и 22, соответственно;
- (h) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 6 и 19, соответственно;
- (i) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 7 и 20, соответственно;
- (j) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 17 и 22, соответственно;
- (k) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 16 и 20, соответственно;
- (l) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 8 и 19, соответственно;
- (m) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 9 и 19, соответственно;
- (n) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 10 и 19, соответственно;
- (o) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 11 и 19, соответственно;
- (p) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 12 и 19, соответственно;
- (q) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 13 и 19, соответственно;
- (r) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 14 и 19, соответственно;
- (s) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 15 и 19, соответственно; и
- (t) VH и VL, включающих SEQ ID NO: 18 и 19, соответственно.

Вариант осуществления 66. Способ по варианту осуществления 23 или 53, где TIM-3 антитело содержит:

- (a1) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 136 (или 137) и 190, соответственно;
- (a2) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 68 (или 75) и 190, соответственно;
- (a3) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 82 (или 89) и 190, соответственно;
- (a4) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 138 (или 139) и 190, соответственно;
- (a5) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 96 (или 106) и 190, соответственно;
- (a6) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 116 (или 126) и 190, соответственно;
- (a7) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 140 (или 141) и 190, соответственно;
- (a8) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 97 (или 107) и 190, соответственно;
- (a9) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 117 (или 127) и 190, соответственно;
- (a10) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NOs: 142 (или 143) и 190, соответственно;
- (a11) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 98 (или 108) и 190, соответственно;
- (a12) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 118 (или 128) и 190, соответственно;
- (a13) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 144 (или

190, соответственно;

(d3) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 85 (или 92) и 190, соответственно;

(d4) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 168 (или 169) и 190, соответственно;

(e1.1) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 170 (или 171) и 192, соответственно;

(e1.2) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 170 (или 171) и 193, соответственно;

(e1.3) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 170 (или 171) и 191, соответственно;

(e2) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 72 (или 79) и 193, соответственно;

(e3) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 86 (или 93) и 193, соответственно;

(e4) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 172 (или 173) и 193, соответственно;

(e5) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 105 (или 115) и 193, соответственно;

(e6) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 125 (или 135) и 193, соответственно;

(e7) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 174 (или 175) и 193, соответственно;

(f1) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 176 (или 177) и 190, соответственно;

(f2) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 73 (или 80) и 190, соответственно;

(f3) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 87 (или 94) и 190, соответственно;

(f4) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 178 (или 179) и 190, соответственно;

(g1) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 180 (или 181) и 191, соответственно;

(g2) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 74 (или 81) и 191, соответственно;

(g3) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 88 (или 95) и 191, соответственно; от

(g4) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 182 (или 183) и 191, соответственно;

где антитело специфически связывается с ТИМ-3 человека.

Вариант осуществления 67. Способ лечения субъекта, имеющего рак, включающий введение субъекту, имеющему рак и имеющему сывороточный титр растворимого ТИМ-3, который выше, чем у субъектов контрольной группы, терапевтически эффективного количества антагониста ТИМ-3, в котором антагонист ТИМ-3 представляет собой антитело, которое содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь включает CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 23, 35 и 46, соответственно, и легкая цепь включает CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 50, 52 и 54, соответственно; (ii) тяжелая цепь включает VH, содержащую SEQ ID NO: 18, и легкая цепь включает VL, содержащую SEQ ID NO: 19; или (iii) тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 186 или 187, и легкая цепь содержит SEQ ID NO: 190.

Вариант осуществления 68. Способ по варианту осуществления 67, в котором субъект имеет сывороточный титр растворимого ТИМ-3, который является, по меньшей мере, на 10% выше у субъекта, чем у субъектов контрольной группы.

Вариант осуществления 69. Способ по варианту осуществления 67, в котором субъект имеет сывороточный титр растворимого ТИМ-3, который, по меньшей мере, на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% (двукратно) выше, чем у субъектов контрольной группы.

Вариант осуществления 70. Способ по любому из вариантов осуществления 67-69, в котором субъект имеет сывороточный титр растворимого ТИМ-3, по меньшей мере, 2100, 2200, 2300, 2400 или 2500 пг/мл (как определено, например, в способе, описанном в примерах).

Вариант осуществления 71. Способ по любому из вариантов осуществления 67 - 70, в котором субъект имеет сывороточный титр растворимого ТИМ-3, по меньшей мере, 3000 пг/мл (как определено, например, в способе, описанном в примерах).

Вариант осуществления 72. Способ по любому из вариантов осуществления 67-71, дополнительно

включающий измерение сывороточного титра растворимого TIM-3 перед введением.

Вариант осуществления 73. Способ лечения субъекта, имеющего рак, антагонистом TIM-3, включающий определение сывороточного титра растворимого TIM-3 у этого субъекта, и если сывороточный титр растворимого TIM-3 выше, чем у субъектов контрольной группы, введение этому субъекту терапевтически эффективного количества антагониста TIM-3, в котором антагонист TIM-3 представляет собой антитело, которое содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где: (i) тяжелая цепь включает CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 23, 35 и 46, соответственно, и легкая цепь включает CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 50, 52 и 54, соответственно; (ii) тяжелая цепь включает VH, содержащую SEQ ID NO: 18, и легкая цепь включает VL, содержащую SEQ ID NO: 19; или (iii) тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 186 или 187, и легкая цепь содержит SEQ ID NO: 190.

Вариант осуществления 74. Способ по варианту осуществления 73, в котором, если у субъекта сывороточный титр растворимого TIM-3, по меньшей мере, на 10% выше, чем у субъектов контрольной группы, этому субъекту вводят терапевтически эффективное количество антагониста TIM-3.

Вариант осуществления 75. Способ по варианту осуществления 73 или 74, в котором, если субъект имеет сывороточный титр растворимого TIM-3, который, по меньшей мере, на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% (двукратно) выше, чем у субъектов в контрольной группе, этому субъекту вводят терапевтически эффективное количество антагониста TIM-3.

Вариант осуществления 76. Способ по любому из вариантов осуществления 73-75, в котором, если субъект имеет сывороточный титр растворимого TIM-3, по меньшей мере, 2500 пг/мл (как определено, например, в способе, описанном в примерах), этому субъекту вводят терапевтически эффективное количество антагониста TIM-3.

Вариант осуществления 77. Способ по любому из вариантов осуществления 73-76, в котором, если субъект имеет сывороточный титр растворимого TIM-3, по меньшей мере, 3000 пг/мл (как определено, например, в способе, описанном в примерах), этому субъекту вводят терапевтически эффективное количество антагониста TIM-3.

Вариант осуществления 78. Способ по любому из вариантов осуществления 67-77, в котором растворимый TIM-3 является дифференциально сплайсированным растворимым TIM-3 и/или слущенным TIM-3.

Вариант осуществления 79. Способ по любому из вариантов осуществления 67-78, где рак представляет собой солидную опухоль.

Вариант осуществления 80. Способ по любому из вариантов осуществления 67-79, где рак представляет собой рак толстой кишки, почек или легких.

Вариант осуществления 81. Способ по любому из вариантов осуществления 67-80, в котором сывороточный титр растворимого TIM-3 у субъектов контрольной группы представляет собой среднее арифметическое или средний титр растворимого TIM-3, по меньшей мере, у 10, 50 или 100 субъектов.

Вариант осуществления 82. Способ по любому из вариантов осуществления 67-81, в котором TIM-3 антагонист представляет собой TIM-3 антитело.

Вариант осуществления 83. Способ лечения субъекта, имеющего рак, с помощью комбинации антагониста оси PD-1/PD-L1 и антагониста TIM-3, включающий введение субъекту, имеющему коэкспрессию PD-1 и TIM-3, по меньшей мере, на 5% CD8+ TIL, терапевтически эффективного количества комбинации антагониста оси PD-1/PD-L1 и антагониста TIM-3, в котором антагонист TIM-3 представляет собой антитело, которое содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь включает CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 23, 35 и 46, соответственно, и легкая цепь включает CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 50, 52 и 54, соответственно; (ii) тяжелая цепь включает VH, содержащую SEQ ID NO: 18, и легкая цепь включает VL, содержащую SEQ ID NO: 19; или (iii) тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 186 или 187, и легкая цепь содержит SEQ ID NO: 190; и где антагонист PD-1 представляет собой ниволумаб.

Вариант осуществления 84. Способ по варианту осуществления 83, в котором субъект имеет коэкспрессию PD-1 и TIM-3, по меньшей мере, на 10%, 20%, 30%, 40% CD8+ TIL.

Вариант осуществления 85. Способ лечения субъекта, имеющего рак, с помощью комбинации антагониста оси PD-1/PD-L1 и антагониста TIM-3, включающий определение частоты положительной экспрессии PD-1 на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (TIL) и частоты TIM-3-позитивных TIL субъекта, и если PD-1 и TIM-3 коэкспрессируются, по меньшей мере, на 5% CD8+ TIL субъекта, затем введение этому субъекту комбинации антагониста оси PD-1/PD-L1 и антагониста TIM-3, в котором антагонист TIM-3 представляет собой антитело, которое содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где: (i) тяжелая цепь включает CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 23, 35 и 46, соответственно, и легкая цепь включает CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 50, 52 и 54, соответственно; (ii) тяжелая цепь включает VH, содержащую SEQ ID NO: 18, и легкая цепь включает VL, содержащую SEQ ID NO: 19; или (iii) тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 186 или 187, и легкая цепь содержит SEQ ID NO: 190; и антагонист PD-1 представляет собой ниволумаб.

Вариант осуществления 86. Способ по варианту осуществления 85, в котором, если PD-1 и TIM-3 коэкспрессируются, по меньшей мере, на 10%, 20%, 30%, 40% CD8+ TIL субъекта, этому субъекту вво-

дят комбинацию антагониста оси PD-1/PD-L1 и антагониста TIM-3.

Вариант осуществления 87. Способ лечения субъекта, имеющего рак, антагонистом TIM-3, включающий введение субъекту, у которого процентное содержание CD8+ TIL выше на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70%, терапевтически эффективного количества антагониста TIM-3, в котором антагонист TIM-3 представляет собой антитело, которое содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь включает CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 23, 35 и 46, соответственно, и легкая цепь включает CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 50, 52 и 54, соответственно; (ii) тяжелая цепь включает VH, содержащую SEQ ID NO: 18, и легкая цепь включает VL, содержащую SEQ ID NO: 19; или (iii) тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 186 или 187, и легкая цепь содержит SEQ ID NO: 190.

Вариант осуществления 88. Способ лечения субъекта, имеющего рак, антагонистом TIM-3, включающий определение процентного содержания CD8+ TIL, которые являются TIM-3-позитивными, и если процентное содержание превышает 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70%, введение этому субъекту терапевтически эффективного количества антагониста TIM-3, в котором антагонист TIM-3 представляет собой антитело, которое содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где: (i) тяжелая цепь включает CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 23, 35 и 46, соответственно, и легкая цепь включает CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 50, 52 и 54, соответственно; (ii) тяжелая цепь включает VH, содержащую SEQ ID NO: 18, и легкая цепь включает VL, содержащую SEQ ID NO: 19; или (iii) тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 186 или 187, и легкая цепь содержит SEQ ID NO: 190.

Вариант осуществления 89. Способ лечения субъекта, имеющего рак, антагонистом TIM-3, включающий введение субъекту, имеющему процентное содержание дендритных клеток, макрофагов и естественных киллеров (NK), которые являются TIM-3-позитивными в TIL субъекта, терапевтически эффективного количества антагониста TIM-3, в котором процентное содержание выше, чем у субъектов контрольной группы, в котором антагонист TIM-3 представляет собой антитело, которое содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где: (i) тяжелая цепь включает CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 23, 35 и 46, соответственно, и легкая цепь включает CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 50, 52 и 54, соответственно; (ii) тяжелая цепь включает VH, содержащую SEQ ID NO: 18, и легкая цепь включает VL, содержащую SEQ ID NO: 19; или (iii) тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 186 или 187, и легкая цепь содержит SEQ ID NO: 190.

Вариант осуществления 90. Способ лечения субъекта, имеющего рак, антагонистом TIM-3, включающий определение у субъекта процентного содержания дендритных клеток, макрофагов и естественных киллеров (NK), которые являются TIM-3-позитивными в TIL субъекта, и если процентное содержание выше, чем у субъектов контрольной группы, введение этому субъекту терапевтически эффективного количества антагониста TIM-3, в котором антагонист TIM-3 представляет собой антитело, которое содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где: (i) тяжелая цепь включает CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 23, 35 и 46, соответственно, и легкая цепь включает CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 50, 52 и 54, соответственно; (ii) тяжелая цепь включает VH, содержащую SEQ ID NO: 18, и легкая цепь включает VL, содержащую SEQ ID NO: 19; или (iii) тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 186 или 187, и легкая цепь содержит SEQ ID NO: 190.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1А и 1В показаны частоты TIM3+ CD4+ Т-клеток (фиг. 1А) и TIM3+ CD8+ Т-клеток (фиг. 1В) в периферической крови здоровых людей ("В норме") и больных раком (то есть толстой кишки, почки или легких). Частоты показаны в процентах от общего количества CD4+ Т-клеток или CD8+ Т-клеток. Каждый кружок представляет отдельного пациента, а среднее значение для каждой из групп показано горизонтальной линией.

На фиг. 2А-2Е показаны частоты CD4+ Т-клеток и CD8+ Т-клеток, которые экспрессируют TIM3 и/или PD-1 в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (TIL), выделенных от различных больных раком (то есть толстой кишки, почки или легкого). Частоты TIM3+ CD4+ и TIM3+ CD8+ Т-клеток показаны на фиг. 2А и 2В, соответственно. На фиг. 2А и 2В частоты клеток TIM3+ показаны в виде процентного содержания от общего количества CD4+ и CD8+ Т-клеток в TIL, соответственно. Частоты TIM3+ CD4+ и TIM3+ CD8+ Т-клеток, которые также экспрессируют PD-1 в TIL, показаны на фиг. 2С и 2D, соответственно. На фиг. 2С и 2D частоты клеток PD-1+ показаны в процентах от TIM3+ CD4+ и TIM3+ CD8+ Т-клеток в TIL соответственно. На фиг. 2Е показано сравнение экспрессии PD-1 на CD8+ Т-клетках в TIL от всех больных раком с низкими частотами TIM3+ CD8+ Т-клеток (<8%) (левый столбец) и высокими частотами TIM3+ CD8+ Т-клеток (правый столбец). Частоты экспрессии позитивного PD-1 представлены в процентах от TIM3+ CD8+ Т-клеток. Показанное значение Р было рассчитано с использованием критерия Манна-Уитни.

На фиг. 3А-3С показаны частоты различных субпопуляций Т-клеток, которые экспрессируют TIM3 в TIL, от различных типами рака: почки, легкого, толстой кишки, печени, яичников, желудка, матки или желудочно-кишечного тракта. На фиг. 3А предоставлена стратегия гейтирования для идентификации различных субпопуляций CD4+ и CD8+ Т-клеток: наивных (CCR7+ CD45RO-), центральной памяти (CCR7+ CD45RO+), эффекторной памяти (CCR7-CD45RO+) и эффектора (CCR7-CD45RO-). На

фиг. 3В показаны частоты различных субпопуляций CD4⁺ (верхняя панель) и CD8⁺ (нижняя панель) Т-клеток, которые экспрессируют TIM3 в TIL (n=27) от больных различными типами рака. Показанные частоты представляют собой процентное содержание клеток TIM3⁺ в CD4⁺ или CD8⁺ субпопуляциях Т-клеток, описанных выше. На фиг. 3С показано сравнение частот клеток TIM3⁺ в различных CD4⁺ или CD8⁺ субпопуляциях Т-клеток между TIL и соответствующей кровью.

На фиг. 4А и 4В показаны частоты CD8⁺ Т-клеток, которые экспрессируют TIM3 и/или PD-1 в TIL от больных различными типами рака (то есть раком почки, толстой кишки, матки или легкого). На фиг. 4А показаны частоты CD8⁺ Т-клеток, которые: (i) экспрессируют только PD-1 (более светлый оттенок серого), (ii) экспрессируют только TIM3 (более темный оттенок серого), и (iii) экспрессируют как PD-1, так и TIM3 (черный). Ось X представляет отдельных больных раком. На фиг. 4В показаны определенные анализом методом проточной цитометрии частоты CD8⁺ (левая панель) и CD4⁺ (правая панель) Т-клеток, которые экспрессируют: (i) только PD-1 (верхний левый квадрант в каждой панели), (ii) только TIM3 (нижний правый квадрант в каждой панели), и (iii) оба PD-1 и TIM3 (верхний правый квадрант в каждой панели).

На фиг. 5А и 5В показаны частоты различных миелоидных клеток (фиг. 5А) и NK-клеток (фиг. 5В) в TIL от больных различными типами рака, которые экспрессируют TIM3. На фиг. 5А частоты: (i) TIM3⁺ CD15⁺ гранулоцитов, (ii) TIM3⁺ плазмоцитоидных дендритных клеток (pDCs), (iii) TIM3⁺ миелоидных дендритных клеток (mDCs) и (iv) TIM3⁺ моноцитов/макрофагов (CD14⁺ CD64⁺) в TIL от 10 больных раком. На фиг. 5В показаны частоты клеток TIM3⁺ CD16⁺ CD56⁺⁺ и CD16⁺ CD56⁺ CD3⁻ NK в TIL от 10 больных раком.

На фиг. 6А и 6В показан уровень растворимого белка TIM3 в сыворотке здоровых людей ("в норме") и больных раком (толстой кишки, почки и легкого). На фиг. 6А показаны данные для каждого из доноров. На фиг. 6В показаны те же данные, что и на диаграмме. Уровни белка TIM3 измеряли с помощью ELISA с использованием сыворотки от разных пациентов (n=20). Символ "*****" над точками данных показывает статистически значимое различие (p<0.0001) между здоровыми пациентами и больными раком. Символ "***" над точками данных указывает на статистически значимое различие (p<0.01) между здоровыми пациентами и больными раком. Значения p рассчитывали с использованием критерия Манна-Уитни.

Подробное описание изобретения

Определения.

Для того чтобы настоящее описание было более понятным, сначала определяются конкретные термины. Дополнительные определения приведены в подробном описании.

Следует отметить, что под термином "нуклеотидная последовательность" понимают одну или более нуклеотидных последовательностей. Как таковые, термины "один или более" и "по меньшей мере один" могут использоваться здесь взаимозаменяемо.

Кроме того, "и/или" при использовании в настоящем документе следует понимать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных отличительных признаков или компонентов с другим или без него. Таким образом, термин "и/или", используемый в выражении, таком как "А и/или В", предназначен для включения "А и В", "А или В", "А" (отдельно) и "В" (отдельно). Аналогично, термин "и/или", используемый в таком выражении, как "А, В и/или С", предназначен для охвата каждого из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно) и С (отдельно).

Понятно, что везде, где аспекты описаны в данном документе с формулировкой "содержащий", также обеспечиваются аналогичные аспекты, описанные в терминах "состоящий из" и/или "состоящий по существу из".

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в области техники, к которой относится это раскрытие. Например, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; и Oxford Dictionary Of Biochemistry and Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, обеспечивают специалиста общим словарем многих терминов, используемых в этом раскрытии.

Единицы, префиксы и символы обозначаются в форме, принятой согласно Международной системе единиц СИ (Système International de Unites (SI)). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон Аминокислотные последовательности записываются слева направо в ориентации аминокислот. Если не указано иное, нуклеотидные последовательности пишутся слева направо в 5'-3' ориентации. Заголовки, представленные в данном документе, не являются ограничениями различных аспектов раскрытия, которые могут быть получены путем ссылки на описание в целом. Соответственно, термины, определенные непосредственно ниже, более полно определены посредством ссылки на описание во всей его полноте.

Термин "около" используется здесь для обозначения приблизительно, приближенно, примерно или ориентировочно. Когда термин "около" используется в сочетании с числовым диапазоном, он изменяет этот диапазон, расширяя границы выше и ниже указанных числовых значений. Как правило, термин

"около" может изменять числовое значение выше и ниже заявленного значения с отклонением, например, на 10 процентов, вверх или вниз (выше или ниже).

Используемый здесь термин "белок 3, содержащий домены Т-клеточного иммуноглобулина и муцина", "TIM3" или "TIM-3" относится к рецептору, который является членом семейства белков Т-клеточного иммуноглобулина и домена муцина (TIM). Первичный лиганд для TIM3 включает фосфатидилсерин (TIM3-L). TIM3 также называют геном клеточного рецептора 2 вируса гепатита А (HAVCR2), рецептором 3 муцинового иммуноглобулина Т-клеток, TIM-3, TIMD3, TIMD-3, молекулой повреждения почек-3, KIM-3 и CD366. Термин "TIM3" включает любые варианты или изоформы TIM3, которые естественным образом экспрессируются клетками. Соответственно, антитела, описанные здесь, могут перекрестно реагировать с TIM3 видов, отличных от человека (например, TIM3 *Synomolgus* (яванского макака)). Альтернативно, антитела могут быть специфичными для человеческого TIM3 и не проявлять перекрестной реактивности с другими видами. TIM3 или любые его варианты и изоформы либо могут быть выделены из клеток или тканей, которые их естественным образом экспрессируют или могут быть получены рекомбинантным способом с использованием методик, хорошо известных в данной области техники и/или описанных в настоящем документе.

Были идентифицированы две изоформы человеческого TIM3. Изоформа 1 (номер доступа NP_116171; SEQ ID NO: 194) состоит из 301 аминокислоты и представляет собой каноническую последовательность. Изоформа 2 (номер доступа AAH20843; SEQ ID NO: 195) состоит из 142 аминокислот и является растворимой. В нем отсутствуют аминокислотные остатки 143-301, которые кодируют трансмембранный домен, цитоплазматический домен и часть внеклеточного домена TIM3. Аминокислотные остатки 132-142 также отличаются от канонической последовательности, описанной выше. Ниже приведены аминокислотные последовательности двух известных человеческих изоформ TIM3:

(А) изоформа 1 TIM3 человека (номер доступа NP_116171; SEQ ID NO: 194; кодируется нуклеотидной последовательностью, имеющей номер доступа NM_032782.4; SEQ ID NO: 196):

MFSHLRPFDCVLLLLLLLLLRLSSEVEYRAEVLGQAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWKGKACPVFECGNVLRDTERDVNYW
TSRYWLNGLDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAPFRMLTTRG
HGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIGIYIGAGICAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKI
QNLSLISLANLPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIENVYEEVEEPNEYCYVSSRQQPSQPLGCRFAMP

(В) изоформа 2 TIM3 человека (номер доступа AAH20843; SEQ ID NO: 195; кодируется нуклеотидной последовательностью, имеющей номер доступа BC020843.1; SEQ ID NO: 197):

MFSHLRPFDCVLLLLLLLLLRLSSEVEYRAEVLGQAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWKGKACPVFECGNVLRDTERDVNYW
TSRYWLNGLDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNKLVIKPGEWTFACHLYE

Сигнальная последовательность изоформ 1 и 2 соответствует аминокислотам 1-21 (подчеркнуто). Таким образом, зрелые изоформы 1 и 2 состоят из аминокислот от 22 до 301 или 142, соответственно. Внеклеточный домен зрелого TIM3 человека состоит из аминокислот 22-202 SEQ ID NO: 194 и имеет аминокислотную последовательность:

SEVEYRAEVLGQAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWKGKACPVFECGNVLRDTERDVNYWTSRYWLNGLDFRKGDVSLTIEN
VTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAPFRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQIS
TLANELRDSRLANDLRDSGATIRIG (SEQ ID NO: 198).

Белок TIM3 *Synomolgus* состоит из следующей аминокислотной последовательности (включая сигнальную последовательность):

MFSHLRPFDCVLLLLLLLLLRLSSEVEYIAEVLGQAYLPCSYTPAPPGNLVPVCWKGKACPVFDCSNVLRDENRDVNDR
TSGRYWLKGFDFHKGDVSLTIENVTLADSGVYCCRIQIPGIMNDEKHNKLVVVKPAKVTPAPTLQRDLTSAFPRMLTT
GEGPAETQTPGSLPDVNLTIFFTLTNELRDSGATIRTAIYIAAGISAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKTQNLSLIS
LANIPPSGLANAVAEGIRSEENIYTI EEDVYEEVEEPNEYCYVSSGQQPSQPLGCRFAMP (SEQ ID NO: 199).

Термин "антагонист TIM3" или "антагонист против TIM3" относится ко всем антагонистам, которые связываются с человеческим белком TIM3 или его лигандом или нуклеиновой кислотой, кодирующей человеческий TIM3 или его лиганд, соответственно, подавляют или ингибируют активность человеческого TIM3. Такой антагонист может представлять собой пептид, нуклеиновую кислоту или соединение. Более конкретно, антагонист может представлять собой антисмысловый олигонуклеотид, мiРНК, шРНК, микроРНК, дцРНК, аптамер, ПНК (пептидо-нуклеиновая кислота), нацеленный на человеческий TIM3 или вектор, включающий его. В некоторых вариантах осуществления антагонист может быть антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые специфически связываются с человеческим TIM3 и подавляют или ингибируют активность человеческого TIM3. Термин "антитело" или "антитела" относится в некоторых вариантах осуществления к белку, содержащему, по меньшей мере, две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, взаимосвязанные дисульфидными связями. Каждая тяжелая цепь состоит из варибельной области тяжелой цепи (сокращенно обозначенной здесь как VH) и константной области

тяжелой цепи (сокращенно обозначенной здесь как CH). В некоторых антителах, например, во встречающихся в природе IgG антителах, константная область тяжелой цепи состоит из шарнирного участка и трех доменов, CH1, CH2 и CH3. В некоторых антителах, например во встречающихся в природе IgG антителах, каждая легкая цепь состоит из вариательной области легкой цепи (сокращенно обозначенной здесь как VL) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена (сокращенно обозначенной здесь как CL). Области VH и VL могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые областями, определяющими комплементарность (CDR), перемежающимися с областями, которые являются более консервативными, называемыми каркасными областями (FR). Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца до карбоксиконца в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Вариательные области тяжелой и легкой цепей содержат домен связывания, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулинов с тканями или факторами хозяина, включающими различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) классической системы комплемента. Тяжелая цепь может иметь C-концевой лизин или нет. Если не указано иное, аминокислоты в вариательных областях пронумерованы с использованием системы нумерации Kabat, а аминокислоты в константных областях пронумерованы с использованием системы EU. "Антитело IgG", например, антитело IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека, как используется в данном описании, имеет в некоторых вариантах осуществления структуру встречающегося в природе антитела IgG, то есть имеет одинаковое количество тяжелых и легких цепей и дисульфидные связи, как встречающееся в природе антитело IgG того же подкласса. Например, анти-TIM3 IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 антитело состоит из двух тяжелых цепей (HC) и двух легких цепей (LC), в которых две тяжелые цепи и легкие цепи связаны одинаковым числом и расположением дисульфидных мостиков, которые встречаются в природных антителах IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, соответственно (если антитело не было подвергнуто мутации для модификации дисульфидных мостиков).

Имуноглобулин может быть из любого из широко известных изотипов, включая, но не ограничиваясь этим, IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Изотип IgG подразделяется на подклассы определенных видов: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 у людей и IgG1, IgG2a, IgG2b и IgG3 у мышей. В определенных вариантах осуществления анти-TIM3-антитела, описанные здесь, имеют подтип IgG1. Иммуноглобулины, например, IgG1, существуют в нескольких аллотипах, которые отличаются друг от друга не более чем несколькими аминокислотами. "Антитело" включает, в качестве примера, как встречающиеся в природе, так и не встречающиеся в природе антитела; моноклональные и поликлональные антитела; химерные и гуманизированные антитела; человеческие и нечеловеческие антитела и полностью синтетические антитела.

Термин "антигенсвязывающая часть" антитела (также называемая "антигенсвязывающий фрагмент") в использованном здесь значении обозначает один или более фрагментов антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном (например, TIM3 человека). Было показано, что антигенсвязывающую функцию антитела могут выполнять фрагменты непроцессированного антитела. Примеры связывающих фрагментов, входящих в определение термина "антигенсвязывающая часть" антитела, например, TIM3 антитела, описанного здесь, включают: (i) Fab-фрагмент (фрагмент расщепления папаином) или аналогичный моновалентный фрагмент, состоящий из VL, VH, CL и CH1 доменов; (ii) F(ab')₂-фрагмент (фрагмент расщепления пепсином) или аналогичный двухвалентный фрагмент, включающий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) Fd-фрагмент, состоящий из VH и CH1 доменов; (iv) Fv-фрагмент, состоящий из VL и VH доменов одного плеча антитела; (v) фрагмент dAb (Ward et al., Nature 341:544-546 (1989)), состоящий из VH домена; (vi) выделенную область, определяющую комплементарность (CDR) и (vii) комбинацию двух или более изолированных CDR, которые могут быть необязательно соединены синтетическим линкером. Кроме того, хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодированы разными генами, они могут быть объединены рекомбинантными методами с использованием синтетического линкера, который позволяет получить одиночную белковую цепь, в которой VL и VH области спариваются с образованием одновалентных молекул (известных как одноцепочечный Fv-фрагмент (scFv)); см., например, Bird et al., Science 242:423-426 (1988); и Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883 (1988)). Такие одноцепочечные антитела также входят в определение термина "антигенсвязывающая часть" антитела. Указанные фрагменты антител получают общепринятыми методами, известными специалистам в данной области, и эти фрагменты исследуют в отношении их пригодности таким же образом, как интактные антитела. Антигенсвязывающие части могут быть получены методами рекомбинантной ДНК или ферментативным или химическим расщеплением интактных иммуноглобулинов. Термин "моноклональное антитело", в использованном в данном документе значении, относится к антителу из популяции по существу гомогенных антител, то есть отдельные антитела, содержащиеся в популяции, по существу сходны и связывают один и тот же эпитоп(ы) (например, антитела проявляют специфичность и аффинность единичного связывания), за исключением возможных вариантов, которые могут возникнуть в процессе производства моноклонального антитела, такие варианты обычно присутствуют в незначительных количествах. Определение "моноклональный" указывает на характер антитела, получаемого из по существу гомогенной популяции антител, и

его не следует истолковывать как требующее получения антитела каким-либо конкретным способом. Термин "человеческое моноклональное антитело" относится к антителу из популяции по существу гомогенных антител, которое проявляет(-ют) специфичность единичного связывания, и которое имеет переменные и необязательные константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. В некоторых вариантах осуществления моноклональные антитела человека продуцируются гибридомой, которая включает В-клетку, полученную от трансгенного животного, не являющегося человеком, например, трансгенной мыши, имеющего геном, содержащий трансген тяжелой цепи человека и трансген легкой цепи, слитую с иммортализованной клеткой.

Термин "рекомбинантное антитело человека", в использованном в данном документе значении, включает все антитела человека, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными способами, такие как (а) антитела, выделенные у животного (например, мыши), которое является трансгенным или трансхромосомным для генов иммуноглобулина человека или полученной из них гибридомы, (b) антитела, выделенные из клетки-хозяина, трансформированной для экспрессии антитела, например, из трансфектомы, (с) антитела, выделенные из рекомбинантной комбинаторной библиотеки антител человека, и (d) антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любыми другими методиками, которые включают сплайсинг последовательностей генов иммуноглобулинов человека с другими последовательностями ДНК.

Такие рекомбинантные человеческие антитела содержат переменные и константные области на основе определенных последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека, которые кодируются генами зародышевой линии, но включают последующие перестройки и мутации, которые возникают, например, во время созревания антитела. Как известно в данной области (см., например, Lonberg (2005) *Nature Biotech.* 23(9): 1117-1125), переменная область содержит антигенсвязывающий домен, который кодируется различными генами, которые перестраиваются с образованием антитела, специфичного для чужеродного антигена. В дополнение к перегруппировке переменная область может быть дополнительно модифицирована путем множественных изменений одной аминокислоты (называемых соматической мутацией или гипермутацией) для увеличения аффинности антитела к чужеродному антигену. Константная область будет изменяться при дальнейшей реакции на антиген (то есть переключение изотипа). Следовательно, перегруппированные и соматически мутированные молекулы нуклеиновой кислоты, которые кодируют полипептиды легкой цепи и тяжелой цепи иммуноглобулина в ответ на антиген, не могут иметь идентичность последовательности с исходными молекулами нуклеиновой кислоты, но вместо этого будут по существу идентичными или сходными (т.е. иметь, по меньшей мере, 80% идентичности).

Термин "человеческое" антитело (HuMAb) относится к антителу, имеющему переменные области, в которых как каркасные области, так и CDR области получены из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Кроме того, если антитело содержит константную область, константная область также получена из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Анти-Т1М3 антитела, описанные в данном документе, могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (например, мутации, введенные при помощи неспецифического или сайт-специфического мутагена *in vitro* или соматической мутации *in vivo*). Однако термин "антитело человека", используемый в данном документе, не предназначен для включения антител, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии другого вида млекопитающих, таких как мышь, были привиты на каркасные последовательности человека. Термины "человеческие" антитела и "полностью человеческие" антитела используются как синонимы.

Термин "гуманизированное" антитело относится к антителу, в котором некоторые, большинство или все аминокислоты вне доменов CDR антитела, не принадлежащего человеку, заменены соответствующими аминокислотами, полученными из иммуноглобулинов человека. В некоторых вариантах осуществления гуманизированной формы антитела, некоторые, большинство или все аминокислоты вне доменов CDR были заменены аминокислотами из иммуноглобулинов человека, тогда как некоторые, большинство или все аминокислоты в одной или нескольких областях CDR являются неизменными. Небольшие добавления, делеции, вставки, замены или модификации аминокислот допустимы в том случае, если они не отменяют способность антитела связываться с конкретным антигеном. "Гуманизированное" антитело сохраняет антигенную специфичность, сходную со специфичностью исходного антитела. Термин "химерное антитело" относится к антителу, в котором переменные области получены из одного вида, а константные области получены из другого вида, такого как антитело, в котором переменные области получены из антитела мыши, и константные области получены от антитела человека.

Используемый здесь термин "изотип" относится к классу антител (например, антитело IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE), которые кодируются генами константной области тяжелой цепи.

