

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392947** (13) **A2**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.03.29

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

(22) Дата подачи заявки
2018.08.28

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

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

(32) **2017.08.28**

(33) **US**

(62) **202090634; 2018.08.28**

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

(72) Изобретатель:

**Клиппель Анке, Менард Лоренс
Селин (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)**

(57) В настоящем документе 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.

A2

202392947

202392947

A2

АНТАГОНИСТЫ TIM-3 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

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, фосфатидилсерином, 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 AC. *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⁺ ТЛ, 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 ТЛ, которые являются TIM-3 позитивными, и если процентное содержание клеток ЕМ ТЛ и/или эффекторных ТЛ, которые являются позитивными для TIM-3, выше, чем процентное содержание наивных ТЛ и/или СМ ТЛ, 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 (НК), которые являются TIM-3 позитивными ТЛ 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) (a) 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) переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, и (ii) переменную 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 ТИМ-3 у субъекта, по меньшей мере, на 10% выше, чем у субъектов контрольной группы, этот субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом ТИМ-3.

Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 1 или 2, в котором, если сывороточный титр растворимого ТИМ-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 ТИМ-3.

Вариант осуществления 4. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, 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), этот субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом ТИМ-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 спущенным 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 TIM-3 у субъектов контрольной группы представляет собой среднеарифметическое или средний титр растворимого TIM-3, по меньшей мере, у 10, 50 или 100 субъектов.

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

Вариант осуществления 23. Способ по варианту осуществления 22, в котором TIM-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, 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 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 TIM-3, 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 Т-клеток памяти («СМ Т-клеток»), которые являются позитивными для ТИМ-3, этот субъект, скорее всего, ответит на лечение антагонистом ТИМ-3.

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

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

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

Вариант осуществления 38. Способ лечения субъекта, имеющего рак, антагонистом ТИМ-3, включающий введение субъекту, имеющему процентное содержание ТИЛ эффекторных Т-клеток памяти («ЕМ») и/или эффекторных Т-клеток («Teff»), позитивных для ТИМ-3, выше, чем процентное содержание ТИЛ наивных Т-клеток и/или центральных Т-клеток памяти («СМ Т-клеток»), которые являются позитивными для ТИМ-3, терапевтически эффективного количества антагониста ТИМ-3.

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

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

Вариант осуществления 41. Способ лечения субъекта, имеющего рак, антагонистом ТИМ-3, включающий введение субъекту, имеющему (i) процентное содержание CD4+ ТИЛ эффекторных Т-клеток памяти («ЕМ») и/или CD4+ эффекторных Т-клеток («Teff»), позитивных для ТИМ-3, выше, чем процентное содержание CD4+ ТИЛ наивных Т-клеток и/или CD4+ центральных Т-клеток памяти («СМ Т-клеток»), которые являются позитивными для ТИМ-3; и (ii) процентное содержание CD8+ ТИЛ эффекторных Т-клеток памяти («ЕМ») и/или CD8+ эффекторных Т-клеток («Teff»), позитивных для ТИМ-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, ЕМ и Teff TIL, которые являются TIM-3-позитивными, и если процентное содержание TIL эффекторных Т-клеток памяти («ЕМ») 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 ЕМ 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 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, 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 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, 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 64. Способ по варианту осуществления 23 или 53, где TIM-3 антитело содержит:

- (a1) переменную область тяжелой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 23, 28, 39, соответственно, и переменную область легкой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 50, 52, 54, соответственно;
- (a2) переменную область тяжелой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 23, 35, 39, соответственно, и переменную область легкой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 50, 52, 54, соответственно;
- (a3) переменную область тяжелой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 23, 36, 39, соответственно, и переменную область легкой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 50, 52, 54, соответственно;
- (a4) переменную область тяжелой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 23, 37, 39, соответственно, и переменную область легкой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 50, 52, 54, соответственно;
- (a5) переменную область тяжелой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 23, 28, 46, соответственно, и переменную область легкой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 50, 52, 54, соответственно;

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

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

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

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

(i) переменную область тяжелой цепи CDR1, CDR2 и CDR3, включающую SEQ ID NO: 27, 34, 45, соответственно, и переменную 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 переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную 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 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;
- (a17) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 100 (или 110) и 190, соответственно;
- (a18) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 120 (или 130) и 190, соответственно;
- (a19) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NOs:148 (или 149) и 190, соответственно;
- (a20) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 101 (или 111) и 190, соответственно;
- (a21) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 121 (или 131) и 190, соответственно;
- (a22) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 150 (или 151) и 190, соответственно;
- (a23) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 102 (или 112) и 190, соответственно;
- (a24) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 122 (или 132) и 190, соответственно;
- (a25) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 152 (или 153) и 190, соответственно;
- (a26) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 103 (или 113) и 190, соответственно;
- (a27) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 123 (или 133) и 190, соответственно;
- (a28) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 154 (или 155) и 190, соответственно;
- (a29) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 184 (или 185) и 190, соответственно;
- (a30) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 186 (или 187) и 190, соответственно;
- (a31) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 188 (или 189) и 190, соответственно;

- (b1) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 156 (или 157) и 191, соответственно;
- (b2) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 69 (или 76) и 191, соответственно;
- (b3) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 83 (или 90) и 191, соответственно;
- (b4) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NOs: 158 (или 159) и 191, соответственно;
- (b5) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 104 (или 114) и 191, соответственно;
- (b6) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 124 (или 134) и 191, соответственно;
- (b7) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 160 (или 161) и 191, соответственно;
- (c1) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 162 (или 163) и 191, соответственно;
- (c2) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 70 (или 77) и 191, соответственно;
- (c3) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 84 (или 91) и 191, соответственно;
- (c4) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 164 (или 165) и 191, соответственно;
- (d1) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 166 (или 167) и 190, соответственно;
- (d2) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 71 (или 78) и 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 TIM-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 TIM-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 TIM-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 TIM-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 вводят 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 2Б, 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 P было рассчитано с использованием критерия Манна-Уитни.

На Фиг. 3А-3С показаны частоты различных субпопуляций Т-клеток, которые экспрессируют TIM3 в TIL, от больных различными 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 amino-карбоксил. 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 *Сynomolgus* (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 AAN20843; 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:

(A) 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):

MFSHLPFDCVLLLLLLLLLTRSSEVEYRAEVEGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVLRDTERDENVYWT
TSRYWLNQDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAPRMLTTRG
HGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIGIYIGAGICAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKI
QNLSLISLANLPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIENVYVEEPEPNEYCYVSSRQQPSQPLGCRFAMP

(B) изоформа 2 TIM3 человека (номер доступа AAN20843; SEQ ID NO: 195; кодируется нуклеотидной последовательностью, имеющей номер доступа BC020843.1; SEQ ID NO: 197):

MFSHLPFDCVLLLLLLLLLTRSSEVEYRAEVEGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVLRDTERDENVYWT
TSRYWLNQDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNKLVIKPGEWTFACHLYE

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:

SEVEYRAEYVGNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWKGKACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGLDFRKGDVSLTIEN
 VTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQIS
 TLANELRDSRLANDLRDSGATIRIG (SEQ ID NO: 198).

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

MFSHLPFDCVLLLLLLLLLRSSEVEYIAEYVGNAYLPCSYTPAPPGNLVPVCWKGKACPVFDCSNVVLRTENRDVNDR
 TSGRYWLKGFHNKGDVSLTIENVTLADSGVYCCRIQIPGIMNDEKHNKLVVVIKPAKVTPAPTLQRDLTSAFPRMLTT
 GENGPAETQTPGSLPDVNLTQIFTLTNELRDSGATIRTAIYIAAGISAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKTQNLSLIS
 LANIPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIIEEDVYEVEEPPNEYCYVSSGQQPSQPLGCRFAMP (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, миРНК, 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 переменной 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 переменной 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. Переменные 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 С-концевой лизин или нет. Если не указано иное, аминокислоты в переменных 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 подвержено 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 (a) 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, (c) 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-ТМЗ 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 мутагенеза *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, Jefferis *et al.* (2009) *mAbs* 1:1). Анти-TIM3 антитела, описанные здесь, могут иметь любой аллотип. Используемые здесь антитела, называемые как изотип «IgG1f», «IgG1.1f» или «IgG1.3f», представляют собой антитела IgG1, IgG1.1 без эффектора и IgG1.3 без эффектора, соответственно, аллотипа «f», 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, FcγRIIA и FcγRIIA у людей) и одного ингибирующего (FcγRIIB) рецептора. Различные свойства человеческого FcγR известны в данной области. Большинство врожденных типов эффекторных клеток коэкспрессируют один или более активирующих FcγR и ингибирующий FcγRIIB, в то время как природные клетки-киллеры (NK) избирательно экспрессируют один активирующий рецептор Fc (FcγRII у мышей и FcγRIIA у людей), но не ингибирующий FcγRIIB 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 изоформах 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 С-концевой стороне домена CH2 в Fc-области, то есть, он находится от аминокислоты 341 до аминокислоты 447 или 446 (если С-концевой остаток лизина отсутствует) или 445 (если С-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 определенный заменимый аминокислотный остаток в анти-ТМЗ антителе заменяется другим аминокислотным остатком из того же семейства боковых цепей. Способы идентификации нуклеотидных и аминокислотных консервативных замен, которые не уstraняют 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 эписомные 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 собой 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-TIM3 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-TIM3 антител, описанных здесь, включают внутривенный, внутривентрикулярный, 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, внутривентрикулярную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутривентрикулярную, внутриочаговую, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интратермальную 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 TIM3 («TIM3-L») с TIM3 на клетках) используются взаимозаменяемо и охватывают как частичное, так и полное ингибирование/блокирование. В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело ингибирует связывание TIM3-L с TIM3, 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-TIM3 антитело ингибирует связывание TIM3-L с TIM3 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 (ТЛ), макрофаги, моноциты, эозинофилы, гистиоциты и дендритные клетки.

Термины «ТЛ» или «инфильтрирующие опухоль лимфоциты», используемые в данном документе, относятся к инфильтрирующим опухоль лимфоцитам и другим нелимфоцитарным мононуклеарным иммунным клеткам.

Больной 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 «ТП эффекторной памяти» и «Т-клетки эффекторной памяти» относятся к Т-лимфоцитам, которые в настоящем раскрытии характеризуются как CCR7-CD45RO+.

Термины «ТП центральной памяти» и «Т-клетки центральной памяти» относятся к Т-лимфоцитам, которые в настоящем раскрытии характеризуются как CCR7+ CD45RO+.

Термины «наивные ТП» и «наивные Т-клетки» относятся к Т-лимфоцитам, которые в настоящем раскрытии характеризуются как CCR7+ CD45RO-.

Термины «эффекторные ТП» 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 злокачественные 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. «Содействие 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 получавшими 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-TIM3 антитела, можно рассчитать и применять соответствующее количество анти-TIM3 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-TIM3 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-TIM3 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 настоящего 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-CDRO+) 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

ТМЗ, выше, чем концентрация растворимого ТМЗ, наблюдаемая в сыворотке субъекта контрольной группы (например, здорового пациента). В некоторых вариантах осуществления сывороточная концентрация ТМЗ субъекта, по меньшей мере, на 10% выше, чем у субъекта контрольной группы. В других вариантах осуществления концентрация ТМЗ 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 ТМЗ в сыворотке субъекта составляет, по меньшей мере, 2500 пг/мл или, по меньшей мере, 3000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления сывороточную концентрацию ТМЗ субъекта измеряют или определяют до введения, и, если концентрация ТМЗ в сыворотке субъекта выше, чем у субъекта контрольной группы, субъекту вводят терапевтически эффективное количество антагониста ТМЗ.

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

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

В настоящем документе также представлены способы лечения субъекта, подходящего для лечения комбинацией антагониста ТМЗ и антагониста PD-1, включающие введение такому субъекту терапевтически эффективного количества комбинации антагониста PD-1 и антагониста ТМЗ. В одном варианте осуществления комбинацию антагониста PD1 и антагониста ТМЗ вводят субъекту, если, по меньшей мере, 5% CD8+ ТЛ 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 2мг/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 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 ТИМЗ, у нуждающегося в этом субъекта (например, больного раком человека), включающие определение или измерение сывороточного титра растворимого ТИМЗ у субъекта, в которых сывороточный титр растворимого ТИМЗ у субъекта свидетельствует о реакции субъекта на лечение. В некоторых вариантах осуществления пациенту, имеющему рак, вводится первая доза антагониста ТИМЗ, а уровень растворимого ТИМЗ измеряется в периферической крови субъекта, причем снижение уровня растворимого ТИМЗ указывает на то, что субъект реагирует на антагонист ТИМЗ, и что субъекту могут быть введены дополнительные дозы. В некоторых вариантах осуществления 2 или более доз антагониста ТИМЗ вводят субъекту, имеющему рак, и в периферической крови субъекта измеряют уровень растворимого ТИМЗ, где снижение уровня растворимого ТИМЗ указывает, что субъект отвечает на антагонист ТИМЗ, и что субъекту могут быть введены дополнительные дозы. В некоторых вариантах осуществления 1, 2 или более доз антагониста ТИМЗ вводят субъекту, имеющему рак, и уровень растворимого ТИМЗ измеряют в периферической крови субъекта в разное время, в котором доза ТИМЗ, вводимая субъекту, корректируется с учетом уровня снижения растворимого ТИМЗ в периферической крови субъекта. Например, более высокая доза может быть введена, если уровень растворимого ТИМЗ значительно не уменьшился после введения данной дозы антагониста ТИМЗ. Таким образом, обычно уровни растворимого ТИМЗ в крови можно использовать в качестве маркера прогнозирования или стратификации для субъектов, которых лечат антагонистом ТИМЗ. Уменьшение уровня растворимого ТИМЗ, которое указывает, что дальнейшее лечение антагонистом ТИМЗ обосновано, может быть уменьшением, по меньшей мере, на 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 50%, 75%, 90% или 100% растворимого ТИМЗ. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровня растворимого ТИМЗ, которое указывает на то, что дальнейшее лечение антагонистом ТИМЗ обосновано, представляет собой уменьшение, по меньшей мере, на 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 50%, 75%, 90% или 100% растворимой изоформы ТИМЗ. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровня растворимого ТИМЗ, которое указывает на то, что дальнейшее лечение антагонистом ТИМЗ обосновано, представляет собой уменьшение, по меньшей мере, на 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 50%, 75%, 90% или 100% ТИМЗ, шеддирующегося с поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления уменьшение растворимого ТИМЗ, которое указывает на то, что дальнейшее лечение антагонистом ТИМЗ обосновано, представляет собой уменьшение, по меньшей мере, на 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 50%, 75%, 90% или 100% растворимой изоформы ТИМЗ и/или ТИМЗ, 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, здорового 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

