(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0078626
(43) 공개일자 2025년06월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07K 16/28* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
*A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07K 16/2803* (2013.01)
*A61P 35/00* (2018.01)
(21) 출원번호 10-2025-7017108(분할)
(22) 출원일자(국제) 2019년01월11일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2020-7022936
원출원일자(국제) 2019년01월11일
심사청구일자 2022년01월11일
(85) 번역문제출일자 2025년05월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/013246
(87) 국제공개번호 WO 2019/140229
국제공개일자 2019년07월18일
(30) 우선권주장
62/616,723 2018년01월12일 미국(US)

(71) 출원인
**브리스톨-마이어스 스퀴 컴퍼니**
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스톤, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
**쉐비에, 샤오 민**
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700
**셀비, 마크 제이.**
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**양영준, 이귀동**

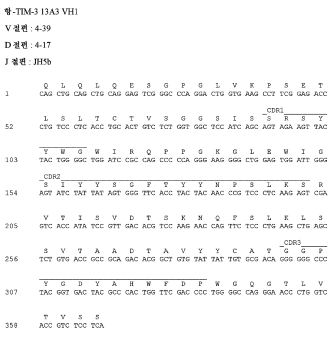
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **TIM3에 대한 항체 및 그의 용도**

## (57) 요 약

T-세포 이뮤노글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3 (TIM3) 단백질에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다. 치료적 적용, 예컨대 암의 치료에서의 이들 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 용도가 또한 제공된다. 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 생산하는 세포, 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 중쇄 및/또는 경쇄 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 중쇄 및/또는 경쇄 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터가 추가로 제공된다.

## 대 표 도



(52) CPC특허분류
*A61K 2039/505* (2013.01)
*C07K 2317/33* (2013.01)
*C07K 2317/55* (2013.01)
*C07K 2317/76* (2013.01)
*C07K 2317/92* (2013.01)
(72) 발명자
**한, 미셸 민후아**
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700
**비, 크리스틴**
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700
**뎅, 앤디 엑스.**
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700
**췬타라파이, 아난**
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700
**드보, 브리기테**
미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 덜루스 서클 320
**리, 후이밍**
미국 02420 매사추세츠주 렉싱턴 그로브 스트리트 91
**세퍼드, 폴 오.**
미국 98252 워싱턴주 그라니테 팔스 278번 드라이브 노스이스트 13532
**코먼, 알란 제이.**
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700
**아르도렐, 다니엘 에프.**
미국 98077 워싱턴주 우딘빌 201번 애비뉴 노스이스트 19010
**데야노바, 에카테리나**
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
**후앙, 리처드**
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
**첸, 궈동**
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
**쿠네, 미셸**
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700
**트롱, 홍-안**
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

용도.

## 발명의 설명

### 기 술 분 야

[0001] EFS-웹을 통해 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 참조

[0002] 본 출원과 함께 출원된 ASCII 텍스트 파일 (파일명: 3338_098PC01_SequenceListing.txt; 크기: 912,981 바이트; 및 생성일: 2019년 1월 11일)의 전자적으로 제출된 서열 목록의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

### 배 경 기 술

[0003] A형 간염 바이러스 세포 수용체 2 (HAVCR2)로도 공지된 T-세포 이뮤노글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3 (TIM3)은 면역 반응의 주요 조절제로서 기능하는 유형-I 막횡단 단백질이다. TIM3은 활성화된 IFN-γ 생산 T 세포 (예를 들어, 유형 1 헬퍼 $CD4^+$ T 세포 및 세포독성 $CD8^+$ T 세포) 상에서 처음 확인되었고, 갈렉틴-9에 결합한 후 T 세포 사멸 또는 소진을 유도하는 것으로 제시되었다. 보다 최근의 연구는 TIM3 발현이 또한 많은 선천성 면역 세포 (예를 들어, 대식세포, 단핵구, 수지상 세포, 비만 세포 및 자연 킬러 세포)의 활성을 조절하는데 있어서 중요하다는 것을 나타냈다. 문헌 [Han G et al., Front Immunol. 4: 449 (2013)]을 참조한다.

[0004] 많은 억제 수용체 (예를 들어, PD-1 및 CTLA-4)와 마찬가지로, TIM3 발현은 암을 포함한 많은 유형의 만성 질환과 연관되었다. $TIM3^+$ T 세포는 진행성 흑색종, 비소세포 폐암 또는 여포성 B-세포 비-호지킨 림프종을 갖는 환자에서 검출되었다. 그리고 $TIM3^+$ 조절 T 세포의 존재는 폐암 진행의 유효 지표로서 기재되었다. 문헌 [Anderson AC. Cancer Immunol Res. 2: 393-8 (2014)]을 참조한다.

[0005] TIM3에 대한 여러 잠재적 리간드가 확인되었다: 갈렉틴-9, HMGB1, 세마포린-4A, CEACAM-1, ILT-4 및 포스파티딜세린 (PtdSer 또는 PS). PS는 중요한 세포 막 성분이고, 정상적으로는 세포 막의 내부 소엽에 국재화되어 있다. 그러나 세포가 아폽토시스를 겪음에 따라, PS는 재분포되고, 외막에 노출된다. 이러한 재분포는 또한 많은 종양 세포주에서 관찰된다. 문헌 [Riedl S et al., Biochim Biophys Acta. 1808: 2638-2645 (2011)]을 참조한다. TIM3의 PS에 대한 결합은 식세포작용 및 교차-제시에 중요할 수 있다. 문헌 [Nakayama M et al., Blood. 113: 3821-30 (2009)]을 참조한다.

[0006] 연구는 TIM3과 억제 수용체 PD-1 사이의 밀접한 관계를 제시하였다. 예를 들어, 많은 종양-특이적 T 세포는 PD-1 및 TIM3 둘 다를 발현하고, 이들 T 세포는 PD-1만 또는 TIM3만을 발현하는 T 세포와 비교하여 더 기능장애성인 것으로 제시되었다. 문헌 [Fourcade J et al., J Exp Med. 207: 2175-2186 (2010)]을 참조한다.

[0007] 따라서, TIM3을 표적화하는 작용제 및 이러한 작용제를 사용하는 방법은 새로운 암 면역요법을 설계하고 전통적인 암 면역요법을 개선시키는데 매우 바람직하다.

### 발명의 내용

[0008] 인간 T-세포 이뮤노글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3 (TIM3)에 특이적으로 결합하고 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 단리된 항체, 예컨대 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 특히 인간 (예를 들어, 모노클로날) 항체 ("항-TIM3 항체")가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 중쇄 CDR3은 서열식별번호(SEQ ID NO): 414 또는 서열식별번호: 416을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중쇄 CDR1은 서열식별번호: 45를 포함한다. 일부 실시양태에서, 중쇄 CDR2는 서열식별번호: 413 또는 서열식별번호: 415를 포함한다. 일부 실시양태에서, 경쇄 CDR1은 서열식별번호: 64를 포함한다. 일부 실시양태에서, 경쇄 CDR2는 서열식별번호: 66을 포함한다. 일부 실시양태에서, 경쇄 CDR3은 서열식별번호: 69, 서열식별번호: 68 또는 서

열식별번호: 419를 포함한다.

[0009] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하며, 여기서

[0010] (a) 중쇄 CDR1은 서열식별번호: 45를 포함하고;

[0011] (b) 중쇄 CDR2는 서열식별번호: 413 또는 서열식별번호: 415를 포함하고;

[0012] (c) 중쇄 CDR3은 서열식별번호: 414 또는 서열식별번호: 416을 포함하고;

[0013] (d) 경쇄 CDR1은 서열식별번호: 64를 포함하고;

[0014] (e) 경쇄 CDR2는 서열식별번호: 66을 포함하고;

[0015] (f) 경쇄 CDR3은 서열식별번호: 69, 서열식별번호: 68 또는 서열식별번호: 419를 포함한다.

[0016] 일부 실시양태에서, (a) 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 45, 413 및 414를 포함하고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66 및 69를 포함하거나; (b) 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 45, 415 및 416을 포함하고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66 및 68을 포함하거나; 또는 (c) 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 45, 415 및 416을 포함하고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66 및 419를 포함한다.

[0017] 일부 실시양태에서, 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 45, 413 및 414를 포함하고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66 및 69를 포함한다. 일부 실시양태에서, 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 45, 415 및 416을 포함하고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66 및 68을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 45, 415 및 416을 포함하고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66 및 419를 포함한다.

[0018] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하며, 여기서 VH는 서열식별번호: 410에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 약 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0019] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하며, 여기서 VL은 서열식별번호: 411에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 약 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0020] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하며, 여기서 VL은 서열식별번호: 412에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 약 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0021] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 하기를 포함하는 참조 항체와 TIM3에의 결합에 대해 교차-경쟁한다:

[0022] (a) 서열식별번호: 410을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 417을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0023] (b) 서열식별번호: 411을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 60을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0024] (c) 서열식별번호: 411을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 418을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL); 또는

[0025] (d) 서열식별번호: 412를 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 60을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL).

[0026] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 하기를 포함한다:

[0027] (a) 서열식별번호: 410을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)의 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 서열식별번호: 417을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)의 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0028] (b) 서열식별번호: 411을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)의 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 서열식별번호: 60을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)의 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0029] (c) 서열식별번호: 411을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)의 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 서열식별번호: 418을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)의 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3; 또는

[0030] (d) 서열식별번호: 412를 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)의 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 서열식별번호: 60을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)의 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3.

[0031] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 HDX에 의해 결정 시, 하기를 포함하는 참조 항체와 동일한 에피토프에 결합한다:

[0032] (a) 서열식별번호: 410을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 417을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0033] (b) 서열식별번호: 411을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 60을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0034] (c) 서열식별번호: 411을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 418을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL); 또는

[0035] (d) 서열식별번호: 412를 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 60을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL).

[0036] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 하기를 포함한다:

[0037] (a) 서열식별번호: 410을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)의 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 서열식별번호: 417을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)의 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0038] (b) 서열식별번호: 411을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)의 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 서열식별번호: 60을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)의 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0039] (c) 서열식별번호: 411을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)의 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 서열식별번호: 418을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)의 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3; 또는

[0040] (d) 서열식별번호: 412를 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)의 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 서열식별번호: 60을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)의 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3.

[0041] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 VH 및 VL을 포함하며, 여기서 VH는 서열식별번호: 410을 포함하고, VL은 서열식별번호: 417을 포함한다. 일부 실시양태에서, VH는 서열식별번호: 411을 포함하고, VL은 서열식별번호: 60을 포함한다. 일부 실시양태에서, VH는 서열식별번호: 411을 포함하고, VL은 서열식별번호: 418을 포함한다. 일부 실시양태에서, VH는 서열식별번호: 412를 포함하고, VL은 서열식별번호: 60을 포함한다.

[0042] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항-TIM3 항체는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하며, 여기서 (a) 중쇄 CDR1은 서열식별번호: 469를 포함하고; (b) 중쇄 CDR2는 서열식별번호: 470을 포함하고; (c) 중쇄 CDR3은 서열식별번호: 471을 포함한다. 특정 실시양태에서, (a) 경쇄 CDR1은 서열식별번호: 472를 포함하고; (b) 경쇄 CDR2는 서열식별번호: 473을 포함하고; (c) 경쇄 CDR3은 서열식별번호: 474를 포함한다.

[0043] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하며, 여기서 (a) VH는 서열식별번호: 449 또는 서열식별번호: 456을 포함하고; (b) VL은 서열식별번호: 450을 포함한다.

[0044] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 및 그의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 IgG1 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 무이펙터 IgG1 Fc를 포함한다.

[0045] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 하기를 포함한다:

[0046] (a1) 각각 서열식별번호: 386 (또는 387) 및 408을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0047] (a2) 각각 서열식별번호: 388 (또는 389) 및 408을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0048] (a3) 각각 서열식별번호: 390 (또는 391) 및 408을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0049] (a4) 각각 서열식별번호: 392 (또는 393) 및 408을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0050] (b1) 각각 서열식별번호: 394 (또는 395) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0051] (b2) 각각 서열식별번호: 394 (또는 395) 및 409를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0052] (b3) 각각 서열식별번호: 396 (또는 397) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0053] (b4) 각각 서열식별번호: 398 (또는 399) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0054] (b5) 각각 서열식별번호: 400 (또는 401) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0055] (b6) 각각 서열식별번호: 402 (또는 403) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0056] (b7) 각각 서열식별번호: 404 (또는 405) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0057] (b8) 각각 서열식별번호: 406 (또는 407) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0058] (c1) 각각 서열식별번호: 451 (또는 461) 및 453을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0059] (c2) 각각 서열식별번호: 452 (또는 462) 및 453을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0060] (d1) 각각 서열식별번호: 457 (또는 465) 및 453을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열; 또는

[0061] (d2) 각각 서열식별번호: 458 (또는 466) 및 453을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열.

[0062] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 하기 특성 중 1개 이상을 갖는다:

[0063] (1) 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 측정 시, 예를 들어 1 μg/mL 이하 (예를 들어, 0.01 μg/mL 내지 0.05 μg/mL)의 $EC_{50}$으로 막 결합된 인간 TIM3에 결합함;

[0064] (2) 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 측정 시, 막 결합된 시노 TIM3에 결합함;

[0065] (3) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $5x10^{-8}$ M, $2x10^{-8}$ M, $10^{-8}$ M 또는 $5x10^{-9}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-IgV에 결합함;

[0066] (4) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $10^{-7}$ M, $2x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-IgV에 결합함;

[0067] (5) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $5x10^{-7}$ M, $2x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 시노TIM3-ECD에 결합함;

[0068] (6) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $8x10^{-8}$ M, $5x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-ECD에 결합함;

[0069] (7) TIM3-발현 T 세포 (예를 들어, Th1 세포 또는 TIL)의 증진된 증식에 의해 입증된 바와 같이, T 세포 활성화를 유도하거나 증진시킴 (예를 들어, TIM3의 억제 효과를 차단하거나 감소시킴으로써); 및/또는

[0070] (8) 14H7, 23B3, 13A3, TIM3.7, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17, TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24, TIM3.25, 17C3, 9F6, TIM3.7, 3G4 및 17C8 중 어느 하나의 VH 및 VL을 포함하는 항체와 인간 TIM3에의 결합에 대해 어느 한 방향으로 또는 양 방향으로 경쟁함.

[0071] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 (i) 각각 서열식별번호: 45, 415 및 416을 포함하는 VH CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 64, 66 및 68을 포함하는 VL CDR1, CDR2 및 CDR3; 또는 (ii) 서열식별번호: 412를 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60을 포함하는 VL을 포함하며; 여기서 항체는 $5x10^{-9}$ M 이하의 $K_D$로 인간 TIM3-IgV에 결합하고/거나; $10^{-7}$ M 이하의 $K_D$로 시노 TIM3-IgV에 결합하고/거나; $5x10^{-6}$M 이하의 $K_D$로 시노 TIM3-ECD에 결합한다.

[0072] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 (i) 각각 서열식별번호: 45, 413 및 414를 포함하는 VH CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 64, 66 및 69를 포함하는 VL CDR1, CDR2 및 CDR3; 또는 (ii) 서열식별번호: 410을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 417을 포함하는 VL을 포함하며; 여기서 항체는 $5x10^{-8}$ M 이하의 $K_D$로 인간 TIM3-

IgV에 결합하고/거나; $5x10^{-9}$ M 이하의 $K_D$로 시노 TIM3-IgV에 결합하고/거나; $5x10^{-9}$M 이하의 $K_D$로 시노 TIM3-ECD에 결합한다.

[0073] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항-TIM3 항체의 중쇄는 C-말단 리신을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항-TIM3 항체의 중쇄는 C-말단 리신을 포함하지 않는다.

[0074] 제2 결합 특이성을 갖는 분자에 연결된 본 개시내용의 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 포함하는 이중특이적 분자가 본원에 제공된다.

[0075] 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 VH 및/또는 VL을 코딩하는 핵산, 핵산을 포함하는 발현 벡터, 및 발현 벡터로 형질전환된 세포가 본원에 제공된다.

[0076] 작용제에 연결된 본원에 기재된 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 포함하는 면역접합체가 본원에 제공된다.

[0077] 본원에 기재된 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체 및 담체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 본원에 기재된 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체 및 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트가 또한 본원에 제공된다.

[0078] 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 세포에서 발현시키고, 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 세포로부터 단리하는 것을 포함하는, 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 제조하는 방법이 본원에 제공된다.

[0079] T 세포를 본원에 기재된 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 및 면역접합체와 접촉시켜 항원-특이적 T 세포 반응이 자극되도록 하는 (예를 들어, 세포, 예를 들어 T 세포 상의 TIM3의 음성 효과를 억제함으로써) 것을 포함하는, 항원-특이적 T 세포 반응을 자극하는 방법이 본원에 제공된다.

[0080] 세포, 예를 들어 이펙터 T 세포를 본원에 기재된 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체 및 CD3과 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 이펙터 T 세포는 활성화되거나 공동-자극되는 (예를 들어 세포, 예를 들어 T 세포 상의 TIM3의 음성 효과를 억제함으로써) 것인, T 세포, 예를 들어 이펙터 T 세포 (예를 들어, Th1 세포)를 활성화시키거나 공동-자극하는 방법이 본원에 제공된다.

[0081] T 세포를 유효량의 본원에 기재된 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체와 접촉시키는 것을 포함하는, T 세포, 예를 들어 Th1 세포 또는 TIL에서의 IFN-γ 생산 및/또는 이들 세포의 증식을 증가시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0082] 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체를 투여하여 T 세포로부터의 IFN-γ 생산을 증가시키는 것을 포함하는, 대상체에서 T 세포에서의 IFN-γ 생산을 증가시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0083] 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 투여하여 TIL이 증식하거나 시토카인, 예를 들어 IFN-γ를 분비하도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 TIL 활성을 자극하는 방법이 본원에 제공된다.

[0084] 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 NK 세포를 자극하고/거나 (예를 들어, NK 세포 세포독성 활성을 증가시킴으로써) 대식세포 또는 다른 항원 제시 세포를 자극하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 TIM3 항체와 접촉된 항원 제시 세포에 의한 IL-12 분비를 증가시킬 수 있다.

[0085] 대상체에게 본원에 기재된 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체를 투여하여 대상체에서 면역 반응이 자극되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 종양을 갖고, 종양에 대한 면역 반응이 자극된다.

[0086] 대상체에게 본원에 기재된 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체를 투여하여 대상체에서 종양의 성장이 억제되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양의 성장을 억제하거나 종양의 크기를 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0087] 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체를 투여하여 암을 치료하는 것을 포함하는, 예를 들어 면역요법에 의해 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 방광암, 유

방암, 자궁암/자궁경부암, 난소암, 전립선암, 고환암, 식도암, 위장암, 췌장암, 결장직장암, 결장암, 신장암, 두경부암, 폐암, 위암, 배세포암, 골암, 간암, 갑상선암, 피부암, 중추 신경계의 신생물, 림프종, 백혈병, 골수종, 육종, 바이러스-관련 암 및 그의 임의의 조합. 일부 실시양태에서, 암은 전이성 암, 불응성 암 또는 재발성 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 콜드 종양이다.

[0088] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 항-TIM3 항체와 함께 1종 이상의 추가의 치료제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 항-LAG-3 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-GITR 항체 및/또는 항-PD-L1 항체를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0089] 샘플을 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분과, 항체 또는 그의 항원 결합 부분과 TIM3 사이에 복합체의 형성을 가능하게 하는 조건 하에서 접촉시키고, 복합체의 형성을 검출하는 것을 포함하는, 샘플에서 TIM3 단백질의 존재를 검출하는 방법이 본원에 제공된다.

[0090] 실시양태

[0091] 실시양태 1. 인간 T-세포 이뮤노글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3 (TIM3)에 결합하고, 하기 특성:

[0092] (a) 가용성 인간 TIM3에 결합함;

[0093] (b) 막 결합된 인간 TIM3에 결합함;

[0094] (c) T 세포 활성화를 유도하거나 증진시킴; 임의로,

[0095] (d) 가용성 시노몰구스 TIM3에 결합함; 및

[0096] (e) 막 시노몰구스 TIM3에 결합함

[0097] 을 나타내는, 단리된 항체 (예를 들어, 인간 항체) 또는 그의 항원 결합 부분.

[0098] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, 항체가 항종양 면역 반응을 자극하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0099] 실시양태 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 항체가 항원-특이적 T 세포 반응을 자극하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0100] 실시양태 4. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 항체가 TIM3-발현 T 세포에서의 IFN-γ 생산을 증가시키는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0101] 실시양태 5. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 항체가 T 세포 증식을 증가시키는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0102] 실시양태 6. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 항체가 Fc 수용체에 결합하지 않거나 또는 항체가 이펙터 기능이 결여되어 있는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0103] 실시양태 7. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 항체가 비아코어에 의해 측정 시 10 nM 이하의 $K_D$로 가용성 인간 TIM3에 결합하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0104] 실시양태 8. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 항체가 비아코어에 의해 측정 시 100 nM 이하의 $K_D$로 가용성 시노몰구스 TIM3에 결합하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0105] 실시양태 9. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 항체가 TIM3에 의한 음성 세포 (예를 들어, T 세포) 신호 전달을 억제하는 길항제 항체인 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

[0106] 실시양태 10. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 항체가 유동 세포측정법에 의해 측정 시 0.1 또는 1 μg/mL 또는 그 미만의 $EC_{50}$으로 막 결합된 인간 TIM3에 결합하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0107] 실시양태 11. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 항체가 스캐차드 분석에 의해 측정 시 1 nM 이하의 $K_D$로 막 결합된 인간 TIM3에 결합하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0108] 실시양태 12. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 항체가 유동 세포측정법에 의해 측정 시 1 μg/mL 이하의 $EC_{50}$으로 막 결합된 시노몰구스 TIM3에 결합하거나 또는 항체가 스캐차드 분석에 의해 측정 시 1 nM 이하의 $K_D$로 막 결합된 시노 TIM3에 결합하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0109] 실시양태 13. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 중쇄 CDR1, CDR2 및

CDR3 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하며, 여기서 중쇄 CDR3은 서열식별번호: 53, 서열식별번호: 54, 서열식별번호: 55, 서열식별번호: 56, 서열식별번호: 57, 서열식별번호: 58, 서열식별번호: 59, 서열식별번호: 126, 서열식별번호: 127, 서열식별번호: 128 또는 서열식별번호: 129로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0110] 실시양태 14. 실시양태 13에 있어서, 중쇄 CDR1이 X1, X2, X3, X4, Y, X5 및 X6을 포함하며, 여기서 X1은 S 또는 부재하고, X2는 R 또는 부재하고, X3은 S, R 또는 D이고, X4는 Y 또는 H이고, X5는 W 또는 M이고, X6은 G, N, S 또는 H인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0111] 실시양태 15. 실시양태 13 또는 14에 있어서, 중쇄 CDR1이 X1, Y, Y, M 및 X2를 포함하며, 여기서 X1은 S 또는 D이고, X2는 H 또는 S인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0112] 실시양태 16. 실시양태 13 또는 14에 있어서, 중쇄 CDR1이 R, X1, Y, W 및 X2를 포함하며, 여기서 X1은 H 또는 Y이고, X2는 N 또는 S인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0113] 실시양태 17. 실시양태 13 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 중쇄 CDR2가 X1, I, X2, X3, X4, G, X5, X6, X7, X8, Y, X9, X10, X11, X12, X13 및 X14를 포함하며, 여기서 X1은 S, Y, I 또는 F이고, X2는 Y, H, N 또는 S이고, X3은 Y, P, G, T 또는 S이고, X4는 S, T, R 또는 G이고, X5는 F, S 또는 D이고, X6은 S, T 또는 I이고, X7은 I 또는 부재하고, X8은 Y, N 또는 I이고, X9는 N, Q, S 또는 A이고, X10은 P, S, Q 또는 D이고, X11은 S 또는 K이고, X12는 L, F 또는 V이고, X13은 K 또는 Q이고, X14는 S 또는 G인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0114] 실시양태 18. 실시양태 13 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 중쇄 CDR2가 Y, I, H, Y, X1, G, S, T, N, Y, N, X2, S, L, K 및 S를 포함하며, 여기서 X1은 S 또는 T이고, X2는 S 또는 P인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0115] 실시양태 19. 실시양태 13 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 중쇄 CDR2가 F, I, S, X1, X2, G, S, X3, I, Y, Y, A, D, S, V, K 및 G를 포함하며, 여기서 X1은 G, T 또는 S이고, X2는 G 또는 S이고, X3은 T 또는 I인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0116] 실시양태 20. 실시양태 13 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 중쇄 CDR2가 I, I, N, P, R, G, D, S, I, I, Y, A, Q, K, F, Q 및 G를 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0117] 실시양태 21. 실시양태 13 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 경쇄 CDR1이 서열식별번호: 64 또는 서열식별번호: 65를 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0118] 실시양태 22. 실시양태 13 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 경쇄 CDR2가 서열식별번호: 66 또는 서열식별번호: 67을 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0119] 실시양태 23. 실시양태 13 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 경쇄 CDR3이 서열식별번호: 68, 서열식별번호: 69, 서열식별번호: 70 또는 서열식별번호: 71을 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0120] 실시양태 24. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하며, 여기서

[0121] (a) 중쇄 CDR1은 서열식별번호: 41, 서열식별번호: 42; 서열식별번호: 43; 서열식별번호: 44; 및 서열식별번호: 45로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0122] (b) 중쇄 CDR2는 서열식별번호: 46, 서열식별번호: 47; 서열식별번호: 48; 서열식별번호: 49; 서열식별번호: 50; 서열식별번호: 51; 서열식별번호: 52; 서열식별번호: 122; 서열식별번호: 123; 서열식별번호: 124 및 서열식별번호: 125로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0123] (c) 중쇄 CDR3은 서열식별번호: 53, 서열식별번호: 54; 서열식별번호: 55; 서열식별번호: 56; 서열식별번호: 57; 서열식별번호: 58; 서열식별번호: 59; 서열식별번호: 126; 서열식별번호: 127; 서열식별번호: 128 및 서열식별번호: 129로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0124] (d) 경쇄 CDR1은 서열식별번호: 64 또는 서열식별번호: 65를 포함하고;

[0125] (e) 경쇄 CDR2는 서열식별번호: 66 또는 서열식별번호: 67을 포함하고;

[0126] (f) 경쇄 CDR3은 서열식별번호: 68, 서열식별번호: 69, 서열식별번호: 70 또는 서열식별번호: 71을 포함하는 것인

[0127] 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0128] 실시양태 25.

[0129] (a1) 각각 서열식별번호: 41, 46, 53을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0130] (a2) 각각 서열식별번호: 41, 122, 53을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0131] (a3) 각각 서열식별번호: 41, 123, 53을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0132] (a4) 각각 서열식별번호: 41, 124, 53을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0133] (a5) 각각 서열식별번호: 41, 46, 126을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0134] (a6) 각각 서열식별번호: 41, 46, 127을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0135] (a7) 각각 서열식별번호: 41, 46, 128을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0136] (a8) 각각 서열식별번호: 41, 46, 129를 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0137] (a9) 각각 서열식별번호: 41, 122, 128을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0138] (a10) 각각 서열식별번호: 41, 122, 126을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0139] (b1) 각각 서열식별번호: 42, 47, 54를 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 64, 66, 69를 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0140] (b2) 각각 서열식별번호: 42, 125, 54를 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 64, 66, 69를 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0141] (c) 각각 서열식별번호: 43, 48 및 55를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및/또는 각각 서열식별번호: 64, 66 및 69를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0142] (d) 각각 서열식별번호: 44, 49 및 56을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및/또는 각각 서열식별번호: 64, 66 및 68을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0143] (e) 각각 서열식별번호: 45, 50 및 57을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및/또는 각각 서열식별번호: 64, 66 및 69를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0144] (f) 각각 서열식별번호: 45, 50 및 57을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및/또는 각각 서열식별번호: 64, 66 및 71을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0145] (g1) 각각 서열식별번호: 45, 50 및 57을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및/또는 각각 서열식별번호: 65, 67 및 70을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0146] (g2) 각각 서열식별번호: 45, 50, 57을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 64, 66, 71을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0147] (g3) 각각 서열식별번호: 45, 50, 57을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 64, 66, 69를 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3;

[0148] (h) 각각 서열식별번호: 45, 51 및 58을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및/또는 각각 서열식별번호: 64, 66 및 68을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0149] (i) 각각 서열식별번호: 45, 52 및 59를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및/또는 각각 서열식별번호: 64, 66 및 69를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열

[0150] 을 포함하는, 인간 TIM3에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0151] 실시양태 26. 실시양태 25에 있어서, 항체가 각각 서열식별번호: 41, 46 및 53을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및/또는 각각 서열식별번호: 64, 66 및 68을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0152] 실시양태 27. 실시양태 25에 있어서, 항체가 각각 서열식별번호: 42, 47 및 54를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및/또는 각각 서열식별번호: 64, 66 및 69를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0153] 실시양태 28. 실시양태 25에 있어서, 항체가 각각 서열식별번호: 43, 48 및 55를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및/또는 각각 서열식별번호: 64, 66 및 69를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0154] 실시양태 29. 실시양태 25에 있어서, 항체가 각각 서열식별번호: 44, 49 및 56을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및/또는 각각 서열식별번호: 64, 66 및 68을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0155] 실시양태 30. 실시양태 25에 있어서, 항체가 각각 서열식별번호: 45, 50 및 57을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및/또는 각각 서열식별번호: 64, 66 및 69를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0156] 실시양태 31. 실시양태 25에 있어서, 항체가 각각 서열식별번호: 45, 50 및 57을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및/또는 각각 서열식별번호: 64, 66 및 71을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0157] 실시양태 32. 실시양태 25에 있어서, 항체가 각각 서열식별번호: 45, 50 및 57을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및/또는 각각 서열식별번호: 65, 67 및 70을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0158] 실시양태 33. 실시양태 25에 있어서, 항체가 각각 서열식별번호: 45, 51 및 58을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및/또는 각각 서열식별번호: 64, 66 및 68을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0159] 실시양태 34. 실시양태 25에 있어서, 항체가 각각 서열식별번호: 45, 52 및 59를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및/또는 각각 서열식별번호: 64, 66 및 69를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0160] 실시양태 35. 인간 TIM3에 결합하고, 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121 및 364로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 약 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0161] 실시양태 36. 인간 TIM3에 결합하고, 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 60, 61, 62 및 63으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 약 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0162] 실시양태 37. 인간 TIM3에 결합하고, VH 및 VL을 포함하는 참조 항체와 인간 TIM3에의 결합에 대해 교차-경쟁하며, 여기서 VH 및 VL은

[0163] (a) 서열식별번호: 34에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0164] (b) 서열식별번호: 35에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 61에 제시된 아미노산 서열을

포함하는 VL;

[0165] (c) 서열식별번호: 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0166] (d) 서열식별번호: 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0167] (e) 서열식별번호: 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0168] (f) 서열식별번호: 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0169] (g) 서열식별번호: 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0170] (h) 서열식별번호: 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0171] (i) 서열식별번호: 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0172] (j) 각각 서열식별번호: 121에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0173] (k) 각각 서열식별번호: 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0174] (l) 각각 서열식별번호: 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0175] (m) 각각 서열식별번호: 113에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0176] (n) 각각 서열식별번호: 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0177] (o) 각각 서열식별번호: 115에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0178] (p) 각각 서열식별번호: 116에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0179] (q) 각각 서열식별번호: 117에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0180] (r) 각각 서열식별번호: 118에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0181] (s) 각각 서열식별번호: 119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL; 및

[0182] (t) 각각 서열식별번호: 364에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL

[0183] 로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 단리된 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0184] 실시양태 38. 실시양태 37에 있어서, 예를 들어 본원에 제공된 것 또는 방법에 의해 결정 시 참조 항체와 동일한 에피토프에서의 TIM3에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0185] 실시양태 39. 실시양태 37 또는 38에 있어서,

[0186] (a) 서열식별번호: 34에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을

포함하는 VL;

[0187] (b) 서열식별번호: 35에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0188] (c) 서열식별번호: 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0189] (d) 서열식별번호: 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0190] (e) 서열식별번호: 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0191] (f) 서열식별번호: 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0192] (g) 서열식별번호: 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0193] (h) 서열식별번호: 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0194] (i) 서열식별번호: 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0195] (j) 각각 서열식별번호: 121에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0196] (k) 각각 서열식별번호: 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0197] (l) 각각 서열식별번호: 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0198] (m) 각각 서열식별번호: 113에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0199] (n) 각각 서열식별번호: 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0200] (o) 각각 서열식별번호: 115에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0201] (p) 각각 서열식별번호: 116에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0202] (q) 각각 서열식별번호: 117에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0203] (r) 각각 서열식별번호: 118에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0204] (s) 각각 서열식별번호: 119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL; 및

[0205] (t) 각각 서열식별번호: 364에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL

[0206] 로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 및 VL을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0207] 실시양태 40. 실시양태 37 또는 38에 있어서, 서열식별번호: 34, 서열식별번호: 112, 서열식별번호: 113, 서열식별번호: 114, 서열식별번호: 115, 서열식별번호: 116, 서열식별번호: 117, 서열식별번호: 118, 서열식별번호:

119 및 서열식별번호: 364로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0208] 실시양태 41. 실시양태 37 또는 38에 있어서, 서열식별번호: 35 또는 서열식별번호: 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0209] 실시양태 42. 실시양태 37 또는 38에 있어서, 서열식별번호: 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0210] 실시양태 43. 실시양태 37 또는 38에 있어서, 서열식별번호: 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0211] 실시양태 44. 실시양태 37 또는 38에 있어서, 서열식별번호: 38 또는 서열식별번호: 121에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 61, 서열식별번호: 63 또는 서열식별번호: 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0212] 실시양태 45. 실시양태 37 또는 38에 있어서, 서열식별번호: 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0213] 실시양태 46. 실시양태 37 또는 38에 있어서, 서열식별번호: 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0214] 실시양태 47. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 항체가 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 또는 그의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0215] 실시양태 48. 실시양태 47에 있어서, IgG1 항체인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0216] 실시양태 49. 실시양태 47에 있어서, 항체가 무이펙터 IgG1 Fc를 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0217] 실시양태 50. 실시양태 49에 있어서, 하기 돌연변이: L234A, L235E, G237A 및 임의로 A330S 및 P331S를 포함하는 무이펙터 IgG1 Fc를 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0218] 실시양태 51. 상기 실시양태 중 어느 것에 있어서, 서열식별번호: 263-266으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0219] 실시양태 52. 실시양태 1-51 중 어느 하나에 있어서, 인간 또는 인간화 항체인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0220] 실시양태 53. 실시양태 1-52 중 어느 하나에 있어서,

[0221] (a1) 각각 서열식별번호: 301 (또는 302) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0222] (a2) 각각 서열식별번호: 1 (또는 8) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0223] (a3) 각각 서열식별번호: 15 (또는 22) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0224] (a4) 각각 서열식별번호: 303 (또는 304) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0225] (a5) 각각 서열식별번호: 72 (또는 82) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0226] (a6) 각각 서열식별번호: 92 (또는 102) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0227] (a7) 각각 서열식별번호: 305 (또는 306) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0228] (a8) 각각 서열식별번호: 73 (또는 83) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0229] (a9) 각각 서열식별번호: 93 (또는 103) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0230] (a10) 각각 서열식별번호: 307 (또는 308) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0231] (a11) 각각 서열식별번호: 74 (또는 84) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0232] (a12) 각각 서열식별번호: 94 (또는 104) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0233] (a13) 각각 서열식별번호: 309 (또는 310) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0234] (a14) 각각 서열식별번호: 75 (또는 85) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0235] (a15) 각각 서열식별번호: 95 (또는 105) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0236] (a16) 각각 서열식별번호: 311 (또는 312) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0237] (a17) 각각 서열식별번호: 76 (또는 86) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0238] (a18) 각각 서열식별번호: 96 (또는 106) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0239] (a19) 각각 서열식별번호: 313 (또는 314) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0240] (a20) 각각 서열식별번호: 77 (또는 87) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0241] (a21) 각각 서열식별번호: 97 (또는 107) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0242] (a22) 각각 서열식별번호: 315 (또는 316) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0243] (a23) 각각 서열식별번호: 78 (또는 88) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0244] (a24) 각각 서열식별번호: 98 (또는 108) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0245] (a25) 각각 서열식별번호: 317 (또는 318) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0246] (a26) 각각 서열식별번호: 79 (또는 89) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0247] (a27) 각각 서열식별번호: 99 (또는 109) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0248] (a28) 각각 서열식별번호: 319 (또는 320) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0249] (a29) 각각 서열식별번호: 349 (또는 350) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0250] (a30) 각각 서열식별번호: 351 (또는 352) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0251] (a31) 각각 서열식별번호: 353 (또는 354) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0252] (b1) 각각 서열식별번호: 321 (또는 322) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0253] (b2) 각각 서열식별번호: 2 (또는 9) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0254] (b3) 각각 서열식별번호: 16 (또는 23) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0255] (b4) 각각 서열식별번호: 323 (또는 324) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0256] (b5) 각각 서열식별번호: 80 (또는 90) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0257] (b6) 각각 서열식별번호: 100 (또는 110) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0258] (b7) 각각 서열식별번호: 325 (또는 326) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0259] (c1) 각각 서열식별번호: 327 (또는 328) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0260] (c2) 각각 서열식별번호: 3 (또는 10) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0261] (c3) 각각 서열식별번호: 17 (또는 24) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0262] (c4) 각각 서열식별번호: 329 (또는 330) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0263] (d1) 각각 서열식별번호: 331 (또는 332) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0264] (d2) 각각 서열식별번호: 4 (또는 11) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0265] (d3) 각각 서열식별번호: 18 (또는 25) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0266] (d4) 각각 서열식별번호: 333 (또는 334) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0267] (e1.1) 각각 서열식별번호: 335 (또는 336) 및 32를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0268] (e1.2) 각각 서열식별번호: 335 (또는 336) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0269] (e1.3) 각각 서열식별번호: 335 (또는 336) 및 31을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0270] (e2) 각각 서열식별번호: 5 (또는 12) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0271] (e3) 각각 서열식별번호: 19 (또는 26) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0272] (e4) 각각 서열식별번호: 337 (또는 338) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0273] (e5) 각각 서열식별번호: 81 (또는 91) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0274] (e6) 각각 서열식별번호: 101 (또는 111) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0275] (e7) 각각 서열식별번호: 339 (또는 340) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0276] (f1) 각각 서열식별번호: 341 (또는 342) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0277] (f2) 각각 서열식별번호: 6 (또는 13) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0278] (f3) 각각 서열식별번호: 20 (또는 27) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0279] (f4) 각각 서열식별번호: 343 (또는 344) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0280] (g1) 각각 서열식별번호: 345 (또는 346) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0281] (g2) 각각 서열식별번호: 7 (또는 43) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0282] (g3) 각각 서열식별번호: 21 (또는 28) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열; 또는

[0283] (g4) 각각 서열식별번호: 347 (또는 348) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열

[0284] 을 포함하며, 인간 TIM3에 특이적으로 결합하는 항체.

[0285] 실시양태 54. 실시양태 1-53 중 어느 것에 있어서, 하기 특성:

[0286] (1) 예를 들어 비아코어에 의해 측정 시, 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 가용성 인간 TIM3에 결합함;

[0287] (2) 예를 들어 비아코어에 의해 측정 시, 예를 들어 100 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 100 nM)의 $K_D$로 가용성 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0288] (3) 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 측정 시, 예를 들어 1 ug/mL 이하 (예를 들어, 0.01 ug/mL 내지 1 ug/mL)의 $EC_{50}$으로 막 결합된 인간 TIM3에 결합함;

[0289] (4) 예를 들어 스캐차드 분석에 의해 측정 시, 예를 들어 1nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 막 결합된 인간 TIM3에 결합함;

[0290] (5) 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 측정 시, 예를 들어 20 ug/mL 이하 (예를 들어, 0.01 ug/mL 내지 20 ug/mL)의 $EC_{50}$으로 막 결합된 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0291] (6) 예를 들어 스캐차드 분석에 의해 측정 시, 예를 들어 1nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 막 결합된 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0292] (7) (i) TIM3-발현 T 세포 (예를 들어, Th1 세포 또는 TIL)에서의 증가된 IFN-γ 생산 및/또는 (ii) TIM3-발현 T 세포 (예를 들어, Th1 세포 또는 TIL)의 증진된 증식에 의해 입증된 바와 같이, T 세포 활성화를 유도하거나 증진시킴 (예를 들어 TIM3의 억제 효과를 차단하거나 감소시킴으로써);

[0293] (8) 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T 세포 증식을 자극함;

[0294] (9) 예를 들어 PS-hTIM3 "인-탠덤" 차단 검정에 의해 측정 시, TIM3에 대한 포스파티딜세린의 결합을 억제함;

[0295] (10) 세포 상의 TIM3에 결합할 때 세포 표면 TIM3을 내재화하거나 하향조절하지 않음;

[0296] (11) 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 290)의 하기 영역 중 하나에 결합함: (a) CPVFECG (서열식별번호: 296); (b) RIQIPGIMND (서열식별번호: 298); (c) CPVFECG 및 RIQIPGIMND (각각 서열식별번호:

296 및 298); 및 (d) WTSRYWLNGDFR (서열식별번호: 297);

[0297] (12) 야생형 인간 TIM3에 대한 결합에 비해 아미노산 L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 및 D120 (서열식별번호: 286에서 넘버링된 바와 같음 (도 30)) 중 1개 이상이 또 다른 아미노산으로 치환된 인간 TIM3에 대해 감소된 결합을 가짐;

[0298] (13) 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 또는 TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17 및 TIM3.18 중 어느 하나의 VH 및 VL 도메인을 포함하는 항체와 인간 TIM3에의 결합에 대해 어느 한 방향으로 또는 양 방향으로 경쟁함;

[0299] (14) HDX-MS에 의해 결정 시, 인간 TIM3 영역 $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367) 및 $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 368)에 결합함;

[0300] (15) X선 결정학 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같음; 서열식별번호: 286에 따라 넘버링됨 (도 30))에 의해 결정 시, 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역이 인간 TIM3의 하기 아미노산: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 및 임의로 T70 및/또는 I112 중 적어도 5, 10, 15, 20개 또는 모두와 상호작용함; 및/또는

[0301] (16) (a) 야생형 인간 TIM3에 대한 결합에 비해 아미노산 C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 및 임의로 D104 및 Q113 (서열식별번호: 286에 따른 넘버링 (도 30)) 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개가 또 다른 아미노산으로 치환된 인간 TIM3에 대해 감소된 결합을 가짐; (b) 실시예에 기재된 바와 같은 HDX-MS에 의해 결정 시, $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367), $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 368) 및 $^{119}$NDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 373)에 결합함; 및/또는 (c) 13A3 또는 TIM3.18.IgG1.3의 인간 TIM3에의 결합에 대해 경쟁하거나 또는 그를 교차-차단함

[0302] 중 1개 이상을 갖는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0303] 실시양태 55. 제2 결합 특이성을 갖는 분자에 연결된 상기 실시양태 중 어느 하나의 항체를 포함하는 이중특이적 분자.

[0304] 실시양태 56. 실시양태 1-54 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산.

[0305] 실시양태 57. 실시양태 56의 핵산 분자를 포함하는 발현 벡터.

[0306] 실시양태 58. 실시양태 57의 발현 벡터로 형질전환된 세포.

[0307] 실시양태 59. 작용제에 연결된 실시양태 1-54 중 어느 하나에 따른 항체를 포함하는 면역접합체.

[0308] 실시양태 60. 실시양태 1-55 및 59 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체 및 담체를 포함하는 조성물.

[0309] 실시양태 61. 실시양태 1-55 및 59 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분 또는 이중특이적 분자 또는 면역접합체 및 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트.

[0310] 실시양태 62. 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 실시양태 58의 세포에서 발현시키고, 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 세포로부터 단리하는 것을 포함하는, 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 제조하는 방법.

[0311] 실시양태 63. 항원-특이적 T 세포를 실시양태 1-55 및 59 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체와 접촉시켜 항원-특이적 T 세포 반응이 자극되도록 하는 것을 포함하는, 항원-특이적 T 세포 반응을 자극하는 방법.

[0312] 실시양태 64. 이펙터 T 세포를 실시양태 1-55 및 59 중 어느 하나의 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체 및 CD3과 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 이펙터 T 세포는 활성화되거나 공동-자극되는 것인, 이펙터 T 세포를 활성화시키거나 공동-자극하는 방법.

[0313] 실시양태 65. T 세포를 유효량의 실시양태 1-55 및 59 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체와 접촉시키는 것을 포함하는, T 세포에서의 IFN-γ 생산을 증가시키는 방법.

[0314] 실시양태 66. T 세포를 유효량의 실시양태 1-55 및 59 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체와 접촉시키는 것을 포함하는, T 세포 증식을 증가시키는 방법.

[0315] 실시양태 67. 유효량의 실시양태 1-55 및 59 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체를 투여하여 T 세포로부터의 IFN-γ 생산을 증가시키는 것을 포함하는, 대상체에서 T 세포에서의 IFN-γ 생산을 증가시키는 방법.

[0316] 실시양태 68. 대상체에게 치료 유효량의 실시양태 1-54 중 어느 하나의 항-TIM3 항체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 TIL 활성을 자극하는 방법.

[0317] 실시양태 69. 대상체에게 실시양태 1-55 및 59 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체를 투여하여 대상체에서 면역 반응이 자극되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법.

[0318] 실시양태 70. 실시양태 69에 있어서, 대상체가 종양을 갖고, 종양에 대한 면역 반응이 자극되는 것인 방법.

[0319] 실시양태 71. 대상체에게 실시양태 1-55 및 59 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체를 투여하여 대상체에서 종양의 성장이 억제되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양의 성장을 억제하거나 종양의 크기를 감소시키는 방법.

[0320] 실시양태 72. 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 실시양태 1-55 및 59 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체를 투여하여 암을 치료하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

[0321] 실시양태 73. 실시양태 72에 있어서, 암이 방광암, 유방암, 자궁암/자궁경부암, 난소암, 전립선암, 고환암, 식도암, 위장암, 췌장암, 결장직장암, 결장암, 신장암, 두경부암, 폐암, 위암, 배세포암, 골암, 간암, 갑상선암, 피부암, 중추 신경계의 신생물, 림프종, 백혈병, 골수종, 육종 및 바이러스-관련 암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

[0322] 실시양태 74. 실시양태 72 또는 73에 있어서, 암이 전이성 암, 불응성 암 또는 재발성 암인 방법.

[0323] 실시양태 75. 실시양태 67-74 중 어느 하나에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0324] 실시양태 76. 실시양태 75에 있어서, 추가의 요법이 항-PD-1 항체, 항-LAG-3 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-GITR 항체 또는 항-PD-L1 항체인 방법.

[0325] 실시양태 77. 샘플을 실시양태 1-54 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분과, 항체 또는 그의 항원 결합 부분과 T-세포 이뮤노글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3 (TIM3) 사이의 복합체의 형성을 가능하게 하는 조건하에서 접촉시키고, 복합체의 형성을 검출하는 것을 포함하는, 샘플에서 TIM3의 존재를 검출하는 방법.

## *도면의 간단한 설명*

[0326] 도 1a는 항-TIM3 모노클로날 항체 13A3의 성숙 중쇄 가변 (VH) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 167) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 34)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 41), CDR2 (서열식별번호: 46) 및 CDR3 (서열식별번호: 53)이 제시되어 있고, V, D 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 1b는 항-TIM3 모노클로날 항체 13A3의 성숙 경쇄 가변 (VL) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 193) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 60)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 64), CDR2 (서열식별번호: 66) 및 CDR3 (서열식별번호: 68)이 제시되어 있고, V 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 1c는 신호 서열 (각각 서열식별번호: 274 및 269)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 13A3의 중쇄 VH 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 167) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 34), 및 신호 서열 (각각 서열식별번호: 273 및 268)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 13A3의 경쇄 VL 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 193) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 60)을 보여준다.

도 2a는 항-TIM3 모노클로날 항체 8B9의 성숙 중쇄 가변 (VH) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 168) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 35)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 42), CDR2 (서열식별번호: 47) 및 CDR3 (서열식별번호: 54)이 제시되어 있고, V, D 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 2b는 항-TIM3 모노클로날 항체 8B9의 성숙 경쇄 가변 (VL) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 194) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 61)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 64), CDR2 (서열식별번호: 66) 및 CDR3 (서열식별번호: 69)이 제시되어 있고, V 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 2c는 신호 서열 (각각 서열식별번호: 274 및 269)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 8B9의 중쇄 VH 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 168) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 35), 및 신호 서열 (각각 서열식별번호: 273 및 268)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 8B9의 경쇄 VL 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 194) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 61)을 보여준다.

도 3a는 항-TIM3 모노클로날 항체 8C4의 성숙 중쇄 가변 (VH) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 169) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 36)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 43), CDR2 (서열식별번호: 48) 및 CDR3 (서열식별번호: 55)이 제시되어 있고, V, D 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 3b는 항-TIM3 모노클로날 항체 8C4의 성숙 경쇄 가변 (VL) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 194) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 61)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 64), CDR2 (서열식별번호: 66) 및 CDR3 (서열식별번호: 69)이 제시되어 있고, V 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 3c는 신호 서열 (각각 서열식별번호: 274 및 269)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 8C4의 중쇄 VH 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 169) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 36), 및 신호 서열 (각각 서열식별번호: 273 및 268)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 8C4의 경쇄 VL 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 194) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 61)을 보여준다.

도 4a는 항-TIM3 모노클로날 항체 17C3의 성숙 중쇄 가변 (VH) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 170) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 37)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 44), CDR2 (서열식별번호: 49) 및 CDR3 (서열식별번호: 56)이 제시되어 있고, V, D 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 4b는 항-TIM3 모노클로날 항체 17C3의 성숙 경쇄 가변 (VL) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 193) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 60)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 64), CDR2 (서열식별번호: 66) 및 CDR3 (서열식별번호: 68)이 제시되어 있고, V 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 4c는 신호 서열 (각각 서열식별번호: 272 및 267)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 17C3의 중쇄 VH 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 170) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 37), 및 신호 서열 (각각 서열식별번호: 273 및 268)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 17C3의 경쇄 VL 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 193) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 60)을 보여준다.