Термин "аллотип" относится к встречающимся в природе вариантам в пределах определенной группы изотипов, причем эти варианты отличаются несколькими аминокислотами (см., например, Jefféris et al. (2009) *mAbs* 1:1). Анти-Т1М3 антитела, описанные здесь, могут иметь любой аллотип. Используемые здесь антитела, называемые как изотип "IgG1f", "IgG1.1f" или "IgG1.3f", представляют собой анти-

тела IgG1, IgG1.1 без эффектора и IgG1.3 без эффектора, соответственно, аллотипа "I", т.е. имеющие 214R, 356E и 358M в соответствии с индексом EU, как в Kabat, как показано, например, в SEQ ID NO: 123.

Фразы "антитело, распознающее антиген" и "антитело, специфичное к антигену" используются здесь взаимозаменяемо с термином "антитело, которое специфически связывается с антигеном".

Термин "выделенное антитело", в контексте данного документа, предназначен для обозначения антитела, которое по существу не содержит других белков и клеточного материала.

"Fc-рецептор" или "FcR" представляет собой рецептор, который связывается с Fc-областью иммуноглобулина. FcR, которые связываются с антителом IgG, включают рецепторы семейства FcγR, включая аллельные варианты и альтернативно сплайсированные формы этих рецепторов. Семейство FcγR состоит из трех активирующих (FcγRI, FcγRII и FcγRIII у мышей; FcγRIA, FcγRII и FcγRIII у людей) и одного ингибирующего (FcγRIIIb) рецептора. Различные свойства человеческого FcγR известны в данной области. Большинство врожденных типов эффекторных клеток коэкспрессируют один или более активирующих FcγR и ингибирующий FcγRIIIb, в то время как природные клетки-киллеры (NK) избирательно экспрессируют один активирующий рецептор Fc (FcγRIII у мышей и FcγRIIIa у людей), но не ингибирующий FcγRIIIb у мышей и людей. Человеческий IgG1 связывается с большинством человеческих Fc-рецепторов и считается эквивалентным мышинному IgG2a в отношении типов активирующих Fc-рецепторов, с которыми он связывается.

"Fc-область" (фрагмент кристаллизующейся области) или "домен Fc" или "Fc" относится к C-концевой области тяжелой цепи антитела, которая опосредует связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая связывание с рецепторами Fc, расположенными на различных клетках иммунной системы (например, эффекторных клетках) или на первом компоненте (C1q) классической системы комплемента. Таким образом, Fc-область содержит константную область антитела, исключая первый домен константной области иммуноглобулина (например, CH1 или CL). В изотипах антитела IgG, IgA и IgD область Fc содержит два идентичных фрагмента белка, полученных из второго (CH2) и третьего (CH3) константных доменов двух тяжелых цепей антитела; Fc-области IgM и IgE содержат три константных домена тяжелой цепи (домены CH 2-4) в каждой полипептидной цепи. Для IgG Fc-область содержит иммуноглобулиновые домены CH2 и CH3 и шарнирный участок между доменами CH1 и CH2. Хотя определение границ Fc-области тяжелой цепи иммуноглобулина может варьироваться, как определено в настоящем документе, Fc-область тяжелой цепи человеческого IgG определяется как протяженная от аминокислотного остатка D221 для IgG1, V222 для IgG2, L221 для IgG3 и P224 для IgG4 к карбокси-концу тяжелой цепи, в которой нумерация соответствует индексу EU, как в Kabat.

Домен CH2 Fc-области человеческого IgG находится от аминокислоты 237 до аминокислоты 340, и домен CH3 расположен на C-концевой стороне домена CH2 в Fc-области, то есть он находится от аминокислоты 341 до аминокислоты 447 или 446 (если C-концевой остаток лизина отсутствует) или 445 (если C-концевой остаток глицина и лизин отсутствуют) IgG. В контексте данного документа Fc-область может представлять собой нативную последовательность Fc, включая любой аллотипичный вариант или вариант Fc (например, не встречающийся в природе Fc). Fc также может относиться к этой области изолированно или в контексте Fc-содержащего белкового полипептида, такого как "связывающий белок, содержащий Fc-область", также упоминаемого как "Fc-белок слияния" (например, антитело или иммуноадгезия).

"Fc-область с нативной последовательностью" или "Fc с нативной последовательностью" включает аминокислотную последовательность, которая идентична аминокислотной последовательности Fc-области, встречающейся в природе. Fc-области человека с нативной последовательностью включают Fc-область человеческого IgG1 с нативной последовательностью; Fc-область человеческого IgG2 с нативной последовательностью; Fc-область человеческого IgG3 с нативной последовательностью; и Fc-область человеческого IgG4 с нативной последовательностью, а также их встречающиеся в природе варианты. Fc с нативной последовательностью включает различные аллотипы Fcs (см., например, Jefferis et al. (2009) mAbs 1:1).

Используемый здесь термин "встречающийся в природе" применительно к объекту относится к тому факту, что объект может быть найден в природе. Например, полипептидная или полинуклеотидная последовательность, присутствующая в организме (включая вирусы), которая может быть выделена из источника в природе и которая не была преднамеренно изменена человеком в лаборатории, встречается в природе. "Полипептид" относится к цепи, содержащей, по меньшей мере, два последовательно связанных аминокислотных остатка без верхнего предела длины цепи. Один или более аминокислотных остатков в белке могут содержать модификацию, такую как, но не ограничиваясь этим, гликозилирование, фосфорилирование или образование дисульфидной связи. "Белок" может содержать один или более полипептидов.

"Консервативные аминокислотные замены" относятся к заменам аминокислотного остатка на аминокислотный остаток, имеющий сходную боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, имеющих сходные боковые цепи, были определены в данной области. Эти семейства включают аминокислоты с

основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), кислотные боковые цепи (например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженные полярные боковые цепи (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин, триптофан), неполярные боковые цепи (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин), бета-разветвленные боковые цепи (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматические боковые цепи (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин). В некоторых вариантах осуществления определенной заменимой аминокислотный остаток в анти-ТМЗ антители заменяется другим аминокислотным остатком из того же семейства боковых цепей. Способы идентификации нуклеотидных и аминокислотных консервативных замен, которые не устраняют связывание антигена, хорошо известны в данной области (см., например, Brummell et al., *Biochem.* 32: 1180-1187 (1993); Kobayashi et al., *Protein Eng.* 12(10):879-884 (1999); и Burks et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:412-417 (1997)). Для полипептидов термин "значительная степень гомологии" указывает на то, что два полипептида или их обозначенные последовательности, при оптимальном выравнивании и сравнении, являются идентичными с соответствующими аминокислотными вставками или делециями, по меньшей мере, на 80% аминокислот, по меньшей мере, на 90-95% или, по меньшей мере, на 98-99,5% аминокислот.

Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией от числа идентичных позиций, общих для последовательностей (то есть % гомологии = число идентичных позиций / общее число позиций \times 100), принимая во внимание число гэпов и длину каждого гэпа, которые необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями может быть выполнено с использованием математического алгоритма, как описано в неограничивающих примерах ниже.

Используемый здесь термин "вектор" предназначен для обозначения молекулы нуклеиновой кислоты, способной транспортировать другую нуклеиновую кислоту, с которой она связана. Один тип вектора представляет собой "плазмиду", которая относится к кольцевой двухцепочечной петле ДНК, в которую могут быть лигированы дополнительные сегменты ДНК. Другим типом вектора является вирусный вектор, в котором дополнительные сегменты ДНК могут быть лигированы в вирусный геном. Некоторые векторы способны к автономной репликации в клетке-хозяине, в которую они интродуцированы (например, бактериальные векторы, имеющие бактериальную точку начала репликации, и эпизомные векторы млекопитающих). Другие векторы (например, неэписомные векторы млекопитающих) могут быть интегрированы в геном клетки-хозяина введением в клетку-хозяин и вследствие этого реплицируются вместе с геномом хозяина. Более того, определенные векторы могут направлять экспрессию генов, с которыми они оперативно связаны. Такие векторы называются в контексте заявки "рекомбинантные экспрессирующие векторы" (или просто "экспрессирующие векторы"). В основном, экспрессирующие векторы для использования в способах с применением рекомбинантной ДНК часто находятся в форме плазмид. В настоящем описании "плазида" и "вектор" могут быть использованы взаимозаменяемо, поскольку плазида является наиболее часто применяемой формой вектора. Однако также включены другие формы экспрессирующих векторов, такие как вирусные векторы (например, репликационнодефектные ретровирусы, аденовирусы и аденоассоциированные вирусы), которые выполняют эквивалентные функции.

Термин "иммунный ответ" является таким, как понимается в данной области техники, и обычно относится к биологическому ответу у позвоночного на чужеродные или аномальные, например, раковые клетки, который защищает организм от этих агентов и болезней, вызванных ими. Иммунный ответ опосредуется действием одной или более клеток иммунной системы (например, Т-лимфоцита, В-лимфоцита, естественной клетки-киллера (NK), макрофага, эозинофила, тучной клетки, дендритной клетки или нейтрофила) и растворимых макромолекул, вырабатываемых любой из этих клеток или печенью (включая антитела, цитокины и комплемент), что приводит к селективному нацеливанию, связыванию, повреждению, уничтожению и/или удалению из тела позвоночных патогенных микроорганизмов, клеток или тканей, инфицированных патогенами, раковыми или другими аномальными клетками или, в случаях аутоиммунитета или патологического воспаления, нормальных клеток или тканей человека. Иммунная реакция включает, например, активацию или ингибирование Т-клетки, например, эффекторной Т-клетки, Th-клетки, CD4+ клетки, CD8+ Т-клетки или Treg-клетки или активацию или ингибирование любой другой клетки иммунной системы, например, NK-клетки.

"Иммуномодулятор" или "иммунорегулятор" относится к агенту, например, агенту, нацеленному на компонент сигнального пути, который может быть вовлечен в модуляцию, регуляцию или модификацию иммунного ответа. "Модулирующий", "регулирующий" или "модифицирующий" иммунный ответ относится к любому изменению в клетке иммунной системы или в активности такой клетки (например, эффекторной Т-клетке, такой как Th1-клетка). Такая модуляция включает стимуляцию или подавление иммунной системы, что может проявляться увеличением или уменьшением числа различных типов клеток, увеличением или уменьшением активности этих клеток или любыми другими изменениями, которые могут происходить в иммунной системе. Были идентифицированы как ингибиторные, так и стимулирующие иммуномодуляторы, некоторые из которых могут иметь улучшенную функцию в микроокружении опухоли. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор нацелен на молекулу на поверхности Т-клетки. "Иммуномодулирующая мишень" или "иммунорегуляторная мишень" представляет со-

бой молекулу, например, молекулу клеточной поверхности, которая является мишенью для связывания, и чья активность изменяется в результате связывания вещества, агента, фрагмента, соединения или молекулы. Иммуномодулирующие мишени включают, например, рецепторы на поверхности клетки ("иммуномодулирующие рецепторы") и лиганды рецептора ("иммуномодулирующие лиганды").

"Иммунотерапия" относится к лечению субъекта, страдающего от или подвергающегося риску заражения или рецидива заболевания, способом, включающим индукцию, усиление, подавление или иную модификацию иммунной системы или иммунного ответа. "Иммуностимулирующая терапия" или "иммуностимуляторная терапия" относится к терапии, которая приводит к повышению (индукции или усилению) иммунного ответа у субъекта, например, для лечения рака.

Термин "Т-эффекторные" ("Teff") клетки относится к Т-клеткам (например, CD4+ и CD8+ Т-клеткам) с цитолитической активностью, а также к клеткам Т-хелперам (Th), например, клеткам Th1, клетки которых секретируют цитокины и активируют и направляют другие, иммунные клетки, но не включают регуляторные Т-клетки (клетки Treg). Определенные анти-ТІМ3 антитела, описанные здесь, активируют клетки Teff, например, CD4+ и CD8+ Teff клетки и клетки Th1.

Повышенная способность стимулировать иммунный ответ или иммунную систему может быть результатом повышенной агонистической активности Т-клеточных костимулирующих рецепторов и/или повышенной антагонистической активности ингибирующих рецепторов. Повышенная способность стимулировать иммунный ответ или иммунную систему может отражаться в кратном увеличении EC₅₀ или максимального уровня активности в анализе, который измеряет иммунный ответ, например, анализе, который измеряет изменения в высвобождении цитокинов или хемокинов, цитолитической активности (определяется непосредственно на клетках-мишенях или опосредованно через обнаружение CD107a или гранзимов) и пролиферации. Способность стимулировать иммунный ответ или активность иммунной системы может быть повышена, по меньшей мере, на 10%, 30%, 50%, 75%, в 2 раза, в 3 раза, в 5 раз или более.

Используемый здесь термин "связанный" относится к ассоциации двух или более молекул. Связь может быть ковалентной или нековалентной. Связь также может быть генетической (то есть рекомбинантно слитой). Такие связи могут быть достигнуты с использованием широкого спектра известных в данной области методик, таких как химическая конъюгация и получение рекомбинантного белка.

Используемый здесь термин "введение" относится к физическому введению композиции, содержащей терапевтический агент, субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Различные способы введения анти-ТІМ3 антител, описанных здесь, включают внутривенный, внутрибрюшинный, внутримышечный, подкожный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии. Фраза "парентеральное введение" в контексте настоящего описания означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает, без ограничения, внутривенную, внутрибрюшинную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрилимфатическую, внутриочаговую, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрасуставную инъекцию и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. Альтернативно, антитело, описанное здесь, может быть введено непарентеральным путем, таким как местный, эпидермальный или слизистый путь введения, например, интраназально, перорально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. Введение также может быть выполнено, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или нескольких продолжительных периодов.

Используемый здесь термин "опосредованный Т-клетками ответ" относится к ответу, опосредованному Т-клетками, включая эффекторные Т-клетки (например, клетки CD8+) и клетки Т-хелперы (например, клетки CD4+). Ответы, опосредованные Т-клетками, включают, например, цитотоксичность и пролиферацию Т-клеток.

Используемый здесь термин "ответ цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL)" относится к иммунному ответу, индуцированному цитотоксическими Т-клетками. Ответы CTL опосредуются в основном CD8+ Т-клетками.

Используемые здесь термины "ингибирует" или "блокирует" (например, относящиеся к ингибированию/блокированию связывания лиганда ТІМ3 ("ТІМ3-L") с ТІМ3 на клетках) используются взаимозаменяемо и охватывают как частичное, так и полное ингибирование/блокирование. В некоторых вариантах осуществления анти-ТІМ3 антитело ингибирует связывание ТІМ3-L с ТІМ3, по меньшей мере, на 50%, например, около 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% или 100%, что определяется, например, как описано далее. В некоторых вариантах осуществления анти-ТІМ3 антитело ингибирует связывание ТІМ3-L с ТІМ3 не более чем на 50%, например, примерно на 40%, 30%, 20%, 10%, 5% или 1%, что определяется, например, как далее описано здесь.

Используемое здесь выражение "ингибирует рост опухоли" включает любое измеримое уменьшение роста опухоли, например, ингибирование роста опухоли, по меньшей мере, на 10%, например, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50%, по меньшей мере, на 60%, по меньшей мере, на 70%, по меньшей мере, на 80%, по меньшей мере, на

90%, по меньшей мере, на 99% или 100%. Используемый здесь термин "рак" относится к широкой группе заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. Нерегулируемое деление клеток может привести к образованию злокачественных опухолей или клеток, которые проникают в соседние ткани и могут метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровоток. "Рак" или "раковая ткань" может включать опухоль.

Используемый здесь термин "опухоль" относится к любой массе ткани, являющейся результатом чрезмерного роста или пролиферации клеток, либо доброкачественной (не раковой), либо злокачественной (раковой), включая предраковые поражения. "Инфильтрирующая опухоль воспалительная клетка" представляет собой любой тип клетки, которая обычно участвует в воспалительной реакции у субъекта и которая инфильтрирует опухолевую ткань. Такие клетки включают инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL), макрофаги, моноциты, эозинофилы, гистиоциты и дендритные клетки. Термины "TIL" или "инфильтрирующие опухоль лимфоциты", используемые в данном документе, относятся к инфильтрирующим опухоль лимфоцитам и другим нелимфоцитарным моноклеарным иммунным клеткам.

Большой раком, "отвечающий на лечение антагонистом TIM3", относится к пациенту, у которого наблюдается улучшение при раке, о чем свидетельствует размер опухолей (например, меньший размер опухоли или отсутствие опухоли после лечения), скорость роста опухолей (например, замедление роста или остановка роста после лечения), количество опухолевых клеток (например, уменьшение количества опухолевых клеток после лечения), активность иммунной системы (например, более высокая активность против чужеродных антигенов и/или снижение истощения Т-клеток) или любую их комбинацию.

Термины "лечить", "лечение" и "терапия", используемые в данном документе, относятся к любому типу вмешательства или выполняемого процесса или вводимого активного агента субъекту с целью реверсии, облегчения, улучшения, ингибирования или замедления или предотвращения прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения, состояния или биохимических признаков, связанных с заболеванием или повышения общей выживаемости. Лечение может быть у субъекта, имеющего заболевание или у субъекта, у которого нет заболевания (например, для профилактики). "Запрограммированная смерть-1 (PD-1)" относится к иммуноингибирующему рецептору, принадлежащему к семейству CD28. PD-1 экспрессируется преимущественно на ранее активированных Т-клетках *in vivo* и связывается с двумя лигандами, PD-L1 и PD-L2. Используемый здесь термин "PD-1" включает человеческий PD-1 (hPD-1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-1, а также аналоги, имеющие, по меньшей мере, один общий эпитоп с hPD-1. Полная последовательность hPD-1 находится в GenBank под номером доступа U64863.

"Лиганд-1 запрограммированной смерти (PD-L1)" является одним из двух гликопротеиновых лигандов на клеточной поверхности для PD-1 (другим является PD-L2), которые подавляют активацию Т-клеток и секрецию цитокинов при связывании с PD-1. Используемый здесь термин "PD-L1" включает человеческий PD-L1 (hPD-L1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L1, а также аналоги, имеющие, по меньшей мере, один общий эпитоп с hPD-L1. Полная последовательность hPD-L1 находится в GenBank под номером доступа Q9NZQ7.

Используемый здесь термин "антагонист оси PD-1/PD-L1" представляет собой агент, который ингибирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1. В контексте данного документа антагонист связывания оси PD-1/PD-L1 включает антагонист связывания PD-1 и антагонист связывания PD-L1.

Термины "TIL эффекторной памяти" и "Т-клетки эффекторной памяти" относятся к Т-лимфоцитам, которые в настоящем раскрытии характеризуются как CCR7-CD45RO+. Термины "TIL центральной памяти" и "Т-клетки центральной памяти" относятся к Т-лимфоцитам, которые в настоящем раскрытии характеризуются как CCR7+ CD45RO+. Термины "наивные TIL" и "наивные Т-клетки" относятся к Т-лимфоцитам, которые в настоящем раскрытии характеризуются как CCR7+ CD45RO-.

Термины "эффекторные TIL" и "эффекторные Т-клетки" относятся к Т-лимфоцитам, которые в настоящем раскрытии характеризуются как CCR7-CD45RO-. "Гематологическое злокачественное образование" включает лимфому, лейкоз, миелому или лимфоидное злокачественное новообразование, а также рак селезенки и лимфатических узлов. Типичные лимфомы включают как В-клеточные лимфомы (В-клеточный гематологический рак), так и Т-клеточные лимфомы. В-клеточные лимфомы включают как лимфомы Ходжкина, так и большинство неходжкинских лимфом. Неограничивающие примеры В-клеточных лимфом включают диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому лимфоидной ткани слизистых оболочек, мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (перекрывается с хроническим лимфобластным лейкозом), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), лимфому Беркитта, медиастинальную В-крупноклеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, узловую В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны, лимфому маргинальной зоны селезенки, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфогранулематоз. Неограничивающие примеры Т-клеточных лимфом включают экстранодальную Т-клеточную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому и ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому. Гематологические злокачественные новообразования также включают лейкоз, такой как, но не ограничиваясь этим, вторичный лейкоз, хронический лимфолейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и острый лимфобластный лейкоз. Гематологические злокаче-

ственные новообразования также включают миеломы, такие как, но не ограничиваясь ими, множественная миелома и вялотекущая множественная миелома. Другие гематологические и/или В-клеточные или Т-клеточные типы рака охватываются термином гематологические злокачественные новообразования.

Термин "эффективная доза" или "эффективный режим дозирования" определяется как количество, достаточное для достижения или, по меньшей мере, частичного достижения целевого эффекта. "Терапевтически эффективное количество" или "терапевтически эффективный режим дозирования" лекарственного средства или терапевтического агента представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при применении отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом способствует регрессии заболевания, о чем свидетельствует уменьшение выраженности симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или профилактика патологий или инвалидности вследствие болезни. Терапевтически эффективное количество или режим дозирования лекарственного средства включает "профилактически эффективное количество" или "профилактически эффективный режим дозирования", которое представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при введении отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом субъекту с риском развития заболевания или страдания от рецидива заболевания, приостанавливает развитие или рецидив заболевания. Способность терапевтического агента стимулировать регрессию заболевания или ингибировать развитие или рецидив заболевания может быть оценена с использованием различных методик, известных специалисту в данной области, например, у людей во время клинических испытаний, в системах на животных моделях, прогнозирующих эффективность у людей или путем анализа активности агента в анализах *in vitro*.

В качестве примера, противораковый агент представляет собой лекарственное средство, которое способствует регрессии рака у субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество лекарственного средства способствует регрессии рака вплоть до его ликвидации. "Содержание регрессии рака" означает, что введение эффективного количества лекарственного средства, отдельно или в комбинации с противоопухолевым средством, приводит к уменьшению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, уменьшению тяжести, по меньшей мере, одного симптома заболевания, увеличению частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания, предотвращению нарушения или нетрудоспособности из-за болезни или иное улучшение симптомов заболевания у пациента. Кроме того, термины "эффективный" и "эффективность" в отношении лечения включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лекарственного средства способствовать регрессии рака у пациента. Под физиологической безопасностью понимается уровень токсичности или других неблагоприятных физиологических воздействий на клеточном уровне, уровне органов и/или организмов (неблагоприятные воздействия), возникающих в результате приема лекарственного средства.

Например, для лечения опухолей терапевтически эффективное количество или режим дозирования лекарственного средства ингибирует рост клеток или рост опухоли, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 60% или, по меньшей мере, на 80% по сравнению с субъектами, не получившими лечение. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество или режим дозирования лекарственного средства полностью ингибирует рост клеток или рост опухоли, то есть ингибирует рост клеток или рост опухоли на 100%. Способность соединения ингибировать рост опухоли может быть оценена с использованием анализов, описанных ниже. Альтернативно, это свойство композиции может быть оценено путем изучения способности соединения ингибировать рост клеток, такое ингибирование может быть измерено с помощью анализов *in vitro*, известных специалисту в данной области. В других вариантах осуществления, описанных здесь, регрессия опухоли может наблюдаться и продолжаться в течение периода, по меньшей мере, 20 дней, по меньшей мере, 40 дней или, по меньшей мере, 60 дней.

Термин "пациент" относится к человеку (или субъекту-человеку).

Используемый здесь термин "субъект" относится к субъекту-человеку. Субъектом может быть субъект, имеющий рак.

Термин "на основании веса" доза или режим дозирования, как упоминается в данном документе, означает, что доза, которая вводится пациенту, рассчитывается на основе веса пациента. Например, когда пациенту с массой тела 60 кг требуется 3 мг/кг анти-ТІМ3 антитела, можно рассчитать и применять соответствующее количество анти-ТІМ3 антитела (т.е. 180 мг) для введения.

Использование термина "фиксированная доза" в отношении способа раскрытия означает, что два или более разных антитела в одной композиции (например, анти-ТІМ3 антитело и второе антитело, например, PD-1 или PD-L1 антитело) присутствуют в композиции в определенных (фиксированных) соотношениях друг с другом. В некоторых вариантах осуществления фиксированная доза основана на весе (например, мг) антител. В некоторых вариантах осуществления фиксированная доза основана на концентрации (например, мг/мл) антител. В некоторых вариантах осуществления соотношение двух антител (например, анти-ТІМ3 и анти-PD1 или анти-PD-L1) составляет, по меньшей мере, 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4, около 1:5, около 1:6, около 1:7, около 1:8, около 1:9, около 1:10, около 1:15, около 1:20, около 1:30, около 1:40, около 1:50, около 1:60, около 1:70, около 1:80, около 1:90, около 1:100, около

1:120, около 1:140, около 1:160, около 1:180, около 1:200, около 200:1, около 180:1, около 160:1, около 140:1, около 120:1, около 100:1, около 90:1, около 80:1, около 70:1, около 60:1, около 50:1, около 40:1, около 30:1, около 20:1, около 15:1, около 10:1, около 9:1, около 8:1, около 7:1, около 6:1, около 5:1, около 4:1, около 3:1 или около 2:1 мг первого антитела (например, анти-TIM3 антитела) к мг второго антитела. Например, соотношение 2:1 анти-TIM3 антитела и PD-1 антитела, таких как ниволумаб, может означать, что виала или инъекция может содержать около 480 мг анти-TIM3 антитела и 240 мг анти-PD-1 антитела или около 2 мг/мл анти-TIM3 антитела и 1 мг/мл анти-PD-1 антитела. Использование термина "фиксированная доза" в отношении способов и доз, описанных здесь, означает дозу, которая вводится пациенту без учета веса или площади поверхности тела (BSA) пациента. Следовательно, фиксированная доза предоставляется не в виде дозы мг/кг, а в виде абсолютного количества агента (например, анти-TIM3 антитела). Например, человек весом 60 кг и человек весом 100 кг будут получать одинаковую дозу антитела (например, 480 мг анти-TIM3 антитела).

Используемые здесь термины "мкг" и "мкМ" используются взаимозаменяемо с "мкг" и "мкМ" соответственно.

Различные аспекты, описанные в настоящем документе, описаны более подробно в следующих подразделах.

Способы раскрытия

Настоящее раскрытие направлено на способы идентификации субъекта (например, больного раком человека), подходящего для лечения антагонистом анти-TIM3 (например, анти-TIM3 антителом) отдельно или в сочетании с другим ингибитором иммунных контрольных точек (например, анти-PD-1 антителом).

В некоторых вариантах осуществления раскрытые здесь способы включают измерение или определение концентрации растворимого TIM3 в сыворотке ("концентрация TIM3 в сыворотке") субъекта и сравнение этой концентрации с концентрацией TIM3 в сыворотке субъекта контрольной группы (например, здорового пациента). Если концентрация TIM3 в сыворотке у субъекта выше, чем у субъекта контрольной группы, то этот субъект, скорее всего, ответит на лечение анти-TIM3 антагонистом. В некоторых вариантах осуществления субъект, который, скорее всего, ответит на лечение анти-TIM3 антагонистом, имеет концентрацию TIM3 в сыворотке, которая, по меньшей мере, на 10% выше, чем концентрация, наблюдаемая у субъекта контрольной группы. В других вариантах осуществления концентрация TIM3 в сыворотке этого субъекта выше, чем у субъекта контрольной группы, по меньшей мере, на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% (в 2 раза). В других вариантах осуществления концентрация TIM3 в сыворотке субъекта составляет, по меньшей мере, 2500 пг/мл или, по меньшей мере, 3000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления раскрытые здесь способы включают измерение или определение процента инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) у субъекта, которые являются TIM3-позитивными. В других вариантах осуществления, если, по меньшей мере, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70% TIL у субъекта являются TIM3-положительными, этот субъект, скорее всего, ответит на лечение с помощью антагониста TIM3. В определенных вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают измерение или определение процента CD8+ инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) у субъекта, которые являются TIM3-позитивными. В некоторых вариантах осуществления, если, по меньшей мере, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70% TIL CD8+ у субъекта являются TIM3-позитивными, этот субъект, скорее всего, ответит на лечение с помощью антагониста TIM3. В определенных вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают измерение или определение процента CD4+ инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) у субъекта, которые являются TIM3-позитивными. В некоторых вариантах осуществления, если, по меньшей мере, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70% TIL CD4+ у субъекта являются TIM3-позитивными, этот субъект, скорее всего, ответит на лечение с помощью антагониста TIM3. В некоторых вариантах осуществления раскрытые здесь способы включают измерение или определение процента CD4+ и CD8+ инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) у субъекта, которые являются TIM3-позитивными. В других вариантах осуществления, если, по меньшей мере, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70% TIL CD4+ и/или CD8+ у субъекта являются TIM3-позитивными, этот субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом TIM3. В некоторых вариантах осуществления способ включает измерение или определение процента наивных (CCR7+ CD45RO-), центральной памяти (CM) (CCR7+ CD45RO+), эффекторной памяти (EM) (CCR7-CD45RO+) и эффектора (Teff) (CCR7-CD45RO-) TIL, которые являются TIM3-позитивными. Если процент TIM3-позитивных EM и/или Teff TIL выше, чем процент TIM3-позитивных наивных или CM TIL, то субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом TIM3. В некоторых вариантах осуществления TIL представляют собой CD4+ TIL. В других вариантах осуществления TIL представляют собой CD8+ TIL.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые здесь способы позволяют идентифицировать субъекта (например, больного раком человека), подходящего для лечения комбинацией антагониста TIM3 и антагониста PD-1. Такой субъект может быть идентифицирован путем измерения или определения процента инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) у субъекта, которые являются позитивными по PD-1 и позитивными по TIM3, причем, если, по меньшей мере, 5% TIL являются позитивными как для

PD-1, так и для TIM3, субъект, скорее всего, ответит на лечение, включающее как антагонист TIM3, так и антагонист PD-1. В некоторых вариантах осуществления наличие коэкспрессии как PD-1, так и TIM3, по меньшей мере, на 10%, 20%, 30% или 40% TIL указывает на то, что субъект, вероятно, ответит на лечение, включающее как антагонист TIM-3, так и антагонист PD-1. В некоторых вариантах осуществления TIL представляют собой CD4+ TIL. В других вариантах осуществления TIL представляют собой CD8+ TIL. В некоторых вариантах осуществления, если, по меньшей мере, 5%, 10%, 20%, 30% или 40% обоих TIL CD4+ и CD8+ являются позитивными как для PD-1, так и для TIM3, субъект, вероятно, ответит на лечение, включающее как антагонист TIM-3, так и антагонист PD-1.

Настоящее раскрытие также предоставляет способы лечения субъекта (например, больного раком человека), подходящего для лечения антагонистом TIM3 (например, анти-TIM3 антителом), включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста TIM3. Подходящий субъект для лечения антагонистом TIM3 может быть идентифицирован любым из способов, описанных выше. Субъект может подходить для лечения антагонистом TIM3, отдельно или в сочетании с другим ингибитором иммунных контрольных точек (например, анти-PD-1 антителом).

В некоторых вариантах осуществления концентрация растворимого TIM3 в сыворотке ("концентрация сывороточного TIM3") субъекта, подходящего для лечения антагонистом TIM3, выше, чем концентрация растворимого TIM3, наблюдаемая в сыворотке субъекта контрольной группы (например, здорового пациента). В некоторых вариантах осуществления сывороточная концентрация TIM3 субъекта, по меньшей мере, на 10% выше, чем у субъекта контрольной группы. В других вариантах осуществления концентрация TIM3 в сыворотке субъекта выше, чем у субъекта контрольной группы, по меньшей мере, на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% (в 2 раза). В некоторых вариантах осуществления концентрация TIM3 в сыворотке субъекта составляет, по меньшей мере, 2500 пг/мл или, по меньшей мере, 3000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления сывороточную концентрацию TIM3 субъекта измеряют или определяют до введения, и, если концентрация TIM3 в сыворотке субъекта выше, чем у субъекта контрольной группы, субъекту вводят терапевтически эффективное количество антагониста TIM3.

В некоторых вариантах осуществления субъект, подходящий для лечения антагонистом TIM3, имеет CD8+ TIL, которые, по меньшей мере, на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70% являются TIM3-позитивными. В некоторых вариантах осуществления процент TIM3-позитивных CD8+ TIL определяется до введения, и если процентное содержание превышает 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70% от общего CD8+ TIL, то субъекту вводят терапевтически эффективное количество антагониста TIM3.

В некоторых вариантах осуществления субъект, подходящий для лечения антагонистом TIM3, может быть идентифицирован путем измерения или определения процента наивных, центральной памяти (CM), эффекторной памяти (EM) и эффекторных (Teff) TIL, позитивных по TIM3. Если процент TIM3-позитивных EM и/или Teff TIL выше, чем процент TIM3-позитивных наивных или CM TIL, субъекту вводят терапевтически эффективное количество антагониста TIM3. В некоторых вариантах осуществления TIL представляют собой CD4+ TIL. В других вариантах осуществления TIL представляют собой CD8+ TIL. В некоторых вариантах осуществления проценты наивных, центральной памяти (CM), эффекторной памяти (EM) и эффекторных (Teff) TIL, позитивных по TIM3, определяются до введения, и если процент TIM3-позитивных EM и/или Teff TIL выше, чем процент наивных и/или CM TIL, то субъекту вводят терапевтически эффективное количество антагониста TIM3.

В настоящем документе также представлены способы лечения субъекта, подходящего для лечения комбинацией антагониста TIM3 и антагониста PD-1, включающие введение такому субъекту терапевтически эффективного количества комбинации антагониста PD-1 и антагониста TIM3. В одном варианте осуществления комбинацию антагониста PD1 и антагониста TIM3 вводят субъекту, если, по меньшей мере, 5% CD8+ TIL субъекта являются позитивными как для экспрессии PD1, так и для TIM3. В некоторых вариантах осуществления процент CD8+ TIL, которые экспрессируют как PD-1, так и TIM3 у субъекта, составляет, по меньшей мере, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70%. В конкретном варианте осуществления процентное содержание CD8+ TIL у субъекта, которые экспрессируют как PD-1, так и TIM3, определяют до введения комбинации антагониста PD-1 и антагониста TIM3.

В одном варианте осуществления комбинацию антагониста TIM3 и антагониста PD-1 вводят субъекту, если, по меньшей мере, 5% CD4+ TIL субъекта являются позитивными как для экспрессии PD-1, так и для TIM3. В некоторых вариантах осуществления процент CD4+ TIL, которые экспрессируют как PD-1, так и TIM3 у субъекта, составляет, по меньшей мере, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70%. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание CD4+ TIL у субъекта, которые экспрессируют как PD-1, так и TIM3, определяют до введения комбинации антагониста PD-1 и антагониста TIM3. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят комбинацию антагониста TIM3 и антагониста PD-1, если, по меньшей мере, 5% CD8+ и CD4+ TIL субъекта являются позитивными как для экспрессии PD-1, так и для TIM3. В некоторых вариантах осуществления процент CD8+ и CD4+ TIL, которые экспрессируют как PD-1, так и TIM3 у субъекта, составляет, по меньшей мере, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70%. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание CD4+ и CD8+ TIL у субъекта, которые экспрессируют как PD-1, так и TIM3, определяют до введения комбинации антагониста

PD-1 и антагониста TIM3.