ТІМЗ. В некоторых вариантах осуществления оценка проточной цитометрии включает оценку доли CD8+ и CD4+ Т-клеток в образце ткани, которые экспрессируют ТІМЗ; 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 ТІМЗ измеряется в периферической крови субъектов. Любой агент, который связывается с растворимым ТІМЗ (например, агент, который связывается с внеклеточным доменом человеческого ТІМЗ, такой как дополнительно описанный в Примерах), может быть использован для определения уровня растворимого ТІМЗ. В некоторых вариантах осуществления измеряется уровень как растворимой изоформы ТІМЗ, так и ТІМЗ, выделенного из ТІМЗ-положительных клеток. В некоторых вариантах осуществления измеряется уровень любой из этих форм растворимого ТІМЗ. В некоторых вариантах осуществления уровень каждой растворимой формы ТІМЗ 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 ТІМЗ, 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 ТІМЗ 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, гибридизации *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 ИС (иммуногистохимии), ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA), визуализации *in vivo* или проточной цитометрии. В некоторых вариантах осуществления экспрессия PD-1 анализируется с помощью ИС. В других вариантах осуществления экспрессию PD-1 на клеточной поверхности анализируют с использованием, например, ИС 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 иммунотерапевтическим агентом, таким как антагонист TIM3 или (ii) отвечает ли субъект, имеющий рак, на лечение иммунотерапевтическим агентом, таким как антагонист TIM3, который вводили субъекту. Способы включают определение частоты TIM3-позитивных клеток среди определенных популяций клеток. В некоторых вариантах осуществления способ включает определение частоты TIM3-позитивных клеток в данной популяции клеток у субъекта, имеющего рак, при этом более высокая частота TIM3-

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 ТИМЗ. В некоторых вариантах осуществления способ включает определение частоты ТИМЗ-позитивных клеток в данной популяции клеток у субъекта, больного раком, получившего одно или более введений иммунотерапевтического агента, такого как антагонист ТИМЗ, где более низкая частота ТИМЗ-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 ТИМЗ. Вышеуказанные способы могут включать измерение (например, проточной цитометрией) частоту ТИМЗ-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 ТИМЗ-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 НК клетках, например, CD16-CD56++ НК клетках и CD16+CD56+ НК клетках. Некоторые варианты осуществления включают измерение частоты ТИМЗ-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 ТИМЗ-позитивных клеток в одной или более клеточных популяциях указывает, что субъект, вероятно, отвечает на лечение иммунотерапевтическим агентом, например, антагонистом ТИМЗ или где более низкая частота ТИМЗ-позитивных клеток в одной или более клеточных популяциях у субъекта, получившего дозу иммунотерапевтического агента, такого как антагонист ТИМЗ, 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 ТИМЗ, включающие введение субъекту, имеющему рак, терапевтически эффективного количества иммунотерапевтического агента, такого как антагонист ТИМЗ, 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 TIM3 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 ⁴⁹VPVCWGKGACPVFE⁶² (SEQ ID NO: 204) и ¹¹¹RIQIPGIMNDEKFNLKL¹²⁷ (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 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 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 EC_{50} 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 VIACORE™, 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 СНО или

активированных Т-клетках, экспрессирующих человеческий TIM3, например, с EC₅₀ 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 (WTSRYWLNDFR, 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 значительно 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 переменные 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 ⁴⁹VPVPCWGKGACPVFE⁶² (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 (нумерация SEQ ID №: 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 (нумерация SEQ ID NO: 194) замещены другой аминокислотой относительно связывания с человеческим TIM3 дикого типа; (b) связывание с ⁴⁹VPVPCWGKGACPVFE⁶² (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 антител, 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 антител, 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 Biacore.

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 CD⁺ 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 вариабельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 5 и 22, соответственно;
- (h) последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 6 и 19, соответственно;
- (i) последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 7 и 20, соответственно;
- (j) последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 17 и 22, соответственно;
- (k) последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 16 и 20, соответственно;
- (l) последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 8 и 19, соответственно;
- (m) последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 9 и 19, соответственно;
- (n) последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 10 и 19, соответственно;
- (o) последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 11 и 19, соответственно;
- (p) последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 12 и 19, соответственно;
- (q) последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 13 и 19, соответственно;
- (r) последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 14 и 19, соответственно;
- (s) последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи, включающие SEQ ID NO: 15 и 19, соответственно; или
- (t) последовательности вариабельной 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 последовательности 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; or
- (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 цепи, 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 переменная область легкой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 50, 52, и 54, соответственно;

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

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

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

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

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

(i) переменная область тяжелой цепи включает CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 27, 34, и 45, соответственно, и переменная 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 антитело, 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 аминокислотных 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:

```
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (SEQ ID NO: 58)
```

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

```
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
```

KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNHYTQKSLS
 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 безэфекторной
 константной областью, например, с нижеследующими аминокислотными
 последовательностями безэфекторного константного домена человеческого IgG1:

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

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAEGAPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNQKEYKCKVSNKALPAPIIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNHYTQKSLS
 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 последовательность любого домена VH, описанного в настоящем документе, слитую с константной областью человеческого IgG4, например, следующую аминокислотную последовательность человеческого IgG4 или ее варианты:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL
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:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS T
YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 64)

В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи анти-TIM3-антител включает лизин или другую аминокислоту на C-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 C-конце, и имеет, например, C-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;
- (a17) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 100 (или 110) и 190, соответственно;
- (a18) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 120 (или 130) и 190, соответственно;
- (a19) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NOs: 148 (или 149) и 190, соответственно;

- (a20) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 101 (или 111) и 190, соответственно;
- (a21) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 121 (или 131) и 190, соответственно;
- (a22) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 150 (или 151) и 190, соответственно;
- (a23) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 102 (или 112) и 190, соответственно;
- (a24) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 122 (или 132) и 190, соответственно;
- (a25) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 152 (или 153) и 190, соответственно;
- (a26) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 103 (или 113) и 190, соответственно;
- (a27) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 123 (или 133) и 190, соответственно;
- (a28) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 154 (или 155) и 190, соответственно;
- (a29) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 184 (или 185) и 190, соответственно;
- (a30) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 186 (или 187) и 190, соответственно;
- (a31) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 188 (или 189) и 190, соответственно;
- (b1) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 156 (или 157) и 191, соответственно;
- (b2) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 69 (или 76) и 191, соответственно;
- (b3) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 83 (или 90) и 191, соответственно;
- (b4) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NOs: 158 (или 159) и 191, соответственно;
- (b5) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 104 (или 114) и 191, соответственно;

- (b6) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 124 (или 134) и 191, соответственно;
- (b7) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 160 (или 161) и 191, соответственно;
- (c1) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 162 (или 163) и 191, соответственно;
- (c2) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 70 (или 77) и 191, соответственно;
- (c3) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 84 (или 91) и 191, соответственно;
- (c4) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 164 (или 165) и 191, соответственно;
- (d1) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 166 (или 167) и 190, соответственно;
- (d2) последовательности тяжелой и легкой цепей, представляющие собой SEQ ID NO: 71 (или 78) и 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; or
- (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 антители содержат комбинацию последовательностей тяжелой и легкой цепей, изложенных в настоящем документе, например, в предыдущем разделе, где антители содержат 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): SEVEYRAEVLGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFE⁶²CGNVVLR⁷⁷TD⁷⁸DER⁷⁹VD⁸⁰VNY⁸¹W⁸²TS⁸³RY⁸⁴WL⁸⁵NG⁸⁶DFR⁸⁷K⁸⁸GD⁸⁹V⁹⁰SL⁹¹TI⁹²EN⁹³VT⁹⁴LAD⁹⁵SGI⁹⁶YCC⁹⁷RI⁹⁸QI⁹⁹PGI¹⁰⁰MND (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): WTSRYWLNGDFR (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), WTSRYWLNGDFR⁸⁷K⁸⁸GD⁸⁹V⁹⁰SL⁹¹TI⁹²EN⁹³VT⁹⁴LAD (SEQ ID NO: 201), и/или RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 202).

В некоторых вариантах осуществления анти-TIM3 антитело связывается с (1) ⁴⁹VPVCWGKGACPVFE⁶² (SEQ ID NO: 204) и ¹¹¹RIQIPGIMNDEKFN¹²⁷LKL¹²⁷ (SEQ ID NO: 205), или (2) ⁴⁰YTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFE⁶² (SEQ ID NO: 206), ⁶⁶VVLR⁷⁷TD⁷⁸DER⁷⁹VD⁸⁰VNY⁸¹W⁸²TS⁸³RY⁸⁴WL⁸⁵NG⁸⁶DFR⁸⁷K⁸⁸GD⁸⁹V⁹⁰SL⁹⁵ (SEQ ID NO: 208), ¹¹⁰CRIQIPGIMNDEKFN¹²⁷LKL¹²⁷ (SEQ ID NO: 209), и ¹¹⁹NDEKFN¹²⁷LKL¹²⁷ (SEQ ID NO: 210), как определено с помощью HDX-

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) ⁴⁹VPVCWGKGACPVFE⁶² (SEQ ID NO: 204) и ¹¹¹RIQIPGIMNDEKFNLKL¹²⁷ (SEQ ID NO: 205) или (2) ⁴⁰YTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFE⁶² (SEQ ID NO: 206), ⁶⁶VVLRTDERDVNY⁷⁷ (SEQ ID NO: 207), ⁷⁸WTSRYWLNDFRKGDVSL⁹⁵ (SEQ ID NO: 208), ¹¹⁰CRIQIPGIMNDEKFNLKL¹²⁷ (SEQ ID NO: 209), и ¹¹⁹NDEKFNLKL¹²⁷ (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) ⁴⁹VPVCWGKGACPVFE⁶² (SEQ ID NO: 204), ¹¹¹RIQIPGIMNDEKFNLKL¹²⁷ (SEQ ID NO: 205) и ¹¹⁹NDEKFNLKL¹²⁷ (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, ⁷⁸WTSRYWLNDFRKGDVSL⁹⁵ (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 №: 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/drugdictionary?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 антитело, 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 состояются 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, адъюванту, 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 ТИМ3 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, мелкоклеточный 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 парашитовидной 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-лимфобластной лимфомы, мантийноклеточную лимфому, острый лимфобластный лейкоз, грибовидный микоз, анапластическую крупноклеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, предшественник Т-лимфобластной 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, Venaroya) и отправлены в лабораторию для анализа. Опухолевую ткань и образцы крови отправляли 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 часов 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. таблицу 1 ниже) для инкубации на льду в темноте в течение 45 минут. 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 Таблице 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	ОКТ4	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 Таблице 2 (ниже) и на Фиг. 1A и 1B, 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. 2A и 2B). 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. Таблицу 3 (ниже) и Фиг. 2A и 2B.

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 Таблице 3 (ниже) и на Фиг. 2C 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. 2E, $p < 0,0001$ по Манну-Уитни).

Таблица 3: 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 часов 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 мышьиной 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. Таблицу 1, 2, 3, 4) при 4°C в темноте в течение 45 минут. 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 Таблице 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 Таблице 5 (ниже).

Таблица 4: 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	UCHT1	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	MIH4	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 TIM-3+ и/или TIM3+ эффекторной памяти в ТЛ 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 ТЛ и в соответствующей цельной крови (см. Фиг. 3С).

Таблица 5: Медианные частоты CD4 и CD8 субпопуляций Т-клеток

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

Как наблюдалось в Примере 1, большая часть TIM3+ CD8+ ТЛ также была PD-1 позитивной в большинстве проанализированных образцов (см. Фиг. 4А и 4В). Очень немногие CD8+ ТЛ являлись TIM3+ PD-1-, и примерно в половине образцов большинство PD1+ CD8+ ТЛ 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 ТЛ из субпопуляции образцов, описанных в Примере 2. Коктейли антител, используемые для идентификации этих субпопуляций иммунных клеток, представлены в Таблицах 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 НК 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 плазмоцитоидных 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⁺ НК 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.

Таблица 8.