도 5a는 항-TIM3 모노클로날 항체 9F6의 성숙 중쇄 가변 (VH) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 171) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 38)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 45), CDR2 (서열식별번호: 50) 및 CDR3 (서열식별번호: 57)이 제시되어 있고, V, D 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 5b는 항-TIM3 모노클로날 항체 9F6의 VK1의 성숙 경쇄 가변 (VL) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 195) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 62)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 65), CDR2 (서열식별번호: 67) 및 CDR3 (서열식별번호: 70)이 제시되어 있고, V 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 5c는 항-TIM3 모노클로날 항체 9F6의 VK2의 성숙 경쇄 가변 (VL) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 196) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 63)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 64), CDR2 (서열식별번호: 66) 및 CDR3 (서열식별번호: 71)이 제시되어 있고, V 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 5d는 항-TIM3 모노클로날 항체 9F6의 VK3의 성숙 경쇄 가변 (VL) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 194) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 61)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 64), CDR2 (서열식별번호: 66) 및 CDR3 (서열식별번호: 69)이 제시되어 있고, V 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 5e는 신호 서열 (각각 서열식별번호: 275 및 270)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 9F6의 중쇄 VH 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 171) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 38), 및 신호 서열 (각각 서열식별번호: 276 및 271)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 9F6의 VK1, VK2 및 VK3의 경쇄 VL 영역의 뉴클레오티드 서열 (각각 서열식별번호: 195, 196 및 194) 및 아미노산 서열 (각각 서열식별번호: 62, 63 및 61)을 보여준다.

도 6a는 항-TIM3 모노클로날 항체 3G4의 성숙 중쇄 가변 (VH) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 172)

및 아미노산 서열 (서열식별번호: 39)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 45), CDR2 (서열식별번호: 51) 및 CDR3 (서열식별번호: 58)이 제시되어 있고, V, D 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 6b는 항-TIM3 모노클로날 항체 3G4의 성숙 경쇄 가변 (VL) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 193) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 60)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 64), CDR2 (서열식별번호: 66) 및 CDR3 (서열식별번호: 68)이 제시되어 있고, V 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 6c는 신호 서열 (각각 서열식별번호: 275 및 270)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 3G4의 중쇄 VH 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 172) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 39), 및 신호 서열 (각각 서열식별번호: 273 및 268)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 3G4의 경쇄 VL 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 193) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 60)을 보여준다.

도 7a는 항-TIM3 모노클로날 항체 17C8의 성숙 중쇄 가변 (VH) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 173) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 40)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 45), CDR2 (서열식별번호: 52) 및 CDR3 (서열식별번호: 59)이 제시되어 있고, V, D 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 7b는 항-TIM3 모노클로날 항체 17C8의 성숙 경쇄 가변 (VL) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 194) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 61)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 64), CDR2 (서열식별번호: 66) 및 CDR3 (서열식별번호: 69)이 제시되어 있고, V 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 7c는 신호 서열 (각각 서열식별번호: 275 및 270)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 17C8의 중쇄 VH 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 173) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 40), 및 신호 서열 (각각 서열식별번호: 273 및 268)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 17C8의 경쇄 VL 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 194) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 61)을 보여준다.

도 8a는 항-TIM3 모노클로날 항체 14H7의 성숙 중쇄 가변 (VH) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 420) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 410)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 45), CDR2 (서열식별번호: 413) 및 CDR3 (서열식별번호: 414)이 제시되어 있고, V, D 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 8b는 항-TIM3 모노클로날 항체 14H7의 성숙 경쇄 가변 (VL) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 427) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 417)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 64), CDR2 (서열식별번호: 66) 및 CDR3 (서열식별번호: 69)이 제시되어 있고, V 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 8c는 신호 서열 (각각 서열식별번호: 362 및 361)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 14H7의 중쇄 VH 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 420) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 410), 및 신호 서열 (각각 서열식별번호: 363 및 361)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 14H7의 경쇄 VL 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 427) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 417)을 보여준다.

도 9a는 항-TIM3 모노클로날 항체 23B3의 성숙 중쇄 가변 (VH) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 421) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 411)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 45), CDR2 (서열식별번호: 415) 및 CDR3 (서열식별번호: 416)이 제시되어 있고, V, D 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 9b는 항-TIM3 모노클로날 항체 23B3의 VK1의 성숙 경쇄 가변 (VL) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 193) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 60)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 64), CDR2 (서열식별번호: 66) 및 CDR3 (서열식별번호: 68)이 제시되어 있고, V 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 9c는 항-TIM3 모노클로날 항체 23B3의 VK2의 성숙 경쇄 가변 (VL) 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 428) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 418)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 64), CDR2 (서열식별번호: 66) 및 CDR3 (서열식별번호: 419)이 제시되어 있고, V 및 J 배선 유래가 표시되어 있다.

도 9d는 신호 서열 (각각 서열식별번호: 362 및 361)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 23B3의 중쇄 VH 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 421) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 411), 및 신호 서열 (각각 서열식별번호: 363 및 361)을 갖는 항-TIM3 모노클로날 항체 23B3의 VK1 및 VK2의 경쇄 VL 영역의 뉴클레오티드 서열 (각각 서열식별번호: 193 및 428) 및 아미노산 서열 (각각 서열식별번호: 60 및 418)을 보여준다.

도 10a는 모노클로날 항체 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 17C8, 23B3 및 14H7의 중쇄 가변 (VH) 영역의 서열 정렬을 보여준다. 상보성 결정 영역 (CDR)은 박스표시되어 있다.

도 10b는 항체의 VH 영역, 각각의 CDR 및 그의 돌연변이체에 대한 서열식별번호를 열거한다.

도 11a는 모노클로날 항체 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6_VK1, 9F6_VK2, 9F6_VK3, 3G4, 17C8, 23B3_VK1, 23B3_VK2 및 14H7의 경쇄 가변 (VL) 영역의 서열 정렬을 보여준다. 상보성 결정 영역 (CDR)은 박스표시되어 있다.

도 11b는 항체의 VL 영역 및 각각의 CDR에 대한 서열식별번호를 열거한다.

도 12는 모노클로날 항체 TIM3.5 (13A3) 및 그의 예시적인 변이체: TIM3.13 (D101E), TIM3.14 (P102V), TIM3.15 (P102Y), TIM3.16 (P102L), TIM3.17 (N60Q/P102Y), TIM3.18 (N60Q/D101E), TIM3.10 (N60Q), TIM3.11 (N60S) 및 TIM3.12 (N60A)의 성숙 전장 중쇄 (HC)의 서열 정렬을 보여준다. 각각의 중쇄의 VH 영역은 밑줄표시되어 있다.

도 13은 모노클로날 항체 9F6 및 그의 예시적인 변이체 TIM3.7 (A108T)의 성숙 전장 HC의 서열 정렬을 보여준다. 각각의 중쇄의 VH 영역은 밑줄표시되어 있다.

도 14는 모노클로날 8B9 및 그의 예시적인 변이체 TIM3.8 (S61P)의 성숙 전장 HC의 서열 정렬을 보여준다. 각각의 중쇄의 VH 영역은 밑줄표시되어 있다.

도 15는 모노클로날 항체 23B3 및 예시적인 변이체 TIM3.25 (G6E/D79Y)의 성숙 전장 HC의 서열 정렬을 보여준다. 각각의 중쇄의 VH 영역은 밑줄표시되어 있다.

도 16은 하이브리도마 유래된 항체 (13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 17C8, 14H7 및 23B3) 및 재조합 (TIM3.2-TIM3.18, TIM3.24 및 TIM3.25) 항-인간 TIM3 항체의 전장 중쇄 및 경쇄, 가변 영역 및 CDR의 서열식별번호를 열거한다. 중쇄 및 경쇄의 이소형이 또한 표시된다. "H.n."은 하이브리도마 명칭을 지칭한다. 도 16에서 언급되는 중쇄 및 경쇄는 본원에 개시된 그의 요소, 예를 들어 가변 및 불변 영역으로부터 유래될 수 있다. 서열식별번호가 표의 제2 또는 제3 페이지 상의 주어진 칼럼에 나타나 있지 않은 경우에, 그 앞의 페이지 또는 이의 앞의 페이지의 칼럼에 제공된다.

도 17a 및 17b는 인간 TIM3 형질감염된 CHO 세포 (도 17a) 및 활성화된 인간 T 세포 (도 17b)에 대한 여러 항-TIM3 항체의 결합 곡선 및 $EC_{50}$ 값을 보여준다. 도 17a에서, 하기 항-TIM3 항체가 제시된다: 13A3, 17C3, 17C8, 3G4, 8B9 및 9F6. 도 17b에서, 하기 항-TIM3 항체가 제시된다: 13A3, 17C3, 17C8, 3G4, 8B9, 8C4 및 9F6. 도 17a 및 17b 둘 다에서, 이소형 대조군 항체 인간 IgG1 (hG1), IgG2 (hG2) 및 IgG4 (hG4)를 음성 대조군으로서 사용하였다.

도 18은 인간 TIM3 양성 세포에 대한 항-TIM3 항체 13A3 결합과 항-TIM3 항체 14H7 및 23B3 결합의 결합 곡선 및 $EC_{50}$ 값의 비교를 보여준다. 이소형 대조군 항체 IgG1, IgG1.1 (hG1.1), IgG2 및 IgG4를 음성 대조군으로서 사용하였다.

도 19a, 19b 및 19c는 시노 TIM3-형질감염된 CHO 세포주 (도 19a) 및 활성화된 시노 T 세포 (도 19b 및 19c)에 대한 항-TIM3 항체의 결합 분석을 보여준다. 도 19a에서, 항-TIM3 항체 13A3, 17C3, 17C8, 3G4, 8B9 및 9F6에 대한 결합 곡선 및 $EC_{50}$ 값이 제공된다. 도 19b에서, 항-TIM3 항체 13A3에 대한 결합 곡선 및 $EC_{50}$ 값이 제공된다. 도 19c에서, 활성화된 시노몰구스 CD8+ T 세포에의 결합에 대해 100 ug의 관련 항체를 시험하였다. 결합 데이터는 평균 형광 지수 (MFI)로서 제시된다. 도 19a-19c에서, 관련 이소형 대조군 항체 (hIgG1, hIgG2 및 hIgG4) 또는 항체 처리 부재 (Ab 부재)를 음성 대조군으로서 사용하였다.

도 20은 인간 TIM3 ("1") 또는 시노 TIM3 ("2")으로 형질감염된 CHO 세포에 대한 항-TIM3 항체 14H7 (좌측 패널) 및 23B3 (우측 패널)의 결합의 유동 세포측정법 히스토그램을 보여준다. 이소형 대조군 항체로 형질감염된 CHO 세포를 음성 대조군 ("3")으로서 사용하였다.

도 21은 신세포 암종 (RCC)에서 종양 침윤 백혈구 (TIL)로부터의 IFN-γ 생산을 촉진하는데 있어서 항-TIM3 활성 (박스표시된 범례에 제시된 바와 같은 다양한 항체 농도에서)을 보여준다. 표시된 바와 같이, 각각의 항체에 대한 8개의 막대는 항체의 상이한 농도를 나타낸다. 항-TIM3 항체 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 8B9 및 9F6에 대한 데이터가 제시되어 있다. 이소형 대조군 항체를 대조군으로서 사용하였다. 파선 수평선은 배경 역치 수준을 제공한다.

도 22a 및 22b는 폐암 TIL로부터의 IFN-γ 생산을 촉진하는데 있어서 항-TIM3 활성 (박스표시된 범례에 제시된 바와 같은 다양한 항체 농도에서)을 보여준다 (도 22a, IFN-γ ELISA; 도 22b, 세포내 IFN-γ 염색). 도 22a에서, 제시된 각각의 항체 (13A3 및 3G4)에 대한 개별 막대는 표시된 바와 같은 항체의 상이한 농도를

나타낸다. 도 22b에서, 상부 패널은 $CD4^+$ T 세포를 보여주고, 하부 패널은 $CD8^+$ T 세포를 보여준다. TIM3의 수준을 8B9로 측정하였다 (x-축). 도 22b에서, 비-TIM3 특이적 항체 (KLH-2F5-g4p)를 대조군으로서 사용하였다. x-축은 TIM3 발현을 나타내고, y-축은 IFN-γ 발현을 나타낸다.

도 23은 항-TIM3 항체 13A3 또는 3G4와 함께 시험관내에서 배양된, 환자의 다양한 조직 (즉, 신장, 췌장, 폐 및 갑상선)으로부터 단리된 TIL로부터의 IFN-γ 분비를 촉진하는데 있어서 항-TIM3 항체 (즉, 항체 13A3 및 3G4)의 효능을 보여준다. CHO-OKT3 세포의 존재 하에 IFN-γ 분비를 측정하였다. 데이터는 항-TIM3 항체의 부재 하에 TIL에 의해 생산된 IFN-γ의 수준 대비 배수-증가로 제시된다.

도 24a 및 24b는 활성화된 인간 T 세포에 대한 항-TIM3 항체의 교차-차단 데이터를 보여준다. 도 24a에서, 하기 항-TIM3 항체: 3G4, 8B9, 9F6, 17C3, 17C8 및 8C4 중 하나와 함께 사전-인큐베이션된 활성화된 인간 T 세포에 대한 항-TIM3 항체 17C3 (암회색), 8B9 (흑색) 및 13A3 (담회색)의 결합이 제시된다. 도 24b에서, 활성화된 인간 T 세포를 14H7 또는 23B3 항체와 함께 사전인큐베이션한 다음, 13A3 항체의 결합을 측정하였다. 도 24a 및 24b 둘 다에서, 활성화된 인간 T 세포에 대한 항-TIM3 항체의 결합의 기하 평균 형광 강도가 제공된다.

도 25는 인간 TIM3에 대한 항-TIM3 모노클로날 항체 13A3, 3G4, 17C3 및 8B9의 결합에 필요한 아미노산 잔기를 보여준다. 신호 서열 및 막횡단 도메인은 밑줄표시되어 있다.

도 26a 및 26b는 특정 항-TIM3 항체가 인간 TIM3과 PS-리포솜 사이의 상호작용을 차단한다는 것을 보여준다. 도 26a는 포스파티딜세린 (PS)-hTIM3 "인-탠덤" 차단 검정의 개략적 다이어그램을 보여준다. 도 26b는 도 26a에 제시된 PS-hTIM3 "인-탠덤" 차단 검정을 통해 측정된 바와 같은 특정 항-TIM3 항체에 의한 PS-리포솜에의 hTIM3-Fc의 결합의 차단을 보여준다. 상단 열은 항-TIM3 항체 3G4, 13A3, 17C3 및 17C8에 대한 데이터를 보여준다. 하단 열은 항-TIM3 항체 8B9, 8C4 및 9F6에 대한 데이터를 보여준다. PS 반응 시간 및 hTIM3-Fc가 PS-리포솜에 결합되었는지 여부 둘 다가 각각의 그래프의 우측에 있는 표에 제공된다.

도 27은 다양한 항-TIM3 항체 (예를 들어, TIM3.5 (13A3), TIM3.4 (3G4), TIM3.2 (17C3), TIM3.9 (17C8), 9F6, TIM3.8 (VH에 S61P 치환을 갖는 8B9) 및 TIM3.6 (8C4))의 기능적 활성의 요약을 보여준다. 결합 검정, T-세포 검정, TIL 검정 및 PS-TIM3 차단 검정에 대한 데이터가 제공된다.

도 28은 모든 서열식별번호의 목록과 서열식별번호에 의해 나타내어진 서열의 설명을 제공한다.

도 29a 및 29b는 CT26 결장직장 종양 마우스 모델에서 항-PD1 및 항-TIM3 항체의 조합 투여의 항종양 활성을 보여준다. 도 29a는 (i) 대조군 IgG (상부 좌측 패널), (ii) RMT3-23 항-TIM3 항체 단독 (상부 우측 패널), (iii) RMP1-14 항-PD1 항체 단독 (하부 좌측 패널), 및 (iv) RMT3-23 항-TIM3 및 RMP1-14 항-PD1 항체의 조합 (하부 우측 패널)으로 처리된 마우스 (n=10/군)에서 종양 이식후 다양한 시점에서의 종양 부피를 보여준다. 도 29b는 (i) RMT3-23 항-TIM3 항체 단독, (ii) AbM 항-TIM3 항체 단독, (iii) RMP1-14 항-PD1 항체 단독, (iv) RMT3-23 항-TIM3 및 RMP1-14 항-PD1 항체의 조합, (v) Ab M 항-TIM3 및 RMP1-14 항-PD1 항체의 조합, 및 (vi) 이소형 대조군 항체로 처리된 마우스에서 시간의 함수 (종양 이식후 일수)로서의 평균 종양 부피를 보여준다.

도 30은 수소/중수소 교환 질량 분광측정법 (HDX-MS)을 사용하여 항-TIM3 항체 (13A3 및 3G4)의 에피토프를 맵핑하는데 사용된 hTIM3의 공통 펩티드의 목록을 보여준다. 각각의 막대는 펩신 펩티드를 나타낸다. 원형표시된 잔기 (즉, N99, T145 및 N172)는 글리코실화 부위를 나타낸다.

도 31은 HDX-MX를 사용하여 확인된 항-TIM3 항체 (13A3 및 3G4)의 인간 TIM3 결합 영역을 보여준다. 상부 패널은 13A3 항-TIM3 항체의 결합 영역을 보여준다. 하부 패널은 3G4 항-TIM3 항체의 결합 영역을 보여준다.

도 32a 및 32b는 인간 또는 시노 TIM3을 이소성으로 발현하는 CHO 세포에 대한 TIM3.18.IgG1.3의 결합의 스캐차드 분석의 결과를 보여준다. 도 32a는 $^{125}$I-TIM3 Ab 표준 곡선을 보여준다. 도 32b는 인간 (좌측 패널) 및 시노 (우측 패널) TIM3을 발현하는 CHO 세포에 결합된 TIM3.18.IgG1.3 항체의 양을 보여준다. 각각의 그래프 아래에 추정된 친화도 값 및 CHO 세포의 표면 상에서 발현된 TIM3 분자의 수가 제공된다. 이들 값은 실시예 4에 기재된 바와 같이 계산하였다.

도 33은 2종의 개별 공여자 (좌측 및 우측 패널)로부터의 활성화된 Th1 세포에 대한 TIM3.18.IgG1.3의 결합의 스캐차드 분석의 결과를 보여준다. 각각의 그래프 아래에 추정된 친화도 값 및 CHO 세포의 표면 상에서 발현된 TIM3 분자의 수가 제공된다. 이들 값은 실시예 4에 기재된 바와 같이 계산하였다.

도 34a 및 34b는 TIM3.18.IgG1.3 및 TIM3.18.IgG1.3 Fab가 분극화된 Th1/방사선조사된 CHO-OKT3 공동-배양 검

정에서 Th1 T 세포의 증식을 증진시켰다는 것을 보여준다. 도 34a는 다양한 농도의 TIM3.18.IgG1.3, 13A3 ("13A3-g4"), 항체 부재 또는 이소형 대조군 항체 (hIgG1.1 또는 hIgG4)로 관찰된 Th1 세포 증식을 보여준다. 항체에 대한 각각의 막대는 상이한 농도를 나타낸다. 도 34b는 다양한 농도의 TIM3.18.IgG1.3 Fab, 항체 부재 ("ab 부재") 또는 이소형 대조군 항체 IgG1.3 ("G1.3")으로 관찰된 Th1 세포 증식을 보여준다. TIM3.18 항체에 대한 각각의 막대는 상이한 농도를 나타낸다.

도 35는 분극화된 Th1/방사선조사된 CHO-OKT3 공동-배양 검정에서 Th1 T 세포의 TIM3.24 및 TIM3.25 매개된 증진된 증식을 보여준다. TIM3.18 항체를 비교 목적으로 포함시켰다. 어떠한 항체로도 처리되지 않은 ("Ab 부재") 또는 이소형 대조군 IgG1.3 항체 ("IgG1.3")로 처리된 CHO 세포를 음성 대조군으로서 사용하였다. 점선 수평선은 음성 대조군 대비 증식을 나타낸다.

도 36은 항-TIM3 항체 TIM3.18.IgG1.3 (흑색 원형)이 니볼루맙과 조합하여 분극화된 Th1/방사선조사된 CHO-OKT3-PD-L1 공동-배양 검정에서 Th1 T 세포의 증식을 증진시켰다는 것을 보여준다. 어떠한 항체로도 처리되지 않은 (빈 사각형) 또는 이소형 대조군 IgG1.3 항체로 처리된 (회색 사각형) CHO 세포를 음성 대조군으로서 사용하였다.

도 37은 항-TIM3 항체 TIM3.18.IgG1.3이 방사선조사된 CHO-OKT3 세포로의 자극 후에 신세포 암종 종양 침윤 림프구 (TIL)의 인터페론-γ 분비를 증진시켰다는 것을 보여준다. 이소형 대조군 항체 (hIgG4 또는 hIgG1.1f)의 존재 하에 또는 항체의 부재 하에 CHO로 자극된 TIL을 음성 대조군으로서 사용하였다. TIM3.18 항체에 대한 각각의 막대는 항체의 상이한 농도를 나타낸다.

도 38은 항-TIM3 항체 TIM3.18.IgG1.3이 방사선조사된 CHO-OKT3 세포로 자극된 유방암 TIL의 인터페론-γ 분비를 증진시켰다는 것을 보여준다. 항체 부재 또는 이소형 대조군 항체에 의한 검정을 대조군으로서 사용하였다. 점선 수평선은 음성 대조군을 상회하는 인터페론-γ 분비를 나타낸다.

도 39는 AlloMLR (혼합 림프구 반응) 검정에 사용된 MO 대식세포 상의 CD163, CD206 및 TIM3 발현의 히스토그램을 보여주며, 이의 결과는 도 40에 제시된다. 각각의 히스토그램은 (1) CD163, CD206 또는 TIM3, (2) 이소형 대조군 항체 (즉, 음성 대조군), 및 (3) 배경 형광 ("비염색") (즉, 음성 대조군)의 형광 강도를 보여준다.

도 40은 항-TIM3 항체 TIM3.18.IgG1.3, 이소형 대조군의 존재 하에 또는 항체의 부재 하에 수행된 AlloMLR 검정에서 세포의 증식을 보여준다.

도 41은 결정학에 의해 결정된 바와 같은 TIM3:TIM3.18 Fab 복합체의 구조의 리본 다이어그램이다. Fab 단편은 담회색으로 제시되고, TIM3은 암회색으로 제시된다.

도 42는 결정학에 의해 결정된 바와 같은 TIM3:TIM3.18 Fab 복합체의 구조를 보여준다. Fab 단편은 리본 다이어그램으로 제시된다. TIM3은 백색 표면 표현으로 제시되고, Fab 접촉 잔기는 암회색으로 도시된다.

도 43은 항-TIM3 항체에 의한 잠재적 내재화를 측정하는데 사용된 검정의 다이어그램이다. 좌측 패널은 검정의 개략적 개관을 제공한다. 우측 패널은 내재화 값의 계산을 기재한다.

도 44는 항-TIM3 항체 13A3 (하부 좌측 패널) 및 그의 특정 변이체 (D101E - 상부 좌측 패널; N60Q - 상부 우측 패널)가 수용체 (즉, TIM3) 매개된 내재화를 촉발하지 않는다는 것을 보여준다.

도 45a 및 45b는 항-TIM3 항체 13A3 (도 45a) 및 3G4 (도 45b)의 에피토프를 도시하는 리본 다이어그램을 보여준다. 각각의 항체에 대한 에피토프의 아미노산 서열은 리본 다이어그램 아래에 제공된다. 상이한 패턴은 특이적 에피토프에 상응하는 항-TIM3 항체의 특이적 영역을 확인시켜 준다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0327] 본 기재내용이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어가 먼저 정의된다. 추가의 정의는 상세한 설명 전반에 걸쳐 제시된다.

[0328] 단수 개체의 용어가 그러한 개체 중 1개 이상을 지칭한다는 것이 주목되어야 하며; 예를 들어, "뉴클레오티드 서열"은 1개 이상의 뉴클레오티드 서열을 나타내는 것으로 이해된다. 이에 따라, 단수 용어 "1개 이상" 및 "적어도 1개"는 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0329] 추가로, 본원에서 사용된 경우의 "및/또는"은 각각의 2개의 명시된 특색 또는 성분을 함께 또는 따로따로 구체적으로 개시하는 것으로서 이해되어야 한다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에 사용된 용어 "및/

또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A" (단독), 및 "B" (단독)를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 어구에 사용된 용어 "및/또는"은 각각의 하기 측면을 포괄하는 것으로 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독).

[0330] 측면이 언어 "포함하는"을 사용하여 본원에 기재된 경우에, "로 이루어진" 및/또는 "로 본질적으로 이루어진"과 관련하여 기재된 다른 유사한 측면이 또한 제공되는 것으로 이해된다.

[0331] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 관련된 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌 [the 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; 및 the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press]은 통상의 기술자에게 본 개시내용에 사용된 많은 용어에 대한 일반 사전을 제공한다.

[0332] 단위, 접두어 및 기호는 시스템 인터내셔날 드 유니테스 (SI) 허용 형태로 나타내어진다. 수치 범위는 범위를 정의하는 수를 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 뉴클레오티드 서열은 5'에서 3' 배향으로 좌측에서 우측으로 표기된다. 아미노산 서열은 아미노에서 카르복시 배향으로 좌측에서 우측으로 표기된다. 본원에 제공된 표제는 본 개시내용의 다양한 측면을 제한하는 것이 아니며, 이는 본 명세서를 전체로서 참조할 수 있다. 따라서, 바로 하기에 정의되는 용어는 본 명세서 그 전문을 참조하여 보다 충분히 정의된다.

[0333] 용어 "약"은 대략적으로, 대략, 부근 또는 영역 내의 것을 의미하는 것으로 본원에 사용된다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용되는 경우에, 이는 경계를 기재된 수치 값 초과 및 미만으로 확장함으로써 범위를 변경한다. 일반적으로, 용어 "약"은 수치 값을 기재된 값 초과 및 미만으로, 예를 들어 10 퍼센트 위 또는 아래 (더 높거나 또는 더 낮은)의 변동치만큼 변경할 수 있다.

[0334] 본원에 사용된 용어 "T-세포 이뮤노글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3" 또는 "TIM3"은 단백질의 T 세포 이뮤노글로불린 및 뮤신 도메인 (TIM) 패밀리의 구성원인 수용체를 지칭한다. TIM3에 대한 주요 리간드는 포스파티딜세린 (TIM3-L)을 포함한다. TIM3은 또한 A형 간염 바이러스 세포 수용체 2 (HAVCR2), T-세포 이뮤노글로불린 뮤신 수용체 3, TIM-3, TIMD3, TIMD-3, 신장 손상 분자-3, KIM-3 및 CD366으로 지칭된다. 용어 "TIM3"은 세포에 의해 자연 발현되는 TIM3의 임의의 변이체 또는 이소형을 포함한다. 따라서, 본원에 기재된 항체는 인간 이외의 종으로부터의 TIM3 (예를 들어, 시노몰구스 TIM3)과 교차-반응할 수 있다. 대안적으로, 항체는 인간 TIM3에 대해 특이적일 수 있고, 다른 종과는 어떠한 교차-반응성도 나타내지 않을 수 있다. TIM3 또는 그의 임의의 변이체 및 이소형은 이들을 자연 발현시키는 세포 또는 조직으로부터 단리될 수 있거나 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 기술 및/또는 본원에 기재된 것을 사용하여 재조합적으로 생산될 수 있다.

[0335] 인간 TIM3의 2종의 이소형이 확인되었다. 이소형 1 (수탁 번호 NP_116171; 서열식별번호: 286)은 301개의 아미노산으로 이루어지고, 정규 서열을 나타낸다. 이소형 2 (수탁 번호 AAH20843; 서열식별번호: 287)는 142개의 아미노산으로 이루어지고, 가용성이다. 그것은 TIM3의 막횡단 도메인, 세포질 도메인 및 세포외 도메인의 일부를 코딩하는 아미노산 잔기 143-301이 결여되어 있다. 아미노산 잔기 132-142는 또한 상기 기재된 정규 서열과 상이하다.

[0336] 2종의 공지된 인간 TIM3 이소형의 아미노산 서열은 하기에 제공된다.

[0337] (A) 인간 TIM3 이소형 1 (수탁 번호 NP_116171; 서열식별번호: 286; 이는 수탁 번호 NM_032782.4; 서열식별번호: 288을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩됨; 도 25):

MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDV
NYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPR
MLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIGIYIGAGICAGLALALIFGALIFK
WYSHSKEKIQNLSLISLANLPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIEENVYEVEEPNEYYCYVSSRQQPSQPLGCRFAM
P

[0338]

[0339] (B) 인간 TIM3 이소형 2 (수탁 번호 AAH20843; 서열식별번호: 287; 이는 수탁 번호 BC020843.1; 서열식별번호: 289를 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩됨):

MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDV
NYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPGEWTFACHLYE

[0340]

[0341] 이소형 1 및 2의 신호 서열은 아미노산 1-21에 상응한다 (밑줄표시). 따라서, 성숙 이소형 1 및 2는 각각 아미

노산 22 내지 301 또는 142로 이루어진다. 성숙 인간 TIM3의 세포외 도메인은 서열식별번호: 286의 아미노산 22-202로 이루어지고, 하기 아미노산 서열을 갖는다:

SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLT
IENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDI
[0342] NLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIG (SEQ ID NO: 290)

[0343] 시노몰구스 TIM3 단백질은 하기 아미노산 서열 (신호 서열을 포함함)로 이루어진다:

MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYIAEVGQNAYLPCSYTPAPPGNLVPVCWGKGACPVFDCSNVVLRTENRDV
NDRTSGRYWLKGDFHKGDVSLTIENVTLADSGVYCCRIQIPGIMNDEKHNLKLVVIKPAKVTPAPTLQRDLTSAF
PRMLTTGEHGPAETQTPGSLPDVNLTQIFTLTNELRDSGATIRTAIYIAAGISAGLALALIFGALIFKWYSHSKE
KTQNLSLISLANIPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIEEDVYEVEEPNEYYCYVSSGQQPSQPLGCRFAMP (SEQ
[0344] ID NO: 360)

[0345] 용어 "항체"는 일부 실시양태에서 디술피드 결합에 의해 서로 연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)를 포함하는 단백질을 지칭한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 VH로 약기됨) 및 중쇄 불변 영역 (본원에서 CH로 약기됨)으로 구성된다. 일부 항체, 예를 들어 자연 발생 IgG 항체에서, 중쇄 불변 영역은 힌지 및 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 일부 항체, 예를 들어 자연 발생 IgG 항체에서, 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 VL로 약기됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인 (본원에서 CL로 약기됨)으로 구성된다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 초가변 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노-말단으로부터 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)을 포함한 숙주 조직 또는 인자에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 중쇄는 C-말단 리신을 가질 수 있거나 또는 없다. 본원에 달리 명시되지 않는 한, 가변 영역 내의 아미노산은 카바트 넘버링 시스템을 사용하여 넘버링되고, 불변 영역 내의 것은 EU 시스템을 사용하여 넘버링된다.

[0346] 본원에 사용된 "IgG 항체", 예를 들어 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 항체는, 일부 실시양태에서, 자연 발생 IgG 항체의 구조를 가지며, 즉 동일한 하위부류의 자연 발생 IgG 항체와 동일한 수의 중쇄 및 경쇄 및 디술피드 결합을 갖는다. 예를 들어, 항-TIM3 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항체는 2개의 중쇄 (HC) 및 2개의 경쇄 (LC)로 이루어지며, 여기서 2개의 HC 및 LC는 각각 자연 발생 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 항체에서 발생하는 디술피드 가교의 동일한 수 및 위치에 의해 연결된다 (항체가 돌연변이되어 디술피드 가교가 변형되지 않는 한).

[0347] 항체는 전형적으로 $10^{-5}$ 내지 $10^{-11}$ M 또는 그 미만의 해리 상수 ($K_D$)에 의해 반영되는 고친화도로 그의 동족 항원에 특이적으로 결합한다. 약 $10^{-4}$ M 초과의 임의의 $K_D$는 일반적으로 비특이적 결합을 나타내는 것으로 간주된다. 본원에 사용된 항원에 "특이적으로 결합하는" 항체는, 항원 및 실질적으로 동일한 항원에 $10^{-7}$ M 이하, $10^{-8}$ M 이하, 5 x $10^{-9}$ M 이하, 또는 $10^{-8}$ M 내지 $10^{-10}$ M 또는 그 미만의 $K_D$를 갖는 것을 의미하는 고친화도로 결합하지만 비관련 항원에는 고친화도로 결합하지 않는 항체를 지칭한다. 항원이 주어진 항원에 대해 고도의 서열 동일성을 나타내는 경우에, 예를 들어 주어진 항원의 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 나타내는 경우에, 항원은 주어진 항원에 대해 "실질적으로 동일"하다. 예로서, 인간 TIM3에 특이적으로 결합하는 항체는, 일부 실시양태에서, 또한 특정 영장류 종으로부터의 TIM3 항원 (예를 들어, 시노몰구스 TIM3)과의 교차-반응성을 가질 수 있지만, 다른 종으로부터의 TIM3 항원 또는 TIM3 이외의 항원과는 교차-반응하지 않을 수 있다.

[0348] 이뮤노글로불린은 IgA, 분비형 IgA, IgG 및 IgM을 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적으로 공지된 임의의 이소형으로부터의 것일 수 있다. IgG 이소형은 특정 종에서 하위부류로 나누어진다: 인간에서 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4, 및 마우스에서 IgG1, IgG2a, IgG2b 및 IgG3. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 IgG1 하위유형의 것이다. 이뮤노글로불린, 예를 들어 IgG1은 많아야 몇개의 아미노산이 서로 상이한 여러 동종이형으로 존재한다. "항체"는 예로서, 자연 발생 및 비-자연 발생 항체 둘 다; 모노클로날 및 폴리클로날 항체; 키메라 및 인간화 항체; 인간 및 비인간 항체; 및 완전 합성 항체를 포함한다.

[0349] 본원에 사용된 용어 항체의 "항원 결합 부분"은 항원 (예를 들어, 인간 TIM3)에 특이적으로 결합하는 능력을 보

유하는 항체의 1개 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것이 제시된 바 있다. 항체, 예를 들어 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 용어 "항원 결합 부분" 내에 포괄되는 결합 단편의 예는 (i) $V_L$, $V_H$, LC 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fab 단편 (파파인 절단으로부터의 단편) 또는 유사한 1가 단편; (ii) 힌지 영역에서 디술피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 F(ab')2 단편 (펩신 절단으로부터의 단편) 또는 유사한 2가 단편; (iii) $V_H$ 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 $V_L$ 및 $V_H$ 도메인으로 이루어진 Fv 단편; (v) $V_H$ 도메인으로 이루어진 dAb 단편 (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546); (vi) 단리된 상보성 결정 영역 (CDR) 및 (vii) 합성 링커에 의해 임의로 연결될 수 있는 2개 이상의 단리된 CDR의 조합을 포함한다. 추가로, Fv 단편의 2개의 도메인인 $V_L$ 및 $V_H$는 별개의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 $V_L$ 및 $V_H$ 영역이 쌍을 이루어 1가 분자를 형성하는 단일 단백질 쇄 (단일 쇄 Fv (scFv)로 공지됨; 예를 들어, 문헌 [Bird et al. (1988) Science 242:423-426; 및 Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조)로 제조될 수 있게 하는 합성 링커에 의해 재조합 방법을 사용하여 연결될 수도 있다. 이러한 단일 쇄 항체도 또한 용어 항체의 "항원 결합 부분" 내에 포괄되는 것으로 의도된다. 이들 항체 단편은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술을 사용하여 수득되고, 단편은 무손상 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다. 항원 결합 부분은 재조합 DNA 기술에 의해, 또는 무손상 이뮤노글로불린의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생산될 수 있다.

[0350] "이중특이적" 또는 "이중기능적 항체"는 2개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍 및 2개의 상이한 결합 부위를 갖는 인공 하이브리드 항체이다. 이중특이적 항체는 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편의 연결을 포함한 다양한 방법에 의해 생산될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990); Kostelny et al., J. Immunol. 148, 1547-1553 (1992)]을 참조한다.

[0351] 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동종인 항체의 집단으로부터의 항체를 지칭하며, 즉 집단을 구성하는 개별 항체는 모노클로날 항체의 생산 동안 발생할 수 있는 가능한 변이체 (이러한 변이체는 일반적으로 소량으로 존재함)를 제외하고는, 실질적으로 유사하고 동일한 에피토프(들)에 결합한다 (예를 들어, 항체는 단일 결합 특이성 및 친화도를 나타냄). 수식어 "모노클로날"은 실질적으로 동종인 항체의 집단으로부터 수득됨에 따른 항체의 특징을 나타내고, 임의의 특정한 방법에 의한 항체의 생산이 요구되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 용어 "인간 모노클로날 항체"는 단일 결합 특이성을 나타내고 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 임의적인 불변 영역을 갖는 실질적으로 동종인 항체의 집단으로부터의 항체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 인간 모노클로날 항체는, 불멸화 세포에 융합된 인간 중쇄 트랜스진 및 경쇄 트랜스진을 포함하는 게놈을 갖는 트랜스제닉 비-인간 동물, 예를 들어 트랜스제닉 마우스로부터 수득된 B 세포를 포함하는 하이브리도마에 의해 생산된다.

[0352] 본원에 사용된 용어 "재조합 인간 항체"는 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 모든 인간 항체, 예컨대 (a) 인간 이뮤노글로불린 유전자에 대해 트랜스제닉 또는 트랜스크로모소말인 동물 (예를 들어, 마우스) 또는 그로부터 제조된 하이브리도마로부터 단리된 항체, (b) 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포, 예를 들어 트랜스펙토마로부터 단리된 항체, (c) 재조합, 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 및 (d) 인간 이뮤노글로불린 유전자 서열을 다른 DNA 서열로 스플라이싱하는 것을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는, 배선 유전자에 의해 코딩되지만, 예를 들어 항체 성숙 동안 발생하는 후속 재배열 및 돌연변이를 포함하는 특정한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열을 이용하는 가변 및 불변 영역을 포함한다. 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 (예를 들어, 문헌 [Lonberg (2005) Nature Biotech. 23(9): 1117- 1125] 참조), 가변 영역은 외래 항원에 특이적인 항체를 형성하기 위해 재배열되는 다양한 유전자에 의해 코딩되는 항원 결합 도메인을 함유한다. 재배열 이외에도, 가변 영역은 외래 항원에 대한 항체의 친화도를 증가시키기 위해 다중 단일 아미노산 변화 (체세포 돌연변이 또는 과다돌연변이로 지칭됨)에 의해 추가로 변형될 수 있다. 불변 영역은 항원에 대해 추가로 반응하여 변화할 것이다 (즉, 이소형 스위치). 따라서, 항원에 반응하여 경쇄 및 중쇄 이뮤노글로불린 폴리펩티드를 코딩하는, 재배열되고 체세포 돌연변이된 핵산 분자는, 원래의 핵산 분자와 서열 동일성을 갖지 않을 수 있지만, 그 대신 실질적으로 동일하거나 유사할 것이다 (즉, 적어도 80% 동일성을 가짐).

[0353] "인간" 항체 (HuMAb)는 프레임워크 및 CDR 영역 둘 다가 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 추가로, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우에, 불변 영역은 또한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된다. 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체

세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 종, 예컨대 마우스의 배선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 그라프팅된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 용어 "인간" 항체 및 "완전 인간" 항체는 동의어로 사용된다.

[0354] "인간화" 항체는 비-인간 항체의 CDR 도메인 외부의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두가 인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 상응하는 아미노산으로 대체된 항체를 지칭한다. 인간화 형태의 항체의 일부 실시양태에서, CDR 도메인 외부의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두는 인간 이뮤노글로불린으로부터의 아미노산으로 대체된 반면에, 1개 이상의 CDR 영역 내의 일부, 대부분 또는 모든 아미노산은 변화되지 않는다. 아미노산의 작은 부가, 결실, 삽입, 치환 또는 변형은, 이들이 특정한 항원에 결합하는 항체의 능력을 제거하지 않는 한, 허용가능하다. "인간화" 항체는 원래 항체의 것과 유사한 항원 특이성을 보유한다.

[0355] "키메라 항체"는, 가변 영역은 한 종으로부터 유래되고, 불변 영역은 또 다른 종으로부터 유래된 항체, 예컨대 가변 영역은 마우스 항체로부터 유래되고, 불변 영역은 인간 항체로부터 유래된 항체를 지칭한다.

[0356] 본원에 사용된 "이소형"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 코딩되는 항체 부류 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD 및 IgE 항체)를 지칭한다.

[0357] "동종이형"은 소수의 아미노산이 상이한, 특정 이소형 군 내의 자연 발생 변이체를 지칭한다 (예를 들어, 문헌 [Jefferis et al. (2009) mAbs 1:1] 참조). 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 임의의 동종이형의 항체일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, "IgG1f", "IgG1.1f", 또는 "IgG1.3f" 이소형으로 지칭되는 항체는 각각 동종이형 "f"의, 즉 예를 들어 서열식별번호: 3에 제시된 바와 같이 카바트에서와 같은 EU 인덱스에 따른 214R, 356E 및 358M을 갖는, IgG1, 무이펙터 IgG1.1 항체, 및 무이펙터 IgG1.3 항체이다.

[0358] 어구 "항원을 인식하는 항체" 및 "항원에 특이적인 항체"는 본원에서 용어 "항원에 특이적으로 결합하는 항체"와 상호교환가능하게 사용된다.

[0359] 본원에 사용된 "단리된 항체"는 실질적으로 다른 단백질 및 세포 물질이 없는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0360] 본원에 사용된 "TIM3-L의 TIM3에 대한 결합을 억제하는" 항체는 관련 기술분야-인식된 방법, 예를 들어 본원에 기재된 FACS-기반 결합 검정에서, 예를 들어 인간 TIM3에 의해 형질감염된 CHO 세포 또는 TIM3을 발현하는 활성화된 T 세포를 사용하는 결합 검정에서, 약 1 μg/mL 이하, 예컨대 약 0.9 μg/mL 이하, 약 0.85 μg/mL 이하, 약 0.8 μg/mL 이하, 약 0.75 μg/mL 이하, 약 0.7 μg/mL 이하, 약 0.65 μg/mL 이하, 약 0.6 μg/mL 이하, 약 0.55 μg/mL 이하, 약 0.5 μg/mL 이하, 약 0.45 μg/mL 이하, 약 0.4 μg/mL 이하, 약 0.35 μg/mL 이하, 약 0.3 μg/mL 이하, 약 0.25 μg/mL 이하, 약 0.2 μg/mL 이하, 약 0.15 μg/mL 이하, 약 0.1 μg/mL 이하, 또는 약 0.05 μg/mL 이하의 $EC_{50}$으로 TIM3의 그의 리간드, 예를 들어 포스파티딜세린에 대한 결합을 억제하는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0361] "이펙터 기능"은 항체 Fc 영역과 Fc 수용체 또는 리간드의 상호작용, 또는 그로부터 유발되는 생화학적 사건을 지칭한다. 예시적인 "이펙터 기능"은 C1q 결합, 보체 의존성 세포독성 (CDC), Fc 수용체 결합, FcγR-매개 이펙터 기능, 예컨대 ADCC 및 항체 의존성 세포-매개 식세포작용 (ADCP), 및 세포 표면 수용체 (예를 들어, B 세포 수용체; BCR)의 하향조절을 포함한다. 이러한 이펙터 기능은 일반적으로 Fc 영역이 결합 도메인 (예를 들어, 항체 가변 도메인)과 조합될 것을 요구한다.

[0362] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 이뮤노글로불린의 Fc 영역에 결합하는 수용체이다. IgG 항체에 결합하는 FcR은 이들 수용체의 대립유전자 변이체 및 대안적으로 스플라이싱된 형태를 포함한, FcγR 패밀리의 수용체를 포함한다. FcγR 패밀리는 3종의 활성화 (마우스에서 FcγRI, FcγRIII 및 FcγRIV; 인간에서 FcγRIA, FcγRIIA 및 FcγRIIIA) 및 1종의 억제 (FcγRIIB) 수용체로 이루어진다. 인간 FcγR의 다양한 특성은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 대다수의 선천성 이펙터 세포 유형은 1종 이상의 활성화 FcγR 및 억제 FcγRIIB를 공발현하고, 반면에 자연 킬러 (NK) 세포는 1종의 활성화 Fc 수용체 (마우스에서 FcγRIII 및 인간에서 FcγRIIIA)를 선택적으로 발현하지만 마우스 및 인간에서 억제 FcγRIIB는 발현하지 않는다. 인간 IgG1은 대부분의 인간 Fc 수용체에 결합하고, 그것이 결합하는 활성화 Fc 수용체의 유형과 관련하여 뮤린 IgG2a와 동등한 것으로 간주된다.

[0363] "Fc 영역" (단편 결정화가능 영역) 또는 "Fc 도메인" 또는 "Fc"는, 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 상에 위치하는 Fc 수용체 또는 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)에 대한 결합을 포함한, 숙주 조직 또는 인자에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개하는 항체의 중쇄의 C-말단 영역을 지칭한다. 따라서, Fc 영역은 제

1 불변 영역 이뮤노글로불린 도메인 (예를 들어, CH1 또는 CL)을 제외한 항체의 불변 영역을 포함한다. IgG, IgA 및 IgD 항체 이소형에서, Fc 영역은 항체의 2개의 중쇄의 제2 (CH2) 및 제3 (CH3) 불변 도메인으로부터 유래된, 2개의 동일한 단백질 단편을 포함하고; IgM 및 IgE Fc 영역은 각각의 폴리펩티드 쇄에 3개의 중쇄 불변 도메인 (CH 도메인 2-4)을 포함한다. IgG의 경우, Fc 영역은 이뮤노글로불린 도메인 CH2 및 CH3 및 CH1과 CH2 도메인 사이의 힌지를 포함한다. 이뮤노글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계의 정의가 본원에 정의된 바와 같이 달라질 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 IgG1의 경우 아미노산 잔기 D221, IgG2의 경우 V222, IgG3의 경우 L221 및 IgG4의 경우 P224로부터 중쇄의 카르복시-말단까지의 스트레치로 정의되며, 여기서 넘버링은 카바트에서와 같은 EU 인덱스에 따른다. 인간 IgG Fc 영역의 CH2 도메인은 아미노산 237으로부터 아미노산 340까지에 이르고, CH3 도메인은 Fc 영역에서 CH2 도메인의 C-말단에 위치하며, 즉 그것은 IgG의 아미노산 341로부터 아미노산 447 또는 446 (C-말단 리신 잔기가 부재하는 경우) 또는 445 (C-말단 글리신 및 리신 잔기가 부재하는 경우)까지에 이른다. 본원에 사용된 Fc 영역은 임의의 동종이형 변이체를 포함한 천연 서열 Fc, 또는 변이체 Fc (예를 들어, 비-자연 발생 Fc)일 수 있다. Fc는 또한 단리 상태의 또는 Fc-포함 단백질 폴리펩티드, 예컨대 "Fc 융합 단백질" (예를 들어, 항체 또는 이뮤노어드헤신)로도 지칭되는 "Fc 영역을 포함하는 결합 단백질"의 맥락에서 이러한 영역을 지칭할 수 있다.

[0364] "천연 서열 Fc 영역" 또는 "천연 서열 Fc"는 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연 서열 인간 Fc 영역은 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역, 뿐만 아니라 그의 자연 발생 변이체를 포함한다. 천연 서열 Fc는 Fc의 다양한 동종이형을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Jefferis et al. (2009) mAbs 1: 1] 참조).

[0365] 용어 "에피토프" 또는 "항원 결정기"는, 예를 들어 이를 확인하는데 사용된 구체적 방법에 의해 정의된 바와 같이, 이뮤노글로불린 또는 항체가 특이적으로 결합하는 항원 (예를 들어, TIM3) 상의 부위를 지칭한다. 에피토프는 인접 아미노산 (통상적으로 선형 에피토프) 또는 단백질의 3차 폴딩에 의해 병치되는 비인접 아미노산 (통상적으로 입체형태적 에피토프) 둘 다로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 항상 그러한 것은 아니지만 전형적으로 변성 용매에의 노출 시 유지되고, 반면에 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매에 의한 처리 시 상실된다. 에피토프는 고유한 공간 입체형태에 전형적으로 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산을 포함한다. 어떠한 에피토프가 주어진 항체에 의해 결합되는지 결정하는 방법 (즉, 에피토프 맵핑)은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 이뮤노블롯팅 및 면역침전 검정을 포함하며, 여기서 중첩 또는 인접 펩티드 (예를 들어, TIM3으로부터)는 주어진 항체 (예를 들어, 항-TIM3 항체)와의 반응성에 대해 시험된다. 에피토프의 공간 입체형태를 결정하는 방법은 관련 기술분야의 기술 및 본원에 기재된 기술, 예를 들어 X선 결정학, 항원 돌연변이 분석, 2-차원 핵 자기 공명 및 HDX-MS를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)] 참조).

[0366] 용어 "에피토프 맵핑"은 항체-항원 인식을 위한 분자 결정기의 확인 과정을 지칭한다.

[0367] 2종 이상의 항체와 관련하여 용어 "동일한 에피토프에 결합하다"는 항체가 주어진 방법에 의해 결정 시 동일한 아미노산 잔기의 절편에 결합한다는 것을 의미한다. 항체가 본원에 기재된 항체와 "TIM3 상의 동일한 에피토프"에 결합하는지 여부를 결정하는 기술은, 예를 들어 에피토프 맵핑 방법, 예컨대 에피토프의 원자 해상도를 제공하는 항원:항체 복합체의 결정의 X선 분석, 및 수소/중수소 교환 질량 분광측정법 (HDX-MS)을 포함한다. 다른 방법은 항원 단편 또는 항원의 돌연변이된 변이에 대한 항체의 결합을 모니터링하는 것이며, 여기서 항원 서열 내의 아미노산 잔기의 변형으로 인한 결합의 상실은 종종 에피토프 성분의 지표로 간주된다. 추가로, 에피토프 맵핑에 대한 컴퓨터 조합 방법이 또한 사용될 수 있다. 이들 방법은 관심 항체가 조합 파지 디스플레이 펩티드 라이브러리로부터 특이적인 짧은 펩티드를 친화성 단리하는 능력에 의존한다. 동일한 VH 및 VL 또는 동일한 CDR1, 2 및 3 서열을 갖는 항체는 동일한 에피토프에 결합할 것으로 예상된다.

[0368] "표적에의 결합에 대해 또 다른 항체와 경쟁하는" 항체는 다른 항체의 표적에 대한 결합을 (부분적으로 또는 완전히) 억제하는 항체를 지칭한다. 2종의 항체가 표적에의 결합에 대해 서로 경쟁하는지 여부, 즉 하나의 항체가 다른 항체의 표적에 대한 결합을 억제하는지 여부 및 그 정도는 공지된 경쟁 실험, 예를 들어 비아코어 (BIACORE)® 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 분석을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 또 다른 항체의 표적에 대한 결합을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 억제하고, 그와 경쟁한다. 억제 또는 경쟁의 수준은 항체가 "차단 항체" (즉, 먼저 표적과 인큐베이션되는 콜드 항체)인지에 따라 상이할 수 있다. 경쟁 검정은, 예를 들어 문헌 [Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harb Protoc; 2006; doi:

10.1101/pdb.prot4277 또는 Chapter 11 of "Using Antibodies" by Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA 1999]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 2종의 항체는 항체가 서로를 둘 다의 방식으로 적어도 50% 차단하는 경우에, 즉 하나 또는 다른 항체가 경쟁 실험에서 먼저 항원과 접촉되는지 여부에 상관없이 "교차-경쟁한다".