В некоторых вариантах осуществления антагонист TIM3 вводят совместно с терапевтически эффективным количеством антагониста PD-1 (например, анти-PD-1 антитело или анти-PD-L1 антитело). В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 (например, анти-PD-1 антитело или анти-PD-L1 антитело) вводят в фиксированной дозе от около 80 мг до около 1280 мг или в дозе, основанной на массе, от около 1 мг/кг до около 12 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 (например, анти-PD-1 антитело или анти-PD-L1 антитело), применяемый в комбинации совместно с антагонистом TIM3, вводят в фиксированной дозе около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1100 мг или около 1200 мг.

В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 (например, анти-PD-1 антитело или анти-PD-L1 антитело), применяемый в комбинации совместно с антагонистом TIM3, вводят в дозе, основанной на массе, около 1 мг/кг, около 2 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 6 мг/кг, около 7 мг/кг, около 8 мг/кг, около 9 мг/кг, около 10 мг/кг, около 11 мг/кг или около 12 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 (например, анти-PD-1 антитело или анти-PD-L1 антитело) для комбинированной терапии совместно с антагонистом TIM3 (например, анти-TIM3 антитело) вводят с интервалом дозирования около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 4 недель, около 5 недель или около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления интервал дозирования для антагониста PD-1 (например, анти-PD-1 антитело или анти-PD-L1 антитело) составляет около 2 недель. В некоторых вариантах осуществления интервал дозирования антагониста PD-1 (например, анти-PD-1 антитело или анти-PD-L1 антитело) составляет около 3 недель. В некоторых вариантах осуществления интервал дозирования для антагониста PD-1 (например, анти-PD-1 антитело или анти-PD-L1 антитело) составляет около 4 недель.

В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 вводят в дозе, основанной на массе, около 10 мг/кг примерно каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 вводят в фиксированной дозе около 240 мг примерно каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 вводят в фиксированной дозе около 480 мг примерно каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 вводят в дозе, основанной на массе, около 2 мг/кг примерно каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 вводят в фиксированной дозе около 1200 мг примерно каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 вводят в фиксированной дозе около 200 мг примерно каждые 3 недели.

Настоящее раскрытие дополнительно предоставляет способы оценки эффективности лечения, включающего антагонист TIM3, у субъекта, нуждающегося в этом (например, у больного раком человека), включающие определение или измерение сывороточного титра растворимого TIM3 у субъекта, в котором сывороточный титр растворимого TIM3 у субъекта указывает на ответ субъекта на лечение (например, нормализацию заболевания, например, восстановление иммунологического надзора). В одном варианте осуществления нормальный сывороточный титр растворимого TIM3 (например, сравнимый с уровнями, наблюдаемыми у субъекта контрольной группы, например, здорового пациента) указывает на то, что лечение является эффективным у этого субъекта. В некоторых вариантах осуществления сывороточный титр растворимого TIM3, который находится между таковым у субъекта до лечения вариантах осуществления и нормальным сывороточным титром растворимого TIM3 (например, сопоставимым с уровнями, наблюдаемыми у субъекта контрольной группы, например, здорового пациента), указывает на то, что лечение этого субъекта является эффективным.

Настоящее раскрытие предоставляет способы оценки эффективности лечения, включающего антагонист TIM3, у нуждающегося в этом субъекта (например, больного раком человека), включающие определение или измерение сывороточного титра растворимого TIM3 у субъекта, в которых сывороточный титр растворимого TIM3 у субъекта свидетельствует о реакции субъекта на лечение. В некоторых вариантах осуществления пациенту, имеющему рак, вводится первая доза антагониста TIM3, а уровень растворимого TIM3 измеряется в периферической крови субъекта, причем снижение уровня растворимого TIM3 указывает на то, что субъект реагирует на антагонист TIM3, и что субъекту могут быть введены дополнительные дозы. В некоторых вариантах осуществления 2 или более доз антагониста TIM3 вводят субъекту, имеющему рак, и в периферической крови субъекта измеряют уровень растворимого TIM3, где снижение уровня растворимого TIM3 указывает, что субъект отвечает на антагонист TIM3, и что субъекту могут быть введены дополнительные дозы. В некоторых вариантах осуществления 1, 2 или более доз антагониста TIM3 вводят субъекту, имеющему рак, и уровень растворимого TIM3 измеряют в периферической крови субъекта в разное время, в котором доза TIM3, вводимая субъекту, корректируется с учетом уровня снижения растворимого TIM3 в периферической крови субъекта. Например, более высокая доза может быть введена, если уровень растворимого TIM3 значительно не уменьшился после введения данной дозы антагониста TIM3. Таким образом, обычно уровни растворимого TIM3 в крови можно использовать в качестве маркера прогнозирования или стратификации для субъектов, которых лечат антагонистом TIM3. Уменьшение уровня растворимого TIM3, которое указывает, что дальнейшее лечение антагонистом TIM3 обосновано, может быть уменьшением, по меньшей мере, на 5%, 10%, 20%, 25%,

30%, 50%, 75%, 90% или 100% растворимого TIM3. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровня растворимого TIM3, которое указывает на то, что дальнейшее лечение антагонистом TIM3 обосновано, представляет собой уменьшение, по меньшей мере, на 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 50%, 75%, 90% или 100% растворимой изоформы TIM3. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровня растворимого TIM3, которое указывает на то, что дальнейшее лечение антагонистом TIM3 обосновано, представляет собой уменьшение, по меньшей мере, на 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 50%, 75%, 90% или 100% TIM3, шеддирующегося с поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления уменьшение растворимого TIM3, которое указывает на то, что дальнейшее лечение антагонистом TIM3 обосновано, представляет собой уменьшение, по меньшей мере, на 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 50%, 75%, 90% или 100% растворимой изоформы TIM3 и/или TIM3, шеддирующегося с поверхности клетки (в любом соотношении).

В некоторых вариантах осуществления эффективное лечение вылечивает рак (например, уменьшает или поддерживает размер опухоли) и/или уменьшает или облегчает симптомы, связанные с раком. В некоторых вариантах осуществления эффективное лечение уменьшает размер опухоли, по меньшей мере, на 10%, около 20%, около 30%, около 40% или около 50% по сравнению с размером опухоли до лечения.

В некоторых вариантах осуществления эффективное лечение эффективно повышает продолжительность выживания субъекта, например, общую выживаемость субъекта. В некоторых вариантах осуществления эффективное лечение повышает общую выживаемость субъекта, по меньшей мере, на 6 месяцев, по меньшей мере, на 7 месяцев, по меньшей мере, на 8 месяцев, по меньшей мере, на 9 месяцев, по меньшей мере, на 10 месяцев, по меньшей мере, на 11 месяцев, по меньшей мере, на 12 месяцев, по меньшей мере, на 13 месяцев, по меньшей мере, на 14 месяцев, по меньшей мере, на 15 месяцев, по меньшей мере, на 16 месяцев, по меньшей мере, на 17 месяцев, по меньшей мере, на 18 месяцев, по меньшей мере, на 19 месяцев, по меньшей мере, на 20 месяцев, по меньшей мере, на 21 месяцев, по меньшей мере, на 22 месяцев, по меньшей мере, на 23 месяцев, по меньшей мере, на 24 месяцев, по меньшей мере, на 25 месяцев, по меньшей мере, на 26 месяцев, по меньшей мере, на 27 месяцев, по меньшей мере, на 28 месяцев, по меньшей мере, на 29 месяцев, по меньшей мере, на 30 месяцев, по меньшей мере, на 3 года, по меньшей мере, на 3,5 года, по меньшей мере, на 4 года, по меньшей мере, на 4,5 года, по меньшей мере, на 5 лет или, по меньшей мере, на 10 лет.

В некоторых вариантах осуществления эффективное лечение увеличивает продолжительность безрецидивной выживаемости субъекта. В некоторых вариантах осуществления эффективное лечение увеличивает продолжительность выживаемости субъекта без прогрессирования заболевания, по меньшей мере, на 1 месяц, по меньшей мере, на 2 месяцев, по меньшей мере, на 3 месяца, по меньшей мере, на 4 месяца, по меньшей мере, на 5 месяцев, по меньшей мере, на 6 месяцев, по меньшей мере, на 7 месяцев, по меньшей мере, на 8 месяцев, по меньшей мере, на 9 месяцев, по меньшей мере, на 10 месяцев, по меньшей мере, на 11 месяцев, по меньшей мере, на 1 год, по меньшей мере, на 15 месяцев, по меньшей мере, на 18 месяцев, по меньшей мере, на 2 года, по меньшей мере, на 3 года, по меньшей мере, на 4 года или, по меньшей мере, на 5 лет.

В других вариантах осуществления определяются частоты подмножеств миелоидной клетки TIM3⁺ или TIM3⁺ NK, например, в TIL. Например, частоты клеток TIM3⁺ могут быть определены в миелоидных клетках pDC, mDC или CD14⁺ или в клетках CD16-CD56⁺ или CD16⁺ CD56⁺ NK у субъекта, страдающего раком, у которого частоты клеток TIM3⁺ в одном или нескольких из этих типов клеток прогнозируют ответ на антагонист TIM-3.

Измерение экспрессии TIM3 и частоты позитивных клеток TIM3 среди популяций клеток Настоящее раскрытие предоставляет способы идентификации субъекта (например, больного раком человека), подходящего для лечения антагонистом TIM3, отдельно или в комбинации с другим ингибитором иммунных контрольных точек (например, антагонистом PD-1), включающие измерение или определение экспрессии TIM3 в образце ткани, полученном от субъекта. Способы измерения или определения экспрессии TIM3 могут быть выполнены любой из методик, описанных здесь или известных в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления образец ткани, полученный от субъекта, включает, но не ограничивается ими, любой клинически значимый образец ткани, такой как биоптат опухоли, образец биоптата ткани, тонкоигольный пунктат или образец физиологической жидкости, такой как кровь, плазма, сыворотка, лимфа, асцитная жидкость, кистозная жидкость или моча. В некоторых вариантах осуществления образец ткани берется из метастаз. В некоторых вариантах осуществления образцы ткани берутся у субъекта в различные моменты времени, например, до лечения, во время лечения и/или после лечения. В некоторых вариантах осуществления образцы ткани берутся из разных мест у субъекта, например, из образца первичной опухоли и образца из метастаза на расстоянии. В некоторых вариантах осуществления определение экспрессии TIM3 может быть осуществлено без получения образца ткани от субъекта. В некоторых вариантах осуществления идентификация подходящего субъекта для лечения антагонистом TIM3 включает (i) необязательное предоставление образца ткани, полученного от субъекта, у которого образец ткани содержит опухолевые клетки и/или инфильтрирующие опухоль воспалительные клетки (например, TIL); и (ii) измерение или определение процента клеток в образце ткани, которые экспрессируют TIM3, с учетом уровней, экспрессируемых у субъекта контрольной группы (например, здо-

рового пациента).

В любом из описанных здесь способов, включающих определение или измерение экспрессии TIM3 в образце ткани, следует понимать, что стадия, включающая получение образца ткани от пациента, является необязательной стадией. То есть, в определенных вариантах осуществления способ включает эту стадию, тогда как в других вариантах осуществления эта стадия не включена. Следует также понимать, что в определенных вариантах осуществления стадия измерения или определения экспрессии TIM3 выполняется с помощью трансформативного метода анализа экспрессии TIM3 (например, проточной цитометрии). В других вариантах осуществления не подразумевается никакой стадии преобразования, и экспрессия TIM3 определяется, например, путем просмотра отчета о результатах испытаний из лаборатории. В некоторых вариантах осуществления стадии способов в пределах, и включая, определения или измерения результата экспрессии TIM3, обеспечивают промежуточный результат, который может быть предоставлен врачу или другому медицинскому работнику для использования при выборе подходящего кандидата для лечения антагонистом TIM3, отдельно или в сочетании с другим ингибитором иммунных контрольных точек (например, антагонистом TIM3). В некоторых вариантах осуществления стадия, которая обеспечивает промежуточный результат, выполняется практикующим врачом или лицом, действующим под руководством практикующего врача. В других вариантах осуществления эти стадии выполняются независимой лабораторией или независимым лицом, таким как лаборант. В некоторых вариантах осуществления доля клеток, экспрессирующих TIM3, оценивается путем проведения анализа на присутствие РНК TIM3. В других вариантах осуществления присутствие РНК TIM3 определяют с помощью ОТ-ПЦР (RT-PCR), гибридизации *in situ* или защиты от РНКазы. В некоторых вариантах осуществления присутствие РНК TIM3 обнаруживается с помощью анализа на основе ОТ-ПЦР. В других вариантах осуществления оценка на основе анализа ОТ-ПЦР включает измерение или определение уровня экспрессии РНК TIM3 в образце ткани относительно предварительно определенного уровня (например, наблюдаемого у субъекта контрольной группы).

В некоторых вариантах осуществления доля клеток, экспрессирующих TIM3, оценивается путем проведения анализа на присутствие белка TIM3. В других вариантах осуществления присутствие полипептида TIM3 обнаруживают с помощью ИНС (иммуногистохимии), ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA), визуализации *in vivo* или проточной цитометрии. В некоторых вариантах осуществления экспрессия TIM3 анализируется с помощью ИНС. В других вариантах осуществления экспрессию TIM3 на клеточной поверхности анализируют с использованием, например, ИНС или визуализации *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления доля (или частота) клеток, которые экспрессируют TIM3 в образце ткани, оценивается с помощью проточной цитометрии. В некоторых вариантах осуществления образец ткани, анализируемый с помощью проточной цитометрии, содержит инфильтрирующие опухоль иммунные клетки (например, TIL). В некоторых вариантах осуществления образец ткани, анализируемый с помощью проточной цитометрии, содержит клетки периферической крови. В некоторых вариантах осуществления проточная цитометрия является мультиплексным анализом. В некоторых вариантах осуществления оценки скорость проточной цитометрии включает обнаружение экспрессии маркеров, включающих TIM3, CD4, CD8, CCR7, CD45RO и любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления оценка проточной цитометрии включает оценку доли CD4+ и CD8+ Т-клеток в образце ткани, которые экспрессируют TIM3. В некоторых вариантах осуществления оценка проточной цитометрии включает оценку доли CD8+ и CD4+ Т-клеток в образце ткани, которые экспрессируют TIM3; и представляют собой (i) CCR7+ CD45RO- ("наивные Т-клетки"), (ii) CCR7- CD45RO- ("Teff клетки"), (iii) CCR7+ CD45RO+ ("клетки CM") или (iv) CCR7-CD45RO+ ("клетки EM"). В некоторых вариантах осуществления растворимый TIM3 измеряется в периферической крови субъектов. Любой агент, который связывается с растворимым TIM3 (например, агент, который связывается с внеклеточным доменом человеческого TIM3, такой как дополнительно описанный в примерах), может быть использован для определения уровня растворимого TIM3. В некоторых вариантах осуществления измеряется уровень как растворимой изоформы TIM3, так и TIM3, выделенного из TIM3-положительных клеток. В некоторых вариантах осуществления измеряется уровень любой из этих форм растворимого TIM3. В некоторых вариантах осуществления уровень каждой растворимой формы TIM3 измеряется отдельно.

Измерение экспрессии PD-1 и частоты PD1-позитивных клеток среди популяций клеток В некоторых вариантах осуществления идентификация субъекта (например, больного раком человека), подходящего для лечения, включающего как антагонист TIM3, так и антагонист PD-1, включает измерение или определение экспрессии PD-1 в образце ткани, полученном от субъекта. Способы измерения или определения экспрессии PD-1 могут быть осуществлены любой из методик, описанных здесь или известных в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления образец ткани, полученный от субъекта, включает, но не ограничивается ими, любой клинически значимый образец ткани, содержащий CD4+ и/или CD8+ Т-клетки, такой как биоптат опухоли, образец биоптата ткани, тонкоигольный пунктат или образец физиологической жидкости, такой как кровь, плазма, сыворотка, лимфа, асцитная жидкость, кистозная жидкость или моча. В некоторых вариантах осуществления образец ткани берется из метастаза. В некоторых вариантах осуществления образцы ткани берутся у субъекта в различные моменты времени, например, до лечения,

во время лечения и/или после лечения. В других вариантах осуществления образцы ткани берутся из разных мест у субъекта, например, из образца первичной опухоли и образца из метастаза на расстоянии.

В некоторых вариантах осуществления определение экспрессии PD-1 может быть осуществлено без получения образца ткани от субъекта. В некоторых вариантах осуществления идентификация подходящего субъекта для лечения комбинацией антагониста TIM3 и антагониста PD-1 включает (i) необязательное предоставление образца ткани, полученного от субъекта, у которого образец ткани содержит CD4+ и/или CD8+ инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL); и (ii) измерение или определение частоты PD-1+ CD4+ и/или CD8+ TIL в образце ткани, с учетом частот, наблюдаемых в образце ткани у субъекта контрольной группы (например, здорового пациента). В некоторых вариантах осуществления образец ткани, полученный от субъекта, включает, но не ограничивается ими, любой клинически значимый образец ткани, такой как биоптат опухоли, образец биоптата ткани, тонкоигольный пунктат или образец физиологической жидкости, такой как кровь, плазма, сыворотка, лимфа, асцитная жидкость, кистозная жидкость или моча. В некоторых вариантах осуществления образец ткани берется из метастаза. В некоторых вариантах осуществления образцы ткани берутся у субъекта в различные моменты времени, например, до лечения, во время лечения и/или после лечения. В некоторых вариантах осуществления образцы ткани берутся из разных мест у субъекта, например, из образца первичной опухоли и образца из метастаза на расстоянии. В любом из описанных в настоящем документе способов, включающих определение или измерение экспрессии PD-1 в образце ткани, следует понимать, что стадия, включающая получение образца ткани от пациента, является необязательной стадией. То есть, в определенных вариантах осуществления способ включает эту стадию, тогда как в других вариантах осуществления эта стадия не включена. Следует также понимать, что в определенных вариантах осуществления стадия измерения или определения экспрессии PD-1 выполняется с помощью трансформативного метода анализа экспрессии PD-1 (например, проточной цитометрии). В других вариантах осуществления не подразумевается никакой стадии преобразования, и экспрессия PD-1 определяется, например, путем просмотра отчета о результатах испытаний из лаборатории. В некоторых вариантах осуществления стадии способов в пределах, и включая, определения или измерения результата экспрессии PD-1, обеспечивают промежуточный результат, который может быть предоставлен врачу или другому медицинскому работнику для использования при выборе подходящего кандидата для лечения с помощью комбинации антагониста TIM3 и антагониста PD-1. В некоторых вариантах осуществления стадия, которая обеспечивает промежуточный результат, выполняется практикующим врачом или лицом, действующим под руководством практикующего врача. В других вариантах осуществления эти стадии выполняются независимой лабораторией или независимым лицом, таким как лаборант. В некоторых вариантах осуществления частоты PD-1+ CD4+ и/или PD-1+ CD8+ TIL оцениваются путем проведения анализа на определение присутствия РНК PD-1. В дополнительных вариантах осуществления присутствие РНК PD-1 определяют с помощью ОТ-ПЦР, гибридации *in situ* или защиты от РНКазы. В некоторых вариантах осуществления присутствие РНК PD-1 обнаруживается с помощью анализа на основе ОТ-ПЦР. В других вариантах осуществления оценка на основе анализа ОТ-ПЦР включает измерение или определение частот PD1+ CD4+ и/или PD-1+ CD8+ TIL в образце ткани относительно предварительно определенного уровня частоты (например, наблюдаемого у субъекта контрольной группы).

В некоторых вариантах осуществления частоты PD1+ CD4+ и/или PD-1+ CD8+ TIL оцениваются путем проведения анализа на присутствие белка PD-1. В дополнительных вариантах осуществления присутствие белка PD-1 обнаруживают с помощью ИНС (иммуногистохимии), ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA), визуализации *in vivo* или проточной цитометрии. В некоторых вариантах осуществления экспрессия PD-1 анализируется с помощью ИНС. В других вариантах осуществления экспрессию PD-1 на клеточной поверхности анализируют с использованием, например, ИНС или визуализации *in vivo*.

В некоторых вариантах осуществления доля (или частота) клеток CD4+ и/или CD8+, которые экспрессируют PD-1 в образце ткани, оценивается с помощью проточной цитометрии. В некоторых вариантах осуществления образец ткани, анализируемый с помощью проточной цитометрии, содержит инфильтрирующие опухоль иммунные клетки (например, TIL). В некоторых вариантах осуществления образец ткани, анализируемый с помощью проточной цитометрии, содержит клетки периферической крови. В некоторых вариантах осуществления проточная цитометрия является мультиплексным анализом. В некоторых вариантах осуществления оценки скорость проточной цитометрии включает обнаружение экспрессии маркеров, включающих PD-1, CD4, CD8, CCR7, CD45RO и любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления оценка проточной цитометрии включает оценку доли CD4+ и CD8+ Т-клеток в образце ткани, которые экспрессируют PD-1. В некоторых вариантах осуществления оценка проточной цитометрии включает оценку доли CD8+ и CD4+ Т-клеток в образце ткани, которые экспрессируют PD-1; и представляют собой (i) CCR7+ CD45RO- ("наивные Т-клетки"), (ii) CCR7- CD45RO- ("Teff клетки"), (iii) CCR7+ CD45RO+ ("клетки CM") или (iv) CCR7-CD45RO+ ("клетки EM"). В данном документе представлены способы определения: (i) может ли субъект, имеющий рак, отвечать на лечение иммуноотерапевтическим агентом, таким как антагонист TIM3 или (ii) отвечает ли субъект, имеющий рак, на лечение иммуноотерапевтическим агентом, таким как антагонист TIM3, который вводили субъекту.

Способы включают определение частоты ТИМ3-позитивных клеток среди определенных популяций клеток. В некоторых вариантах осуществления способ включает определение частоты ТИМ3-позитивных клеток в данной популяции клеток у субъекта, имеющего рак, при этом более высокая частота ТИМ3-позитивных клеток данной популяции клеток у субъекта, имеющего рак, по сравнению с субъектом контрольной группы, указывает, что субъект, вероятно, ответит на лечение иммунотерапевтическим агентом, таким как антагонист ТИМ3. В некоторых вариантах осуществления способ включает определение частоты ТИМ3-позитивных клеток в данной популяции клеток у субъекта, больного раком, получившего одно или более введений иммунотерапевтического агента, такого как антагонист ТИМ3, где более низкая частота ТИМ3-позитивных клеток данной популяции клеток у субъекта, больного раком, после введения иммунотерапевтического агента относительно таковой у субъекта, страдающего раком, до введения иммунотерапевтического агента или до введения предыдущей дозы иммунотерапевтического агента, указывает на то, что субъект, вероятно, ответит на лечение иммунотерапевтическим агентом, таким как антагонист ТИМ3. Вышеуказанные способы могут включать измерение (например, проточной цитометрией) частоту ТИМ3-позитивных клеток в следующих популяциях клеток: инфильтрирующие опухоль клетки, такие как инфильтрирующие опухоль лимфоциты и нелимфоидные инфильтрирующие опухоль клетки. В определенных вариантах осуществления способы включают измерение частоты ТИМ3-позитивных клеток в: CD8+ ТИЛ клетках; CD4+ эффекторной памяти ТИЛ клетках (CD4+ EM клетках; CD4+ CCR7-CD45RO+ ТИЛ клетках); CD8+ эффекторной памяти ТИЛ клетках (CD8+ EM клетках; CD8+CCR7-CD45RO+ ТИЛ клетках); CD4+ эффекторных ТИЛ клетках (CD4+ Teff клетках; CD4+CCR7-CD45RO- Т-клетках); CD8+ эффекторных ТИЛ клетках (CD8+Teff клетках; CD8+CCR7-CD45RO- Т-клетках); инфильтрирующих опухоль клетках миелоидного происхождения, например, pDC, mDC и CD14+ миелоидных клетках; инфильтрирующих опухоль NK клетках, например, CD16-CD56++ NK клетках и CD16+CD56+ NK клетках. Некоторые варианты осуществления включают измерение частоты ТИМ3-позитивных клеток в более чем одной из этих популяций клеток, например, в 2, 3, 4, 5 или более или во всех этих клеточных популяциях, где более высокая частота ТИМ3-позитивных клеток в одной или более клеточных популяциях указывает, что субъект, вероятно, отвечает на лечение иммунотерапевтическим агентом, например, антагонистом ТИМ3 или где более низкая частота ТИМ3-позитивных клеток в одной или более клеточных популяциях у субъекта, получившего дозу иммунотерапевтического агента, такого как антагонист ТИМ3, относительно его частоты до получения иммунотерапевтического агента, указывает на то, что субъект отвечает на лечение иммунотерапевтическим агентом. В настоящем документе также предлагаются способы лечения субъекта иммунотерапевтическим агентом, таким как антагонист ТИМ3, включающие введение субъекту, имеющему рак, терапевтически эффективного количества иммунотерапевтического агента, такого как антагонист ТИМ3, в котором перед введением иммунотерапевтического лекарственного средства у субъекта была более высокая частота ТИМ3-позитивных клеток в одной или более данных популяций клеток по сравнению с субъектом контрольной группы, в которой одна или более данных популяций клеток выбраны из группы, состоящей из CD8+ ТИЛ клеток; CD4+ эффекторной памяти ТИЛ клеток (CD4+ EM клеток; CD4+ CCR7-CD45RO+ ТИЛ клеток); CD8+ эффекторной памяти ТИЛ клеток (CD8+ EM клеток; CD8+CCR7-CD45RO+ ТИЛ клеток); CD4+ эффекторных ТИЛ клеток (CD4+ Teff клеток; CD4+CCR7-CD45RO- Т-клеток); CD8+ эффекторных ТИЛ клеток (CD8+Teff клеток; CD8+CCR7-CD45RO- Т-клеток); инфильтрирующих опухоль клеток миелоидного происхождения, например, pDC, mDC и CD14+ миелоидных клеток; инфильтрирующих опухоль NK клеток, например, CD16-CD56++ NK клеток и CD16+CD56+ NK клеток.

В настоящем документе также предлагаются способы лечения субъекта иммунотерапевтическим агентом, таким как антагонист ТИМ3, включающие введение субъекту, имеющему рак, терапевтически эффективного количества иммунотерапевтического агента, такого как антагонист ТИМ3, где после введения первой (или нескольких первых) дозы (доз) иммунотерапевтического агента, такого как антагонист ТИМ3, субъект имел более низкую частоту ТИМ3-позитивных клеток в одной или нескольких данных популяциях клеток по сравнению с той, что была до введения первой (или нескольких первых) дозы (доз) иммунотерапевтического агента, такого как антагонист ТИМ3, где одна или более данных популяций клеток выбраны из группы, состоящей из CD8+ ТИЛ клеток; CD4+ эффекторной памяти ТИЛ клеток (CD4+ EM клеток; CD4+ CCR7-CD45RO+ ТИЛ клеток); CD8+ эффекторной памяти ТИЛ клеток (CD8+ EM клеток; CD8+CCR7-CD45RO+ ТИЛ клеток); CD4+ эффекторных ТИЛ клеток (CD4+ Teff клеток; CD4+CCR7-CD45RO- Т-клеток); CD8+ эффекторных ТИЛ клеток (CD8+Teff клеток; CD8+CCR7-CD45RO- Т-клеток); инфильтрирующих опухоль клеток миелоидного происхождения, например, pDC, mDC и CD14+ миелоидных клеток; инфильтрирующих опухоль NK клеток, например, CD16-CD56++ NK клеток и CD16+CD56+ NK клеток. Кроме того, в настоящем документе представлены способы лечения субъекта иммунотерапевтическим агентом, таким как антагонист ТИМ3, включающие сначала определение того, может ли субъект ответить на лечение иммунотерапевтическим агентом, таким как антагонист ТИМ3, например, как описано в настоящем документе (например, предыдущие абзацы), и если да, то вводится терапевтически эффективное количество иммунотерапевтического агента, такого как антагонист ТИМ3.

Антагонисты ТИМ3.

В одном аспекте настоящее изобретение раскрывает способы применения антагонистов ТИМ3 для

лечения онкологических заболеваний. Используемые здесь антагонисты TIM3 включают, но не ограничиваются ими, анти-TIM3 антитела и их антигенсвязывающие части и растворимые полипептиды TIM3 (например, слитый белок TIM3-Fc, который способен связываться с лигандом TIM3). Другие антагонисты TIM3 включают агенты, которые связываются с лигандами TIM3 и ингибируют их взаимодействие с TIM3.

Анти-TIM3 антитела.

Некоторые аспекты настоящего раскрытия включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества анти-TIM3 антитела или его антигенсвязывающей части. Анти-TIM3 антитела (или полученные из них домены VH/VL), подходящие для применения в настоящем изобретении, могут быть получены с использованием способов, хорошо известных в данной области. В качестве альтернативы могут быть использованы анти-TIM3 антитела, принятые в данной области.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела или их антигенсвязывающие части проявляют одно или более из следующих функциональных свойств:

- (a) связывание с растворимым и/или мембраносвязанным человеческим TIM3;
- (b) связывание с растворимым и/или мембраносвязанным TIM3 яванского макака;
- (v) индукция или стимуляция иммунного ответа;
- (d) индукция или стимуляция активации Т-клеток, например, активации Th1-клеток (о чем свидетельствует, например, усиленная секреция и/или пролиферация цитокинов);
- (e) индуцирование или стимуляция пролиферации Т-клеток (например, CD4+, CD8+ Т-клеток, Th1-клеток или TIL), например, в анализе на совместное культивирование;
- (f) индуцирование или стимуляция продукции IFN- γ Т-клетками, например, Th1-клетками или инфильтрирующими опухоль лимфоцитами (TIL), такими как TIL из злокачественных опухолей почки, легких, поджелудочной железы или молочной железы человека;
- (g) блокирование или ингибирование связывания человеческого TIM3 с PtdSer;
- (h) отсутствие интернализации или понижающей регуляции клеточной поверхности TIM3 при связывании с TIM3 на клетках;

(i) связывание с внеклеточным доменом TIM3 человека (i) CPVFECG (SEQ ID NO: 200); (ii) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 202); (iii) CPVFECG и RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 200 и 202, соответственно); или (iv) WTSRYWLNDFR (SEQ ID NO: 201);

(j) конкуренция или перекрестная блокировка, связывание с человеческим TIM3 антителом, связанным с TIM3, описанным в настоящем документе (например, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6 или любого из TIM3.2-TIM3.18);

(k) связывание с человеческим TIM3, но не с человеческим TIM3, имеющим аминокислотную замену одного или более из следующих аминокислотных остатков: L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 и D120, как пронумеровано в SEQ ID NO: 194; и (l) связывание с человеческими областями TIM3 ⁴⁹VPVCWGGKACPVFE⁶² (SEQ ID NO: 204) и ¹¹¹RIQIPGIMNDEKFNKL¹²⁷ (SEQ ID NO: 205), как определено HDX-MS;

(m) наличие вариабельных областей тяжелой цепи и/или легкой цепи, взаимодействующих, по меньшей мере, с 5, 10, 15, 20 или всеми следующими аминокислотами человеческого TIM3: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 и, необязательно, T70 и/или I112, как определено с помощью рентгеновской кристаллографии; и/или

(n) конкуренция с или перекрестная блокировка со связыванием с человеческим TIM3 13A3 или TIM3.18.IgG1.3.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела связываются с человеческим TIM3 с высокой аффинностью, например, с K_D равной 10^{-7} М или меньше, 10^{-8} М или меньше, 10^{-9} М или меньше, 10^{-10} М или меньше, 10^{-11} М или меньше, 10^{-12} М или меньше, от 10^{-12} М до 10^{-7} М, от 10^{-11} М до 10^{-7} М, от 10^{-10} М до 10^{-7} М или от 10^{-9} М до 10^{-7} М. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается с человеческим растворимым TIM3, например, как определено с помощью BIACORE™, с K_D равной 10^{-7} М или меньше, 10^{-8} М или меньше, 10^{-9} М (1 нМ) или меньше, 10^{-10} М или меньше, от 10^{-12} М до 10^{-7} М, от 10^{-11} М до 10^{-7} М, от 10^{-10} М до 10^{-7} М, от 10^{-9} М до 10^{-7} М или от 10^{-8} М до 10^{-7} М. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается со связью, (например, связь клеточной мембраны) человеческого TIM3, такой как на активированных человеческих CD4+ и CD8+ TIL, например, как определено с помощью проточной цитометрии и графика Скэтчарда, с K_D равной 10^{-7} М или меньше, 10^{-8} М или меньше, 10^{-9} М (1 пМ) или меньше, 5×10^{-10} М или меньше, 10^{-10} М или меньше, от 10^{-12} М до 10^{-7} М, от 10^{-11} М до 10^{-8} М, от 10^{-10} М до 10^{-8} М, от 10^{-9} М до 10^{-8} М, от 10^{-11} М до 10^{-9} М или от 10^{-10} М до 10^{-9} М. В других вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается со связью (например, связью клеточной мембраны) человеческого TIM3, такой как на активированных человеческих CD4+ и CD8+ TIL, например, как определено с помощью проточной цитометрии с EC₅₀ равной 10 мкг/мл или меньше, 5 мкг/мл или меньше, 1 мкг/мл или меньше, 0.9 мкг/мл или меньше, 0.8 мкг/мл или меньше, 0.7 мкг/мл или меньше, 0.6 мкг/мл или меньше, 0.5 мкг/мл или меньше, 0.4 мкг/мл или меньше, 0.3 мкг/мл или

меньше, 0.2 мкг/мл или меньше, 0.1 мкг/мл или меньше, 0.05 мкг/мл или меньше или 0.01 мкг/мл или меньше.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела, подходящие для настоящего раскрытия, связываются с TIM3 яванского макака, например, K_D равной 10^{-7} М или меньше, 10^{-8} М или меньше, 10^{-9} М или меньше, 10^{-10} М или меньше, 10^{-11} М или меньше, 10^{-12} М или меньше, от 10^{-12} М до 10^{-7} М, от 10^{-11} М до 10^{-7} М, от 10^{-10} М до 10^{-7} М или от 10^{-9} М до 10^{-7} М. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела связывается с растворимым TIM3 яванского макака, например, как определено с помощью BIACORE™, с K_D равной 10^{-7} М или меньше, 10^{-8} М или меньше, 10^{-9} М (1 нМ) или меньше, 10^{-10} М или меньше, от 10^{-12} М до 10^{-7} М, от 10^{-11} М до 10^{-7} М, от 10^{-10} М до 10^{-7} М, от 10^{-9} М до 10^{-7} М или от 10^{-8} М до 10^{-7} М. В других вариантах осуществления анти-TIM3 антитела могут связываться с мембраносвязанным TIM3 яванского макака, например, с EC_{50} равной 100 нМ или меньше, 10 нМ или меньше, от 100 нМ до 0.01 нМ, от 100 нМ до 0.1 нМ, от 100 нМ до 1 нМ или от 10 нМ до 1 нМ, например, по данным проточной цитометрии. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается со связью, (например, связью клеточной мембраны) TIM3 яванского макака, такой как на активированных CD4+ и CD8+ TIL человека, например, как определено с помощью проточной цитометрии и графика Скэтчарда, с K_D равной 10^{-7} М или меньше, 10^{-8} М или меньше, 10^{-9} М (1 нМ) или меньше, 5×10^{-10} М или меньше, 10^{-10} М или меньше, от 10^{-12} М до 10^{-7} М, от 10^{-11} М до 10^{-8} М, от 10^{-10} М до 10^{-8} М, от 10^{-9} М до 10^{-8} М, от 10^{-11} М до 10^{-9} М или от 10^{-10} М до 10^{-9} М.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела стимулируют или усиливают иммунный ответ, например, путем активации Т-клеток, например, в опухоли. Например, анти-TIM3 антитела могут активировать или костимулировать клетки, о чем свидетельствует, например, усиленная секреция цитокинов, (например, IFN- γ) и/или усиленная пролиферация, что может быть результатом ингибирования опосредованной TIM3 ингибирующей активности Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления активация Т-клеток или костимуляция антителом TIM3 происходит в присутствии стимуляции CD3. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело увеличивает секрецию IFN- γ на 50%, 100% (то есть в 2 раза), в 3 раза, в 4 раза, в 5 или более раз, необязательно с максимумом до 10 раз, 30 раз, 100 раз, как измерено, например, на первичных человеческих Т-клетках и/или Т-клетках, экспрессирующих человеческие TIM3, такие как инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL).