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
1	13A3	VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTTLTVSS
2	8B9	VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGGQ TTVTVSS
3	8C4	VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRYYSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTG STNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATDTGYGMDVWGGQ TTVTVSS
4	17C3	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPRG DSIIYAQKFGQRRVMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARDYFGSGNYYGYM DVWGQGTTLTVSS
5	9F6	VH	QVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVFSISGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYGYM DVWGQGTAVTVSS
6	3G4	VH	QVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVFSISTSG SIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSWSYGYG MDVWGQGTTLTVSS
7	17C8	VH	QVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVFSISSSG SIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWYYGYM DVWGQGTTLTVSS
8	13A3 (N60Q)	VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTTLTVSS
9	13A3 (N60S)	VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYSPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTTLTVSS
10	13A3 (N60A)	VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYAPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTTLTVSS
11	13A3 (D101E)	VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF EPWGQGTTLTVSS
12	13A3 (P102V)	VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DVWGQGTTLTVSS
13	13A3 (P102Y)	VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DYWGQGTTLTVSS
14	13A3 (P102L)	VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DLWGQGTTLTVSS

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
15	13A3 (N60Q, P102Y)	VH	QLQLQESGPGPLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIROPKPGKLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DYWGQGTLVTVSS
16	8B9 (S61P)	VH	QVQLQESGPGPLVKPSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPKPGKLEWIGYIHYSGSTNYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQG TTVTVSS
17	9F6 (A108T)	VH	QVQLVESGGGLVKGSSLRSLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPKPGKLEWVSVFISGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGM DVWGQGT TVTVSS
18	13A3 (N60Q, D101E)	VH	QLQLQESGPGPLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIROPKPGKLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF EPWGQGT LVTVSS
19	13A3, 17C3, 3G4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPITF GQGRLEIK
20	8B9, 8C4, 17C8, 9F6 (VK3)	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SLTFFGGGKVEIK
21	9F6 (VK1)	VL	AIQLTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISALAWYQQKPKAPKLLIYDASSLE SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPRTFGQGT KVEIK
22	9F6 (VK2)	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SLTFFGGGKVEIK
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; 17C8	CDR1 (VH)	DYYMS
28	13A3, включая следующие 13A3 варианты: D101E, P102V, P102Y, и P102L	CDR2 (VH)	SIYSGFTYYNPSLKS
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	17C8	CDR2 (VH)	FISSSGSIIYYADSVKG
35	13A3 (N60Q); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E)	CDR2 (VH)	SIYSGFTYYQPSLKS
36	13A3 (N60S)	CDR2 (VH)	SIYSGFTYYSPSLKS
37	13A3 (N60A)	CDR2 (VH)	SIYSGFTYYAPSLKS
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

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
41	8C4	CDR3 (VH)	DTGYYGMDV
42	17C3	CDR3 (VH)	DFYGSNGNYGMDV
43	9F6, включая 9F6 (A108T) вариант	CDR3 (VH)	DGYSSGWYGGMDV
44	3G4	CDR3 (VH)	EGYSSWSYGGMDV
45	17C8	CDR3 (VH)	DGYSSGWEYGGMDV
46	13A3 (D101E); 13A3 (N60Q, D101E)	CDR3 (VH)	GGPYGDYAHWFEP
47	13A3 (P102V)	CDR3 (VH)	GGPYGDYAHWFDV
48	13A3 (P102Y); 13A3 (N60Q, P102Y)	CDR3 (VH)	GGPYGDYAHWFEDY
49	13A3 (P102L)	CDR3 (VH)	GGPYGDYAHWFEDL
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)	QQFNSYPRT
57	9F6 (VK2)	CDR3 (VL)	QQYGSSLT
58		WT константный домен человеческого IgG1 (такой же, как IgG1za)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
59		человеческий IgG1 (аллотипический вариант)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
60		IgG1.1 константный домен (используется в анти-TIM3 антителах)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCP PCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
61		IgG1.3 константный домен (используется в анти-TIM3 антителах)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCP PCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
63		константный домен человеческого IgG4	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
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 VTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
68	13A3	IgG1.1f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSLSSRSYWGWIROPFGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
69	8B9	IgG1.1f HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPS SIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK*
70	8C4	IgG1.1f HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRYYSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTG STNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATDTGYGMDVWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPS SIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK*
71	17C3	IgG1.1f HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMI INPRG DSIIYAQKFGQGRVTMTRDTSTSTVYMELSLRSEDTAVYYCARDYFGSGNYYGMD DVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
72	9F6	IgG1.1f HC	QVQLVESGGGLVKGSSLRSLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKLEWVSI STSGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDYSSGWYYGMD DVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
73	3G4	IgG1.1f HC	QVQLVESGGGLVKGSSLRSLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKLEWVSI STSG SIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSWSSWYYGMD MDVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK*
74	17C8	IgG1.1f HC	QVQLVESGGGLVKGSSLRSLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKLEWVSI SSSG SIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYSSGWYYGMD DVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
75	13A3	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRSRYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
76	8B9	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKLSLSPG*
77	8C4	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRYVWSWIRQPPGKLEWIGYIHYTGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATDGTGYGMDVWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKLSLSPG*
78	17C3	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFSTSYMHWVRQAPGQGLEWMI INPRGDSIIYAQKFGGRVMTTRDTSTSTVYMELSLRSLEDTAVYYCARDYFGSGNYYYGMDVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKLSLSPG*
79	9F6	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVKGPGSLRSLCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKLEWVWFISGGGSI IYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKLSLSPG*
80	3G4	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVKGPGSLRSLCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKLEWVWFISTSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSWSYYYGMDVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKLSLSPG*
81	17C8	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVKGPGSLRSLCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKLEWVWFISSSGSI IYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWYYEYGMVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKLSLSPG*
82	13A3	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYWGWRQPPGKLEWIGSIIYSGFTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPVIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKLSLSPGK*
83	8B9	IgG1.3f HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRYHWNWIRQPPGKLEWIGYIHYSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATDGTGYGMDVWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKLSLSPGK*
84	8C4	IgG1.3f HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRYVWSWIRQPPGKLEWIGYIHYTGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATDGTGYGMDVWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKLSLSPGK*

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
85	17C3	IgG1.3f HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFGQGRVIMTRDTSSTVYMELESSLRSEDVAVYYCARDYFGSGNYYYGM DVWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
86	9F6	IgG1.3f HC	QVQLVESGGGLVLPKGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKLEWVSFISSGGSTIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGM DVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
87	3G4	IgG1.3f HC	QVQLVESGGGLVLPKGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKLEWVSFISSGSI IYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWYYYGM DVWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
88	17C8	IgG1.3f HC	QVQLVESGGGLVLPKGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKLEWVSFISSGSI IYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGM DVWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
89	13A3	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
90	8B9	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRYWGWIRQPPGKLEWIGYIHYSGSTNYNSSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
91	8C4	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRYWGWIRQPPGKLEWIGYIHYTGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATDTGYGMDVWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
92	17C3	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFGQGRVIMTRDTSSTVYMELESSLRSEDVAVYYCARDYFGSGNYYYGM DVWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
93	9F6	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVLPKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYG DVGWGGTAVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHN HYTQKSLSLSPG*
94	3G4	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVLPKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFI STSG SIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSWSYYYG MDVWGGTAVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN NSGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALH NHYTQKSLSLSPG*
95	17C8	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVLPKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSG SIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWYYG DVGWGGTAVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHN HYTQKSLSLSPG*
96	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTAVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
97	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYSPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTAVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
98	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYAPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTAVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
99	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF EPWGQGTAVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
100	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
101	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			DYWGQGTLLVTVSSASTKGPVSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
102	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DLWGQGTLLVTVSSASTKGPVSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
103	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DYWGQGTLLVTVSSASTKGPVSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
104	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRHYWNWIRQPPGKLEWIGYIHYSG STNYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQG TTVTVSSASTKGPVSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP SIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKS LSLSPGK*
105	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC	QVQLVESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKLEWVFSISGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGM DVWGQGTLLVTVSSASTKGPVSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
106	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTLLVTVSSASTKGPVSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
107	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTLLVTVSSASTKGPVSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
108	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYAPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTLLVTVSSASTKGPVSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTI S KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
109	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF EPWGQGTLLVTVSSASTKGPVSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			VEPKSCDKTHTCPPCPAEEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG*
110	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKS RVTISVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DVWGQGT LVT VSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVTFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAEEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG*
111	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKS RVTISVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DYWGQGT LVT VSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVTFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAEEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG*
112	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKS RVTISVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DLWGQGT LVT VSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVTFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAEEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG*
113	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKS RVTISVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DYWGQGT LVT VSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVTFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAEEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG*
114	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNPSLKS RVTISVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDTGYGMDI WGGQ TTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAEEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG*
115	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVFSISGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYGYGM DVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVTFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAEEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG*
116	13A3 (N60Q)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKS RVTISVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGT LVT VSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVTFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAEEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG*
117	13A3 (N60S)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYSPSLKS RVTISVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGT LVT VSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVTFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAEEAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG*

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMSVHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
118	13A3 (N60A)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMSVHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
119	13A3 (D101E)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF EPWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMSVHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
120	13A3 (P102V)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DVWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMSVHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
121	13A3 (P102Y)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMSVHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
122	13A3 (P102L)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DLWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMSVHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
123	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMSVHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
124	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQG TFTVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHVFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHEDPEVKF NRYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMSVHEALHNHYTQKS LSLSPGK*
125	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC	QVQLVESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVFSISGGG STIYYADSVKGRFTISRDAKNSLEFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGM DVWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*
126	13A3 (N60Q)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*
127	13A3 (N60S)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYSPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*
128	13A3 (N60A)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYAPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*
129	13A3 (D101E)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF EPWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*
130	13A3 (P102V)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DVWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*
131	13A3 (P102Y)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*
132	13A3 (P102L)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DLWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*
133	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPG*

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
134	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKLEWIGYIHYSG STNYPNPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQG TTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHFTFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC DKHTTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG*
135	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVLPKPGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKLEWVSI SGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYGYGM DVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHFTFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV PEKSCDKHTTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHN HYTQKLSLSLSPG*
136	13A3	hIgG4 HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTITVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHFTFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV ES KYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLGLG*
137	13A3	hIgG4 HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTITVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHFTFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV ES KYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLGLG*
138	TIM3.5 - 13A3	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTITVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHFTFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV ES KYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLGLG*
139	TIM3.5 - 13A3	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTITVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHFTFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV ES KYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLGLG*
140	TIM3.10 - 13A3 (N60Q)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTITVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHFTFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV ES KYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLGLG*
141	TIM3.10 - 13A3 (N60Q)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGQGTITVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHFTFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV ES KYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYT QKLSLSLGLG*
142	TIM3.11 - 13A3 (N60S)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYSPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			DPWGGQTLVTVSSASTKGPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDQLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNNHYT QKLSLSLGLGK*
143	TIM3.11 – 13A3 (N60S)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGGQTLVTVSSASTKGPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDQLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNNHYT QKLSLSLGLGK*
144	TIM3.12 – 13A3 (N60A)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGGQTLVTVSSASTKGPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDQLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNNHYT QKLSLSLGLGK*
145	TIM3.12 – 13A3 (N60A)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DPWGGQTLVTVSSASTKGPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDQLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNNHYT QKLSLSLGLGK*
146	TIM3.13 – 13A3 (D101E)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF EPWGGQTLVTVSSASTKGPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDQLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNNHYT QKLSLSLGLGK*
147	TIM3.13 – 13A3 (D101E)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF EPWGGQTLVTVSSASTKGPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDQLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNNHYT QKLSLSLGLGK*
148	TIM 3.14 – 13A3 (P102V)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DVWGGQTLVTVSSASTKGPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDQLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNNHYT QKLSLSLGLGK*
149	TIM 3.14 – 13A3 (P102V)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DVWGGQTLVTVSSASTKGPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDQLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNNHYT QKLSLSLGLGK*
150	TIM3.15 – 13A3 (P102Y)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DYWGGQTLVTVSSASTKGPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNNHYT QKLSLSLGLG*
151	TIM3.15 - 13A3 (P102Y)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNNHYT QKLSLSLGLG*
152	TIM3.16 - 13A3 (P102L)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DLWGQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNNHYT QKLSLSLGLG*
153	TIM3.16 - 13A3 (P102L)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DLWGQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNNHYT QKLSLSLGLG*
154	TIM3.17 - 13A3 (N60Q, P102Y)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNNHYT QKLSLSLGLG*
155	TIM3.17 - 13A3 (N60Q, P102Y)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNNHYT QKLSLSLGLG*
156	8B9	IgG1za HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQG TTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKKEPKSC DKHTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNNHYT QKLSLSLGLG*
157	8B9	IgG1za HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQG TTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKKEPKSC DKHTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNNHYT QKLSLSLGLG*
158	8B9	IgG4P HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQG TTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL SLGK*
159	8B9	IgG4P HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL SLG*
160	TIM3.8 – 8B9 (S61P)	IgG4P HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL SLG*
161	TIM3.8 – 8B9 (S61P)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSG STNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDTGYGMDIWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL SLG*
162	8C4	IgG1za HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRYWWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTG STNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATDTGYGMDVWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKRVESKYG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NRYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSPGK*
163	8C4	IgG1za HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRYWWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTG STNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATDTGYGMDVWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKRVESKYG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NRYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSPG*
164	TIM3.6 – 8C4	IgG4P HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRYWWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTG STNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATDTGYGMDVWGQG TTVTVSSASTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK*
165	TIM3.6 – 8C4	IgG4P HC (без C-концевого K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SRYWWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTG STNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATDTGYGMDVWGQG TTVTVSSASTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG*
166	17C3	IgG1za HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGI INPRG DSIIYAQKFGGRVMTTRDTSSTVYMESSLRSLEDTAVYYCARDYFGSGNYYYGM DVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSD DPEVFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHN HYTQKSLSLSPGK*
167	17C3	IgG1za HC (без C-концевого K)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGI INPRG DSIIYAQKFGGRVMTTRDTSSTVYMESSLRSLEDTAVYYCARDYFGSGNYYYGM DVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKLSLSLSPG*
168	TIM3.2 - 17C3	IgG4P HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTSYMHWVRQAPGQGLEWMGI INPRG DSIIYAQKFGQGRVMTTRDTSTSTVYMELESSLRSEDTAVYYCARDYFGSGNYYYGM DVWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVTSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHNHYT QKLSLSLGLK*
169	TIM3.2 - 17C3	IgG4P HC (без C-концевого K)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTSYMHWVRQAPGQGLEWMGI INPRG DSIIYAQKFGQGRVMTTRDTSTSTVYMELESSLRSEDTAVYYCARDYFGSGNYYYGM DVWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVTSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHNHYT QKLSLSLGLK*
170	9F6	IgG1za HC	QVQLVESGGGLVLPKGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGM DVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVTSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKLSLSLSPGK*
171	9F6	IgG1za HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVLPKGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGM DVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVTSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKLSLSLSPG*
172	9F6	IgG4P HC	QVQLVESGGGLVLPKGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGM DVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVTSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHNHYT QKLSLSLGLK*
173	9F6	IgG4P HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVLPKGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGM DVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVTSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHNHYT QKLSLSLGLK*
174	TIM3.7 - 9F6 (A108T)	IgG4P HC	QVQLVESGGGLVLPKGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGM DVWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVTSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHNHYT QKLSLSLGLK*
175	TIM3.7 - 9F6 (A108T)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVLPKGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGM DVWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVTSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPE

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHAEALHNNHYTQKLSLSLGLG*
176	3G4	IgG1za HC	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQAPGKLEWVSFI STSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSWSYIYGMVWVGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPCCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHAEALHNNHYTQKLSLSLSPGK*
177	3G4	IgG1za HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQAPGKLEWVSFI STSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSWSYIYGMVWVGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPCCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHAEALHNNHYTQKLSLSLSPGK*
178	TIM3.4 - 3G4	IgG4P HC	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQAPGKLEWVSFI STSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSWSYIYGMVWVGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHAEALHNNHYTQKLSLSLGLG*
179	TIM3.4 - 3G4	IgG4P HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQAPGKLEWVSFI STSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSWSYIYGMVWVGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHAEALHNNHYTQKLSLSLGLG*
180	17C8	IgG4 HC	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQAPGKLEWVSFI SSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEEYGMVWVGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHAEALHNNHYTQKLSLSLGLG*
181	17C8	IgG4 HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQAPGKLEWVSFI SSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEEYGMVWVGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHAEALHNNHYTQKLSLSLGLG*
182	TIM3.9 - 17C8	IgG4P HC	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQAPGKLEWVSFI SSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEEYGMVWVGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHAEALHNNHYTQKLSLSLGLG*
183	TIM3.9 - 17C8	IgG4P HC (без C-концевого K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWIRQAPGKLEWVSFI SSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEEYGMVWVGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHAEALHNNHYTQKLSLSLGLG*

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			SNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNNHYT QKSLSLSLG*
184	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF EPWGQGT LVT VSSASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
185	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF EPWGQGT LVT VSSASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
186	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF EPWGQGT LVT VSSASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
187	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF EPWGQGT LVT VSSASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK*
188	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	IgG4P HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF EPWGQGT LVT VSSASTKGPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEAFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNNHYT QKSLSLSLGK*
189	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	IgG4P HC (без C-концевого K)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGFTYYQPSLKS RVTI SVDT SKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWF EPWGQGT LVT VSSASTKGPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEAFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNNHYT QKSLSLSLGK*
190	13A3, 17C3, 3G4	LC	EIVLTQSPGTL SLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSSPIITFGQGTREIKRTV AAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
191	8B9, 8C4, 17C8, 9F6 (VK3)	LC	EIVLTQSPGTL SLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSSPIITFGGGTKVEIKRTV AAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
192	9F6 (VK1)	LC	AIQTLQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLE SGVPSRFRSGSGSGTDFTLTLSLQPEDFAVYYCQQFNYSYRPTFGGQTKVEIKRTV AAPS FVIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKIDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
193	9F6 (VK2)	LC	EIVLTQSPGTL SLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSSPIITFGGGTKVEIKRTV AAPS FVIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKIDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
194		TIM3 Изоформа 1 (aa)	MFSHLPDCVLLLLLLLLLRSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGK GACPVFECGNVLRDTERDVNRYWTSRYWLNDFRKGQDVSLTIENVTLADSGIYCC

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			RIQIPGIMNDEKFNKLVIKPAKVTAPTRQRDFTAAPPRLMTRGHGPAETQTL GSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIGIYIGAGICAGLALALIFG ALIFKWYSHSKEKIQNLSLISLANLPSSGLANAVEGIRSEENIYTIENNVYEVE EPNEYCYVSSRQQPSQPLGCRFAM
195		TIM3 Изоформа 2 (aa)	MFSHLFPDFCVLLLLLLLLLRSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWKG GACPVFECCGNVLRTPDERDVNYWTSRYWLNDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCC RIQIPGIMNDEKFNKLVIKPGEWTFACHLYE
196		TIM3 Изоформа 1 (nt)	AGAACACTTACAGGATGTGTGTAGTGTGGCATGACAGAGAACTTTGGTTTCCTTT AATGTGACTGTAGAC CTGGCAGTGTACTATAAGAATCACTGGCAATCAGACACCCGGGTGTGCTGAGCT AGCACTCAGTGGGGG CGGCTACTGCTCATGTGATGTGGAGTAGACAGTTGGAAGAAGTACCCAGTCCAT TTGGAGAGTTAAAAC TGTGCCTAACAGAGGTGTCTCTGACTTTTCTTCTGCAAGCTCCATGTTTTCACA TCTTCCCTTTGACTG TGTCTGCTGCTGCTGCTGCTACTACTTACAAGTCTCAGAAGTGAATACAGA GCGGAGGTCCGGTCAG AATGCCTATCTGCCCTGCTTCTACACCCAGCCGCCAGGGAACCTCGTGCCCG TCTGCTGGGGCAAAG GAGCCTGTCTGTGTTTGAATGTGGCAACGTGGTCTCAGGACTGATGAAAGGGA TGTGAATTAATGGAC ATCCAGATACTGGCTAAATGGGGATTTCGCCAAAGGAGATGTGTCCCTGACCATA GAGAATGTGACTCTA GCAGACAGTGGGATCTACTGCTGCCGGATCCAAATCCCAGGCATAATGAATGATG AAAATTTAACCTGA AGTTGGTCATCAAACAGCCAAGGTCAACCCCTGCACCGACTCGGCAGAGAGACTT CACTGCAGCCTTTCC AAGGATGCTTACCACCAGGGGACATGGCCAGCAGACACAGACTGGGGAGC CTCCCTGATATAAAT CTAACACAATATCCACATTTGCCAATGAGTTACGGGACTCTAGATTGGCCAATG ACTTACGGGACTCTG GAGCAACCATCAGAATAGGCATCTACATCGGAGCAGGGATCTGTGCTGGGCTGGC TCTGGCTCTTATCTT CGGGCTTTAATTTTCAAATGGTATTCTCATAGCAAAGAGAAGATACAGAATTTA AGCCTCATCTCTTTG GCCAACCTCCCTCCCTCAGGATTTGGCAAATGCAGTAGCAGAGGGAAATTCGCTCAG AAGAAAACATCTATA CCATTGAAGAGAACGTATATGAAGTGGAGGAGCCCAATGAGTATTATTGCTATGT CAGCAGCAGGCAGCA ACCCTCACAACTTTGGGTGTGCTTTTGAATGCCATAGATCCAACCACCTTAT TTTTGAGCTTGGTGT TTTTGTCTTTTTCAGAACTATGAGCTGTGTCACTGACTGGTTTTTGGAGGTTCTG TCCACTGCTATGGAG CAGAGTTTTCCATTTTTCAGAAGATAATGACTCACATGGGAATTTGAAGTGGGACC TGCCTGAACTTAAA CAGGCATGTCATTCCTCTGTATTTAAGCCAACAGAGTTACCCAACCCAGAGACT GTTAATCATGGATGT TAGAGCTCAAACGGGCTTTTATATACACTAGGAATTTCTTACGTTGGGCTCTCTGG AGCTCCAGGAAATTC GGGCACATCATATGTCCATGAACTTCAGATAAACTAGGGAAAACCTGGGTGCTGA GGTGAAGCATAACT TTTTTGGCACAGAAAGTCTAAAGGGGCCACTGATTTTCAAAGAGATCTGTGATCC CTTTTTGTTTTTTGT TTTTTGAGATGGAGTCTTGTCTGTGTTGCCAGGCTGGAGTGCAATGGCACAACTC GGCTCACTGCAAGCT CCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTTCTCTGCTCAGCCTCCTGAGTGGCTGGGATT ACAGGCATGCACCAC CATGCCAGCTAATTTGTTGTATTTTTAGTAGAGACAGGGTTTACCATGTTGGC CAGTGTGGTCTCAA CTCTGACCTCATGATTTGCCTGCCTCGGCCTCCCAAAGCACTGGGATTACAGGC GTGAGCCACCACATC CAGCCAGTATCCTTAAAAGATTAAGAGATGACTGGACCAGGTCTACCTTGATCT TGAAGATTCCTTTGG AATGTTGAGATTTAGGCTTATTTGAGCACTGCCTGCCAACTGTCAAGTCCAGTG CATAGCCCTTCTTTT GTCTCCCTTATGAAGACTGCCCTGCAGGGCTGAGATGTGGCAGGAGCTCCAGGG AAAACGAAGTGCA TTGATTTGGTGTGATTTGGCCAAGTTTTGCTTGTGTGCTTGAAGAAAAATATC TCTGACCAACTCTG TATTCGTGGACCAAAGCTAAGCTATATTTTTTACAGAAGAAGAAGCAGTGACGGG GACAAAACTCTGTT GCCTGGTGGAAAGAAGGCAAAGCCCTCAGCAATCTATATACCAGCGCTGGATC CTTTGACAGAGAGTG GTCCCTAAACTTAAATTTCAAGACGGTATAGGCTTGATCTGTCTTGTATTGTT GCCCCCTGCGCCTAG

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			CACAATTCTGACACACAATTGGAACCTTACTAAAAATTTTTTTTTACTGTTAAAAA AAAAAAAAAAAA
197		TIM3 Изоформа 2 (nt)	ACTGCTCATGTGATTGTGGAGTAGACAGTTGGAAGAAGTACCCAGTCCATTTGGA GAGTTAAACTGTGC CTAACAGAGGTGTCTCTGACTTTTCTTCTGCAAGCTCCATGTTTTTACATCTTC CCTTTGACTGTGTCC TGCTGCTGCTGCTGCTACTACTTACAAGTCTCAGAAGTGAATACAGAGCGGA GGTCGGTCAGAATGC CTATCTGCCCTGCTTCTACACCCAGCCGCCCCAGGGAACCTCGTGCCCGTCTGC TGGGGCAAAGGAGCC TGTCTGTGTTTGAATGTGGCAACGTGGTGTCTCAGGACTGATGAAAGGGATGTGA ATTATTGGACATCCA GATACTGGCTAAATGGGGATTTCGCAAAGGAGATGTGTCCCTGACCATAGAGAA TGTGACTCTAGCAGA CAGTGGATCTACTGCTGCCGGATCCAAATCCCAGGCATAATGAATGATAAAAA TTTAACCTGAAGTTG GTCACTAACACAGGTGAGTGGACATTTGCATGCCATCTTTATGAATAAGATTTAT CTGTGGATCATATTA AAGGTACTGATTGTTCTCATCTCTGACTTCCCTAATATAGCCCTGGAGGAGGGC CACTAAGACCTAAAG TTTAACAGGCCCATTTGGTGTGCTCAGTGATATTTAACACCTTCTCTCTGTTTT AAAACCTCATGGGTGT GCCTGGGCGTGGTGGCTCGCGCTCTGGTCCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCCG GTGGATCATGAGGTC AGGAATTCGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTAAACCTTGTCTCCACTAAAAATA CAAAAAATTAGCCAG GCATGGTTACGGGAGCCTGTAATTCTAGCTACTTGGGGGCTGAAGCAGGAGAAT CACTTGAACCTGGAA GTCGGAGGTTGCGGTAAGCCAAGATCTCGCCATGTACTCCAGCCTGGCTGACAA GAGTGAACCTCTGTC CCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
198		Внеклеточный домен TIM3	SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWKGKACPVFECGNVLRDTERDVN YWTSRYWLNDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNKLVIKP AKVTPAPTRQRDFTAAPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDS RLANDLRDSGATIRIG
199		Белок TIM3 яванского макака	MFSHLFPDCVLLLLLLLLLRSSEVEYIAEVGQNAYLPCSYTPAPPGNLVPVCWKG GACPVFDCSNVLRTEENRDVNDRTSGRYWLKGFHKGDVSLTIENVTLADSGVYC CRIQIPGIMNDEKHNKLVVVKPAKVTAPTLQRDLTSAFPRMLTTGEHGPAETQ TPGSLPDVNLQIFLTNLELRDSGATIRTAIYIAGISAGLALIFGALIFKWKY SHSKEKTQNLISLISLANIPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIIEEDVYVEEPEYCY YVSSGQQPSQPLGCRFAMP
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	SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWKGKACPVFECGNVLRDTERDVN YWTSRYWLNDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMND
204		остатки 49-62 зрелого человеческого TIM3 ECD	VPVCWKGKACPVFE
205		остатки 111-127 зрелого человеческого TIM3 ECD	RIQIPGIMNDEKFNKLV
206		остатки 40-62 зрелого человеческого TIM3 ECD	YTPAAPGNLVPVCWKGKACPVFE
207		остатки 66-77 зрелого человеческого TIM3 ECD	VVLRDTERDVNY
208		остатки 78-95 зрелого человеческого TIM3 ECD	WTSRYWLNDFRKGDVSL

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCACCCTGCCACACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTACGCTCCTCACCGTCTGCACCAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAAGC AGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA
217	17C3	IgG1.1f HC	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGA AGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACCTGGGT GCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGT GATAGCATAAATCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTACACTGAGGACAGCA CGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGC CGTGTATTAATGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACACGGTCAACCGTCTCTCAGTAGCACCAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTCCAGGACACAGCGCC CTTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGAGAAACAACACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGACCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA
218	9F6	IgG1.1f HC	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGT AGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACA ACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCAAGGACACGGC TGTGTATTAATGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCGGGTCAACCGTCTCTCAGTAGCACCAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTCCAGGACACAGCGCC CTTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGAGAAACAACACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGACCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA
219	3G4	IgG1.1f HC	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGT AGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC TGTGTATTAATGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGTGGTCTACTACTACGGT ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACACCGGTCAACCGTCTCTCAGTAGCACCAGG GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCACAGC GGCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTC CAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			<p>CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCAC CTGAAGCCGAAGGGGCCCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCAC GAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGTG TCCAACAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAGGGC AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTACAGCTGACCTGGCTCAAGGCTTCTATCCCAAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCGGGTAAATGA</p>
220	17C8	IgG1.1f HC	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGCATCTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCATTCATTAGTAGTAGTGGT AGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACACCTCCAGGGACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC TGTGTATTAATGTCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACACGGTCAACCTCTCCAGTACAGCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTCCAGCGACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCTGGTGACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCTC CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTGCAGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAG CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGTACCAAGAA CCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCGGGTAAATGA</p>
221	13A3	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	<p>CAGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCATGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGATATCTATTAT AGTGGTTTCACTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTGCAGTACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACACAC GGCTGTGTATTATGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTACTACGCCACTGGTTG GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCTCTCTCAGTACAGCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTCCAGCGACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCTGGTGACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCTC CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTGCAGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGTACCAAGAA CCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCGGGTAAATGA</p>
222	8B9	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	<p>CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCATGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTGCATCTACTTGAACCTGGAT CCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATACAGTGG AGCACCAACTACAATCTCTCCCTCAAGAGTGCAGTACCATATCAGTAGACACGT CCAAAGAACAGTTCTCCCTGAAGTGCAGTCTGTGACCGCTGCCGACACGCCCT GTATTAATGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCCAAGG ACCAGGTCAACCTCTCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATCCGTCTTCCCTGG CACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGCGCCCTGACCAGC GGCTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCA CGGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT</p>