[0369] 2종의 항체가 결합에 대해 경쟁 또는 교차-경쟁하는지 여부를 결정하기 위한 경쟁적 결합 검정은 하기를 포함한다: 예를 들어 실시예에 기재된 것과 같은 유동 세포측정법에 의한, TIM3을 발현하는 T 세포에의 결합에 대한 경쟁. 다른 방법은 하기를 포함한다: SPR (예를 들어, 비아코어®), 고체상 직접 또는 간접 방사성면역검정 (RIA), 고체상 직접 또는 간접 효소 면역검정 (EIA), 샌드위치 경쟁 검정 (문헌 [Stahli et al., Methods in Enzymology 9:242 (1983)] 참조); 고체상 직접 비오틴-아비딘 EIA (문헌 [Kirkland et al., J. Immunol. 137:3614 (1986)] 참조); 고체상 직접 표지된 검정, 고체상 직접 표지된 샌드위치 검정 (문헌 [Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press (1988)] 참조); I-125 표지를 사용하는 고체상 직접 표지 RIA (문헌 [Morel et al., Mol. Immunol. 25(1):7 (1988)] 참조); 고체상 직접 비오틴-아비딘 EIA (문헌 [Cheung et al., Virology 176:546 (1990)]); 및 직접 표지된 RIA (문헌 [Moldenhauer et al., Scand. J. Immunol. 32:77 (1990)]).

[0370] 본원에 사용된 용어 "특이적 결합", "선택적 결합", "선택적으로 결합하다" 및 "특이적으로 결합하다"는 미리 결정된 항원 상의 에피토프에 대한 항체 결합을 지칭한다. 전형적으로, 항체는 (i) 예를 들어 미리 결정된 항원, 예를 들어 재조합 인간 TIM3을 분석물로서 사용하고 항체를 리간드로서 사용하는 비아코어® 2000 기기에서의 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 기술, 또는 항원 양성 세포에 대한 항체의 결합의 스캐차드 분석에 의해 결정하였을 때, 대략 $10^{-7}$ M 미만, 예컨대 대략 $10^{-8}$ M, $10^{-9}$ M 또는 $10^{-10}$ M 미만 또는 훨씬 더 미만의 평형 해리 상수 ($K_D$)로 결합하고, (ii) 미리 결정된 항원 또는 밀접하게-관련된 항원 이외의 비-특이적 항원 (예를 들어, BSA, 카세인)에의 결합에 대한 그의 친화도보다 적어도 2배 더 큰 친화도로 미리 결정된 항원에 결합한다. 따라서, "인간 TIM3에 특이적으로 결합하는" 항체는 가용성 또는 세포 결합된 인간 TIM3에 $10^{-7}$ M 이하, 예컨대 대략 $10^{-8}$ M, $10^{-9}$ M 또는 $10^{-10}$ M 미만 또는 훨씬 더 미만의 $K_D$로 결합하는 항체를 지칭한다. "시노몰구스 TIM3과 교차-반응하는" 항체는 $10^{-7}$ M 이하, 예컨대 대략 $10^{-8}$ M, $10^{-9}$ M 또는 $10^{-10}$ M 미만 또는 훨씬 더 미만의 $K_D$로 시노몰구스 TIM3에 결합하는 항체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 비-인간 종으로부터의 TIM3과 교차-반응하지 않는 이러한 항체는 표준 결합 검정에서 이들 단백질에 대해 본질적으로 검출가능하지 않은 결합을 나타낸다.

[0371] 본원에 사용된 용어 "$k_{assoc}$" 또는 "$k_a$"는 특정한 항체-항원 상호작용의 회합률을 지칭하는 것으로 의도되고, 반면에 본원에 사용된 용어 "$k_{dis}$" 또는 "$k_d$"는 특정한 항체-항원 상호작용의 해리율을 지칭하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 용어 "$K_D$"는 $k_d$ 대 $k_a$의 비 (즉, $k_d/k_a$)로부터 수득되는 해리 상수를 지칭하는 것으로 의도되고, 몰 농도 (M)로 표현된다. 항체에 대한 $K_D$ 값은 관련 기술분야에 널리 확립된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 항체의 $K_D$를 결정하기 위한 이용가능한 방법은 표면 플라즈몬 공명, 바이오센서 시스템, 예컨대 비아코어® 시스템 또는 유동 세포측정법 및 스캐차드 분석을 포함한다.

[0372] 본원에 사용된, IgG 항체에 대한 용어 "고친화도"는 표적 항원에 대한 $10^{-8}$ M 이하, $10^{-9}$ M 이하, 또는 $10^{-10}$ M 이하의 $K_D$를 갖는 항체를 지칭한다. 그러나, "고친화도" 결합은 다른 항체 이소형에 대해 달라질 수 있다. 예를 들어, IgM 이소형에 대한 "고친화도" 결합은 $10^{-10}$ M 이하, 또는 $10^{-8}$ M 이하의 $K_D$를 갖는 항체를 지칭한다.

[0373] 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 사용하는 시험관내 또는 생체내 검정의 맥락에서 용어 "$EC_{50}$"은 최대 반응의 50%, 즉 최대 반응과 기준선 사이의 중간인 반응을 유도하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 농도를 지칭한다.

[0374] 대상에 적용될 때의 본원에 사용된 용어 "자연 발생"은 대상이 자연에서 발견될 수 있다는 사실을 지칭한다. 예를 들어, 자연에서 공급원으로부터 단리될 수 있고 실험실에서 인간에 의해 의도적으로 변형되지 않은 유기체 (바이러스 포함)에 존재하는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열은 자연 발생이다.

[0375] "폴리펩티드"는 쇄의 길이에 대한 상한치 없이, 적어도 2개의 연속적으로 연결된 아미노산 잔기를 포함하는 쇄를 지칭한다. 단백질 내의 1개 이상의 아미노산 잔기는 변형, 예컨대, 비제한적으로, 글리코실화, 인산화 또는

디술피드 결합 형성을 함유할 수 있다. "단백질"은 1개 이상의 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0376] 본원에 사용된 용어 "핵산 분자"는 DNA 분자 및 RNA 분자를 포함하는 것으로 의도된다. 핵산 분자는 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있고, cDNA일 수 있다.

[0377] "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기를 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 치환시키는 것을 지칭한다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 관련 기술분야에서 정의되었다. 이들 패밀리는 염기성 측쇄 (예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄 (예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄 (예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 비극성 측쇄 (예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타-분지형 측쇄 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄 (예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체에서의 예측되는 비필수 아미노산 잔기는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 또 다른 아미노산 잔기로 대체된다. 항원 결합을 제거하지 않는 뉴클레오티드 및 아미노산 보존적 치환을 확인하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Brummell et al., Biochem. 32: 1180-1187 (1993); Kobayashi et al. Protein Eng. 12(10):879-884 (1999); 및 Burks et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:412-417 (1997)] 참조).

[0378] 핵산의 경우에, 용어 "실질적 상동성"은 2개의 핵산 또는 그의 지정된 서열이 최적으로 정렬되고 비교된 경우에, 적절한 뉴클레오티드 삽입 또는 결실에 의해 적어도 약 80%의 뉴클레오티드, 적어도 약 90% 내지 95%, 또는 적어도 약 98% 내지 99.5%의 뉴클레오티드에서 동일한 것을 나타낸다. 대안적으로, 실질적 상동성은 절편이 선택적 혼성화 조건 하에 가닥의 상보체에 혼성화될 경우에 존재한다.

[0379] 폴리펩티드의 경우, 용어 "실질적 상동성"은 2개의 폴리펩티드 또는 그의 지정된 서열이 최적으로 정렬되고 비교된 경우에, 적절한 아미노산 삽입 또는 결실에 의해 적어도 약 80%의 아미노산, 적어도 약 90% 내지 95%, 또는 적어도 약 98% 내지 99.5%의 아미노산에서 동일한 것을 나타낸다.

[0380] 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성은 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려한, 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다 (즉, % 상동성 = 동일한 위치의 #/위치의 총 # x 100). 2개의 서열 사이의 서열 비교 및 퍼센트 동일성의 결정은 하기 비제한적 예에 기재된 바와 같이 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다.

[0381] 2개의 뉴클레오티드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 NWSgapdna.CMP 매트릭스 및 40, 50, 60, 70 또는 80의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 가중치를 사용하는 GCG 소프트웨어 패키지 내의 GAP 프로그램 (worldwideweb.gcg.com에서 이용가능)을 사용하여 결정될 수 있다. PAM120 가중치 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용하는 ALIGN 프로그램 (버전 2.0) 내로 혼입된 문헌 [E. Meyers and W. Miller (CABIOS, 4: 11-17 (1989))]의 알고리즘을 사용하여 2개의 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성이 또한 결정될 수 있다. 또한, 2개의 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 블로섬(Blossum) 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스 및 갭 가중치 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 사용하는 GCG 소프트웨어 패키지 내의 GAP 프로그램 (http://www.gcg.com에서 이용가능) 내로 혼입된 문헌 [Needleman and Wunsch (J. Mol. Biol. (48):444-453 (1970))]의 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.

[0382] 본원에 기재된 핵산 및 단백질 서열은 추가로, 예를 들어 관련 서열을 확인하기 위해 공중 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위한 "질의 서열"로서 사용될 수 있다. 이러한 검색은 문헌 [Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램 (버전 2.0)을 사용하여 수행될 수 있다. NBLAST 프로그램, 점수 = 100, 워드 길이 = 12로 BLAST 뉴클레오티드 검색을 수행하여 본원에 기재된 핵산 분자에 상동인 뉴클레오티드 서열을 수득할 수 있다. XBLAST 프로그램, 점수 = 50, 워드 길이 = 3으로 BLAST 단백질 검색을 수행하여 본원에 기재된 단백질 분자에 상동인 아미노산 서열을 수득할 수 있다. 비교 목적으로 갭이 있는 정렬을 수득하기 위해, 갭드 BLAST를 문헌 [Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402]에 기재된 바와 같이 이용할 수 있다. BLAST 및 갭드 BLAST 프로그램을 이용하는 경우에, 각각의 프로그램 (예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 파라미터가 사용될 수 있다. [worldwideweb.ncbi.nlm.nih.gov]를 참조한다.

[0383] 핵산은 전세포에, 세포 용해물에, 또는 부분적으로 정제되거나 실질적으로 순수한 형태로 존재할 수 있다. 핵산은 다른 세포 성분 또는 다른 오염물, 예를 들어 다른 세포 핵산 (예를 들어, 염색체의 다른 부분) 또는 단백질로부터, 알칼리/SDS 처리, CsCl 밴딩, 칼럼 크로마토그래피, 아가로스 겔 전기영동 및 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 것들을 포함한 표준 기술에 의해 정제되었을 때 "단리되거나" 또는 "실질적으로 순수해진다". 문

헌 [F. Ausubel, et al., ed. Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York (1987)]을 참조한다.

[0384] 핵산, 예를 들어 cDNA는 유전자 서열을 제공하는 표준 기술에 따라 돌연변이될 수 있다. 코딩 서열의 경우, 이들 돌연변이는 목적하는 바와 같이 아미노산 서열에 영향을 미칠 수 있다. 특히, 천연 V, D, J, 불변, 스위치 및 본원에 기재된 다른 이러한 서열에 실질적으로 상동이거나 또는 그로부터 유래된 DNA 서열이 고려된다 (여기서 "유래된"은 서열이 또 다른 서열과 동일하거나 또는 이로부터 변형된 것임을 나타냄).

[0385] 본원에 사용된 용어 "벡터"는 그것이 연결된 또 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭하는 것으로 의도된다. 벡터의 한 유형은 "플라스미드"이며, 이는 추가의 DNA 절편이 라이게이션될 수 있는 환형의 이중 가닥 DNA 루프를 지칭한다. 또 다른 유형의 벡터는 바이러스 벡터이며, 여기서 추가의 DNA 절편은 바이러스 게놈 내로 라이게이션될 수 있다. 특정 벡터는 그것이 도입되는 숙주 세포에서 자율 복제될 수 있다 (예를 들어, 박테리아 복제 기점을 갖는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유동물 벡터). 다른 벡터 (예를 들어, 비-에피솜 포유동물 벡터)는 숙주 세포 내로의 도입 시 숙주 세포의 게놈 내로 통합될 수 있고, 이에 의해 숙주 게놈과 함께 복제된다. 더욱이, 특정 벡터는 작동가능하게 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에서 "재조합 발현 벡터" (또는 간단히 "발현 벡터")로 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기술에서 유용성을 갖는 발현 벡터는 종종 플라스미드 형태이다. 본 명세서에서, 플라스미드가 가장 통상적으로 사용되는 형태의 벡터이므로, "플라스미드" 및 "벡터"는 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 그러나, 동등한 기능을 수행하는 다른 형태의 발현 벡터, 예컨대 바이러스 벡터 (예를 들어, 복제 결함 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-연관 바이러스)가 또한 포함된다.

[0386] 본원에 사용된 용어 "재조합 숙주 세포" (또는 간단히 "숙주 세포")는 세포에 자연적으로 존재하지 않는 핵산을 포함하는 세포를 지칭하는 것으로 의도되고, 이는 재조합 발현 벡터가 도입된 세포일 수 있다. 이러한 용어는 특정한 대상 세포, 뿐만 아니라 이러한 세포의 자손까지 지칭하는 것으로 의도된다는 것이 이해되어야 한다. 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 후속 세대에서 특정 변형이 발생할 수 있기 때문에, 이러한 자손은 실제로는 모 세포와 동일하지 않을 수 있지만, 여전히 본원에 사용된 용어 "숙주 세포"의 범주 내에 포함된다.

[0387] "면역 반응"은 관련 기술분야에서 이해되는 바와 같고, 일반적으로 외래 작용제 또는 비정상적, 예를 들어 암성 세포에 대한 척추동물 내에서의 생물학적 반응을 지칭하며, 이 반응은 이들 작용제 및 그에 의해 유발되는 질환에 대해 유기체를 보호한다. 면역 반응은 침입 병원체, 병원체로 감염된 세포 또는 조직, 암성 또는 다른 비정상 세포, 또는 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우에는 정상 인간 세포 또는 조직의 선택적 표적화, 그에 대한 결합, 그에 대한 손상, 그의 파괴, 및/또는 그의 척추동물 신체로부터의 제거를 발생시키는, 면역계 세포의 1종 이상의 세포 (예를 들어, T 림프구, B 림프구, 자연 킬러 (NK) 세포, 대식세포, 호산구, 비만 세포, 수지상 세포 또는 호중구) 및 이들 세포 중 임의의 것 또는 간에 의해 생산된 가용성 거대분자 (항체, 시토카인 및 보체 포함)의 작용에 의해 매개된다. 면역 반응은, 예를 들어 T 세포, 예를 들어 이펙터 T 세포, Th 세포, $CD4^+$ 세포, $CD8^+$ T 세포 또는 Treg 세포의 활성화 또는 억제, 또는 면역계의 임의의 다른 세포, 예를 들어 NK 세포의 활성화 또는 억제를 포함한다.

[0388] "면역조정제" 또는 "면역조절제"는 작용제, 예를 들어 면역 반응의 조정, 조절 또는 변형에 수반될 수 있는 신호전달 경로의 성분을 표적화하는 작용제를 지칭한다. 면역 반응의 "조정", "조절" 또는 "변형"은 면역계 세포에서의 또는 이러한 세포 (예를 들어, 이펙터 T 세포, 예컨대 Th1 세포)의 활성에서의 임의의 변경을 지칭한다. 이러한 조정은 다양한 세포 유형의 수의 증가 또는 감소, 이들 세포의 활성의 증가 또는 감소, 또는 면역계 내에서 발생할 수 있는 임의의 다른 변화에 의해 나타날 수 있는 면역계의 자극 또는 억제를 포함한다. 억제 및 자극 면역조정제 둘 다가 확인되었고, 이들 중 일부는 종양 미세환경에서 증진된 기능을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역조정제는 T 세포의 표면 상의의 분자를 표적화한다. "면역조정 표적" 또는 "면역조절 표적"은 물질, 작용제, 모이어티, 화합물 또는 분자에 의한 결합에 대해 표적화되고, 그러한 결합에 의해 활성이 변경되는 분자, 예를 들어 세포 표면 분자이다. 면역조정 표적은, 예를 들어 세포 표면 상의 수용체 ("면역조정 수용체") 및 수용체 리간드 ("면역조정 리간드")를 포함한다.

[0389] "면역요법"은 면역계 또는 면역 반응을 유도, 증진, 억제, 또는 달리 변형시키는 것을 포함하는 방법에 의해 질환을 앓거나, 질환에 걸릴 위험이 있거나, 질환의 재발을 겪는 대상체를 치료하는 것을 지칭한다.

[0390] "면역자극 요법" 또는 "면역자극성 요법"은, 예를 들어 암을 치료하기 위해, 대상체에서 면역 반응의 증가 (유도 또는 증진)를 발생시키는 요법을 지칭한다.

[0391] "내인성 면역 반응을 강화시키는 것"은 대상체에서 기존의 면역 반응의 유효성 또는 효력을 증가시키는 것을 의미한다. 유효성 및 효력의 이러한 증가는, 예를 들어 내인성 숙주 면역 반응을 억제하는 메카니즘을 극복함으로써 또는 내인성 숙주 면역 반응을 증진시키는 메카니즘을 자극함으로써 달성될 수 있다.

[0392] "T 이펙터" ("$T_{eff}$") 세포는 세포용해 활성을 갖는 T 세포 (예를 들어, $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포), 뿐만 아니라 시토카인을 분비하여 다른 면역 세포를 활성화시키고 지시하는 T 헬퍼 (Th) 세포, 예를 들어 Th1 세포를 지칭하지만, 조절 T 세포 (Treg 세포)는 포함하지 않는다. 본원에 기재된 특정 항-TIM3 항체는 $T_{eff}$ 세포, 예를 들어 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ $T_{eff}$ 세포 및 Th1 세포를 활성화시킨다.

[0393] 면역 반응 또는 면역계를 자극하는 증가된 능력은 T 세포 공동-자극 수용체의 증진된 효능제 활성 및/또는 억제 수용체의 증진된 길항제 활성으로부터 발생될 수 있다. 면역 반응 또는 면역계를 자극하는 증가된 능력은 면역 반응을 측정하는 검정, 예를 들어 시토카인 또는 케모카인 방출, 세포용해 활성 (표적 세포 상에서 직접적으로 또는 CD107a 또는 그랜자임을 검출하는 것을 통해 간접적으로 결정됨) 및 증식에서의 변화를 측정하는 검정에서 $EC_{50}$의 배수 증가 또는 활성의 최대 수준에 의해 반영될 수 있다. 면역 반응 또는 면역계 활성을 자극하는 능력은 적어도 10%, 30%, 50%, 75%, 2배, 3배, 5배 또는 그 초과로 증진될 수 있다.

[0394] 본원에 사용된 용어 "연결된"은 2개 이상의 분자의 회합을 지칭한다. 연결은 공유 또는 비-공유일 수 있다. 연결은 또한 유전자적일 수 있다 (즉, 재조합적으로 융합됨). 이러한 연결은 관련 기술분야에서 인식되는 매우 다양한 기술, 예컨대 화학적 접합 및 재조합 단백질 생산을 사용하여 달성될 수 있다.

[0395] 본원에 사용된 "투여"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 사용하여 대상체에게 치료제를 포함하는 조성물을 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 본원에 기재된 항-TIM3 항체에 대한 다양한 투여 경로는 정맥내, 복강내, 근육내, 피하, 척수 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 것을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 통상적으로 주사에 의한, 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 비제한적으로, 정맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공을 포함한다. 대안적으로, 본원에 기재된 항체는 비-비경구 경로, 예컨대 국소, 표피 또는 점막 투여 경로를 통해, 예를 들어 비강내로, 경구로, 질내로, 직장으로, 설하로 또는 국소로 투여될 수 있다. 또한, 투여는 예를 들어 1회, 복수회, 및/또는 1회 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0396] 본원에 사용된 용어 "T 세포-매개 반응"은 이펙터 T 세포 (예를 들어, $CD8^+$ 세포) 및 헬퍼 T 세포 (예를 들어, $CD4^+$ 세포)를 포함한 T 세포에 의해 매개되는 반응을 지칭한다. T 세포 매개 반응은, 예를 들어 T 세포 세포독성 및 증식을 포함한다.

[0397] 본원에 사용된 용어 "세포독성 T 림프구 (CTL) 반응"은 세포독성 T 세포에 의해 유도되는 면역 반응을 지칭한다. CTL 반응은 주로 $CD8^+$ T 세포에 의해 매개된다.

[0398] 본원에 사용된 용어 "억제하다" 또는 "차단하다" (예를 들어, 세포 상의 TIM3에 대한 TIM3-L의 결합의 억제/차단을 지칭함)는 상호교환가능하게 사용되고, 부분 및 완전 억제/차단 둘 다를 포괄한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 TIM3에 대한 TIM3-L의 결합을, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 바와 같이 결정 시, 적어도 약 50%, 예를 들어 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 억제한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 TIM3에 대한 TIM3-L의 결합을, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 바와 같이 결정 시, 50% 이하, 예를 들어 약 40%, 30%, 20%, 10%, 5% 또는 1% 억제한다.

[0399] 본원에 사용된 어구는 "종양의 성장을 억제하다"는 종양의 성장의 임의의 측정가능한 감소, 예를 들어 종양의 성장의 적어도 약 10%, 예를 들어 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 99% 또는 100%의 억제를 포함한다.

[0400] 본원에 사용된 "암"은 신체 내 비정상 세포의 비제어된 성장을 특징으로 하는 질환의 광범위한 군을 지칭한다. 비조절된 세포 분열은 이웃 조직을 침습하는 악성 종양 또는 세포의 형성을 발생시킬 수 있고, 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 원위 부분으로 전이될 수 있다.

[0401] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환과 연관된 증상, 합병증, 상태 또는 생화학적 징

후의 진행, 발달, 중증도 또는 재발을 역전, 완화, 호전, 억제 또는 저속화 또는 예방하거나 또는 전체 생존을 증진시킬 목적으로 대상체에 대해 수행되는 임의의 유형의 개입 또는 과정, 또는 대상체에게 활성제를 투여하는 것을 지칭한다. 치료는 질환을 갖는 대상체 또는 질환을 갖지 않는 대상체 (예를 들어, 예방용)에 대한 것일 수 있다.

[0402] "혈액 악성종양"은 림프종, 백혈병, 골수종 또는 림프성 악성종양, 뿐만 아니라 비장 및 림프절의 암을 포함한다. 예시적인 림프종은 B 세포 림프종 (B-세포 혈액암) 및 T 세포 림프종 둘 다를 포함한다. B-세포 림프종은 호지킨 림프종 및 대부분의 비-호지킨 림프종 둘 다를 포함한다. B 세포 림프종의 비제한적 예는 미만성 대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 점막-연관 림프 조직 림프종, 소세포 림프구성 림프종 (만성 림프구성 백혈병과 중첩됨), 외투 세포 림프종 (MCL), 버킷 림프종, 종격동 대 B 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 혈관내 대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 림프종성 육아종증을 포함한다. T 세포 림프종의 비제한적 예는 결절외 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종, 역형성 대세포 림프종, 및 혈관면역모세포성 T 세포 림프종을 포함한다. 혈액 악성종양은 또한 백혈병, 예컨대 속발성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 및 급성 림프모구성 백혈병을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 혈액 악성종양은 추가로 골수종, 예컨대 다발성 골수종 및 무증상 다발성 골수종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 혈액 및/또는 B 세포- 또는 T-세포-연관 암은 용어 혈액 악성종양에 포괄된다.

[0403] 용어 "유효 용량" 또는 "유효 투여량"은 목적하는 효과를 달성하거나 또는 적어도 부분적으로 달성하기에 충분한 양으로 정의된다. 약물 또는 치료제의 "치료 유효량" 또는 "치료 유효 투여량"은 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합되어 사용되는 경우에, 질환 증상의 중증도의 감소, 질환 증상-부재 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지에 의해 입증되는 질환 퇴행을 촉진하는 약물의 임의의 양이다. 약물의 치료 유효량 또는 유효 투여량은 "예방 유효량" 또는 "예방 유효 투여량"을 포함하며, 이는 질환이 발생할 위험 또는 질환의 재발을 겪을 위험이 있는 대상체에게 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합되어 투여되는 경우에, 질환의 발생 또는 재발을 억제하는 약물의 임의의 양이다. 질환 퇴행을 촉진하거나 질환의 발생 또는 재발을 억제하는 치료제의 능력은 숙련된 진료의에게 공지된 다양한 방법을 사용하여, 예컨대 임상 시험 동안 인간 대상체에서, 인간에서의 효능을 예측해주는 동물 모델 시스템에서, 또는 시험관내 검정에서 치료제의 활성을 검정함으로써 평가될 수 있다.

[0404] 예로서, 항암제는 대상체에서 암 퇴행을 촉진하는 약물이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 약물은 암을 제거하는 지점까지 암 퇴행을 촉진한다. "암 퇴행을 촉진하는 것"은 유효량의 약물을 단독으로 또는 항신생물제와 조합하여 투여하여 환자에서 종양 성장 또는 크기의 감소, 종양의 괴사, 적어도 1종의 질환 증상의 중증도의 감소, 질환 증상-부재 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지, 또는 달리 질환 증상의 호전을 발생시키는 것을 의미한다. 추가로, 치료와 관련한 용어 "유효한" 및 "유효성"은 약리학적 유효성 및 생리학적 안전성 둘 다를 포함한다. 약리학적 유효성은 환자에서 암 퇴행을 촉진하는 약물의 능력을 지칭한다. 생리학적 안전성은 약물의 투여로부터 발생되는 세포, 기관 및/또는 유기체 수준에서의 독성의 수준, 또는 다른 유해 생리학적 효과 (유해 효과)를 지칭한다.

[0405] 종양의 치료에 대한 예로서, 치료 유효량 또는 유효 투여량의 약물은 세포 성장 또는 종양 성장을 비치료된 대상체에 비해 적어도 약 20%, 적어도 약 40%, 적어도 약 60% 또는 적어도 약 80% 억제한다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량 또는 유효 투여량의 약물은 세포 성장 또는 종양 성장을 완전히 억제하며, 즉 세포 성장 또는 종양 성장을 100% 억제한다. 종양 성장을 억제하는 화합물의 능력은 하기 기재된 검정을 사용하여 평가될 수 있다. 대안적으로, 조성물의 이러한 특성은 세포 성장을 억제하는 화합물의 능력을 검사함으로써 평가될 수 있고, 이러한 억제는 숙련된 진료의에게 공지된 검정에 의해 시험관내에서 측정될 수 있다. 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 종양 퇴행은 적어도 약 20일, 적어도 약 40일 또는 적어도 약 60일의 기간 동안 관찰되고 계속될 수 있다.

[0406] 용어 "환자"는 예방적 또는 치유적 치료를 받는 인간 및 다른 포유동물 대상체를 포함한다.

[0407] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재된 방법 및 조성물은 암을 갖는 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. 용어 "비-인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어 포유동물 및 비-포유동물, 예컨대 비-인간 영장류, 양, 개, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다.

[0408] 본원에 지칭된 용어 "체중 기준" 용량 또는 투여는 환자에게 투여되는 용량이 환자의 체중을 기준으로 하여 계산된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 60 kg의 체중을 갖는 환자가 3 mg/kg의 항-TIM3 항체를 요구하는 경우에,

투여를 위해 항-TIM3 항체의 적절한 양 (즉, 180 mg)을 계산하고 사용할 수 있다.

[0409] 본 개시내용의 방법과 관련하여 용어 "고정 용량"의 사용은 단일 조성물 중에 2종 이상의 상이한 항체 (예를 들어, 항-TIM3 항체 및 제2 항체, 예를 들어 PD-1 또는 PD-L1 항체)가 서로 특정한 (고정된) 비로 조성물 중에 존재한다는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 고정 용량은 항체의 중량 (예를 들어, mg)을 기준으로 한다. 일부 실시양태에서, 고정 용량은 항체의 농도 (예를 들어, mg/ml)를 기준으로 한다. 일부 실시양태에서, 2종의 항체 (예를 들어, 항-TIM3 및 항-PD1 또는 항-PD-L1)의 비는 적어도 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:15, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90, 약 1:100, 약 1:120, 약 1:140, 약 1:160, 약 1:180, 약 1:200, 약 200:1, 약 180:1, 약 160:1, 약 140:1, 약 120:1, 약 100:1, 약 90:1, 약 80:1, 약 70:1, 약 60:1, 약 50:1, 약 40:1, 약 30:1, 약 20:1, 약 15:1, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 또는 약 2:1의 제1 항체 (예를 들어, 항-TIM3 항체) (mg) 대 제2 항체 (mg)이다. 예를 들어, 항-TIM3 항체 및 PD-1 항체, 예컨대 니볼루맙의 2:1 비는 바이알 또는 주사가 약 480 mg의 항-TIM3 항체 및 240 mg의 항-PD-1 항체, 또는 약 2 mg/ml의 항-TIM3 항체 및 1 mg/ml의 항-PD-1 항체를 함유할 수 있다는 것을 의미할 수 있다.

[0410] 본원에 기재된 방법 및 투여량과 관련하여 용어 "균일 용량"의 사용은 환자의 체중 또는 체표면적 (BSA)과 무관하게 환자에게 투여되는 용량을 의미한다. 따라서 균일 용량은 mg/kg 용량으로 제공되지 않고, 오히려 작용제 (예를 들어, 항-TIM3 항체)의 절대량으로서 제공된다. 예를 들어, 60 kg 인간 및 100 kg 인간은 동일한 용량의 항체 (예를 들어, 480 mg의 항-TIM3 항체)를 받을 것이다.

[0411] 본원에 사용된 용어 "ug" 및 "uM"은 각각 "μg" 및 "μM"과 상호교환가능하게 사용된다.

[0412] 본원에 기재된 다양한 측면이 하기 서브섹션에서 추가로 상세하게 기재된다.

[0413] I. 항-인간 TIM3 항체

[0414] 특정한 기능적 특색 또는 특성을 특징으로 하는 항체, 예를 들어 완전 인간 항체가 본원에 기재된다. 예를 들어, 항체는 인간 TIM3, 및 보다 구체적으로 인간 TIM3의 세포외 도메인 내의 특정한 도메인 (예를 들어, 기능적 도메인)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 TIM3-L이 결합하는 TIM3 상의 부위에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 길항제 항체이며, 즉 이들은 세포, 예를 들어 T 세포 상의 TIM3의 T 세포 억제 활성을 억제 또는 저해한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 1종 이상의 비-인간 영장류로부터 TIM3, 예컨대 시노몰구스 TIM3과 교차-반응한다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간 TIM3의 세포외 영역 및 시노몰구스 TIM3의 세포외 영역에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 고친화도로 인간 TIM3에 결합한다.

[0415] 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 하기 기능적 특성 중 1개 이상을 나타낸다:

[0416] (a) 가용성 및/또는 막 결합된 인간 TIM3에 결합함;

[0417] (b) 가용성 및/또는 막 결합된 시노 TIM3에 결합함;

[0418] (c) 면역 반응을 유도하거나 자극함;

[0419] (d) T 세포 활성화, 예를 들어 Th1 세포 활성화를 유도하거나 자극함 (예를 들어 증진된 시토카인 분비 및/또는 증식에 의해 입증된 바와 같이);

[0420] (e) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같은 공동배양 검정에서 T 세포 증식 (예를 들어 $CD4^+$, $CD8^+$ T 세포, Th1 세포 또는 TIL)을 유도하거나 자극함;

[0421] (f) 예를 들어 실시예에 기재된 검정에서 결정 시, T 세포, 예를 들어 Th1 세포 또는 종양 침윤 림프구 (TIL), 예컨대 인간 신장, 폐, 췌장 또는 유방암 종양으로부터의 TIL에 의한 IFN-γ 생산을 유도하거나 자극함;

[0422] (g) 예를 들어 실시예에 기재된 검정에서 결정 시, 인간 TIM3의 PtdSer에 대한 결합을 차단하거나 억제함;

[0423] (h) 세포 상의 TIM3에 결합할 때 세포 표면 TIM3을 내재화하거나 하향조절하지 않음;

[0424] (i) 인간 TIM3 세포외 도메인 (i) CPVFECG (서열식별번호: 296); (ii) RIQIPGIMND (서열식별번호: 298); (iii) CPVFECG 및 RIQIPGIMND (각각 서열식별번호: 296 및 298); 또는 (iv) WTSRYWLNGDFR (서열식별번호: 297)에 결합함;

[0425] (j) 예를 들어 실시예에 기재된 검정에서 결정 시, 본원에 기재된 TIM3에 결합하는 항체 (예를 들어, 13A3, 8B9, 8C4, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것)의 인간 TIM3에의 결합에 대해 경쟁하거나 또는 그를 교차-차단함;

[0426] (k) 인간 TIM3에 결합하나, 서열식별번호: 286 (도 25)에 넘버링된 바와 같은 하기 아미노산 잔기: L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 및 D120 중 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 인간 TIM3에는 결합하지 않음; 및

[0427] (l) HDX-MS에 의해 결정 시, 인간 TIM3 영역 $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367) 및 $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 368)에 결합함;

[0428] (m) 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역이 X선 결정학에 의해 결정 시, 인간 TIM3의 하기 아미노산: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 및 임의로 T70 및/또는 I112 중 적어도 5, 10, 15, 20개 또는 모두와 상호작용함; 및/또는

[0429] (n) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 13A3 또는 TIM3.18.IgG1.3의 인간 TIM3에의 결합에 대해 경쟁하거나 또는 그를 교차-차단함.

[0430] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 인간 TIM3에 고친화도로, 예를 들어 $10^{-7}$ M 이하, $10^{-8}$ M 이하, $10^{-9}$ M 이하, $10^{-10}$ M 이하, $10^{-11}$ M 이하, $10^{-12}$ M 이하, $10^{-12}$ M 내지 $10^{-7}$ M, $10^{-11}$ M 내지 $10^{-7}$ M, $10^{-10}$ M 내지 $10^{-7}$ M, 또는 $10^{-9}$ M 내지 $10^{-7}$ M의 $K_D$로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 가용성 인간 TIM3에, 예를 들어 비아코어™에 의해 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이) 결정 시, $10^{-7}$ M 이하, $10^{-8}$ M 이하, $10^{-9}$ M (1 nM) 이하, $10^{-10}$ M 이하, $10^{-12}$ M 내지 $10^{-7}$ M, $10^{-11}$ M 내지 $10^{-7}$ M, $10^{-10}$ M 내지 $10^{-7}$ M, $10^{-9}$ M 내지 $10^{-7}$ M, 또는 $10^{-8}$ M 내지 $10^{-7}$ M의 $K_D$로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는, 예컨대 활성화된 인간 T 세포 상의 결합된 (예를 들어, 세포 막 결합된) 인간 TIM3에, 예를 들어 유동 세포측정법 및 스캐차드 플롯에 의해 결정 시, $10^{-7}$ M 이하, $10^{-8}$ M 이하, $10^{-9}$ M (1 nM) 이하, $5x10^{-10}$ M 이하, $10^{-10}$ M 이하, $10^{-12}$ M 내지 $10^{-7}$ M, $10^{-11}$ M 내지 $10^{-8}$ M, $10^{-10}$ M 내지 $10^{-8}$ M, $10^{-9}$ M 내지 $10^{-8}$ M, $10^{-11}$ M 내지 $10^{-9}$ M, 또는 $10^{-10}$ M 내지 $10^{-9}$ M의 $K_D$로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는, 예컨대 활성화된 인간 T 세포 상의 결합된 (예를 들어, 세포 막 결합된) 인간 TIM3에, 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 결정 시, 10 ug/mL 이하, 5 ug/mL 이하, 1 ug/mL 이하, 0.9 ug/mL 이하, 0.8 ug/mL 이하, 0.7 ug/mL 이하, 0.6 ug/mL 이하, 0.5 ug/mL 이하, 0.4 ug/mL 이하, 0.3 ug/mL 이하, 0.2 ug/mL 이하, 0.1 ug/mL 이하, 0.05 ug/mL 이하, 또는 0.01 ug/mL 이하의 $EC_{50}$으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 시노 TIM3에, 예를 들어 $10^{-7}$ M 이하, $10^{-8}$ M 이하, $10^{-9}$ M 이하, $10^{-10}$ M 이하, $10^{-11}$ M 이하, $10^{-12}$ M 이하, $10^{-12}$ M 내지 $10^{-7}$ M, $10^{-11}$ M 내지 $10^{-7}$ M, $10^{-10}$ M 내지 $10^{-7}$ M, 또는 $10^{-9}$ M 내지 $10^{-7}$ M의 $K_D$로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 가용성 시노 TIM3에, 예를 들어 비아코어™에 의해 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이) 결정 시, $10^{-7}$ M 이하, $10^{-8}$ M 이하, $10^{-9}$ M (1 nM) 이하, $10^{-10}$ M 이하, $10^{-12}$ M 내지 $10^{-7}$ M, $10^{-11}$ M 내지 $10^{-7}$ M, $10^{-10}$ M 내지 $10^{-7}$ M, $10^{-9}$ M 내지 $10^{-7}$ M, 또는 $10^{-8}$ M 내지 $10^{-7}$ M의 $K_D$로 결합한다. 항-TIM3 항체는 막 결합된 시노몰구스 TIM3에, 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 측정 시 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이), 예를 들어 100 nM 이하, 10 nM 이하, 100 nM 내지 0.01 nM, 100 nM 내지 0.1 nM, 100 nM 내지 1 nM, 또는 10 nM 내지 1 nM의 $EC_{50}$으로 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는, 예컨대 활성화된 인간 T 세포 상의 결합된 (예를 들어, 세포 막 결합된) 시노 TIM3에, 예를 들어 유동 세포측정법 및 스캐차드 플롯에 의해 결정 시, $10^{-7}$ M 이하, $10^{-8}$ M 이하, $10^{-9}$ M (1 nM) 이하, $5x10^{-10}$ M 이하, $10^{-10}$ M 이하, $10^{-12}$ M 내지 $10^{-7}$ M, $10^{-11}$ M 내지 $10^{-8}$ M, $10^{-10}$ M 내지 $10^{-8}$ M, $10^{-9}$ M 내지 $10^{-8}$ M, $10^{-11}$ M 내지 $10^{-9}$ M, 또는 $10^{-10}$ M 내지 $10^{-9}$ M의 $K_D$로 결합한다.

[0431] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는, 예를 들어 종양에서, 예를 들어 T 세포를 활성화시킴으로써, 면역 반응을 자극하거나 증진시킨다. 예를 들어, 항-TIM3 항체는, 예를 들어 증진된 시토카

인 (예를 들어, IFN-γ) 분비 및/또는 증진된 증식에 의해 입증된 바와 같이 세포를 활성화시키거나 공동자극할 수 있으며, 이는 TIM3 매개된 T 세포 억제 활성의 억제로부터 발생될 수 있다. 일부 실시양태에서, TIM3 항체에 의한 T 세포 활성화 또는 공동-자극은 CD3 자극의 존재 하에 발생한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 IFN-γ 분비를, 예를 들어 1차 인간 T 세포 및/또는 인간 TIM3을 발현하는 T 세포, 예컨대 종양 침윤 림프구 (TIL)에 대해 측정 시, 50%, 100% (즉, 2배), 3배, 4배, 5배 또는 그 초과, 임의로 최대 10배, 30배, 100배까지의 배율로 증가시킨다.

[0432] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 세포, 예를 들어 CHO 세포 또는 인간 TIM3을 발현하는 활성화된 T 세포 상의 인간 TIM3에 대한 포스파티딜세린의 결합을, 예를 들어 10 μg/ml 이하, 1 μg/ml 이하, 0.01 μg/ml 내지 10 μg/ml, 0.1 μg/ml 내지 10 μg/ml, 또는 0.1 μg/ml 내지 1 μg/ml의 $EC_{50}$으로 억제한다.

[0433] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 인간 TIM3의 세포외 부분, 예를 들어 세포외 영역의 Ig 유사 도메인, 즉 서열식별번호: 286의 아미노산 22 내지 202 (도 25)에 있는 에피토프, 예를 들어 입체형태적 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 286)의 아미노산 22 내지 120 또는 성숙 인간 TIM3 (서열식별번호: 290)의 1-99 내에 위치하는 에피토프에 결합한다 (실시예 참조). 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 성숙 인간 TIM3의 아미노산 잔기 37-43 (CPVFECG, 서열식별번호: 296; 도 25 참조)에 상응하는, 서열식별번호: 286을 갖는 인간 TIM3의 아미노산 58-64로 이루어진 영역에 또는 그 내의 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 성숙 인간 TIM3의 아미노산 잔기 90-99 (RIQIPGIMND, 서열식별번호: 298; 도 25 참조)에 상응하는, 서열식별번호: 286을 갖는 인간 TIM3의 아미노산 111-120으로 이루어진 영역에 또는 그 내의 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286을 갖는 인간 TIM3의 아미노산 58-64 (CPVFECG, 서열식별번호: 296)로 이루어진 영역에 또는 그 내의 에피토프에 결합하고, 서열식별번호: 286을 갖는 인간 TIM3의 아미노산 111-120 (RIQIPGIMND, 서열식별번호: 298; 도 25 참조)으로 이루어진 영역에 또는 그 내의 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 성숙 인간 TIM3의 아미노산 잔기 57-83 (WTSRYWLNGDFR, 서열식별번호: 297; 도 25 참조)에 상응하는, 서열식별번호: 286을 갖는 인간 TIM3의 아미노산 78-89로 이루어진 영역에 또는 그 내의 에피토프에 결합한다.

[0434] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 13A3의 것과 실질적으로 동일한 에피토프, 즉 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, F61, E62, C63, R111 및 D120 (도 25) 중 1개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, F61, E62, C63, D104, R111, Q113 및 D120 (도 25) 중 1개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, F61, E62, C63, R111 및 D120 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, F61, E62, C63, D104, R111, Q113 및 D120 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다.

[0435] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 3G4의 것과 실질적으로 동일한 에피토프, 즉 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, V60, F61, E62, C63, G116 및 M118 (도 25) 중 1개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, V60, F61, E62, C63, D104, G116 및 M118 (도 25) 중 1개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, V60, F61, E62, C63, G116 및 M118 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, V60, F61, E62, C63, D104, G116 및 M118 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다.

[0436] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 17C3의 것과 실질적으로 동일한 에피토프, 즉 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64 및 G116 (도 25) 중 1개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, D104 및 G116 (도 25) 중 1개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, V60, F61, E62,

C63, G64 및 G116 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, D104 및 G116 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다.

[0437] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 8B9의 것과 실질적으로 동일한 에피토프, 즉 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87 및 R89 (도 25) 중 1개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 L48, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87 및 R89 (도 25) 중 1개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 8B9의 것과 실질적으로 동일한 에피토프, 즉 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87, R89 및 D104 (도 25) 중 1개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87 및 R89 (도 25) 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 L48, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87 및 R89 (도 25) 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87, R89 및 D104 (도 25) 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다.

[0438] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 본원에 기재된 CDR 또는 가변 영역, 예를 들어 항체 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 및 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항-TIM3 항체와 인간 TIM3에의 결합에 대해 경쟁한다 (또는 그의 결합을 억제함). 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 항체 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것의 인간 TIM3에 대한 결합을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 억제한다. 일부 실시양태에서, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것은 항-TIM3 항체의 인간 TIM3에 대한 결합을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 억제한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것의 인간 TIM3에 대한 결합을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 억제하고, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것은 항-TIM3 항체의 인간 TIM3에 대한 결합을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 억제한다 (예를 들어, 양 방향으로 경쟁함).

[0439] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 하기 특색 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19개 또는 모두를 갖는다:

[0440] (1) 예를 들어 비아코어에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 가용성 인간 TIM3에 결합함;

[0441] (2) 예를 들어 비아코어에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 100 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 100 nM)의 $K_D$로 가용성 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0442] (3) 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이) 측정 시, 예를 들어 1 ug/mL 이하 (예를 들어, 0.01 ug/mL 내지 1 ug/mL)의 $EC_{50}$으로 막 결합된 인간 TIM3에 결합함;

[0443] (4) 예를 들어 스캐차드 분석에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 1nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 막 결합된 인간 TIM3에 결합함;

[0444] (5) 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이) 측정 시, 예를 들어 20 ug/mL 이하 (예를 들어, 0.01 ug/mL 내지 20 ug/mL)의 $EC_{50}$으로 막 결합된 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0445] (6) 예를 들어 스캐차드 분석에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 1nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 막 결합된 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0446] (7) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, (i) TIM3-발현 T 세포 (예를 들어, Th1 세포 또는 TIL)에서의 증가된 IFN-γ 생산 및/또는 (ii) TIM3 발현 T 세포 (예를 들어, Th1 세포 또는 TIL)의 증진된 증식에 의해 입증된 바와 같이, T 세포 활성화를 유도하거나 증진시킴 (예를 들어 TIM3의 억제 효과를 차단하거나 감소시킴으로써);

[0447] (8) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T 세포 증식을 자극함;

[0448] (9) 예를 들어 PS-hTIM3 "인-탠덤" 차단 검정에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, TIM3에 대한 포스파티딜세린의 결합을 억제함;

[0449] (10) 세포 상의 TIM3에 결합할 때 세포 표면 TIM3을 내재화하거나 하향조절하지 않음;

[0450] (11) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 290)의 하기 영역: (a) CPVFECG (서열식별번호: 296); (b) RIQIPGIMND (서열식별번호: 298); (c) CPVFECG 및 RIQIPGIMND (각각 서열식별번호: 296 및 298); 및 (d) WTSRYWLNGDFR (서열식별번호: 297) 중 1개에 결합함;

[0451] (12) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 야생형 인간 TIM3에 대한 결합에 비해 아미노산 L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 및 D120 (서열식별번호: 286에서 넘버링된 바와 같음 (도 25)) 중 1개 이상이 또 다른 아미노산으로 치환된 인간 TIM3에 대해 감소된 결합을 가짐;

[0452] (13) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17, TIM3.18 및 TIM3.25 중 어느 하나의 VH 및 VL 도메인을 포함하는 항체와 인간 TIM3에의 결합에 대해 어느 한 방향으로 또는 양 방향으로 경쟁함;

[0453] (14) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같은 HDX-MS에 의해 결정 시, 인간 TIM3 영역 $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367) 및 $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 368)에 결합함;

[0454] (15) 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역이 X선 결정학에 의해 결정 시, 인간 TIM3의 하기 아미노산: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 및 임의로 T70 및/또는 I112 (예를 들어 실시예에 기재됨; 서열식별번호: 286에 따른 넘버링 (도 25)) 중 적어도 5, 10, 15, 20개 또는 모두와 상호작용함;

[0455] (16) (a) 야생형 인간 TIM3에 대한 결합에 비해 아미노산 C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 및 임의로 D104 및 Q113 (서열식별번호: 286에 따른 넘버링 (도 25)) 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개가 또 다른 아미노산으로 치환된 인간 TIM3에 대해 감소된 결합을 가짐; (b) 실시예에 기재된 바와 같은 HDX-MS에 의해 결정 시, $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367), $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 368) 및 $^{119}$NDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 373)에 결합함; 및/또는 (c) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 13A3 또는 TIM3.18.IgG1.3의 인간 TIM3에의 결합에 대해 경쟁하거나 또는 그를 교차-차단함;

[0456] (17) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $5x10^{-8}$ M, $2x10^{-8}$ M, $10^{-8}$ M 또는 $5x10^{-9}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-IgV에 결합함;

[0457] (18) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $10^{-7}$ M, $2x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-IgV에 결합함;

[0458] (19) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $5x10^{-7}$ M, $2x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 시노TIM3-ECD에 결합함; 및/또는

[0459] (20) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $8x10^{-8}$ M, $5x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-ECD에 결합함.

[0460] 따라서, 관련 기술분야에 공지되고 본원에 기재된 방법론에 따라 결정된 바와 같은 이들 기능적 특성 (예를 들어, 생화학적, 면역화학적, 세포적, 생리학적 또는 다른 생물학적 활성 등) 중 1개 이상을 나타내는 항체는, 항체의 부재 하에 (예를 들어, 또는 비관련 특이성의 대조군 항체가 존재하는 경우에) 관찰되는 것에 비해 특정한 활성에 있어서의 통계적으로 유의한 차이를 나타내는 것으로 이해될 것이다. 일부 실시양태에서, 주어진 검정에서의 측정된 파라미터 (예를 들어, T 세포 증식, 시토카인 생산)의 항-TIM3 항체-유도된 증가는 측정된 파라미터의 적어도 10%, 예를 들어 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 100% (즉, 2배), 3배, 5배 또는 10배의 통계적으로 유의한 증가를 가져오고, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 항체의 부재 하에 수행된 동일한 검정에 비해 측정된 파라미터를, 예를 들어 92%, 94%, 95%, 97%, 98%, 99%, 100% (즉, 2배), 3배, 5배 또는 10배 초과로 증가시킬 수 있다. 반대로, 주어진 검정에서의 측정된 파라미터 (예를 들어, 종양 부피, 인간 TIM3에 대한 TIM3-L 결합)의 항-TIM3 항체-유도된 감소는 측정된 파라미터의 적어도 10%, 예를 들어 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%의 통계적으로 유의한 감소를 가져오고, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 항체의 부재 하에 수행된 동일한 검정에 비해 측정된 파라미터를, 예를 들어 92%, 94%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 초과로 감소시킬 수 있다.

[0461] 예를 들어 ELISA, 웨스턴 블롯 및 RIA를 포함한, 다양한 종의 TIM3에 대한 항체의 결합 능력을 평가하기 위한 표준 검정이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 적합한 검정은 실시예에 상세하게 기재된다. 항체의 결합 동역학 (예를 들어, 결합 친화도)은 또한 관련 기술분야에 공지된 표준 검정, 예컨대 비아코어 분석에 의해 평가될 수 있다. TIM3의 기능적 특성 (예를 들어, 리간드 결합, T 세포 증식, 시토카인 생산)에 대한 항체의 효과를 평가하기 위한 검정은 하기 및 실시예에 추가로 상세하게 기재된다.