В некоторых исследованиях анти-TIM3 антитела ингибируют связывание фосфатидилсерина с человеческим TIM3 на клетках, например, клетках CHO или активированных Т-клетках, экспрессирующих человеческий TIM3, например, с EC_{50} 10 мкг/мл или меньше, 1 мкг/мл или меньше, от 0.01 мкг/мл до 10 мкг/мл, от 0.1 мкг/мл до 10 мкг/мл или от 0.1 мкг/мл до 1 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела, подходящие для настоящего изобретения, связываются с эпитопом, например, конформационным эпитопом, во внеклеточной части человеческого TIM3, например, в Ig-подобном домене внеклеточной области, то есть аминокислотами 22-202 из SEQ ID NO: 194. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается с эпитопом, расположенным в аминокислотах 22-120 внеклеточного домена человеческого TIM3 (SEQ ID NO: 194) или 1-99 зрелого человеческого TIM3 (SEQ ID NO: 198). В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается с эпитопом внутри области, состоящей из аминокислот 58-64 человеческого TIM3, имеющей SEQ ID NO: 194, что соответствует аминокислотным остаткам 37-43 зрелого человеческого TIM3 (CPVFECG, SEQ ID NO: 200). В других вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается с эпитопом внутри области, состоящей из аминокислот 111-120 человеческого TIM3, имеющей SEQ ID NO: 194, что соответствует аминокислотным остаткам 90-99 зрелого человеческого TIM3 (RIQIPGIMND, SEQ ID NO: 202). В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается с эпитопом внутри области, состоящей из области, состоящей из аминокислот 58-64 человеческого TIM3, имеющей SEQ ID NO: 194 (CPVFECG, SEQ ID NO: 200) или с эпитопом внутри области, состоящей из аминокислот 111-120 человеческого TIM3, имеющей SEQ ID NO: 194 (RIQIPGIMND, SEQ ID NO: 202). В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается с эпитопом внутри области, состоящей из аминокислот 78-89 человеческого TIM3, имеющей SEQ ID NO: 194, что соответствует аминокислотным остаткам 57-83 зрелого человеческого TIM3 (WTSRYWLNGDFR, SEQ ID NO: 201). В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается главным образом с тем же эпитопом, что и 13A3, то есть с эпитопом (или областью человеческого TIM3), содержащим один или более аминокислотных остатков C58, P59, F61, E62, C63, R111 и D120 SEQ ID NO: 194. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается с эпитопом (или областью человеческого TIM3), содержащим один или более аминокислотных остатков C58, P59, F61, E62, C63, D104, R111, Q113 и D120 SEQ ID NO: 194.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело не связывается в значительной степени или только со значительно сниженной связывающей аффинностью с белком TIM3 человека, в котором один или более аминокислотных остатков C58, P59, F61, E62, C63, R111 и D120 SEQ ID NO: 194 заменяется другой аминокислотой, например, при неконсервативной аминокислотной замене. В других вариантах осуществления анти-TIM3 антитело не связывается в значительной степени или только со значитель-

но сниженной связывающей аффинностью с белком TIM3 человека, в котором один или несколько аминокислотных остатков C58, P59, F61, E62, C63, D104, R111, Q113 и D120 SEQ ID NO: 194 заменен на другую аминокислоту, например, при неконсервативной аминокислотной замене.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается главным образом с тем же эпитопом, что и 3G4, то есть эпитоп (или область человеческого TIM3), содержащий один или более аминокислотных остатков C58, P59, V60, F61, E62, C63, G116 и M118 SEQ ID NO: 194. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается с эпитопом (или областью человеческого TIM3), содержащим один или более аминокислотных остатков C58, P59, V60, F61, E62, C63, D104, G116 и M118 SEQ ID NO: 194. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело не связывается в значительной степени или только со значительно сниженной связывающей аффинностью с белком TIM3 человека, в котором один или более аминокислотных остатков C58, P59, V60, F61, E62, C63, G116, и M118 SEQ ID NO: 194 заменен другой аминокислотой, например, при неконсервативной аминокислотной замене. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело не связывается в значительной степени или только со значительно сниженной связывающей аффинностью с белком TIM3 человека, в котором один или более аминокислотных остатков C58, P59, V60, F61, E62, C63, D104, G116 и M118 SEQ ID NO: 194 заменен другой аминокислотой, например, при неконсервативной аминокислотной замене.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается главным образом с тем же эпитопом, что и 17C3, т.е. с эпитопом (или областью человеческого TIM3), содержащим один или более аминокислотных остатков C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64 и G116 SEQ ID NO: 194. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается с эпитопом (или областью человеческого TIM3), содержащим один или более аминокислотных остатков C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, D104 и G116 SEQ ID NO: 194. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело не связывается в значительной степени или только со значительно сниженной связывающей аффинностью с белком TIM3 человека, в котором один или более аминокислотных остатков C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64 и G116 SEQ ID NO: 194 заменен на другую аминокислоту, например, при неконсервативной аминокислотной замене. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело не связывается в значительной степени или только со значительно сниженной связывающей аффинностью с белком TIM3 человека, в котором один или более аминокислотных остатков C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, D104 и G116 SEQ ID NO: 194 заменен другой аминокислотой, например, при неконсервативной аминокислотной замене. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается главным образом с тем же эпитопом, что и 8B9, то есть с эпитопом (или областью человеческого TIM3), содержащим один или более аминокислотных остатков L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87 и R89 SEQ ID NO: 194. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается с эпитопом (или областью человеческого TIM3), содержащим один или более аминокислотных остатков L48, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87 и R89 SEQ ID NO: 194. В других вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается с эпитопом (или областью человеческого TIM3), содержащим один или более аминокислотных остатков L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87, R89 и D104 SEQ ID NO: 194. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело не связывается в значительной степени или только со значительно сниженной связывающей аффинностью с белком TIM3 человека, в котором один или более аминокислотных остатков L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87 и R89 SEQ ID NO: 194 заменен на другую аминокислоту, например, при неконсервативной аминокислотной замене. В других вариантах осуществления анти-TIM3 антитело не связывается в значительной степени или только со значительно сниженной связывающей аффинностью с белком TIM3 человека, в котором один или более аминокислотных остатков L48, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87 и R89 SEQ ID NO: 194 заменен на другую аминокислоту, например, при неконсервативной аминокислотной замене. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело не связывается в значительной степени или только со значительно сниженной связывающей аффинностью с белком TIM3 человека, в котором один или более аминокислотных остатков L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87, R89, и D104 SEQ ID NO: 194 заменен на другую аминокислоту, например, при неконсервативной аминокислотной замене.

В других вариантах осуществления анти-TIM3-антитела, подходящие для применения в настоящем раскрытии, конкурируют за связывание с человеческим TIM3 (или ингибируют связывание) с анти-TIM3-антителами, содержащими CDR или вариабельные области, описанные в настоящем документе, например, антитела антител 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 и любое из TIM3.2-TIM3. 18. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3-антитела ингибируют связывание антител 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 или любого из TIM3.2-TIM3. 18 с человеческим TIM3, по меньшей мере, на 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или на 100%. В некоторых вариантах осуществления 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 или любой из TIM3. 2-TIM3. 18 ингибируют связывание анти-TIM3-антител с человеческим TIM3, по меньшей мере, на 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или на 100%. В других вариантах осуществления анти-TIM3-антитела ингибируют связывание 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 или любого из TIM3.2-TIM3.18 с человеческим TIM3, по меньшей мере, на 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или на 100%, и 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 или любой из TIM3.2-TIM3.18 ингибируют связывание анти-TIM3-антител с человеческим TIM3, по меньшей мере, на 50%, 60% 70%, 80%, 90% или на 100%, (например,

конкурируют в обоих направлениях).

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3-антитела, описанные в данном документе, имеют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или все следующие отличительные признаки:

(1) связывание с растворимым человеческим TIM3, например, с K_D 10 нМ или меньше, например, от 0.01 нМ до 10 нМ, например, как измерено с помощью Biacore;

(2) связывание с растворимым TIM3 яванского макака, например, с K_D 100 нМ или меньше, например, от 0.01 нМ до 100 нМ, например, по данным Biacore;

(3) связывание с мембраносвязанным человеческим TIM3, например, с EC_{50} от 1 мкг/мл или меньше, например, от 0.01 мкг/мл до 1 мкг/мл, например, как измерено с помощью проточной цитометрии;

(4) связывание с мембраносвязанным человеческим TIM3, например, с K_D 1 нМ или меньше, например, от 0.01 нМ до 10 нМ), например, как измерено путем анализа Скэтчарда;

(5) связывание с мембраносвязанным TIM3 яванского макака, например, с EC_{50} 20 мкг/мл или меньше, например, от 0.01 мкг/мл до 20 мкг/мл, например, как измерено с помощью проточной цитометрии;

(6) связывание с мембраносвязанным TIM3 яванского макака, например, с K_D 1 нМ или меньше, например, от 0.01 нМ до 10 нМ, например, как измерено путем анализа Скэтчарда;

(7) индуцирование или усиление активации Т-клеток, например, путем блокирования или уменьшения ингибирующего действия TIM3, о чем свидетельствует (i) повышенная продукция IFN- γ в TIM3-экспрессирующих Т-клетках, например, Th1-клетках или TIL и/или (ii) усиление пролиферации Т-клеток, экспрессирующих TIM-3, например, клеток Th1 или TIL;

(8) стимулирование пролиферации Т-клеток в анализе реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR);

(9) ингибирование связывания фосфатидилсерина с TIM3;

(10) отсутствие интернализации или подавления TIM3 на клеточной поверхности при связывании с TIM3 на клетках;

(11) связывание с одной из следующих областей внеклеточного домена человеческого TIM3 (SEQ ID NO: 198): (a) CPVFECG (SEQ ID NO: 200); (b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 202); (c) CPVFECG и RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 200 и 202, соответственно) и (d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 201);

(12) уменьшение связывания с человеческим TIM3, где одна или более аминокислот L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104 R111, Q113, G116, M118 и D120 (как пронумеровано в SEQ ID NO: 194) замещена другой аминокислотой по сравнению со связыванием с человеческим TIM3 дикого типа;

(13) конкурирование либо в одном, либо в обоих направлениях за связывание с человеческим TIM3 с антителом, содержащим домены VH и VL любого из 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 или TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.18;

(14) связывание с областями человеческого TIM3 ⁴⁹VPVCWGKGACPVFE⁶² (SEQ ID NO: 204) и ¹¹¹RIQIPGIMNDEKFNLKL¹²⁷ (SEQ ID NO: 205), как определено с помощью HDX-MS (масс-спектрометрией водородно-дейтериевого обмена);

(15) имеющие переменные области тяжелой цепи и/или легкой цепи взаимодействуют, по меньшей мере, с 5, 10, 15, 20 или всеми следующими аминокислотами человеческого TIM3: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 и, необязательно, T70 и/или I112, как определено с помощью рентгеновской кристаллографии (номерация SEQ ID NO: 194); и/или

(16) (a) имеющие пониженное связывание с человеческим TIM3, в котором 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 аминокислот C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 и, необязательно, D104 и Q113 (номерация SEQ ID NO: 194) замещены другой аминокислотой относительно связывания с человеческим TIM3 дикого типа; (b) связывание с ⁴⁹VPVCWGKGACPVFE⁶² (SEQ ID NO: 204), ¹¹¹RIQIPGIMNDEKFNLKL¹²⁷ (SEQ ID NO: 205) и ¹¹⁹NDEKFNLKL¹²⁷ (SEQ ID NO: 210), как определено с помощью HDX-MS и/или (c) конкурирование или перекрестное блокирование со связыванием с человеческим TIM3 13A3 или TIM3.18.IgG1.3.

Соответственно, антитело, которое проявляет одно или более из этих функциональных свойств (например, биохимическая, иммунохимическая, клеточная, физиологическая или другая биологическая активность или тому подобное), как определено в соответствии с методологиями, известными в данной области техники и описанными в настоящем документе, следует понимать как демонстрирующее статистически значимое различие в конкретной активности по сравнению с тем, что наблюдается в отсутствие антитела, например или когда присутствует контрольное антитело с нерелевантной специфичностью). В некоторых вариантах осуществления индуцированное анти-TIM3 антителом увеличение измеряемого параметра, (например, пролиферация Т-клеток, продуцирование цитокинов) в данном анализе приводит к статистически значимому увеличению, по меньшей мере, на 10% измеренного параметра, например, по меньшей мере, на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 100% (т.е. в 2 раза), 3 раза, 5 или 10 раз, и в некоторых вариантах осуществления антитело, описанное здесь, может увеличить измеряемый

параметр, например, более чем на 92%, 94%, 95%, 97%, 98%, 99%, 100% (т.е. в 2 раза), в 3 раза, в 5 раз или в 10 раз, относительно этого же анализа, проведенного в отсутствие антитела. И наоборот, индуцированные анти-TIM3 антителом уменьшения измеренного параметра (например, объема опухоли, связывания TIM3-L с человеческим TIM3) в данном анализе вызывает статистически значимое уменьшение, по меньшей мере, на 10% измеренного параметра, например, по меньшей мере, на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%, и в некоторых вариантах осуществления антитело, описанное в данном документе, может уменьшать измеряемый параметр, например, более чем на 92%, 94%, 95%, 97%, 98% или 99%, относительно того же анализа, проведенного в отсутствие антитела. Стандартные анализы для оценки способности антител связываться с TIM3 различных видов известны в данной области, включая, например, ELISA, вестерн-блоты и RIA. Кинетика связывания, например, связывающая аффинность антител, также может быть оценена с помощью стандартных анализов, известных в данной области, таких как анализ Вiasoge.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела, подходящие для настоящего изобретения, не являются нативными антителами или не встречаются в природе. Например, в некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела имеют посттрансляционные модификации, которые отличаются от модификаций антител, которые встречаются в природе, такие как наличие большего, меньшего или другого типа посттрансляционной модификации.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела не обладают агонистической активностью, как это определено, например, при перекрестном связывании анти-TIM3 антител в экспериментах по совместному культивированию CHO-ОКТ3-CD32: Т-клеток, где такие антитела не усиливают активность без участия анти-TIM3 самого по себе. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела блокируют взаимодействие TIM3 с его лигандом без стимуляции агонистической активности.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела усиливают продукцию IL-12 из моноцитов или дендритных клеток, обработанных LPS.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела восстанавливают опухоль, инфильтрирующую CD4+ и CD8+ Т-клетки, которые коэкспрессируют PD-1 и TIM3 путем комбинированного лечения, таким образом избегая истощения CD4+ и CD8+ Т-клеток.

Иллюстративные анти-TIM3 антитела.

Конкретными анти-TIM3 антителами, подходящими для настоящего изобретения, являются антитела, например, моноклональные, рекомбинантные и/или человеческие антитела, имеющие последовательности CDR и/или переменных областей антител 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 или любой из TIM3.2-TIM3.18, а также антитела, имеющие идентичность, по меньшей мере, 80%, например, по меньшей мере, 85%, по меньшей мере, 90%, по меньшей мере, 95% или по меньшей мере, 99% последовательностей их переменной области или CDR. Аминокислотные последовательности VH 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4 и 17C8 приведены в SEQ ID NO: 1-7, соответственно.

Аминокислотные последовательности VH вариантов 13A3, 8B9 и 9F6 приведены в SEQ ID NO: 8-18. Аминокислотные последовательности VL 13A3, 17C3 и 3G4 приведены в SEQ ID NO: 19. Аминокислотные последовательности VL 8B9, 8C4 и 17C8 представлены в SEQ ID NO: 20. Аминокислотная последовательность VL 9F6 или его варианты представлены в SEQ ID NO: 20, 21 или 22. Аминокислотные последовательности VL вариантов 13A3 и 8B9 приведены в SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20, соответственно.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела содержат переменные области тяжелой и легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-18. В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19-22.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела содержат:

- (a) последовательности переменной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 1 и 19, соответственно;
- (b) последовательности переменной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 2 и 20, соответственно;
- (c) последовательности переменной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 3 и 20, соответственно;
- (d) последовательности переменной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 4 и 19, соответственно;
- (e) последовательности переменной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 5 и 20, соответственно;
- (f) последовательности переменной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 5 и 21, соответственно;
- (g) последовательности переменной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 5 и 22, соответственно;
- (h) последовательности переменной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 6 и 19, соответственно;

(i) последовательности варибельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 7 и 20, соответственно;

(j) последовательности варибельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 17 и 22, соответственно;

(k) последовательности варибельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 16 и 20, соответственно;

(l) последовательности варибельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 8 и 19, соответственно;

(m) последовательности варибельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 9 и 19, соответственно;

(n) последовательности варибельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 10 и 19, соответственно;

(o) последовательности варибельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 11 и 19, соответственно;

(p) последовательности варибельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 12 и 19, соответственно;

(q) последовательности варибельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 13 и 19, соответственно;

(r) последовательности варибельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 14 и 19, соответственно;

(s) последовательности варибельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 15 и 19, соответственно; или

(t) последовательности варибельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 18 и 19, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела содержат тяжелую и легкую цепь CDR1, CDR2 и CDR3 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4 и 17C8 или любой из TIM3.2 - TIM3.18 или их комбинации. Аминокислотные последовательности VH CDR1 13A3, 8B9, 8C4 и 17C3 представлены в SEQ ID NO: 23-26, соответственно. Аминокислотные последовательности VH CDR1 9F6, 3G4 и 17C8 представлены в SEQ ID NO: 27.

Аминокислотная последовательность VH CDR1 мутированных 13A3 антител (то есть TIM3.10-TIM3.18) является такой же, как у немутированного 13A3 антитела, то есть SEQ ID NO: 23. Аминокислотная последовательность VH CDR1 мутированного 8B9 антитела (то есть TIM3.8) является такой же, как у немутированного 8B9 антитела, то есть SEQ ID NO: 24. Аминокислотная последовательность VH CDR1 мутированного 9F6 антитела (то есть TIM3.7) является такой же, как у немутированного 9F6 антитела, то есть SEQ ID NO: 27. Аминокислотные последовательности VH CDR2 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4 и 17C8 представлены в SEQ ID NO: 28-34, соответственно. Аминокислотная последовательность VH CDR2 мутированных 13A3 антител TIM3.10, TIM3.17 и TIM3.18 представлена в SEQ ID NO: 35. Аминокислотная последовательность VH CDR2 мутированных 13A3 антител TIM3.11 и TIM3.12 представлены в SEQ ID NO: 36 и 37, соответственно. Аминокислотная последовательность VH CDR2 мутированных 13A3 антител TIM3.13 и TIM3.16 является такой же, как у немутированного антитела 13A3, то есть SEQ ID NO: 28. Аминокислотная последовательность VH CDR2 мутированного антитела 8B9 (то есть TIM3.8) представлена в SEQ ID NO: 38. Аминокислотная последовательность VH CDR2 мутированного 9F6 антитела (то есть TIM3.7) является такой же, как у немутированного антитела 9F6, то есть SEQ ID NO: 32. Аминокислотные последовательности VH CDR3 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4 и 17C8 представлены в SEQ ID NO: 39-45, соответственно.

Аминокислотная последовательность VH CDR3 мутированных 13A3 антител (то есть TIM3.10-TIM3.12) является такой же, как у немутированного антитела 13A3, то есть SEQ ID NO: 39. Аминокислотная последовательность VH CDR3 мутированных 13A3 антител TIM3.13 и TIM3.18 представлена в SEQ ID NO: 46. Аминокислотная последовательность VH CDR3 мутированных 13A3 антител TIM3.15 и TIM3.17 представлена в SEQ ID NO: 48. Аминокислотные последовательности VH CDR3 мутированных 13A3 антител TIM3.14 и TIM3.16 представлены в SEQ ID NO: 47 и 49, соответственно. Аминокислотная последовательность VH CDR3 мутированного 8B9 антитела (то есть TIM3.8) является такой же, как у немутированного 8B9 антитела, то есть SEQ ID NO: 40. Аминокислотная последовательность VH CDR3 мутированного 9F6 антитела (то есть TIM3.7) является такой же, как у немутированного 9F6 антитела, то есть SEQ ID NO: 43.

Аминокислотные последовательности VL CDR1 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 3G4 и 17C8 представлены в SEQ ID NO: 50. Аминокислотные последовательности VL CDR1 9F6 представлены в SEQ ID NO: 50 и 51. Аминокислотные последовательности VL CDR2 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 3G4 и 17C8 представлены в SEQ ID NO: 52. Аминокислотные последовательности VL CDR2 9F6 представлены в SEQ ID NO: 52 и 53. Аминокислотные последовательности VL CDR3 13A3, 17C3 и 3G4 представлены в SEQ ID NO: 54. Аминокислотные последовательности VL CDR3 8B9, 8C4 и 17C8 представлены в SEQ ID NO: 55. Аминокислотные последовательности VL CDR3 9F6 представлены в SEQ ID NO: 55-57. Аминокислотные последо-

вательности VL CDR мутированных антител 13A3, 8B9 и 9F6 являются такими же, как у соответствующих немутированных антител. Области CDR изображают с использованием системы Kabat (Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242). Система Kabat является наиболее распространенной системой нумерации для системы, называемой индексом EU или системой нумерации EU, которая основана на последовательной нумерации первого секвенированного человеческого IgG1 (the EU antibody; Edelman et al., 1969). На основе системы нумерации Kabat, описанной в данном документе, нумерация антител может быть преобразована в другие системы, известные в данной области техники, например, в систему нумерации Chothia, IMGT, Martin (enhanced Chothia) или, АНО.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела или их антигенсвязывающая часть содержат:

(a) переменную область тяжелой цепи CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23-27;

(b) переменную область тяжелой цепи CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28-38;

(c) переменную область тяжелой цепи CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 39-49;

(d) переменную область легкой цепи CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 50 и 51;

(e) переменную область легкой цепи CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 52 и 53; от

(f) переменную область легкой цепи CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 54-57;

где антитело специфически связывается с TIM3 человека.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела содержат переменные области тяжелой и легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи CDR1, CDR2 и CDR3 содержит:

(a) SEQ ID NO: 23, 28 и 39;

(b) SEQ ID NO: 24, 29 и 40;

(c) SEQ ID NO: 25, 30 и 41;

(d) SEQ ID NO: 26, 31 и 42;

(e) SEQ ID NO: 27, 32 и 43;

(f) SEQ ID NO: 27, 33 и 44;

(g) SEQ ID NO: 27, 34 и 45;

(h) SEQ ID NO: 23, 35 и 39;

(i) SEQ ID NO: 23, 36 и 39;

(j) SEQ ID NO: 23, 37 и 39;

(k) SEQ ID NO: 23, 28 и 46;

(l) SEQ ID NO: 23, 28 и 47;

(m) SEQ ID NO: 23, 28 и 48;

(n) SEQ ID NO: 23, 28 и 49;

(o) SEQ ID NO: 23, 35 и 46; или

(p) SEQ ID NO: 23, 35 и 48;

где антитело специфически связывается с человеческим TIM3.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело человека содержит переменные области тяжелой и легкой цепей, где переменная область легкой цепи CDR1, CDR2 и CDR3 содержит:

(a) SEQ ID NO: 50, 52 и 54;

(b) SEQ ID NO: 50, 52 и 55;

(c) SEQ ID NO: 51, 53 и 56; или

(d) SEQ ID NO: 50, 52 и 57;

где антитело специфически связывается с человеческим TIM3.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело содержит переменные области тяжелой и легкой цепи, где:

(a1) переменная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 23, 28, и 39, соответственно, и переменная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 54, соответственно;

(a2) переменная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 23, 35, и 39, соответственно, и переменная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 54, соответственно;

(a3) переменная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 23, 36, и 39, соответственно, и переменная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 54, соответственно;

(a4) переменная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO:

23, 37, и 39, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 54, соответственно;

(a5) вариабельная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 23, 28, и 46, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 54, соответственно;

(a6) вариабельная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 23, 28, и 47, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 54, соответственно;

(a7) вариабельная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 23, 28, и 48, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 54, соответственно;

(a8) вариабельная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 23, 28, и 49, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 54, соответственно;

(a9) вариабельная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 23, 35, и 46, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 54, соответственно;

(a10) вариабельная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 23, 35, и 48, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 54, соответственно;

(b1) вариабельная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 24, 29, и 40, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 55, соответственно;

(b2) вариабельная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 24, 38, и 40, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 55, соответственно;

(c) вариабельная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 25, 30, и 41, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 55, соответственно;

(d) вариабельная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 26, 31, и 42, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 54, соответственно;

(e) вариабельная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 27, 32, и 43, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 55, соответственно;

(f) вариабельная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 27, 32, и 43, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 57, соответственно;

(g1) вариабельная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 27, 32, и 43, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 51, 53, и 56, соответственно;

(g2) вариабельная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 27, 32, и 43, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 57, соответственно;

(g3) вариабельная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 27, 32, и 43, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 55, соответственно;

(h) вариабельная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 27, 33, и 44, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 54 соответственно; или

(i) вариабельная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 27, 34, и 45, соответственно, и вариабельная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 55, соответственно;

где антитело специфически связывается с человеческим TIM3.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела, полезные для настоящего раскрытия, включают CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VL, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL, которые отличаются от соответствующего CDR 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 или любого из TIM3.2-TIM3.18 в 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 или 1-5 изменениях аминокислоты (т.е. заменах, добавлениях или удалениях аминокислоты). В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела, полезное для настоящего раскрытия, содержит 1-5 аминокислотных изменений в каждой из 1, 2, 3, 4, 5 или 6 CDR относительно соответствующей последовательности в 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 или любом из TIM3.2 - TIM3.18. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело содержит в общей сложности 1-5 аминокис-

лотных изменений во всех CDR относительно CDR в 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 или любом из TIM3.2-TIM3.18.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело содержит CDR VH и VL, состоящие из CDR 13A3, где одна или более аминокислот в одной или более CDR представляют собой аминокислоты одного из других анти-TIM3 антител, описанных в настоящем документе.

Например, в некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело содержит CDR1 VH, включающую одну или более аминокислотных модификаций относительно SRSYYWG (SEQ ID NO: 23), и может содержать, например, следующую вырожденную последовательность: X₁X₂X₃X₄YX₅X₆ (SEQ ID NO: 211), где X₁ представляет собой любую аминокислоту, например S или отсутствует; X₂ представляет собой любую аминокислоту, например, R или отсутствует; X₃ представляет собой любую аминокислоту, например S, R или D; X₄ представляет собой любую аминокислоту, например Y или H; X₅ представляет собой любую аминокислоту, например W или M; и X₆ представляет собой любую аминокислоту, например, G, N, S или H.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело содержит CDR2 VH, включающую одну или более аминокислотных модификаций относительно SIYYSGFTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 28), и может содержать, например, следующую вырожденную последовательность: X₁IX₂X₃X₄GX₅X₆X₇X₈YX₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO: 212), где X₁ представляет собой любую аминокислоту, например, S, Y, I или F; X₂ представляет собой любую аминокислоту, например, Y, H, N или S; X₃ представляет собой любую аминокислоту, например, Y, P, G, T или S; X₄ представляет собой любую аминокислоту, например, S, T, R или G; X₅ представляет собой любую аминокислоту, например, F, S или D; X₆ представляет собой любую аминокислоту, например, S, T или I; X₇ представляет собой любую аминокислоту, например, I или отсутствует; X₈ представляет собой любую аминокислоту, например, Y, N или I; X₉ представляет собой любую аминокислоту, например, N, Q, S или A; X₁₀ представляет собой любую аминокислоту, например, P, S, Q или D; X₁₁ представляет собой любую аминокислоту, например, S или K; X₁₂ представляет собой любую аминокислоту, например, L, F или V; X₁₃ представляет собой любую аминокислоту, например, K или Q; и X₁₄ представляет собой любую аминокислоту, например, S или G.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело содержит CDR3 VH, включающую одну или более аминокислотных модификаций относительно GGPYGDYAHWFDP (SEQ ID NO: 39), и может содержать, например, следующую вырожденную последовательность: X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀YGX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ (SEQ ID NO: 213), где X₁ представляет собой любую аминокислоту, например, D, E или отсутствует; X₂ представляет собой любую аминокислоту, например, F, G или отсутствует; X₃ представляет собой любую аминокислоту, например, Y или отсутствует; X₄ представляет собой любую аминокислоту, например, G, S или отсутствует; X₅ представляет собой любую аминокислоту, например, G, T или S; X₆ представляет собой любую аминокислоту, например, G или S; X₇ представляет собой любую аминокислоту, например, N, W или отсутствует; X₈ представляет собой любую аминокислоту, например, Y, S, E или отсутствует; X₉ представляет собой любую аминокислоту, например, Y или отсутствует; X₁₀ представляет собой любую аминокислоту, например, P или Y; X₁₁ представляет собой любую аминокислоту, например, D или отсутствует; X₁₂ представляет собой любую аминокислоту, например, Y или отсутствует; X₁₃ представляет собой любую аминокислоту, например, A или отсутствует; X₁₄ представляет собой любую аминокислоту, например, H или отсутствует; X₁₅ представляет собой любую аминокислоту, например, W или отсутствует; X₁₆ представляет собой любую аминокислоту, например, F или M; X₁₇ представляет собой любую аминокислоту, например, D или E; и X₁₈ представляет собой любую аминокислоту, например, P, I, V, Y или L.

Домен VH или одна или более его CDR, анти-TIM3 антитела, подходящие для настоящего изобретения, могут быть связаны с константным доменом для образования тяжелой цепи, например, полноразмерной тяжелой цепи. Аналогично, домен VL или одна или более его CDR, описанные здесь, могут быть связаны с константным доменом для образования легкой цепи, например, полноразмерной легкой цепи. Полноразмерная тяжелая цепь (необязательно без С-концевого остатка лизина (K) или С-концевых остатков глицина и лизина (GK)) и полноразмерная легкая цепь объединяются, образуя полноразмерное антитело.

VH-домен анти-TIM3 антител может быть слит с константным доменом человеческого IgG, например, IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, которые либо встречаются в природе, либо модифицированы, например, как дополнительно описано в настоящем документе. Например, домен VH может содержать аминокислотную последовательность любого домена VH, описанного здесь, слитого с человеческим IgG, например, с IgG1, константной областью, такой как следующая аминокислотная последовательность константного домена человеческого IgG1 дикого типа:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSL
 LSPGK (SEQ ID NO: 58)

или константной областью в аллотипическом варианте SEQ ID NO: 58 и имеет следующие аминокислотные последовательности:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSL
 LSPGK

(SEQ ID NO: 59; специфичные для аллотипа аминокислотные остатки выделены жирным шрифтом и подчеркнуты).

VH-домен анти-TIM3-антител может содержать аминокислотную последовательность любого VH-домена, описанного в настоящем документе, слитого с безэффекторной константной областью, например, с нижеследующими аминокислотными последовательностями безэффекторного константного домена человеческого IgG1:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSL
 LSPGK

(SEQ ID NO: 60; "IgG1.1f," содержащий мутации L234A, L235E, G237A, A330S и P331S, которые подчеркнуты); или

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSL
 LSPGK

(SEQ ID NO: 61; "IgG1.3f", содержащий мутации L234A, L235E и G237A, которые подчеркнуты).

Например, аллотипический вариант IgG1 содержит K97R, D239E и/или L241M (подчеркнуты и выделены жирным шрифтом выше) и нумерацию в соответствии с SEQ ID NO: 59-61. В полноразмерной тяжелой области, например, 8C4 (SEQ ID NO: 70) и согласно нумерации EU, эти аминокислотные замены пронумерованы как K214R, D356E и L358M. В некоторых вариантах осуществления константная область анти-TIM3 антитела может содержать одну или более мутаций или замен в аминокислотах L117, A118, G120, A213 и P214 (подчеркнуты выше), как пронумеровано в SEQ ID NO: 59-61 или L234, A235, G237, A330 и P331, согласно нумерации EU. В дополнительных вариантах осуществления константная область анти-TIM3 антитела содержит одну или более мутаций или замен в аминокислотах L117A, A118E, G120A, A213S и P214S SEQ ID NO: 58 или L234A, L235E, G237A, A330S и P331S, согласно нумерации EU. Константная область анти-TIM3 антитела также может содержать одну или более мутаций или замен L117A, A118E и G120A SEQ ID NO:58 или L234A, L235E и G237A, согласно нумерации EU.