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCACACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCCGGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAAGC AGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCATCCCCGGGAGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCCCCGGTTGA
223	8C4	IgG1.1f HC (без C-концевого К)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCTGTTACTACTGGAGTGGATCCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATGGGTATATCCATTACACTGGG AGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCCAGTCCACCATATGACACAGTCCAAGAACCAGTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCGACGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGAGCTCTGGGGCCAAGGG ACCACGGTCAACCGTCTCCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGG ACCCTTCCCAAGACACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTTGGGCTCAAGTCTCAAGGGACTACTTCCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA CGGTGGTGAACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTT GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCACACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCCGGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAAGC AGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCATCCCCGGGAGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGT CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCCCCGGTTGA
224	17C3	IgG1.1f HC (без C-концевого К)	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGA AGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGACTGGGT GCGACAGGCCCCGGACAAGGGCTTGGATGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGT GATAGCATAACTACGCACAGAACTCCAGGGCAGAGTCCACCTACCCAGGGACA CGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCCGGGAACTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCCACAGCGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGCAAGAGAG GTTGGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCCAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGGCTCTCCCTGTCCCCGGTTGA
225	9F6	IgG1.1f HC (без C-концевого К)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCACTGACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGT AGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACA ACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCCGAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCAGCGGTCCCGTCTCCTCAGCTAGCAACAAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CTTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGCAAGAGAG GTTGGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCCAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGGCTCTCCCTGTCCCCGGTTGA

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCCTG CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAAGCTGACCTGGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGACCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
226	3G4	IgG1.1f HC (без C-концевого К)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCCTGTGACGCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGGTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTATTAGTACTAGTGGT AGTATCATATACACTACGACAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACACCTCCAGGGACA ACGCCAAGAAGCTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCTACTACTACGGT ATGGACGTCTGGGGCAAGGGACACGGTCAACCTCTCCTCAGCTAGCACCACAGG GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGCAGCAGC GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGG AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTC CAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCAC CTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCCT CCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTC TCCAACAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC AGCCCGGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGATGACCAA GAACCAGGTCAAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGACCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
227	17C8	IgG1.1f HC (без C-концевого К)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCCTGTGACGCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGGTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTATTAGTACTAGTGGT AGTATCATATACACTACGACAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACACCTCCAGGGACA ACGCCAAGAAGCTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGTGGGAGTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCAAGGGACACGGTCAACCTCTCCTCAGCTAGCACCACAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGCAGCAGCGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGACCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
228	13A3	IgG1.3f HC	CAGTGCAGCTGCAGGAGTGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGT CCCTCACCTGCAGTGTCTTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCGACCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCAAGTCAACATATCCGTTG ACAGCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGAGACAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGAATACGCCACTGGTTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCAACAAAGGGC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGCAGCAGCGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGCATGCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA
229	8B9	IgG1.3f HC	AGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTC CCTCACCTGCACCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTTCGTCACTACTGGAACCTGGATC CGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAA CCACCAACTACAATCTCTCCCTCAAGAGTCGAGTCAACATATCAGCATGCGCCGTG CAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTG TATTAAGTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAAGGGA CCACGGTCAACGCTCTCTCAGCTAGCACAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGC ACCTCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGCTGCTCTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGAACGCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACCTG AATCAACAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAATCTTGTG ACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTC AGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCT GAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGA GCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTGCACCAGGAC TGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCAACAAGCCCTCCAGCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA CACCTTGCCTCTCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAAGCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTCT CTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC TCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA
230	8C4	IgG1.3f HC	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGT CCTCACCTGCACCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTTCGTACTACTGGAGTGGAT CCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTGGG AGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCAACATATCAGTAGACACGT CCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCGACGGACACGGCCGT GTATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAAGG ACCACGGTCAACGCTCTCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCTTCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGCGCTGGTCAAG GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA GCGTGGTGAACGCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACCT GAATCAACAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTC CAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCT TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC AATGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTGCACCAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCC CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG ACACCTTGCCTCTCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAAGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTCT TCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA
231	17C3	IgG1.3f HC	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGA AGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGT CCGACAGGCCCTTGACAAAGGGCTTGGAGTGGATGGGAATTAATCAACCTAGGGGT GATAGCATAATCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTCAACATGACCAGGGACA CGTCCACAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCTGAGATCTGAGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAACTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAAGGACCACGGTCAAGCTCTCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCAAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGACCGTGCCTCCAGCAGCACTTGGGCACCA

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAACCCCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGCTCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAAGCTGACCTGGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAACAACATAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA
232	9F6	IgG1.3f HC	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCCTGTGACGCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTATTAGTGGTGGTGGT AGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACACCTCCAGGGACA ACGCCAAGAAGCTCGCTGTCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGTGCAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCGGTCACCGTCTCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGCTCTCCCTGGCACCCCTCTCCAAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAACCCCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGCTCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAAGCTGACCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAACAACATAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA
233	3G4	IgG1.3f HC	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCCTGTGACGCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTATTAGTACTAGTGGT AGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACACCTCCAGGGACA ACGCCAAGAAGCTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGATATAGCAGCAGCTGGTCTACTACTACGGT ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACACGGTCAACCGTCTCTCAGCTAGCACCAAGG GCCCTGAGGCTTCTCCCTGGCACCCCTCTCCAAAGAGCACCTCTGGGGGACAGC GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGG AACTCAGGGCCCTGACCAGCGGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTC CAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACTTACTCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCAC CTGAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAACCCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGCT CCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGCT TCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTCAAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAACAACATAAGACCACGCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA
234	17C8	IgG1.3f HC	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCCTGTGACGCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTATTAGTACTAGTGGT AGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACACCTCCAGGGACA ACGCCAAGAAGCTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACACCGGTCAACCGTCTCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGCTCTCCCTGGCACCCCTCTCCAAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAAGCTGACCTGGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAACAACATAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
235	13A3	IgG1.3f HC (без C-концевого К)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTCACTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTFCGATCAGCCACATCGCCGTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCGCGCAGACAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTACTACGCCACCTGGTTC GACCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCTCTCTCAGTAGCACCACAGGGCC CATCGGCTTCCCTTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTCCAGCCACAGCGCC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAAGCTGACCTGGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAACAACATAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAA
236	8B9	IgG1.3f HC (без C-концевого К)	AGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTC CCTCACCTGCACCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCTGCTACTACTGGAACCTGGAT CGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAA GCACCAACTACAAATCTCCCTCAAGAGTFCGAGTCAACATATCAGTAGACCGTC CAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCGCTGCGGACACGGCCGTG TATTAAGTGTGCGAGAGATACTGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAAGGGA CCACGGTCAACCTCTCTCAGTAGCACCAGGGCCCATCGGCTTCCCCCTGGC ACCCCTCCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG GCTGACACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACTACATCTGCAACCTG AATCACAAGCCCAACCAACCAAGGTGGACAAGAGAGTTCAGCCCAAATCTTGTG ACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTG AGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCT GAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGCAAGACCAAGCCGCGGAGGA GCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTGCACCAGGAC TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA CACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAAGCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACATAAGACCAGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC TCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCACAACCATACACGCAGAAGAGCC TCTCCCTGTCCCCGGGTAA
237	8C4	IgG1.3f HC (без C-концевого К)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT CCCTCACCTGCACCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCTGCTACTACTGGAGCTGGAT CCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAA AGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTFCGAGTCAACATATCAGTAGACACGT CCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCGCTGCGGACACGGCCGTG GTATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAAGG ACCAGGTCAACCGTCTCCCTCAGCTAGCACCAGGGCCCATCGGCTCTCCCGCTGG CACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA CGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACTACATCTGCAACCTG

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCACCCTGCCACACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTGCACCAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCC CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAGGGCAGCCCGAGAACCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCATCCCCGGGAGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCCCCGGTTGA
238	17C3	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGA AGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACCTGGGT GCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGT GATAGCATAAATCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTACACCTGGGGGACACA CGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCCGGTACCCTCTCCTCAGTAGCACCAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTTCCAGGACACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGTGCATAAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGTACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGAGAAACAACACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGGCTCTCCCTGTCCCCGGTTGA
239	9F6	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTATTAGTGGTGGTGGT AGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACA ACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCAAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCCGGTACCCTCTCCTCAGTAGCACCAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTTCCAGGACACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGTGCATAAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGTACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGAGAAACAACACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGGCTCTCCCTGTCCCCGGTTGA
240	3G4	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTATTAGTGGTGGTGGT AGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGTGGTCTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCCGGTACCCTCTCCTCAGTAGCACCAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTTCCAGGACACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGTGCATAAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGTACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGAGAAACAACACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGGCTCTCCCTGTCCCCGGTTGA

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCAC CTGAAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCAC GAAGACCTGAGGTCAAGTTCACCTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCT CCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGTC TCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTACAGCTGACCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTGA
241	17C8	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	CAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCATTCATTAGTAGTAGTGGT AGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACAGGACACA ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC TGTGTATTAATGTCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACACGGTCAACCTCTCTCAGTACACCAAGGGCC CATCGGCTCTCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTCCAGCGACAGCGCC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGA GTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCTC CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCACCTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCAAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTGA
242	13A3, 17C3, 3G4	LC	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAG CCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTA CCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG GCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTC TCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAAGCAGTA TGGTAGCTCACCGTACCTTTCGGCCAAAGGGACAGACTGGAGATTAACAGTACG GTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCCTCTGTTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGT ACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCA AAGCAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCT GAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTATG
243	8B9, 8C4, 17C8	LC	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAG CCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTA CCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG GCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTC TCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAAGCAGTA TGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGGCCGAGGGACCAAGGTGGAGATTAACAGTACG GTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCCTCTGTTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGT ACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCA AAGCAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCT GAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTATG
244	9F6 (VK3)	LC	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAG CCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTA CCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG GCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTC TCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAAGCAGTA TGGTAGCTCACCGTCACTTTCGGCCGAGGGACCAAGGTGGAGATTAACAGTACG GTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCCTCTGTTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGT ACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCA AAGCAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCT GAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTATG

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
249	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACGACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTCTCCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCAAGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>
250	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GAACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>
251	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GACGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
252	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGAACACCCAGCCACTGGTTC GACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTCTCCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCCAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCCAGCCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA</p>
253	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGAACACCCAGCCACTGGTTC GACTATGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCCAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCCAGCCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA</p>
254	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGAACACCCAGCCACTGGTTC GACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCCAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCCAGCCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA</p>

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
255	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC	<p>CAGGTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGCTCACTACTGGAACCTGGAT CCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGGA AGCACCACCTACAATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGT CCAAGAACCAGTTCCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGT GTATTACTGTCCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGCGGCCAAGGG ACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTCCCCCTGG CACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCGCCAGCA GCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAAGCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCGCT CAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGCCAGCC TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTGCACCAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCCTCAGCA AGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGT ACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGAGTCCAGGCTCTCT TCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAGAGC CTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>
256	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGTCCTGA GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGTCACAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCATTCAATTAGTGGTGGTGGT AGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGGACA ACGCCAAGAACTCGTGTCTGTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAAGGACCACGGTCAACCTCTCCTCAGTACACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGGTGTCTTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGACCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCAACAAGCCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCAGGTGTACACCTTCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>
257	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC (без C-концевого К)	<p>CAGCTGCAGTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATAT AGTGGGTACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGAGACAC GGCTGTGTATATTTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCTCTCCTCAGCTAGACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGGTGTCTTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGACCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCAACAAGCCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCAGGTGTACACCTTCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACCGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA</p>

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
258	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACTCACCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTTCGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTCTCCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
259	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACGACCCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTTCGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
260	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GAACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTTCGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
261	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GACGTATGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTCTCCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
262	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
263	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GACCTATGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
264	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	CAGTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACCCCAAGCTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATCCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTTCGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCCTACAGTCTCAGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTTCAGCGTCTC ACCGTCTGCACCAAGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCCGCTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACACCGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAAGAGCCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
265	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAAGTGGATCCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAGACCAACTACAATCCCTCCCTCAAGAGTTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTTCCAAGAACCAGTTCCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGG ACCAGGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTTCGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCTGACCGCTGACCGG GCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA GCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCAAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGCCCTGT CAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTTCAGCGTCTCCTCAGCGTCTGCACAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGC AGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT ACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGGACATGGG GAGCCGGAGAACAACATAAGACACCGCTCCCGTGTGGACTCCGACCGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAAGAGGCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
266	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGA GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGGCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCATTTCATTAGTGGTGGTGGT AGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACA ACGCCAAGAATCTCGTGTCTTCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGTGGCCAGCACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTTCGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTACTCTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTTCAGCGTCTC ACCGTCTGCACCAAGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCCGCTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACACCGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAAGAGCCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
267	13A3 (N60Q)	IgG1.3f HC	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTCTCCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCAACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA
268	13A3 (N60S)	IgG1.3f HC	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACTCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCAACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA
269	13A3 (N60A)	IgG1.3f HC	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACGACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCAACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
270	13A3 (D101E)	IgG1.3f HC	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGAACACCCAGCCACTGGTTC GAACCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTCTCCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCCAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCTCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA
271	13A3 (P102V)	IgG1.3f HC	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGAACACCCAGCCACTGGTTC GACTATGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCCAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCTCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA
272	13A3 (P102Y)	IgG1.3f HC	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGAACACCCAGCCACTGGTTC GACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCCAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCTCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAATGA

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
273	13A3 (P102L)	IgG1.3f HC	<p>CAGTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCCTCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGAACACCCAGCAGCTGGTTC GACCTATGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTCTCCTACAGTCTCAG GACTTACTCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAACTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCTCCTTCCCCCAAAACCCAGCACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCCTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCATCCCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCTCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCGCGGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGAGGAGAACAACTACAAGACCCATCCGCTGCG TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTATAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCTGTCCCCGGGTAATGA</p>
274	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC	<p>CAGTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCCTCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGAACACCCAGCAGCTGGTTC GACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTCTCCTACAGTCTCAG GACTTACTCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAACTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCTCCTTCCCCCAAAACCCAGCACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCCTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCATCCCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCTCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCGCGGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGAGGAGAACAACTACAAGACCCATCCGCTGCG TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTATAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCTGTCCCCGGGTAATGA</p>
275	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC	<p>CAGGTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGCTACTACTGGAAGTGGAT CCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATACAGTGGGA AGCACCAACTACAATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAGT CCAAGAACCAGTTCCTCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACCCCTGACCAG GTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAAGG ACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCTGG CACCTCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAG GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCCTCAGGACTCTACTCCTCAGCA GCGTGGTGAACCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACCT GAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGATTGAGCCCAAACTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCTGCCACCTGACCAGCCTGAAGCCGAAGGGGCCCGT CAGTCTTCTCCTTCCCCCAAAACCCAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTCTGACCCAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC CCCATCGAGAAAACCTCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCCAGGTGT ACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTCTATAGCAAGCTCACCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTTCTCCTGTCCCCGGGTAATGA</p>

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
276	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCGAGCCTCTGGATTTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCATTCAATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCAACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAAGCTCGCTGTTCCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTCACTACAGTCTGATGACCTCTGGGGCCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACACGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTCTCCTACAGTCTCAGACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAACGACTACATCTGCAACGTGAATCAACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGCACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAAGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTAAATGA
277	13A3 (N60Q)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	CAGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTCAACATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCGCCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGGGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAACGACTACATCTGCAACGTGAATCAACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGCACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAAGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
278	13A3 (N60S)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	CAGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACTACCCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTCAACATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCGCCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGGGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGACTCTACTCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAACGACTACATCTGCAACGTGAATCAACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGCACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAAGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
279	13A3 (N60A)	IgG1.3f HC (без C-концевого К)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACGACCCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGAACACCGCCACTGGTTC GACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTCTCCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
280	13A3 (D101E)	IgG1.3f HC (без C-концевого К)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGAACACCGCCACTGGTTC GAACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
281	13A3 (P102V)	IgG1.3f HC (без C-концевого К)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGAACACCGCCACTGGTTC GACGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
282	13A3 (P102Y)	IgG1.3f HC (без С-концевого К)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTCTCCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCCAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
283	13A3 (P102L)	IgG1.3f HC (без С-концевого К)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GACTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCCAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
284	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC (без С-концевого К)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAACCCAGGACACCCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
285	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGCTCACTACTGGAACCTGGAT CCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGGA AGCACCACCTACAATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGT CCAAGAACCAGTTCCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGT GTATTACTGTCCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTCTGGGGCCAAAGG ACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCGCCAGCA GCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCGGT CAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGCAACCC TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTGCACCAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGTCTCCAACAAGACCTCCCTCAGCC CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGT ACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGAGTCCCGGCTCCT TCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAGAGC CTCTCCCTGTCCCCGGTGA
286	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGTCCTGA GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTACTACTACATGAGCTGGAT CCGCCAGGTCACAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCATTATTAGTGGTGGTGGT AGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGGACA ACGCCAAGAACTCGTGTCTCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGC TGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAAGGACCACGGTCAACCTCTCCTCAGTACACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGTGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGCCGTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCAGGTGTACACCTTCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGCAATGGGCAGCCGGGAGAACAACTACAAGACCCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTGA
287	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTC ACACGTCCAAGAACCAGTTCCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGAGACAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGAACACCCACTGGTTC GAACCTTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACGTCTCCTCAGCTAGACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGCCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCAGGTGTACACCTTCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGTAAATGA

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
288	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC (без C-концевого K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GAACCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCTCTCCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTCTCCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
289	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GAACCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCTCTCCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTAAATGA
290	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC (без C-концевого K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGT CCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTAT AGTGGGTTACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCACTGGTTC GAACCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCTGGCACCTCTCCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTG AAGCCGAAGGGGCCCGCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCTT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTAAATGA

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
291	13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)	IgG1.3f (T168C) (без C-концевого K)	CAGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATTCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGACAGACGGCTGTGATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGACTACCGCCACTGGTTGAAACCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCTCTCCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCCAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTCTCCCTACAGTCTCAGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAACTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAGCCGAAGGGGCCCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCGCCACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAAGCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTCACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCACTCCAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCTTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGTACCAAGAACAGGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCCGGTGAGTGGGAGACCAATGGGAGCCCGGAGAACAACATAACAAGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTGA
292	13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)	IgG1.3f HC с сигнальным белком (подчеркнут)	MRWIFFLLCLAGRALAQLQLQESGPGPLVKPSETLSLTCVTSVGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWQGTLVTVSSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCKDTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNNHYTQKLSLSLSPG*
293	13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)	IgG1.3f HC (без C-концевого K) с сигнальным белком (подчеркнут)	MRWIFFLLCLAGRALAQLQLQESGPGPLVKPSETLSLTCVTSVGGSISSRSYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWQGTLVTVSSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCKDTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNNHYTQKLSLSLSPG*
294	13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)	IgG1.3f HC с сигнальным белком (подчеркнут)	ATGAGGGCTTGGATCTTCTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGAGAGCGCTCGCACAGCTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCGACGCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTCACCATATCCGTTGACAGTCCAAAGAACCGTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGAGACACGGTGTGATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGAACCTGACCGCCACTGGTTCGAACCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCTCTCCCTCAGCTAGCACCAAGCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCCAGCGGCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGAGTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAAGACCTGAGGTTCAAGTTCAGTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTCACCCTCTGCACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCAATCGAGAAAACCTTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCAGAACACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCCGGAGAACAACATAACAAGCCACCGCTCCCGTGTGGAATCCCGAGCGTCCCTGCTGCTCTGCCTGGCCGGGAGAGCGCTCGCACAGCTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCGACGCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTCACCATATCCGTTGACAGTCCAAAGAACCGTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGAGACACGGTGTGATTATTGTGCGACAGGGGGCCCTACGGTGAACCTGACCGCCACTGGTTCGAACCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCTCTCCCTCAGCTAGCACCAAGCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCCAGCGGCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGAGTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAAGACCTGAGGTTCAAGTTCAGTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTCACCCTCTGCACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCAATCGAGAAAACCTTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCAGAACACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCCGGAGAACAACATAACAAGCCACCGCTCCCGTGTGGAATCCCGAGCGTCCCTGCTGCTCTGCCTGGCCGGGAGAGCGCTCGCACAGCTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCGACGCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTCACCATATCCGTTGACAGTCCAAAGAACCGTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGAGACACGGCTCCCAAGAACCGTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGAGACACGGCT
295	13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)	IgG1.3f HC (без C-концевого K) с сигнальным белком (подчеркнут)	ATGAGGGCTTGGATCTTCTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGAGAGCGCTCGCACAGCTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCGACGCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTTCGAGTCACCATATCCGTTGACAGTCCAAAGAACCGTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGAGACACGGCTCCCAAGAACCGTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGAGACACGGCT

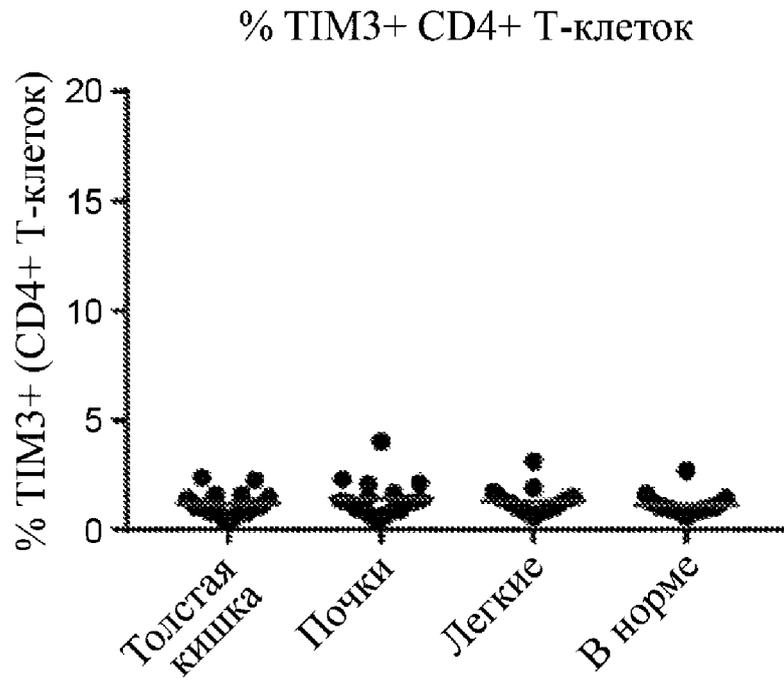
SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
			GTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAAC CCTGGGGCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATC GGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAG GCGCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCGAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGC CGAAGGGGGCCCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATG ATCTCCCGACCCCTGAGGTACACATGCGTGGTGGTGGAGTGGAGCAGCAAGACC CTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACC GTCTGCACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACA AAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCTCTCCAAGCAAGGGCAGCCCGG AGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACT ACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCGGGTTGA
296	13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)	IgG1.3f HC (T168C) с сигнальной последовательно стью (подчеркнута)	ATGAGGGCTTGGATCTTCTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGAGAGCGCTCGCACAGC TGCAGCTGCAGGAGTCCGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGG ATTCCGACAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTG GGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCAAGTCAACATATCCGTTGACAC GTCCAAGAACCAGTCTCCTTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCGCGGACAGACGGCT GTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAAC CCTGGGGCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATC GGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGGGCCCTG GGTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAG GCGCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGACAAGAGAGTTG CGAAGGGGGCCCGTCAAGTCTTCTTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATG ATCTCCCGACCCCTGAGGTACACATGCGTGGTGGTGGAGTGGAGCCAGCAAGACC CTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACC GTCTGCACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACA AAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCTCTCCAAGCAAGGGCAGCCCGG AGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACT ACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCGGGTAAATGA
297	13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)	IgG1.3f HC (T168C) (без С- концевого К) с сигнальной последовательно стью (подчеркнута)	ATGAGGGCTTGGATCTTCTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGAGAGCGCTCGCACAGC TGCAGCTGCAGGAGTCCGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGG ATTCCGACAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTG GGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCAAGTCAACATATCCGTTGACAC GTCCAAGAACCAGTCTCCTTGAAGCTGAGCTCTGTGACCCGCGGACAGACGGCT GTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAAC CCTGGGGCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATC GGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGGGCCCTG GGTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAG GCGCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCAGCACCTGAAGC CGAAGGGGGCCCGTCAAGTCTTCTTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATG ATCTCCCGACCCCTGAGGTACACATGCGTGGTGGTGGAGTGGAGCCAGCAAGACC CTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACC GTCTGCACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACA AAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCTCTCCAAGCAAGGGCAGCCCGG AGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACT ACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCGGGTAAATGA
298	13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)	LC с сигнальной последовательно	MRWIFFLLCLAGRALAEIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQ SSPIFFGQTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ

SEQ ID	Антитело	Описание	Последовательности
		стью (подчеркнута)	WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC*
299	13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)	LC с сигнальной последовательно стью (подчеркнута)	ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGCCGAAA TTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCA CTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCTCAC CATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGT AGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAACGTACGGTGG CTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC TGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGC AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACAAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG

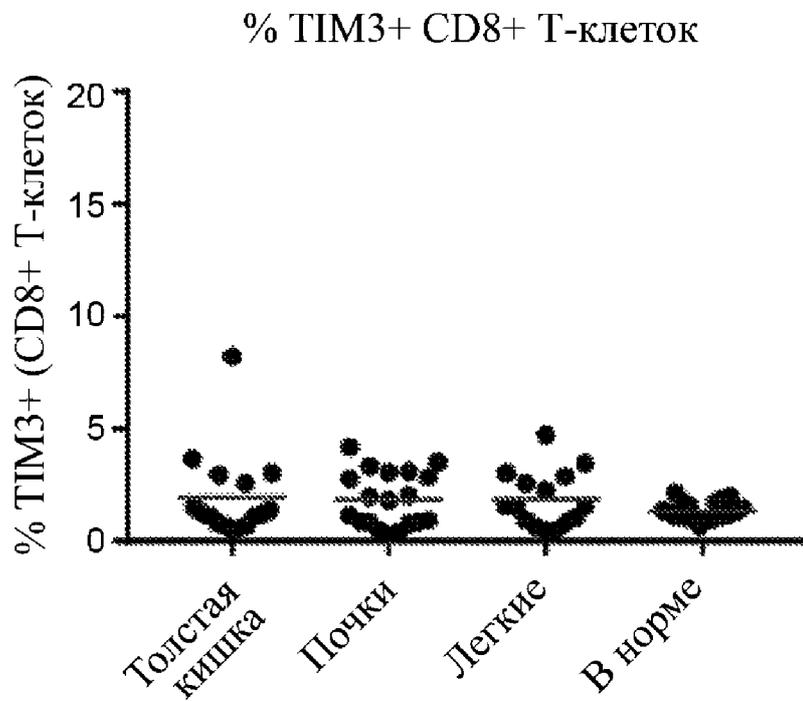
Настоящая заявка PCT испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/551,137, поданной 28 августа 2017 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

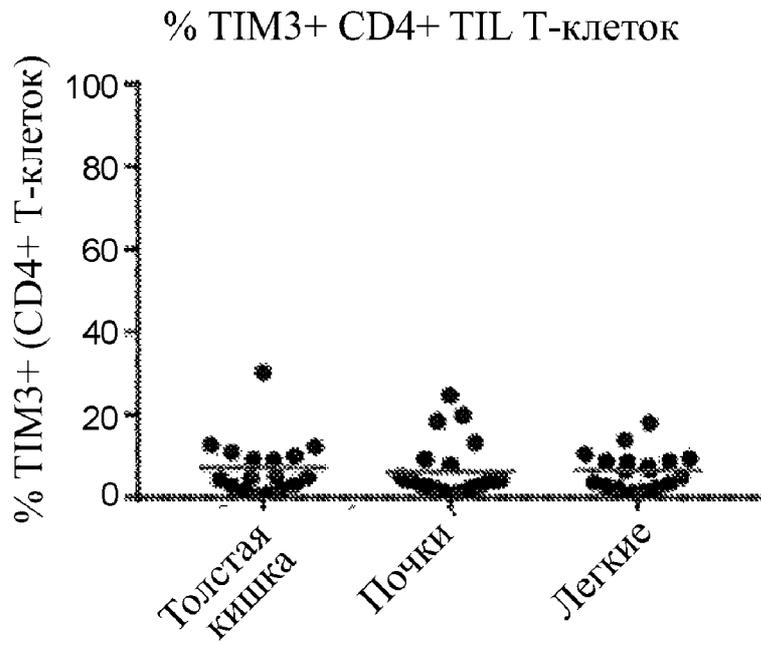
1. Способ *in vitro*, как описано в Примерах, для определения того, будет ли пациент, имеющий рак, отвечать на лечение антагонистом TIM-3, включающий определение процентного содержания дендритных клеток, макрофагов и естественных клеток-киллеров (NK), которые являются TIM-3 позитивными TIL пациента.