[0462] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 천연 항체가 아니거나 또는 자연-발생 항체가 아니다. 예를 들어, 항-TIM3 항체는, 예컨대 더 많은, 더 적은 또는 상이한 유형의 번역후 변형을 가짐으로써 자연 발생 항체의 것과 상이한 번역후 변형을 갖는다.

[0463] 일부 실시양태에서, 예를 들어 CHO-OKT3-CD32:T 세포 공동-배양 실험에서의 항-TIM3 항체의 가교 (여기서 이러한 항체가 항-TIM3 단독을 넘어 활성을 증진시키지는 않음)에서 결정 시, 항-TIM3 항체는 효능제 활성을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 효능제 활성을 촉진하지 않으면서 TIM3과 그의 리간드와의 상호작용을 차단한다.

[0464] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 LPS로 처리된 단핵구 또는 수지상 세포로부터의 IL-12 생산을 증진시킨다.

[0465] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 조합 처리에 의해 PD-1 및 TIM3을 공동-발현하는 종양 침윤 $CD8^+$ T 세포를 되살리고, 따라서 $CD8^+$ T 세포의 고갈을 피한다.

[0466] II. 예시적인 항-TIM3 항체

[0467] 본원에 기재된 특정한 항-TIM3 항체는 본원에 기재된 바와 같이 단리되고 구조적으로 특징화된 항체 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 어느 하나의 CDR 및/또는 가변 영역 서열을 갖는 항체, 예를 들어 모노클로날, 재조합 및/또는 인간 항체, 뿐만 아니라 그의 가변 영역 또는 CDR 서열에 대한 적어도 80% 동일성 (예를 들어, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 99% 동일성)을 갖는 항체이다. PCT/US2017/041946 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)을 참조한다. 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 17C8, 14H7 및 23B3의 VH 아미노산 서열은 각각 서열식별번호: 34-40, 410 및 411에 제시된다. 13A3, 8B9, 9F6 및 23B3의 돌연변이된 형태의 VH 아미노산 서열은 서열식별번호: 112-121, 364 및 412에 제시된다. TIM3.20 및 TIM3.21의 VH 아미노산 서열은 서열식별번호: 449에 제시된다. TIM3.22 및 TIM3.23의 VH 아미노산 서열은 서열식별번호: 456에 제시된다. 13A3, 17C3 및 3G4의 VL 아미노산 서열은 서열식별번호: 60에 제시된다. 8B9, 8C4 및 17C8의 VL 아미노산 서열은 서열식별번호: 61에 제시된다. 9F6의 VL 아미노산 서열은 서열식별번호: 61, 62 및 63에 제시된다. 14H7의 VL 아미노산 서열은 서열식별번호: 417에 제시된다. 23B3의 VL 아미노산 서열은 서열식별번호: 60 및 418에 제시된다. 13A3, 8B9, 9F6 및 23B3의 돌연변이된 형태의 VL 아미노산 서열은 상응하는 비돌연변이된 항체의 것이다. TIM3.20 및 TIM3.22의 VL 아미노산 서열은 서열식별번호: 450에 제시된다. TIM3.21 및 TIM3.23의 VL 아미노산 서열은 서열식별번호: 63에 제시된다. 서열식별번호의 동일성의 요약은 도 16에 제공된다.

[0468] 따라서, 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 34-40, 112-121, 364, 410-412, 449 및 456으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항체 또는 그의

항원 결합 부분이 본원에 제공된다.

[0469] 또한 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 60-63, 417, 418 및 450으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 제공된다.

[0470] 하기를 포함하는 단리된 항-인간 TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다:

[0471] (a) 각각 서열식별번호: 34 및 60을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0472] (b) 각각 서열식별번호: 35 및 61을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0473] (c) 각각 서열식별번호: 36 및 61을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0474] (d) 각각 서열식별번호: 37 및 60을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0475] (e) 각각 서열식별번호: 38 및 61을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0476] (f) 각각 서열식별번호: 38 및 62를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0477] (g) 각각 서열식별번호: 38 및 63을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0478] (h) 각각 서열식별번호: 39 및 60을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0479] (i) 각각 서열식별번호: 40 및 61을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0480] (j) 각각 서열식별번호: 121 및 63을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0481] (k) 각각 서열식별번호: 120 및 61을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0482] (l) 각각 서열식별번호: 112 및 60을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0483] (m) 각각 서열식별번호: 113 및 60을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0484] (n) 각각 서열식별번호: 114 및 60을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0485] (o) 각각 서열식별번호: 115 및 60을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0486] (p) 각각 서열식별번호: 116 및 60을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0487] (q) 각각 서열식별번호: 117 및 60을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0488] (r) 각각 서열식별번호: 118 및 60을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0489] (s) 각각 서열식별번호: 119 및 60을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0490] (t) 각각 서열식별번호: 364 및 60을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

[0491] (u) 각각 서열식별번호: 410 및 417을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역;

[0492] (v) 각각 서열식별번호: 411 및 60을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역;

[0493] (w) 각각 서열식별번호: 411 및 418을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역;

[0494] (x) 각각 서열식별번호: 412 및 60을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역;

[0495] (y) 각각 서열식별번호: 449 및 450을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역;

[0496] (z) 각각 서열식별번호: 449 및 63을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역;

[0497] (aa) 각각 서열식별번호: 456 및 450을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역; 또는

[0498] (bb) 각각 서열식별번호: 456 및 63을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역.

[0499] 항-TIM3 항체는 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 17C8, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 또는 TIM3.25 중 어느 하나 또는 그의 조합의 중쇄 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함할 수 있다. 13A3, 8B9, 8C4 및 17C3의 VH CDR1의 아미노산 서열은 각각 서열식별번호: 41-44에 제시된다. 9F6, 3G4, 17C8, 14H7 및 23B3의 VH CDR1의 아미노산 서열은 서열식별번호: 45에 제시된다. 돌연변이된 13A3 항체 (즉, TIM3.10-TIM3.18)의 VH CDR1의 아미노산 서열은 비돌연변이된 13A3 항체의 것, 즉

서열식별번호: 41과 동일하다. 돌연변이된 8B9 항체 (즉, TIM3.8)의 VH CDR1의 아미노산 서열은 비돌연변이된 8B9 항체의 것, 즉 서열식별번호: 42와 동일하다. 돌연변이된 9F6 항체 (즉, TIM3.7)의 VH CDR1의 아미노산 서열은 비돌연변이된 9F6 항체의 것, 즉 서열식별번호: 45와 동일하다. 돌연변이된 23B3 항체 (즉, TIM3.25)의 VH CDR1의 아미노산 서열은 비돌연변이된 23B3 항체의 것, 즉 서열식별번호: 45와 동일하다.

[0500] 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 17C8, 14H7 및 23B3의 VH CDR2의 아미노산 서열은 각각 서열식별번호: 46-52, 413 및 415에 제시된다. 돌연변이된 13A3 항체 TIM3.10, TIM3.17 및 TIM3.18의 VH CDR2의 아미노산 서열은 서열식별번호: 122에 제시된다. 돌연변이된 13A3 항체 TIM3.11 및 TIM3.12의 VH CDR2의 아미노산 서열은 각각 서열식별번호: 123 및 124에 제시된다. 돌연변이된 13A3 항체 TIM3.13 및 TIM3.16의 VH CDR2의 아미노산 서열은 비돌연변이된 13A3 항체의 것, 즉 서열식별번호: 46이다. 돌연변이된 8B9 항체 (즉, TIM3.8)의 VH CDR2의 아미노산 서열은 서열식별번호: 125에 제시된다. 돌연변이된 9F6 항체 (즉, TIM3.7)의 VH CDR2의 아미노산 서열은 비돌연변이된 9F6 항체의 것, 즉 서열식별번호: 50과 동일하다. 돌연변이된 23B3 항체 (즉, TIM3.25)의 VH CDR2의 아미노산 서열은 비돌연변이된 23B3 항체의 것, 즉 서열식별번호: 415과 동일하다.

[0501] 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 17C8, 14H7 및 23B3의 VH CDR3의 아미노산 서열은 각각 서열식별번호: 53-59, 414 및 416에 제시된다. 돌연변이된 13A3 항체 TIM3.10 내지 TIM3.12의 VH CDR3의 아미노산 서열은 비돌연변이된 13A3 항체의 것, 즉 서열식별번호: 53과 동일하다. 돌연변이된 13A3 항체 TIM3.13 및 TIM3.18의 VH CDR3의 아미노산 서열은 서열식별번호: 126에 제시된다. 돌연변이된 13A3 항체 TIM3.15 및 TIM3.17의 VH CDR3의 아미노산 서열은 서열식별번호: 128에 제시된다. 돌연변이된 13A3 항체 TIM3.14 및 TIM3.16의 VH CDR3의 아미노산 서열은 각각 서열식별번호: 127 및 129에 제시된다. 돌연변이된 8B9 항체 (즉, TIM3.8)의 VH CDR3의 아미노산 서열은 비돌연변이된 8B9 항체의 것, 즉 서열식별번호: 54이다. 돌연변이된 9F6 항체 (즉, TIM3.7)의 VH CDR3의 아미노산 서열은 비돌연변이된 9F6 항체의 것, 즉 서열식별번호: 57과 동일하다. 돌연변이된 23B3 항체 (즉, TIM3.25)의 VH CDR3의 아미노산 서열은 비돌연변이된 23B3 항체의 것, 즉 서열식별번호: 416과 동일하다.

[0502] 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 3G4, 17C8, 14H7 및 23B3의 VL CDR1의 아미노산 서열은 서열식별번호: 64에 제시된다. 9F6의 VL CDR1의 아미노산 서열은 서열식별번호: 64 및 65에 제시된다. 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 3G4, 17C8, 14H7 및 23B3의 VL CDR2의 아미노산 서열은 서열식별번호: 66에 제시된다. 9F6의 VL CDR2의 아미노산 서열은 서열식별번호: 66 및 67에 제시된다. 13A3, 17C3 및 3G4의 VL CDR3의 아미노산 서열은 서열식별번호: 68에 제시된다. 8B9, 8C4, 17C8 및 14H7의 VL CDR3의 아미노산 서열은 서열식별번호: 69에 제시된다. 9F6의 VL CDR3의 아미노산 서열은 서열식별번호: 69, 70 및 71에 제시된다. 23B3의 VL CDR3의 아미노산 서열은 서열식별번호: 68 및 419에 제시된다. 돌연변이된 항체 13A3, 8B9, 9F6 및 23B3의 VL CDR의 아미노산 서열은 상응하는 비돌연변이된 항체의 것이다. 도 16은 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 CDR에 대한 서열식별번호의 목록을 제공한다.

[0503] CDR 영역은 카바트 시스템을 사용하여 서술된다 (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). 카바트 시스템은 최초 서열분석된 인간 IgG1의 순차적 넘버링을 기반으로 하는, EU 인덱스 또는 EU 넘버링 시스템으로 불리는 스킴에 대한 가장 통상적인 넘버링 시스템이다 (the EU antibody; Edelman et al. 1969). 본원에 개시된 카바트 넘버링 스킴을 기반으로, 항체 넘버링은 관련 기술분야에 공지된 다른 시스템, 예를 들어 코티아, IMGT, 마르틴 (향상된 코티아) 또는 AHo 넘버링 스킴으로 전환될 수 있다.

[0504] 각각의 이들 항체가 인간 TIM3에 결합하고, 항원-결합 특이성이 주로 CDR1, 2 및 3 영역에 의해 제공된다는 것을 고려하면, VH CDR1, 2 및 3 서열 및 VL CDR1, 2 및 3 서열, 예를 들어 도 16에서의 것은 "혼합 및 매칭"되어 (즉, 상이한 항체로부터의 CDR이 혼합 및 매칭될 수 있지만, 각각의 항체는 VH CDR1, 2 및 3 및 VL CDR1, 2 및 3을 함유하여야 함) 본원에 기재된 다른 항-TIM3 결합 분자를 생성할 수 있다. 이러한 "혼합 및 매칭"된 항체의 TIM3 결합은 상기 및 실시예에 기재된 결합 검정 (예를 들어, ELISA)을 사용하여 시험될 수 있다. 일부 실시양태에서, VH CDR 서열이 혼합 및 매칭되는 경우에, 특정한 VH 서열로부터의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 서열은 구조적으로 유사한 CDR 서열(들)로 대체된다. 마찬가지로, VL CDR 서열이 혼합 및 매칭되는 경우에, 특정한 VL 서열로부터의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 서열은 구조적으로 유사한 CDR 서열(들)로 대체된다. 신규 VH 및 VL 서열은 1개 이상의 VH 및/또는 VL CDR 영역 서열을 모노클로날 항체 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 17C8, 14H7, 23B3, 및 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 어느 하나에 대해 본원에 개시된 CDR 서열과 구조적으로 유사한 서열로 치환시킴으로써 생성될 수 있다는 사실이 통상

의 기술자에게 자명할 것이다.

[0505] (a) 서열식별번호: 41-45 및 469로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

[0506] (b) 서열식별번호: 46-52,122-125, 413, 415 및 470으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

[0507] (c) 서열식별번호: 53-59, 126-129, 414, 416 및 471로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0508] (d) 서열식별번호: 64-65 및 472로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

[0509] (e) 서열식별번호: 66-67 및 473으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

[0510] (f) 서열식별번호: 68-71, 419 및 474로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

[0511] 을 포함하고, 인간 TIM3에 특이적으로 결합하는 단리된 항-인간 TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.

[0512] 일부 실시양태에서, 항-인간 TIM3 항체는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역은

[0513] (a) 서열식별번호: 41, 46, 53;

[0514] (b) 서열식별번호: 42, 47, 54;

[0515] (c) 서열식별번호: 43, 48, 55;

[0516] (d) 서열식별번호: 44, 49, 56;

[0517] (e) 서열식별번호: 45, 50, 57;

[0518] (f) 서열식별번호: 45, 51, 58;

[0519] (g) 서열식별번호: 45, 52, 59;

[0520] (h) 서열식별번호: 41, 122, 53;

[0521] (i) 서열식별번호: 41, 123, 53;

[0522] (j) 서열식별번호: 41, 124, 53;

[0523] (k) 서열식별번호: 41, 46, 126;

[0524] (l) 서열식별번호: 41, 46, 127;

[0525] (m) 서열식별번호: 41, 46, 128;

[0526] (n) 서열식별번호: 41, 46, 129;

[0527] (o) 서열식별번호: 41, 122, 128;

[0528] (p) 서열식별번호: 41, 122, 126;

[0529] (q) 서열식별번호: 45, 413, 414;

[0530] (r) 서열식별번호: 45, 415, 416; 또는

[0531] (s) 서열식별번호: 469, 470 및 471

[0532] 을 포함하고, 항체는 인간 TIM3에 특이적으로 결합한다.

[0533] 일부 실시양태에서, 항-인간 TIM3 항체는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 경쇄 가변 영역 CDR1,

CDR2 및 CDR3 영역은

[0534] (a) 서열식별번호: 64, 66, 68;

[0535] (b) 서열식별번호: 64, 66, 69;

[0536] (c) 서열식별번호: 65, 67, 70;

[0537] (d) 서열식별번호: 64, 66, 71;

[0538] (e) 서열식별번호: 64, 66, 419; 또는

[0539] (f) 서열식별번호: 472, 473, 474

[0540] 를 포함하고, 항체는 인간 TIM3에 특이적으로 결합한다.

[0541] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서

[0542] (a1) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 41, 46, 53을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하거나;

[0543] (a2) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 41, 122, 53을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하거나;

[0544] (a3) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 41, 123, 53을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하거나;

[0545] (a4) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 41, 124, 53을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하거나;

[0546] (a5) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 41, 46, 126을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하거나;

[0547] (a6) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 41, 46, 127을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하거나;

[0548] (a7) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 41, 46, 128을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하거나;

[0549] (a8) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 41, 46, 129를 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하거나;

[0550] (a9) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 41, 122, 128을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하거나;

[0551] (a10) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 41, 122, 126을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하거나;

[0552] (b1) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 42, 47, 54를 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 69를 포함하거나;

[0553] (b2) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 42, 125, 54를 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 69를 포함하거나;

[0554] (c) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 43, 48, 55를 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 69를 포함하거나;

[0555] (d) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 44, 49, 56을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하거나;

[0556] (e1) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 45, 50, 57을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 69를 포함하거나;

[0557] (e2) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 45, 50, 57을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1,

CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 71을 포함하거나;

[0558] (e3) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 45, 50, 57을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 65, 67, 70을 포함하거나;

[0559] (f) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 45, 51, 58을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하거나;

[0560] (g) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 45, 52, 59를 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 69를 포함하거나;

[0561] (h) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 45, 413, 414를 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 69를 포함하거나;

[0562] (i1) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 45, 415, 416을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 68을 포함하거나;

[0563] (i2) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 45, 415, 416을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66, 419를 포함하거나;

[0564] (j1) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 469, 470 및 471을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 472, 473 및 474를 포함하거나; 또는

[0565] (j2) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 469, 470 및 471을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 64, 66 및 71을 포함하고,

[0566] 항체는 인간 TIM3에 특이적으로 결합한다.

[0567] 본원에 기재된 VH 도메인, 또는 그의 1개 이상의 CDR은 중쇄, 예를 들어 전장 중쇄를 형성하기 위해 불변 도메인에 연결될 수 있다. 유사하게, 본원에 기재된 VL 도메인, 또는 그의 1개 이상의 CDR은 경쇄, 예를 들어 전장 경쇄를 형성하기 위해 불변 도메인에 연결될 수 있다. 전장 중쇄 (C-말단 리신 (K) 제외 또는 부재할 수 있는 C-말단 글리신 및 리신 (GK) 제외) 및 전장 경쇄는 조합되어 전장 항체를 형성한다.

[0568] 본원에 기재된 VH 도메인은, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 바와 같이 자연-발생이거나 또는 변형된 인간 IgG, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4의 불변 도메인에 융합될 수 있다. 예를 들어, VH 도메인은 인간 IgG, 예를 들어 IgG1 불변 영역, 예컨대 하기 야생형 인간 IgG1 불변 도메인 아미노산 서열:

[0569]
```
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 291)
```

[0570] 또는 하기 아미노산 서열을 갖는 서열식별번호: 291의 동종이형 변이체의 것:

[0571]
```
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 277; "IgG1f," 동종이형 특이적 아미노산
잔기는 볼드체 및 밑줄표시됨)
```

[0572] 에 융합된 본원에 기재된 임의의 VH 도메인의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0573] 항-TIM3 항체의 VH 도메인은 무이펙터 불변 영역, 예를 들어 하기 무이펙터 인간 IgG1 불변 도메인 아미노산 서열에 융합된 본원에 기재된 임의의 VH 도메인의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 294; 밑줄표시된 치환 L234A, L235E, G237A, A330S 및 P331S를 포함하는 "IgG1.1f")

[0574]

[0575] 또는

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 295; 밑줄표시된 치환 L234A, L235E 및 G237A를 포함하는 "IgG1.3f")

[0576]

[0577] 예를 들어, IgG1의 동종이형 변이체는 서열식별번호: 277, 294 및 295에서의 것에 따라 넘버링된 K97R, D239E 및/또는 L241M (상기 밑줄표시 및 볼드체)을 포함한다. 전장 중쇄 영역, 예를 들어 8C4 (서열식별번호: 3) 내에서 EU 넘버링에 따라, 이들 아미노산 치환은 K214R, D356E 및 L358M으로 넘버링된다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체의 불변 영역은 서열식별번호: 277, 294 및 295에서 넘버링된 바와 같은 아미노산 L117, A118, G120, A213 및 P214 (상기 밑줄표시), 또는 EU 넘버링에 따른 L234, A235, G237, A330 및 P331에서의 1개 이상의 돌연변이 또는 치환을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체의 불변 영역은 서열식별번호: 291의 아미노산 L117A, A118E, G120A, A213S 및 P214S, 또는 EU 넘버링에 따른 L234A, L235E, G237A, A330S 및 P331S에서의 1개 이상의 돌연변이 또는 치환을 포함한다. 항-TIM3 항체의 불변 영역은 또한 서열식별번호: 291의 L117A, A118E 및 G120A, 또는 EU 넘버링에 따른 L234A, L235E 및 G237A에서의 1개 이상의 돌연변이 또는 치환을 포함할 수 있다.

[0578] 대안적으로, 항-TIM3 항체의 VH 도메인은 인간 IgG4 불변 영역, 예를 들어 하기 인간 IgG4 아미노산 서열 또는 그의 변이체에 융합된 본원에 기재된 임의의 VH 도메인의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
LGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED
PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 292, S228P를 포함함).

[0579]

[0580] 본원에 기재된 VL 도메인은 인간 카파 또는 람다 경쇄의 불변 도메인에 융합될 수 있다. 예를 들어, 항-TIM3 항체의 VL 도메인은 하기 인간 IgG1 카파 경쇄 아미노산 서열에 융합된 본원에 기재된 임의의 VL 도메인의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 278)

[0581]

[0582] 일부 실시양태에서, 중쇄 불변 영역은 C-말단에 리신 또는 또 다른 아미노산을 포함하며, 예를 들어 중쇄에 하기 마지막 아미노산: LSPGK (서열식별번호: 279)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 중쇄 불변 영역은 C-말단에 1개 이상의 아미노산이 결여되어 있고, 예를 들어 C-말단 서열 LSPG (서열식별번호: 280) 또는 LSP (서열식별번호: 281)를 갖는다.

[0583] 예시적인 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 중쇄의 경우 서열식별번호: 1-28, 72-111, 301-354에 상응하고 경쇄의 경우 서열식별번호: 29-30 및 32-33에 상응한다.

[0584] (a1) 각각 서열식별번호: 301 (또는 302) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0585] (a2) 각각 서열식별번호: 1 (또는 8) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0586] (a3) 각각 서열식별번호: 15 (또는 22) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0587] (a4) 각각 서열식별번호: 303 (또는 304) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0588] (a5) 각각 서열식별번호: 72 (또는 82) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0589] (a6) 각각 서열식별번호: 92 (또는 102) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0590] (a7) 각각 서열식별번호: 305 (또는 306) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0591] (a8) 각각 서열식별번호: 73 (또는 83) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0592] (a9) 각각 서열식별번호: 93 (또는 103) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0593] (a10) 각각 서열식별번호: 307 (또는 308) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0594] (a11) 각각 서열식별번호: 74 (또는 84) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0595] (a12) 각각 서열식별번호: 94 (또는 104) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0596] (a13) 각각 서열식별번호: 309 (또는 310) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0597] (a14) 각각 서열식별번호: 75 (또는 85) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0598] (a15) 각각 서열식별번호: 95 (또는 105) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0599] (a16) 각각 서열식별번호: 311 (또는 312) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0600] (a17) 각각 서열식별번호: 76 (또는 86) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0601] (a18) 각각 서열식별번호: 96 (또는 106) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0602] (a19) 각각 서열식별번호: 313 (또는 314) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0603] (a20) 각각 서열식별번호: 77 (또는 87) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0604] (a21) 각각 서열식별번호: 97 (또는 107) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0605] (a22) 각각 서열식별번호: 315 (또는 316) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0606] (a23) 각각 서열식별번호: 78 (또는 88) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0607] (a24) 각각 서열식별번호: 98 (또는 108) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0608] (a25) 각각 서열식별번호: 317 (또는 318) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0609] (a26) 각각 서열식별번호: 79 (또는 89) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0610] (a27) 각각 서열식별번호: 99 (또는 109) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0611] (a28) 각각 서열식별번호: 319 (또는 320) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0612] (a29) 각각 서열식별번호: 349 (또는 350) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0613] (a30) 각각 서열식별번호: 351 (또는 352) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0614] (a31) 각각 서열식별번호: 353 (또는 354) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0615] (b1) 각각 서열식별번호: 321 (또는 322) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0616] (b2) 각각 서열식별번호: 2 (또는 9) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0617] (b3) 각각 서열식별번호: 16 (또는 23) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0618] (b4) 각각 서열식별번호: 323 (또는 324) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0619] (b5) 각각 서열식별번호: 80 (또는 90) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0620] (b6) 각각 서열식별번호: 100 (또는 110) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0621] (b7) 각각 서열식별번호: 325 (또는 326) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0622] (c1) 각각 서열식별번호: 327 (또는 328) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0623] (c2) 각각 서열식별번호: 3 (또는 10) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0624] (c3) 각각 서열식별번호: 17 (또는 24) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0625] (c4) 각각 서열식별번호: 329 (또는 330) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0626] (d1) 각각 서열식별번호: 331 (또는 332) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0627] (d2) 각각 서열식별번호: 4 (또는 11) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0628] (d3) 각각 서열식별번호: 18 (또는 25) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0629] (d4) 각각 서열식별번호: 333 (또는 334) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0630] (e1.1) 각각 서열식별번호: 335 (또는 336) 및 32를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0631] (e1.2) 각각 서열식별번호: 335 (또는 336) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0632] (e1.3) 각각 서열식별번호: 335 (또는 336) 및 31을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0633] (e2) 각각 서열식별번호: 5 (또는 12) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0634] (e3) 각각 서열식별번호: 19 (또는 26) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0635] (e4) 각각 서열식별번호: 337 (또는 338) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0636] (e5) 각각 서열식별번호: 81 (또는 91) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0637] (e6) 각각 서열식별번호: 101 (또는 111) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0638] (e7) 각각 서열식별번호: 339 (또는 340) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0639] (f1) 각각 서열식별번호: 341 (또는 342) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0640] (f2) 각각 서열식별번호: 6 (또는 13) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0641] (f3) 각각 서열식별번호: 20 (또는 27) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0642] (f4) 각각 서열식별번호: 343 (또는 344) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0643] (g1) 각각 서열식별번호: 345 (또는 346) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0644] (g2) 각각 서열식별번호: 7 (또는 14) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0645] (g3) 각각 서열식별번호: 21 (또는 28) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0646] (g4) 각각 서열식별번호: 347 (또는 348) 및 30을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

[0647] (h1) 각각 서열식별번호: 386 (또는 387) 및 408을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0648] (h2) 각각 서열식별번호: 388 (또는 389) 및 408을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0649] (h3) 각각 서열식별번호: 390 (또는 391) 및 408을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0650] (h4) 각각 서열식별번호: 392 (또는 393) 및 408을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0651] (i1.1) 각각 서열식별번호: 394 (또는 395) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0652] (i1.2) 각각 서열식별번호: 394 (또는 395) 및 409를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0653] (i2) 각각 서열식별번호: 396 (또는 397) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0654] (i3) 각각 서열식별번호: 398 (또는 399) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0655] (i4) 각각 서열식별번호: 400 (또는 401) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0656] (i5) 각각 서열식별번호: 402 (또는 403) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0657] (i6) 각각 서열식별번호: 404 (또는 405) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0658] (i7) 각각 서열식별번호: 406 (또는 407) 및 29를 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0659] (j1) 각각 서열식별번호: 451 (또는 461) 및 453을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0660] (j2) 각각 서열식별번호: 452 (또는 462) 및 453을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0661] (k1) 각각 서열식별번호: 454 (또는 463) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0662] (k2) 각각 서열식별번호: 455 (또는 464) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0663] (l1) 각각 서열식별번호: 457 (또는 465) 및 453을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0664] (l2) 각각 서열식별번호: 458 (또는 466) 및 453을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열;

[0665] (m1) 각각 서열식별번호: 459 (또는 467) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열; 또는

[0666] (m2) 각각 서열식별번호: 460 (또는 468) 및 33을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열

[0667] 을 포함하고, 인간 TIM3에 특이적으로 결합하는 단리된 항-인간 TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.

[0668] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 본원, 예를 들어 상기 단락에 제시된 중쇄 및 경쇄 서열의 조합을 포함하며, 여기서 항체는 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하고, 2개의 중쇄를 함께 연결하는 적어도 1개의 디술피드 결합을 추가로 포함할 수 있다. 항체는 또한 각각의 중쇄에 각각의 경쇄를 연결하는 디술피드 결합을 포함할 수 있다.

[0669] 본원에 제시된 중쇄 또는 경쇄 (또는 그의 가변 영역), 예를 들어 서열식별번호: 1-33, 72-111, 301-354, 386-409, 451, 452, 453, 454, 455, 457, 458, 459, 460 및 461-468 중 임의의 것과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75% 또는 70% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄는 목적하는 특징, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 것을 갖는 항-인간 TIM3 항체를 형성하기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 변이체는, 예를 들어 불변 도메인에서의 동종이형 변이, 및/또는 가변 또는 불변 영역에서의 돌연변이, 예컨대 본원에 개시된 돌연변이를 포함하는 것이다. 본원에 제시된 중쇄 또는 경쇄 (또는 그의 가변 영역) 중 임의의 것과 많아야 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 또는 1개의 아미노산이 상이한 (치환, 부가 또는 결실에 의함) 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄는 목적하는 특징, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 것을 갖는 항-인간 TIM3 항체를 형성하기 위해 사용될 수 있다.

[0670] 일부 실시양태에서, 상기 기재된 항체는 하기 기능적 특성 중 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상, 16개 이상, 17개 이상, 18개 이상, 19개 이상 또는 모두를 나타낸다:

[0671] (1) 예를 들어 비아코어에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 가용성 인간 TIM3에 결합함;

[0672] (2) 예를 들어 비아코어에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 100 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 100 nM)의 $K_D$로 가용성 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0673] (3) 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이) 측정 시, 예를 들어 1 ug/mL 이하 (예를 들어, 0.01 ug/mL 내지 1 ug/mL)의 $EC_{50}$으로 막 결합된 인간 TIM3에 결합함;

[0674] (4) 예를 들어 스캐차드 분석에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 1nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 막 결합된 인간 TIM3에 결합함;

[0675] (5) 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이) 측정 시, 예를 들어 20 ug/mL 이하 (예를 들어, 0.01 ug/mL 내지 20 ug/mL)의 $EC_{50}$으로 막 결합된 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0676] (6) 예를 들어 스캐차드 분석에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 1nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 막 결합된 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0677] (7) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, (i) TIM3-발현 T 세포 (예를 들어, Th1 세포 또는 TIL)에서의 증가된 IFN-γ 생산 및/또는 (ii) TIM3-발현 T 세포 (예를 들어, Th1 세포 또는 TIL)의 증진된 증식에 의해 입증된 바와 같이, T 세포 활성화를 유도하거나 증진시킴 (예를 들어 TIM3의 억제 효과를 차단하거나 감소시킴으로써);

[0678] (8) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T 세포 증식을 자극함;

[0679] (9) 예를 들어 PS-hTIM3 "인-탠덤" 차단 검정에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, TIM3에 대한 포스파티딜세린의 결합을 억제함;

[0680] (10) 세포 상의 TIM3에 결합할 때 세포 표면 TIM3을 내재화하거나 하향조절하지 않음;

[0681] (11) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 290)의 하기 영역: (a) CPVFECG (서열식별번호: 296); (b) RIQIPGIMND (서열식별번호: 298); (c) CPVFECG 및 RIQIPGIMND (각각 서열식별번호: 296 및 298); 및 (d) WTSRYWLNGDFR (서열식별번호: 297) 중 1개에 결합함;

[0682] (12) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 야생형 인간 TIM3에 대한 결합에 비해 아미노산 L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 및 D120 (서열식별번호: 286에서 넘버링된 바와 같음 (도 25)) 중 1개 이상이 또 다른 아미노산으로 치환된 인간 TIM3에 대해 감소된 결합을 가짐;

[0683] (13) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17, TIM3.18 및 TIM3.25 중 어느 하나의 VH 및 VL 도메인을 포함하는 항체와 인간 TIM3에의 결합에 대해 어느 한 방향으로 또는 양 방향으로 경쟁함;

[0684] (14) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같은 HDX-MS에 의해 결정 시, 인간 TIM3 영역 $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367) 및 $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 368)에 결합함;

[0685] (15) 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역이 X선 결정학에 의해 결정 시, 인간 TIM3의 하기 아미노산: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 및 임의로 T70 및/또는 I112 (예를 들어 실시예에 기재됨; 서열식별번호: 286에 따른 넘버링 (도 25)) 중 적어도 5, 10, 15, 20개 또는 모두와 상호작용함;

[0686] (16) (a) 야생형 인간 TIM3에 대한 결합에 비해 아미노산 C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 및 임의로 D104 및 Q113 (서열식별번호: 286에 따른 넘버링 (도 25)) 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개가 또 다른 아미노산으로 치환된 인간 TIM3에 대해 감소된 결합을 가짐; (b) 실시예에 기재된 바와 같은 HDX-MS에 의해 결정 시, $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367), $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 368) 및 $^{119}$NDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 373)에 결합함; 및/또는 (c) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 13A3 또는 TIM3.18.IgG1.3의 인간 TIM3에의 결합에 대해 경쟁하거나 또는 그를 교차-차단함;

[0687] (17) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $5x10^{-8}$ M, $2x10^{-8}$ M, $10^{-8}$ M 또는 $5x10^{-9}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-IgV에 결합함;

[0688] (18) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $10^{-7}$ M, $2x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-IgV에 결합함;

[0689] (19) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $5x10^{-7}$ M, $2x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 시노TIM3-ECD에 결합함; 및/또는

[0690] (20) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $8x10^{-8}$ M, $5x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-ECD에 결합함.

[0691] 이러한 항체는, 예를 들어 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체를 포함한다.

[0692] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 입체형태적 에피토프에 결합한다.

[0693] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 성숙 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 290)의 아미노산 잔기 1-99 또는 서열식별번호: 286을 갖는 인간 TIM3의 아미노산 22 내지 120에 상응하는, 성숙 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 290)의 하기 영역 내의 아미노산 잔기에 결합한다:

SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLT
[0694] IENVTLADSGIYCCRIQIPGIMND (SEQ ID NO: 299)

[0695] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 성숙 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 290)의 아미노산 잔기 37-43에 상응하는, 성숙 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 290)의 하기 영역 내의 아미노산 잔기에 결합한다: CPVFECG (서열식별번호: 296).

[0696] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 성숙 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 290)의 아미노산 잔기 57-83에 상응하는, 성숙 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 290)의 하기 영역 내의 아미노산 잔기에 결합한다: WTSRYWLNGDFR (서열식별번호: 297).

[0697] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 성숙 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 290)의 아미노산 잔기 90-99에 상응하는, 성숙 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 290)의 하기 영역 내의 아미노산 잔기에 결합한다: RIQIPGIMND (서열식별번호: 298).

[0698] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 항체 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 및 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.24 및 TIM3.25 중 1종 이상의 것과 동일한, 야생형 및 돌연변이된 인간 TIM3에 대한 결합 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 성숙 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 290)의 하기 영역 내의 아미노산 잔기에 결합한다: CPVFECG (서열식별번호: 296), WTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLAD (서열식별번호: 297) 및/또는 RIQIPGIMND (서열식별번호: 298).

[0699] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같은 HDX-MS에 의해 결정 시, (1) $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367) 및 $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL127 (서열식별번호: 368) 또는 (2) $^{40}$YTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 369), $^{66}$VVLRTDERDVNY$^{77}$ (서열식별번호: 370), $^{78}$WTSRYWLNGDFRKGDVSL$^{95}$ (서열식별번호: 371), $^{110}$CRIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 372) 및 $^{119}$NDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 373)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같은 HDX-MS에 의해 결정 시, hTIM3의 아미노산 잔기 40-62 및 111-127의 영역과 상호작용하지만, 다른 영역, 예컨대 아미노산 잔기 Y40에 대해 N-말단인 영역, 아미노산 잔기 E62와 R111 사이에 위치하는 영역, 및 아미노산 잔기 L127에 대해 C-말단인 영역과는 유의하게 상호작용하지 않는다.

[0700] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 야생형 인간 TIM3에 대한 결합에 비해 아미노산 L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 및 D120 (서열식별번호: 286에서 넘버링된 바와 같음 (도 25)) 중 1개 이상이 또 다른 아미노산으로 치환된 인간 TIM3에 대해 감소된 결합을 갖고, 항체는, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같은 HDX-MS에 의해 결정 시, (1) $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367) 및 $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL127 (서열식별번호: 368) 또는 (2) $^{40}$YTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 369), $^{66}$VVLRTDERDVNY$^{77}$ (서열식별번호: 370), $^{78}$WTSRYWLNGDFRKGDVSL$^{95}$ (서열식별번호: 371), $^{110}$CRIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 372), 및 $^{119}$NDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 373)에 결합한다.

[0701] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 TIM3.18.IgG1.3 또는 13A3의 것과 유사한, 야생형 및 돌연변이된 인간 TIM3에 대한 결합 패턴을 가지며, 즉 항체는:

[0702] (i) HDX-MS에 의해 결정 시 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이) (1) $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367), $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 368) 및 $^{119}$NDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 373)에 결합하지만, 예를 들어 (a) 아미노산 잔기 49의 N-말단에 위치하는 서열을 갖는 펩티드; (b) 아미노산 잔기 62와 111 사이에 위치하는 서열을 갖는 펩티드 (예를 들어, $^{78}$WTSRYWLNGDFRKGDVSL$^{95}$ (서열식별번호: 371)); (c) 아미노산 잔기 127의 C-말단에 위치하는 서열을 갖는 펩티드에는 유의하게 결합하지 않고/거나;

[0703] (ii) 인간 TIM3에 결합하는데 실패하거나, 또는 예를 들어 효모 표면 디스플레이 방법을 사용하여 결정 시 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이), 하기 아미노산 돌연변이 C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 및 임의로 D104 및 Q113 (서열식별번호: 286에 따른 넘버링 (도 25)) 중 1개 이상을 갖는 인간 TIM3에 대해 유의하게 감소된 결합을 갖고/거나;

[0704] (iii) 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역이 X선 결정학에 의해 결정 시, 인간 TIM3의 하기 아미노산: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 및 임의로 T70 및/또는 I112 (예를 들어 실시예에 기재됨; 서열식별번호: 286에 따른 넘버링 (도 25)) 중 적어도 5, 10, 15, 20개 또는 모두와 상호작용한다.

[0705] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 72-111, 305-320, 325-326, 339-340, 349-354, 402-407, 451, 452, 454, 455, 457, 458, 459, 460 및 461-468로 이루어진 군으로부터 선택되고/거나 경쇄는 서열식별번호: 29-33 및 453으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0706] 본원에 추가로 논의된 바와 같이, 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 중쇄 불변 영역은 임의의 이소형, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 것, 또는 그의 조합 및/또는 그의 변형일 수 있다. 항-TIM3 항체는 이펙터 기능을 가질 수 있거나, 또는 감소된 이펙터 기능을 가질 수 있거나, 또는 이펙터 기능을 전혀 갖지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 항체에 증진된 특성을 제공하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0707] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 중쇄와 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 72-111, 349-352, 402-405, 451, 452, 454, 455, 457, 458, 459, 460 및 461-468로 이루어진 군으로부터 선택되고/거나 경쇄는 서열식별번호: 29-33 및 453으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0708] III. 특정한 배선 서열을 갖는 항체

[0709] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 특정한 배선 중쇄 이뮤노글로불린 유전자로부터의 중쇄 가변 영역 및/또는 특정한 배선 경쇄 이뮤노글로불린 유전자로부터의 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0710] 본원에서 입증된 바와 같이, 인간 배선 VH 4-39 유전자, VH 4-59 유전자, VH 1-46 유전자, VH 3-11, VH 4-17 유전자, VH 3-10 유전자, VH 6-19 유전자, VH 6-13 유전자, VH 4-23, VH JH4b, VH JH5b 유전자 및/또는 VH JH6b 유전자의 산물이거나 그로부터 유래된 중쇄 가변 영역을 포함하는, TIM3에 특이적인 인간 항체가 제조되었다. 따라서, VH 4-39, VH 4-59, VH 1-46, VH 3-11, VH 4-17, VH 3-10, VH6-19, VH 6-13, VH 4-23, VH JH4b, VH JH5b, VH JH6b 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 인간 VH 배선 유전자의 산물이거나 그로부터 유래된 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.

[0711] 인간 배선 VK A27 유전자, VK JK5 유전자, VK JK4 유전자, VK JK3, VK L18 유전자 및/또는 VK JK1 유전자의 산물이거나 그로부터 유래된 경쇄 가변 영역을 포함하는, TIM3에 특이적인 인간 항체가 제조되었다. 따라서, VK A27, VK JK5, VK JK4, VK JK3, VK L18, VK JK1 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 인간 VK 배선 유전자의 산물이거나 그로부터 유래된 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.

[0712] 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 도면에 제시된 바와 같은, 상기-열거된 인간 배선 VH 유전자 중 하나의 산물이거나 그로부터 유래된 중쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 상기-열거된 인간 배선 VK 유전자 중 하나의 산물이거나 그로부터 유래된 경쇄 가변 영역을 포함하는 것을 포함한다.

[0713] 본원에 사용된 바와 같은 인간 항체는, 항체의 가변 영역이 인간 배선 이뮤노글로불린 유전자를 사용하는 시스템으로부터 수득되는 경우에, 특정한 배선 서열"의 산물"이거나 "그로부터 유래된" 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 이러한 시스템은 인간 이뮤노글로불린 유전자를 보유하는 트랜스제닉 마우스를 관심 항원으로 면역화시키거나 또는 파지 상에 디스플레이된 인간 이뮤노글로불린 유전자 라이브러리를 관심 항원으로 스크리닝하는 것을 포함한다. 인간 배선 이뮤노글로불린 서열의 "산물"이거나 "그로부터 유래된" 인간 항체는 인간 항체의 아미노산 서열을 인간 배선 이뮤노글로불린의 아미노산 서열과 비교하고, 인간 항체의 서열에 대해 서열이 가장 근접한 (즉, % 동일성이 가장 큰) 인간 배선 이뮤노글로불린 서열을 선택함으로써 그러한 것으로 확인될 수 있다. 특정한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열의 "산물"이거나 "그로부터 유래된" 인간 항체는, 예를 들어 자연-발생 체세포 돌연변이 또는 부위-지정 돌연변이의 의도적 도입으로 인해, 배선 서열과 비교하여 아미노산 차이를 함유할 수 있다. 그러나, 선택된 인간 항체는 전형적으로 인간 배선 이뮤노글로불린 유전자에 의해 코딩되는 아미노산 서열에 대해 아미노산 서열이 적어도 90% 동일하고, 다른 종의 배선 이뮤노글로불린 아미노산 서열 (예를 들어, 뮤린 배선 서열)과 비교하였을 때 인간 항체를 인간의 것으로 확인시켜 주는 아미노산 잔기를 함유한다. 일부 경우에, 인간 항체는 배선 이뮤노글로불린 유전자에 의해 코딩되는 아미노산 서열에 대해 아미노산 서열이 적어도 95%, 또는 심지어 적어도 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 수 있다. 전형적으로, 특정한 인간 배선 서열로부터 유래된 인간 항체는 인간 배선 이뮤노글로불린 유전자에 의해 코딩되는 아미노산 서열과 10

개 이하의 아미노산 차이를 나타낼 것이다. 특정 경우에, 인간 항체는 배선 이뮤노글로불린 유전자에 의해 코딩되는 아미노산 서열과 5개 이하, 또는 심지어 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 차이를 나타낼 수 있다.

[0714] IV. 상동 항체

[0715] 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 아미노산 서열에 상동인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항체가 본원에 포괄되며, 여기서 항체는 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 목적하는 기능적 특성을 보유한다.

[0716] 예를 들어, 단리된 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있으며, 여기서

[0717] (a) 중쇄 가변 영역은 적어도 서열식별번호: 34-40,112-121, 364, 410-412, 449 및 456으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열식별번호: 34-40, 112-121, 364, 410-412, 449 및 456으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25 또는 1-50개의 아미노산 변화 (즉, 아미노산 치환, 부가 또는 결실)를 포함하며, 여기서 임의로 중쇄 가변 영역은 본원에 기재된 항-TIM3 항체 중 하나의 CDR 서열을 포함하고;

[0718] (b) 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 60-63, 417 및 418로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열식별번호: 60-63, 417, 418 및 450으로 이루어진 군으로부터 선택한 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25 또는 1-50개의 아미노산 변화 (즉, 아미노산 치환, 부가 또는 결실)를 포함하며, 여기서 임의로 경쇄 가변 영역은 본원에 기재된 항-TIM3 항체 중 하나의 CDR 서열을 포함하고;

[0719] (c) 항체는 인간 TIM3에 특이적으로 결합하고;

[0720] (d) 항체는 하기 기능적 특성 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19개 또는 모두를 나타낸다:

[0721] (1) 예를 들어 비아코어에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 가용성 인간 TIM3에 결합함;

[0722] (2) 예를 들어 비아코어에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 100 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 100 nM)의 $K_D$로 가용성 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0723] (3) 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이) 측정 시, 예를 들어 1 ug/mL 이하 (예를 들어, 0.01 ug/mL 내지 1 ug/mL)의 $EC_{50}$으로 막 결합된 인간 TIM3에 결합함;

[0724] (4) 예를 들어 스캐차드 분석에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 1nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 막 결합된 인간 TIM3에 결합함;

[0725] (5) 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이) 측정 시, 예를 들어 20 ug/mL 이하 (예를 들어, 0.01 ug/mL 내지 20 ug/mL)의 $EC_{50}$으로 막 결합된 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0726] (6) 예를 들어 스캐차드 분석에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 1nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 막 결합된 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0727] (7) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, (i) TIM3-발현 T 세포 (예를 들어, Th1 세포 또는 TIL)에서의 증가된 IFN-γ 생산 및/또는 (ii) TIM3-발현 T 세포 (예를 들어, Th1 세포 또는 TIL)의 증진된 증식에 의해 입증된 바와 같이, T 세포 활성화를 유도하거나 증진시킴 (예를 들어 TIM3의 억제 효과를 차단하거나 감소시킴으로써);

[0728] (8) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T 세포 증식을 자극함;

[0729] (9) 예를 들어 PS-hTIM3 "인-탠덤" 차단 검정에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, TIM3에 대한 포스파티딜세린의 결합을 억제함;

[0730] (10) 세포 상의 TIM3에 결합할 때 세포 표면 TIM3을 내재화하거나 하향조절하지 않음;

[0731] (11) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 290)의 하기 영역: (a) CPVFECG (서열식별번호: 296); (b) RIQIPGIMND (서열식별번호: 298); (c) CPVFECG 및 RIQIPGIMND (각각 서열식

별번호: 296 및 298); 및 (d) WTSRYWLNGDFR (서열식별번호: 297) 중 1개에 결합함;

[0732] (12) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 야생형 인간 TIM3에 대한 결합에 비해 아미노산 L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 및 D120 (서열식별번호: 286에서 넘버링된 바와 같음 (도 25)) 중 1개 이상이 또 다른 아미노산으로 치환된 인간 TIM3에 대해 감소된 결합을 가짐;

[0733] (13) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, or TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17, TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23 및 TIM3.25 중 어느 하나의 VH 및 VL 도메인을 포함하는 항체와 인간 TIM3에의 결합에 대해 어느 한 방향으로 또는 양 방향으로 경쟁함;

[0734] (14) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같은 HDX-MS에 의해 결정 시, 인간 TIM3 영역 $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367) 및 $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 368)에 결합함;

[0735] (15) 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역이 X선 결정학에 의해 결정 시, 인간 TIM3의 하기 아미노산: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 및 임의로 T70 및/또는 I112 (예를 들어 실시예에 기재됨; 서열식별번호: 286에 따른 넘버링 (도 25)) 중 적어도 5, 10, 15, 20개 또는 모두와 상호작용함;

[0736] (16) (a) 야생형 인간 TIM3에 대한 결합에 비해 아미노산 C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 및 임의로 D104 및 Q113 (서열식별번호: 286에 따른 넘버링 (도 25)) 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개가 또 다른 아미노산으로 치환된 인간 TIM3에 대해 감소된 결합을 가짐; (b) 실시예에 기재된 바와 같은 HDX-MS에 의해 결정 시, $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367), $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 368) 및 $^{119}$NDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 373)에 결합함; 및/또는 (c) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 13A3 또는 TIM3.18.IgG1.3의 인간 TIM3에의 결합에 대해 경쟁하거나 또는 그를 교차-차단함;

[0737] (17) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $5x10^{-8}$ M, $2x10^{-8}$ M, $10^{-8}$ M 또는 $5x10^{-9}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-IgV에 결합함;

[0738] (18) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $10^{-7}$ M, $2x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-IgV에 결합함;

[0739] (19) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $5x10^{-7}$ M, $2x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 시노TIM3-ECD에 결합함; 및/또는

[0740] (20) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $8x10^{-8}$ M, $5x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-ECD에 결합함.

[0741] 일부 실시양태에서, 항체는 상기 (1) 내지 (20)에 열거된 기능적 특성 중 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상 또는 모두를 나타낼 수 있다. 항체는, 예를 들어 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수 있다.