Альтернативно, VH-домен анти-TIM3-антител может содержать аминокислотную последователь-

ность любого домена VH, описанного в настоящем документе, слитую с константной областью человеческого IgG4, например, следующую аминокислотную последовательность человеческого IgG4 или ее варианты:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNL
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNNHYTQKLSLSLSL
GK

(SEQ ID NO: 63, содержащая S228P).

VL-домен анти-TIM3 антител может быть слит с константным доменом легкой каппа- или лямбда-цепи человека. Например, домен VL анти-TIM3 антитела может содержать аминокислотную последовательность любого домена VL, описанного в настоящем документе, слитую со следующей аминокислотной последовательностью легкой каппа-цепи человеческого IgG1:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST
YSLSSITLTLTKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 64)

В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи анти-TIM3-антител включает лизин или другую аминокислоту на С-конце, например, содержит следующие последние аминокислоты: LSPGK (SEQ ID NO: 65) в тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи не содержит одну или более аминокислот на С-конце, и имеет, например, С-концевую последовательность LSPG (SEQ ID NO: 66) или LSP (SEQ ID NO: 67).

Аминокислотные последовательности тяжелых и легких цепей типичных анти-TIM3 антител соответствуют SEQ ID NO: 68-189 для тяжелых цепей и SEQ ID NO: 190-193 для легких цепей.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела, подходящие для настоящего раскрытия, включают:

(a1) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 136 (или 137) и 190, соответственно;

(a2) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 68 (или 75) и 190, соответственно;

(a3) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 82 (или 89)) и 190, соответственно;

(a4) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 138 (или 139) и 190, соответственно;

(a5) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 96 (или 106) и 190, соответственно;

(a6) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 116 (или 126) и 190, соответственно;

(a7) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 140 (или 141) и 190, соответственно;

(a8) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 97 (или 107) и 190, соответственно;

(a9) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 117 (или 127) и 190, соответственно;

(a10) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NOs: 142 (или 143) и 190, соответственно;

(a11) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 98 (или 108) и 190, соответственно;

(a12) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 118 (или 128) и 190, соответственно;

(a13) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 144 (или 145) и 190, соответственно;

(a14) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 99 (или 109) и 190, соответственно;

(a15) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 119 (или 129) и 190, соответственно;

(a16) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 146 (или 147) и 190, соответственно;

(e1.2) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 170 (или 171) и 193, соответственно;

(e1.3) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 170 (или 171) и 191, соответственно;

(e2) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 72 (или 79) и 193, соответственно;

(e3) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 86 (или 93) и 193, соответственно;

(e4) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 172 (или 173) и 193, соответственно;

(e5) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 105 (или 115) и 193, соответственно;

(e6) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 125 (или 135) и 193, соответственно;

(e7) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 174 (или 175) и 193, соответственно;

(f1) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 176 (или 177) и 190, соответственно;

(f2) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 73 (или 80) и 190, соответственно;

(f3) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 87 (или 94) и 190, соответственно;

(f4) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 178 (или 179) и 190, соответственно;

(g1) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 180 (или 181) и 191, соответственно;

(g2) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 74 (или 81) и 191, соответственно;

(g3) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 88 (или 95) и 191, соответственно;

(g4) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 182 (или 183) и 191, соответственно;

где антители специфически связываются с человеческим TIM3.

Последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие последовательности тяжелой цепи антител TIM3, описанных здесь (например, в предыдущем разделе), представлены в виде SEQ ID NO: 214-241, 247-291, 294-297. Последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие последовательности легкой цепи антител TIM3, описанных в данном документе (например, в предыдущем разделе), представлены в виде SEQ ID NO: 242-246 и 299.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело содержит комбинацию последовательностей тяжелой и легкой цепей, изложенных в настоящем документе, например, в предыдущем разделе, где антитело содержит две тяжелые цепи и две легкие цепи и может дополнительно содержать, по меньшей мере, одну дисульфидную связь, связывая две тяжелые цепи вместе. Антитела также могут содержать дисульфидные связи, связывающие каждую из легких цепей с каждой из тяжелых цепей.

В других вариантах осуществления анти-TIM3 антитела представляют собой антитела человека, гуманизированные антитела или химерные антитела. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела связываются с конформационным эпитопом. В других вариантах осуществления анти-TIM3-антитела связываются с аминокислотными остатками в следующей области внеклеточного домена зрелого человеческого TIM3 (SEQ ID NO: 198):

SEVEYRAEVLGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWKGKACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNQ

DFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMND (SEQ ID NO: 203),

что соответствует аминокислотным остаткам 1-99 внеклеточного домена зрелого человеческого TIM3 (SEQ ID NO: 198) или аминокислотам 22-120 человеческого TIM3, имеющим SEQ ID NO: 194. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела, описанные в настоящем документе, связываются с аминокислотными остатками в следующей области внеклеточного домена зрелого TIM3 человека (SEQ ID NO: 198): CPVFECG (SEQ ID NO: 200), что соответствует аминокислотным остаткам 37-43 внеклеточного домена зрелого TIM3 человека (SEQ ID NO: 198).

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела связываются с аминокислотными остатками в пределах следующей области внеклеточного домена зрелого TIM3 человека (SEQ ID NO: 198): WTSRYWLNQDFR (SEQ ID NO: 201), что соответствует аминокислотным остаткам 57-83 внеклеточного домена зрелого TIM3 человека (SEQ ID NO: 198).

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела связываются с аминокислотными остатками в пределах следующей области внеклеточного домена зрелого TIM3 человека (SEQ ID NO: 198): RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 202), что соответствует аминокислотным остаткам 90-99 внеклеточного домена зрелого TIM3 человека (SEQ ID NO: 198).

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела имеют такой же способ связывания с диким типом и мутированным человеческим TIM3, как у одного или нескольких антител 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 и TIM3.2 - TIM3.18. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела связываются с аминокислотными остатками в пределах следующих областей внеклеточного домена зрелого TIM3 человека (SEQ ID NO: 198):

CPVFECG (SEQ ID NO: 200), WTSRYWLNGLDFRKGDVSLTIENVTLAD (SEQ ID NO: 201),

и/или RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 202).

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается с (1)

⁴⁹VPVPCWGKGACPVFE⁶² (SEQ ID NO: 204) и ¹¹¹RIQIPGIMNDEKFNLLK¹²⁷ (SEQ ID NO: 205),

или (2) ⁴⁰YTPAAPGNLVPVPCWGKGACPVFE⁶² (SEQ ID NO: 206), ⁶⁶VVLRRTDERDVNY⁷⁷ (SEQ ID

NO: 207), ⁷⁸WTSRYWLNGLDFRKGDVSL⁹⁵ (SEQ ID NO: 208), ¹¹⁰CRIQIPGIMNDEKFNLLK¹²⁷

(SEQ ID NO: 209), и ¹¹⁹NDEKFNLLK¹²⁷ (SEQ ID NO: 210),

MS. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело взаимодействует с областями аминокислотных остатков 40-62 и 111-127 hTIM3, но не существенно взаимодействует с другими областями, такими как область, которая является N-концевой по отношению к аминокислотному остатку Y40, область, которая расположена между аминокислотными остатками E62 и R111, и область, которая является C-концевой по отношению к аминокислотному остатку L127, как определено с помощью HDX-MS. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело имеет пониженное связывание с человеческим TIM3, где одна или более аминокислот L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 и D120 (как пронумеровано в SEQ ID NO: 194) замещены другой аминокислотой относительно связывания с человеческим TIM3 дикого типа, и антитело связывается с

(1)

⁴⁹VPVPCWGKGACPVFE⁶² (SEQ ID NO: 204) и ¹¹¹RIQIPGIMNDEKFNLLK¹²⁷ (SEQ ID NO: 205)

или (2) ⁴⁰YTPAAPGNLVPVPCWGKGACPVFE⁶² (SEQ ID NO: 206), ⁶⁶VVLRRTDERDVNY⁷⁷ (SEQ ID

NO: 207), ⁷⁸WTSRYWLNGLDFRKGDVSL⁹⁵ (SEQ ID NO: 208), ¹¹⁰CRIQIPGIMNDEKFNLLK¹²⁷

(SEQ ID NO: 209), и ¹¹⁹NDEKFNLLK¹²⁷ (SEQ ID NO: 210),

как определено с помощью HDX-MS.

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело имеет такой же способ связывания с человеческим TIM3 дикого типа и мутированным человеческим TIM3, что и TIM3.18.IgG1.3 или 13A3, то есть антитело:

(i) связывается с (1)

⁴⁹VPVPCWGKGACPVFE⁶² (SEQ ID NO: 204), ¹¹¹RIQIPGIMNDEKFNLLK¹²⁷

(SEQ ID NO: 205) и ¹¹⁹NDEKFNLLK¹²⁷ (SEQ ID NO: 210), и, например, существенно не

связывается с (a) пептидами, имеющими последовательности, расположенные на N-конце аминокислотного остатка 49; (b) пептидами, имеющими последовательности, расположенные между аминокислотным остатком 62 и 111, например, ⁷⁸WTSRYWLNGLDFRKGDVSL⁹⁵ (SEQ ID NO: 208); и (c) пептидами, имеющими последовательности, которые расположены на C-конце аминокислотного остатка 127, как определено с помощью HDX-MS;

(ii) не связывается с человеческим TIM3 или значительно снижает связывание с человеческим TIM3, имея одну или более из следующих аминокислотных мутаций, как определено, например, с использованием метода отображения на поверхности дрожжей: C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 и необязательно D104 и Q113 (нумерация по SEQ ID NO: 194); и/или

(iii) имеет переменные области тяжелой цепи и/или легкой цепи, взаимодействующие, по меньшей мере, с 5, 10, 15, 20 или всеми следующими аминокислотами человеческого TIM3: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 и, необязательно, T70 и/или I112, как определено с помощью рентгеновской кристаллографии (нумерация по SEQ ID NO: 194).

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело включает тяжелую цепь и легкую цепь,

где тяжелая цепь выбрана из группы, состоящей из SEQ ID NO: 68-189, и легкая цепь выбрана из группы, состоящей из SEQ ID NO: 190- 193.

Как дополнительно обсуждается в настоящем документе, константная область тяжелой цепи анти-TIM3 антител, описанных в настоящем документе, может иметь любой изотип, например, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 или их комбинации и/или их модификации. Анти-TIM3 антитело может иметь эффекторную функцию или может иметь пониженную или неэффекторную функцию. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитела содержат модифицированную константную область тяжелой цепи, которая обеспечивает улучшенные свойства антителу.

Дополнительные антагонисты TIM3, которые могут быть использованы в описанных здесь способах, включают MBG-453, TSR-022, TRL-6061, BGBA425, LY-3321367 и любые другие ингибиторы TIM3, например, антитела, пептиды, малые молекулы и биспецифичные молекулы, такие как биспецифичные антитела (например, биспецифичные молекулы анти-TIM3/анти-PD-1). Антагонисты TIM-3 описаны, например, в WO 2011/155607, WO 2011/159877, WO 2013/006490, CN 2010/4592388, WO 2015/109931, WO 2015/117002, WO 2016/068803, WO 2016/068802, WO 2016/071448, WO 2016/111947, WO 2016/144803, WO 2016/161270, WO 2017/019897, US 2017/0029485, WO 2017/031242, WO 2017/055399, WO 2017/055404, WO 2017/079112, WO 2017/079115, WO 2017/079116, PCT Appl. No. PCT/US2017/041946 и/или CN 2010/6632675.

Антагонисты PD-1.

В одном аспекте настоящее раскрытие относится к способам использования антагониста TIM3 в комбинации с антагонистом PD-1. В контексте данного документа антагонисты PD-1 включают, но не ограничиваются ими, связывающие PD-1 агенты, связывающий PD-L1 агент и связывающие PD-L2 агенты. Связывающие PD-1 агенты включают антитела, которые специфически связываются с PD-1. Связывающие PD-L1 и PD-L2 агенты включают антитела, которые специфически связываются с PD-L1 и/или PD-L2, а также растворимые полипептиды PD-1, которые связываются с PD-L1 и/или PD-L2.

Анти-PD-1 антитела.

Некоторые аспекты настоящего раскрытия включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества анти-PD-1 антитела или его антигенсвязывающей части. Человеческие антитела (HuMabs), которые специфически связываются с PD-1 с высокой аффинностью, были раскрыты в патенте США № 8,008,449. Другие анти-PD-1 mAb были описаны, например, в патентах США № 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 и 8,354,509 и публикации PCT WO 2012/145493. Каждое из анти-PD-1 HuMab, раскрытых в патенте США № 8,008,449, как было продемонстрировано, проявляет одну или более из следующих характерных особенностей: (a) связывается с PD-1 человека с K_D , равной 1×10^{-7} М или менее, как это определено с помощью поверхностного плазмонного резонанса с использованием системы биосенсоров Biacore; (b) по существу не связывается с человеческим CD28, CTLA-4 или ICOS; (c) увеличивает пролиферацию Т-клеток в анализе реакции лимфоцитов в смешанной культуре (Mixed Lymphocyte Reaction (MLR)); (d) увеличивает продуцирование интерферона-гамма в анализе MLR; (e) увеличивает секрецию IL-2 в анализе MLR; (f) связывается с PD-1 человека и PD-1 яванского макака; (g) ингибирует связывание PD-L1 и/или PD-L2 с PD-1; (h) стимулирует антигенспецифические ответные реакции памяти; (i) стимулирует ответы антитела и (j) ингибирует рост опухолевых клеток *in vivo*. Анти-PD-1-Ab, применяемые в настоящем изобретении, включают mAb, которые специфически связываются с человеческим PD-1 и проявляют, по меньшей мере, одну, в некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, пять из предыдущих характерных особенностей. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб (OPDIVO®). В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой пембролизумаб (KEYTRUDA®). В одном из вариантов осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб. Ниволумаб (также известный как "OPDIVO®", ранее называемый 5C4, BMS-936558, MDX-1106 или ONO-4538) представляет собой полностью человеческое IgG4 (S228P) антитело, действующее как ингибитор рецептора иммунных контрольных точек PD-1, которое избирательно предотвращает взаимодействие с лигандами PD-1 (PD-L1 и PD-L2), тем самым блокируя понижающую регуляцию противоопухолевых функций Т-клеток (патент США № 8,008,449; Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56). В другом варианте осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб (также известный как "KEYTRUDA®", ламбролизумаб и МК-3475) представляет собой гуманизованное моноклональное IgG4-антитело, направленное против рецептора клеточной поверхности человека PD-1 (программируемой смерти-1 или программируемой клеточной смерти-1). Пембролизумаб описан, например, в патентах США №№ 8,354,509 и 8,900,587; см. также <http://www.cancer.gov/dmcdictionary?cdrid=695789> (последний доступ по состоянию на 14 декабря 2014 г.). Пембролизумаб был одобрен FDA для лечения рецидивирующей или резистентной меланомы.

В других вариантах осуществления анти-PD-1 антитело или его фрагмент перекрестно конкурирует с MEDI0608. В еще других вариантах осуществления анти-PD-1 антитело или его фрагмент связывается с тем же эпитопом, что и MEDI0608. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело имеет те же CDR, что и MEDI0608. В других вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой

MEDI0608 (ранее известное как AMP-514), которое является моноклональным антителом. MEDI0608 описано, например, в патенте США № 8,609,089B2.

В некоторых вариантах осуществления антагонистом PD-1 является AMP-224, который представляет собой F7-белок слияния B7-DC. AMP-224 обсуждается в публикации США № 2013/0017199 и в worldwideweb.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?cdrid=700595 (последний доступ по состоянию на 8 июля 2015 г.). В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой BGB-A317, которое является гуманизированным моноклональным антителом. BGB-A317 описан в публикации США № 2015/0079109.

Анти-PD-1 антитела, применяемые в раскрытых способах, также включают выделенные Ab, которые специфически связываются с человеческим PD-1 и перекрестно конкурируют за связывание с человеческим PD-1 с ниволумабом (см, например, патент США № 8,008,449 и 8,779,105; WO 2013/173223). Способность Ab перекрестно конкурировать за связывание с антигеном указывает на то, что данные Ab связываются с одной и той же эпитопной областью антигена и стерически препятствуют связыванию других перекрестно-конкурирующих Ab с областью данного конкретного эпитопа. Ожидается, что такие перекрестно-конкурирующие Ab имеют функциональные свойства, очень похожие на свойства ниволумаба в силу их связывания с той же эпитопной областью PD-1. Перекрестно-конкурирующие Ab могут быть легко идентифицированы на основе их способности к перекрестной конкуренции с ниволумабом в стандартных анализах связывания PD-1, таких как анализ Viacore, анализы ELISA или проточная цитометрия (см., например, WO 2013/173223).

В некоторых вариантах осуществления антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание с человеческим PD-1 или связываются с той же эпитопной областью человеческого PD-1, что и ниволумаб, являются моноклональными антителами. В целях введения человеческим субъектам такие перекрестно-конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела или гуманизированные или человеческие антитела.

Такие химерные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела могут быть получены и выделены способами, хорошо известными в данной области техники. Анти-PD-1-Ab, применяемые в способах описанного изобретения, также включают антигенсвязывающие фрагменты вышеупомянутых антител. Было наглядно продемонстрировано, что антигенсвязывающая функция антитела может быть осуществлена фрагментами полноразмерного антитела. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином "антигенсвязывающая часть" антитела, включают (i) Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; (ii) F(ab')₂-фрагмент, бивалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1; и (iv) Fv-фрагмент, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела. Анти-PD-1 антитела, подходящие для применения в раскрытых способах или композициях, представляют собой антитела, которые связываются с PD-1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-L1 и/или PD-L2 и ингибируют иммунодепрессивное действие PD-1 сигнального пути. В любой из композиций или в любом из способов, раскрытых в данном изобретении, анти-PD-1 "антитело" включает в себя антигенсвязывающую часть или фрагмент, которая связывается с рецептором PD-1 и проявляет функциональные свойства, аналогичные таковым целых антител, в ингибировании связывания лиганда и в повышающей регуляции иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурирует с ниволумабом за связывание с человеческим PD-1. В других вариантах осуществления анти-PD-1 антитело или его антигенсвязывающая часть представляет собой химерное, гуманизированное или человеческое моноклональное антитело или его часть. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В других вариантах осуществления антитело представляет собой антитело человека. Могут быть использованы антитела изотипа IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело или его антигенсвязывающая часть содержит константную область тяжелой цепи, которая представляет собой изотип человеческого IgG1 или IgG4. В некоторых других вариантах осуществления последовательность константной области IgG4 тяжелой цепи анти-PD-1-антитела или его антигенсвязывающей части содержит мутацию S228P, при которой происходит замена остатка серина в шарнирной области на остаток пролина, обычно обнаруживаемый в соответствующем положении в антителах изотипа IgG1. Данная мутация, которая присутствует в ниволумабе, предотвращает обмен Fab-плеча с эндогенными IgG4-антителами, сохраняя при этом низкую аффинность к активации Fc-рецепторов, связанных с IgG4-антителами дикого типа (Wang et al., 2014 *Cancer Immunol Res.* 2(9):846-56). В других вариантах осуществления антитело содержит константную область легкой цепи, которая является константной областью человеческой каппа- или лямбда-цепи. В других вариантах осуществления анти-PD-1 антитело или его антигенсвязывающая часть представляет собой mAb или его антигенсвязывающую часть. В некоторых вариантах осуществления любого из терапевтических способов, описанных в настоящем изобретении, включающих введение анти-PD-1 антитела, анти-PD-1 антитела, представляет собой ниволумаб. В других вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой пембролизумаб. В других вариантах осуществления анти-PD-1 антитело выбирают из человеческих антител 17D8, 2D3, 4H1, 4A11, 7D3 и 5F4, описанных в патенте США № 8,008,449.

В еще других вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой MEDI0608 (ранее известный как AMP-514), AMP-224, PDR001 или BGB-A317.

Анти-PD-L1 антитела.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело, используемое в способах, может быть заменено другим PD-1 или анти-PD-L1 антагонистом. Например, поскольку анти-PD-L1 антитело предотвращает взаимодействие между PD-1 и PD-L1, тем самым оказывая сходные воздействия на сигнальный путь PD-1, анти-PD-L1 антитело может заменить применение анти-PD-1 антитела в способах, описанных в настоящем изобретении. Таким образом, определенные аспекты настоящего раскрытия включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества анти-PD-L1 антитела или его антигенсвязывающей части. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело, используемое в способах, представляет собой BMS-936559 (ранее 12A4 или MDX-1105) (см., например, патент США № 7,943,743; WO 2013/173223). В других вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело представляет собой MPDL3280A (также известное как RG7446) (см., например, Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31 (suppl): 3000. Abstract; патент США № 8,217,149), MEDI4736 (также называемый дурвалумаб (IMFINZI®); Khleif (2013) в: Материалы Европейского конгресса по раку 2013; 27 сентября - 1 октября 2013 года; Амстердам, Нидерланды). В некоторых вариантах осуществления антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание с человеческим PD-L1 или связываются с той же эпитопной областью человеческого PD-L1, что и указанные выше PD-L1 антитела, представляют собой mAb. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело или его антигенсвязывающая часть конкурирует за связывание с BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736 или MSB0010718C с человеческим PD-L1. Для введения субъектам-людям эти перекрестно конкурирующие антитела могут быть химерными антителами или могут быть гуманизированными или человеческими антителами. Такие химерные, гуманизированные или человеческие mAb могут быть получены и выделены способами, хорошо известными в данной области; см. патент США № 8,779,108 или патентную заявку США 2014/0356353, поданную 6 мая 2014 г.) или MSB0010718C (также называемый авелумаб (BAVENCIO®)); см. патентную заявку США 2014/0341917). В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело или его антигенсвязывающая часть содержит константную область тяжелой цепи, которая представляет собой изотип человеческого IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело представляет собой BMS-936559. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело представляет собой MPDL3280A (атезолизумаб (TECENTRIQ®)). В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело представляет собой MEDI4736 (дурвалумаб (IMFINZI®)). В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело представляет собой MSB0010718C (авелумаб (BAVENCIO®)).

Фармацевтические композиции.

Фармацевтические композиции, подходящие для введения пациентам, обычно состоят для парентерального введения, например, в жидком носителе, или пригодными для разведения в жидком растворе, или в виде суспензии для внутривенного введения.

Как правило, такие композиции обычно содержат фармацевтически приемлемый носитель. Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемый" означает одобренный государственным регулирующим агентством, или указанный в Фармакопее США, или другой общепризнанной фармакопеей для применения у животных, в частности, у людей. Термин "носитель" относится к разбавителю, адьюванту, вспомогательному веществу или среде-носителю, с которым вводят соединение. Такими фармацевтическими носителями могут быть стерильные жидкости, такие как вода и масла, включая нефтяные масла, масла животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло, глицерин-полиэтиленгликоль рицинолеат и тому подобное. В качестве носителей могут использоваться вода или водный раствор, физиологический раствор и водные растворы декстрозы и глицерина, в частности, для инъекционных растворов, например, содержащих антагонист TIM3 и/или антагонист PD-1. Жидкие композиции для парентерального введения могут быть составлены для введения путем инъекции или непрерывной инфузии. Пути введения с помощью инъекции или инфузии включают внутривенный, внутрибрюшинный, внутримышечный, интратекальный и подкожный. В некоторых вариантах осуществления антагонист TIM3 и антагонист PD-1 вводят внутривенно, например, в отдельных составах, или вместе (в одном и том же составе или в отдельных составах).

Популяции пациентов.

В данном документе представлены клинические способы лечения рака у заболевших людей с использованием иммунотерапии, описанной в данном документе, например, антагонистом TIM3 (например, анти-TIM3 антитело), отдельно или в сочетании с другим ингибитором иммунных контрольных точек (например, анти-PD-1 антитело).

Примеры онкологических заболеваний, которые можно лечить с использованием способов по изобретению, включают рак печени, гепатоцеллюлярную карциному (HCC), рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак ротовой полости, рак головы или шеи, рак молочной железы, рак легких, мелко-клеточный рак легких, NSCLC, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, рак почки, рак матки, рак яичников, колоректальный рак, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анальной области,

рак желудка, рак яичка, рак матки, карциному маточных труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN), неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, солидные опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почек или мочеточников, карциному почечной лоханки, неоплазию центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, ангиогенез опухоли, опухоль позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, рак, вызванный окружающей средой, включая рак, вызванный асбестом, гематологические злокачественные новообразования, включая, например, множественную миелому, В-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина/первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, неходжкинские лимфомы, острую миелоидную лимфому, хронический миелоидный лейкоз, хронический лимфолейкоз, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, иммунобластную крупноклеточную лимфому, предшественник В-лимфоцитарной лимфомы, мантийноклеточную лимфому, острый лимфоцитарный лейкоз, грибовидный микоз, анапластическую крупноклеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, предшественник Т-лимфоцитарной лимфомы и любые комбинации указанных видов рака. Настоящее изобретение также применимо для лечения метастатических видов рака.

В некоторых вариантах осуществления пациенты страдают от рака, который не поддается лечению ингибитором иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает от рака, который не поддается лечению антагонистом PD-1 (например, анти-PD-1 антителом или анти-PD-L1 антителом). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В других вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки, почки или рак легких. Субъекты могут быть обследованы или отобраны по одному или нескольким из вышеописанных клинических признаков до, во время или после лечения.

Виды иммунотерапии.

В одном аспекте виды иммунотерапии, представленные в настоящем документе, включают введение антагониста TIM3 (например, анти-TIM3 антитело), отдельно или в сочетании с другим ингибитором иммунных контрольных точек (например, антагонистом PD-1, например, анти-PD-1 антителом) для лечения субъектов, имеющих рак. В конкретном варианте осуществления антагонист TIM3 представляет собой анти-TIM3 антитело, описанное здесь. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 представляет собой анти-PD-1 антитело ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления режимы дозирования корректируются для обеспечения оптимального желаемого ответа (например, эффективного ответа).

В контексте настоящего документа дополнительное или комбинированное введение (совместное введение) включает одновременное введение соединений в одной или разных дозированных формах или раздельное введение соединений (например, последовательное введение). Так, например, антагонист TIM3 и антагонист PD-1 могут быть введены одновременно в одной композиции. Альтернативно, антагонист TIM3 и антагонист PD-1 могут быть составлены для раздельного введения и введены одновременно или последовательно, например, одно антитело вводится в течение около 30 минут до введения второго антитела.

Например, сначала может быть введен антагонист TIM3, а затем (например, сразу же) введение антагониста PD-1 или наоборот. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 вводят до введения антагониста TIM3. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 вводят после введения антагониста TIM3. В других вариантах осуществления антагонист TIM3 и антагонист PD-1 вводят одновременно. Такое одновременное или последовательное введение предпочтительно приводит к тому, что оба антагониста одновременно присутствуют у субъектов, получающих лечение.

Следующие примеры предлагаются в качестве иллюстрации, а не в качестве ограничения. Содержание всех ссылок, цитируемых в настоящей заявке, явным образом включено в данный документ посредством ссылки.

Примеры

Пример 1. Анализ уровней экспрессии TIM3 на CD4 и CD8 Т-лимфоцитах у онкологических пациентов.

Чтобы начать оценку пригодности использования экспрессии TIM3 для идентификации субъектов (например, больных раком людей), подходящих для лечения антагонистом TIM3, свежие ткани опухоли и соответствующие образцы периферической крови были получены от пациентов с раком легких, почек или толстой кишки (ConversantBio, MT Group, BenaGoa) и отправлены в лабораторию для анализа. Опухолевую ткань и образцы крови отправляли в накануне вечером при 4°C в HypoThermosol FRS (Biolife Solutions) и ACD Solution A (BD Biosciences), соответственно. Образцы были обработаны и проанализированы в течение 24 ч после сбора.

Обработка тканей для иммунофенотипирования.

Опухолевые ткани взвешивали и диссоциировали с использованием набора для диссоциации Miltenyi (Miltenyi, номер по каталогу 130-095-929). Клетки периферической крови обрабатывали буфером

для лизиса эритроцитов (RBC) (BioLegend, номер по каталогу 420301). Затем клеточные суспензии (из опухолевых тканей или периферической крови) промывали два раза в HBSS (без Ca, без Mg), окрашивали красителем NIR Viability Dye (Molecular Probes by Life Technologies, номер по каталогу L34976), блокировали человеческой АВ-сывороткой в фосфатно-солевом буфере Дульбекко (dPBS) и добавляли в лунки, содержащие коктейли антител (см. табл. 1 ниже) для инкубации на льду в темноте в течение 45 мин. Затем клетки дважды промывали dPBS/BSA/азидом Na, фиксировали и пермеабелизировали, используя буферный набор FoxP3 (BioLegend, номер по каталогу 421403). Контрольные образцы для флуоресценции с комбинацией детектируемых меток без одной (FMO) готовили для всех антител и использовали для определения позитивных клеточных популяций. Образцы получали на проточном цитометре Fortessa (BD Biosciences), и данные анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo (TreeStar).

Окрашивание антитела для анализа проточной цитометрии.

Как показано в табл. 1 (ниже), была разработана 15-цветовая панель для проверки экспрессии нескольких маркеров; основное внимание уделялось экспрессии TIM3 на CD8+ и CD4+ Т-клетках.

Таблица 1

Антитела, используемые для иммунофлуоресцентного окрашивания для подмножеств Т-клеток

Маркер	Клон	Флуорофор	Поставщик	Номер по каталогу
Жизнеспособность	--	Ближний ИК-диапазон	ThermoFisher Scientific	L10119
CD45	HI30	AF700	BD Biosciences	560566
CD3	SK7	BUV 395	BD Biosciences	564001
CD4	OKT4	BV 785	BioLegend	317442
FoxP3	206D	AF647	BioLegend	320114
CD8a	SK1	BV605	BD Biosciences	564116
CD25	4E3	PE-e610	eBioscience	61-0257-42
PD-1	EH12.1	PerCP-Cy5.5	Biolegend	329914
Tim-3	FAB2365G	AlexaFluor488	R&D	

Как показано в табл. 2 (ниже) и на фиг. 1А и 1В, очень мало CD4+ и CD8+ Т-клеток экспрессировали TIM3 в цельной крови как здоровых субъектов, так и больных раком пациентов. Частота TIM3+ CD4+ была немного выше в TIL по сравнению с цельной кровью, без существенных различий по типам опухолей (см. фиг. 2А и 2В). По сравнению с CD4+ Т-клетками, больший процент CD8+ Т-клеток представлял собой TIM3+ со средними частотами в диапазоне от 9.9 до 21% в зависимости от типа опухоли. RCC и в меньшей степени CRC, как правило, показывали более высокую частоту TIM3+ CD8+ Т-клеток, чем пациенты с раком легкого; см. табл. 3 (ниже) и фиг. 2А и 2В.

Таблица 2

Средние значения частоты \pm SD TIM3+ CD4+ и TIM3+ CD8+ Т-клеток в образцах периферической крови здоровых доноров и пациентов с онкологическим заболеванием (раком)

	Здоровые (N=20)	Рак легкого (N=15)	RCC (N=19)	CRC (N=16)
% TIM3+ CD4+ Т клеток	1.1 \pm 0.4	1.3 \pm 0.6	1.4 \pm 0.8	1.2 \pm 0.6
% TIM3+ CD8+ Т клеток	1.3 \pm 0.4	1.9 \pm 1.3	1.8 \pm 1.2	23 \pm 14

Обозначения: N: номер образца;
SD: стандартное отклонение;
RCC: почечно-клеточная карцинома;
CRC: колоректальная карцинома.

В дополнение к экспрессии TIM3 экспрессию PD-1 также оценивали в TIL, описанную выше. Как показано в табл. 3 (ниже) и на фиг. 2С и 2D, коэкспрессия PD-1 с клетками TIM3+ значительно варьировалась в зависимости от пациентов, с пациентами с более высокой частотой TIM3+ CD8+ Т-клеток (то есть по меньшей мере, 8%, что представляло собой среднее значение% TIM3+ CD8+ Т-клеток во всех трех типах рака), демонстрирующими более высокую коэкспрессию с PD-1, по сравнению с пациентами с более низкими частотами TIM3+ CD8+ Т-клеток (см. фиг. 2Е, $p < 0,0001$ по Манну-Уитни).

Средние значения частот \pm SD TIM3+ и PD-1+ TIM3+ CD4+ и CD8+ Т клеток в TIL от пациентов с раком

	Рак легкого (N=18)	RCC (N=23)	CRC (N=17)
% TIM3+ CD4+ Т клеток	6.7 \pm 4.5	6.2 \pm 6.6	7.4 \pm 7.1
% TIM3+ CD8+ Т клеток	9.9 \pm 11	21 \pm 23	15 \pm 15
% PD-1+(TIM3+ CD4+ Т клетки)	58 \pm 11	47 \pm 20	53 \pm 25
% PD-1+(TIM3+ CD8+ Т клетки)	58 \pm 17	63 \pm 32	72 \pm 16

Обозначения: SD: стандартное отклонение;
TIL: инфильтрирующие опухоль лимфоциты;
RCC: почечно-клеточная карцинома;
CRC: колоректальная карцинома;
N: номер образцов.

Пример 2. Анализ экспрессии TIM3 в различных подмножествах Т-клеток.

Чтобы оценить экспрессию TIM3 на разных подмножествах Т-клеток, свежие ткани опухоли и соответствующие образцы периферической крови были получены от пациентов с различными типами рака (MT Group, CINJ): почечно-клеточная карцинома (n=16), колоректальный (n=2), печени (n=2), матки (n=3), легкого (n=1), яичника (n=1), желудка (n=1) и желудочно-кишечного тракта (n=1). Образцы были отправлены в лабораторию для анализа накануне вечером при 4°C в HypoThermosol FRS (Biolife Solutions) и на гепарине (BD Biosciences), соответственно. Все образцы были обработаны и окрашены в течение 24 ч после сбора.

Обработка тканей для иммунофенотипирования.