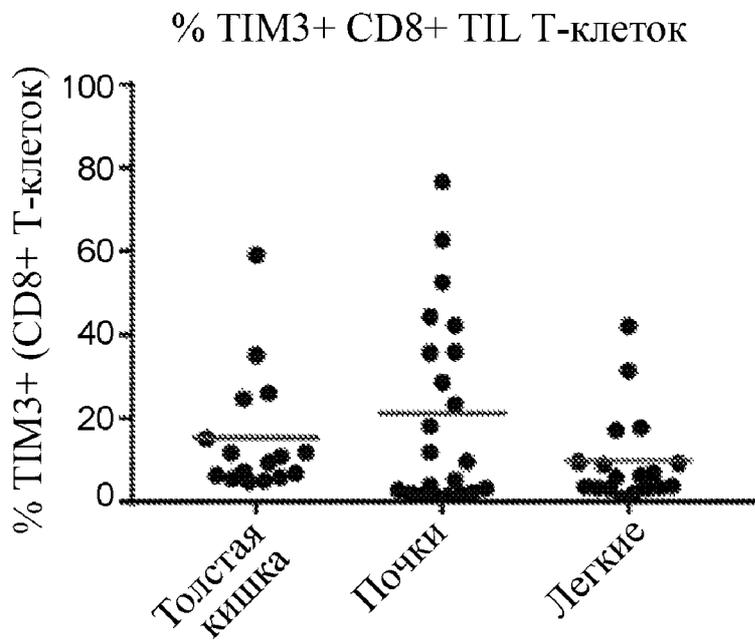
Фиг. 1А



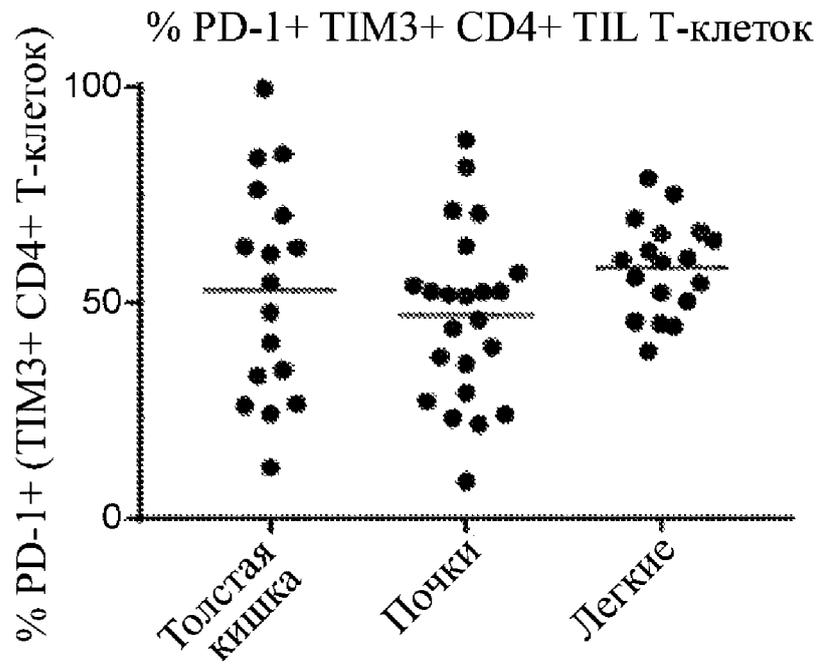
Фиг. 1В



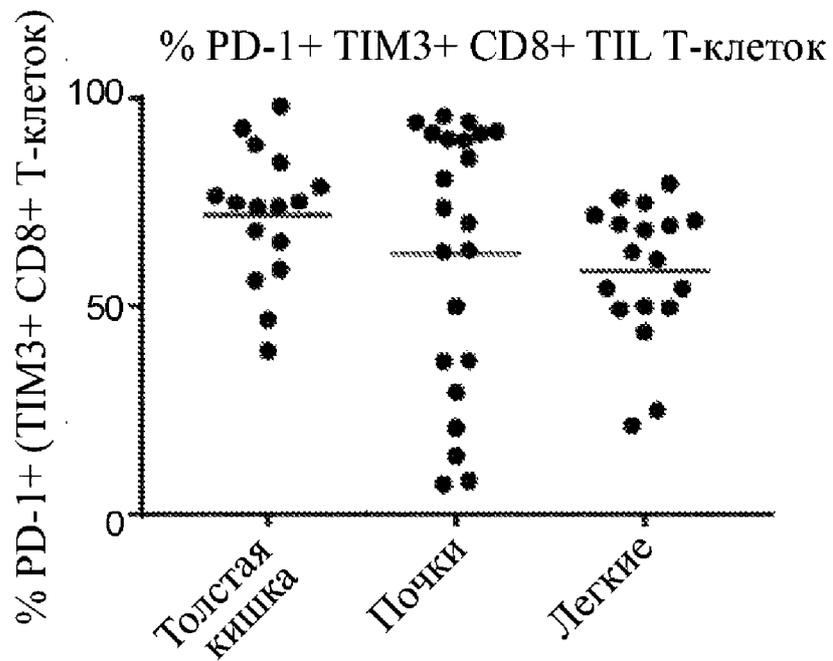
Фиг. 2А



Фиг. 2В

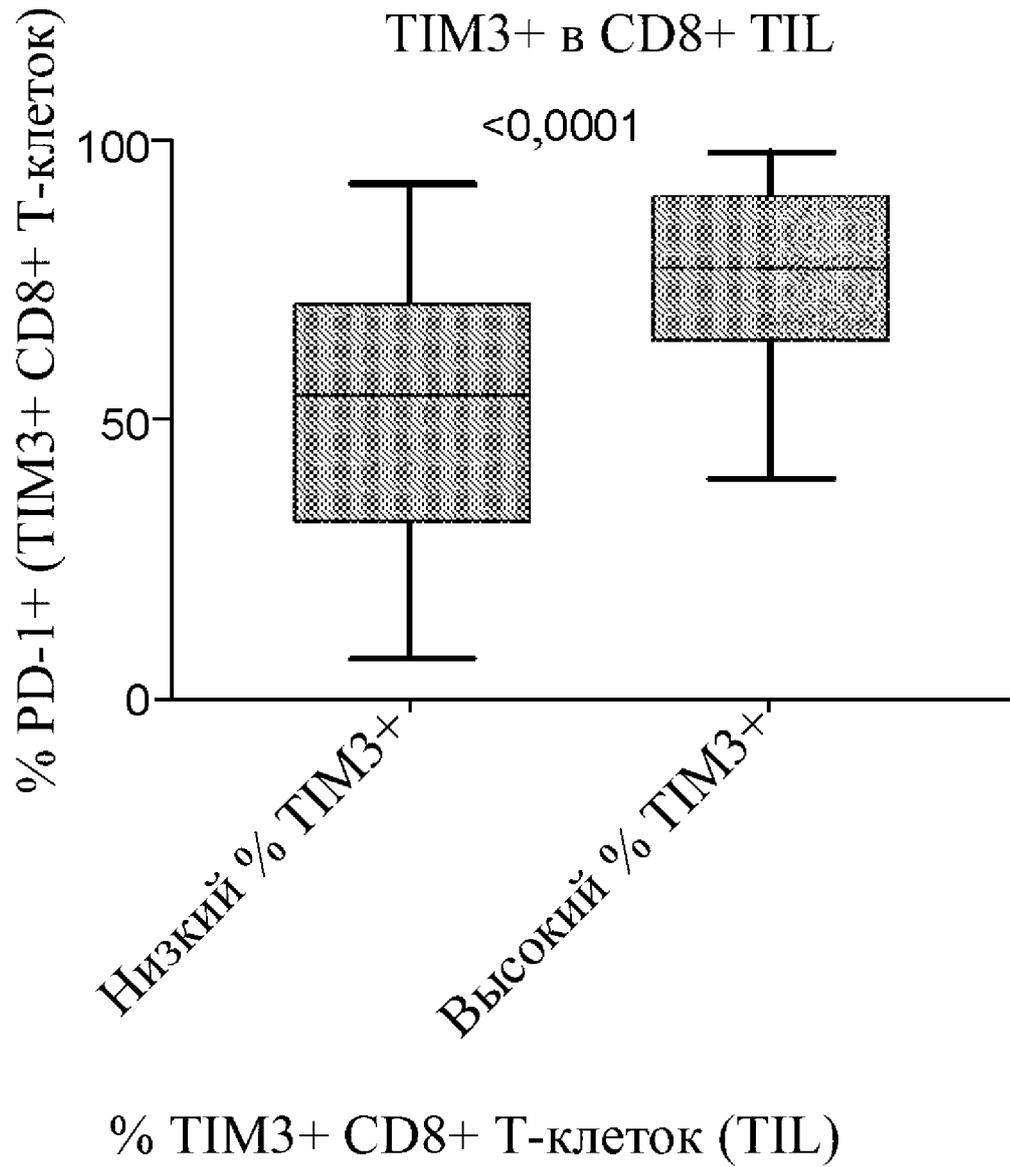


Фиг. 2С



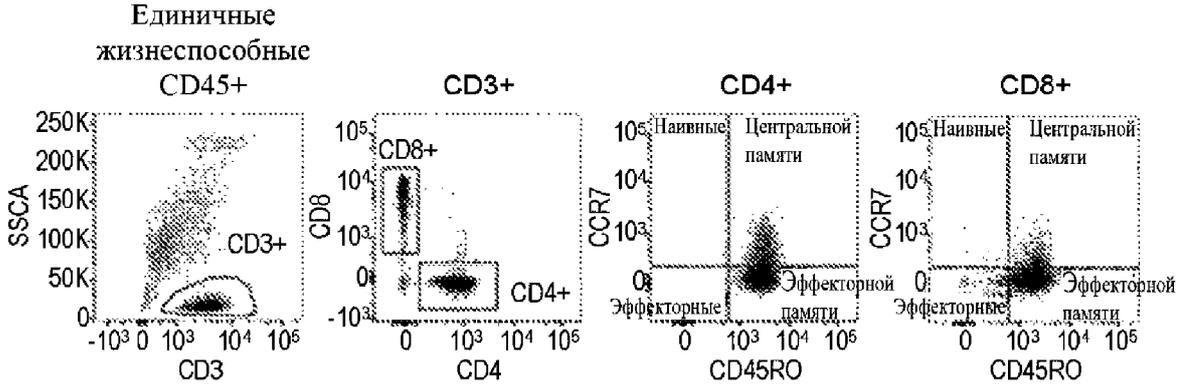
Фиг. 2D

Коэкпрессия PD-1+ и
TIM3+ в CD8+ TIL

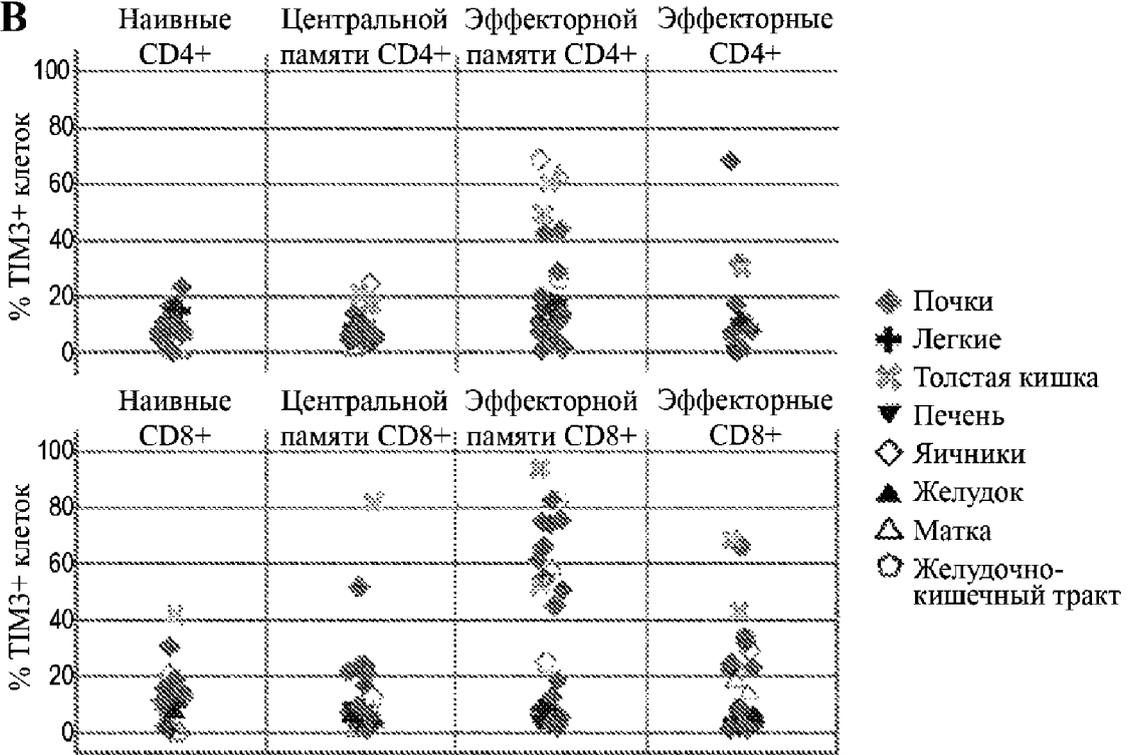


Фиг. 2E

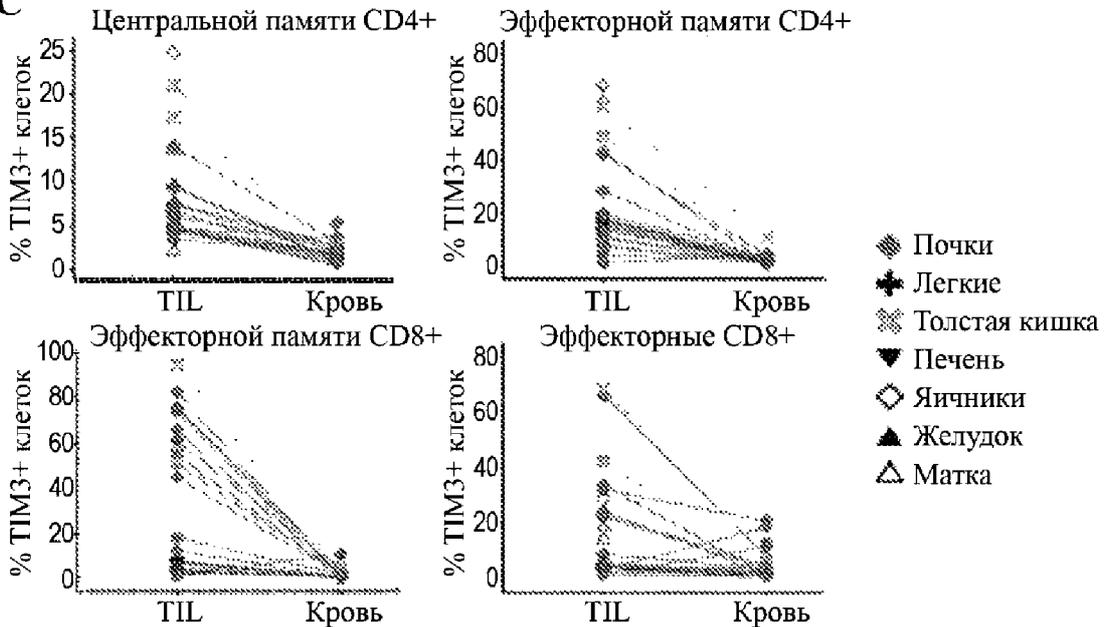
Фиг. 3А



Фиг. 3В