[0742] 단리된 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함할 수 있으며, 여기서

[0743] (a) 중쇄는 서열식별번호: 1-28, 72-111 및 349-352, 388-391 (14H7/TIM3.24 HC IgG1.1f 및 IgG1.3f), 396-399 (23B3 HC IgG1.1f 및 IgG1.3f), 402-405 (TIM3.25 HC IgG1f 및 IgG1.3f), 451, 452, 461, 462 (TIM3.20 HC IgG1f 및 IgG1.3f), 454, 455, 463, 464 (TIM3.21 HC IgG1f 및 IgG1.3f), 457, 458, 465, 466 (TIM3.22 HC IgG1f 및 IgG1.3f), 및 459, 460, 467, 468 (TIM3.23 HC IgG1f 및 IgG1.3f)로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열식별번호: 1-28, 72-111, 349-352, 388-391 (14H7/TIM3.24 HC IgG1.1f 및 IgG1.3f), 396-399 (23B3 HC IgG1.1f 및 IgG1.3f), 402-405 (TIM3.25 HC IgG1.1f 및 IgG1.3f), 451, 452, 461, 462 (TIM3.20 HC IgG.1f 및 IgG1.3f), 454, 455, 463, 464 (TIM3.21 HC IgG1f 및 IgG1.3f), 457, 458, 465, 466 (TIM3.22 HC IgG1f 및 IgG1.3f), 및 459, 460, 467, 468 (TIM3.23 HC IgG1f 및 IgG1.3f)로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서

열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25 또는 1-50개의 아미노산 변화 (즉, 아미노산 치환, 부가 또는 결실)를 포함하며, 단, 일부 실시양태에서, 서열이 무이펙터 중쇄의 것인 경우에, 중쇄를 무이펙터로 만드는 돌연변이는 IgG1.1 불변 영역의 경우 변형되지 않고 (예를 들어, R214, A234, E235, A237, S330 및 S331에 대해 변형이 이루어지지 않음), IgG1.3 불변 영역의 경우 R214, A234 및 E235에 대해 변형이 이루어지지 않으며, 여기서 임의로 중쇄 가변 영역은 본원에 기재된 항-TIM3 항체 중 하나의 CDR 서열을 포함하고;

[0744] (b) 경쇄는 서열식별번호: 29-33, 408, 409 및 453으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열식별번호: 29-33, 408, 409 및 453으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25 또는 1-50개의 아미노산 변화 (즉, 아미노산 치환, 부가 또는 결실)를 포함하며, 여기서 임의로 경쇄 가변 영역은 본원에 기재된 항-TIM3 항체 중 하나의 CDR 서열을 포함하고;

[0745] (c) 항체는 인간 TIM3에 특이적으로 결합하고;

[0746] (d) 항체는 하기 기능적 특성 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19개 또는 모두를 나타낸다:

[0747] (1) 예를 들어 비아코어에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 가용성 인간 TIM3에 결합함;

[0748] (2) 예를 들어 비아코어에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 100 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 100 nM)의 $K_D$로 가용성 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0749] (3) 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이) 측정 시, 예를 들어 1 ug/mL 이하 (예를 들어, 0.01 ug/mL 내지 1 ug/mL)의 $EC_{50}$으로 막 결합된 인간 TIM3에 결합함;

[0750] (4) 예를 들어 스캐차드 분석에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 1nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 막 결합된 인간 TIM3에 결합함;

[0751] (5) 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이) 측정 시, 예를 들어 20 ug/mL 이하 (예를 들어, 0.01 ug/mL 내지 20 ug/mL)의 $EC_{50}$으로 막 결합된 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0752] (6) 예를 들어 스캐차드 분석에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 1nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 막 결합된 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0753] (7) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, (i) TIM3-발현 T 세포 (예를 들어, Th1 세포 또는 TIL)에서의 증가된 IFN-γ 생산 및/또는 (ii) TIM3-발현 T 세포 (예를 들어, Th1 세포 또는 TIL)의 증진된 증식에 의해 입증된 바와 같이, T 세포 활성화를 유도하거나 증진시킴 (예를 들어 TIM3의 억제 효과를 차단하거나 감소시킴으로써);

[0754] (8) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T 세포 증식을 자극함;

[0755] (9) 예를 들어 PS-hTIM3 "인-탠덤" 차단 검정에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, TIM3에 대한 포스파티딜세린의 결합을 억제함;

[0756] (10) 세포 상의 TIM3에 결합할 때 세포 표면 TIM3을 내재화하거나 하향조절하지 않음;

[0757] (11) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 290)의 하기 영역: (a) CPVFECG (서열식별번호: 296); (b) RIQIPGIMND (서열식별번호: 298); (c) CPVFECG 및 RIQIPGIMND (각각 서열식별번호: 296 및 298); 및 (d) WTSRYWLNGDFR (서열식별번호: 297) 중 1개에 결합함;

[0758] (12) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 야생형 인간 TIM3에 대한 결합에 비해 아미노산 L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 및 D120 (서열식별번호: 286에서 넘버링된 바와 같음 (도 25)) 중 1개 이상이 또 다른 아미노산으로 치환된 인간 TIM3에 대해 감소된 결합을 가짐;

[0759] (13) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17, TIM3.18 및 TIM3.25 중

어느 하나의 VH 및 VL 도메인을 포함하는 항체와 인간 TIM3에의 결합에 대해 어느 한 방향으로 또는 양 방향으로 경쟁함;

[0760] (14) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같은 HDX-MS에 의해 결정 시, 인간 TIM3 영역 $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367) 및 $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 368)에 결합함;

[0761] (15) 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역이 X선 결정학에 의해 결정 시, 인간 TIM3의 하기 아미노산: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 및 임의로 T70 및/또는 I112 (예를 들어 실시예에 기재됨; 서열식별번호: 286에 따른 넘버링 (도 25)) 중 적어도 5, 10, 15, 20개 또는 모두와 상호작용함;

[0762] (16) (a) 야생형 인간 TIM3에 대한 결합에 비해 아미노산 C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 및 임의로 D104 및 Q113 (서열식별번호: 286에 따른 넘버링 (도 25)) 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개가 또 다른 아미노산으로 치환된 인간 TIM3에 대해 감소된 결합을 가짐; (b) 실시예에 기재된 바와 같은 HDX-MS에 의해 결정 시, $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367), $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 368) 및 $^{119}$NDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 373)에 결합함; 및/또는 (c) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 13A3 또는 TIM3.18.IgG1.3의 인간 TIM3에의 결합에 대해 경쟁하거나 또는 그를 교차-차단함;

[0763] (17) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $5x10^{-8}$ M, $2x10^{-8}$ M, $10^{-8}$ M 또는 $5x10^{-9}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-IgV에 결합함;

[0764] (18) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $10^{-7}$ M, $2x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-IgV에 결합함;

[0765] (19) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $5x10^{-7}$ M, $2x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 시노TIM3-ECD에 결합함; 및/또는

[0766] (20) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $8x10^{-8}$ M, $5x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-ECD에 결합함.

[0767] 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것의 상응하는 CDR과 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 아미노산 변화 (즉 아미노산 치환, 부가 또는 결실)로 상이한 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함하는 항-TIM3 항체가 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것에서의 상응하는 서열에 비해 각각의 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR에 1-5개의 아미노산 변화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것에서의 CDR에 비해 모든 CDR에 걸쳐 총 1-5개의 아미노산 변화를 포함한다.

[0768] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 13A3의 것으로 이루어진 VH 및 VL CDR을 포함하며, 여기서 1개 이상의 CDR에서의 아미노산 중 1개 이상은 본원에 개시된 다른 항-TIM3 항체 중 하나의 것이다.

[0769] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 SRSYYWG (서열식별번호: 41)에 비해 1개 이상의 아미노산 변형을 포함하는 VH CDR1을 포함하고, 예를 들어 하기 축중성 서열을 포함할 수 있다: $X_1X_2X_3X_4YX_5X_6$ (서열식별번호: 282), 여기서 $X_1$은 임의의 아미노산, 예를 들어 S 또는 부재하고; $X_2$는 임의의 아미노산, 예를 들어 R 또는 부재하고; $X_3$은 임의의 아미노산, 예를 들어 S, R 또는 D이고; $X_4$는 임의의 아미노산, 예를 들어 Y 또는 H이고; $X_5$는 임의의 아미노산, 예를 들어 W 또는 M이고; $X_6$은 임의의 아미노산, 예를 들어 G, N, S 또는 H이다.

[0770] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 SIYYSGFTYYNPSLKS (서열식별번호: 46)에 비해 1개 이상의 아미노산 변형을 포함하는 VH CDR2를 포함하고, 예를 들어 하기 축중성 서열을 포함할 수 있다: $X_1IX_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8YX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (서열식별번호: 283), 여기서 $X_1$은 임의의 아미노산, 예를 들어 S, Y, I 또는 F이고; $X_2$는 임의의 아미노산, 예

를 들어 Y, H, N 또는 S이고; $X_3$은 임의의 아미노산, 예를 들어 Y, P, G, T, S 또는 N이고; $X_4$는 임의의 아미노산, 예를 들어 S, T, R 또는 G이고; $X_5$는 임의의 아미노산, 예를 들어 F, S 또는 D이고; $X_6$은 임의의 아미노산, 예를 들어 S, T 또는 I이고; $X_7$은 임의의 아미노산, 예를 들어 I 또는 부재하고; $X_8$은 임의의 아미노산, 예를 들어 Y, N 또는 I이고; $X_9$는 임의의 아미노산, 예를 들어 N, Q, S 또는 A이고; $X_{10}$은 임의의 아미노산, 예를 들어 P, S, Q 또는 D이고; $X_{11}$은 임의의 아미노산, 예를 들어 S 또는 K이고; $X_{12}$는 임의의 아미노산, 예를 들어 L, F 또는 V이고; $X_{13}$은 임의의 아미노산, 예를 들어 K 또는 Q이고; $X_{14}$는 임의의 아미노산, 예를 들어 S 또는 G이다.

[0771] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 GGPYGDYAHWFDP (서열식별번호: 53)에 비해 1개 이상의 아미노산 변형을 포함하는 VH CDR3을 포함하고, 예를 들어 하기 축중성 서열을 포함할 수 있다: $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}$ (서열식별번호: 284), 여기서 $X_1$은 임의의 아미노산, 예를 들어 D, E, G 또는 부재하고; $X_2$는 임의의 아미노산, 예를 들어 F, G, R 또는 부재하고; $X_3$은 임의의 아미노산, 예를 들어 Y, M, I 또는 부재하고; $X_4$는 임의의 아미노산, 예를 들어 G, S, V 또는 부재하고; $X_5$는 임의의 아미노산, 예를 들어 G, T, R, S 또는 부재하고; $X_6$은 임의의 아미노산, 예를 들어 G, S 또는 부재하고; $X_7$은 임의의 아미노산, 예를 들어 M, N, W 또는 부재하고; $X_8$은 임의의 아미노산, 예를 들어 Y, S, E, N 또는 부재하고; $X_9$는 임의의 아미노산, 예를 들어 Y 또는 부재하고; $X_{10}$은 임의의 아미노산, 예를 들어 F, P 또는 Y이고; $X_{11}$은 임의의 아미노산, 예를 들어 Y 또는 F이고; $X_{12}$는 임의의 아미노산, 예를 들어 G 또는 부재하고; $X_{13}$은 임의의 아미노산, 예를 들어 D 또는 부재하고; $X_{14}$는 임의의 아미노산, 예를 들어 Y 또는 부재하고; $X_{15}$는 임의의 아미노산, 예를 들어 A 또는 부재하고; $X_{16}$은 임의의 아미노산, 예를 들어 H 또는 부재하고; $X_{17}$은 임의의 아미노산, 예를 들어 W 또는 부재하고; $X_{18}$은 임의의 아미노산, 예를 들어 F, M 또는 부재하고; $X_{19}$는 임의의 아미노산, 예를 들어 D 또는 E이고; $X_{20}$은 임의의 아미노산, 예를 들어 P, I, V, Y 또는 L이다.

[0772] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 64 또는 서열식별번호: 65에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1을 포함한다.

[0773] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 66 또는 서열식별번호: 67에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2를 포함한다.

[0774] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 QQYGSSPIT (서열식별번호: 68)에 비해 1개 이상의 아미노산 변형을 포함하는 VL CDR3을 포함하고, 예를 들어 하기 축중성 서열을 포함할 수 있다: $QQX_1X_2SX_3X_4X_5X_6$ (서열식별번호: 285), 여기서 $X_1$은 임의의 아미노산, 예를 들어 F 또는 Y이고; $X_2$는 임의의 아미노산, 예를 들어 N 또는 G이고; $X_3$은 임의의 아미노산, 예를 들어 Y 또는 S이고; $X_4$는 임의의 아미노산, 예를 들어 P 또는 부재하고; $X_5$는 임의의 아미노산, 예를 들어 I, R, L 또는 부재하고; $X_6$은 임의의 아미노산, 예를 들어 T 또는 부재한다.

[0775] 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것에 대해 상동성을 갖는 서열, 예를 들어 각각 서열식별번호: 34-40,112-121, 364 및 410-412, 및 서열식별번호: 60-63, 417 및 418의 VH 및 VL 영역, 또는 각각 서열식별번호: 1-28, 72-111, 349-352, 388-391, 396-399 또는 402-405, 및 서열식별번호: 29-33, 408 또는 409의 중쇄 및 경쇄, 또는 CDR을 갖는 항체는 서열식별번호: 167-173 및/또는 서열식별번호: 193-196 또는 서열식별번호: 134-161, 430-437 및/또는 서열식별번호: 162-166 및 442-444를 코딩하는 핵산 분자의 돌연변이유발 (예를 들어, 부위-지정 또는 PCR-매개 돌연변이유발), 이어서 코딩된 변경된 항체를 본원에 기재된 기능적 검정을 사용하여 보유된 기능 (즉, 상기 (1) 내지 (16)에 제시된 기능)에 대해 시험하는 것에 의해 수득될 수 있다.

[0776] V. 보존적 변형을 갖는 항체

[0777] 항-TIM3 항체는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있으며, 여기서 이들 CDR 서열 중 1개 이상은 본원에 기재된 항-TIM3 항체 (예를 들어, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것)에 기초한 명시된 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하고, 여기서 항체는 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 목적하는 기능적 특성을 보유한다. 따라서, 단리된

항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있으며, 여기서

[0778] (a) 중쇄 가변 영역 CDR3 서열은 서열식별번호: 53-59, 126-129, 414, 416 및 471의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 임의로 중쇄 가변 영역은 본원에 기재된 항-TIM3 항체 중 하나의 CDR 서열을 포함하고;

[0779] (b) 경쇄 가변 영역 CDR3 서열은 서열식별번호: 68-71, 419 및 474의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 임의로 경쇄 가변 영역은 본원에 기재된 항-TIM3 항체 중 하나의 CDR 서열을 포함하고;

[0780] (c) 항체는 인간 TIM3에 특이적으로 결합하고;

[0781] (d) 항체는 하기 특색 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19개 또는 모두를 나타낸다:

[0782] (1) 예를 들어 비아코어에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 가용성 인간 TIM3에 결합함;

[0783] (2) 예를 들어 비아코어에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 100 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 100 nM)의 $K_D$로 가용성 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0784] (3) 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이) 측정 시, 예를 들어 1 ug/mL 이하 (예를 들어, 0.01 ug/mL 내지 1 ug/mL)의 $EC_{50}$으로 막 결합된 인간 TIM3에 결합함;

[0785] (4) 예를 들어 스캐차드 분석에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 1nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 막 결합된 인간 TIM3에 결합함;

[0786] (5) 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이) 측정 시, 예를 들어 20 ug/mL 이하 (예를 들어, 0.01 ug/mL 내지 20 ug/mL)의 $EC_{50}$으로 막 결합된 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0787] (6) 예를 들어 스캐차드 분석에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 1nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 막 결합된 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0788] (7) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, (i) TIM3-발현 T 세포 (예를 들어, Th1 세포 또는 TIL)에서의 증가된 IFN-γ 생산 및/또는 (ii) TIM3-발현 T 세포 (예를 들어, Th1 세포 또는 TIL)의 증진된 증식에 의해 입증된 바와 같이, T 세포 활성화를 유도하거나 증진시킴 (예를 들어 TIM3의 억제 효과를 차단하거나 감소시킴으로써);

[0789] (8) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T 세포 증식을 자극함;

[0790] (9) 예를 들어 PS-hTIM3 "인-탠덤" 차단 검정에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, TIM3에 대한 포스파티딜세린의 결합을 억제함;

[0791] (10) 세포 상의 TIM3에 결합할 때 세포 표면 TIM3을 내재화하거나 하향조절하지 않음;

[0792] (11) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 290)의 하기 영역: (a) CPVFECG (서열식별번호: 296); (b) RIQIPGIMND (서열식별번호: 298); (c) CPVFECG 및 RIQIPGIMND (각각 서열식별번호: 296 및 298); 및 (d) WTSRYWLNGDFR (서열식별번호: 297) 중 1개에 결합함;

[0793] (12) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 야생형 인간 TIM3에 대한 결합에 비해 아미노산 L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 및 D120 (서열식별번호: 286에서 넘버링된 바와 같음 (도 25)) 중 1개 이상이 또 다른 아미노산으로 치환된 인간 TIM3에 대해 감소된 결합을 가짐;

[0794] (13) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17, TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23 및 TIM3.25 중 어느 하나의 VH 및 VL 도메인을 포함하는 항체와 인간

TIM3에의 결합에 대해 어느 한 방향으로 또는 양 방향으로 경쟁함;

[0795] (14) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같은 HDX-MS에 의해 결정 시, 인간 TIM3 영역 $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367) 및 $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 368)에 결합함;

[0796] (15) 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역이 X선 결정학에 의해 결정 시, 인간 TIM3의 하기 아미노산: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 및 임의로 T70 및/또는 I112 (예를 들어 실시예에 기재됨; 서열식별번호: 286에 따른 넘버링 (도 25)) 중 적어도 5, 10, 15, 20개 또는 모두와 상호작용함;

[0797] (16) (a) 야생형 인간 TIM3에 대한 결합에 비해 아미노산 C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 및 임의로 D104 및 Q113 (서열식별번호: 286에 따른 넘버링 (도 25)) 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개가 또 다른 아미노산으로 치환된 인간 TIM3에 대해 감소된 결합을 가짐; (b) 실시예에 기재된 바와 같은 HDX-MS에 의해 결정 시, $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367), $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 368) 및 $^{119}$NDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 373)에 결합함; 및/또는 (c) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 13A3 또는 TIM3.18.IgG1.3의 인간 TIM3에의 결합에 대해 경쟁하거나 또는 그를 교차-차단함;

[0798] (17) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $5x10^{-8}$ M, $2x10^{-8}$ M, $10^{-8}$ M 또는 $5x10^{-9}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-IgV에 결합함;

[0799] (18) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $10^{-7}$ M, $2x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-IgV에 결합함;

[0800] (19) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $5x10^{-7}$ M, $2x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 시노TIM3-ECD에 결합함; 및/또는

[0801] (20) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $8x10^{-8}$ M, $5x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-ECD에 결합함.

[0802] 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 영역 CDR2 서열은 서열식별번호: 46-52, 122-125, 413, 415 및 470의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함하고; 경쇄 가변 영역 CDR2 서열은 서열식별번호: 66-67 및 473의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함한다.

[0803] 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 영역 CDR1 서열은 서열식별번호: 41-45 및 469의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함하고; 경쇄 가변 영역 CDR1 서열은 서열식별번호: 64-65 및 472의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함한다.

[0804] 일부 실시양태에서, 항체는 상기 (1) 내지 (20)에 열거된 기능적 특성 중 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상 또는 모두를 나타낼 수 있다. 이러한 항체는, 예를 들어 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수 있다.

[0805] 보존적 아미노산 치환은 또한 CDR 이외의 또는 CDR에 추가로, 항체의 부분들에서 이루어질 수 있다. 예를 들어, 보존적 아미노산 변형은 프레임워크 영역에서 또는 Fc 영역에서 이루어질 수 있다. 가변 영역 또는 중쇄 또는 경쇄는 본원에 제공된 항-TIM3 항체 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25 또는 1-50개의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 보존적 및 비-보존적 아미노산 변형의 조합을 포함한다.

[0806] VI. 동일한 에피토프에 결합하거나 결합에 대해 경쟁하는 항체

[0807] 본원에 기재된 특정한 항-TIM3 항체 (예를 들어, 항체 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 및/또는 TIM3.2-TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25) 중 1종 이상과 인간 TIM3에

의 결합에 대해 경쟁하는 항체가 또한 제공된다. 이러한 경쟁 항체는 표준 TIM3 결합 검정에서 모노클로날 항체 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 및/또는 TIM3.2-TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, IM3.24 및 TIM3.25 중 1종 이상의 인간 TIM3에 대한 결합을 경쟁적으로 억제하는 그의 능력에 기초하여 확인될 수 있다. 예를 들어, 재조합 인간 TIM3 단백질을 플레이트 상에 고정화시키고, 다양한 농도의 비표지된 제1 항체를 첨가하고, 플레이트를 세척하고, 표지된 제2 항체를 첨가하고, 표지의 양을 측정하는, 표준 ELISA 검정 또는 경쟁적 ELISA 검정이 사용될 수 있다. 증가하는 농도의 비표지된 (제1) 항체("차단 항체"로도 지칭됨)가 표지된 (제2) 항체의 결합을 억제하는 경우, 제1 항체는 플레이트 상의 표적에 대한 제2 항체의 결합을 억제한다고 언급되거나, 또는 제2 항체의 결합과 경쟁한다고 언급된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 비아코어 분석을 사용하여 항체가 경쟁하는 능력을 평가할 수 있다. 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 TIM3에 대한 결합을 억제하는 시험 항체의 능력은 시험 항체가 인간 TIM3에 대한 결합에 대해 항체와 경쟁할 수 있다는 것을 입증한다.

[0808] 따라서, 예를 들어 ELISA 또는 FACS에 의해, 예컨대 하기 단락에 기재된 검정을 사용하여 측정 시, 세포, 예를 들어 활성화된 T 세포 상의 TIM3에 대한 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 결합을 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 억제하고/거나, 세포, 예를 들어 활성화된 T 세포 상의 인간 TIM3에 대한 결합이 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 억제되는 항-TIM3 항체가 본원에 제공된다.

[0809] 예를 들어 제1 항체가 제2 항체의 결합을 차단하는지 (즉, "그와 경쟁하는지) 여부를 결정하기 위한 예시적인 경쟁 실험은 실시예에 기재된 바와 같이 또는 하기와 같이 수행될 수 있다: 활성화된 인간 T 세포를 하기와 같이 제조한다: 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 피콜 구배를 사용하여 인간 전혈로부터 단리하고, 3일 동안 10 μg/mL 피토헤마글루티닌 (PHA-L) (USBiol#P3370-30) 및 200IU/mL 재조합 IL-2 (페프로테크(Peprotech)#200-02)에 의해 활성화시킨다. 활성화된 T 세포를 FACS 완충제 (5% 태아 소 혈청이 함유된 PBS) 중에 재현탁시키고, 96 웰 플레이트에 샘플 웰당 $10^5$개의 세포로 시딩한다. 플레이트를 얼음 상에 둔 다음 비접합된 제1 항체를 0에서 50 μg/mL까지의 범위의 농도로 첨가한다 (50 μg/mL의 최고 농도로부터 시작하는 3-배 적정). 비관련 IgG가 제1 항체에 대한 이소형 대조군으로서 사용될 수 있으며, 이를 동일한 농도로 첨가한다 (50 μg/mL의 최고 농도로부터 시작하는 3-배 적정). 50 μg/mL 비표지된 제2 항체와 사전-인큐베이션된 샘플이 완전 차단 (100% 억제)에 대한 양성 대조군으로서 포함될 수 있고, 1차 인큐베이션에서 항체가 존재하지 않는 샘플이 음성 대조군 (경쟁 없음; 0% 억제)으로서 사용될 수 있다. 30분 인큐베이션 후에, 표지된, 예를 들어 비오티닐화된 제2 항체를 세척 없이 웰당 2 μg/mL의 농도로 첨가한다. 샘플을 얼음 상에서 또 다른 30분 동안 인큐베이션한다. 세포를 FACS 완충제로 세척함으로써 미결합 항체를 제거한다. 세포-결합된 표지된 제2 항체를 표지를 검출하는 작용제, 예를 들어 비오틴을 검출하기 위한 PE 접합된 스트렙타비딘 (인비트로젠(Invitrogen), 카탈로그#S21388)을 사용하여 검출한다. 샘플을 FACS 칼리버 유동 세포측정기 (BD, 산호세) 상에서 획득하고 플로우조(FLOWJO)® 소프트웨어 (트리 스타, 인크.(Tree Star, Inc.), 오레곤주 앳슈랜드)로 분석한다. 결과는 % 억제 (즉, 각각의 농도에서의 표지의 양을 차단 항체의 부재 하에 수득된 표지의 양으로 나누어 100%에서 감산함)로서 나타내어질 수 있다. 전형적으로, 이어서 반대로, 즉 제1 항체를 제2 항체로 및 제2 항체를 제1 항체로 하여 동일한 실험을 수행한다.

[0810] 일부 실시양태에서, 하나의 항체 또는 다른 항체가 제1 항체인 경우에 억제가 발생하는지 여부에 관계없이, 항체는 다른 항체가 표적, 예를 들어 인간 TIM3 또는 그의 부분에 결합하는 것을 적어도 부분적으로 (예를 들어, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%) 또는 완전히 (100%) 차단한다. 제1 및 제2 항체는 항체가 서로 둘 다의 방식으로, 즉 제1 항체가 먼저 첨가되는 경쟁 실험에서 및 제2 항체가 먼저 첨가되는 경쟁 실험에서 경쟁하는 경우에 표적에 대한 서로의 결합을 "교차-차단"한다.

[0811] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는, 예를 들어 주어진 에피토프 맵핑 기술에 의해 결정 시, 본원에 기재된 항-TIM3 항체 (예를 들어, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 및/또는 TIM3.2-TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25)의 것과 동일한 에피토프에 결합한다. 본원에 기재된 항-TIM3 항체와 "TIM3 상의 동일한 에피토프"에 결합하는 항체를 결정하기 위한 기술은, 예를 들어 에피토프 맵핑 방법, 예컨대 에피토프의 원자 해상도를 제공하는 항원:항체 복합체의 결정의 X선 분석을 포함한다. 다른 방법은 항원 단편 또는 항원의 돌연변이된 변이에 대한 항체의 결합을 모니터링하는 것이며, 여기서 항원 서열 내의 아미노산 잔기의 변형으로 인한 결합의 상실은 종종 에피토프 성분의 지표로 간주된다 (도 25 참조). 추가로, 에피토프 맵핑에 대한 컴퓨터 조합 방법이 또한 사용될 수 있다. 방법은 또한 조합 파지 디스플레이 펩티드 라이브러리로부터 특이적인 짧은 펩티드 (천연 3차원 형태 또는 변성된 형태)를 친화성 단리하는 관심 항

체의 능력에 의존할 수 있다. 이어서, 펩티드는 펩티드 라이브러리를 스크리닝하는데 사용된 항체에 상응하는 에피토프를 정의하기 위한 리드로서 간주된다. 에피토프 맵핑을 위해, 컴퓨터 알고리즘이 또한 개발되어 있고, 이는 입체형태적 불연속 에피토프를 맵핑하는 것으로 제시된 바 있다.

[0812] 본원에 기재된 항-TIM3 항체와 결합에 대해 경쟁하거나, 또는 그와 동일한 에피토프에 결합하는 항체는 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 확인될 수 있다. 예를 들어, 마우스를 본원에 기재된 바와 같은 인간 TIM3로 면역화시키고, 하이브리도마를 생산하고, 생성된 모노클로날 항체를 인간 TIM3에의 결합에 대해 본원에 기재된 항체와 경쟁하는 능력에 대해 스크리닝할 수 있다. 마우스를 또한, 항체가 결합하는 에피토프를 함유하는 TIM3의 보다 작은 단편으로 면역화시킬 수 있다. 에피토프 또는 에피토프를 포함하는 영역은, 예를 들어 TIM3에 걸쳐있는 일련의 중첩 펩티드에 대한 결합을 스크리닝함으로써 국재화될 수 있다. 대안적으로, 문헌 [Jespers et al., Biotechnology 12:899, 1994]의 방법을 사용하여 본원에 기재된 항-TIM3 항체와 동일한 에피토프를 갖고 따라서 유사한 특성을 갖는 항체의 선택을 가이드할 수 있다. 파지 디스플레이를 사용하여, 먼저 항-TIM3 항체의 중쇄를 (인간) 경쇄의 레퍼토리와 쌍형성시켜 TIM3-결합 항체를 선택하고, 이어서 새로운 경쇄를 (인간) 중쇄의 레퍼토리와 쌍형성시켜 본원에 기재된 항-TIM3 항체와 동일한 에피토프 또는 에피토프 영역을 갖는 (인간) TIM3-결합 항체를 선택한다. 대안적으로, 본원에 기재된 항체의 변이체는 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 cDNA의 돌연변이유발에 의해 수득될 수 있다.

[0813] 문헌 [Cunningham and Wells (1989) Science 244: 1081-1085]에 기재된 바와 같은 알라닌 스캐닝 돌연변이유발, 또는 TIM3에서의 아미노산 잔기의 점 돌연변이유발의 일부 다른 형태가 TIM3 항체 결합 특징을 수득하는데 또한 사용될 수 있다.

[0814] 특이적 항체의 결합 특징은 또한 TIM3의 단편, 예를 들어 비-변성 또는 변성된 단편을 포함하는 펩티드에 대한 항체의 결합을 평가함으로써 결정될 수 있다. TIM3 (예를 들어, 인간 TIM3)의 서열을 포괄하는 일련의 중첩 펩티드가 합성될 수 있고, 예를 들어 직접 ELISA, 경쟁적 ELISA (여기서 펩티드는 마이크로타이터 플레이트의 웰에 결합된 TIM3에 대한 항체의 결합을 방지하는 그의 능력에 대해 평가됨)에서, 또는 칩 상에서 결합에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0815] 항-TIM3 항체의 결합 특징은 또한 MS-기반 단백질 풋프린팅, 예컨대 수소/중수소 교환 질량 분광측정법 (HDX-MS) 및 단백질의 급속 광화학적 산화 (FPOP)에 의해 수득될 수 있다. HDX-MS는, 예를 들어 WO2015/18735 및 문헌 [Wei et al. (2014) Drug Discovery Today 19:95]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있으며, 이의 방법은 본원에 참조로 구체적으로 포함된다. FPOP는, 예를 들어 문헌 [Hambley and Gross (2005) J. American Soc. Mass Spectrometry 16:2057]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있으며, 이의 방법은 본원에 참조로 구체적으로 포함된다.

[0816] 항-TIM3 항체의 결합 특징은 또한 구조적 방법, 예컨대 X선 결정 구조 결정 (예를 들어, WO2005/044853), 분자 모델링 및 핵 자기 공명 (NMR) 분광분석법, 예컨대 유리 상태일 때 및 관심 항체와의 복합체에 결합될 때의 TIM3에서의 불안정성 아미드 수소의 H-D 교환율의 NMR 결정에 의해 수득될 수 있다 (Zinn- Justin et al. (1992) Biochemistry 31, 11335-11347; Zinn-Justin et al. (1993) Biochemistry 32, 6884-6891).

[0817] X선 결정학과 관련하여, 결정화는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법 (예를 들어, 문헌 [Giege et al. (1994) Acta Crystallogr. D50:339-350; McPherson (1990) Eur. J. Biochem. 189: 1-23]), 예컨대 마이크로배치 (예를 들어, 문헌 [Chayen (1997) Structure 5: 1269-1274]), 행잉-드롭 증기 확산 (예를 들어, 문헌 [McPherson (1976) J. Biol. Chem. 251:6300-6303]), 시딩 및 투석을 사용하여 달성될 수 있다. 적어도 약 1 mg/mL 또는 약 10 mg/mL 내지 약 20 mg/mL의 농도를 갖는 단백질 제제를 사용하는 것이 바람직하다. 결정화는 약 10% 내지 약 30% (w/v) 범위의 농도로, 폴리에틸렌 글리콜 1000-20,000 (PEG; 약 1000 내지 약 20,000 Da 범위의 평균 분자량), 약 5000 내지 약 7000 Da, 또는 약 6000 Da을 함유하는 침전제 용액에서 가장 잘 달성될 수 있다. 또한, 단백질 안정화제, 예를 들어 글리세롤을 약 0.5% 내지 약 20% 범위의 농도로 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 적합한 염, 예컨대 염화나트륨, 염화리튬 또는 시트르산나트륨이 또한 약 1 mM 내지 약 1000 mM 범위의 농도로 침전제 용액에서 바람직할 수 있다. 침전제는 약 3.0 내지 약 5.0의 pH로 완충된다. 침전제 용액에 유용한 특이적 완충제는 달라질 수 있고 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (Scopes, Protein Purification: Principles and Practice, Third ed., (1994) Springer-Verlag, New York). 유용한 완충제의 예는 HEPES, 트리스, MES 및 아세테이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 결정은 2℃, 4℃, 8℃ 및 26℃를 포함한 폭넓은 범위의 온도에서 성장할 수 있다.

[0818] 항체: 항원 결정은 널리 공지된 X선 회절 기술을 사용하여 연구될 수 있고, 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 X-PLOR

(예일 유니버시티, 1992, 몰레큘라 시뮬레이션즈, 인크.(Molecular Simulations, Inc.)에 의해 배포됨; 예를 들어, 문헌 [Blundell & Johnson (1985) Meth. Enzymol. 114 & 115, H. W. Wyckoff et al., eds., Academic Press; 미국 특허 출원 공개 번호 2004/0014194] 참조), 및 BUSTER (Bricogne (1993) Acta Cryst. D49:37-60; Bricogne (1997) Meth. Enzymol. 276A:361-423, Carter & Sweet, eds.; Roversi et al. (2000) Acta Cryst. D56: 1313-1323)을 사용하여 정밀화될 수 있으며, 상기 문헌의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0819] 항-TIM3 항체는 에피토프 맵핑 기술, 예컨대 본원에 기재된 기술에 의해 결정 시, 본원에 기재된 아미노산 서열을 갖는 임의의 항-TIM3 항체와 동일한 에피토프에 결합할 수 있다.

[0820] 본원에 기재되고 실시예에 사용된 방법 중 하나에 의해 결정된 항-TIM3 항체와 유사한 결합 특징을 갖는, 인간 TIM3 및 임의로 시노 TIM3에 결합하는 항체는 본원에 포괄된다.

[0821] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 인간 TIM3의 세포외 부분, 예를 들어 세포외 영역의 Ig 유사 도메인 또는 IgV 도메인, 즉 서열식별번호: 286의 아미노산 22 내지 130 (도 25)에 있는 에피토프, 예를 들어 입체형태적 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 286)의 아미노산 22 내지 120 또는 성숙 인간 TIM3 (서열식별번호: 290)의 1-99 내에 위치하는 에피토프에 결합한다 (실시예 참조). 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 성숙 인간 TIM3의 아미노산 잔기 37-43 (CPVFECG, 서열식별번호: 296; 도 25 참조)에 상응하는, 서열식별번호: 286을 갖는 인간 TIM3의 아미노산 58-64로 이루어진 영역에 또는 그 내의 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 성숙 인간 TIM3의 아미노산 잔기 90-99 (RIQIPGIMND, 서열식별번호: 298; 도 25 참조)에 상응하는, 서열식별번호: 286을 갖는 인간 TIM3의 아미노산 111-120으로 이루어진 영역에 또는 그 내의 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286을 갖는 인간 TIM3의 아미노산 58-64 (CPVFECG, 서열식별번호: 296)로 이루어진 영역에 또는 그 내의 에피토프에 결합하고, 서열식별번호: 286을 갖는 인간 TIM3의 아미노산 111-120 (RIQIPGIMND, 서열식별번호: 298; 도 25 참조)으로 이루어진 영역에 또는 그 내의 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 성숙 인간 TIM3의 아미노산 잔기 57-83 (WTSRYWLNGDFR, 서열식별번호: 297; 도 25 참조)에 상응하는, 서열식별번호: 286을 갖는 인간 TIM3의 아미노산 78-89로 이루어진 영역에 또는 그 내의 에피토프에 결합한다.

[0822] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 13A3의 것과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, F61, E62, C63, R111 및 D120 (도 25) 중 1개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, F61, E62, C63, D104, R111, Q113 및 D120 (도 25) 중 1개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, F61, E62, C63, R111 및 D120 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, F61, E62, C63, D104, R111, Q113 및 D120 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다.

[0823] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 3G4의 것과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, V60, F61, E62, C63, G116 및 M118 (도 25) 중 1개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, V60, F61, E62, C63, D104, G116 및 M118 (도 25) 중 1개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, V60, F61, E62, C63, G116 및 M118 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, V60, F61, E62, C63, D104, G116 및 M118 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다.

[0824] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 17C3의 것과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64 및 G116 (도 25) 중 1

개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, D104 및 G116 (도 25) 중 1개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64 및 G116 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, D104 및 G116 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다.

[0825] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 8B9의 것과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87 및 R89 (도 25) 중 1개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 L48, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87 및 R89 (도 25) 중 1개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 8B9의 것과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87, R89 및 D104 (도 25) 중 1개 이상을 포함하는 에피토프 (또는 인간 TIM3의 영역)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87 및 R89 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 L48, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87 및 R89 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 서열식별번호: 286의 아미노산 잔기 L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87, R89 및 D104 (도 25) 중 1개 이상이, 예를 들어 비-보존적 아미노산 치환으로 또 다른 아미노산으로 변경된 인간 TIM3 단백질에 유의하게 결합하지 않거나 또는 단지 유의하게 감소된 결합 친화도로 결합한다.

[0826] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 본원에 기재된 CDR 또는 가변 영역, 예를 들어 항체 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 및 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항-TIM3 항체와 인간 TIM3에의 결합에 대해 경쟁한다 (또는 그의 결합을 억제함). 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 항체 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것의 인간 TIM3에 대한 결합을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 억제한다. 일부 실시양태에서, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것은 항-TIM3 항체의 인간 TIM3에 대한 결합을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 억제한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것의 인간 TIM3에 대한 결합을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 억제하고, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것은 항-TIM3 항체의 인간 TIM3에 대한 결합을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 억제한다 (예를 들어, 양 방향으로 경쟁함).

[0827] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 항-TIM3 항체 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 14H7 및 23B3 (및 그의 변이체)의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항-TIM3 항체와 인간 TIM3에의 결합에 대해 경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 항-TIM3 항체 8B9 및 8C4 (및 그의 변이체)의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항-TIM3 항체와 인간 TIM3에의 결합에 대해 경쟁하지 않는다.

[0828] VII. 조작 및 변형된 항체

[0829] 또한, 변형된 항체를 조작하기 위해 출발 물질로서 본원에 개시된 VH 및/또는 VL 서열 중 1개 이상을 갖는 항체를 사용하여 제조될 수 있는 조작 및 변형된 항체가 본원에 제공되며, 이러한 변형된 항체는 출발 항체로부터 변경된 특성을 가질 수 있다. 항체는 하나 또는 둘 다의 가변 영역 (즉, VH 및/또는 VL) 내, 예를 들어 1개 이상의 CDR 영역 내 및/또는 1개 이상의 프레임워크 영역 내의 1개 이상의 잔기를 변형시킴으로써 조작될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항체는, 예를 들어 항체의 이펙터 기능(들)을 변경시키기 위해 불변 영역

(들) 내의 잔기를 변형시킴으로써 조작될 수 있다.

[0830] 수행될 수 있는 가변 영역 조작의 한 유형은 CDR 그라프팅이다. 항체는 6개의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역(CDR)에 위치하는 아미노산 잔기를 통해 우세하게 표적 항원과 상호작용한다. 이러한 이유로, CDR 내의 아미노산 서열은 CDR 외부의 서열보다 개별 항체 사이에서 더 다양하다. CDR 서열은 대부분의 항체-항원 상호작용을 담당하기 때문에, 상이한 특성을 갖는 상이한 항체로부터의 프레임워크 서열 상에 그라프팅된 특이적 자연 발생 항체로부터의 CDR 서열을 포함하는 발현 벡터를 구축함으로써 특이적 자연 발생 항체의 특성을 모방하는 재조합 항체를 발현시키는 것이 가능하다 (예를 들어, 문헌 [Riechmann, L. et al. (1998) Nature 332:323-327; Jones, P. et al. (1986) Nature 321: 522-525; Queen, C. et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86: 10029-10033; 미국 특허 번호 5,225,539 (Winter), 및 미국 특허 번호 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 및 6,180,370 (Queen et al.)] 참조).

[0831] 따라서, 본원에 기재된 일부 실시양태는 각각 서열식별번호: 41-45 및 469; 서열식별번호: 46-52, 122-125, 413, 415 및 470; 및 서열식별번호: 53-59, 126-129, 414, 416 및 471로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 각각 서열식별번호: 64-65 및 472; 서열식별번호: 66-67 및 473; 및 서열식별번호: 68-71, 419 및 474로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분에 관한 것이다. 따라서, 이러한 항체는 모노클로날 항체 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 또는 TIM3.25 중 어느 하나의 VH 및 VL CDR 서열을 함유하지만, 이들 항체와 상이한 프레임워크 서열을 함유할 수 있다.

[0832] 이러한 프레임워크 서열은 배선 항체 유전자 서열을 포함하는 공중 DNA 데이터베이스 또는 공개된 참고문헌으로부터 수득될 수 있다. 예를 들어, 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역 유전자에 대한 배선 DNA 서열은 "VBase" 인간 배선 서열 데이터베이스 (인터넷 www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase 상에서 이용가능함), 뿐만 아니라 문헌 [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; Tomlinson, I. M., et al. (1992) "The Repertoire of Human Germline $V_H$ Sequences Reveals about Fifty Groups of $V_H$ Segments with Different Hypervariable Loops" /. Mol. Biol. 227:776-798; 및 Cox, J. P. L. et al. (1994) "A Directory of Human Germ-line $V_H$ Segments Reveals a Strong Bias in their Usage" Eur. J. Immunol. 24:827-836]에서 찾아볼 수 있으며, 상기 각각의 내용은 본원에 참조로 명백하게 포함된다.

[0833] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체에 사용하기 위한 프레임워크 서열은 본원에 기재된 항-TIM3 항체에 의해 사용되는 프레임워크 서열과 구조적으로 유사한 것이다. VH CDR1, 2 및 3 서열, 및 VL CDR1, 2 및 3 서열은 프레임워크 서열이 유래되는 배선 이뮤노글로불린 유전자에서 발견되는 것과 동일한 서열을 갖는 프레임워크 영역 상에 그라프팅될 수 있거나, 또는 CDR 서열은 배선 서열과 비교하여 1개 이상의 돌연변이를 함유하는 프레임워크 영역 상에 그라프팅될 수 있다. 예를 들어, 특정 경우에 프레임워크 영역 내의 잔기를 돌연변이시켜 항체의 항원 결합 능력을 유지 또는 증진시키는 것이 유익한 것으로 밝혀졌다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762; 및 6,180,370 (Queen et al.) 참조).

[0834] 본원에 기재된 조작된 항-TIM3 항체는, 예를 들어 항체의 특성을 개선시키기 위해 VH 및/또는 VL 내의 프레임워크 잔기에 대한 변형, 예를 들어 9F6 내 아미노산 107에서의 돌연변이가 이루어진 것을 포함한다. 전형적으로 이러한 프레임워크 변형은 항체의 면역원성을 감소시키기 위해 이루어진다. 예를 들어, 하나의 접근법은 1개 이상의 프레임워크 잔기를 상응하는 배선 서열로 "복귀돌연변이"시키는 것이다. 보다 구체적으로, 체세포 돌연변이를 거친 항체는 항체가 유래된 배선 서열과 상이한 프레임워크 잔기를 함유할 수 있다. 이러한 잔기는 항체 프레임워크 서열을 항체가 유래된 배선 서열과 비교함으로써 확인될 수 있다. 프레임워크 영역 서열을 그의 배선 구성으로 되돌리기 위해, 예를 들어 부위-지정 돌연변이유발 또는 PCR-매개 돌연변이유발에 의해 체세포 돌연변이를 배선 서열로 "복귀돌연변이"시킬 수 있다. 이러한 "복귀돌연변이"된 항체가 또한 포괄되는 것으로 의도된다. 또 다른 유형의 프레임워크 변형은 프레임워크 영역 내의, 또는 심지어 1개 이상의 CDR 영역 내의 1개 이상의 잔기를 돌연변이시켜 T 세포 에피토프를 제거함으로써 항체의 잠재적 면역원성을 감소시키는 것을 수반한다. 이러한 접근법은 또한 "탈면역화"로도 지칭되고, 미국 특허 공개 번호 20030153043 (Carr et al.)에 추가로 상세하게 기재되어 있다.

[0835] 또 다른 유형의 가변 영역 변형은 VH 및/또는 VL CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 영역 내의 아미노산 잔기를 돌연변이

시킴으로써 관심 항체의 1개 이상의 결합 특성 (예를 들어, 친화도)을 개선시키는 것이다. 부위-지정 돌연변이유발 또는 PCR-매개 돌연변이유발을 수행하여 돌연변이(들)를 도입할 수 있고, 항체 결합에 대한 효과 또는 다른 관심 기능적 특성이 본원에 기재되고 실시예에 제공된 바와 같이 시험관내 또는 생체내 검정에서 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 보존적 변형 (상기 논의된 바와 같음)이 도입된다. 돌연변이는 아미노산 치환, 부가 또는 결실일 수 있다. 더욱이, 전형적으로 CDR 영역 내의 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 잔기가 변경된다.

[0836] 따라서, 또한 하기를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항-TIM3 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 제공된다:

[0837] (a) 서열식별번호: 41-45 및 469로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 41-45 및 469와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1 영역;

[0838] (b) 서열식별번호: 46-52, 122-125, 413, 415 및 470으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 46-52, 122-125, 413, 415 및 470과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2 영역;

[0839] (c) 서열식별번호: 53-59, 126-129, 414, 416 및 471로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 53-59, 126-129, 414, 416 및 471과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3 영역;

[0840] (d) 서열식별번호: 64-65 및 472로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 64-65 및 472와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1 영역;

[0841] (e) 서열식별번호: 66-67 및 473으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 66-67 및 473과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2 영역; 및

[0842] (f) 서열식별번호: 68-71, 419 및 474로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 68-71, 419 및 474과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3 영역.

[0843] 항체의 CDR 내의 메티오닌 잔기는 산화되어, 잠재적인 화학적 분해 및 이에 따른 항체의 효력의 감소를 발생시킬 수 있다. 따라서, 중쇄 및/또는 경쇄 CDR 내의 1개 이상의 메티오닌 잔기가 산화성 분해를 겪지 않은 아미노산 잔기로 대체된 항-TIM3 항체가 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 항체 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것의 CDR 내의 메티오닌 잔기는 산화성 분해를 겪지 않은 아미노산 잔기로 대체된다.

[0844] 유사하게, 탈아미드화 부위가 항-TIM3 항체로부터, 특히 CDR에서 제거될 수 있다.

[0845] 본원에 기재된 항-TIM3 가변 영역은 Fc, 예를 들어 임의의 동종이형 또는 이소동종이형일 수 있는, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc, 예를 들어 IgG1의 경우: G1m, G1m1(a), G1m2(x), G1m3(f), G1m17(z); IgG2의 경우: G2m, G2m23(n); IgG3의 경우: G3m, G3m21(g1), G3m28(g5), G3m1 1(b0), G3m5(b1), G3m13(b3), G3m14(b4), G3m10(b5), G3m15(s), G3m16(t), G3m6(c3), G3m24(c5), G3m26(u), G3m27(v); 및 K의 경우: Km, Km1, Km2, Km3에 연결될 수 있다 (예를 들어, 공유 연결 또는 융합될 수 있음) (예를 들어, 문헌 [Jefferies et al. (2009) mAbs 1:1] 참조).

[0846] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 가변 영역은 무이펙터 또는 거의 무이펙터인 Fc, 예를 들어 IgG1에 연결된다.

[0847] 일반적으로, 본원에 기재된 가변 영역은, 전형적으로 항체의 1개 이상의 기능적 특성, 예컨대 혈청 반감기, 보체 고정, Fc 수용체 결합 및/또는 항원-의존성 세포성 세포독성을 변경시키기 위해 1개 이상의 변형을 포함하는 Fc에 연결될 수 있다. 추가로, 본원에 기재된 항체는 항체의 1개 이상의 기능적 특성을 변경시키기 위해 화학적으로 변형될 수 있거나 (예를 들어, 1개 이상의 화학적 모이어티가 항체에 부착될 수 있음) 또는 그의 글리코실화가 변경되도록 변형될 수 있다. 각각의 이들 실시양태가 하기에 추가로 상세하게 기재된다. Fc 영역에서의 잔기의 넘버링은 카바트의 EU 인덱스의 것이다.

[0848] Fc 영역은 불변 영역의 단편, 유사체, 변이체, 돌연변이체 또는 유도체를 포함한, 이뮤노글로불린의 불변 영역으로부터 유래된 도메인을 포괄한다. 적합한 이뮤노글로불린은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, 및 다른 부류, 예컨대 IgA, IgD, IgE 및 IgM을 포함한다. 이뮤노글로불린의 불변 영역은 이뮤노글로불린 C-말단 영역에 상동인 자연-발생 또는 합성적으로-생산된 폴리펩티드로 정의되고, CH1 도메인, 힌지, CH2 도메인, CH3 도메인 또는 CH4 도메인을 개별적으로 또는 조합으로 포함할 수 있다.

[0849] Ig 분자는 세포 수용체의 다중 부류와 상호작용한다. 예를 들어 IgG 분자는 항체의 IgG 부류에 특이적인 Fcɣ 수용체 (FcɣR)의 3종의 부류, 즉 FcɣRI, FcɣRII 및 FcɣRIII과 상호작용한다. FcɣR 수용체에 대한 IgG의 결합을 위해 중요한 서열은 CH2 및 CH3 도메인에 위치하는 것으로 보고되었다. 항체의 혈청 반감기는 Fc 수용체 (FcR)에 결합하는 항체의 능력에 의해 영향을 받는다.

[0850] 일부 실시양태에서, Fc 영역은 변이체 Fc 영역, 예를 들어 바람직한 구조적 특색 및/또는 생물학적 활성을 제공하기 위해 모 Fc 서열 (예를 들어, 변이체를 생성하기 위해 후속 변형되는 비변형된 Fc 폴리펩티드)에 비해 변형된 (예를 들어, 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입에 의함) Fc 서열이다.

[0851] 일반적으로, 불변 영역 또는 그의 부분, 예를 들어 CH1, CL, 힌지, CH2 또는 CH3 도메인의 변이체는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과의 돌연변이, 및/또는 많아야 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개의 돌연변이, 또는 1-10 또는 1-5개의 돌연변이를 포함할 수 있거나, 또는 상응하는 야생형 영역 또는 도메인 (각각 CH1, CL, 힌지, CH2 또는 CH3 도메인)의 것과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 단 특이적 변이체를 포함하는 중쇄 불변 영역은 필수 생물학적 활성을 보유한다.

[0852] 예를 들어, (a) 증가 또는 감소된 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC), (b) 증가 또는 감소된 보체 매개 세포독성 (CDC), (c) 증가 또는 감소된 C1q에 대한 친화도 및/또는 (d) 모 Fc에 비해 Fc 수용체에 대한 증가 또는 감소된 친화도를 갖는 Fc 변이체를 생성하기 위해 Fc 영역에서 변형이 이루어질 수 있다. 이러한 Fc 영역 변이체는 일반적으로 Fc 영역에서 적어도 1개의 아미노산 변형을 포함할 것이다. 아미노산 변형을 조합하는 것은 특히 바람직한 것으로 생각된다. 예를 들어, 변이체 Fc 영역은 그 안에, 예를 들어 본원에서 확인된 특이적 Fc 영역 위치의 2, 3, 4, 5개 등의 치환을 포함할 수 있다.