Опухолевые ткани взвешивали и диссоциировали с использованием легкого коктейля из коллагеназы I, II, IV и ДНКазы I с последующим разделением с помощью фиколла. Периферические лейкоциты отделяли от эритроцитов с использованием седиментационного буфера (Miltenyi Biotec). Клеточные суспензии (из опухолевых тканей или периферической крови) промывали два раза в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS) без кальция и магния, окрашивали в ближней инфракрасной области (NIR) красителем Viability Dye (Molecular Probes by Life Technologies, номер по каталогу L34976). Fc-рецепторы блокировали человеческим гамма-глобулином (Jackson ImmunoResearch) или мышинной сывороткой IgG (Sigma Aldrich) в "буфере FACS" (PBS, содержащем 0.5% эмбриональной бычьей сыворотки и 0.1% азида натрия), затем образцы окрашивали различными коктейлями антител (см. табл. 1, 2, 3, 4) при 4°C в темноте в течение 45 мин. Затем клетки дважды промывали буфером FACS и фиксировали лизирующим раствором FACS (BD Biosciences, номер по каталогу 349202). Контрольные образцы для флуоресценции с комбинацией детектируемых меток без одной (FMO) готовили для подгруппы антител и использовали для определения позитивных клеточных популяций. Образцы получали на проточном цитометре Fortessa (BD Biosciences), и данные анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo (TreeStar).

Окрашивание антитела для анализа проточной цитометрии.

Для оценки экспрессии TIM3 в различных субпопуляциях Т-клеток обработанные вышеуказанные клетки окрашивали коктейлем антител, представленных в табл. 4 (ниже). Типичный пример стратегии гейтирования показан на фиг. 3А: CCR7+ CD45RO- ("наивные"), CCR7+ CD45RO+ ("центральной памяти"), CCR7-CD45RO+ ("эффекторной памяти") и CCR7-CD45RO- ("эффекторные"). Медианная частота этих субпопуляций в TIL представлена в табл. 5 (ниже).

Панель антител для анализа экспрессии TIM3 в субпопуляциях Т-клеток

Маркер	Клон	Флуорофор	Поставщик	Номер по каталогу
Жизнеспособность	--	Ближний ИК-диапазон	Invitrogen	L34976
CD45	HI30	BV480	BDBiosciences	566115
CD3	UCHL1	BUV496	BDBiosciences	564809
CD4	SK3	AF700	Biolegend	344622
CD8	RPA-T8	BUV395	BDBiosciences	563795
CD45RO	HI100	BV421	Biolegend	304224
CD197	G043H7	BV711	Biolegend	353228
PD-1	MIN4	APC	BDBiosciences	558694
TIM3	7D3	BB515	BDBiosciences	565568

Как показано на фиг. 3В, частота клеток TIM3+ варьировалась в зависимости как от субпопуляции Т-клеток, так и от отдельного пациента, с общей тенденцией к большему проценту Т-клеток эффекторной памяти и эффекторных CD4+ и CD8+, экспрессирующих TIM3. Тот факт, что больший процент Т-клеток эффекторных и эффекторной памяти, экспрессирующих TIM3 у некоторых пациентов, указывает на возможность реактивации ответа Т-клеток с ингибированием TIM3. Кроме того, данные свидетельствуют о том, что более высокие частоты Т-клеток эффекторных TIM3+ и/или TIM3+ эффекторной памяти в TIL у субъекта, имеющего рак, указывают на то, что субъект будет отвечать на терапию рака антагонистом TIM-3, таким как анти-TIM-3 антитело.

В цельной крови из-за очень низкой частоты TIM3+ Т-клеток не было выявлено значительной корреляции между частотой TIM3+ Т-клеток в TIL и в соответствующей цельной крови (см. фиг. 3С).

Таблица 5

Медианные частоты CD4 и CD8 субпопуляций Т-клеток

Медианные частоты в TIL	Наивные	Центральная память	Эффекторная память	Эффекторная память
% CD4+	2.9	32	60	1.5
% CD8+	2.1	5.2	68	19

Как наблюдалось в примере 1, большая часть TIM3+ CD8+ TIL также была PD-1 позитивной в большинстве проанализированных образцов (см. фиг. 4А и 4В). Очень немногие CD8+ TIL являлись TIM3+ PD-1-, и примерно в половине образцов большинство PD1+ CD8+ TIL также были позитивными для экспрессии TIM3. Этот результат, наряду с полученным в примере 1, подтверждает использование комбинации антагониста PD-1, (например, анти-PD-1 антитела, например, ниволумаба) с антагонистом TIM3 для лечения рака, например, у субъектов, которые являются TIM -3+ PD-1+.

Пример 3. Анализ экспрессии TIM3 в различных субпопуляциях иммунных клеток.

Поскольку Т-клетки не являются единственными иммунными клетками, экспрессирующими TIM3, на экспрессию TIM3 также были оценены и миелоидные, и НК-клетки, выделенные из TIL из субпопуляции образцов, описанных в примере 2. Коктейли антител, используемые для идентификации этих субпопуляций иммунных клеток, представлены в табл. 6 и 7 (ниже).

Таблица 6

Панель антител для анализа экспрессии TIM3 в субпопуляциях миелоидных клеток

Маркер	Клон	Флуорофор	Поставщик	Номер по каталогу
Жизнеспособность	-	Ближний ИК-диапазон	Invitrogen	L34976
CD3	SK7	BV605	BD biosciences	563219
CD19	H1B19	BV605	BD biosciences	562653
CD56	5.1H11	BV605	BD biosciences	562780
CD45	2D1	PerCP-Cy5.5	Biolegend	340953
HLA-DR	G46-6	BV510	BD biosciences	563083
CD14	M5E2	AF700	BD biosciences	557923
CD15	W6D3	BUV395	BD biosciences	740318
CD11c	B-ly6	BV650	BD biosciences	563404
CD64	10.1	BV785	BD biosciences	740980
CD303	201A	PE-Cy7	Biolegend	354214
TIM3	7D3	BV421	BD biosciences	565562

Таблица 7

Панель антител для анализа экспрессии TIM3 в NK клетках

Маркер	Клон	Флуорофор	Поставщик	Номер по каталогу
Жизнеспособность	-	APC-Cy7	Invitrogen L34976	L34976
CD45	2D1	PerCP-Cy5.5	Biolegend	340953
CD19	SJ25C1	BV605	BD biosciences	562653
CD27	L128	BV510	BD biosciences	563092
CD3	SK7	BV786	Biolegend	344842
CD16	3G8	AF700	BD biosciences	560713
CD56	NCAM16.2	BV650	BD biosciences	564057
CD57	NK-1	APC	BD biosciences	560845
TIM3	7D3	BV421	BD biosciences	565562

Как показано на фиг. 5А, очень мало CD15+ гранулоцитов, экспрессирующих TIM3. Напротив, частота плазмоцитоподобных дендритных клеток (pDC), миелоидных дендритных клеток (mDC) и CD14+ CD64+ моноцитов/макрофагов, экспрессирующих TIM3, варьировалась у пациентов с частотой, достигающей 80% и более. Частота субпопуляций клеток TIM3+ CD16- CD56+ и CD16+ CD56+ NK также варьировалась у разных пациентов в диапазоне от 15% до 95% (фиг. 5В).

Пример 4. Анализ экспрессии растворимого TIM3 в сыворотке.

Чтобы сравнить экспрессию растворимого TIM3 в сыворотке здоровых субъектов и больных раком, образцы замороженной сыворотки от 20 нормальных здоровых добровольцев, от 20 пациентов с диагнозом рак толстой кишки, от 20 пациентов с диагнозом рак почки и от 20 пациентов с диагнозом рак легких оттаивали на льду и тестировали в разведении 1:4 для растворимого TIM-3 с коммерчески доступным набором ELISA (Quantikine ELISA, номер по каталогу DTIM30, R&D Systems).

Как показано на фиг. 6А и 6В, экспрессия растворимого TIM3 (включая растворимую изоформу как TIM3, так и TIM3, выделенного из мембраны клеток) у больных с диагнозом рак была значительно выше, чем наблюдалась у здоровых доноров (рак толстой кишки и легких против нормы, $p < 0.0001$; рак почки против нормы, $p < 0.01$, тест Манна-Уитни). Такой результат указывает на то, что уровни растворимого TIM3 повышаются в сыворотке больных раком по сравнению с нормальными контролями. Таким образом, растворимый TIM-3 можно использовать в качестве маркера стратификации. Дополнительный анализ определит корреляцию между экспрессией растворимого TIM3 и уровнями экспрессии TIM3 в соответствующих субпопуляциях TIL.

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
1	13A3	VH	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGT LVTVSS
2	8B9	VH	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDTGYYGMDI WGQG TTVTVSS
3	8C4	VH	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSI SRYWWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTG STNYNPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQG TTVTVSS
4	17C3	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTSYMHVWRQAPGGGLEWIGIINPRG DSIIYAQKFGQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSED TAVYYCARD FYGSGNYYG M DVWGQGT TTVTVSS
5	9F6	VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSVI SGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYG M DVWGQGTAVTVSS
6	3G4	VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSVI STSG SIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLR AEDTAVYYCAREGYSSWSY YG MDVWGQGT TTVTVSS
7	17C8	VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSVI SSSG SIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLR AEDTAVYYCARDGYSSGWEYYG M DVWGQGT TTVTVSS
8	13A3 (N60Q)	VH	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGT LVTVSS
9	13A3 (N60S)	VH	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYSPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGT LVTVSS
10	13A3 (N60A)	VH	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYAPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGT LVTVSS
11	13A3 (D101E)	VH	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF EPWGQGT LVTVSS
12	13A3 (P102V)	VH	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DVWGQGT LVTVSS
13	13A3 (P102Y)	VH	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DYWGQGT LVTVSS
14	13A3 (P102L)	VH	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DLWGQGT LVTVSS

15	13A3 (N60Q, P102Y)	VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKS RVTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF D YWGGGTLVTVSS
16	8B9 (S61P)	VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNPSLKS RVTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGGGTTVTVSS
17	9F6 (A108T)	VH	QVQLVESGGGLVKGSLRSLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVFSISGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSGGWYGGMDVWGGGTTVTVSS
18	13A3 (N60Q, D101E)	VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKS RVTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF E P W G G G T L V T V S S
19	13A3, 17C3, 3G4	VL	EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPITF GGGTRLEIK
20	8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK3)	VL	EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS PLTFGGGTKVEIK
21	9F6 (VK1)	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPRTFGGTKVEIK
22	9F6 (VK2)	VL	EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SLTFGGGTKVEIK
23	13A3, включая следующие 13A3 варианты: N60Q; N60S; N60A; D101E; P102V; P102Y; P102L; N60Q и P102Y; N60Q и D101E	CDR1 (VH)	SRSYYWG
24	8B9, включая 8B9 (S61P) вариант	CDR1 (VH)	RHYWN
25	8C4	CDR1 (VH)	RYYWS
26	17C3	CDR1 (VH)	SYMH
27	9F6, включая 9F6 (A108T) вариант; 3G4; 17C3	CDR1 (VH)	DYMS
28	13A3, включая следующие 13A3 варианты: D101E, P102V, P102Y, и P102L	CDR2 (VH)	SIYYSGFTYYNPSLKS
29	8B9	CDR2 (VH)	YIHYSGSTNYNSSLKS
30	8C4	CDR2 (VH)	YIHYTGSTNYNPSLKS
31	17C3	CDR2 (VH)	IINPRGDSIIYAQKFG
32	9F6, включая 9F6 (A108T) вариант	CDR2 (VH)	FISGGGSTIYYADSVKG
33	3G4	CDR2 (VH)	FISTSGSIIYYADSVKG
34	17C3	CDR2 (VH)	FISSSGSIIYYADSVKG
35	13A3 (N60Q); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E)	CDR2 (VH)	SIYYSGFTYYQPSLKS
36	13A3 (N60S)	CDR2 (VH)	SIYYSGFTYYSPSLKS
37	13A3 (N60A)	CDR2 (VH)	SIYYSGFTYYAPSLKS
38	8B9 (S61P)	CDR2 (VH)	YIHYSGSTNYNPSLKS
39	13A3, включая следующие 13A3 варианты: N60Q, N60S, N60A	CDR3 (VH)	GGPYGDYAHWFDP
40	8B9, включая 8B9 (S61P) вариант	CDR3 (VH)	DTGYYGMDI

41	8C4	CDR3 (VH)	DTGYYGMDV
42	17C3	CDR3 (VH)	DFYSGSNYYYGMDV
43	9F6, включая 9F6 (A108T) вариант	CDR3 (VH)	DGYSSGWYYYGMDV
44	3G4	CDR3 (VH)	EGYSSWSYYYGMDV
45	17C8	CDR3 (VH)	DGYSSGWEYYGMDV
46	13A3 (D101E); 13A3 (N60Q, D101E)	CDR3 (VH)	GGPYGDYAHWFEP
47	13A3 (P102V)	CDR3 (VH)	GGPYGDYAHWFDV
48	13A3 (P102Y); 13A3 (N60Q, P102Y)	CDR3 (VH)	GGPYGDYAHWFDY
49	13A3 (P102L)	CDR3 (VH)	GGPYGDYAHWFDL
50	13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8	CDR1 (VL)	RASQSVSSSYLA
51	9F6 (VK1)	CDR1 (VL)	RASQGISSALA
52	13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8	CDR2 (VL)	GASSRAT
53	9F6 (VK1)	CDR2 (VL)	DASSLES
54	13A3, 17C3, 3G4	CDR3 (VL)	QQYGSSPIT
55	8B9, 8C4, 9F6 (VK3), 17C8	CDR3 (VL)	QQYGSSPLT
56	9F6 (VK1)	CDR3 (VL)	QQFNSTPRT
57	9F6 (VK2)	CDR3 (VL)	QQYGSSLT
58		WT константный домен человеческого IgG1 (такой же, как IgG1za)	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK
59		человеческий IgG1 (аллотипический вариант)	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK
60		IgG1.1 константный домен (используется в анти-TIM3 антителах)	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCP PCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK
61		IgG1.3 константный домен (используется в анти-TIM3 антителах)	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCP PCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK
63		константный домен человеческого IgG4	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKSTYSLSSITLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
64		человеческая легкая каппа-цепь IgG1	LSPGK
65		LSPGK (C-конец тяжелой цепи)	LSPG
66		LSPG (C-конец тяжелой цепи)	LSP
67		LSP (C-конец тяжелой цепи)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKSTYSLSSITLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
68	13A3	IgG1.1f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWQGQTLVTVSSASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN

			SGALTSGVHTTFAVLQSSGLYLSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
69	8B9	IgG1.1f HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSSGGSI SRHYWNWIRQPPGKLEWIGYIHYSG STNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTTFAVLQSSGLYLSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP SIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
70	8C4	IgG1.1f HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSSGGSI SRYYWSWIRQPPGKLEWIGYIHYTG STNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATDTGYGMDVWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTTFAVLQSSGLYLSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP SIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
71	17C3	IgG1.1f HC	QVQLVQESGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTSYMHVWRQAPGGLEWMIINPRG DSIIYAQKFKQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDYFGSGNYYYGM DVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTTFAVLQSSGLYLSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
72	9F6	IgG1.1f HC	QVQLVQESGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTSYMHVWRQAPGGLEWVWFI SGGG STIYYADSVKGRFTI SRDIAKNSLFLQMNLSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYGM DVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTTFAVLQSSGLYLSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
73	3G4	IgG1.1f HC	QVQLVQESGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTSYMHVWRQAPGGLEWVWFI STSG STIYYADSVKGRFTI SRDIAKNSLFLQMNLSLRVEDTAVYYCAREGYSSSWYIYG MDVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTTFAVLQSSGLYLSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALH NHYTQKLSLSLSPGK*
74	17C8	IgG1.1f HC	QVQLVQESGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTSYMHVWRQAPGGLEWVWFI SSSG STIYYADSVKGRFTI SRDIAKNSLFLQMNLSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYGM DVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTTFAVLQSSGLYLSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
75	13A3	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSSGGSI SSRSYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYPNLSKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTTFAVLQSSGLYLSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
76	8B9	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSSGGSI SRHYWNWIRQPPGKLEWIGYIHYSG STNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTTFAVLQSSGLYLSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF

			NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG*
77	8C4	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QVQLQESGGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSI SRYYSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGSTNYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCATDTGYGMDVWGGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCTPCPAPAEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG*
78	17C3	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWRQAPGGGLEWMIINPRGDSIIYAQKFKQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYCARDYFGSGNYYYGMDVWGGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCTPCPAPAEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG*
79	9F6	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QVQLVDSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTTSDYYMSWIRQAPGKGLEWVWFI SGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYCARDGYSSGWYYGMDVWGGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCTPCPAPAEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG*
80	3G4	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QVQLVDSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTTSDYYMSWIRQAPGKGLEWVWFI STSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYCCAREGYSSSWSYYGMDVWGGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCTPCPAPAEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG*
81	17C8	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QVQLVDSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTTSDYYMSWIRQAPGKGLEWVWFI SSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYCCARDGYSSGWEYYGMDVWGGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCTPCPAPAEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG*
82	13A3	IgG1.3f HC	QVQLQESGGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCATDTGYGMDIHWGGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCTPCPAPAEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG*
83	8B9	IgG1.3f HC	QVQLQESGGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSI SRYYSWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARDTGYGMDIHWGGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCTPCPAPAEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG*
84	8C4	IgG1.3f HC	QVQLQESGGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSI SRYYSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGSTNYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCATDTGYGMDVWGGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCTPCPAPAEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG*

			QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSOSVMHEALHNYTQKSLSLSPGK*
85	17C3	IgG1.3f HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWRQAPGGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFKQGRVMTTRDTSTSTVYMELSLRSLEDTAVYYCARDYFGSGNYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHEDEPKVFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSOSVMHEALHNYTQKSLSLSPGK*
86	9F6	IgG1.3f HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWRQAPGGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFKQGRVMTTRDTSTSTVYMELSLRSLEDTAVYYCARDYFGSGNYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHEDEPKVFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSOSVMHEALHNYTQKSLSLSPGK*
87	3G4	IgG1.3f HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWRQAPGGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFKQGRVMTTRDTSTSTVYMELSLRSLEDTAVYYCARDYFGSGNYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHEDEPKVFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSOSVMHEALHNYTQKSLSLSPGK*
88	17C8	IgG1.3f HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWRQAPGGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFKQGRVMTTRDTSTSTVYMELSLRSLEDTAVYYCARDYFGSGNYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHEDEPKVFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSOSVMHEALHNYTQKSLSLSPGK*
89	13A3	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWRQAPGGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFKQGRVMTTRDTSTSTVYMELSLRSLEDTAVYYCARDYFGSGNYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHEDEPKVFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSOSVMHEALHNYTQKSLSLSPGK*
90	8B9	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWRQAPGGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFKQGRVMTTRDTSTSTVYMELSLRSLEDTAVYYCARDYFGSGNYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKHTHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSOSVMHEALHNYTQKSLSLSPGK*
91	8C4	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWRQAPGGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFKQGRVMTTRDTSTSTVYMELSLRSLEDTAVYYCARDYFGSGNYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKHTHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSOSVMHEALHNYTQKSLSLSPGK*
92	17C3	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWRQAPGGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFKQGRVMTTRDTSTSTVYMELSLRSLEDTAVYYCARDYFGSGNYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKHTHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSOSVMHEALHNYTQKSLSLSPGK*

93	9F6	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLV K PGGSLRLS CAASGFTT FSDY Y MSWIRQAPGK G LEWV S FI SGGG STIYYADSVKGRFTI S RDN A KN S LF L QM N SLR V EDTAVYYC A RDGYSSG W Y Y Y G MDVWGQGTAVTVSSAST K GPSV F PLAPSS K STSGGTAAL G CLV K DY F PE P VT V SWNSGALTS G VHT F PAVLQSS G LYSLSSV V TPSS S LG T Q T Y I CN V NH K PS N T K VD K RVEPK S CD K TH T CP P CP A PE A EG A PS V FL F PP K PK D T L MI S RT P EV T CV V VD V SH E DPE V K F N W Y V D G VE V H N A K T K PRE E Q Y N S T Y R V V S LV T VL H Q D W L NG E Y K CK V SN K AL P AP I E K T I SK A KG Q PRE P Q V Y T LP S RE E M T KN Q V S LV T CL V K G F Y PS D IA V EW E SN G Q P EN N Y K TT P P V LD S D G S F FL Y SK L T V D K SR W Q Q GN V F S CS V M H EAL H NHY T Q K SL S LS P G*
94	3G4	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLV K PGGSLRLS CAASGFTT FSDY Y MSWIRQAPGK G LEWV S FI ST SGSTIYYADSVKGRFTI S RDN A KN S LY L QM N SLR A EDTAVYYC A REGYSS S WS Y Y G MDVWGQGT T VT V SSAST K GPSV F PLAPSS K STSGGTAAL G CLV K DY F PE P VT V SWNSGALTS G VHT F PAVLQSS G LYSLSSV V TPSS S LG T Q T Y I CN V NH K PS N T K VD K RVEPK S CD K TH T CP P CP A PE A EG A PS V FL F PP K PK D T L MI S RT P EV T CV V VD V SH E DPE V K F N W Y V D G VE V H N A K T K PRE E Q Y N S T Y R V V S LV T VL H Q D W L NG E Y K CK V SN K AL P AP I E K T I SK A KG Q PRE P Q V Y T LP S RE E M T KN Q V S LV T CL V K G F Y PS D IA V EW E SN G Q P EN N Y K TT P P V LD S D G S F FL Y SK L T V D K SR W Q Q GN V F S CS V M H EAL H NHY T Q K SL S LS P G*
95	17C8	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLV K PGGSLRLS CAASGFTT FSDY Y MSWIRQAPGK G LEWV S FI SS SGSTIYYADSVKGRFTI S RDN A KN S LY L QM N SLR A EDTAVYYC A RDGYSSG W EY Y GM D VWGQGT T VT V SSAST K GPSV F PLAPSS K STSGGTAAL G CLV K DY F PE P VT V SWNSGALTS G VHT F PAVLQSS G LYSLSSV V TPSS S LG T Q T Y I CN V NH K PS N T K VD K RVEPK S CD K TH T CP P CP A PE A EG A PS V FL F PP K PK D T L MI S RT P EV T CV V VD V SH E DPE V K F N W Y V D G VE V H N A K T K PRE E Q Y N S T Y R V V S LV T VL H Q D W L NG E Y K CK V SN K AL P AP I E K T I SK A KG Q PRE P Q V Y T LP S RE E M T KN Q V S LV T CL V K G F Y PS D IA V EW E SN G Q P EN N Y K TT P P V LD S D G S F FL Y SK L T V D K SR W Q Q GN V F S CS V M H EAL H NHY T Q K SL S LS P G*
96	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC	QLQLQESG P GLV K PS E TLS L TCTV S GG S IS S RSY Y WG W IR Q PPG K GLEW I GS I YYSG F TY Y AP S LS K SR V TIS V DT S KN Q F S L K LS S V T AAD T AVYYC A TGG P Y G DY A HW F DPWGQGT L V T VSSAST K GPSV F PLAPSS K STSGGTAAL G CLV K DY F PE P VT V SWNSGALTS G VHT F PAVLQSS G LYSLSSV V TPSS S LG T Q T Y I CN V NH K PS N T K VD K RVEPK S CD K TH T CP P CP A PE A EG A PS V FL F PP K PK D T L MI S RT P EV T CV V VD V SH E DPE V K F N W Y V D G VE V H N A K T K PRE E Q Y N S T Y R V V S LV T VL H Q D W L NG E Y K CK V SN K AL P SS I E K T I SK A KG Q PRE P Q V Y T LP S RE E M T KN Q V S LV T CL V K G F Y PS D IA V EW E SN G Q P EN N Y K TT P P V LD S D G S F FL Y SK L T V D K SR W Q Q GN V F S CS V M H EAL H NHY T Q K SL S LS P GK*
97	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC	QLQLQESG P GLV K PS E TLS L TCTV S GG S IS S RSY Y WG W IR Q PPG K GLEW I GS I YYSG F TY Y AP S LS K SR V TIS V DT S KN Q F S L K LS S V T AAD T AVYYC A TGG P Y G DY A HW F DPWGQGT L V T VSSAST K GPSV F PLAPSS K STSGGTAAL G CLV K DY F PE P VT V SWNSGALTS G VHT F PAVLQSS G LYSLSSV V TPSS S LG T Q T Y I CN V NH K PS N T K VD K RVEPK S CD K TH T CP P CP A PE A EG A PS V FL F PP K PK D T L MI S RT P EV T CV V VD V SH E DPE V K F N W Y V D G VE V H N A K T K PRE E Q Y N S T Y R V V S LV T VL H Q D W L NG E Y K CK V SN K AL P SS I E K T I SK A KG Q PRE P Q V Y T LP S RE E M T KN Q V S LV T CL V K G F Y PS D IA V EW E SN G Q P EN N Y K TT P P V LD S D G S F FL Y SK L T V D K SR W Q Q GN V F S CS V M H EAL H NHY T Q K SL S LS P GK*
98	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC	QLQLQESG P GLV K PS E TLS L TCTV S GG S IS S RSY Y WG W IR Q PPG K GLEW I GS I YYSG F TY Y AP S LS K SR V TIS V DT S KN Q F S L K LS S V T AAD T AVYYC A TGG P Y G DY A HW F DPWGQGT L V T VSSAST K GPSV F PLAPSS K STSGGTAAL G CLV K DY F PE P VT V SWNSGALTS G VHT F PAVLQSS G LYSLSSV V TPSS S LG T Q T Y I CN V NH K PS N T K VD K RVEPK S CD K TH T CP P CP A PE A EG A PS V FL F PP K PK D T L MI S RT P EV T CV V VD V SH E DPE V K F N W Y V D G VE V H N A K T K PRE E Q Y N S T Y R V V S LV T VL H Q D W L NG E Y K CK V SN K AL P SS I E K T I SK A KG Q PRE P Q V Y T LP S RE E M T KN Q V S LV T CL V K G F Y PS D IA V EW E SN G Q P EN N Y K TT P P V LD S D G S F FL Y SK L T V D K SR W Q Q GN V F S CS V M H EAL H NHY T Q K SL S LS P GK*
99	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC	QLQLQESG P GLV K PS E TLS L TCTV S GG S IS S RSY Y WG W IR Q PPG K GLEW I GS I YYSG F TY Y NP S LS K SR V TIS V DT S KN Q F S L K LS S V T AAD T AVYYC A TGG P Y G DY A HW F DPWGQGT L V T VSSAST K GPSV F PLAPSS K STSGGTAAL G CLV K DY F PE P VT V SWNSGALTS G VHT F PAVLQSS G LYSLSSV V TPSS S LG T Q T Y I CN V NH K PS N T K VD K RVEPK S CD K TH T CP P CP A PE A EG A PS V FL F PP K PK D T L MI S RT P EV T CV V VD V SH E DPE V K F N W Y V D G VE V H N A K T K PRE E Q Y N S T Y R V V S LV T VL H Q D W L NG E Y K CK V SN K AL P SS I E K T I SK A KG Q PRE P Q V Y T LP S RE E M T KN Q V S LV T CL V K G F Y PS D IA V EW E SN G Q P EN N Y K TT P P V LD S D G S F FL Y SK L T V D K SR W Q Q GN V F S CS V M H EAL H NHY T Q K SL S LS P GK*
100	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC	QLQLQESG P GLV K PS E TLS L TCTV S GG S IS S RSY Y WG W IR Q PPG K GLEW I GS I YYSG F TY Y NP S LS K SR V TIS V DT S KN Q F S L K LS S V T AAD T AVYYC A TGG P Y G DY A HW F DPWGQGT L V T VSSAST K GPSV F PLAPSS K STSGGTAAL G CLV K DY F PE P VT V SWNSGALTS G VHT F PAVLQSS G LYSLSSV V TPSS S LG T Q T Y I CN V NH K PS N T K VD K RVEPK S CD K TH T CP P CP A PE A EG A PS V FL F PP K PK D T L MI S RT P EV T CV V VD V SH E DPE V K F N W Y V D G VE V H N A K T K PRE E Q Y N S T Y R V V S LV T VL H Q D W L NG E Y K CK V SN K AL P SS I E K T I SK A KG Q PRE P Q V Y T LP S RE E M T KN Q V S LV T CL V K G F Y PS D IA V EW E SN G Q P EN N Y K TT P P V LD S D G S F FL Y SK L T V D K SR W Q Q GN V F S CS V M H EAL H NHY T Q K SL S LS P GK*
101	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC	QLQLQESG P GLV K PS E TLS L TCTV S GG S IS S RSY Y WG W IR Q PPG K GLEW I GS I YYSG F TY Y NP S LS K SR V TIS V DT S KN Q F S L K LS S V T AAD T AVYYC A TGG P Y G DY A HW F

			DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
102	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
103	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
104	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGIYIHSYSG STNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIYWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
105	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC	QVQLVDSGGGLVKGPSLRSLCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSIYSGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSGWYIYGM DVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
106	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
107	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYSPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
108	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYAPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
109	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF EPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR

			VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG*
110	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDAYHWF DVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG*
111	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDAYHWF DVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG*
112	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDAYHWF DLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG*
113	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDAYHWF DVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG*
114	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIHWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG*
115	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QVQLVDSGPGGLVLPKPGSLRSLSCAASGFTTFSDDYMSWIRQAPGKGLEWVWFI SGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYGMDIHWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG*
116	13A3 (N60Q)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDAYHWF DPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG*
117	13A3 (N60S)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYSPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDAYHWF DPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG*

			NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
118	13A3 (N60A)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DPWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTTFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
119	13A3 (D101E)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF EPWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTTFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
120	13A3 (P102V)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DVGWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTTFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
121	13A3 (P102Y)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTTFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
122	13A3 (P102L)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DLWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTTFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
123	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DPWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTTFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
124	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRHYWGWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIYWGQ TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTTFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS DKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NRYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK*
125	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTFSYYMSWIRQAPGKGLEWVFI SGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYGM DVGWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTTFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*

			EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*
126	13A3 (N60Q)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPEETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKVDKR VEPKSCDKTHTCPPEAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*
127	13A3 (N60S)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPEETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKVDKR VEPKSCDKTHTCPPEAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*
128	13A3 (N60A)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPEETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYAPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKVDKR VEPKSCDKTHTCPPEAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*
129	13A3 (D101E)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPEETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF EPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKVDKR VEPKSCDKTHTCPPEAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*
130	13A3 (P102V)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPEETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKVDKR VEPKSCDKTHTCPPEAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*
131	13A3 (P102Y)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPEETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKVDKR VEPKSCDKTHTCPPEAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*
132	13A3 (P102L)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPEETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKVDKR VEPKSCDKTHTCPPEAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*
133	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPEETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTTFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKVDKR VEPKSCDKTHTCPPEAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*

134	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYPNPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGGQ TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWFYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG*
135	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTSDYYMSWIRQAPGKGLEWVWFI SGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYGMDI WVGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV PEKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWFYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHN HYTQKLSLSLSPG*
136	13A3	hIgG4 HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DPWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLGLK*
137	13A3	hIgG4 HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DPWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLGLK*
138	TIM3.5 - 13A3	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DPWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLGLK*
139	TIM3.5 - 13A3	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DPWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLGLK*
140	TIM3.10 - 13A3 (N60Q)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DPWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLGLK*
141	TIM3.10 - 13A3 (N60Q)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DPWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLGLK*
142	TIM3.11 - 13A3 (N60S)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYSPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF

			DPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTEVTCVVDVDSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYT QKSLSLSLGK*
143	TIM3.11 - 13A3 (N60S)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTEVTCVVDVDSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYT QKSLSLSLGK*
144	TIM3.12 - 13A3 (N60A)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTEVTCVVDVDSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYT QKSLSLSLGK*
145	TIM3.12 - 13A3 (N60A)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTEVTCVVDVDSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYT QKSLSLSLGK*
146	TIM3.13 - 13A3 (D101E)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF EPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTEVTCVVDVDSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYT QKSLSLSLGK*
147	TIM3.13 - 13A3 (D101E)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF EPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTEVTCVVDVDSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYT QKSLSLSLGK*
148	TIM 3.14 - 13A3 (P102V)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTEVTCVVDVDSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYT QKSLSLSLGK*
149	TIM 3.14 - 13A3 (P102V)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTEVTCVVDVDSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYT QKSLSLSLGK*
150	TIM3.15 - 13A3 (P102Y)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR

			VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNNHYT QKLSLSLGLGK*
151	TIM3.15 - 13A3 (P102Y)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTQYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNNHYT QKLSLSLGLGK*
152	TIM3.16 - 13A3 (P102L)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTQYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNNHYT QKLSLSLGLGK*
153	TIM3.16 - 13A3 (P102L)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTQYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNNHYT QKLSLSLGLGK*
154	TIM3.17 - 13A3 (N60Q, P102Y)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTQYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNNHYT QKLSLSLGLGK*
155	TIM3.17 - 13A3 (N60Q, P102Y)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTQYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNNHYT QKLSLSLGLGK*
156	8B9	IgG1za HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIHWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYTCNVNHKPSNTKVDKKEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP AIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNNHYTQKLS LSLSPGK*
157	8B9	IgG1za HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIHWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYTCNVNHKPSNTKVDKKEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP AIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNNHYTQKLS LSLSPGK*
158	8B9	IgG4P HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIHWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTQYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE

			KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLGLGK*
159	8B9	IgG4P HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQG TTVTIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLGLGK*
160	TIM3.8 - 8B9 (S61P)	IgG4P HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQG TTVTIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLGLGK*
161	TIM3.8 - 8B9 (S61P)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQG TTVTIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLGLGK*
162	8C4	IgG1za HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRYYSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTG STNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATDTGYGMDVWGQG TTVTIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYG DKHTHTCCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLSPGK*
163	8C4	IgG1za HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRYYSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTG STNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATDTGYGMDVWGQG TTVTIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYG DKHTHTCCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLSPGK*
164	TIM3.6 - 8C4	IgG4P HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRYYSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTG STNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATDTGYGMDVWGQG TTVTIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLGLGK*
165	TIM3.6 - 8C4	IgG4P HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRYYSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTG STNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATDTGYGMDVWGQG TTVTIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLGLGK*
166	17C3	IgG1za HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGIIINPRGDSIIYAQKFKQGRVTRDTSSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDYFGSGNYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLSPGK*
167	17C3	IgG1za HC (без C-концевого K)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGIIINPRGDSIIYAQKFKQGRVTRDTSSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDYFGSGNYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLSPGK*

			SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNHYTQKLSLSLSPG*
168	TIM3.2 - 17C3	IgG4P HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTSYMHVWRQAPGGGLEWVGIIINPRGDSIIYAQKFKQGRVMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDFYGSGNYYYGM DVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFLPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKLSLSLGLG*
169	TIM3.2 - 17C3	IgG4P HC (без C-концевого K)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTSYMHVWRQAPGGGLEWVGIIINPRGDSIIYAQKFKQGRVMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDFYGSGNYYYGM DVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFLPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKLSLSLGLG*
170	9F6	IgG1za HC	QVQLVDSGGGLVKPGGSLRLSCLAAAGFTTSDYYMSWIRQAPGKGLEWVWFI SGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDVAVYYCARDGYSSGWYYGMDVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNHYTQKLSLSLSPG*
171	9F6	IgG1za HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCLAAAGFTTSDYYMSWIRQAPGKGLEWVWFI SGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDVAVYYCARDGYSSGWYYGMDVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNHYTQKLSLSLSPG*
172	9F6	IgG4P HC	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCLAAAGFTTSDYYMSWIRQAPGKGLEWVWFI SGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDVAVYYCARDGYSSGWYYGMDVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFLPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKLSLSLGLG*
173	9F6	IgG4P HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCLAAAGFTTSDYYMSWIRQAPGKGLEWVWFI SGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDVAVYYCARDGYSSGWYYGMDVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFLPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKLSLSLGLG*
174	TIM3.7 - 9F6 (A108T)	IgG4P HC	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCLAAAGFTTSDYYMSWIRQAPGKGLEWVWFI SGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDVAVYYCARDGYSSGWYYGMDVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFLPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKLSLSLGLG*
175	TIM3.7 - 9F6 (A108T)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCLAAAGFTTSDYYMSWIRQAPGKGLEWVWFI SGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDVAVYYCARDGYSSGWYYGMDVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFLPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE

			VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNYHTQKLSLSLGLG*
176	3G4	IgG1za HC	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTSDYIMSWIRQAPGKGLEWVWFI STSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNYHTQKLSLSLSPGK*
177	3G4	IgG1za HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTSDYIMSWIRQAPGKGLEWVWFI STSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNYHTQKLSLSLSPGK*
178	TIM3.4 - 3G4	IgG4P HC	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTSDYIMSWIRQAPGKGLEWVWFI STSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNYHTQKLSLSLGLG*
179	TIM3.4 - 3G4	IgG4P HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTSDYIMSWIRQAPGKGLEWVWFI STSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNYHTQKLSLSLGLG*
180	17C8	IgG4 HC	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTSDYIMSWIRQAPGKGLEWVWFI SSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNYHTQKLSLSLGLG*
181	17C8	IgG4 HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTSDYIMSWIRQAPGKGLEWVWFI SSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNYHTQKLSLSLGLG*
182	TIM3.9 - 17C8	IgG4P HC	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTSDYIMSWIRQAPGKGLEWVWFI SSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNYHTQKLSLSLGLG*
183	TIM3.9 - 17C8	IgG4P HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTTSDYIMSWIRQAPGKGLEWVWFI SSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNYHTQKLSLSLGLG*

			SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLG*
184	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF EPWGGQGLVTVSSASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPEAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG*
185	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF EPWGGQGLVTVSSASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPEAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG*
186	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF EPWGGQGLVTVSSASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPEAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG*
187	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF EPWGGQGLVTVSSASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPEAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG*
188	TIM3.18 - 13A3 (N60Q, D101E)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF EPWGGQGLVTVSSASTKGPSVFLPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKTKVDKR VESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLG*
189	TIM3.18 - 13A3 (N60Q, D101E)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDIYAHWF EPWGGQGLVTVSSASTKGPSVFLPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPFPAVLQSSGLYSLSSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKTKVDKR VESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLG*
190	13A3, 17C3, 3G4	LC	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPKGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSITLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
191	8B9, 8C4, 17C8, 9F6 (VK3)	LC	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPKGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSITLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
192	9F6 (VK1)	LC	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISALAWYQQKPKGAPKLLIYDASSLE SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSTYRPTFGGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSITLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
193	9F6 (VK2)	LC	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPKGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSSLTFFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSITLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
194		TIM3 Изоформа 1 (aa)	MFSHLPDFCVLLLLLLLLLRSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVLRDTERDENVYWTSTRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGLYCC

			RIQIPGIMNDEKFNKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRLMTRGHGPAETQTL GSLPFDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIGIYIYAGICAGLALALIFG ALIFKWYSHSKEKIQNLSLISLANLPPSGLANAVAEGRSEENIYTIENVEVEVE EPNEYCYVSSRQPSQPLGCRFAM
195		TIM3 Изоформа 2 (aa)	MFSHLPFDVLLLLLLLLLRSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGK GACPVFECGNVLRDTERDENVYWTSTRYWLNGDFRKGVDVSLTIENVTLADSGIYCC RIQIPGIMNDEKFNKLVIKPGEWTFACHLYE
196		TIM3 Изоформа 1 (nt)	AGAACACTTACAGGATGTGTGTAGTGTGGCATGACAGAGAACCTTGGTTTCCTTT AATGTGACTGTAGAC CTGGCAGTGTACTATAAGAATCACTGGCAATCAGACACCCGGGTGTGCTGAGCT AGCACTCAGTGGGGG CGGCTACTGCTCATGTGATTGTGGAGTAGACAGTTGGAAGAAGTACCCAGTCCAT TTGGAGAGTTAAAC TGTGCCATAACAGAGGTGTCTCTGACTTTTCTTCTGCAAGCTCCATGTTTTACA TCTTCCCTTTGACTG TGTCTGCTGCTGCTGCTGCTACTACTTACAAGGTCTCAGAAGTGGAAATACAGA GCGGAGGTCCGGTCAG AATGCCATCTGCCCCGCTTCTACACCCAGCCGCCAGGGAACTCGTGCCCCG TCTGCTGGGGCAAAG GAGCCTGCTCTGTGTTGAATGTGGCAACGTGGTCTCAGGACTGATGAAAGGGA TGTGAATTATTGGAC ATCCAGATACGGCTAAATGGGGATTTCGCAAAGGAGATGTGTCCCTGACCATA GAGAAATGACTCTA GCAGACAGTGGGATCTACTGCTGCCGGATCCAAATCCCAGGCATAATGAATGATG AAAAATTTAACCTGA AGTTGGTCAACAAACAGCCAAGGTACCCCTGCACCGACTCGGCAGAGAGACTT CACTGCAGCCTTTCC AAGGATGCTTACCACAGGGGACATGGCCCAGCAGAGACACAGACACTGGGGAGC CTCCCTGATAATAAT CTAACACAAATATCCACATTTGGCCAATGAGTTACGGGACTCTAGATTGGCCAATG ACTTACGGGACTCTG GAGCAACCATCAGAAATAGGCATCTACATCGGAGCAGGGATCTGTGCTGGCTGGC TCTGGCTCTTATCTT CGGCGCTTTAATTTTCAAATGGTATTTCTCATAGCAAAGAGAAGATACAGAAATTA AGCCTCATCTCTTTG GCCAACCTCCCTCCCTCAGGATTGGCAAATGCAGTAGCAGAGGGAATTCGCTCAG AAGAAAACATCTATA CCATTGAAGAGAACGTATATGAAGTGGAGGAGCCCAATGAGTATATATGCTATGT CAGCAGCAGGCAGCA ACCCTCACAACTTTGGGTTGTGCTTTGCAATGCCATAGATCCAACCACCTTAT TTTTGAGCTTGGTGT TTTTGTCTTTTTTCAGAAACTATGAGCTGTGTACCTGACTGGTTTTGGAGGTCTG TCCACTGCTATGGAG CAGAGTTTTCCCATTTTCAGAAGATAATGACTCACATGGGAATGAACTGGGACC TGCACTGAACCTAAA CAGGCATGTCAATGCTCTGTATTTAAGCCAACAGAGTTACCCAACCAGAGACT GTTAATCATGGATGT TAGAGCTCAAACGGGCTTTTATATACACTAGGAATTTCTTGACGTGGGGTCTCTGG AGCTCCAGGAAATTC GGGCACATCATATGTCCATGAAACTTCAGATAAACTAGGGAAAACCTGGGTGCTGA GGTGAAGCATAACT TTTTTGGCACAGAAAGTCTAAAGGGGCCACTGATTTTTCAAAGAGATCTGTGATCC CTTTTTGTTTTTGT TTTTGAGATGGAGTCTTGTCTGTTGCCAGGCTGGAGTGAATGGCACAATCTC GGCTCACTGCAAGCT CCGCTCCTGGGTTCAAGCGATTCCTCTGCTCAGCCTCCTGAGTGGCTGGGATT ACAGGCATGCACCAC CATGCCCAGCTAATTTGTGTATTTTATAGTAGAGACAGGGTTTCACCATGTTGGC CAGTGTGGTCTCAA CTCCTGACCTCATGATTTGCCTGCCTCGGCTCCCAAAGCACTGGGATTACAGGC GTGAGCCACCACATC CAGCCAGTGAFCCTTAAAAGATTAAGAGATGACTGGACCAGGTCTACCTTGATCT TGAAGATTCCTTGG AATGTTGAGATTTAGGCTTATTTGAGCACTGCCTGCCAACTGTGAGTCCAGTG CATAGCCCTCTTTT GTCTCCCTTATGAAGACTGCCCTGCAGGGCTGAGATGTGGCAGGAGCTCCCAGGG AAAAACGAAGTGCAT TTGATTTGGTGTGATTTGGCCAAGTTTTGCTTGTGTGTGCTTGAAGAAAATATC TCTGACCAACTTCTG TATTCGTGGACCAAACTGAAGCTATATTTTTACAGAAGAAGAAGCAGTGACGGG GACACAAATCTGTT GCCTGGTGGAAAGAAGGCAAAGGCCCTCAGCAATCTATATTACCAGCGCTGGATC CTTTGACAGAGAGTG GTCCCTAACTTAAATTTCAAGACGGTATAGGCTTGATCTGTCTTGCTTATTTGTT GCCCTGCGCCTAG

			CACAATTCCTGACACACAATTGGAACTTACTAAAAATTTTTTTTTTACTGTAAAAA AAAAAAAAAAAAA
197		TIM3 Изоформа 2 (nt)	ACTGCTCATGTGATTGTGGAGTAGACAGTTGGAAGAAGTACCCAGTCCATTTGGA GAGTTAAACTGTGC CTAACAGAGGTGTCCTCTGACTTTTCTTCTGCAAGCTCCATGTTTCACATCTTC CCTTTGACTGTGTCC TGCTGCTGCTGCTGCTACTACTTACAAGGTCCTCAGAAGTGAATACAGAGCGGA GGTCGGTCAGAATGC CTATCTGCCCTGCTTCTACACCCAGCCGCCAGGGAACCTCGTGCCCGTCTGC TGGGGCAAAGGAGCC TGTCTGTGTTTGAATGTGGCAACGTGGTGTCTCAGGACTGATGAAAGGGATGTGA ATTATTGGACATCCA GATACTGGCTAAATGGGGATTTCCGCAAAGGAGATGTGTCCCTGACCATAGAGAA TGTGACTCTAGCAGA CAGTGGGATCTACTGCTGCCGGATCCAAATCCCAGGCATAATGAATGATGAAAA TTTAACTGAAGTTG GTCATCAAACAGGTGAGTGGACATTTGCATGCCATCTTTATGAATAAGATTTAT CTGTGGATCATATTA AAGGTACTGATTGTTCTCATCTCTGACTTCCCTAATTATAGCCCTGGAGGAGGGC CACTAAGACCTAAAG TTTAAACAGGCCCATTTGGTGTGCTCAGTGATATTTAACACCTTCTCTGTGTTTT AAAACCTCATGGGTGT GCCTGGGCGTGGTGGCTCGCGCCTCTGGTCCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCCG GTGGATCATGAGGTC AGGAATTCGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTAAACCTTGTCTCCACTAAAAATA CAAAAAATTAGCCAG GCATGGTTACGGGAGCCTGTAATTTCTAGCTACTTGGGGGCTGAAGCAGGAGAA CACTTGAACCTGGAA GTGCGAGGTGCGGTAAGCCAAGATCTCGCCATTGACTCCAGCCTGGCTGACAA GAGTGAACCTCTGTC CCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
198		Внеклеточный домен TIM3	SEVEYRAEVLGQAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWKGACPVFECGNVLRDTERDVN YWTSRYWLNDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNKLVKIP AKVTPAPTRQRDFTAAPRMLTTRHGHPAETQTLGSLPDINLQISTLANELRDS RLANDLRDSGATIRIG
199		Белок TIM3 яванского макака	MFSHLPFDCVLLLLLLLLLRSSEVEYIAEVLGQAYLPCSYPAPPGNLVPVCWKG GACPVFDCSNVLRTEENRDVNDRTSGRYWLKGFHKGDVSLTIENVTLADSGVYC CRIQIPGIMNDEKHNKLVVVKPAKVTAPTLQRDLTSAFPRMLTTGEHGAETQ TPGSLPDVNLQIFTLTNELRDSGATIRTAIYIAAGISAGLALALIFGALIFKWI SHSKEKTQNLISLISLANIPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIIEEDVYVEEPEYYC YVSSGQPSQPLGCRFAMP
200		остатки 37-43 зрелого TIM3 ECD	CPVFECG
201		остатки 57-83 зрелого TIM3 ECD	WTSRYWLNDFR
202		остатки 90-99 зрелого TIM3 ECD	RIQIPGIMND
203		остатки 1-99 зрелого TIM3 ECD	SEVEYRAEVLGQAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWKGACPVFECGNVLRDTERDVN YWTSRYWLNDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMND
204		остатки 49-62 зрелого человеческого TIM3 ECD	VPVCWKGACPVFE
205		остатки 111-127 зрелого человеческого TIM3 ECD	RIQIPGIMNDEKFNKLV
206		остатки 40-62 зрелого человеческого TIM3 ECD	YTPAAPGNLVPVCWKGACPVFE
207		остатки 66-77 зрелого человеческого TIM3 ECD	VVLRDTERDVNY
208		остатки 78-95 зрелого человеческого TIM3 ECD	WTSRYWLNDFRKGDVSL

209		остатки 110-127 зрелого человеческого TIM3 ECD	CRIQIPGIMNDEKFNLKL
210		остатки 119-127 зрелого человеческого TIM3 ECD	NDEKFNLKL
211	13A3	VH CDR1 вырожденная	X1X2X3X4YX5X6 (цифры представляют собой подтипы)
212	13A3	VH CDR2 вырожденная	X1X2X3X4X5X6X7X8YX9X10X11X12X13X14 (цифры представляют собой подтипы)
213	13A3	VH CDR3 вырожденная	X1X2X3X4X5X6X7X8X9X10YGX11X12X13X14X15X16X17X18 (цифры представляют собой подтипы)
214	13A3	IgG1.1f HC	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATGGGAGTATCTATAT AGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGAGCCAGG GGCTGTATATTTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGAAGTACGCCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTTCACCGTCTCCCTCAGCTAGCACCAGGGCC CATCGGTCTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGGTGCAGGTGTCTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAAGCGGCTGCACACCTCCCGGCTGTCTACAGTCCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAAGCTGACCGTCCCTCAGCAGCTTGGGCACCC GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGAGGACCAAGGAG GTTGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCAGGAA GACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCGTGTGGTCAAGCTCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTCTATCCAGGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCCGAGAAACAACCTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTCTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CACTACACGCAGAAGGCCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA
215	8B9	IgG1.1f HC	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCTGTCACTACTGGAAGTGGAT CCGGCAGCCCCAGGGAAGGACTGGAGTGGATGGGTATATCCATTACAGTGGGA AGCACCAACTACAATCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGT CCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGAGCCGCTGAGCCG GTATTAATGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGG ACCACGGTCAACGCTCTCCCTCAGCTAGCACCAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCCGGTGCAGGTGTCTGTGGAACCTCAGGGCCCTGACCA GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA GCGTGGTGCAGCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCCCACCGTGGCCAGCAGCTGAAGCCGAAGGGCCCGT CAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGGAGG AGCAGTACAACAGCAGCTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCCTCTGCACCAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCCAAGC AGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT ACACCTTGCACCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTCT TCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTTCTCATGCTCCCGTGTGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCGAGAAGAGC CTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA
216	8C4	IgG1.1f HC	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCTGTCACTACTGGAAGTGGAT CCGGCAGCCCCAGGGAAGGACTGGAGTGGATGGGTATATCCATTACACTGGG AGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGT CCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGAGCCGCTGAGCCG GTATTAATGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGG ACCACGGTCAACGCTCTCCCTCAGCTAGCACCAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCCGGTGCAGGTGTCTGTGGAACCTCAGGGCCCTGACCA GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACCCCTCAGCA GCGTGGTGCAGCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT

			<p>GAATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCGT CAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCC TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGTCTCCAACAAGCCCTGCCACAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAAGC AGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAGGGCAGCCCGGAGAACACAGGTGT ACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATPCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAATAACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCCCGGTAATGA</p>
217	17C3	IgG1.1f HC	<p>CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGA AGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACCTGGT GCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCTAGGGGT GATAGCATAAATCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTACCCTGACCAGGGACA CGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAACTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGACCACGGTCAACGTCTCCTCAGTACAGCTTGGGACGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGCCCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCT CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCCGGAGAACAATAACAAGACCACCTTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCTGTCCCCGGTAATGA</p>
218	9F6	IgG1.1f HC	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGTCCCTGA GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTCAGTACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCATTCATTAAGTGGTGGTGGT AGTACCATAATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCCACCTCTCCAGGGACA ACGCCAAGAACTCGCTGTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTGGAGACACGGC TGTGATTAATGCTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGACCGGGTCAACGTCTCCTCAGTACAGCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGCCCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCT CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCCGGAGAACAATAACAAGACCACCTTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCTGTCCCCGGTAATGA</p>
219	3G4	IgG1.1f HC	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGTCCCTGA GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTCAGTACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCATTCATTAAGTACTAGTGGT AGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCCACCTCTCCAGGGACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC TGTGATTAATGCTGCGAGAGAAGGTATAGCAGCAGCTGGTCTACTACTACGGT ATGGACGTCTGGGGCCAAGGACCCAGGTCAACGTCTCCTCAGTACACCAAGG GCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCACAGC GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGG AAGTCAAGGGCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGAC</p>

			CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGCCCAAATCTTTGTGACAAAACFCACACATGCCACCCTGCCAGCAC CTGAAGCCGAAGGGGCCCCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAAGCCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCCTGTGGTCAAGCT CCTCACCGTCCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTC TCCAACAAGCCCTCCAAGCAGCATCGAGAAAACATCTCCAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCAGCCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCGAGAAGAGCCTTCCCTGTCCCCGGTTAAATGA
220	17C8	IgG1.1f HC	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGTTCCCTGA GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTGGT AGTATCATATACTACGACAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAAGGACCAGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGGGCC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTGCTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACFCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCAGTACCCTGTGGTCAAGCTCTC CACCTCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGATACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGGACG CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACFCACAAGACCACGCCTCCCTGTC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CACTACACGCGAGAAGAGCCTTCCCTGTCCCCGGTTAAATGA
221	13A3	IgG1.1f HC (без С-концевого К)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTTCGAGTACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTACTACGCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTTCTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGGGCC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTGCTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACFCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCAGTACCCTGTGGTCAAGCTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGATACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGGACG CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACFCACAAGACCACGCCTCCCTGTC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CACTACACGCGAGAAGAGCCTTCCCTGTCCCCGGTTAAATGA
222	8B9	IgG1.1f HC (без С-концевого К)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCTGCTCACTCTGGAACTGGAT CCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAA AGCACCAACTACAATTCCTCCCTCAAGAGTTCGAGTACCATATCAGTAGACAGT CCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCTGGGACACGGCCGT GTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAAGGG ACCACGGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTGCTGGAACTCAGGGCCCTGACACAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA CGGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACCT

			GAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCGT CAGTCTTCCTCTTCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGAACCC TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTGCACCAAGG CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAAAGC AGCATCGAAGAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCACAGTGT ACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCCCGGGTTGA
223	8C4	IgG1.1f HC (без С-концевого К)	CAGGTGCAGTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCAGCTGCACTGTCTTGGTGGCTCCATCAGTCTTACTACTGGAGCTGGAT CCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTGGG AGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCCAGTCAACATATCAGTACAGCAGT CCAAGAACCAGTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCGAGCGGACACGGCCGT GTATTACTGTGCGACAGATACGGGTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGG ACCACGGTCAACCTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCCGG CACCCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGGCTGGTCAA GGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACCTCAGGGCCCTGACCAAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA CGTGGTGGTACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACTACATCTGCAACGT GAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCGT CAGTCTTCCTCTTCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCT TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGCTCAAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCCAACAAGCCCTCCAAGC CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAAGC AGCATCGAAGAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCACAGTGT ACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCCCGGGTTGA
224	17C3	IgG1.1f HC (без С-концевого К)	CAGGTGCAGTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGA AGGTCTCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGT GCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCTAGGGGT GATAGCATAATCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCAACATGACCAGGGACA CGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCTGAGATCTGAGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAACCTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACACGGTCAACCTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCGTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGAGGACGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCTCTTCCCCAAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAAGTCAAAGTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGATACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAAGCAGCATCGAAGAAACCATCTCCAAGCCCAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACCGGAGAAACAACCTACAAGACCACGCCCTCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGACCTCTCCCTGTCCCGGGTTGA
225	9F6	IgG1.1f HC (без С-концевого К)	CAGGTGCAGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCTTGA GACTCTCTGTCAGCCTCTGGATTACCTTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTTTCATTATTAGTGGTGGTGGT AGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGACA ACGCCAAGACTCGCTGTTTCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGTCCGAGACAGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATG GAGCTTGGGGCCAAGGGACCGCGTCAACCTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCGTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA

			GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGCCCGCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGACATFCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTGA
226	3G4	IgG1.1f HC (без С-концевого К)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGTTCCCTGA GACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAAGTACTAGTGGT AGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGAGACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC TGTGTATTAAGTGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCTACTACTAGCGT ATGGACGTCTGGGGCCAGGGACACCGGTACCGTCTCCCTCAGCTAGCACCAAGG GCCCTCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGC GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACCGTGTCTGTGG AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCT CAGGACTACTTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCTTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGTGGACAAG AGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCCGTGCCAGCAC CTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCAC GAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCATAATG CCAAGCAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCT CCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGCTC TCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA GAACAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTGA
227	17C8	IgG1.1f HC (без С-концевого К)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGTTCCCTGA GACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAAGTACTAGTGGT AGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGAGACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC TGTGTATTAAGTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAAGGACACCGGTACCGTCTCCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACCGTGTCTGTGGAA TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCTTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTGA
228	13A3	IgG1.3f HC	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTTGGTGGCTCCATCAGCAGTGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTCACTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCCGAGTACCAATCCGTG ACACGTCCAAGAACCAAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCGCGAGCAC GGCTGTGATTAATTTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTACTACGCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACCGTGTGGGGCACAGCGGC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCTTCCAGCAGCTTGGGCACCCA

			GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTCCCCAAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCCGGAGAACAACACAGACCCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA
229	8B9	IgG1.3f HC	AGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTC CCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGTCCATCAGTCGTCACTACTGGAAGTGGATC CGGCAGCCCCAGGGAAGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAA GCACCAACTACAATTCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGT CAAGAACCAGTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCTGCCGACACGGCCGTG TATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCAACCTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGC ACCCCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGCACAGCGCCCTGGGTGCTGGTCAAG GACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACACAGGCCCTGACCAGCG GGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGAACCGTGGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCAAATCTTGTG ACAAAACCTCACACATGCCACCGTCCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCGT AGTCTTCTCTTCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCT GAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTCAAGTCTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA GCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCCTCTGCACAGGAC TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA CACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG AGCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACCGCTCT CTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGACCGT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCCCTGTCCCCGGTAAATGA
230	8C4	IgG1.3f HC	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTC CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGTCCATCAGTCGTACTACTGGAGCTGGAT CCGGCAGCCCCAGGGAAGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTGGG AGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGT CCAAGAACCAGTCTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCAGCGGACACGGCCGT GTATTACTGTGCGACAGATACGGGTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG ACCACGGTCAACCTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCCCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGTGCTGGTGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACACAGGCCCTGACCAGC GGCTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA CGGTGGTGAACCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCGT CAGTCTTCTCTTCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCT TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCCTCTGACACAGGA CTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCC CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT ACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCT TCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACCGT CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTTCCCTGTCCCCGGTAAATGA
231	17C3	IgG1.3f HC	CAGGTGCAGTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGA AGTCTCTTCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGT GCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGGAGTGGATGGGAATAATCAACCTAGGGGT GATAGCATAAATCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCAACATGACCAGGACA GCTCCAGGACAGTCTACATGGAGTGGAGCTGAGCAGCTGAGATGTGCGACAGGC CGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACGGTATG GACGCTGGGGCCAAGGGACACCGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCGTGAAC TCAGGGCCCTGACCAGGGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGGTGGTGGACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGACCCCA

			GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCCAGCGTCTCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGGCTGCAAGGCTTCTATCCAGCGGACATCCAGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA
232	9F6	IgG1.3f HC	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGT AGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACA ACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCCAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAAGGACCCGGTACCCTCTCCTCAGTCCCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGGAA TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGTGGACCGCAAGAA GACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCCAGCGTCTCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCCGGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCTGTC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA
233	3G4	IgG1.3f HC	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGT AGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGTATAGCAGCAGTGGTCTACTACTACGGT ATGGACGTCTGGGGCCAAAGGACCCGGTACCCTCTCCTCAGTACACCAAGG GCCATCCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTTCCAGGACAGC GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGG AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGAGCAAG AGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCAC CTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGTGGACCGCAC GAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCCAGGT CCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCT TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA GAACAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA
234	17C8	IgG1.3f HC	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGT AGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGT GACGTCTGGGGCCAAAGGACCCGGTACCCTCTCCTCAGTACACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGGAA TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCCA

			GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTTGACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATATCCCGTGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA
235	13A3	IgG1.3f HC (без С-концевого К)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTCACTACTACAACCCGTCCTTCAAGAGTCGAGTCCACATATCCCGTGT ACACGTCCAAGAACCAGTCTTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGAATGACCCATGTCTT GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCTCAGTACGCCCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGTGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGCAAGGTCTCC GACCCCTGAGGTCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTTGACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATATCCCGTGT GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
236	8B9	IgG1.3f HC (без С-концевого К)	AGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCGTG CCTCACCTGCACTGTCTTGGTGGCTCCATCAGTCTGCTACTACTGGAAGTGGATC CGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAA GCACCAACTACAATCTCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCAACATATCAGTAGACACCGTC CAAGAACCAGTCTCCTCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTCGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAAGGGA CCACGGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGC ACCTCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGCCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAG CGTGGTGAACGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGAGTTPGAGCCCAAATCTTGTG ACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCGCTC AGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCT GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGA GCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCAGCGTCTCAGCGTCTGCACCAGGAC TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCGGAGAACCAAGGAGTGT CACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTT CTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC TCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
237	8C4	IgG1.3f HC (без С-концевого К)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTTGGTGGCTCCATCAGTCTGTTACTACTGGAGCTGGAT CCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACATGGG AGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCAACATATCAGTAGACACGT CCAAGAACCAGTCTCCTCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCAGCGGACACGGCCGT GTATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG ACCACGGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCA CGGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT

			GAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGT CAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCC TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCGTCTGCACCAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCC CCCATCGAAGAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGTGT ACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCCCGGTGA
238	17C3	IgG1.3f HC (без С-концевого К)	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGA AGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGT GCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCTAGGGGT GATAGCATAAATCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCAACCATGGCAGGGACA CGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAACACTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACACGGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACAAGGGCC CATCGGTCTTCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGCACAGGGCC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTGGGACCCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGAGTGCATGAGCCAGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGATACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGGACG CCGAGAACCACAGGTGTACACCCGTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACCGCGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCTGTC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGACCTCTCCCTGTCCCGGGTGA
239	9F6	IgG1.3f HC (без С-концевого К)	CAGGTGCAGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGTCCCTGA GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCATTTCATTAAGTGGTGGTGGT AGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACA ACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGTCAAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACAAGGGCC CATCGGTCTTCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGCACAGGGCC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGAGTGCATGAGCCAGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGATACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGGACG CCGAGAACCACAGGTGTACACCCGTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACCGCGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCTGTC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGACCTCTCCCTGTCCCGGGTGA
240	3G4	IgG1.3f HC (без С-концевого К)	CAGGTGCAGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGTCCCTGA GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCATTTCATTAAGTACTAGTGGT AGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACAAGGGCC CATCGGTCTTCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGCACAGGGCC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGAGTGCATGAGCCAGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGATACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGGACG CCGAGAACCACAGGTGTACACCCGTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACCGCGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCTGTC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGACCTCTCCCTGTCCCGGGTGA

			<p>CCAGACCTACATCTGCAACGTPGAATCACAGCCAGCAACACCAAGGTPGGACAAG AGAGTTGAGCCCAATCTTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCAC CTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAAACCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAAGCCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCCTGTGGTCAAGCT CCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTGAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCCGAGAACTACAAGACCAGCCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCCTCTATAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAAGAGCCTTCCCTGTCCCCGGTTGA</p>
241	17C8	IgG1.3f HC (без С-концевого К)	<p>CAGGTGCAGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGTTCCCTGA GACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTTAGTAGTAGTGGT AGTATCATATACTACGACAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCCATCTCCAGGACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC TGTTGATTTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAAGGACACGGTACCCTCTCCTCAGTACACCAAGGGCC CATCGGTTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGC CCTGGGCTGCCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGGACGGTGTGGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTTCAG GACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTGGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAGCCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGTGAAGGTCAGAA GACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCCTGTGGTCAAGCTTCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGCTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCCGAGAACTACAAGACCCAGCCCTCCCTGTC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCACAA CACTACACGCAAGAGCCTTCCCTGTCCCCGGTTGA</p>
242	13A3, 17C3, 3G4	LC	<p>GAAATTTGTTGACGAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAG CCACCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTA CCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG GCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGCTTGGGACAGACTTCACTC TCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTA TGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAGGGACAGCAGTGGAGATTAAACGTACG GTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGGGCCAAAGT ACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCA AAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG</p>
243	8B9, 8C4, 17C8	LC	<p>GAAATTTGTTGACGAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAG CCACCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTA CCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG GCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGCTTGGGACAGACTTCACTC TCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTA TGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACTGACG GTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGGGCCAAAGT ACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCA AAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG</p>
244	9F6 (VK3)	LC	<p>GAAATTTGTTGACGAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAG CCACCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTA CCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG GCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGCTTGGGACAGACTTCACTC TCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTA TGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACTGACG GTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGGGCCAAAGT ACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCA AAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG</p>

245	9F6 (VK1)	LC	<p>GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT TCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAAGGCATTAGCAGTGTCTTACGCTGGTATCA GCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAA AGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCCGAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCA CCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGAACCTTATTAAGTCAACAGTTTAA TAGTTACCCTCGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTG GCTGCACCATCTGTCTTCACTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTTGCACAGAG CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACCGTGAAGCAAG CAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG</p>
246	9F6 (VK2)	LC	<p>GAAATTTGTTGACGCGAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAG CCACCTCTCCTGACAGGGCCAGTCAAGAGTGTAGCAGCAGCTACTAGCCTGGTA CCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG GCCACTGGCATCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTC TCACCAFCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAAGCAGTA TGGTAGCTCACTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGTCAAACGTACGGTG GCTGCACCATCTGTCTTCACTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTTGCACAGAG CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACCGTGAAGCAAG CAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG</p>
247	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTAATTAT AGTGGGTTCACTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTCAACATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACGCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGTGGAGGTGCATGAAGTGA TCAGGCGCCCTGACCAAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCA CCTACATCTGCAACGTTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAGGGGCCCGCTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCTCTCCAAGGCAAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGACATCGCCGTTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAAACCTACAAGACCACGCCTCCCTGTG TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTTCTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCTTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>
248	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTAATTAT AGTGGGTTCACTACTACTCACCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTCAACATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACGCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGTGGAGGTGCATGAAGTGA TCAGGCGCCCTGACCAAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCA GACCTACATCTGCAACGTTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAGGGGCCCGCTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCTCTCCAAGGCAAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGACATCGCCGTTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAAACCTACAAGACCACGCCTCCCTGTG TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTTCTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCTTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>

249	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACGCACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCCTCCGGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCGTCTCCTCAGCTAGCACAAGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTTCCCCAAAACCCCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>
250	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCCTCCGGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GAACCCPGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCGTCTCCTCAGCTAGCACAAGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTTCCCCAAAACCCCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>
251	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCCTCCGGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACGTATGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCGTCTCCTCAGCTAGCACAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTTCCCCAAAACCCCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>

252	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCAACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>
253	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACCTATGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCAACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>
254	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCAACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>

255	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC	<p>CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACCTACTGGAACCTGGAT CCGGCAGCCCCAGGGAAGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGGA AGCACCAACTACAATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGT CCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGGGGACACGGCCGT GTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGG ACCACGGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGTCTTCCCCCTGG CACCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA CGGTGGTGAACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCACAGCCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGT CAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCT TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTGACCAAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAAGC AGCATCGAAGAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGT ACACCTTGCCTCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCCCGGTAATGA</p>
256	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCAATAGTGGTGGTGGT AGTACCATATATACTACGACAGCTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCCGGACAC ACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAATGAACAGCCTGAGAGTGGAGACACGGC TGTGATTAATCTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCCAAGGGACACGGTACCGTCTCCTCAGCTAGCCTCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGTGTGGTCAAGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAAGCAGCATCGAAGAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCGGAGAACCACAGGTGTACACCTTGCCTCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACCGCGAGAAACAACCTACAAGACCAGCCTCCCTGTC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCGGTAATGA</p>
257	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC (без С-концевого К)	<p>CAGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATATAT AGTGGGTTACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCGCGCAGACAC GGCTGTGATATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGTTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCGTCTCCTCAGTACCAACAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGTGTGGTCAAGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAAGCAGCATCGAAGAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCGGAGAACCACAGGTGTACACCTTGCCTCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACCGCGAGAAACAACCTACAAGACCAGCCTCCCTGTC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCGGTAATGA</p>