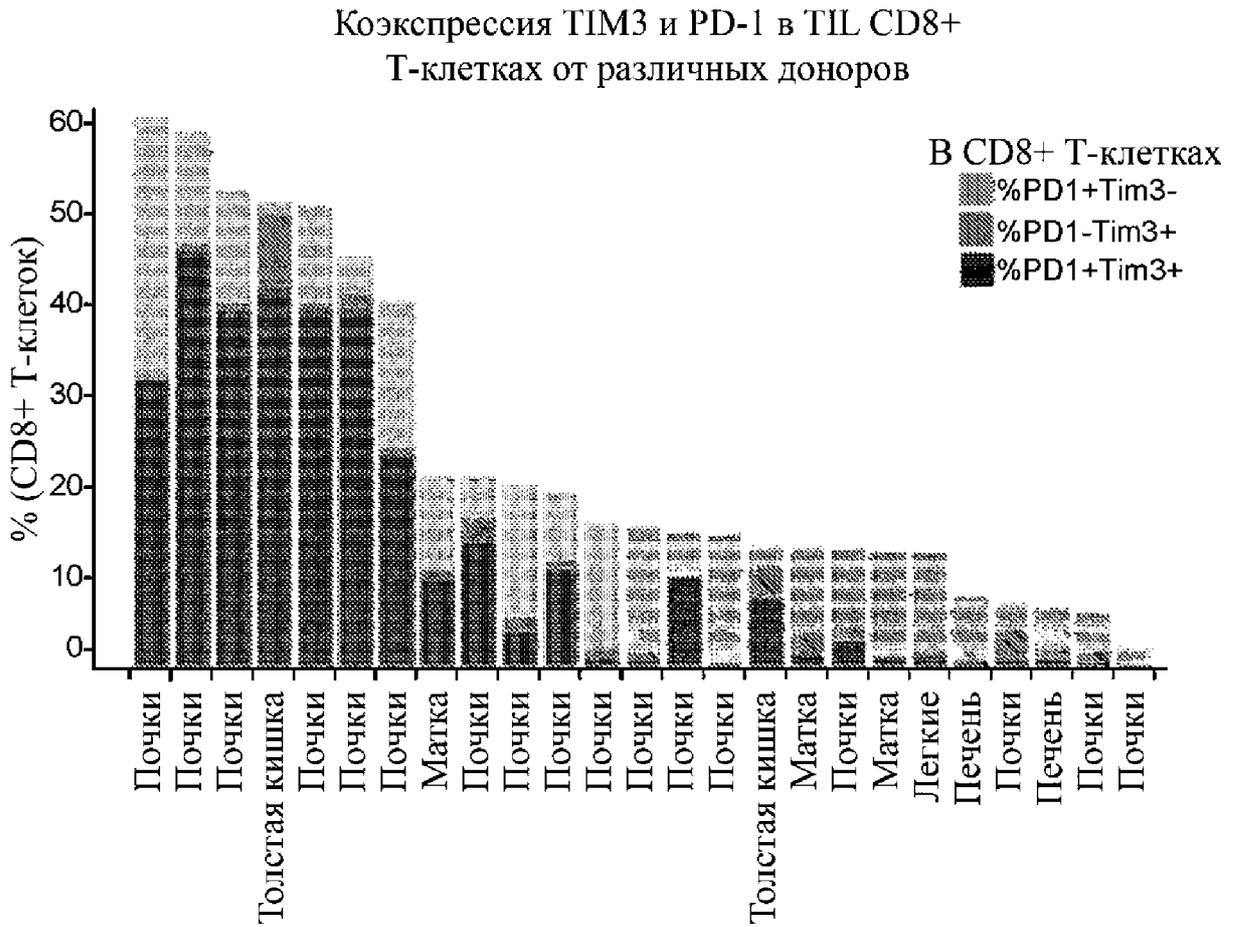


Фиг. 3С

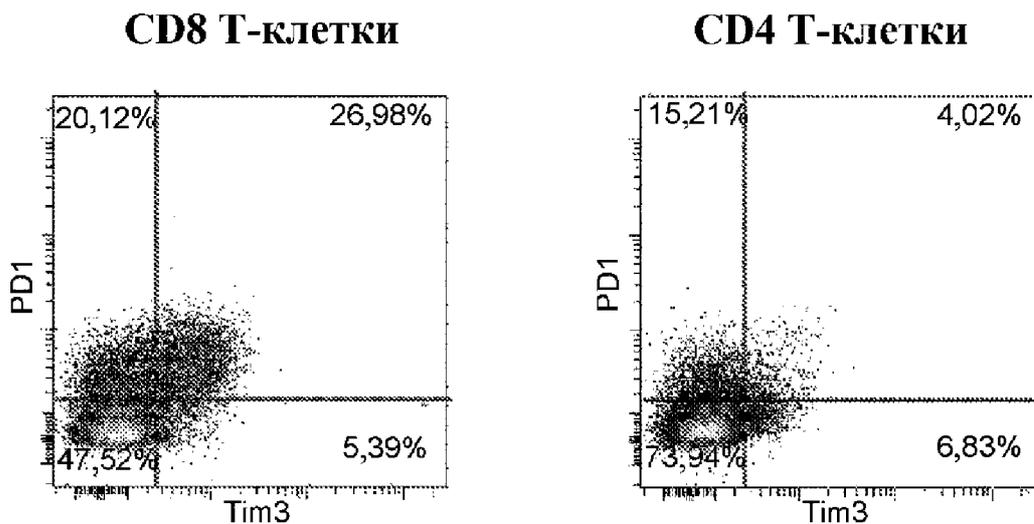


ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

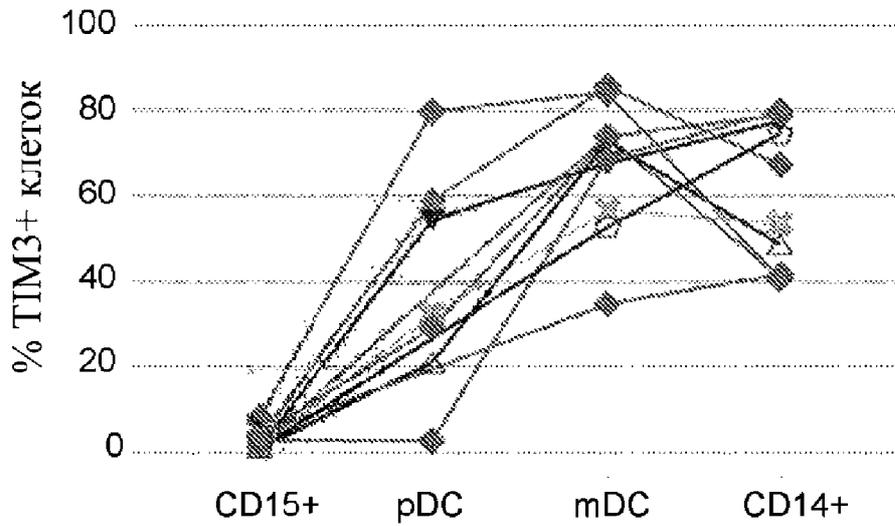
Фиг. 4А



Фиг. 4В

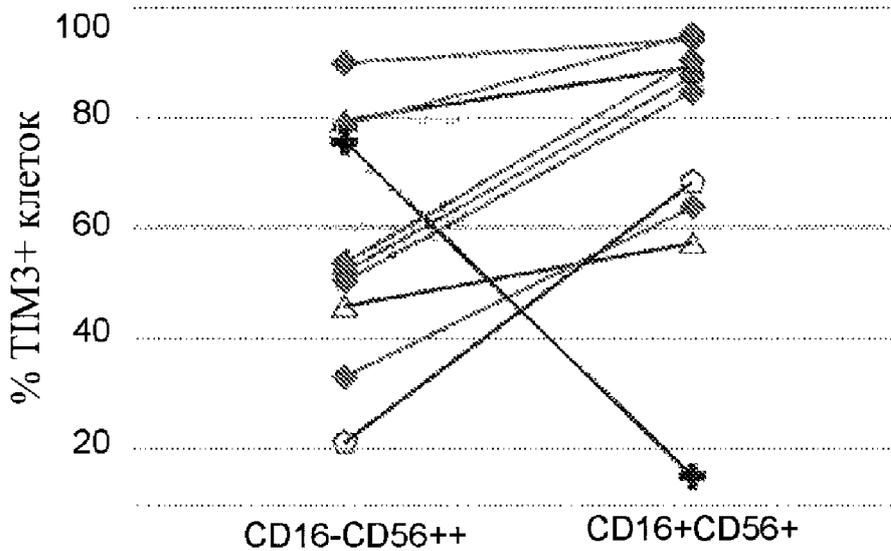


Частоты TIM3+ субпопуляций
миелоидных клеток в TIL



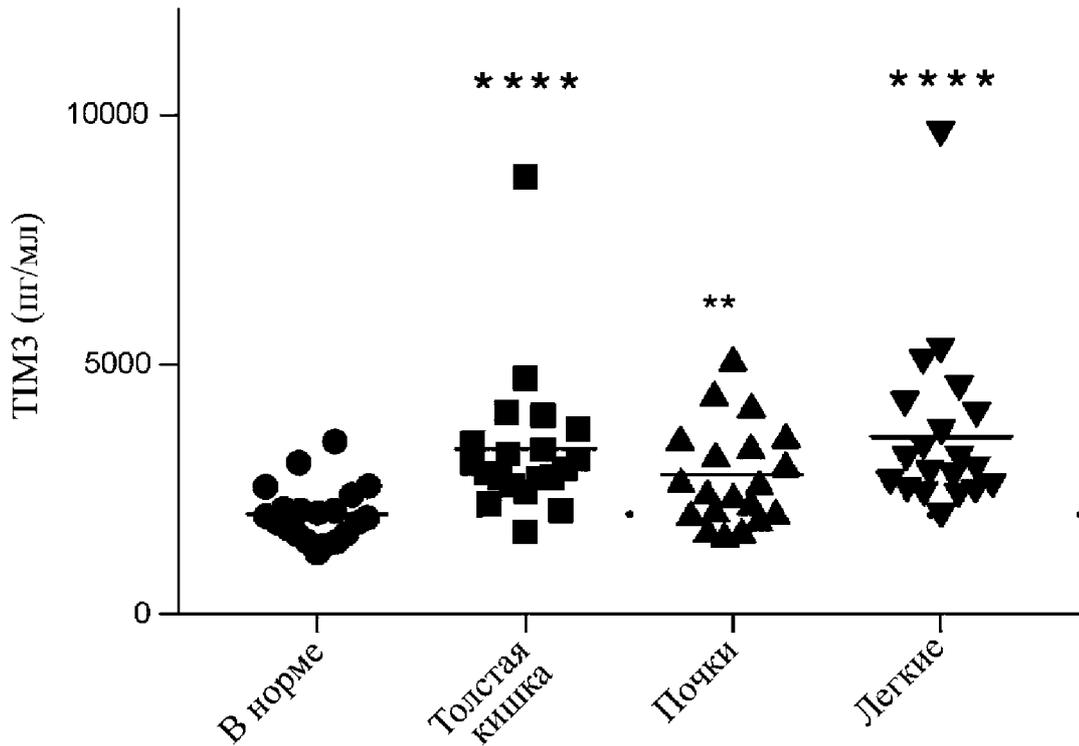
Фиг. 5А

Частоты TIM3+ субпопуляций
NK-клеток в TIL



Фиг. 5В

Фиг. 6А



Фиг. 6В