[0853] 변이체 Fc 영역은 또한 디술피드 결합 형성에 수반되는 아미노산이 제거되거나 또는 다른 아미노산으로 대체되는 서열 변경을 포함할 수 있다. 이러한 제거는 본원에 기재된 항-TIM3 항체를 생산하기 위해 사용되는 숙주 세포에 존재하는 다른 시스테인-함유 단백질과의 반응을 피할 수 있다. 시스테인 잔기가 제거된 경우에도, 단일 쇄 Fc 도메인은 여전히 비-공유적으로 함께 유지되는 이량체 Fc 도메인을 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, Fc 영역은 선택된 숙주 세포와 보다 상용성이도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 이. 콜라이(E. coli) 내의 소화 효소, 예컨대 프롤린 이미노펩티다제에 의해 인식될 수 있는, 전형적인 천연 Fc 영역의 N-말단 근처의 PA 서열을 제거할 수 있다. 일부 실시양태에서, Fc 도메인 내의 1개 이상의 글리코실화 부위가 제거될 수 있다. 전형적으로 글리코실화되는 잔기 (예를 들어, 아스파라긴)는 세포용해 반응을 부여할 수 있다. 이러한 잔기는 결실되거나 비글리코실화된 잔기 (예를 들어, 알라닌)로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 보체와의 상호작용에 수반되는 부위, 예컨대 C1q 결합 부위가 Fc 영역으로부터 제거될 수 있다. 예를 들어, 인간 IgG1의 EKK 서열을 결실시키거나 치환시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, Fc 수용체에 대한 결합에 영향을 미치는 부위, 바람직하게는 샐비지 수용체 결합 부위 이외의 부위는 제거될 수 있다. 일부 실시양태에서, Fc 영역은 ADCC 부위가 제거되도록 변형될 수 있다. ADCC 부위는 관련 기술분야에 공지되어 있으며; IgG1 내의 ADCC 부위에 관하여, 예를 들어 문헌 [Molec. Immunol. 29 (5): 633-9 (1992)]을 참조한다. 변이체 Fc 도메인의 구체적 예는, 예를 들어 WO 97/34631 및 WO 96/32478에 개시되어 있다.

[0854] 일부 실시양태에서, Fc의 힌지 영역은 힌지 영역에서의 시스테인 잔기의 수가 변경, 예를 들어 증가 또는 감소되도록 변형된다. 이러한 접근법은 미국 특허 번호 5,677,425 (Bodmer et al.)에 추가로 기재되어 있다. Fc의 힌지 영역에서의 시스테인 잔기의 수는, 예를 들어 경쇄 및 중쇄의 조립을 용이하게 하거나 또는 항체의 안정성을 증가 또는 감소시키도록 변경된다. 일부 실시양태에서, 항체의 Fc 힌지 영역은 항체의 생물학적 반감기를 감소시키도록 돌연변이된다. 보다 구체적으로, 1개 이상의 아미노산 돌연변이는 항체가 천연 Fc-힌지 도메인 스타필로코실 단백질 A (SpA) 결합에 비해 손상된 SpA 결합을 갖도록 Fc-힌지 단편의 CH2-CH3 도메인 계면 영역 내로 도입된다. 이러한 접근법은 미국 특허 번호 6,165,745 (Ward et al.)에 추가로 상세하게 기재되어 있다.

[0855] 일부 실시양태에서, Fc 영역은 항체의 이펙터 기능(들)을 변경시키기 위해 적어도 1개의 아미노산 잔기를 상이한 아미노산 잔기로 대체시킴으로써 변경된다. 예를 들어, 항체가 이펙터 리간드에 대해 변경된 친화도를 갖지

만 모 항체의 항원-결합 능력은 보유하도록 아미노산 잔기 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320, 322, 330 및/또는 331로부터 선택된 1개 이상의 아미노산가 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 친화도가 변경된 이펙터 리간드는, 예를 들어 Fc 수용체 또는 보체의 C1 성분일 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 번호 5,624,821 및 5,648,260 (둘 다, Winter et al.)에 추가로 상세하게 기재되어 있다.

[0856] 또 다른 예에서, 항체가 변경된 C1q 결합 및/또는 감소 또는 제거된 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 갖도록 아미노산 잔기 329, 331 및 322로부터 선택된 1개 이상의 아미노산이 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 번호 6,194,551 (Idusogie et al.)에 추가로 상세하게 기재되어 있다.

[0857] 또 다른 예에서, 아미노산 위치 231 및 239 내의 1개 이상의 아미노산 잔기가 변경되어 보체를 고정시키는 항체의 능력이 변경된다. 이러한 접근법은 PCT 공개 WO 94/29351 (Bodmer et al.)에 추가로 기재되어 있다.

[0858] 또 다른 예에서, Fc 영역은 하기 위치에서의 1개 이상의 아미노산을 변형시킴으로써 항체 의존성 세포성 세포독성 (ADCC)을 감소시키고/거나 Fcɣ 수용체에 대한 친화도록 감소시키도록 변형될 수 있다: 234, 235, 236, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 262, 263, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 313, 315, 320, 322, 324, 325, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 433, 434, 435, 436, 437, 438 또는 439. 예시적인 치환은 236A, 239D, 239E, 268D, 267E, 268E, 268F, 324T, 332D, 및 332E를 포함한다. 예시적인 변이체는 239D/332E, 236A/332E, 236A/239D/332E, 268F/324T, 267E/268F, 267E/324T, 및 267E/268F7324T를 포함한다. FcɣR 및 보체 상호작용을 증진시키기 위한 다른 변형은 치환 298 A, 333A, 334A, 326A, 2471, 339D, 339Q, 280H, 290S, 298D, 298V, 243L, 292P, 300L, 396L, 3051, 및 396L을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이들 및 다른 변형은 문헌 [Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691]에 검토되어 있다.

[0859] Fcɣ 수용체에 대한 결합을 증가시키는 Fc 변형은 Fc 영역의 아미노산 위치 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 279, 280, 283, 285, 298, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 312, 315, 324, 327, 329, 330, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 379, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 또는 439 중 어느 1개 이상에서의 아미노산 변형을 포함하며, 여기서 Fc 영역 내의 잔기의 넘버링은 카바트에서와 같은 EU 인덱스의 것이다 (WO00/42072).

[0860] Fc에 대해 이루어질 수 있는 다른 Fc 변형은 FcɣR 및/또는 보체 단백질에 대한 결합을 감소 또는 제거하여, Fc-매개 이펙터 기능, 예컨대 ADCC, ADCP 및 CDC를 감소 또는 제거하는 것이다. 예시적인 변형은 위치 234, 235, 236, 237, 267, 269, 325, 328, 330, 및/또는 331 (예를 들어, 330 및 331)에서의 치환, 삽입 및 결실을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 넘버링은 EU 인덱스에 따른다. 예시적인 234A, 235E, 236R, 237A, 267R, 269R, 325L, 328R, 330S, 및 331S (예를 들어, 330S, 및 331S)를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 넘버링은 EU 인덱스에 따른다. Fc 변이체는 236R/328R을 포함할 수 있다. FcɣR 및 보체 상호작용을 감소시키기 위한 다른 변형은 치환 297A, 234A, 235A, 237A, 318A, 228P, 236E, 268Q, 309L, 330S, 331 S, 220S, 226S, 229S, 238S, 233P, 및 234V, 뿐만 아니라 돌연변이적 또는 효소적 수단에 의한 또는 단백질을 글리코실화하지 않는 유기체, 예컨대 박테리아에서의 생산에 의한 위치 297에서의 글리코실화의 제거를 포함한다. 이들 및 다른 변형은 문헌 [Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691]에 검토되어 있다.

[0861] 임의로, Fc 영역은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 추가의 및/또는 대안적 위치에서의 비-자연 발생 아미노산 잔기를 포함할 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,624,821; 6,277,375; 6,737,056; 6,194,551; 7,317,091; 8,101,720; PCX 특허 공개 WO 00/42072; WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752; WO 04/074455; WO 04/099249; WO 04/063351; WO 05/070963; WO 05/040217, WO 05/092925 및 WO 06/020114 참조).

[0862] 억제 수용체 FcɣRIIb에 대한 친화도를 증진시키는 Fc 변이체가 또한 사용될 수 있다. 이러한 변이체는, 예를 들어 B 세포 및 단핵구를 포함한 FcɣRIIb 세포와 관련된 면역조정 활성을 갖는 Fc 융합 단백질을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, Fc 변이체는 1종 이상의 활성화 수용체에 비해 FcɣRIIb에 대해 선택적으로 증진된 친화도를 제공한다. FcɣRIIb에 대한 결합을 변경시키기 위한 변형은 EU 인덱스에 따른 234, 235, 236, 237, 239, 266, 267, 268, 325, 326, 327, 328, 330, 331, 및 332로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에서의 1종 이상의 변형을 포함한다. FcɣRIIb 친화도를 증진시키기 위한 예시적인 치환은 234A, 234D, 234E, 234F, 234W, 235D, 235E, 235F, 235R, 235Y, 236D, 236N, 237A, 237D, 237N, 239D, 239E, 266M, 267D, 267E, 268D, 268E,

327D, 327E, 328F, 328W, 328Y, 330S, 331S, 및 332E를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 치환은 235Y, 236D, 239D, 266M, 267E, 268D, 268E, 328F, 328W, 및 328Y를 포함한다. FcγRIIb에 대한 결합을 증진시키기 위한 다른 Fc 변이체는 235Y/267E, 236D/267E, 239D/268D, 239D/267E, 267E/268D, 267E/268E, 및 267E/328F를 포함한다.

[0863] Fc 영역의 그의 리간드에 대한 친화도 및 결합 특성은 관련 기술분야에 공지된 다양한 시험관내 검정 방법 (생화학적 또는 면역학적 기반 검정)에 의해 결정될 수 있으며, 상기 방법은 평형 방법 (예를 들어, 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA) 또는 방사선면역검정 (RIA)) 또는 동역학 (예를 들어, 비아코어 분석), 및 다른 방법, 예컨대 간접 결합 검정, 경쟁적 억제 검정, 형광 공명 에너지 전달 (FRET), 겔 전기영동 및 크로마토그래피 (예를 들어, 겔 여과)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이들 및 다른 방법은 검사되는 성분 중 1종 이상에 표지를 이용하고/거나 발색, 형광, 발광 또는 동위원소 표지를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 검출 방법을 사용할 수 있다. 결합 친화도 및 동역학의 상세한 설명은 문헌 [Paul, W. E., ed., Fundamental immunology, 4th Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia (1999)]에서 찾아볼 수 있으며, 이는 항체-면역원 상호작용에 초점을 맞춘다.

[0864] 일부 실시양태에서, 항체는 그의 생물학적 반감기를 증가시키기 위해 변형된다. 다양한 접근법이 가능하다. 예를 들어, 이것은 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합 친화도를 증가시킴으로써 수행될 수 있으며, 예를 들어 미국 특허 번호 6,277,375에 기재된 바와 같이 하기 잔기 중 1개 이상이 돌연변이될 수 있다: 252, 254, 256, 433, 435, 436. 특정 예시적인 치환은 하기 중 1개 이상을 포함한다: T252L, T254S 및/또는 T256F. 대안적으로, 생물학적 반감기를 증가시키기 위해, 항체는 미국 특허 번호 5,869,046 및 6,121,022 (Presta et al.)에 기재된 바와 같이 IgG의 Fc 영역의 CH2 도메인의 2개의 루프로부터 취해진 샐비지 수용체 결합 에피토프를 함유하도록 CH1 또는 CL 영역 내에서 변경될 수 있다. FcRn에 대한 결합을 증가시키고/거나 약동학적 특성을 개선시키는 다른 예시적인 변이체는 위치 259, 308, 428, 및 434에서의 치환을 포함하고, 이는 예를 들어 2591, 308F, 428L, 428M, 434S, 4341 1. 434F, 434Y, 및 434X1을 포함한다. FcRn에 대한 Fc 결합을 증가시키는 다른 변이체는 하기를 포함한다: 250E, 250Q, 428 L, 428F, 250Q/428L (Hinton et al. 2004, J. Biol. Chem. 279(8): 6213-6216, Hinton et al. 2006 Journal of Immunology 176:346-356), 256A, 272A, 286A, 305A, 307A, 307Q, 31 1A, 312A, 376A, 378Q, 380A, 382A, 434A (Shields et al., Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(9):6591-6604), 252F, 252T, 252Y, 252W, 254T, 256S, 256R, 256Q, 256E, 256D, 256T, 309P, 31 1 S, 433R, 433S, 4331, 433P, 433Q, 434H, 434F, 434Y, 252Y/254T/256E, 433K/434F/436H, 308T/309P/311S (Dall Acqua et al. Journal of Immunology, 2002, 169:5171-5180, Dall'Acqua et al., 2006, Journal of Biological Chemistry 281:23514-23524). FcRn 결합을 조정하기 위한 다른 변형은 문헌 [Yeung et al., 2010, J Immunol, 182:7663-7671]에 기재되어 있다.

[0865] 일부 실시양태에서, 특정한 생물학적 특징을 갖는 하이브리드 IgG 이소형이 사용될 수 있다. 예를 들어, CH2 및/또는 CH3 영역 내 IgG1 위치를 IgG3으로부터의 아미노산으로 2종의 이소형이 상이한 위치에서 치환시킴으로써 IgG1/IgG3 하이브리드 변이체가 구축될 수 있다. 따라서, 1개 이상의 치환, 예를 들어 274Q, 276K, 300F, 339T, 356E, 358M, 384S, 392N, 397M, 4221, 435R, 및 436F를 포함하는 하이브리드 변이체 IgG 항체가 구축될 수 있다. 본원에 기재된 일부 실시양태에서, CH2 및/또는 CH3 영역 내 IgG2 위치를 IgG1로부터의 아미노산으로 2종의 이소형이 상이한 위치에서 치환시킴으로써 IgG1/IgG2 하이브리드 변이체가 구축될 수 있다. 따라서, 1개 이상의 치환, 예를 들어 하기 아미노산 치환: 233E, 234L, 235L, -236G (위치 236에서의 글리신의 삽입을 지칭함), 및 327A 중 1개 이상을 포함하는 하이브리드 변이체 IgG 항체가 구축될 수 있다.

[0866] 더욱이, FcγRI, FcγRII, FcγRIII 및 FcRn에 대한 인간 IgG1 상의 결합 부위가 맵핑되었고, 개선된 결합을 갖는 변이체가 기재되었다 (문헌 [Shields, R.L. et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:6591-6604] 참조). 위치 256, 290, 298, 333, 334 및 339에서의 특정 돌연변이는 FcγRIII에 대한 결합을 개선시키는 것으로 밝혀졌다. 추가적으로, 하기 조합 돌연변이체는 FcγRIII 결합을 개선시키는 것으로 밝혀졌으며: T256A/S298A, S298A/E333A, S298A/K224A 및 S298A/E333A/K334A, 이는 증진된 FcγRIIIa 결합 및 ADCC 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다 (Shields et al., 2001). 시노몰구스 원숭이에서 FcγRIIIa에 대한 친화도의 최대 증가, FcγRIIb 결합의 감소, 및 강력한 세포독성 활성을 나타낸, S239D/I332E 및 S239D/I332E/A330L 돌연변이를 갖는 변이체를 포함한, FcγRIIIa에 대해 강력하게 증진된 결합을 갖는 다른 IgG1 변이체가 확인되었다 (Lazar et al., 2006). 알렘투주맙 (CD52-특이적), 트라스투주맙 (HER2/neu-특이적), 리툭시맙 (CD20-특이적), 및 세툭시맙 (EGFR-특이적)과 같은 항체 내로의 삼중 돌연변이의 도입은 시험관내에서 매우 증진된 ADCC 활성으로 번역되었고, S239D/I332E 변이체는 원숭이에서 B 세포를 고갈시키는 증진된 능력을 나타냈다 (Lazar et al., 2006).

또한, B 세포 악성종양 및 유방암 모델에서, 인간 FcγRIIIa를 발현하는 트랜스제닉 마우스에서 FcγRIIIa에 대한 증진된 결합 및 병행하여 증진된 ADCC 활성을 나타낸 L235V, F243L, R292P, Y300L 및 P396L 돌연변이를 함유하는 IgG1 돌연변이체가 확인되었다 (Stavenhagen et al., 2007; Nordstrom et al., 2011). 사용될 수 있는 다른 Fc 돌연변이체는 하기를 포함한다: S298A/E333A/L334A, S239D/I332E, S239D/I332E/A330L, L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L, 및 M428L/N434S.

[0867] 일부 실시양태에서, FcγR에 대해 감소된 결합을 갖는 Fc가 선택된다. 감소된 FcγR 결합을 갖는 예시적인 Fc, 예를 들어 IgG1 Fc는 하기 3개의 아미노산 치환을 포함한다: L234A, L235E 및 G237A.

[0868] 일부 실시양태에서, 감소된 보체 고정을 갖는 Fc가 선택된다. 감소된 보체 고정을 갖는 예시적인 Fc, 예를 들어 IgG1 Fc는 하기의 2개의 아미노산 치환을 갖는다: A330S 및 P331S.

[0869] 일부 실시양태에서, 이펙터 기능을 본질적으로 갖지 않는, 즉 FcγR에 대한 감소된 결합 및 감소된 보체 고정을 갖는 Fc가 선택된다. 무이펙터인 예시적인 Fc, 예를 들어 IgG1 Fc는 하기 5개의 돌연변이를 포함한다: L234A, L235E, G237A, A330S 및 P331S.

[0870] IgG4 불변 도메인을 사용하는 경우에, 그것은 IgG1의 힌지 서열을 모방함으로써 IgG4 분자를 안정화시키는 치환 S228P를 포함할 수 있다.

[0871] 일부 실시양태에서, 항체의 글리코실화가 변형된다. 예를 들어, 비-글리코실화 항체가 제조될 수 있다 (즉, 항체는 글리코실화가 결여됨). 글리코실화를 변경하여, 예를 들어 항원에 대한 항체의 친화도를 증가시킬 수 있다. 이러한 탄수화물 변형은, 예를 들어 항체 서열 내의 1개 이상의 글리코실화 부위를 변경시킴으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 1개 이상의 가변 영역 프레임워크 글리코실화 부위의 제거를 일으키는 1개 이상의 아미노산 치환이 이루어짐으로써 그 부위에서의 글리코실화가 제거될 수 있다. 이러한 비-글리코실화는 항원에 대한 항체의 친화도를 증가시킬 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 번호 5,714,350 및 6,350,861 (Co et al.)에 추가로 상세하게 기재되어 있다.

[0872] 불변 영역의 N297 상에서의 글리코실화는 N297 잔기를 또 다른 잔기로, 예를 들어 N297A로 돌연변이시킴으로써 및/또는 인접한 아미노산, 예를 들어 298을 돌연변이시켜 N297 상의 글리코실화를 감소시킴으로써 방지될 수 있다.

[0873] 추가적으로 또는 대안적으로, 변경된 글리코실화 유형을 갖는 항체, 예컨대 감소된 양의 푸코실 잔기를 갖는 저푸코실화 항체 또는 증가된 양분성 GlcNac 구조를 갖는 항체가 제조될 수 있다. 이러한 변경된 글리코실화 패턴은 항체의 ADCC 능력을 증가시키는 것으로 입증되었다. 이러한 탄수화물 변형은, 예를 들어 변경된 글리코실화 기구를 갖는 숙주 세포에서 항체를 발현시킴으로써 달성될 수 있다. 변경된 글리코실화 기구를 갖는 세포는 관련 기술분야에 기재되어 있고, 본원에 기재된 재조합 항-TIM3 항체를 발현시켜 변경된 글리코실화를 갖는 항체를 생산하기 위한 숙주 세포로서 사용될 수 있다. 예를 들어, EP 1,176,195 (Hanai et al.)는 푸코실 트랜스퍼라제를 코딩하는, 기능적으로 파괴된 FUT8 유전자를 갖는 세포주를 기재하며, 이러한 세포주에서 발현된 항체는 저푸코실화를 나타낸다. PCT 공개 WO 03/035835 (Presta)는 Asn(297)-연결된 탄수화물에 푸코스를 부착시키는 능력이 감소된 변이체 CHO 세포주인 Led 3 세포를 기재하며, 그러한 숙주 세포에서 발현된 항체의 저푸코실화가 또한 일어난다 (또한 문헌 [Shields, R.L. et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740] 참조). PCT 공개 WO 99/54342 (Umana et al.)는 당단백질-변형 글리코실 트랜스퍼라제 (예를 들어, 베타(1,4)-N-아세틸글루코사미닐트랜스퍼라제 III (GnTIII))를 발현하도록 조작된 세포주를 기재하며, 상기 조작된 세포주에서 발현된 항체는 증가된 양분성 GlcNac 구조를 나타내어 항체의 증가된 ADCC 활성을 유발한다 (또한 [Umana et al. (1999) Nat. Biotech. 17: 176-180] 참조).

[0874] 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 또 다른 변형은 PEG화이다. 항체는, 예를 들어 항체의 생물학적 (예를 들어, 혈청) 반감기를 증가시키기 위해 PEG화될 수 있다. 항체를 PEG화하기 위해, 항체 또는 그의 단편은 전형적으로 1개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 기가 항체 또는 항체 단편에 부착되도록 하는 조건 하에 PEG, 예컨대 PEG의 반응성 에스테르 또는 알데히드 유도체와 반응된다. 일부 실시양태에서, PEG화는 반응성 PEG 분자 (또는 유사한 반응성 수용성 중합체)와의 아실화 반응 또는 알킬화 반응을 통해 수행된다. 본원에 사용된 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 다른 단백질을 유도체화하는데 사용된 임의의 형태의 PEG, 예컨대 모노 (C1-C10) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜-말레이미드를 포괄하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서, PEG화되는 항체는 비-글리코실화 항체이다. 단백질을 PEG화하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 본원에 기재된 항-TIM3 항체에 적용될 수 있다. 예를 들어, EP 0 154 316 (Nishimura et al.) 및 EP 0 401

384 (Ishikawa et al.)를 참조한다.

[0875] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 중쇄 불변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 불변 영역은 서열식별번호: 130-133으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0876] VIII. 항체 물리적 특성

[0877] 항-TIM3 항체, 예를 들어 본원에 기재된 것은 본원에 기재된 특정 항-TIM3 항체의 물리적 특징, 예컨대 실시예에 기재된 특징의 일부 또는 모두를 갖는다.

[0878] 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 또한 경쇄 또는 중쇄 가변 영역에 1개 이상의 글리코실화 부위를 함유할 수 있다. 이러한 글리코실화 부위는 항체의 증가된 면역원성 또는 변경된 항원 결합으로 인한 항체의 pK의 변경을 유발할 수 있다 (Marshall et al., (1972) Annu Rev Biochem 41:673-702; Gala and Morrison (2004) J. Immunol 172:5489-94; Wallick et al., (1988) J Exp Med 168: 1099-109; Spiro (2002) Glycobiology 12:43R-56R; Parekh et al., (1985) Nature 316:452-7; Mimura et al., (2000) Mol Immunol 37:697-706). 글리코실화는 N-X-S/T 서열을 함유하는 모티프에서 발생하는 것으로 공지되어 있다. 일부 경우에, 항-TIM3 항체는 가변 영역 글리코실화를 함유하지 않는다. 이것은 가변 영역에 글리코실화 모티프를 함유하지 않는 항체를 선택하거나 또는 글리코실화 영역 내의 잔기를 돌연변이시킴으로써 달성될 수 있다.

[0879] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 아스파라긴 이성질현상 부위를 함유하지 않는다. 아스파라긴의 탈아미드화는 N-G 또는 D-G 서열 상에서 발생할 수 있으며, 이는 폴리펩티드 쇄 내에 킹크를 도입하고 그의 안정성을 감소시키는 이소아스파르트산 잔기의 생성을 가져온다 (이소아스파르트산 효과).

[0880] 각각의 항체는 고유한 등전점 (pi)을 가질 것이며, 이는 일반적으로 6 내지 9.5의 pH 범위에 속한다. IgG1 항체에 대한 pi는 전형적으로 7-9.5의 pH 범위에 속하고, IgG4 항체에 대한 pi는 전형적으로 6-8의 pH 범위에 속한다. 정상 범위를 벗어난 pi를 갖는 항체는 생체내 조건 하에 일부 언폴딩 및 불안정성을 가질 수 있다는 추측이 존재한다. 따라서, 항-TIM3 항체는 정상 범위에 속하는 pi 값을 함유할 수 있다. 이것은 정상 범위 내의 pi를 갖는 항체를 선택하거나 또는 하전된 표면 잔기를 돌연변이시킴으로써 달성될 수 있다.

[0881] 각각의 항체는 특징적인 용융 온도를 가질 것이고, 용융 온도가 높을수록 생체내에서 보다 큰 전체 안정성을 나타낸다 (Krishnamurthy R and Manning M C (2002) Curr Pharm Biotechnol 3:361-71). 일반적으로, $T_{Mi}$ (초기 언폴딩의 온도)는 60℃ 초과, 65℃ 초과, 또는 70℃ 초과일 수 있다. 항체의 융점은 시차 주사 열량측정 (Chen et al., (2003) Pharm Res 20: 1952-60; Ghirlando et al.,(1999) Immunol Lett 68:47-52) 또는 원형 이색성 (Murray et al., (2002) J. Chromatogr Sci 40:343-9)을 사용하여 측정될 수 있다.

[0882] 일부 실시양태에서, 신속하게 분해되지 않는 항체가 선택된다. 항체의 분해는 모세관 전기영동 (CE) 및 MALDI-MS (Alexander A J and Hughes D E (1995) Anal Chem 67:3626-32)를 사용하여 측정될 수 있다.

[0883] 일부 실시양태에서, 원치않는 면역 반응 및/또는 변경된 또는 바람직하지 않은 약동학적 특성의 촉발로 이어질 수 있는 응집 효과를 최소로 갖는 항체가 선택된다. 일반적으로, 항체는 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 또는 5% 이하의 응집이 허용된다. 응집은 크기-배제 칼럼 (SEC), 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 광 산란을 포함한 여러 기술에 의해 측정될 수 있다.

[0884] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 섹션 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) 및 (IX)에 기재된 구조 및 특성의 조합을 갖는다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 섹션 III에 기재된 바와 같이 배선 서열로부터 유래된, 섹션 I 및/또는 VI에 기재된 바와 같은 항체 13A3, 17C3, 8B9, 8C4, 3G4, 17C8, 9F6, 14H7, 23B3, 및/또는 TIM3.2-TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25와 교차-경쟁하고/거나, 섹션 V에 기재된 바와 같은 보존된 돌연변이를 갖고/거나, 본원 다른 곳에 기재된 1개 이상의 기능적 특성과 조합하여 섹션 IV에 기재된 바와 같이 섹션 I 및 II에서의 항-TIM3 항체에 대한 상동성을 갖는다.

[0885] IX. 항체의 조작 방법

[0886] 상기 논의된 바와 같이, 본원에 개시된 VH 및 VL 서열을 갖는 항-TIM3 항체는 VH 및/또는 VL 서열, 또는 그에 부착된 불변 영역(들)을 변형시킴으로써 새로운 항-TIM3 항체를 생성하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 구조적 특색은 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 적어도 1개의 기능적 특성, 예컨대 인간 TIM3 및 시노몰구스 TIM3에 대한 결합을 보유하는 구조적으로 관련된 항-TIM3 항체를 생성하는데 사용된다. 예를 들어, 17C3, 8B9, 8C4, 3G4, 17C8, 9F6, 13A3, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2

내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것 중 1개 이상의 CDR 영역은, 상기 논의된 바와 같이, 공지된 프레임워크 영역 및/또는 다른 CDR과 재조합적으로 조합되어 추가의 재조합적으로-조작된 본원에 기재된 항-TIM3 항체를 생성할 수 있다. 다른 유형의 변형은 이전 섹션에 기재된 것을 포함한다. 조작 방법을 위한 출발 물질은 본원에 제공된 VH 및/또는 VL 서열 중 1개 이상, 또는 그의 1개 이상의 CDR 영역이다. 조작된 항체를 생성하기 위해, 본원에 제공된 VH 및/또는 VL 서열 중 1개 이상 또는 그의 1개 이상의 CDR 영역을 갖는 항체를 실제로 제조할 (즉, 단백질로서 발현시킬) 필요는 없다. 오히려, 서열(들) 내에 함유된 정보를 출발 물질로서 사용하여 원래 서열(들)로부터 유래된 "제2 세대" 서열(들)을 생성한 다음, "제2 세대" 서열(들)을 단백질로서 제조 및 발현시킨다.

[0887] 따라서, 하기를 포함하는 항-TIM3 항체를 제조하는 방법이 본원에 제공된다:

[0888] (a) (i) 서열식별번호: 41 내지 45 및 469로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR1 서열, 서열식별번호: 46 내지 52, 122-125, 413, 415 및 470로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR2 서열 및/또는 서열식별번호: 53 내지 59, 126-129, 414, 416 및 471로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 항체 서열; 및 (ii) 서열식별번호: 64, 65 및 472로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR1 서열, 서열식별번호: 66, 67 및 473으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR2 서열 및/또는 서열식별번호: 68 내지 71, 419 및 474로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 항체 서열을 제공하는 단계;

[0889] (b) 중쇄 가변 영역 항체 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 항체 서열 내에서 적어도 1개의 아미노산 잔기를 변경하여 적어도 1개의 변경된 항체 서열을 생성하는 단계; 및

[0890] (c) 변경된 항체 서열을 단백질로서 발현시키는 단계.

[0891] 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 변경된 항체 서열을 제조하고 발현시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 변경된 항체 서열(들)에 의해 코딩된 항체는, 하기를 포함하는, 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 기능적 특성 중 1개, 일부 또는 모두를 보유하는 것이다:

[0892] (1) 예를 들어 비아코어에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 가용성 인간 TIM3에 결합함;

[0893] (2) 예를 들어 비아코어에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 100 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 100 nM)의 $K_D$로 가용성 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0894] (3) 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이) 측정 시, 예를 들어 1 ug/mL 이하 (예를 들어, 0.01 ug/mL 내지 1 ug/mL)의 $EC_{50}$으로 막 결합된 인간 TIM3에 결합함;

[0895] (4) 예를 들어 스캐차드 분석에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 1nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 막 결합된 인간 TIM3에 결합함;

[0896] (5) 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 (예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이) 측정 시, 예를 들어 20 ug/mL 이하 (예를 들어, 0.01 ug/mL 내지 20 ug/mL)의 $EC_{50}$으로 막 결합된 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0897] (6) 예를 들어 스캐차드 분석에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, 예를 들어 1nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 $K_D$로 막 결합된 시노몰구스 TIM3에 결합함;

[0898] (7) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, (i) TIM3-발현 T 세포 (예를 들어, Th1 세포 또는 TIL)에서의 증가된 IFN-γ 생산 및/또는 (ii) TIM3-발현 T 세포 (예를 들어, Th1 세포 또는 TIL)의 증진된 증식에 의해 입증된 바와 같이, T 세포 활성화를 유도하거나 증진시킴 (예를 들어 TIM3의 억제 효과를 차단하거나 감소시킴으로써);

[0899] (8) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T 세포 증식을 자극함;

[0900] (9) 예를 들어 PS-hTIM3 "인-탠덤" 차단 검정에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 측정 시, TIM3에 대한 포스파티딜세린의 결합을 억제함;

[0901] (10) 세포 상의 TIM3에 결합할 때 세포 표면 TIM3을 내재화하거나 하향조절하지 않음;

[0902] (11) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 인간 TIM3 세포외 도메인 (서열식별번호: 290)의 하기 영역: (a) CPVFECG (서열식별번호: 296); (b) RIQIPGIMND (서열식별번호: 298); (c) CPVFECG 및 RIQIPGIMND (각각 서열식

별번호: 296 및 298); 및 (d) WTSRYWLNGDFR (서열식별번호: 297) 중 1개에 결합함;

[0903] (12) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 야생형 인간 TIM3에 대한 결합에 비해 아미노산 L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 및 D120 (서열식별번호: 286에서 넘버링된 바와 같음 (도 25)) 중 1개 이상이 또 다른 아미노산으로 치환된 인간 TIM3에 대해 감소된 결합을 가짐;

[0904] (13) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17, TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23 및 TIM3.25 중 어느 하나의 VH 및 VL 도메인을 포함하는 항체와 인간 TIM3에의 결합에 대해 어느 한 방향으로 또는 양 방향으로 경쟁함;

[0905] (14) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같은 HDX-MS에 의해 결정 시, 인간 TIM3 영역 $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367) 및 $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 368)에 결합함;

[0906] (15) 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역이 X선 결정학에 의해 결정 시, 인간 TIM3의 하기 아미노산: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 및 임의로 T70 및/또는 I112 (예를 들어 실시예에 기재됨; 서열식별번호: 286에 따른 넘버링 (도 25)) 중 적어도 5, 10, 15, 20개 또는 모두와 상호작용함;

[0907] (16) (a) 야생형 인간 TIM3에 대한 결합에 비해 아미노산 C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 및 임의로 D104 및 Q113 (서열식별번호: 286에 따른 넘버링 (도 25)) 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개가 또 다른 아미노산으로 치환된 인간 TIM3에 대해 감소된 결합을 가짐; (b) 실시예에 기재된 바와 같은 HDX-MS에 의해 결정 시, $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367), $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 368) 및 $^{119}$NDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 373)에 결합함; 및/또는 (c) 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 13A3 또는 TIM3.18.IgG1.3의 결합에 대해 경쟁하거나 또는 그를 교차-차단함;

[0908] (17) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $5x10^{-8}$ M, $2x10^{-8}$ M, $10^{-8}$ M 또는 $5x10^{-9}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-IgV에 결합함;

[0909] (18) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $10^{-7}$ M, $2x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-IgV에 결합함;

[0910] (19) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $5x10^{-7}$ M, $2x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 시노TIM3-ECD에 결합함; 및/또는

[0911] (20) 실시예 22에 기재된 방법에 의해 결정 시, $8x10^{-8}$ M, $5x10^{-8}$ M 또는 $10^{-8}$ M 또는 그 미만의 $K_D$로 hTIM3-ECD에 결합함.

[0912] 변경된 항체는 상기 (1) 내지 (16)에서와 같이 제시된 기능적 특성 중 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상 또는 모두를 나타낼 수 있다. 변경된 항체의 기능적 특성은 관련 기술분야에서 이용가능하고/거나 본원에 기재된 표준 검정, 예컨대 실시예에 제시된 것 (예를 들어, ELISA, FACS)을 사용하여 평가될 수 있다.

[0913] 본원에 기재된 항-TIM3 항체를 조작하는 방법의 일부 실시양태에서, 돌연변이가 항-TIM3 항체 코딩 서열의 모두 또는 일부를 따라서 무작위로 또는 선택적으로 도입될 수 있고, 생성된 변형된 항-TIM3 항체는 본원에 기재된 바와 같이 결합 활성 및/또는 다른 기능적 특성에 대해 스크리닝될 수 있다. 돌연변이 방법은 관련 기술분야에 기재되어 있다. 예를 들어, PCT 공개 WO 02/092780 (Short)은 포화 돌연변이유발, 합성 라이게이션 조립, 또는 그의 조합을 사용하여 항체 돌연변이를 생성하고 스크리닝하는 방법을 기재한다. 대안적으로, PCT 공개 WO 03/074679 (Lazar et al.)는 항체의 생리화학적 특성을 최적화하기 위해 컴퓨터 스크리닝 방법을 사용하는 방법을 기재한다.

[0914] X. 핵산 분자

[0915] 본원에 기재된 또 다른 측면은 본원에 기재된 항-TIM3 항체를 코딩하는 핵산 분자에 관한 것이다. 핵산은 전세

포 내에, 세포 용해물 내에, 또는 부분적으로 정제되거나 실질적으로 순수한 형태로 존재할 수 있다. 핵산은 다른 세포 성분 또는 다른 오염물, 예를 들어 다른 세포 핵산 (예를 들어, 다른 염색체 DNA, 예를 들어 자연에서 단리된 DNA에 연결된 염색체 DNA) 또는 단백질로부터, 알칼리/SDS 처리, CsCl 밴딩, 칼럼 크로마토그래피, 제한 효소, 아가로스 겔 전기영동 및 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 것을 포함한 표준 기술에 의해 정제되었을 때 "단리되거나" 또는 "실질적으로 순수해진다". 문헌 [F. Ausubel, et al., ed. (1987) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York]을 참조한다. 본원에 기재된 핵산은, 예를 들어 DNA 또는 RNA일 수 있고, 인트론 서열을 함유할 수 있거나 함유하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 cDNA 분자이다.

[0916] 본원에 기재된 핵산은 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 수득될 수 있다. 하이브리도마 (예를 들어, 하기에 추가로 기재된 바와 같은 인간 이뮤노글로불린 유전자를 보유하는 트랜스제닉 마우스로부터 제조된 하이브리도마)에 의해 발현된 항체의 경우에, 하이브리도마에 의해 제조된 항체의 경쇄 및 중쇄를 코딩하는 cDNA는 표준 PCR 증폭 또는 cDNA 클로닝 기술에 의해 수득될 수 있다. 이뮤노글로불린 유전자 라이브러리로부터 수득된 항체의 경우에 (예를 들어, 파지 디스플레이 기술을 사용함), 항체를 코딩하는 핵산은 라이브러리로부터 회수될 수 있다.

[0917] 본원에 기재된 일부 핵산 분자는 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 17C8, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것 항체의 VH 및 VL 서열을 코딩하는 것이다. 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 17C8, 14H7 및 23B3의 VH 서열을 코딩하는 예시적인 DNA 서열은 서열식별번호: 167 내지 173, 245 내지 254, 359 및 420 내지 422에 제시된다. 13A3, 17C3 및 3G4의 VL 서열을 코딩하는 예시적인 DNA 서열은 서열식별번호: 193에 제시된다. 8B9, 8C4 및 17C8의 VL 서열을 코딩하는 예시적인 DNA 서열은 서열식별번호: 194에 제시된다. 9F6의 VL 서열을 코딩하는 예시적인 DNA 서열은 서열식별번호: 194 내지 196에 제시된다. 14H7의 VL 서열을 코딩하는 예시적인 DNA 서열은 서열식별번호: 427에 제시된다. 23B3의 VL 서열을 코딩하는 예시적인 DNA 서열은 서열식별번호: 193 및 428에 제시된다. 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 17C8, 14H7 및 23B3의 중쇄 서열을 코딩하는 예시적인 DNA 서열은 서열식별번호: 134 내지 161, 205 내지 244, 355 내지 358 및 430 내지 441에 제시된다. 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 17C8, 14H7 및 23B3의 경쇄 서열을 코딩하는 예시적인 DNA 서열은 서열식별번호: 162 내지 166 및 442에 제시된다.

[0918] 13A3.IgG1.1 및 13A3.IgG1.3 (동일한 가변 영역) 항체의 성숙 VH 및 VL 도메인을 코딩하는 예시적인 핵산은 각각 서열식별번호: 167 및 193에 제시된다. 13A3.IgG1.1 및 13A3.IgG1.3 항체의 성숙 중쇄를 코딩하는 예시적인 핵산은 각각 서열식별번호: 134 및 148에 제시되고, 13A3.IgG1.1 및 13A3.IgG1.3 항체의 성숙 경쇄를 코딩하는 예시적인 핵산은 서열식별번호: 162에 제시된다.

[0919] 8B9.IgG1.1 및 8B9.IgG1.3 (동일한 가변 영역) 항체의 성숙 VH 및 VL 도메인을 코딩하는 예시적인 핵산은 각각 서열식별번호: 168 및 194에 제시된다. 8B9.IgG1.1 및 8B9.IgG1.3 항체의 성숙 중쇄를 코딩하는 예시적인 핵산은 각각 서열식별번호: 135 및 149에 제시되고, 8B9.IgG1.1 및 8B9.IgG1.3 항체의 성숙 경쇄를 코딩하는 예시적인 핵산은 서열식별번호: 163에 제시된다.

[0920] 8C4.IgG1.1 및 8C4.IgG1.3 (동일한 가변 영역) 항체의 성숙 VH 및 VL 도메인을 코딩하는 예시적인 핵산은 각각 서열식별번호: 169 및 194에 제시된다. 8C4.IgG1.1 및 8C4.IgG1.3 항체의 성숙 중쇄를 코딩하는 예시적인 핵산은 각각 서열식별번호: 136 및 150에 제시되고, 8C4.IgG1.1 및 8C4.IgG1.3 항체의 성숙 경쇄를 코딩하는 예시적인 핵산은 서열식별번호: 163에 제시된다.

[0921] 17C3.IgG1.1 및 17C3.IgG1.3 (동일한 가변 영역) 항체의 성숙 VH 및 VL 도메인을 코딩하는 예시적인 핵산은 각각 서열식별번호: 170 및 193에 제시된다. 17C3.IgG1.1 및 17C3.IgG1.3 항체의 성숙 중쇄를 코딩하는 예시적인 핵산은 각각 서열식별번호: 137 및 151에 제시되고, 17C3.IgG1.1 및 17C3.IgG1.3 항체의 성숙 경쇄를 코딩하는 예시적인 핵산은 서열식별번호: 162에 제시된다.

[0922] 9F6.IgG1.1 및 9F6.IgG1.3 (동일한 가변 영역) 항체의 성숙 VH 및 VL 도메인을 코딩하는 예시적인 핵산은 각각 서열식별번호: 171 및 197에 제시된다. 9F6.IgG1.1 및 9F6.IgG1.3 항체의 성숙 중쇄를 코딩하는 예시적인 핵산은 각각 서열식별번호: 138 및 152에 제시되고, 9F6.IgG1.1 및 9F6.IgG1.3 항체의 성숙 경쇄를 코딩하는 예시적인 핵산은 서열식별번호: 166에 제시된다.

[0923] 3G4.IgG1.1 및 3G4.IgG1.3 (동일한 가변 영역) 항체의 성숙 VH 및 VL 도메인을 코딩하는 예시적인 핵산은 각각 서열식별번호: 172 및 193에 제시된다. 3G4.IgG1.1 및 3G4.IgG1.3 항체의 성숙 중쇄를 코딩하는 예시적인 핵산

은 각각 서열식별번호: 139 및 153에 제시되고, 3G4.IgG1.1 및 3G4.IgG1.3 항체의 성숙 경쇄를 코딩하는 예시적인 핵산은 서열식별번호: 162에 제시된다.

[0924] 17C8.IgG1.1 및 17C8.IgG1.3 (동일한 가변 영역) 항체의 성숙 VH 및 VL 도메인을 코딩하는 예시적인 핵산은 각각 서열식별번호: 173 및 194에 제시된다. 17C8.IgG1.1 및 17C8.IgG1.3 항체의 성숙 중쇄를 코딩하는 예시적인 핵산은 각각 서열식별번호: 140 및 154에 제시되고, 17C8.IgG1.1 및 17C8.IgG1.3 항체의 성숙 경쇄를 코딩하는 예시적인 핵산은 서열식별번호: 163에 제시된다.

[0925] 14H7.IgG1.1 및 14H7.IgG1.3 (동일한 가변 영역) 항체의 성숙 VH 및 VL 도메인을 코딩하는 예시적인 핵산은 각각 서열식별번호: 420 및 427에 제시된다. 14H7.IgG1.1 및 14H7.IgG1.3 항체의 성숙 중쇄를 코딩하는 예시적인 핵산은 각각 서열식별번호: 430 및 432에 제시되고, 14H7.IgG1.1 및 14H7.IgG1.3 항체의 성숙 경쇄를 코딩하는 예시적인 핵산은 서열식별번호: 442에 제시된다.

[0926] 23B3.IgG1.1 및 23B3.IgG1.3 (동일한 가변 영역) 항체의 성숙 VH 및 VL 도메인을 코딩하는 예시적인 핵산은 각각 서열식별번호: 421 및 193에 제시된다. 23B3.IgG1.1 및 23B3.IgG1.3 항체의 성숙 중쇄를 코딩하는 예시적인 핵산은 각각 서열식별번호: 432 및 434에 제시되고, 23B3.IgG1.1 및 23B3.IgG1.3 항체의 성숙 경쇄를 코딩하는 예시적인 핵산은 서열식별번호: 162에 제시된다.

[0927] 상기 예시적인 핵산은 서열식별번호: 267 내지 271 및 361에 제시된 신호 펩티드를 추가로 포함할 수 있다. 이들 신호 펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열은 서열식별번호: 272 내지 276, 362 및 363으로서 제시된다.

[0928] 본원에 기재된 핵산 분자는 특정 서열, 예를 들어 제한 효소 인식 서열을 결실시키거나 또는 코돈을 최적화하기 위해 변형될 수 있다.

[0929] 13A3 IgG1.1, 8B9 IgG1.1, 8C4 IgG1.1, 17C3 IgG1.1, 9F6 IgG1.1, 3G4 IgG1.1, 17C8 IgG1.1, 14H7 IgG1.1, 23B3 IgG1.1, 및/또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 IgG1.1을 제조하는 방법은 신호 펩티드, 예를 들어 13A3 IgG1.1의 경우 각각 서열식별번호: 269 및 268을 갖는 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 세포주에서 중쇄 및 경쇄를 발현시키는 것을 포함할 수 있다. 13A3 IgG1.3, 8B9 IgG1.3, 8C4 IgG1.3, 17C3 IgG1.3, 9F6 IgG1.3, 3G4 IgG1.3, 17C8 IgG1.3, 14H7 IgG1.3, 23B3 IgG1.3, 및/또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 IgG1.3을 제조하는 방법은 신호 펩티드, 예를 들어 13A3 IgG1.3의 경우 각각 서열식별번호: 274 및 273을 갖는 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 세포주에서 중쇄 및 경쇄를 발현시키는 것을 포함할 수 있다. 이들 뉴클레오티드 서열을 포함하는 숙주 세포는 본원에 포괄된다.

[0930] VH 및 VL 절편을 코딩하는 DNA 단편이 수득되면, 이들 DNA 단편은, 예를 들어 가변 영역 유전자를 전장 항체 쇄 유전자, Fab 단편 유전자 또는 scFv 유전자로 전환시키기 위해 표준 재조합 DNA 기술에 의해 추가로 조작될 수 있다. 이들 조작에서, VL- 또는 VH-코딩 DNA 단편은 또 다른 단백질, 예컨대 항체 불변 영역 또는 가요성 링커를 코딩하는 또 다른 DNA 단편에 작동가능하게 연결된다. 이러한 맥락에서 사용된 용어 "작동가능하게 연결된"은 2개의 DNA 단편에 의해 코딩된 아미노산 서열이 인-프레임으로 유지되도록 2개의 DNA 단편이 연결되는 것을 의미하는 것으로 의도된다.

[0931] VH 영역을 코딩하는 단리된 DNA는 VH-코딩 DNA를 중쇄 불변 영역 (힌지, CH1, CH2 및/또는 CH3)을 코딩하는 또 다른 DNA 분자에 작동가능하게 연결시킴으로써 전장 중쇄 유전자로 전환될 수 있다. 인간 중쇄 불변 영역 유전자의 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있고 (예를 들어, 문헌 [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] 참조), 이들 영역을 포괄하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 수득될 수 있다. 중쇄 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM 또는 IgD 불변 영역, 예를 들어 IgG1 영역일 수 있다. Fab 단편 중쇄 유전자의 경우에, VH-코딩 DNA는 단지 중쇄 CH1 불변 영역만을 코딩하는 또 다른 DNA 분자에 작동가능하게 연결될 수 있다.

[0932] VL 영역을 코딩하는 단리된 DNA는 VL-코딩 DNA를 경쇄 불변 영역, CL을 코딩하는 또 다른 DNA 분자에 작동가능하게 연결시킴으로써 전장 경쇄 유전자 (뿐만 아니라 Fab 경쇄 유전자)로 전환될 수 있다. 인간 경쇄 불변 영역 유전자의 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있고 (예를 들어, 문헌 [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] 참조), 이들 영역을 포괄하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 수득될 수 있다. 경쇄 불변 영역은 카파 또는 람다 불변 영역일 수 있다.

[0933] scFv 유전자를 생성하기 위해, VH- 및 VL-코딩 DNA 단편을 가요성 링커를 코딩하는, 예를 들어 아미노산 서열 $(Gly_4-Ser)_3$을 코딩하는 또 다른 단편에 작동가능하게 연결하여, VL 및 VH 영역이 가요성 링커에 의해 연결되어 VH 및 VL 서열이 연속 단일-쇄 단백질로서 발현될 수 있도록 한다 (예를 들어, 문헌 [Bird et al., (1988) Science 242:423-426; Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty et al., (1990) Nature 348:552-554] 참조).

[0934] 17C3, 8B9, 8C4, 3G4, 17C8, 9F6, 13A3, 14H7, 23B3, 및 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것 항체의 VH 및 VL 서열에 상동인 서열을 코딩하는 핵산 분자가 또한 본원에 제공된다. 예시적인 핵산 분자는 17C3, 8B9, 8C4, 3G4, 17C8, 9F6, 13A3, 14H7, 23B3, 또는 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25 중 임의의 것 항체의 VH 및 VL 서열을 코딩하는 핵산 분자에 대해 적어도 70% 동일한, 예를 들어 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일한 VH 및 VL 서열을 코딩한다. 또한, 예를 들어 코돈 최적화를 위해, 보존적 치환 (즉, 핵산 분자의 번역시 생성되는 아미노산 서열을 변경시키지 않는 치환)을 갖는 핵산 분자가 본원에 제공된다.

[0935] 또한, 항-TIM3 항체, 예컨대 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 VH 및/또는 VL 영역을 코딩하는 핵산이며, 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 VH 및/또는 VL 영역을 코딩하는 임의의 뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산이 제공된다.

[0936] 또한, 항-TIM3 항체, 예컨대 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 코딩하는 핵산이며, 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 코딩하는 임의의 뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산이 제공된다.

[0937] XI. 항체 생산

[0938] 본원에 기재된 모노클로날 항-TIM3 항체는 다양한 공지된 기술, 예컨대 문헌 [Kohler and Milstein, Nature 256: 495 (1975)]에 기재된 표준 체세포 혼성화 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 원칙적으로는 체세포 혼성화 절차가 바람직하지만, 모노클로날 항체를 생산하는 다른 기술, 예를 들어 B 림프구의 바이러스성 또는 종양원성 형질전환, 인간 항체 유전자의 라이브러리를 사용하는 파지 디스플레이 기술이 또한 사용될 수 있다.

[0939] 하이브리도마를 제조하기 위해 바람직한 동물 시스템은 뮤린 시스템이다. 마우스에서의 하이브리도마 생산은 매우 널리 확립된 절차이다. 면역화 프로토콜, 및 융합을 위한 면역화된 비장세포의 단리 기술이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 융합 파트너 (예를 들어, 뮤린 골수종 세포) 및 융합 절차가 또한 공지되어 있다.

[0940] 본원에 기재된 키메라 또는 인간화 항-TIM3 항체는 상기 기재된 바와 같이 제조된 뮤린 모노클로날 항체의 서열에 기초하여 제조될 수 있다. 표준 분자 생물학 기술을 사용하여, 중쇄 및 경쇄 이뮤노글로불린을 코딩하는 DNA는 관심 뮤린 하이브리도마로부터 수득되고 비-뮤린 (예를 들어, 인간) 이뮤노글로불린 서열을 함유하도록 조작될 수 있다. 예를 들어, 키메라 항체를 생성하기 위해, 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 뮤린 가변 영역이 인간 불변 영역에 연결될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567 (Cabilly et al.) 참조). 인간화 항체를 생성하기 위해, 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 뮤린 CDR 영역이 인간 프레임워크 내로 삽입될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,225,539 (Winter), 및 미국 특허 번호 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 및 6,180,370 (Queen et al.) 참조).