258	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTCACCTACTACTCACCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCCTCCGGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCACCAGGGCC CATCGGTCTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAACCCCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTCT CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA</p>
259	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTCACCTACTACGACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCCTCCGGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCACCAGGGCC CATCGGTCTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAACCCCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTCT CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA</p>
260	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTCACCTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCCTCCGGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GAACCTGGGGCCAGGGAACCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCACCAGGGCC CATCGGTCTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAACCCCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTCT CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA</p>

261	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC (без С-концевого К)	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACGTATGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCACCAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGCTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTTGA</p>
262	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC (без С-концевого К)	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCACCAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGCTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTTGA</p>
263	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC (без С-концевого К)	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACCTATGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCACCAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGCTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTTGA</p>

264	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC (без С-концевого К)	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATAT AGTGGGTTACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTACTACGCCCACTGGTTC GACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCTT CATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGCTCC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAAACAATAACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTTGA</p>
265	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC (без С-концевого К)	<p>CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCTGCTACTACTGGAACCTGGAT CCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAA AGCACCAACTACAATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTACACCGT CCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGT GTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAAGG ACCACGGTCAACCTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGTCTTCCCCCTGG CACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA GCTGGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCACAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCGT CAGTCTTCCCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACTGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAAGACCTTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGCTTCCAACAAGCCCTCCAAGC CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAAGC AGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT ACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCAGCGGCTCCT TCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCCCCGGTTGA</p>
266	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC (без С-концевого К)	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGCTCCCTGA GACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCACTCATTAAGTGGTGGTGGT AGTACCATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACA ACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGTCCAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCAAGGGACACCGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAAACAATAACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTTGA</p>

267	13A3 (N60Q)	IgG1.3f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCACAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCCAAGGACACCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGCTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>
268	13A3 (N60S)	IgG1.3f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACTCACCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCACAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCCAAGGACACCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGCTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>
269	13A3 (N60A)	IgG1.3f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACGCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCACAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCCAAGGACACCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGCTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>

270	13A3 (D101E)	IgG1.3f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GAACCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCAACCAAGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTTCCCCAAAACCCCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CACTACACGCGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>
271	13A3 (P102V)	IgG1.3f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACGTAATGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCAACCAAGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTTCCCCAAAACCCCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CACTACACGCGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>
272	13A3 (P102Y)	IgG1.3f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCAACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTTCCCCAAAACCCCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CACTACACGCGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>

273	13A3 (P102L)	IgG1.3f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCCTCCGTAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTACTACGCCCACTGGTTC GACCTATGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGCCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTTCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>
274	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACCAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCCTCCGTAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTACTACGCCCACTGGTTC GACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGCCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTTCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>
275	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC	<p>CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCCTACTTGGAACTGGAT CCGGCAGCCCCAGGGAAGGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGGA AGCACAACACTACAATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGT CCAAGAACCAGTTCCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGGGGACAGCGCCGT GTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGG ACCACGGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCCGTTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GCGTGGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA CCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCCGTTGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCGT CAGTCTTCCCTCTTCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTTGGACCAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTTCCAAAGCCCTCCCAGCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGGACGCCCGGAGAACCAAGGTGT ACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCT TCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAAGAGAGC CTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>

276	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTPGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTCAGTACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATAGTGGTGGTGGT AGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACA ACGCCAAGAACTCGCTGTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCCAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTACCGTCTCCTCAGCTAGCAACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGCTTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTGCCTCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGGTCAAGGCTTCTATCCAGCGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>
277	13A3 (N60Q)	IgG1.3f HC (без С-концевого К)	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCAACCATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCCTTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGAGACAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTACTAGCCCACTGGTTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCTGGTACCGTCTCCTCAGCTAGCAACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTGCCTCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAGGCTTCTATCCAGCGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>
278	13A3 (N60S)	IgG1.3f HC (без С-концевого К)	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACTACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCAACCATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCCTTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGAGACAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTACTAGCCCACTGGTTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCTGGTACCGTCTCCTCAGCTAGCAACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTGCCTCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAGGCTTCTATCCAGCGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>

279	13A3 (N60A)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACGCACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCGTCTCCTCAGCTAGCAACCAAGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTCGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGCTCTC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA</p>
280	13A3 (D101E)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GAACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCGTCTCCTCAGCTAGCAACCAAGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTCGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGCTCTC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA</p>
281	13A3 (P102V)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACGTATGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCGTCTCCTCAGCTAGCAACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTCGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGCTCTC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA</p>

282	13A3 (P102Y)	IgG1.3f HC (без С-концевого К)	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCACAAGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCTT CATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGGCTCTC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA</p>
283	13A3 (P102L)	IgG1.3f HC (без С-концевого К)	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACCTATGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCACAAGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCTT CATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGGCTCTC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA</p>
284	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC (без С-концевого К)	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCGAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCACAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCTT CATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGGCTCTC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA</p>

285	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	<p>CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACACTACTGGAACCTGGAT CCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGGA AGCACCAACTACAATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGT CCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTCGGGACACGGCCGT GTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAAGGG ACCACGGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGTCTTCCCCCTGG CACCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA CGGTGGTGAACCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACATGCCACCCGTGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGT CAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCT TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTGACCCAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTTCAACAAGCCCTCCAGCC CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCCACAGTGT ACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGTCTTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACATAAGACCAGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCCCGGTTGA</p>
286	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCATTCAATAGTGGTGGTGGT AGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCCGGACACA ACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAATGAACAGCCTGAGAGTGGAGACACGGC TGTGATTAATCTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAAGGGACACCGTACCGTCTCCTCAGCTAGCCTCAGGCGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGTGGAGTGGAGCA GACCCGTAGGTCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCGGAGAACCCAGGTTGACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACCGCTCCCTGTC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCGGTTGA</p>
287	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATAT AGTGGGTTACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCCGCAGACAC GGCTGTGATATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTACTACGCCACTGTTTC GAACCTTGGGGCCAGGGAACCCGTGGTACCGTCTCCTCAGTACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGTGGAGTGGAGCA GACCCGTAGGTCAGGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCGGAGAACCCAGGTTGACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACCGCTCCCTGTC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCGGTTAAATGA</p>

288	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GAACCTTGGGGCCAGGGAACCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCACAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCCAACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTGA</p>
289	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GAACCTTGGGGCCAGGGAACCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCACAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCCAACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA</p>
290	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTC GAACCTTGGGGCCAGGGAACCTGGTACCCTCTCCTCAGCTAGCACAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCCAACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCCCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAA GACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGGCTTCC CACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA</p>

			<p>GTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAAC CCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAGGGGCCATC GGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAG GGCCCTTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTG AGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGC CGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCAGCAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACC GTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACA AAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCGG AGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACAAGACCACCGCTCCCGTGC'TGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACT ACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA</p>
296	13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)	IgG1.3f HC (T168C) с сигнальной последовательно стью (подчеркнута)	<p>ATGAGGGCTTGATCTTCTTCTGCTCTGCTGGCCGGGAGAGCGCTCGCACAGC TGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGTGG ATTCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTG GGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATACCGTGGAC GTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGAGACACGGCT GTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAAC CCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAGGGGCCATC GGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAG GGCCCTTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTG AGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGC CGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCAGCAAGGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACC GTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACA AAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCGG AGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACAAGACCACCGCTCCCGTGC'TGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACT ACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTAAATGA</p>
297	13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)	IgG1.3f HC (T168C) (без С- концевого К) с сигнальной последовательно стью (подчеркнута)	<p>ATGAGGGCTTGATCTTCTTCTGCTCTGCTGGCCGGGAGAGCGCTCGCACAGC TGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGTGG ATTCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTG GGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATACCGTGGAC GTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGAGACACGGCT GTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAAC CCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAGGGGCCATC GGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAG GGCCCTTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTG AGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGC CGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCAGCAAGGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACC GTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACA AAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCGG AGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACAAGACCACCGCTCCCGTGC'TGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACT ACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTAAATGA</p>
298	13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)	LC с сигнальной последовательно	<p>MRAWIFFLLCLAGRALAEIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQ SSPITFGQGTREIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVIVCLLNNFYPREAKVQ</p>

		стью (подчеркнута)	WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC*
299	13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)	LC с сигнальной последовательно стью (подчеркнута)	ATGAGGGCTTGGATCTCTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCCTTGGCCGAAA TTGTGTGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCA CTGGCATCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCAC CATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGACGAGTATGGT AGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAACGTACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC TGCCTCTGTTGTGCTGTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAAGTACAG TGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGC AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAACAACAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG

Настоящая заявка РСТ испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/551,137, поданной 28 августа 2017 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ *in vitro* для определения того, будет ли субъект, имеющий рак, отвечать на лечение анти-TIM3 антителом, включающий определение процентного содержания наивных TIL, центральной памяти (CM) TIL, эффекторной памяти (EM) TIL и эффекторных TIL, которые являются TIM-3 позитивными, и если процентное содержание EM TIL и/или эффекторных TIL, которые являются TIM-3 позитивными, выше, чем процентное содержание наивных TIL и/или CM TIL, которые являются TIM-3 позитивными, этот субъект ответит на лечение анти-TIM3 антителом; причем рак включает рак толстой кишки, почек или легких.

2. Способ *in vitro* по п.1, где анти-TIM3 антитело включает: (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, где:

(a) тяжелая цепь CDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23-27;

(b) тяжелая цепь CDR2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28-38;

(c) тяжелая цепь CDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 39-49;

(d) легкая цепь CDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 50 и 51;

(e) легкая цепь CDR2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 52 и 53; и

(f) легкая цепь CDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 54-57.

3. Способ *in vitro* по п.1, где TIL представляют собой CD4+ TIL.

4. Способ *in vitro* по п.1, где TIL представляют собой CD8+ TIL.

5. Способ *in vitro* по любому из пп.1-4, где разница в уровне TIM-3-положительных клеток составляет по меньшей мере 50%.

6. Способ *in vitro* по любому из пп.1-4, где разница в уровне TIM-3-положительных клеток составляет по меньшей мере 100%.

7. Способ *in vitro* по любому из пп.1-4, где наивные TIL представляют собой CCR7+CD45RO-, эффекторные TIL представляют собой CCR7-CD45RO-, CM TIL представляют собой CCR7+CD45RO+ и EM TIL представляют собой CCR7-CD45RO+.

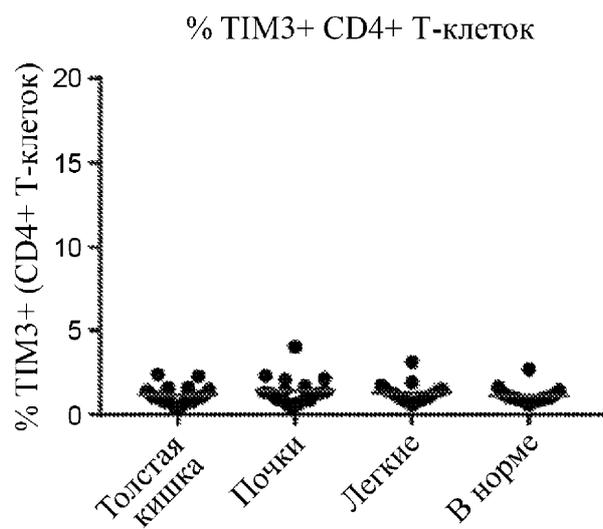
8. Способ *in vitro* по любому из пп.1-7, где лечение дополнительно включает введение антагониста PD-1.

9. Способ *in vitro* по п.8, где PD-1 включает анти-PD-1 антитело или анти-PD-L1 антитело.

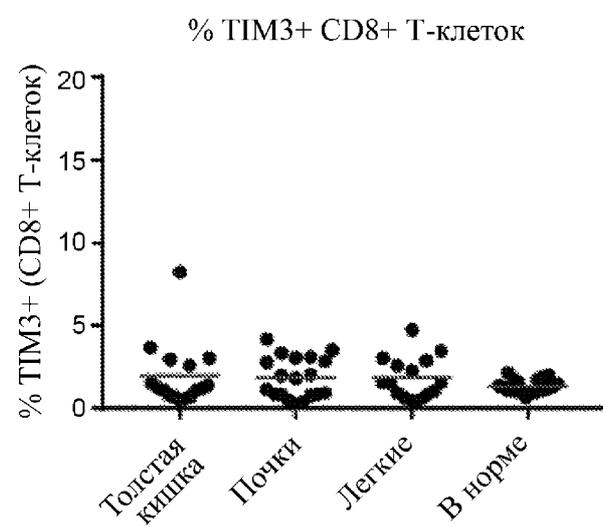
10. Способ *in vitro* по п.9, где анти-PD-1 антитело включает ниволумаб, пембролизумаб, MEDI0608, AMP-224, PDR001, BGB-A317 или любую их комбинацию.

11. Способ *in vitro* по п.9 или 10, где антагонист PD-1 вводят в фиксированной дозе около 240 мг примерно каждые 2 недели.

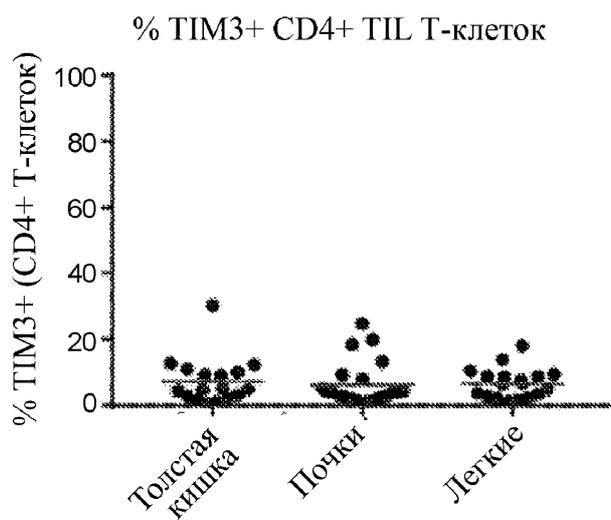
12. Способ *in vitro* по п.9, где анти-PD-L1 антитело включает BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C или любую их комбинацию.



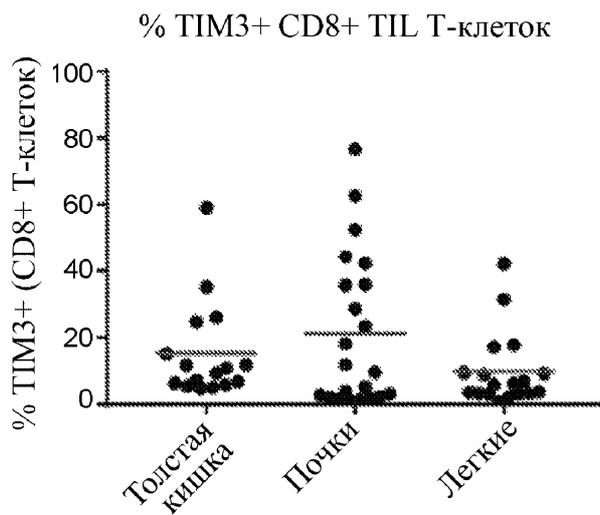
Фиг. 1А



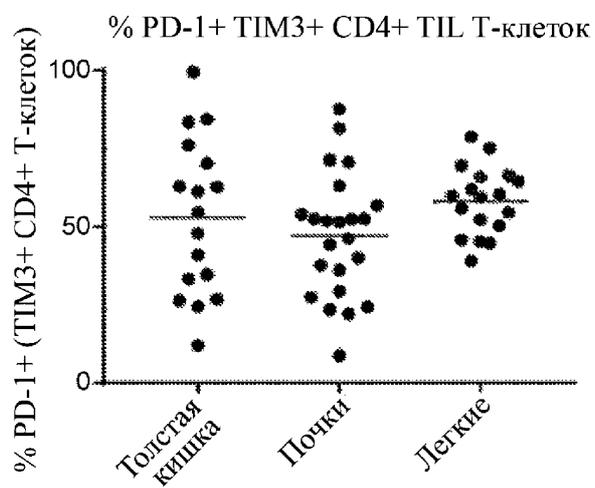
Фиг. 1В



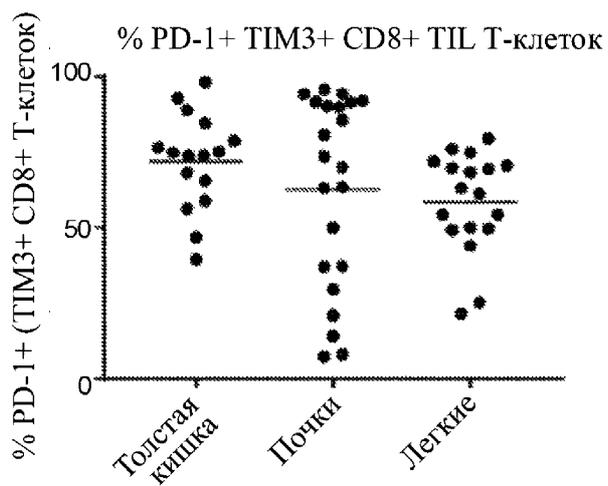
Фиг. 2А



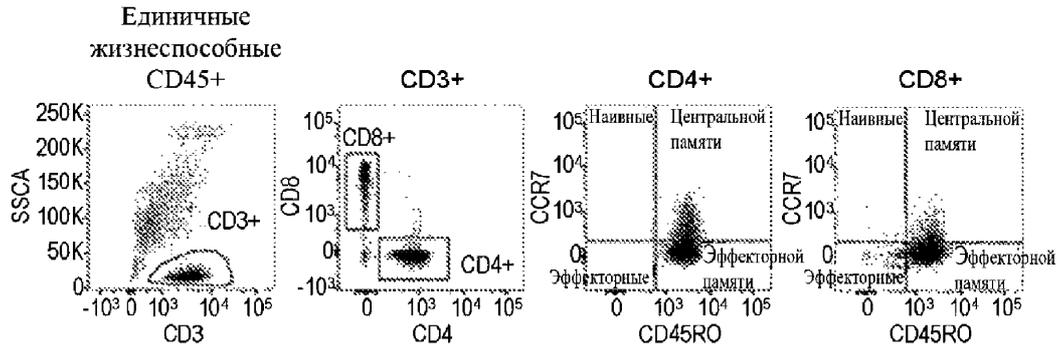
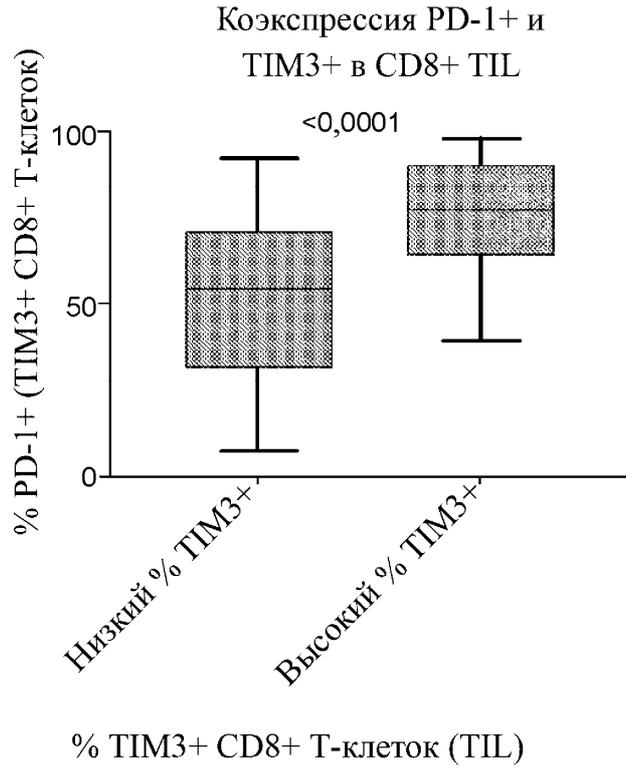
Фиг. 2В

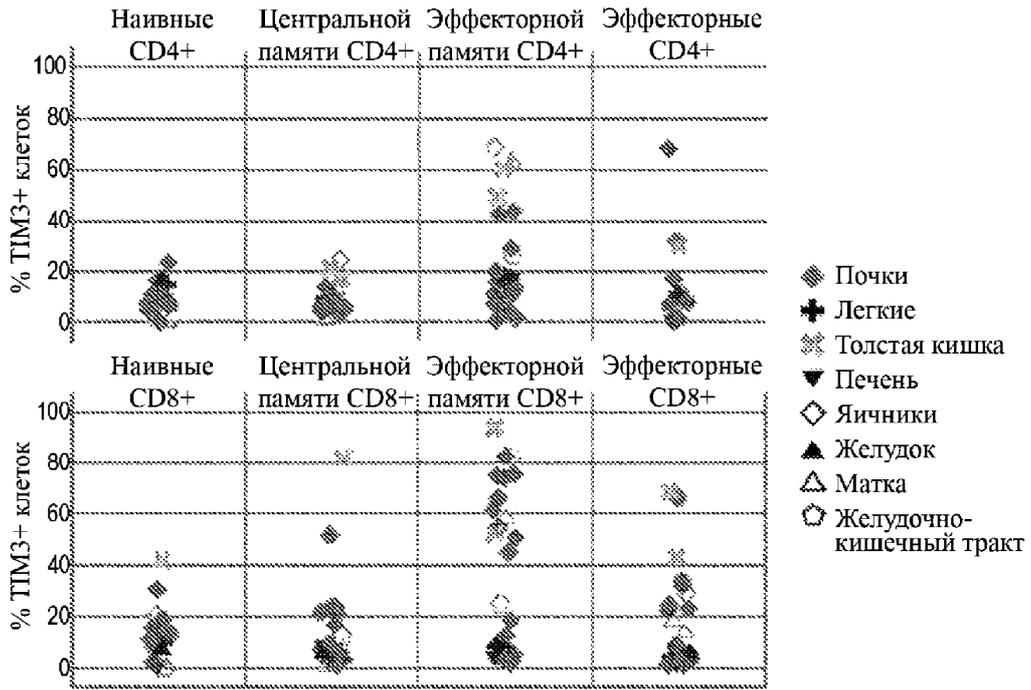


Фиг. 2С

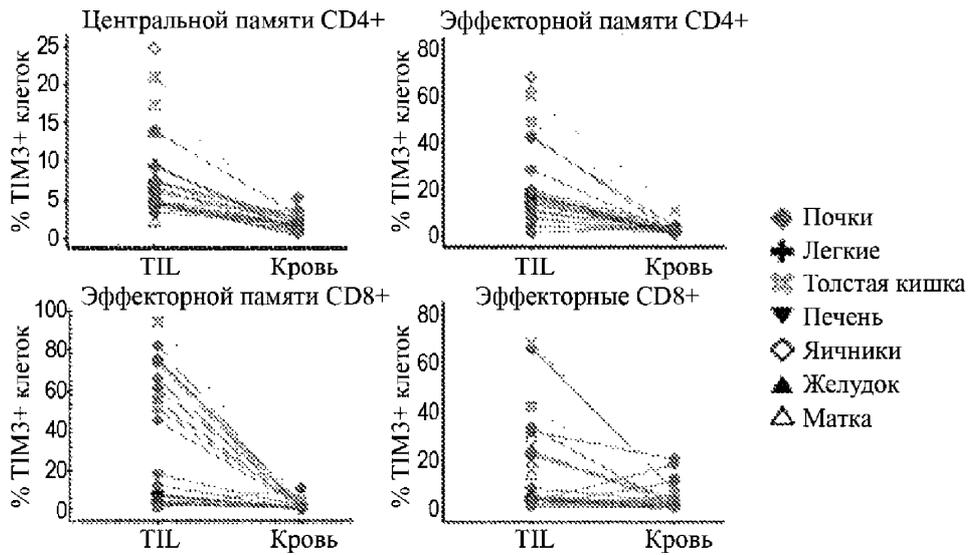


Фиг. 2D



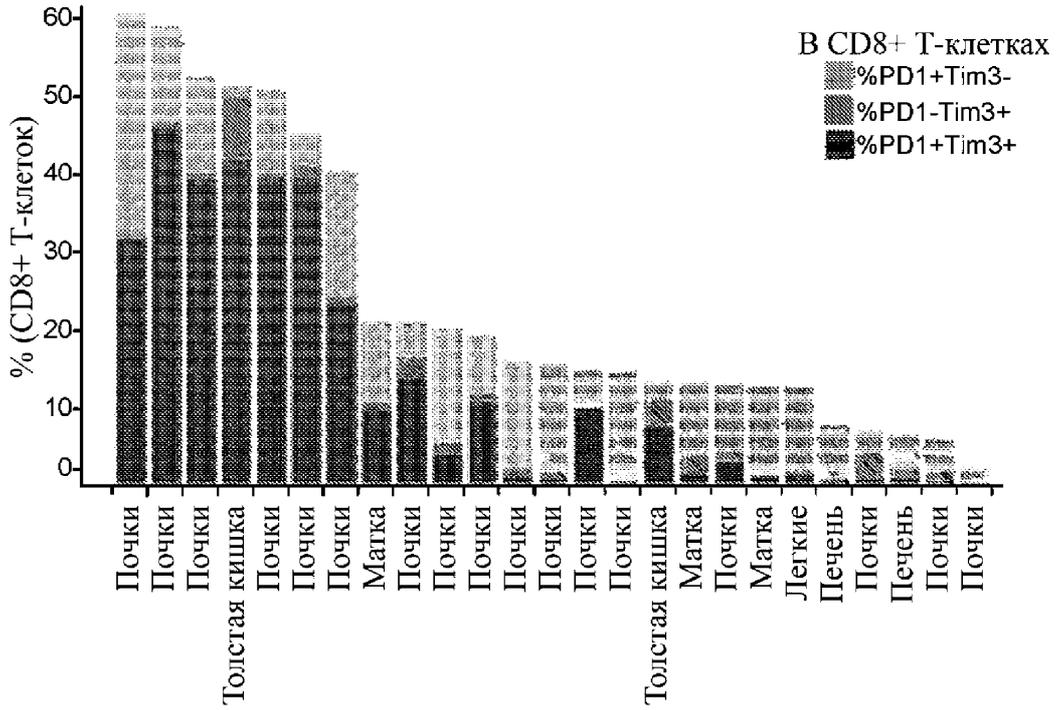


Фиг. 3В



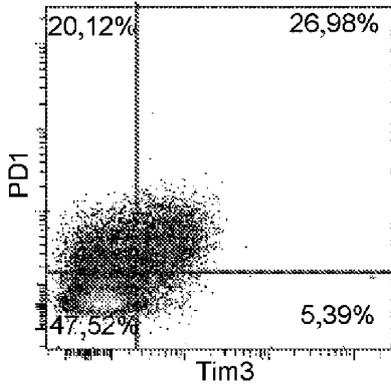
Фиг. 3С

Коэкспрессия TIM3 и PD-1 в TIL CD8+
Т-клетках от различных доноров

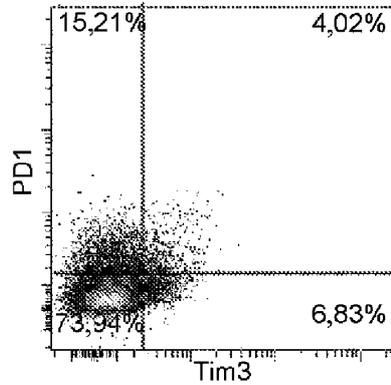


Фиг. 4А

CD8 Т-клетки

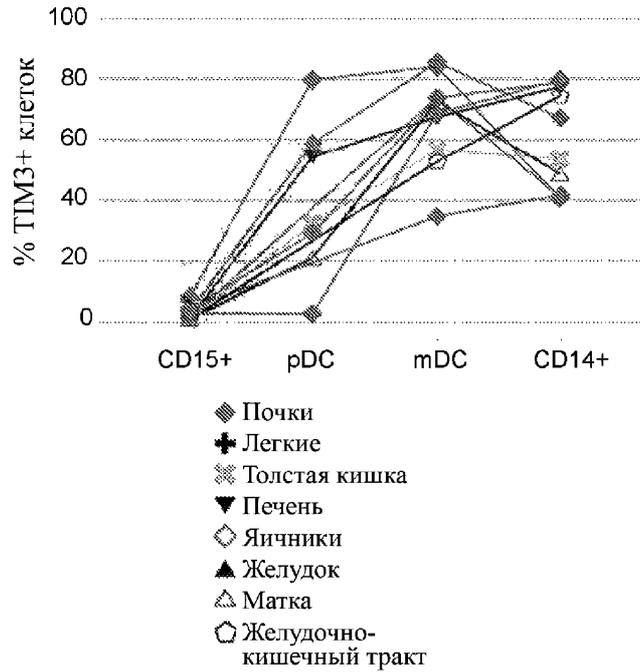


CD4 Т-клетки



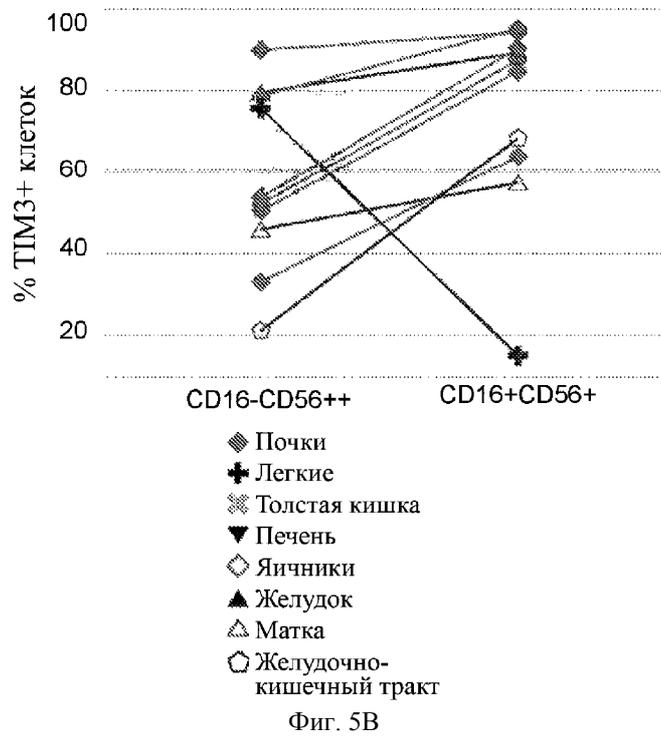
Фиг. 4В

Частоты TIM3+ субпопуляций
миелоидных клеток в TIL

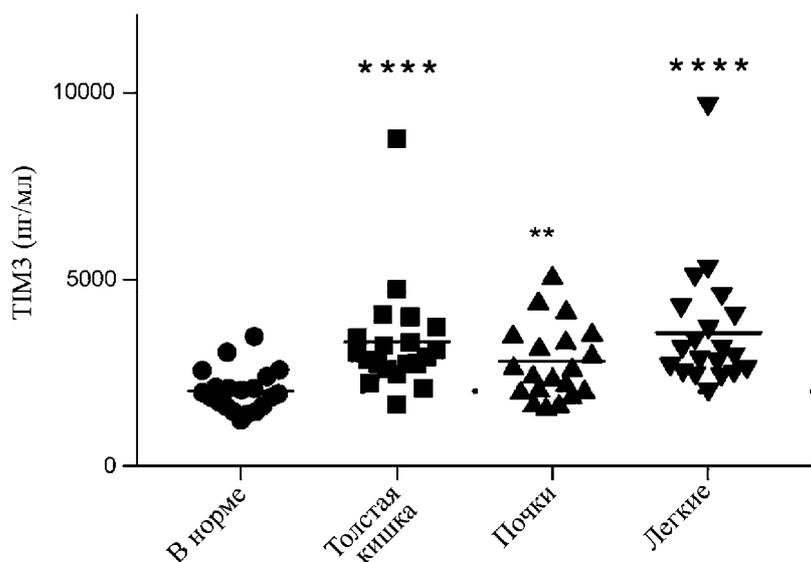


Фиг. 5А

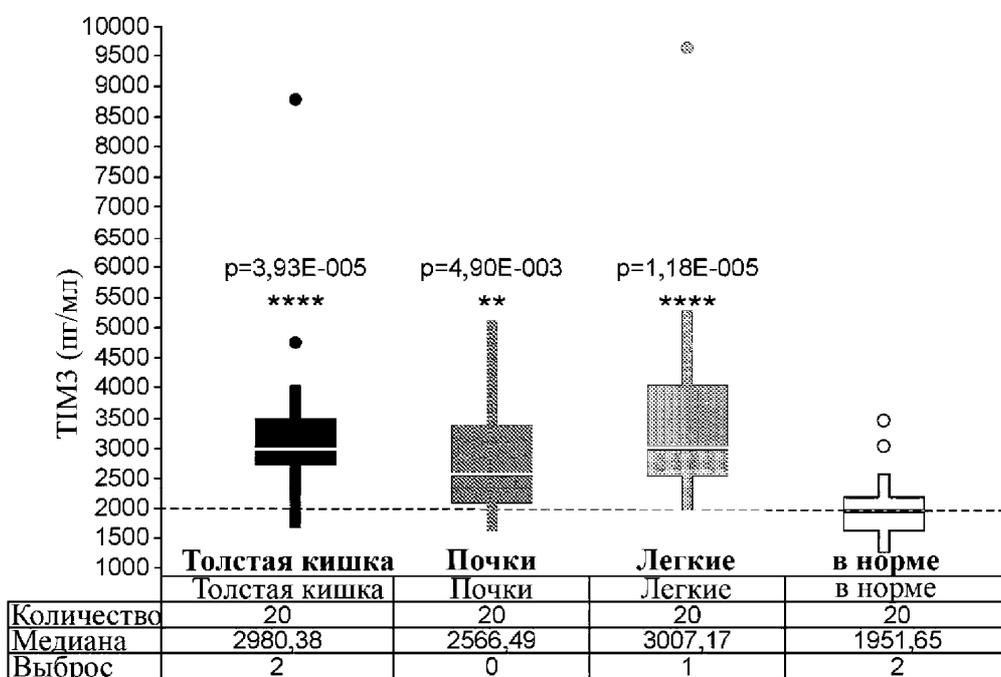
Частоты TIM3+ субпопуляций
NK-клеток в TIL



Фиг. 5В



Фиг. 6А



Основное заболевание

Фиг. 6В