[0941] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 인간 모노클로날 항체이다. TIM3에 대해 지시된 이러한 인간 모노클로날 항체는 마우스 시스템보다는 인간 면역계의 일부를 보유하는 트랜스제닉 또는 트랜스크로모소믹 마우스를 사용하여 생성될 수 있다. 이들 트랜스제닉 및 트랜스크로모소믹 마우스는 본원에서 각각 HuMAb 마우스 및 KM 마우스로 지칭되는 마우스를 포함하며, 이는 본원에서 집합적으로 "인간 Ig 마우스"로 지칭된다.

[0942] HUMAB-MOUSE® (메다렉스, 인크.(Medarex, Inc.))는 내인성 μ 및 κ 쇄 유전자좌를 불활성화시키는 표적화 돌연변이와 함께, 재배열되지 않은 인간 중쇄 (μ 및 γ) 및 κ 경쇄 이뮤노글로불린 서열을 코딩하는 인간 이뮤노글로불린 유전자 미니유전자좌를 함유한다 (예를 들어, 문헌 [Lonberg, et al., (1994) Nature 368(6474): 856-859] 참조). 따라서, 마우스는 마우스 IgM 또는 κ의 감소된 발현을 나타내고, 면역화에 반응하여, 도입된 인간 중쇄 및 경쇄 트랜스진은 부류 스위칭 및 체세포 돌연변이를 겪어 고친화도 인간 IgGK 모노클로날이 생성된다 ([Lonberg, N. et al. (1994), 상기 문헌]; [Lonberg, N. (1994) Handbook of Experimental Pharmacology 113:49-101]에서 검토됨; [Lonberg, N. and Huszar, D. (1995) Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93], 및 [Harding, F. and Lonberg, N. (1995) Ann. N.Y. Acad. Sci. 764:536-546]). HuMab 마우스의 제조

및 용도, 및 이러한 마우스가 보유하는 게놈 변형은 추가로 문헌 [Taylor, L. et al. (1992) Nucleic Acids Research 20:6287-6295; Chen, J. et al., (1993) International Immunology 5: 647-656; Tuaillon et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:3720-3724; Choi et al. (1993) Nature Genetics 4:117-123; Chen, J. et al. (1993) EMBO J. 12: 821-830; Tuaillon et al. (1994) Immunol. 152:2912-2920; Taylor, L. et al. (1994) International Immunology 6: 579-591; 및 Fishwild, D. et al. (1996) Nature Biotechnology 14: 845-851]에 기재되어 있다. 추가로, 미국 특허 번호 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,789,650; 5,877,397; 5,661,016; 5,814,318; 5,874,299; 및 5,770,429; (모두 Lonberg and Kay); 미국 특허 번호 5,545,807 (Surani et al.); PCT 공개 번호 WO 92/03918, WO 93/12227, WO 94/25585, WO 97/13852, WO 98/24884 및 WO 99/45962 (모두 Lonberg and Kay); 및 PCT 공개 번호 WO 01/14424 (Korman et al.)를 참조한다.

[0943] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 트랜스진 및 트랜스크로모솜 상에 인간 이뮤노글로불린 서열을 보유하는 마우스, 예컨대 인간 중쇄 트랜스진 및 인간 경쇄 트랜스크로모솜을 보유하는 마우스를 사용하여 생성된다. 이러한 마우스는 본원에서 "KM 마우스"로 지칭되며, PCT 공개 WO 02/43478 (Ishida et al.)에 상세하게 기재되어 있다.

[0944] 추가로, 인간 이뮤노글로불린 유전자를 발현하는 대안적 트랜스제닉 동물 시스템이 관련 기술분야에서 이용가능하고 본원에 기재된 항-TIM3 항체를 생성하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 제노마우스 (아브게닉스, 인크.(Abgenix, Inc.) )로 지칭되는 대안적 트랜스제닉 시스템이 사용될 수 있으며; 이러한 마우스는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,939,598; 6,075,181; 6,114,598; 6, 150,584 및 6,162,963 (Kucherlapati et al.)에 기재되어 있다.

[0945] 더욱이, 인간 이뮤노글로불린 유전자를 발현하는 대안적 트랜스크로모소믹 동물 시스템이 관련 기술분야에서 입수가능하고 본원에 기재된 항-TIM3 항체를 생성하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, "TC 마우스"로 지칭되는, 인간 중쇄 트랜스크로모솜 및 인간 경쇄 트랜스크로모솜 둘 다를 보유하는 마우스가 사용될 수 있고; 이러한 마우스는 문헌 [Tomizuka et al. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:722-727]에 기재되어 있다. 추가로, 인간 중쇄 및 경쇄 트랜스크로모솜을 보유하는 소가 관련 기술분야에 기재되어 있고 (Kuroiwa et al. (2002) Nature Biotechnology 20:889-894), 본원에 기재된 항-TIM3 항체를 생성하는데 사용될 수 있다.

[0946] 인간 항체, 예를 들어 인간 항-TIM3 항체를 생성하기 위한 관련 기술분야에 기재된 추가의 마우스 시스템은 (i) 내인성 마우스 중쇄 및 경쇄 가변 영역이, 상동 재조합을 통해, 내인성 마우스 불변 영역에 작동가능하게 연결된 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로 대체되어, 키메라 항체 (인간 V/마우스 C)가 마우스에서 생성되고, 이어서 표준 재조합 DNA 기술을 사용하여 완전 인간 항체로 후속 전환되는, 벨로크이뮨(VELOCIMMUNE)® 마우스 (레게네론 파마슈티칼스, 인크.(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)); 및 (ii) 재배열되지 않은 인간 중쇄 가변 영역 및 단일 재배열된 인간 공통 경쇄 가변 영역을 함유하는 마우스인 메모(MEMO)® 마우스 (메루스 바이오파마슈티칼스, 인크.(Merus Biopharmaceuticals, Inc.))를 포함한다. 이러한 마우스 및 항체를 생성시키기 위한 그의 용도는, 예를 들어 WO 2009/15777, US 2010/0069614, WO 2011/072204, WO 2011/097603, WO 2011/163311, WO 2011/163314, WO 2012/148873, US 2012/0070861 및 US 2012/0073004에 기재된다.

[0947] 본원에 기재된 인간 모노클로날 항-TIM3 항체는 또한 인간 이뮤노글로불린 유전자의 라이브러리를 스크리닝하는 파지 디스플레이 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 인간 항체를 단리하기 위한 이러한 파지 디스플레이 방법은 관련 기술분야에 확립되어 있다. 예를 들어 미국 특허 번호 5,223,409; 5,403,484; 및 5,571,698 (Ladner et al.); 미국 특허 번호 5,427,908 및 5,580,717 (Dower et al.); 미국 특허 번호 5,969,108 및 6,172,197 (McCafferty et al.); 및 미국 특허 번호 5,885,793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915 및 6,593,081 (Griffiths et al.)을 참조한다.

[0948] 본원에 기재된 인간 모노클로날 항-TIM3 항체는 또한 면역화 시 인간 항체 반응이 생성될 수 있도록 인간 면역 세포가 재구성된 SCID 마우스를 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 마우스는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,476,996 및 5,698,767 (Wilson et al.)에 기재되어 있다.

[0949] XI.A. 면역화

[0950] TIM3에 대한 완전 인간 항체를 생성하기 위해, 인간 이뮤노글로불린 유전자를 함유하는 트랜스제닉 또는 트랜스크로모소말 마우스 (예를 들어, HCo12, HCo7 또는 KM 마우스)는, 다른 항원에 대해, 예를 들어 문헌 [Lonberg et al., (1994) Nature 368(6474): 856-859; Fishwild et al., (1996) Nature Biotechnology 14: 845-851 및

WO 98/24884]에 기재된 바와 같이, TIM3 항원 및/또는 TIM3 또는 그의 단편을 발현하는 세포의 정제된 또는 풍부화된 제제로 면역화될 수 있다. 대안적으로, 마우스는 인간 TIM3 또는 그의 단편을 코딩하는 DNA로 면역화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 마우스는 제1 주입 시 6-16주령일 수 있다. 예를 들어, 재조합 TIM3 항원의 정제된 또는 풍부화된 제제 (5-50 μg)가 HuMAb 마우스를 복강내로 면역화시키는데 사용될 수 있다. TIM3 항원의 정제된 또는 풍부화된 제제를 사용하는 면역화가 항체를 생성시키지 않는 경우에, 마우스는 또한 면역 반응을 촉진하기 위해 TIM3을 발현하는 세포, 예를 들어 세포주로 면역화될 수 있다. 예시적인 세포주는 TIM3-과다발현 안정한 CHO 및 Raji 세포주를 포함한다.

[0951] 다양한 항원에 의한 누적 경험은 HuMAb 트랜스제닉 마우스가 Ribi 아주반트 중의 항원에 의해 복강내로 (IP) 또는 피하로 (SC) 초기에 면역화된 후, 격주로 Ribi 아주반트 중의 항원에 의해 IP/SC 면역화 (최대 총 10회)되는 경우에 최상으로 반응한다는 것을 제시하였다. 면역 반응은 안와후 채혈에 의해 수득되는 혈장 샘플을 사용하여 면역화 프로토콜 과정에 걸쳐 모니터링될 수 있다. 혈장은 ELISA 및 FACS에 의해 스크리닝될 수 있고 (하기 기재된 바와 같음), 충분한 역가의 항-TIM3 인간 이뮤노글로불린을 갖는 마우스가 융합을 위해 사용될 수 있다. 마우스는 희생 및 비장 및 림프절 제거 3일 전에 항원에 의해 정맥내로 부스팅될 수 있다. 각각의 면역화를 위해 2-3회 융합이 수행될 필요가 있을 수 있는 것으로 예상된다. 각각의 항원에 대해 전형적으로 6 내지 24마리의 마우스가 면역화된다. 통상적으로, HCo7, HCo12, 및 KM 계통이 사용된다. 또한, HCo7 및 HCo12 트랜스진 둘 다는 함께 2개의 상이한 인간 중쇄 트랜스진 (HCo7/HCo12)을 갖는 단일 마우스로 브리딩될 수 있다.

[0952] XI.B. TIM3에 대한 모노클로날 항체를 생산하는 하이브리도마의 생성

[0953] 본원에 기재된 인간 모노클로날 항-TIM3 항체를 생산하는 하이브리도마를 생성하기 위해, 면역화된 마우스로부터 비장세포 및/또는 림프절 세포를 단리하고 적절한 불멸화 세포주, 예컨대 마우스 골수종 세포주에 융합시킬 수 있다. 생성된 하이브리도마를 항원-특이적 항체의 생산에 대해 스크리닝할 수 있다. 예를 들어, 면역화된 마우스로부터의 비장 림프구의 단세포 현탁액을 PEG를 갖는 Sp2/0 비분비 마우스 골수종 세포 (ATCC, CRL 1581)에 융합시킬 수 있다. 세포를 편평 바닥 마이크로타이터 플레이트에 플레이팅하고, 이어서 선택 배지에서 인큐베이션할 수 있다. 수주 후에, 세포를 배지에서 배양할 수 있다. 이어서, 개별 웰을 인간 모노클로날 IgM 및 IgG 항체에 대해 ELISA에 의해 스크리닝할 수 있다. 광범위한 하이브리도마 성장이 일어나면, 통상적으로 10-14일 후에 배지를 관찰할 수 있다. 항체 분비 하이브리도마를 교체하고, 다시 스크리닝하고, 인간 IgG에 대해 여전히 양성인 경우에는, 모노클로날 항체를 한계 희석함으로써 적어도 2회 서브클로닝할 수 있다. 이어서, 안정한 서브클론을 시험관내에서 배양하여 조직 배양 배지 중에서 특징화를 위한 소량의 항체를 생성할 수 있다.

[0954] 인간 모노클로날 항체를 정제하기 위해, 선택된 하이브리도마를 모노클로날 항체 정제를 위한 2-리터 스피너-플라스크에서 성장시킬 수 있다. 상청액을 여과하고 농축시킨 후, 단백질 A-세파로스 (파마시아(Pharmacia), 뉴저지주 피스카타웨이)로 친화성 크로마토그래피할 수 있다. 순도를 보장하기 위해 용리된 IgG를 겔 전기영동 및 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 체크할 수 있다. 완충제 용액을 PBS로 교환하고, 흡광 계수 1.43을 사용하여 OD280에 의해 농도를 결정할 수 있다. 모노클로날 항체를 분취하고, 저장할 수 있다.

[0955] XI.C. TIM3에 대한 모노클로날 항체를 생산하는 트랜스펙토마의 생성

[0956] 항체는, 예를 들어 관련 기술분야에 널리 공지된 바와 같은 재조합 DNA 기술 및 유전자 형질감염 방법의 조합을 사용하여 숙주 세포 트랜스펙토마에서 생산될 수 있다 (Morrison, S. (1985) Science 229: 1202).

[0957] 예를 들어, 항체 또는 그의 항체 단편을 발현시키기 위해, 부분 또는 전장 경쇄 및 중쇄를 코딩하는 DNA를 표준 분자 생물학 기술 (예를 들어, 관심 항체를 발현하는 하이브리도마를 사용하는 PCR 증폭 또는 cDNA 클로닝)에 의해 수득할 수 있고, 유전자가 전사 및 번역 제어 서열에 작동가능하게 연결되도록 DNA를 발현 벡터 내로 삽입할 수 있다. 이러한 맥락에서, 용어 "작동가능하게 연결된"은 벡터 내의 전사 및 번역 제어 서열이 항체 유전자의 전사 및 번역을 조절하는 그의 의도된 기능을 제공하도록, 항체 유전자가 벡터 내로 라이게이션된 것을 의미하는 것으로 의도된다. 발현 벡터 및 발현 제어 서열은 사용되는 발현 숙주 세포와 상용성이도록 선택된다. 항체 경쇄 유전자 및 항체 중쇄 유전자는 별개의 벡터 내로 삽입될 수 있거나 또는 유전자 둘 다는 동일한 발현 벡터 내로 삽입된다. 항체 유전자는 표준 방법 (예를 들어, 항체 유전자 단편 및 벡터 상의 상보적 제한 부위의 라이게이션, 또는 제한 부위가 존재하지 않는 경우 평활 말단 라이게이션)에 의해 발현 벡터(들) 내로 삽입된다. 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역을 사용하여, 이들을 목적하는 이소형의 중쇄 불변 및 경쇄 불변 영역을 이미 코딩하는 발현 벡터 내로 삽입하여, $V_H$ 절편이 벡터 내 $C_H$ 절편(들)에 작동가능하

게 연결되고 $V_L$ 절편이 벡터 내 $C_L$ 절편에 작동가능하게 연결되도록 함으로써, 임의의 항체 이소형의 전장 항체 유전자를 생성할 수 있다.

[0958] 추가적으로 또는 대안적으로, 재조합 발현 벡터는 숙주 세포로부터 항체 쇄의 분비를 용이하게 하는 신호 펩티드를 코딩할 수 있다. 항체 쇄 유전자는 신호 펩티드가 항체 쇄 유전자의 아미노 말단에 인-프레임으로 연결되도록 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 신호 펩티드는 이뮤노글로불린 신호 펩티드 또는 이종 신호 펩티드 (즉, 비-이뮤노글로불린 단백질로부터의 신호 펩티드)일 수 있다.

[0959] 일부 실시양태에서, 인간 항체 중쇄 및 경쇄로부터의 하기 신호 펩티드가 사용될 수 있다: MDWTWRVFCLLAVAPGAHS (서열식별번호: 267); METPAQLLFLLLLWLPDTTG (서열식별번호: 268); MKHLWFFLLLVAAPRWVLS (서열식별번호: 269); MEFGLSWVFLVAIIKGVQC (서열식별번호: 270); MDMRVPAQLLGLLLWLPGARC (서열식별번호: 271) 또는 MRAWIFFLLCLAGRALA (서열식별번호: 361). 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체 중 어느 하나의 발현에 사용된 신호 서열은 서열식별번호: 361이다. 항-TIM3 항체의 중쇄 및 경쇄는 이들이 클로닝된 하이브리도마에서 각각의 쇄에 연결된 각각의 신호 서열로 발현될 수 있다. 클로닝된 하이브리도마에 존재하는 다양한 항-TIM3 항체의 신호 서열이 하기 제시되고, 이러한 신호 서열은 동일한 항체 또는 또 다른 항체를 발현시키는데 사용될 수 있다:

[0960] (i) 13A3 VH 신호 서열의 아미노산 서열: MKHLWFFLLLVAAPRWVLS (서열식별번호: 269)

[0961] (ii) 13A3 VH 신호 서열의 핵산 서열: ATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCCTGTCC (서열식별번호: 274)

[0962] (iii) 13A3 VL 신호 서열의 아미노산 서열: METPAQLLFLLLLWLPDTTG (서열식별번호: 268)

[0963] (iv) 13A3 VL 신호 서열의 핵산 서열: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (서열식별번호: 273)

[0964] (v) 8B9 VH 신호 서열의 아미노산 서열: MKHLWFFLLLVAAPRWVLS (서열식별번호: 269)

[0965] (vi) 8B9 VH 신호 서열의 핵산 서열: ATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCCTGTCC (서열식별번호: 274)

[0966] (vii) 8B9 VL 신호 서열의 아미노산 서열: METPAQLLFLLLLWLPDTTG (서열식별번호: 268)

[0967] (viii) 8B9 VL 신호 서열의 핵산 서열: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (서열식별번호: 273)

[0968] (ix) 8C4 VH 신호 서열의 아미노산 서열: MKHLWFFLLLVAAPRWVLS (서열식별번호: 269)

[0969] (x) 8C4 VH 신호 서열의 핵산 서열: ATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCCTGTCC (서열식별번호: 274)

[0970] (xi) 8C4 VL 신호 서열의 아미노산 서열: METPAQLLFLLLLWLPDTTG (서열식별번호: 268)

[0971] (xii) 8C4 VL 신호 서열의 핵산 서열: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (서열식별번호: 273)

[0972] (xiii) 17C3 VH 신호 서열의 아미노산 서열: MDWTWRVFCLLAVAPGAHS (서열식별번호: 267)

[0973] (xiv) 17C3 VH 신호 서열의 핵산 서열: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (서열식별번호: 272)

[0974] (xv) 17C3 VL 신호 서열의 아미노산 서열: METPAQLLFLLLLWLPDTTG (서열식별번호: 268)

[0975] (xvi) 17C3 VL 신호 서열의 핵산 서열: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (서열식별번호: 273)

[0976] (xvii) 9F6 VH 신호 서열의 아미노산 서열: MEFGLSWVFLVAIIKGVQC (서열식별번호: 270)

[0977] (xviii) 9F6 VH 신호 서열의 핵산 서열: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(서열식별번호: 275)

[0978] (xix) 9F6 VL1 신호 서열의 아미노산 서열: MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARC (서열식별번호: 271)

[0979] (xx) 9F6 VL1 신호 서열의 핵산 서열: ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGT (서열식별번호: 276)

[0980] (xxi) 9F6 VL2 및 VL3 신호 서열의 아미노산 서열: METPAQLLFLLLLWLPDTTG (서열식별번호: 268)

[0981] (xxii) 9F6 VL2 및 VL3 신호 서열의 핵산 서열: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (서열식별번호: 273)

[0982] (xxiii) 3G4 VH 신호 서열의 아미노산 서열: MEFGLSWVFLVAIIKGVQC (서열식별번호: 270)

[0983] (xxiv) 3G4 VH 신호 서열의 핵산 서열: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(서열식별번호: 275)

[0984] (xxv) 3G4 VL 신호 서열의 아미노산 서열: METPAQLLFLLLLWLPDTTG (서열식별번호: 268)

[0985] (xxvi) 3G4 VL 신호 서열의 핵산 서열: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (서열식별번호: 273)

[0986] (xxvii) 17C8 VH 신호 서열의 아미노산 서열: MEFGLSWVFLVAIIKGVQC (서열식별번호: 270)

[0987] (xxviii) 17C8 VH 신호 서열의 핵산 서열: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (서열식별번호: 275)

[0988] (xxix) 17C8 VL 신호 서열의 아미노산 서열: METPAQLLFLLLLWLPDTTG (서열식별번호: 268)

[0989] (xxx) 17C8 VL 신호 서열의 핵산 서열: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (서열식별번호: 273).

[0990] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체 (예를 들어, TIM3.2 내지 TIM3.18)의 중쇄 및 경쇄는 이들이 클로닝된 하이브리도마에 존재한 것과 상이한 신호 서열로 조작될 수 있다. 이러한 서열의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:

[0991] (i) 중쇄에 대한 신호 서열의 핵산 서열: ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGAGAGCGCTCGCA (서열식별번호: 362)

[0992] (ii) 경쇄에 대한 신호 서열의 핵산 서열: ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGCC (서열식별번호: 363)

[0993] (iii) 중쇄 및 경쇄에 대한 신호 서열의 아미노산 서열: MRAWIFFLLCLAGRALA (서열식별번호: 361).

[0994] 항체 쇄 유전자 이외에, 재조합 발현 벡터는 숙주 세포에서의 항체 쇄 유전자의 발현을 제어하는 조절 서열을 보유할 수 있다. 용어 "조절 서열"은 항체 쇄 유전자의 전사 또는 번역을 제어하는 프로모터, 인핸서 및 다른 발현 제어 요소 (예를 들어, 폴리아데닐화 신호)를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 조절 서열은 예를 들어 문헌 [Goeddel (Gene Expression Technology. Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990)]에 기재된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 조절 서열의 선택을 포함한 발현 벡터의 설계가 형질전환될 숙주 세포의 선택, 목적하는 단백질의 발현 수준 등과 같은 인자에 좌우될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 포유동물 숙주 세포 발현을 위해 바람직한 조절 서열은 포유동물 세포에서 높은 수준의 단백질 발현을 지시하는 바이러스 요소, 예컨대 시토메갈로바이러스 (CMV), 원숭이 바이러스 40 (SV40), 아데노바이러스 (예를 들어, 아데노바이러스 주요 후기 프로모터 (AdMLP)) 및 폴리오마로부터 유래된 프로모터 및/또는 인핸서를 포함한다. 대안적으로, 비바이러스 조절 서열, 예컨대 유비퀴틴 프로모터 또는 β-글로빈 프로모터가 사용될 수 있다. 또한 추가로, 상이한 공급원으로부터의 서열로 구성된 조절 요소, 예컨대 SV40 초기 프로모터 및 인간 T 세포 백혈병 바이러스 유형 1의 긴 말단 반복부로부터의 서열을 함유하는 SRa 프로모터 시스템이 사용될 수 있다 (Takebe, Y. et al. (1988) Mol. Cell. Biol. 8:466-472).

[0995] 항체 쇄 유전자 및 조절 서열 이외에, 재조합 발현 벡터는 추가의 서열, 예컨대 숙주 세포에서 벡터의 복제를 조절하는 서열 (예를 들어, 복제 기점) 및 선택 마커 유전자를 보유할 수 있다. 선택 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포의 선택을 용이하게 한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,399,216, 4,634,665 및 5,179,017 (모두 Axel et al.) 참조). 예를 들어, 전형적으로 선택 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포에 약물, 예컨대

G418, 히그로마이신 또는 메토트렉세이트에 대한 내성을 부여한다. 바람직한 선택 마커 유전자는 디히드로폴레이트 리덕타제 (DHFR) 유전자 (메토트렉세이트 선택/증폭과 함께 dhfr- 숙주 세포에서 사용하기 위함) 및 neo 유전자 (G418 선택을 위함)를 포함한다.

[0996] 경쇄 및 중쇄의 발현을 위해, 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 발현 벡터(들)는 표준 기술에 의해 숙주 세포 내로 형질감염된다. 다양한 형태의 용어 "형질감염"은 원핵 또는 진핵 숙주 세포 내로의 외인성 DNA의 도입을 위해 통상적으로 사용되는 매우 다양한 기술, 예를 들어 전기천공, 인산칼슘 침전, DEAE-덱스트란 형질감염 등을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0997] 본원에 기재된 항-TIM3 항체를 원핵 또는 진핵 숙주 세포에서 발현시키는 것이 이론상 가능하지만, 진핵 세포 및 가장 바람직하게는 포유동물 숙주 세포에서의 항체의 발현이 가장 바람직하며, 이는 이러한 진핵 세포 및 특히 포유동물 세포가 원핵 세포보다 적절하게 폴딩되고 면역학적으로 활성인 항체를 조립하고 분비할 가능성이 더 크기 때문이다. 항체 유전자의 원핵 발현은 높은 수율의 활성 항체의 생산에 비효과적인 것으로 보고되었다 (Boss, M. A. and Wood, C. R. (1985) Immunology Today 6: 12-13).

[0998] 본원에 기재된 재조합 항-TIM3 항체의 발현을 위한 특정 포유동물 숙주 세포는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO 세포) (예를 들어, 문헌 [R. J. Kaufman and P. A. Sharp (1982) Mol. Biol. 759:601-621]에 기재된 바와 같은 DHFR 선택 마커와 함께 사용되는, 문헌 [Urlaub and Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220]에 기재된 dhfr- CHO 세포 포함), NSO 골수종 세포, COS 세포 및 SP2 세포를 포함한다. 특히, NSO 골수종 세포에서 사용하기 위한, 또 다른 바람직한 발현 시스템은 WO 87/04462, WO 89/01036 및 EP 338,841에 개시된 GS 유전자 발현 시스템이다. 항체 유전자를 코딩하는 재조합 발현 벡터가 포유동물 숙주 세포 내로 도입되는 경우에, 항체는, 숙주 세포에서 항체의 발현을 허용하는데 또는 보다 바람직하게는 숙주 세포가 성장되는 배양 배지 내로 항체의 분비를 허용하는데 충분한 기간 동안 숙주 세포를 배양함으로써 생산된다. 항체는 표준 단백질 정제 방법을 사용하여 배양 배지로부터 회수될 수 있다.

[0999] XII. 검정

[1000] 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 인간 TIM3에의 결합에 대해, 예를 들어 표준 ELISA에 의해 시험될 수 있다. 간략하게, 마이크로타이터 플레이트를 정제된 TIM3으로 코팅한 다음, 소 혈청 알부민으로 차단한다. 항체의 희석액 (예를 들어, TIM3-면역화된 마우스로부터의 혈장의 희석액)을 각 웰에 첨가하고 인큐베이션한다. 플레이트를 세척하고, 양고추냉이 퍼옥시다제 (HRP)에 접합된 2차 시약 (예를 들어, 인간 항체의 경우, 염소-항-인간 IgG Fc-특이적 폴리클로날 시약)과 함께 인큐베이션한다. 세척 후에, 플레이트를 분광광도계에 의해 발색시키고 분석할 수 있다. 이어서, 면역화된 마우스로부터의 혈청을 유동 세포측정법에 의해, TIM3을 발현하지 않는 대조군 세포주가 아닌, 인간 TIM3을 발현하는 세포주에의 결합에 대해 추가로 스크리닝할 수 있다. 간략하게, 항-TIM3 항체의 결합은 TIM3 발현 CHO 세포를 항-TIM3 항체와 함께 인큐베이션함으로써 평가될 수 있다. 세포를 세척할 수 있고, 결합을 항-인간 IgG Ab로 검출할 수 있다. 유동 세포측정 분석은 FACScan 유동 세포측정법 (벡톤 디킨슨(Becton Dickinson), 캘리포니아주 산호세)을 사용하여 수행될 수 있다. 최고 역가를 발생시킨 마우스가 융합에 사용될 수 있다.

[1001] 상기 기재된 바와 같은 ELISA 검정을 사용하여 TIM3 면역원과의 양성 반응성을 나타내는 항체 및 그에 따라 항체를 생산하는 하이브리도마를 스크리닝할 수 있다. 이어서 고친화도로 TIM3에 결합하는 항체를 생산하는 하이브리도마를 서브클로닝하고 추가로 특징화할 수 있다. 이어서 세포 은행의 제조 및 항체의 정제를 위해, (ELISA에 의해) 모 세포의 반응성을 보유하는 각각의 하이브리도마로부터 1종의 클론을 선택할 수 있다.

[1002] 항-TIM3 항체를 정제하기 위해, 선택된 하이브리도마를 모노클로날 항체 정제를 위해 성장시킬 수 있다. 친화성 크로마토그래피 전에 상청액을 여과하고 농축시킬 수 있다. 순도를 보장하기 위해 용리된 IgG를 겔 전기영동 및 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 체크할 수 있다. 완충제 용액을 교환할 수 있고, 농도를 결정할 수 있다. 모노클로날 항체를 분취하고, 저장할 수 있다.

[1003] 선택된 항-TIM3 모노클로날 항체가 고유한 에피토프에 결합하는지 여부를 결정하기 위해, 각각의 항체를 상업적으로 입수가능한 시약 (피어스(Pierce), 일리노이주 록포드)을 사용하여 비오티닐화할 수 있다. 비오티닐화된 MAb 결합을 스트렙타비딘 표지된 프로브로 검출할 수 있다. 비표지된 모노클로날 항체 및 비오티닐화된 모노클로날 항체를 사용하는 경쟁 연구를 상기 기재된 바와 같이 TIM3 코팅된-ELISA 플레이트를 사용하여 수행할 수 있다.

[1004] 정제된 항체의 이소형을 결정하기 위해, 특정한 이소형의 항체에 특이적인 시약을 사용하여 이소형 ELISA를 수

행할 수 있다. 예를 들어, 인간 모노클로날 항체의 이소형을 결정하기 위해, 마이크로타이터 플레이트의 웰을 4℃에서 밤새 1 μg/ml의 항-인간 이뮤노글로불린으로 코팅할 수 있다. 1% BSA로 차단한 후에, 플레이트를 주위 온도에서 1 내지 2시간 동안 1 μg/ml 이하의 시험 모노클로날 항체 또는 정제된 이소형 대조군과 반응시킨다. 이어서, 웰을 인간 IgG1 또는 인간 IgM-특이적 알칼리성 포스파타제-접합된 프로브와 반응시킬 수 있다. 플레이트를 상기 기재된 바와 같이 발색시키고 분석한다.

[1005] 모노클로날 항체가 TIM3을 발현하는 살아있는 세포에 결합하는지 시험하기 위해, 유동 세포측정법을 실시예에 기재된 바와 같이 사용할 수 있다. 간략하게, 막-결합된 TIM3을 발현하는 세포주 (표준 성장 조건 하에 성장됨)를 0.1% BSA를 함유하는 PBS 중의 다양한 농도의 모노클로날 항체와 4℃에서 1시간 동안 혼합한다. 세척한 후, 세포를 1차 항체 염색과 동일한 조건 하에 플루오레세인-표지된 항-IgG 항체와 반응시킨다. 단세포에 대해 게이팅하기 위해 광 및 측방 산란 특성을 사용하여 FACScan 기기에 의해 샘플을 분석할 수 있고, 표지된 항체의 결합이 결정된다. 형광 현미경검사를 사용하는 대안적 검정이 유동 세포측정 검정 (에 추가로 또는 그 대신에) 사용될 수 있다. 세포는 상기 기재된 바와 같이 정확하게 염색되고 형광 현미경검사에 의해 검사될 수 있다. 이러한 방법은 개별 세포의 가시화를 가능하게 하지만, 항원의 밀도에 따라 감소된 감수성을 가질 수 있다.

[1006] 항-TIM3 항체는 웨스턴 블롯팅에 의해 TIM3 항원과의 반응성에 대해 추가로 시험될 수 있다. 간략하게, TIM3을 발현하는 세포로부터의 세포 추출물을 제조하여 소듐 도데실 술페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동에 적용할 수 있다. 전기영동 후에, 분리된 항원을 니트로셀룰로스 막으로 옮기고, 20% 마우스 혈청으로 차단하고, 시험될 모노클로날 항체로 프로빙할 것이다. IgG 결합은 항-IgG 알칼리성 포스파타제를 사용하여 검출하고 BCIP/NBT 기질 정제 (시그마 케미칼 캄파니(Sigma Chem. Co.), 미주리주 세인트 루이스)로 발색시킬 수 있다.

[1007] 다양한 항-TIM3 항체의 결합 친화도, 교차-반응성 및 결합 동역학을 분석하는 방법은 관련 기술분야에 공지된 표준 검정, 예를 들어 비아코어™ 2000 SPR 기기 (비아코어 아베(Biacore AB), 스웨덴 웁살라)를 사용하는 비아코어™ 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 분석을 포함한다.

[1008] 본원에 기재된 것과 같은 항-TIM3 항체의 생물학적 활성 (예를 들어 상이한 항-TIM3 항체를 비교하기 위해 사용될 수 있음)을 특징화하는데 하기 다양한 검정이 사용될 수 있다:

[1009] (1) T 세포 활성화 검정, 예컨대 인간 공여자의 PBMC로부터 수득된 정제된 T 세포를 사용하는 검정. 검정은 총 T 세포 또는 그의 하위집단, 예를 들어 Th1 세포, T 세포독성 세포, Treg 세포, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포로 수행될 수 있으며, 단 이들은 TIM3을 발현한다. 활성화는 특정 시토카인, 예를 들어 인터페론-γ 또는 IL-2의 분비의 수준 또는 T 세포의 증식의 수준을 결정함으로써 측정될 수 있다. 특정한 작용 메카니즘으로 제한되는 것을 원하지는 않지만, T 세포 상의 TIM3에 대한 TIM3 항체의 결합은 TIM3 리간드에 대한 TIM3의 결합을 방지할 수 있고 (TIM3 추정 리간드는 갈렉틴-9, HMGB1, 세마포린-4A, CEACAM-1, ILT-4 및 포스파티딜세린을 포함함), 그에 의해 T 세포에서 TIM3 매개된 신호전달을 방지하여 TIM3에 의한 T 세포의 음성 조절을 방지한다. Th1 검정, TIL 검정 및 혼합 림프구 반응 (MLR)을 포함한 예시적인 검정은 실시예에 제공된다;

[1010] (2) 대식세포, 예를 들어 M1 또는 M2 대식세포의 자극을 측정하는 검정; 및

[1011] (3) TIM3 양성 골수 세포로부터 골수성-연관 시토카인, 예를 들어 TNFα, IL-1β, GM-CSF, IL-6, IL-2, IL-10, CCL2, CCL3, CCL4 또는 CCL5의 분비를 측정하는 검정. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 TIM3 양성 골수 세포로부터 TNFα, IL-1β, GM-CSF, IL-6 및 IL-2의 분비를 자극하고/거나 IL-10, CCL2, CCL3, CCL4 또는 CCL5의 분비를 억제한다.

[1012] 일반적으로, 면역 반응을 억제하는 작용제의 생물학적 활성을 시험하기 위한 임의의 방법은 항-TIM3 항체, 예를 들어 TIM3에 관하여 문헌 (특허 및 특허 출원 포함)에 기재된 것의 생물학적 활성을 특징화하는데 사용될 수 있다.

[1013] XIII. 면역접합체, 항체 유도체 및 진단

[1014] 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 샘플 시험 및 생체내 영상화를 포함한 진단 목적에 사용될 수 있고, 이러한 목적을 위해 항체 (또는 그의 항원 결합 부분)를 적절한 검출가능한 작용제에 접합시켜 면역접합체를 형성할 수 있다. 진단 목적을 위한 적절한 작용제는 전신 영상화를 위한 방사성동위원소, 및 샘플 시험을 위한 방사성동위원소, 효소, 형광 표지 및 다른 적합한 항체 태그를 포함하는 검출가능한 표지이다.

[1015] 본원에 기재된 임의의 TIM3 항체에 연결될 수 있는 검출가능한 표지는, 금속 졸, 예컨대 콜로이드성 금을 포함

한 미립자 표지, 동위원소, 예컨대, 예를 들어 $N_2S_2$, $N_3S$ 또는 $N_4$ 유형의 펩티드성 킬레이트화제와 함께 제공되는 $I^{125}$ 또는 $Tc^{99}$, 형광 마커, 발광 마커, 인광 마커 등을 포함한 발색단, 뿐만 아니라 주어진 기질을 검출가능한 마커로 전환시키는 효소 표지, 및 예컨대 폴리머라제 연쇄 반응에 의한 증폭 후에 나타나는 폴리뉴클레오티드 태그를 포함하는, 시험관내 진단학 분야에서 현재 사용되는 임의의 다양한 유형일 수 있다. 적합한 효소 표지는 양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제 등을 포함한다. 예를 들어, 표지는 1,2 디옥세탄 기질, 예컨대 아다만틸 메톡시 포스포릴옥시 페닐 디옥세탄 (AMPPD), 디소듐 3-(4-(메톡시스피로{1,2-디옥세탄-3,2'-(5'-클로로)트리시클로{3.3.1.1 3,7}데칸}-4-일) 페닐 포스페이트 (CSPD), 뿐만 아니라 CDP 및 CDP-스타(CDP-STAR)® 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다른 발광 기질, 예를 들어 적합한 란타나이드, 예컨대 테르븀(III) 및 유로퓸(III)의 킬레이트의 전환 후에 화학발광의 존재 또는 형성을 측정함으로써 검출되는, 효소 알칼리성 포스파타제일 수 있다. 검출 수단은 선택된 표지에 의해 결정된다. 표지 또는 그의 반응 생성물의 출현은 표지가 미립자이고 적절한 수준으로 축적된 경우에는 육안을 사용하여, 또는 분광광도계, 발광 측정기, 형광계 등과 같은 기기를 모두 표준 관례에 따라 사용하여 달성될 수 있다.

[1016] 일부 실시양태에서, 접합 방법은 실질적으로 (또는 거의) 비-면역원성인 연결, 예를 들어 펩티드- (즉, 아미드-), 술피드-, (입체 장애), 디술피드-, 히드라존-, 및 에테르 연결을 생성한다. 이들 연결은 거의 비-면역원성이고, 혈청 내에서 합리적인 안정성을 나타낸다 (예를 들어, 문헌 [Senter, P. D., Curr. Opin. Chem. Biol. 13 (2009) 235-244; WO 2009/059278; WO 95/17886] 참조).

[1017] 모이어티 및 항체의 생화학적 성질에 따라, 상이한 접합 전략이 사용될 수 있다. 모이어티가 50 내지 500개 아미노산의 자연 발생 또는 재조합인 경우에, 단백질 접합체의 합성을 위한 화학을 기재하는 교재에 표준 절차가 존재하며, 이는 통상의 기술자가 용이하게 따를 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Hackenberger, C. P. R., and Schwarzer, D., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 47 (2008) 10030-10074] 참조). 일부 실시양태에서, 말레인이미도 모이어티와 항체 또는 모이어티 내의 시스테인 잔기의 반응이 사용된다. 이것은, 예를 들어 항체의 Fab 또는 Fab'-단편이 사용되는 경우에 특히 적합한 커플링 화학이다. 대안적으로, 일부 실시양태에서, 항체 또는 모이어티의 C-말단 단부에의 커플링이 수행된다. 예를 들어 Fab-단편의 단백질의 C-말단 변형이 기재된 바와 같이 수행될 수 있다 (Sunbul, M. and Yin, J., Org. Biomol. Chem. 7 (2009) 3361-3371).

[1018] 일반적으로, 부위 특이적 반응 및 공유 커플링은 천연 아미노산을, 존재하는 다른 관능기의 반응성에 직교하는 반응성을 갖는 아미노산으로 변환시키는 것에 기초한다. 예를 들어, 드문 서열 콘텍스트 내의 특정 시스테인은 알데히드로 효소적으로 전환될 수 있다 (문헌 [Frese, M. A., and Dierks, T., ChemBioChem. 10 (2009) 425-427] 참조). 특정 효소와 주어진 서열 콘텍스트 내의 천연 아미노산과의 특이적 효소적 반응성을 이용함으로써 목적하는 아미노산 변형을 수득하는 것이 또한 가능하다 (예를 들어, 문헌 [Taki, M. et al., Prot. Eng. Des. Sel. 17 (2004) 119-126; Gautier, A. et al. Chem. Biol. 15 (2008) 128-136; 및 Protease-catalyzed formation of C- N bonds is used by Bordusa, F., Highlights in Bioorganic Chemistry (2004) 389-403] 참조). 부위 특이적 반응 및 공유 커플링은 또한 말단 아미노산과 적절한 변형 시약과의 선택적 반응에 의해 달성될 수 있다.

[1019] N-말단 시스테인과 벤조니트릴과의 반응성 (문헌 [Ren, H. et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 48 (2009) 9658-9662] 참조)이 부위-특이적 공유 커플링을 달성하는데 사용될 수 있다.

[1020] 천연 화학적 라이게이션은 또한 C-말단 시스테인 잔기에 의존할 수 있다 (Taylor, E. Vogel; Imperiali, B, Nucleic Acids and Molecular Biology (2009), 22 (Protein Engineering), 65-96).

[1021] US6437095 B1은 양으로 하전된 아미노산의 스트레치에 위치하는 시스테인보다 음으로 하전된 아미노산의 스트레치 내의 시스테인의 더 신속한 반응에 기초한 접합 방법을 기재한다.

[1022] 모이어티는 또한 합성 펩티드 또는 펩티드 모방체일 수 있다. 폴리펩티드가 화학적으로 합성되는 경우에, 직교 화학적 반응성을 갖는 아미노산이 이러한 합성 동안 혼입될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [de Graaf, A. J. et al., Bioconjug. Chem. 20 (2009) 1281-1295] 참조). 매우 다양한 직교 관능기가 중요하고 합성 펩티드 내로 도입될 수 있기 때문에, 이러한 펩티드의 링커에의 접합은 표준 화학이다.

[1023] 단일-표지된 폴리펩티드를 수득하기 위해, 1:1 화학량론을 갖는 접합체를 크로마토그래피에 의해 다른 접합 부산물로부터 분리할 수 있다. 이러한 절차는 염료 표지된 결합 쌍 구성원 및 하전된 링커를 사용함으로써 용이해질 수 있다. 전하 및 분자량의 차이가 분리를 위해 사용될 수 있기 때문에, 이러한 종류의 표지되고 고도로 음으로 하전된 결합 쌍 구성원을 사용함으로써, 단일 접합된 폴리펩티드는 비-표지된 폴리펩티드 및 1개 초과의

링커를 보유하는 폴리펩티드로부터 용이하게 분리된다. 형광 염료는 표지된 1가 결합제와 같이, 비-결합 성분으로부터 복합체를 정제하는데 유용할 수 있다.

[1024] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체에 부착된 모이어티는 결합 모이어티, 표지 모이어티 및 생물학적 활성 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1025] 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 또한 치료제에 접합되어 면역접합체, 예컨대 항체-약물 접합체 (ADC)를 형성할 수 있다. 적합한 치료제는 항대사물, 알킬화제, DNA 작은 홈 결합제, DNA 삽입제, DNA 가교제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 핵 유출 억제제, 프로테아솜 억제제, 토포이소머라제 I 또는 II 억제제, 열 쇼크 단백질 억제제, 티로신 키나제 억제제, 항생제 및 항유사분열제를 포함한다. ADC에서, 항체 및 치료제는 바람직하게는 절단가능한 링커, 예컨대 펩티딜, 디술피드, 또는 히드라존 링커를 통해 접합된다. 일부 실시양태에서, 링커는 펩티딜 링커, 예컨대 Val-Cit, Ala-Val, Val-Ala-Val, Lys-Lys, Pro-Val-Gly-Val-Val (서열식별번호: 300), Ala-Asn-Val, Val-Leu-Lys, Ala-Ala-Asn, Cit-Cit, Val-Lys, Lys, Cit, Ser, 또는 Glu이다. ADC는 미국 특허 번호 7,087,600; 6,989,452; 및 7,129,261; PCT 공개 WO 02/096910; WO 07/038658; WO 07/051081; WO 07/059404; WO 08/083312; 및 WO 08/103693; 미국 특허 공개 20060024317; 20060004081; 및 20060247295에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[1026] 항-TIM3 항체, 예를 들어 본원에 기재된 것은 또한 TIM3, 예컨대 인간 TIM3, 예를 들어 조직 또는 조직 샘플에서의 인간 TIM3을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 항체는, 예를 들어 ELISA 검정 또는 유동 세포측정법에서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 세포, 예를 들어 조직 내 세포와, 특이적 결합이 발생하기에 적절한 시간 동안 접촉되고, 이어서 시약, 예를 들어 항-TIM3 항체를 검출하는 항체가 첨가된다. 예시적인 검정이 실시예에 제공된다. 항-TIM3 항체는 완전 인간 항체일 수 있거나, 또는 키메라 항체, 예컨대 인간 가변 영역 및 뮤린 불변 영역을 갖는 항체 또는 그의 부분일 수 있다. 샘플 (세포 또는 조직 샘플)에서 TIM3, 예를 들어 인간 TIM3을 검출하는 예시적인 방법은 (1) 샘플을 항-TIM3 항체와, 샘플에서 항-TIM3 항체의 TIM3에 대한 특이적 결합을 가능하게 하기에 충분한 시간 동안 접촉시키고, (2) 샘플을 검출 시약, 예를 들어 항-TIM3 항체, 예컨대 항-TIM3 항체의 Fc 영역에 특이적으로 결합하는 항체와 접촉시켜, 항-TIM3 항체에 의해 결합된 TIM3을 검출하는 것을 포함한다. 세척 단계가 항체 및/또는 검출 시약과의 인큐베이션 후에 포함될 수 있다. 별개의 검출 작용제가 사용될 수 있기 때문에, 이들 방법에 사용하기 위한 항-TIM3 항체는 표지 또는 검출 작용제에 연결되어야 하는 것은 아니다.

[1027] 예를 들어 단독요법 또는 조합 요법으로서 항-TIM3 항체의 다른 용도가 본원의 다른 곳에, 예를 들어 조합 치료에 관한 섹션에 제공된다.

[1028] XIV. 이중특이적 분자

[1029] 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 이중특이적 분자를 형성하는데 사용될 수 있다. 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 또 다른 기능적 분자, 예를 들어 또 다른 펩티드 또는 단백질 (예를 들어, 수용체에 대한 또 다른 항체 또는 리간드)로 유도체화되거나 또는 이에 연결되어, 적어도 2개의 상이한 결합 부위 또는 표적 분자에 결합하는 이중특이적 분자를 생성할 수 있다. 예를 들어, 항-TIM3 항체는 조합 치료를 위한 잠재적 표적으로서 사용될 수 있는 임의의 단백질, 예컨대 본원에 기재된 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 scFv (예를 들어, PD-1, PD-L1, GITR, 또는 LAG-3에 대한 항체)에 연결될 수 있다. 본원에 기재된 항체는 실제로 1종 초과의 다른 기능적 분자로 유도체화되거나 또는 이에 연결되어, 2개 초과의 상이한 결합 부위 및/또는 표적 분자에 결합하는 다중특이적 분자를 생성할 수 있고; 이러한 다중특이적 분자도 또한 본원에 사용된 용어 "이중특이적 분자"에 포괄되는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 이중특이적 분자를 생성하기 위해, 본원에 기재된 항체는 1종 이상의 다른 결합 분자, 예컨대 또 다른 항체, 항체 단편, 펩티드 또는 결합 모방체에 기능적으로 연결되어 (예를 들어, 화학적 커플링, 유전적 융합, 비공유 회합 또는 그 이외의 것에 의함) 이중특이적 분자를 생성할 수 있다.

[1030] 따라서, TIM3에 대한 적어도 하나의 제1 결합 특이성 및 제2 표적 에피토프에 대한 제2 결합 특이성을 포함하는 이중특이적 분자가 본원에 제공된다. 이중특이적 분자가 다중특이적인 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 분자는 제3 결합 특이성을 추가로 포함할 수 있다.

[1031] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 이중특이적 분자는 결합 특이성으로서 적어도 1종의 항체, 또는 예를 들어 Fab, Fab', F(ab')2, Fv, 또는 단일 쇄 Fv (scFv)를 포함한 그의 항체 단편을 포함한다. 항체는 또한 미국 특허 번호 4,946,778 (Ladner et al.)에 기재된 바와 같은 경쇄 또는 중쇄 이량체, 또는 그의 임의의 최소 단편,

예컨대 Fv 또는 단일 쇄 구축물일 수 있다.

[1032] 인간 모노클로날 항체가 바람직하지만, 본원에 기재된 이중특이적 분자에 사용될 수 있는 다른 항체는 뮤린, 키메라 및 인간화 모노클로날 항체이다.

[1033] 본원에 기재된 이중특이적 분자는 구성성분 결합 특이체를 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 접합시킴으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 이중특이적 분자의 각각의 결합 특이체를 개별적으로 생성한 다음 서로 접합시킬 수 있다. 결합 특이체가 단백질 또는 펩티드인 경우에, 공유 접합을 위해 다양한 커플링제 또는 가교제가 사용될 수 있다. 가교제의 예는 단백질 A, 카르보디이미드, N-숙신이미딜-S-아세틸-티오아세테이트 (SATA), 5,5'-디티오비스(2-니트로벤조산) (DTNB), o-페닐렌디말레이미드 (oPDM), N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트 (SPDP), 및 술포숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카르복실레이트 (술포-SMCC)를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Karpovsky et al. (1984) J. Exp. Med. 160: 1686; Liu, MA et al. (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:8648] 참조). 다른 방법은 문헌 [Paulus (1985) Behring Ins. Mitt. No. 78, 118-132; Brennan et al. (1985) Science 229:81-83, 및 Glennie et al. (1987) J. Immunol. 139: 2367-2375]에 기재된 것을 포함한다. 일부 접합제는 SATA 및 술포-SMCC이며, 둘 다는 피어스 케미칼 캄파니(Pierce Chemical Co.) (일리노이주 록포드)로부터 입수가능하다.

[1034] 결합 특이체가 항체인 경우에, 이들을 2개의 중쇄의 C-말단 힌지 영역의 술프히드릴 결합을 통해 접합시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 힌지 영역은 접합 전에 홀수, 바람직하게는 1개의 술프히드릴 잔기를 함유하도록 변형된다.

[1035] 대안적으로, 둘 다의 결합 특이체가 동일한 벡터 내에 코딩되어 동일한 숙주 세포에서 발현 및 조립될 수 있다. 이러한 방법은 이중특이적 분자가 mAb x mAb, mAb x Fab, mAb x $(scFv)_2$, Fab x $F(ab')_2$ 또는 리간드 x Fab 융합 단백질인 경우에 특히 유용하다. 이중특이적 항체는 각각의 중쇄의 C-말단에 scFv를 포함하는 항체를 포함할 수 있다. 본원에 기재된 이중특이적 분자는 1개의 단일 쇄 항체 및 결합 결정기를 포함하는 단일 쇄 분자, 또는 2개의 결합 결정기를 포함하는 단일 쇄 이중특이적 분자일 수 있다. 이중특이적 분자는 적어도 2개의 단일 쇄 분자를 포함할 수 있다. 이중특이적 분자를 제조하는 방법은, 예를 들어 미국 특허 번호 5,260,203; 미국 특허 번호 5,455,030; 미국 특허 번호 4,881,175; 미국 특허 번호 5,132,405; 미국 특허 번호 5,091,513; 미국 특허 번호 5,476,786; 미국 특허 번호 5,013,653; 미국 특허 번호 5,258,498; 및 미국 특허 번호 5,482,858에 기재되어 있다.

[1036] 이중특이적 분자의 그의 특이적 표적에 대한 결합은 관련 기술분야-인식된 방법, 예컨대 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA), 방사선면역검정 (RIA), FACS 분석, 생물검정 (예를 들어, 성장 억제) 또는 웨스턴 블롯 검정을 사용하여 확인될 수 있다. 각각의 이들 검정은 일반적으로 관심 복합체에 특이적인 표지된 시약 (예를 들어, 항체)을 사용하여 특정한 관심 단백질-항체 복합체의 존재를 검출한다.

[1037] XV. 조성물

[1038] 제약상 허용되는 담체와 함께 제제화된, 본원에 기재된 항-TIM3 항체 중 1종 또는 그의 조합 또는 다른 표적에 대한 항체 또는 그의 항원 결합 부분(들)과의 조합을 함유하는 조성물, 예를 들어 제약 조성물이 추가로 제공된다. 이러한 조성물은 (예를 들어, 2종 이상의 상이한) 항체 중 1종 또는 그의 조합, 또는 본원에 기재된 면역접합체 또는 이중특이적 분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 제약 조성물은 표적 항원 상의 상이한 에피토프에 결합하거나 또는 상보적 활성을 갖는 항체 (또는 면역접합체 또는 이중특이체)의 조합을 포함할 수 있다.

[1039] 일부 실시양태에서, 조성물은 항-TIM3 항체를 적어도 1 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, 50 mg/ml, 100 mg/ml, 150 mg/ml, 200 mg/ml, 1-300 mg/ml, 또는 100-300 mg/ml의 농도로 포함한다.

[1040] 본원에 기재된 제약 조성물은 또한 조합 요법으로, 즉 다른 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 예를 들어, 조합 요법은 본원에 기재된 항-TIM3 항체를 적어도 1종의 다른 항암제 및/또는 면역조정제, 예를 들어 T-세포 자극제 (예를 들어, 활성화제)와 조합하여 포함할 수 있다. 조합 요법에 사용될 수 있는 치료제의 예는 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 용도에 관한 하기 섹션에서 보다 상세하게 기재된다.

[1041] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 치료 조성물은 암 치료에 사용되는 다른 화합물, 약물 및/또는 작용제를 포함할 수 있다. 이러한 화합물, 약물 및/또는 작용제는, 예를 들어 화학요법 약물, 소분자 약물, 또는 주어진 암에 대한 면역 반응을 자극하는 항체를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 치료 조성물은, 예를 들어 항-CTLA-4

항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-OX40 (또한 CD134, TNFRSF4, ACT35 및/또는 TXGP1L로 공지됨) 항체, 항-CD137 항체, 항-LAG-3 항체, 항-GITR 항체, 또는 그의 임의의 조합 중 1종 이상을 포함할 수 있다.

[1042] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 생리학상 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수 또는 표피 투여 (예를 들어, 주사 또는 주입에 의함)에 적합하다. 투여 경로에 따라, 활성 화합물, 즉 항체, 면역접합체, 또는 이중특이적 분자는 화합물을 불활성화시킬 수 있는 산 및 다른 천연 조건의 작용으로부터 화합물을 보호하는 물질로 코팅될 수 있다.

[1043] 본원에 기재된 제약 화합물은 1종 이상의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다. "제약상 허용되는 염"은 모 화합물의 목적하는 생물학적 활성을 보유하고 목적하지 않는 독성학적 효과를 제공하지 않는 염을 지칭한다 (예를 들어, 문헌 [Berge, S.M., et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66: 1-19] 참조). 이러한 염의 예는 산 부가염 및 염기 부가염을 포함한다. 산 부가염은 비독성 무기 산, 예컨대 염산, 질산, 인산, 황산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 인 등으로부터 유래된 것, 뿐만 아니라 비독성 유기 산, 예컨대 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐-치환된 알칸산, 히드록시 알칸산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 술폰산 등으로부터 유래된 것을 포함한다. 염기 부가염은 알칼리 토금속, 예컨대 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등으로부터 유래된 것, 뿐만 아니라 비독성 유기 아민, 예컨대 N,N'-디벤질에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 프로카인 등으로부터 유래된 것을 포함한다.

[1044] 본원에 기재된 제약 조성물은 또한 제약상 허용되는 항산화제를 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 항산화제의 예는 하기를 포함한다: (1) 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속 킬레이트화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등.

[1045] 본원에 기재된 제약 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 및 주사가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[1046] 이들 조성물은 아주반트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물의 존재를 방지하는 것은 상기 멸균 절차, 및 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시키는 것 둘 다에 의해 보장될 수 있다. 등장화제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 조성물 내에 포함시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 또한, 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시킴으로써 주사 제약 형태의 지속 흡수가 달성될 수 있다.

[1047] 제약상 허용되는 담체는 멸균 수용액 또는 분산액, 및 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 제약 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 용도가 관련 기술분야에 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 화합물과 비상용성인 경우를 제외하고는, 본원에 기재된 제약 조성물에서의 그의 용도가 고려된다. 제약 조성물은 보존제를 포함할 수 있거나 또는 보존제가 없을 수 있다. 보충 활성 화합물이 조성물 내로 혼입될 수 있다.

[1048] 치료 조성물은 전형적으로 제조 및 저장 조건 하에 멸균되고 안정하여야 한다. 조성물은 용액, 마이크로에멀젼, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 정렬된 구조로서 제제화될 수 있다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 다수의 경우에서, 조성물은 등장화제, 예를 들어 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨 또는 염화나트륨을 조성물 중에 포함할 수 있다. 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 포함시킴으로써 주사가능한 조성물의 지속 흡수가 달성될 수 있다.

[1049] 멸균 주사가능한 용액은 적절한 용매 중의 필요한 양의 활성 화합물을 필요에 따라 상기 열거된 성분 중 1종 또는 그의 조합과 함께 혼입시킨 후 멸균 마이크로여과함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 본원에 열거된 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼입

시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 일부 제조 방법은 활성 성분 플러스 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 그의 사전 멸균-여과 용액으로부터 생성하는 진공 건조 및 냉동-건조 (동결건조)이다.

[1050] 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 대상체, 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 생성하는 조성물의 양일 것이다. 일반적으로, 이러한 양은 제약상 허용되는 담체와 조합되어 100 퍼센트 중에서 약 0.01 퍼센트 내지 약 99 퍼센트의 활성 성분, 약 0.1 퍼센트 내지 약 70 퍼센트, 또는 약 1 퍼센트 내지 약 30 퍼센트의 활성 성분의 범위일 것이다.

[1051] 투여 요법은 최적의 목적하는 반응 (예를 들어, 치료 반응)을 제공하도록 조정된다. 예를 들어, 단일 볼루스가 투여될 수 있거나, 몇몇 분할 용량이 시간에 걸쳐 투여될 수 있거나, 또는 용량이 치료 상황의 위급성에 의해 나타난 바에 따라 비례적으로 감소 또는 증가될 수 있다. 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 비경구 조성물을 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 바와 같은 투여 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 요구되는 제약 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 미리 결정된 양을 함유한다. 본원에 기재된 투여 단위 형태에 대한 세부사항은 (a) 활성 화합물의 고유한 특징 및 달성하고자 하는 특정한 치료 효과, 및 (b) 개체에서의 감수성을 치료하기 위해 이러한 활성 화합물의 배합 기술분야에 내재된 제한사항에 의해 좌우되고 직접적으로 그에 의존한다.

[1052] 예를 들어 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 투여의 경우, 투여량은 약 0.0001 내지 100 mg/kg, 및 보다 통상적으로 0.01 내지 5 또는 10 mg/kg 숙주 체중 범위이다. 예를 들어, 투여량은 0.3 mg/kg 체중, 1 mg/kg 체중, 3 mg/kg 체중, 5 mg/kg 체중 또는 10 mg/kg 체중일 수 있거나, 또는 1-10 mg/kg 범위 내일 수 있다. 예시적인 치료 요법은 1주에 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 1개월에 1회, 3개월마다 1회 또는 3 내지 6개월마다 1회 투여를 수반한다. 본원에 기재된 항-TIM3 항체에 대한 예시적인 투여 요법은 정맥내 투여를 통한 1 mg/kg 체중 또는 3 mg/kg 체중을 포함하고, 항체는 하기 투여 스케줄 중 하나를 사용하여 제공된다: (i) 6회 투여량에 대해 4주마다, 이어서 3개월마다; (ii) 3주마다; (iii) 1회 3 mg/kg 체중, 이어서 3주마다 1 mg/kg 체중.

[1053] 항-TIM3 항체는 균일 용량으로 투여될 수 있다 (균일 용량 요법). 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 또 다른 항체와 함께 고정 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 체중에 기초한 용량으로 투여된다.

[1054] 일부 방법에서, 상이한 결합 특이성을 갖는 2종 이상의 모노클로날 항체는 동시에 투여되며, 이러한 경우에 투여되는 각각의 항체의 투여량은 나타낸 범위 내에 속한다. 항체는 통상적으로 다중 투여된다. 단일 투여량 사이의 간격은, 예를 들어 매주, 매월, 3개월마다 또는 매년일 수 있다. 간격은 또한 환자에서 표적 항원에 대한 항체의 혈액 수준을 측정함으로써 나타난 바와 같이 불규칙적일 수 있다. 일부 방법에서, 투여량은 약 1-1000 μg/ml의 혈장 항체 농도 및 일부 방법에서는 약 25-300 μg/ml를 달성하도록 조정된다.

[1055] 항-TIM3 항체는 또 다른 항체와 함께 그러한 다른 항체의 투여 요법으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-TIM3 항체는 항-PD-1 항체, 예컨대 니볼루맙 (옵디보(OPDIVO)®)와 함께, 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성이 발생할 때까지 2주마다 60분에 걸쳐 i.v. 주입으로서 투여될 수 있다. 항-TIM3 항체는 펨브롤리주맙 (키트루다(KEYTRUDA)®)와 함께, 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성이 발생할 때까지 3주마다 30분에 걸쳐 i.v. 주입으로서 투여될 수 있다. 항-TIM3 항체는 아테졸리주맙 (테센트릭(TECENTRIQ)™))과 함께, 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성이 발생할 때까지 3주마다 60분 또는 30분에 걸쳐 i.v. 주입으로서 투여될 수 있다.

[1056] 항체는 지속 방출 제제로서 투여될 수 있고, 이러한 경우에 덜 빈번한 투여가 요구된다. 투여량 및 빈도는 환자에서의 항체의 반감기에 따라 달라진다. 일반적으로, 인간 항체가 가장 긴 반감기를 나타내고, 이어서 인간화 항체, 키메라 항체, 및 비인간 항체이다. 투여량 및 투여 빈도는 치료가 예방적인지 또는 치료적인지의 여부에 따라 달라질 수 있다. 예방적 적용에서는, 비교적 낮은 투여량이 비교적 덜 빈번한 간격으로 장기간에 걸쳐 투여된다. 일부 환자는 그의 여생 동안 계속해서 치료를 받는다. 치료적 적용에서는, 질환의 진행이 감소 또는 종결될 때까지, 및 환자가 질환의 증상의 부분적인 또는 완전한 호전을 보일 때까지, 비교적 짧은 간격으로의 비교적 높은 투여량이 때때로 요구된다. 그 후, 환자에게 예방 요법을 투여할 수 있다.

[1057] 본원에 기재된 제약 조성물 중의 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성이 아니면서, 특정한 환자, 조

성물 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다. 선택된 투여량 수준은 사용되는 본원에 기재된 특정한 조성물, 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정한 화합물의 배출 속도, 치료 지속기간, 사용되는 특정한 조성물과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 다른 인자를 포함한 다양한 약동학적 인자에 좌우될 것이다.

[1058] 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 "치료 유효 투여량"은 질환 증상의 중증도의 감소, 질환 증상-부재 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지를 가져올 수 있다. 암의 맥락에서, 치료 유효 용량은 증가된 생존, 예를 들어 전체 생존, 및/또는 암과 연관된 신체 증상의 추가 악화의 방지를 가져올 수 있다. 암의 증상은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 비통상적 모반 특색, 비대칭, 경계, 색상 및/또는 직경을 포함한 모반의 외관의 변화, 새롭게 착색된 피부 영역, 비정상적 모반, 손발톱 아래의 거무스름한 영역, 유방 종괴, 유두 변화, 유방 낭, 유방 통증, 사멸, 체중 감소, 쇠약, 과도한 피로, 섭식 곤란, 식욕 상실, 만성 기침, 호흡곤란 악화, 객혈, 혈뇨, 혈변, 오심, 구토, 간 전이, 폐 전이, 골 전이, 복부 포만감, 복부팽창, 복막강액, 질 출혈, 변비, 복부 팽만, 결장 천공, 급성 복막염 (감염, 열, 통증), 통증, 토혈, 다한, 열, 고혈압, 빈혈, 설사, 황달, 어지럼증, 오한, 근육 연축, 결장 전이, 폐 전이, 방광 전이, 간 전이, 골 전이, 신장 전이, 및 췌장 전이, 삼킴 곤란 등을 포함한다.

[1059] 치료 유효 용량은 암의 발병을 방지 또는 지연시킬 수 있고, 예컨대 질환의 초기 또는 예비 징후가 존재하는 경우에 바람직할 수 있다. 암의 진단에 이용되는 실험실 시험은 화학 (TIM3 수준의 측정 포함), 혈액학, 혈청학 및 방사선학을 포함한다. 따라서, 상기 중 임의의 것을 모니터링하는 임의의 임상적 또는 생화학적 검정을 사용하여, 특정한 치료가 암을 치료하기 위한 치료 유효 용량인지 여부를 결정할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 대상체의 크기, 대상체의 증상의 중증도, 및 선택된 특정한 조성물 또는 투여 경로와 같은 인자에 기초하여 이러한 양을 결정할 수 있을 것이다.

[1060] 본원에 기재된 조성물은 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법 중 1종 이상을 사용하여 1종 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다. 본원에 기재된 항-TIM3 항체에 대한 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 피하, 척수 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 것을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 경장 및 국소 투여 이외의, 통상적으로 주사에 의한 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[1061] 대안적으로, 본원에 기재된 항체는 비-비경구 경로, 예컨대 국소, 표피 또는 점막 투여 경로를 통해, 예를 들어 비강내로, 경구로, 질내로, 직장으로, 설하로 또는 국소로 투여될 수 있다.

[1062] 활성 화합물은 급속 방출로부터 화합물을 보호할 담체와 함께, 예컨대 이식물, 경피 패치 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함한 제어 방출 제제로 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제의 많은 제조 방법이 특허되었거나 또는 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978]을 참조한다.

[1063] 치료 조성물은 관련 기술분야에 공지된 의료 장치에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 치료 조성물은 무바늘 피하 주사 장치, 예컨대 미국 특허 번호 5,399,163; 5,383,851; 5,312,335; 5,064,413; 4,941,880; 4,790,824; 또는 4,596,556에 개시된 장치에 의해 투여될 수 있다. 본원에 기재된 항-TIM3 항체와 함께 사용하기 위한 널리 공지된 이식물 및 모듈의 예는 하기를 포함한다: 미국 특허 번호 4,487,603에 개시된, 제어된 속도로 의약을 분배하기 위한 이식가능 마이크로-주입 펌프; 미국 특허 번호 4,486,194에 개시된, 피부를 통해 의약을 투여하기 위한 치료 장치; 미국 특허 번호 4,447,233에 개시된, 정확한 주입 속도로 의약을 전달하기 위한 의약 주입 펌프; 미국 특허 번호 4,447,224에 개시된, 연속 약물 전달을 위한 가변 유동 이식가능 주입 기구; 미국 특허 번호 4,439,196에 개시된, 멀티-챔버 구획을 갖는 삼투성 약물 전달 시스템; 및 미국 특허 번호 4,475,196에 개시된, 삼투성 약물 전달 시스템. 이들 특허는 본원에 참조로 포함된다. 많은 다른 이러한 이식물, 전달 시스템 및 모듈이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다.

[1064] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 생체내에서 적절한 분포를 보장하도록 제제화될 수 있다.

예를 들어, 혈액-뇌 장벽 (BBB)은 많은 고도로 친수성인 화합물을 배제시킨다. 본원에 기재된 치료 화합물이 (원하는 경우에, 예를 들어 뇌암의 경우에) BBB를 가로지르는 것을 보장하기 위해서, 이들은, 예를 들어 리포솜에 제제화될 수 있다. 리포솜을 제조하는 방법에 대해서는, 예를 들어 미국 특허 4,522,811; 5,374,548; 및 5,399,331을 참조한다. 리포솜은 특이적 세포 또는 기관 내로 선택적으로 수송되는 1종 이상의 모이어티를 포함할 수 있으므로, 표적화된 약물 전달을 증진시킬 수 있다 (예를 들어, 문헌 [V.V. Ranade (1989) J. Clin. Pharmacol. 29:685] 참조). 예시적인 표적화 모이어티는 폴레이트 또는 비오틴 (예를 들어, 미국 특허 5,416,016 (Low et al.) 참조); 만노시드 (Umezawa et al., (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153: 1038); 항체 (P.G. Bloeman et al. (1995) FEBS Lett. 357: 140; M. Owais et al. (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39: 180); 계면활성제 단백질 A 수용체 (Briscoe et al. (1995) Am. J. Physiol. 1233: 134); p120 (Schreier et al. (1994) J. Biol. Chem. 269:9090)을 포함하며; 또한 문헌 [K. Keinanen; M.L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346: 123; J.J. Killion; I.J. Fidler (1994) Immunomethods 4:273]을 참조한다.

[1065] XVI. 용도 및 방법

[1066] 본원에 기재된 항체, 항체 조성물 및 방법은, 예를 들어, 예컨대 TIM3 (예를 들어, 신호전달)을 억제 (또는 길항작용)하는 것에 의한 면역 반응의 증진, 또는 TIM3의 검출을 수반하는, 수많은 시험관내 및 생체내 유용성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 인간 항체이다. 예를 들어, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 시험관내 또는 생체외에서 배양물 내의 세포에 투여되거나, 또는 예를 들어 생체내에서 인간 대상체에게 투여되어, 다양한 질환에서 면역을 증진시킬 수 있다. 따라서, 대상체에게 본원에 기재된 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 투여하여 대상체에서 면역 반응이 변형되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 변형시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 반응은 증진되거나, 자극되거나, 상향조절된다.

[1067] 본 방법에 적합한 대상체는 면역 반응의 증진이 바람직할 인간 환자를 포함한다. 방법은 면역 반응 (예를 들어, T-세포 매개된 면역 반응, 예를 들어 항원 특이적 T 세포 반응)을 증대시킴으로써 치료될 수 있는 장애를 갖는 인간 환자를 치료하는데 특히 적합하다. 일부 실시양태에서, 방법은 생체내 암의 치료에 특히 적합하다. 면역의 항원-특이적 증진을 달성하기 위해, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 관심 항원과 함께 투여될 수 있거나 또는 항원이 치료될 대상체 (예를 들어, 종양-보유 또는 바이러스-보유 대상체)에 이미 존재할 수 있다. TIM3에 대한 항체가 또 다른 작용제와 함께 투여되는 경우에, 2종은 개별적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.

[1068] 또한, 샘플 및 대조군 샘플을 인간 TIM3에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체, 예를 들어 인간 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분과, 항체 또는 그의 부분과 인간 TIM3 사이에 복합체의 형성을 가능하게 하는 조건 하에 접촉시키는 것을 포함하는, 샘플에서 인간 TIM3 항원의 존재를 검출하거나 또는 인간 TIM3 항원의 양을 측정하는 방법이 포괄된다. 이어서, 복합체의 형성이 검출되며, 여기서 대조군 샘플과 비교하여 샘플 사이의 복합체 형성에서의 차이는 샘플 중 인간 TIM3 항원의 존재를 나타낸다. 더욱이, 본원에 기재된 항-TIM3 항체를 사용하여 면역친화성 정제를 통해 인간 TIM3을 정제할 수 있다.

[1069] 본원에 기재된 항-TIM3 항체가 T 세포 반응, 예를 들어 항원-특이적 T 세포 반응을, 예컨대 TIM3의 음성 효과를 억제하는 것에 의해 자극 또는 공동-자극하는 능력을 고려하여, 항원-특이적 T 세포 반응, 예를 들어 항종양 T 세포 반응을 자극, 증진 또는 상향조절하기 위해 본원에 기재된 항-TIM3 항체를 시험관내 및 생체내 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, CD3 자극이 또한 제공되며 (예를 들어, 막 CD3을 발현하는 세포와의 공동인큐베이션에 의함), 이 자극은 항-TIM3 항체에 의한 자극과 동시에, 그 전에 또는 그 후에 제공될 수 있다. 예를 들어, 항원-특이적 T 세포를 본원에 기재된 항-TIM3 항체, 및 임의로 항-CD3 항체와 접촉시켜, 항원-특이적 T 세포 반응이 자극되도록 하는 것을 포함하는, 항원-특이적 T 세포 반응을 자극하는 방법이 본원에 제공된다.

[1070] 항원-특이적 T 세포 반응의 임의의 적합한 지시자가 항원-특이적 T 세포 반응을 측정하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 적합한 지시자의 비제한적 예는 항체의 존재 하의 증가된 T 세포 증식 및/또는 항체의 존재 하의 증가된 시토카인 생산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항원-특이적 T 세포에 의해 인터류킨-2 및/또는 인터페론-γ 생산이 자극된다.

[1071] 항-TIM3 항체에 의해 증진 또는 공동-자극될 수 있는 T 세포는 $CD4^+$ T 세포 및 $CD8^+$ T 세포를 포함한다. T 세포는 Teff 세포, 예를 들어 $CD4^+$ Teff 세포, $CD8^+$ Teff 세포, T헬퍼 (Th) 세포 (예를 들어, Th1 세포) 및 T 세포독성 (Tc) 세포일 수 있다.

[1072] 추가로, 대상체에게 본원에 기재된 항-TIM3 항체를 투여하여 대상체에서 면역 반응 (예를 들어, 항원-특이적 T 세포 반응)이 자극되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응 (예를 들어, 항원-특이적 T 세포 반응)을 자극하는 방법이 포괄된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 종양-보유 대상체이고, 종양에 대한 면역 반응이 자극된다. 종양은 고형 종양 또는 액상 종양, 예를 들어 혈액 악성종양일 수 있다. 일부 실시양태에서, 종양은 면역원성 종양이다. 일부 실시양태에서, 종양은 비-면역원성이다. 일부 실시양태에서, 종양은 PD-L1 양성이다. 일부 실시양태에서, 종양은 PD-L1 음성이다. 대상체는 또한 바이러스-보유 대상체일 수 있고, 바이러스에 대한 면역 반응이 자극된다.

[1073] 추가로, 대상체에게 본원에 기재된 항-TIM3 항체를 투여하여 대상체에서 종양의 성장이 억제되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 세포의 성장을 억제하는 방법이 제공된다. 또한, 대상체에게 본원에 기재된 항-TIM3 항체를 투여하여 대상체에서 바이러스 감염이 치료되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 바이러스 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[1074] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 보조 요법으로서 대상체에게 제공된다. 암을 갖는 대상체를 항-TIM3 항체로 치료하는 것은 현행 표준 관리에 비해 연장된 생존, 예를 들어 장기간 지속적인 반응; 적어도 3개월, 6개월, 9개월, 1, 2, 3, 4, 5, 10년 또는 그 초과의 장기간 생존, 또는 적어도 3개월, 6개월, 9개월, 1, 2, 3, 4, 5 또는 10년 또는 그 초과의 무재발 생존으로 이어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 암을 갖는 대상체를 항-TIM3 항체로 치료하는 것은 암의 재발을 방지하거나 또는 암의 재발을, 예를 들어 3개월, 6개월, 9개월, 1, 2, 3, 4, 5 또는 10년 또는 그 초과만큼 지연시킨다. 항-TIM3 치료는 1차, 2차 또는 3차 치료로서 사용될 수 있다.

[1075] 암을 갖는 대상체를 본원에 기재된 항-TIM3 항체, 예를 들어 TIM3.18.IgG1로 치료하는 것은, 예를 들어 안정 질환, 부분 반응, 증가된 전체 생존, 증가된 무질환 생존 또는 증진된 무진행 생존을 가져올 수 있다.

[1076] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 유의하게 독성이 아니다. 예를 들어, TIM3 항체는, 예를 들어 임상 시험에서 결정 시 인간의 기관에 대해, 예를 들어 간, 신장, 뇌, 폐 및 심장 중 하나 이상에 대해 유의하게 독성이 아니다. 일부 실시양태에서, TIM3 항체는 바람직하지 않은 면역 반응, 예를 들어 자가면역 또는 염증을 유의하게 촉발시키지 않는다.

[1077] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 길항제 (예를 들어, 본원에 기재된 항-TIM3 항체)에 의한 대상체의 치료는 대상체의 면역계가 이후 대상체 자신을 공격하거나 (예를 들어, 자가면역 반응) 또는 예를 들어 아나필락시스를 유발하는 정도로 면역계의 과다자극을 유발하지 않는다. 따라서, 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 아나필락시스를 유발하지 않는다.

[1078] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체, 예를 들어 13A3의 CDR 또는 가변 영역 또는 그의 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같음)를 포함하는 항체 또는 본원에 기재된 다른 항-TIM3 항체에 의한 대상체의 치료는 유의한 염증 반응, 예를 들어 면역-매개 폐장염, 면역-매개 결장염, 면역 매개 간염, 면역-매개 신염 또는 신장 기능장애, 면역-매개 뇌하수체염, 면역-매개 갑상선기능저하증 및 갑상선기능항진증, 또는 다른 면역-매개 유해 반응을 유발하지 않는다. 일부 실시양태에서, 13A3의 CDR 또는 가변 영역 또는 그의 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같음)를 포함하는 항-TIM3 항체는 다른 항-TIM3 항체보다 더 적은 염증 반응, 예를 들어 면역-매개 폐장염, 면역-매개 결장염, 면역 매개 간염, 면역-매개 신염 또는 신장 기능장애, 면역-매개 뇌하수체염, 면역-매개 갑상선기능저하증 및 갑상선기능항진증, 아나필락시스 또는 다른 면역-매개 유해 반응을 유발한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM3 항체, 예를 들어 13A3의 CDR 또는 가변 영역 또는 그의 변이체 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같음)를 포함하는 항체 또는 본원에 기재된 다른 항-TIM3 항체에 의한 대상체의 치료는 유의한 심장 장애, 예를 들어 심실성 부정맥; 눈 장애, 예를 들어 홍채모양체염; 주입-관련 반응; 증가된 아밀라제, 증가된 리파제; 신경계 장애, 예를 들어 어지럼증, 말초 및 감각 신경병증; 피부 및 피하 조직 장애, 예를 들어 발진, 소양증, 박탈성 피부염, 다형성 홍반, 백반증 또는 건선; 호흡기, 흉부 및 종격 장애, 예를 들어 기침; 피로; 오심; 감소된 식욕; 변비; 관절통 또는 설사를 유발하지 않는다.

[1079] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 또 다른 암 요법, 예컨대 면역계를 자극하는 화합물 (예를 들어, 면역-종양학 작용제), 예를 들어 본원에 기재된 화합물 또는 본원에 기재된 표적을 조정하는 화합물과 조합되어 상승작용적 항종양 효과를 제공한다.

[1080] 키메라 또는 인간화 항체와는 대조적으로 인간 항체를 사용하는 것은 보다 낮은 수준의 항-약물 항체 (ADA)를 생성할 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 인간 항-TIM3 항체, 예를 들어 TIM3.18.IgG1.3은 인간 항체가 아닌 항-TIM3 항체에 비해 (예를 들어, 인간화 또는 키메라 항-TIM3 항체에 비해) 더 낮은 ADA를 가질 수 있다.

[1081] 본원에 기재된 이들 및 다른 방법은 하기에 추가로 상세하게 논의된다.

[1082] XVI.A. 암

[1083] 항-TIM3 항체에 의한 TIM3의 억제는 암을 갖는 환자에서 암성 세포에 대한 면역 반응을 증진시킬 수 있다. 암을 갖는 대상체에게 본원에 기재된 항-TIM3 항체를 투여하여, 대상체를 치료하도록 하는, 예를 들어 암성 종양의 성장이 억제 또는 감소되고/거나 종양이 퇴행하고/거나 연장된 생존이 달성되도록 하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 항-TIM3 항체를 단독으로 사용하여 암성 종양의 성장을 억제할 수 있다. 대안적으로, 항-TIM3 항체를 또 다른 작용제, 예를 들어 하기 기재된 바와 같은 또 다른 면역원성 작용제, 표준 암 치료, 또는 또 다른 항체와 함께 사용할 수 있다.

[1084] 따라서, 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 항-TIM3 항체, 예를 들어 야생형 IgG 불변 영역 또는 감소된 이펙터 기능을 갖는 불변 영역, 예를 들어 IgG1.1 또는 IgG1.3을 갖는 TIM3.2, TIM3.4, TIM3.5, TIM3.6, 9F6, 8B9, TIM3.9, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17, TIM3.18, TIM3.7, TIM3.8, TIM3.24, 23B3 및 TIM3.25, 또는 그의 항원 결합 부분을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서, 예를 들어 종양 세포의 성장을 억제함으로써 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 항체는 인간 항-TIM3 항체 (예컨대 본원에 기재된 임의의 인간 항-인간 TIM3 항체)일 수 있다. 본 개시내용의 항체를 사용하여 성장이 억제될 수 있는 암은 전형적으로 면역요법에 대해 반응성인 암 및 전형적으로 면역요법에 대해 반응성이 아닌 것을 포함한다. 또한 치료될 수 있는 암은 TIM3 양성 암을 포함한다. 암은 고형 종양 또는 혈액 악성종양 (액상 종양)을 갖는 암일 수 있다. 치료하기 위한 암의 비제한적 예는 편평 세포 암종, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 편평 비소세포 폐암 (NSCLC), 비편평 NSCLC, 신경교종, 위장암, 신암 (예를 들어, 투명 세포 암종), 난소암, 간암, 결장직장암, 자궁내막암, 신장암 (예를 들어, 신세포 암종 (RCC)), 전립선암 (예를 들어, 호르몬 불응성 전립선 선암종), 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암, 교모세포종 (다형성 교모세포종), 자궁경부암, 위암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장 암종, 및 두경부암 (또는 암종), 위암, 배세포 종양, 소아 육종, 부비동비강 자연 킬러, 흑색종 (예를 들어, 전이성 악성 흑색종, 예컨대 피부 또는 안내 악성 흑색종), 골암, 피부암, 자궁암, 항문부암, 고환암, 난관의 암종, 자궁내막의 암종, 자궁경부의 암종, 질의 암종, 외음부의 암종, 식도의 암, 소장의 암, 내분비계암, 부갑상선암, 부신암, 연부 조직 육종, 요도암, 음경암, 소아기 고형 종양, 요관의 암, 신우의 암종, 중추 신경계 (CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척수축 종양, 뇌암, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피양암, 편평 세포암, T-세포 림프종, 환경적으로 유발된 암 (석면에 의해 유발된 것 포함), 바이러스-관련 암 또는 바이러스 기원의 암 (예를 들어, 인간 유두종 바이러스 (HPV-관련 또는 -기원 종양)), 및 2종의 주요 혈액 세포 계통, 즉 골수 세포주 (과립구, 적혈구, 혈소판, 대식세포 및 비만 세포를 생산함) 또는 림프성 세포주 (B, T, NK 및 형질 세포를 생산함)로부터 유래된 혈액 악성종양, 예컨대 모든 유형의 백혈병, 림프종, 및 골수종, 예를 들어, 급성, 만성, 림프구성 및/또는 골수 백혈병, 예컨대 급성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 및 만성 골수 백혈병 (CML), 미분화 AML (MO), 골수모구성 백혈병 (M1), 골수모구성 백혈병 (M2; 세포 성숙 동반), 전골수구성 백혈병 (M3 또는 M3 변이체 [M3V]), 골수단핵구성 백혈병 (M4 또는 호산구증가증을 동반한 M4 변이체 [M4E]), 단핵구성 백혈병 (M5), 적백혈병 (M6), 거핵모구성 백혈병 (M7), 고립성 과립구성 육종, 및 녹색종; 림프종, 예컨대 호지킨 림프종 (HL), 비-호지킨 림프종 (NHL), B 세포 혈액 악성종양, 예를 들어, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 림프형질세포양 림프종, 단핵구성 B-세포 림프종, 점막-연관 림프성 조직 (MALT) 림프종, 역형성 (예를 들어, Ki 1+) 대세포 림프종, 성인 T-세포 림프종/백혈병, 외투 세포 림프종, 혈관 면역모세포성 T-세포 림프종, 혈관중심성 림프종, 장 T-세포 림프종, 원발성 종격 B-세포 림프종, 전구체 T-림프모구성 림프종, T-림프모구성; 및 림프종/백혈병 (T-Lbly/T-ALL), 말초 T-세포 림프종, 림프모구성 림프종, 이식후 림프증식성 장애, 진성 조직구성 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 원발성 삼출 림프종, B 세포 림프종, 림프모구성 림프종 (LBL), 림프계의 조혈 종양, 급성 림프모구성 백혈병, 미만성 대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종, 미만성 조직구성 림프종 (DHL), 면역모세포성 대세포 림프종, 전구체 B -림프모구성 림프종, 피부 T-세포 림프종 (CTLC) (또한 균상 식육종 또는 세자리 증후군으로 불림), 및 발덴스트롬 마크로불린혈증을 동반한 림프형질세포양 림프종 (LPL); 골수종, 예컨대 IgG 골수종, 경쇄 골수종, 비분비성 골수종, 무증상 골수종 (또한 무통성 골수종으로 불림), 고립 형질세포종, 및 다발성 골수종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 모발상 세포 림프종; 골수계의 조혈 종양, 중간엽 기원의 종양 (섬유육종 및 횡문근육종 포함); 정상피종, 기형암종, 중앙 및 말초 신경의 종양 (성상세포종, 슈반세포종 포함); 중간엽 기원의 종양 (섬유육종, 횡문근육종, 및 골육종 포함); 및 다른 종양, 예를 들어 흑색종, 색소성 건피증, 각화극세포종, 정상피종, 갑상선 여포암 및 기형암종, 림프계의 조혈 종양, 예를 들어 T-세포 및 B-세포 종양 (T-세포 장애, 예컨대 T-전림프구성 백혈병 (T-PLL) (소세포 및 대뇌모양의 세포 유형 포함)을 포함하

나 이에 제한되지는 않음); T-세포 유형의 거대 과립 림프구 백혈병 (LGL); a/d T-NHL 간비장 림프종; 말초/흉선후 T 세포 림프종 (다형성 및 면역모세포성 하위유형); 혈관중심성 (비강) T-세포 림프종; 두경부의 암, 신암, 직장암, 갑상선암; 급성 골수성 림프종, 뿐만 아니라 상기 암의 임의의 조합을 포함한다. 본원에 기재된 방법은 또한 전이성 암, 절제불가능한, 불응성 암 (예를 들어, 이전 면역요법, 예를 들어 차단 CTLA-4 또는 PD-1 항체에 의한 것에 불응성인 암), 및/또는 재발성 암의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[1085] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 선행 치료, 예를 들어 면역-종양학 또는 면역요법 약물에 의한 선행 치료에 대해 불충분한 반응을 나타냈거나 또는 진행된, 암을 갖는 환자, 또는 본질적으로 불응성 또는 저항성 (예를 들어, PD-1 경로 길항제에 대해 불응성)이거나 또는 저항성 또는 불응성 상태가 후천적인, 불응성 또는 저항성인 암을 갖는 환자에게 투여된다. 예를 들어, 제1 요법에 대해 반응성이 아니거나 충분히 반응성이 아닌 대상체 또는 치료, 예를 들어 항-PD-1 치료 후에 질환 진행이 관찰되는 대상체는 항-TIM3 항체 단독 또는 또 다른 요법과의 (예를 들어, 항-PD-1 요법과의) 조합의 투여에 의해 치료될 수 있다.

[1086] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 면역-종양학 작용제, 예를 들어 PD-1 경로 길항제를 이전에 받지 (즉, 그에 의해 치료되지) 않은 환자에게 투여된다.

[1087] 일부 실시양태에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법은 먼저 대상체가 TIM3 양성인지, 예를 들어 TIM3을 발현하는 종양 세포 또는 TIL을 갖는지 여부를 결정하고, 대상체가 TIM3 양성 암 또는 TIL 세포를 갖는다면, 대상체에게, 예를 들어 본원에 기재된 항-TIM3 항체를 투여하는 것을 포함한다. 암을 갖는 대상체를 항-TIM3 항체에 의해 치료하는 방법은 TIM3을 발현하는 암 세포 또는 TIL을 갖는 대상체에게 치료 유효량의 TIM3 항체를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 또한 환자의 암 또는 TIL 세포에서 TIM3의 수준을 결정하는 것을 포함하고, 대상체의 암 또는 TIL 세포가 TIM3 양성이면, 대상체는 TIM3 항체에 의한 치료에 반응할 가능성이 있는 것인, 대상체가 항-TIM3 항체에 의한 치료에 반응할 것인지 여부를 예측하는 방법이 본원에 제공된다.

[1088] 일부 실시양태에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법은 먼저 대상체가 PD-L1 또는 PD-1 양성인지, 예를 들어 PD-L1 또는 PD-1을 발현하는 종양 세포 또는 TIL을 갖는지 여부를 결정하고, 대상체가 PD-L1 또는 PD-1 양성 암 또는 TIL 세포를 갖는다면, 대상체에게, 예를 들어 본원에 기재된 항-TIM3 항체 (및 임의로 PD-1 또는 PD-L1 길항제)를 투여하는 것을 포함한다. 암을 갖는 대상체를 항-TIM3 항체 (및 임의로 PD-1 또는 PD-L1 길항제)에 의해 치료하는 방법은 PD-L1 또는 PD-1을 발현하는 암 세포 또는 TIL 세포를 갖는 대상체에게 치료 유효량의 TIM3 항체 (및 임의로 PD-1 또는 PD-L1 길항제)를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 또한 환자의 암 또는 TIL 세포에서 PD-L1 또는 PD-1의 수준을 결정하는 것을 포함하고, 대상체의 암 또는 TIL 세포가 PD-L1 또는 PD-1 양성이면, 대상체는 TIM3 항체 (및 임의로 PD-1 또는 PD-L1 길항제)에 의한 치료에 반응할 가능성이 있는 것인, 대상체가 항-TIM3 항체 (및 임의로 PD-1 또는 PD-L1 길항제)에 의한 치료에 반응할 것인지 여부를 예측하는 방법이 본원에 제공된다.

[1089] 항-TIM3 항체는 표준 관리 치료와 함께 투여될 수 있다. 항-TIM3 항체는 유지 요법, 예를 들어 종양의 발생 또는 재발을 방지하기 위해 의도되는 요법으로서 투여될 수 있다.

[1090] 항-TIM3 항체는 또 다른 치료, 예를 들어 방사선, 수술 또는 화학요법과 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-TIM3 항체 보조 요법은 미세전이가 존재할 수 있는 위험이 있을 때 및/또는 재발의 위험을 감소시키기 위해 투여될 수 있다.

[1091] 항-TIM3 항체는 단독요법으로서, 또는 단지 면역 자극 요법으로서만 투여될 수 있다. TIM3에 대한 항체, 예를 들어 항-TIM3 항체는 또한 면역원성 작용제, 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원 (재조합 단백질, 펩티드 및 탄수화물 분자 포함), 세포, 및 면역 자극 시토카인을 코딩하는 유전자로 형질감염된 세포와 조합될 수 있다 (He et al.,(2004) J. Immunol. 173:4919-28). 사용될 수 있는 종양 백신의 비제한적 예는 흑색종 항원의 펩티드, 예컨대 gp100, MAGE 항원, Trp-2, MART1 및/또는 티로시나제의 펩티드, 또는 시토카인 GM-CSF를 발현하도록 형질감염된 종양 세포를 포함한다 (하기에 추가로 논의됨).

[1092] 인간에서, 일부 종양, 예컨대 흑색종은 면역원성인 것으로 제시된 바 있다. TIM3 억제를 통해 T 세포 활성화의 역치를 낮춤으로써, 숙주에서의 종양 반응이 활성화되어, 비-면역원성 종양 또는 제한된 면역원성을 갖는 것의 치료를 가능하게 할 수 있다.

[1093] 항-TIM3 항체, 예를 들어 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 백신접종 프로토콜과 조합될 수 있다. 종양에 대한 백신접종과 관하여 많은 실험적 전략이 고안되었다 (문헌 [Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C, 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-

302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738] 참조; 또한 문헌 [Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fifth Edition] 참조). 이들 전략 중 하나에서, 백신은 자가 또는 동종 종양 세포를 사용하여 제조된다. 이들 세포성 백신은 GM-CSF를 발현하도록 종양 세포가 형질도입될 때 가장 효과적인 것으로 밝혀졌다. GM-CSF는 종양 백신접종을 위한 항원 제시의 강력한 활성화제인 것으로 밝혀졌다 (Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A. 90: 3539-43).

[1094] 다양한 종양에서의 유전자 발현 및 대규모 유전자 발현 패턴에 관한 연구로, 소위 종양 특이적 항원이 정의되었다 (Rosenberg, S A (1999) Immunity 10: 281-7). 다수의 경우에서, 이들 종양 특이적 항원은 종양 및 종양이 발생한 세포에서 발현된 분화 항원, 예를 들어 멜라닌세포 항원 gp100, MAGE 항원, 및 Trp-2이다. 보다 중요하게는, 이들 항원 중 다수는 숙주에서 발견되는 종양 특이적 T 세포의 표적인 것으로 제시될 수 있다. TIM3 억제는 종양에서 발현된 재조합 단백질 및/또는 펩티드의 집합과 함께 사용되어, 이들 단백질에 대한 면역 반응을 생성할 수 있다. 이들 단백질은 자기 항원으로서 면역계에 의해 정상적으로 인식되고, 따라서 이들에 대해 관용성이다. 종양 항원은 염색체의 텔로미어의 합성에 필요하고 인간 암의 85% 초과에서 발현되며 제한된 수의 체세포 조직에서만 발현되는 단백질 텔로머라제를 포함할 수 있다 (Kim et al. (1994) Science 266: 2011-2013). 종양 항원은 또한 단백질 서열을 변경시키거나 또는 2개의 비관련 서열 사이의 융합 단백질 (즉, 필라델피아 염색체 내의 bcr-abl) 또는 B 세포 종양으로부터의 이디오타입을 생성하는 체세포 돌연변이 때문에 암 세포에서 발현된 "신생-항원"일 수 있다.

[1095] 다른 종양 백신은 인간 암과 관련된 바이러스, 예컨대 인간 유두종 바이러스 (HPV), 간염 바이러스 (HBV 및 HCV) 및 카포시 헤르페스 육종 바이러스 (KHSV)로부터의 단백질을 포함할 수 있다. TIM3 억제와 함께 사용될 수 있는 또 다른 형태의 종양 특이적 항원은 종양 조직 자체로부터 단리된 정제된 열 쇼크 단백질 (HSP)이다. 이들 열 쇼크 단백질은 종양 세포로부터의 단백질의 단편을 함유하고, 이들 HSP는 종양 면역을 도출하기 위한 항원 제시 세포로의 전달에 고도로 효율적이다 (Suot & Srivastava (1995) Science 269: 1585-1588; Tamura et al. (1997) Science 278: 117-120).

[1096] 수지상 세포 (DC)는 항원-특이적 반응을 촉발하는데 사용될 수 있는 강력한 항원 제시 세포이다. DC는 생체외 생산되고, 다양한 단백질 및 펩티드 항원뿐만 아니라 종양 세포 추출물로 로딩될 수 있다 (Nestle et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332). DC는 또한, 이들 종양 항원을 또한 발현하는 유전적 수단에 의해 형질도입될 수 있다. DC는 또한 면역화의 목적으로 종양 세포에 직접적으로 융합되었다 (Kugler et al. (2000) Nature Medicine 6:332-336). 백신접종의 방법으로서, DC 면역화는 TIM3 억제와 효과적으로 조합되어 보다 강력한 항종양 반응을 활성화시킬 수 있다.

[1097] TIM3 억제는 또한 표준 암 치료 (예를 들어, 수술, 방사선 및 화학요법)와 조합될 수 있다. TIM3 억제는 화학치료 요법과 효과적으로 조합될 수 있다. 이들 경우에, 투여되는 화학요법제 시약의 용량을 감소시키는 것이 가능할 수 있다 (Mokyr et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304). 이러한 조합의 한 예는 흑색종의 치료를 위한 항-TIM3 항체와 데카르바진과의 조합이다. 이러한 조합의 또 다른 예는 흑색종을 치료하기 위한 항-TIM3 항체와 인터류킨-2 (IL-2)와의 조합이다. TIM3 억제 및 화학요법의 조합 사용 배후의 과학적 근거는 대부분의 화학요법 화합물의 세포독성 작용의 결과인 세포 사멸이 항원 제시 경로에서 종양 항원의 증가된 수준을 유발할 것이라는 점이다. 세포 사멸을 통해 TIM3 억제와 상승작용을 가져올 수 있는 다른 조합 요법은 방사선, 수술 및 호르몬 박탈이다. 각각의 이들 프로토콜은 숙주에서 종양 항원의 공급원을 생성한다. 혈관신생 억제제가 또한 TIM3 억제와 조합될 수 있다. 혈관신생의 억제는 숙주 항원 제시 경로 내로 종양 항원을 공급할 수 있는 종양 세포 사멸로 이어진다.

[1098] 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 또한 Fcα 또는 Fcγ 수용체-발현 이펙터 세포를 종양 세포로 표적화하는 이중특이적 항체와 조합되어 사용될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,922,845 및 5,837,243 참조). 이중특이적 항체가 2종의 개별 항원을 표적화하는데 사용될 수 있다. 예를 들어 항-Fc 수용체/항종양 항원 (예를 들어, Her-2/neu) 이중특이적 항체는 대식세포를 종양 부위로 표적화하는데 사용되었다. 이 표적화는 종양 특이적 반응을 보다 효과적으로 활성화시킬 수 있다. 이들 반응의 T 세포 부문은 TIM3의 억제에 의해 증대될 것이다. 대안적으로, 종양 항원 및 수지상 세포 특이적 세포 표면 마커에 결합하는 이중특이적 항체를 사용함으로써 항원이 DC에 직접적으로 전달될 수 있다.

[1099] 종양은 매우 다양한 메카니즘에 의해 숙주 면역 감시를 피한다. 이들 메카니즘 중 다수는, 종양에 의해 발현되고 면역억제성인 단백질의 불활성화에 의해 극복될 수 있다. 이들은 특히 TGF-β (Kehrl et al. (1986) J.

Exp. Med. 163: 1037-1050), IL-10 (Howard & O'Garra (1992) Immunology Today 13: 198-200), 및 Fas 리간드 (Hahne et al. (1996) Science 274: 1363-1365)를 포함한다. 각각의 이들 개체에 대한 항체는 항-TIM3 항체와 조합되어 사용되어 면역억제제의 효과를 상쇄시키고 숙주에 의한 종양 면역 반응을 유리하게 할 수 있다.

[1100] 숙주 면역 반응성을 활성화시키는 다른 항체가 항-TIM3 항체와 조합되어 사용될 수 있다. 이들은 DC 기능 및 항원 제시를 활성화시키는 수지상 세포의 표면 상의 분자를 포함한다. 항-CD40 항체는 T 세포 헬퍼 활성을 효과적으로 대체할 수 있고 (Ridge et al. (1998) Nature 393: 474-478), 항-TIM3 항체와 함께 사용될 수 있다. T 세포 공동자극 분자, 예컨대 CTLA-4 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,811,097), OX-40 (Weinberg et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169), 4-lBB (Melero et al. (1997) Nature Medicine 3: 682-685 (1997), 및 ICOS (Hutloff et al. (1999) Nature 397: 262-266)에 대한 항체를 활성화시키는 것은 또한 T 세포 활성화의 증가된 수준을 제공할 수 있다. PD1 또는 PD-L1의 억제제는 또한 항-TIM3 항체와 함께 사용될 수 있다. 다른 조합이 본원 다른 곳에 제공된다.

[1101] 골수 이식은 조혈계 기원의 다양한 종양을 치료하는데 현재 사용된다. 이식편 대 숙주 질환은 이러한 치료의 결과이지만, 이식편 대 종양 반응으로부터 치료 이익이 수득될 수 있다. TIM3 억제는 공여자 생착된 종양 특이적 T 세포의 유효성을 증가시키기 위해 사용될 수 있다.

[1102] 또한 항원 특이적 T 세포의 생체외 활성화 및 확장, 및 종양에 대한 항원-특이적 T 세포를 자극하기 위한 이들 세포의 수용자 내로의 입양 전달을 수반하는 여러 실험적 치료 프로토콜이 존재한다 (Greenberg & Riddell (1999) Science 285: 546-51). 이들 방법은 또한 감염원 예컨대 CMV에 대한 T 세포 반응을 활성화시키는데 사용될 수 있다. 항-TIM3 항체의 존재 하에서의 생체외 활성화는 입양 전달된 T 세포의 빈도 및 활성을 증가시킬 수 있다.

[1103] XVI.B. 감염성 질환

[1104] 본원에 기재된 방법은 또한 특정한 독소 또는 병원체에 노출된 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 또 다른 측면은 대상체에게 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 투여하여, 대상체의 감염성 질환이 치료되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항체는 키메라 또는 인간화 항체일 수 있다.

[1105] 상기 논의된 바와 같은 종양에 대한 그의 적용과 유사하게, 항체-매개된 TIM3 억제는 병원체, 독소 및 자기-항원에 대한 면역 반응을 자극하기 위해 단독으로 또는 아주반트로서 백신과 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 치료 접근법이 특히 유용할 수 있는 병원체의 예는 현재 어떠한 효과적인 백신도 존재하지 않는 병원체, 또는 통상적인 백신이 덜 완전하게 효과적인 병원체를 포함한다. 이들은 HIV, 간염 (A형, B형, & C형), 인플루엔자, 헤르페스, 지아르디아, 말라리아, 리슈마니아, 스타필로코쿠스 아우레우스, 슈도모나스 아에루기노사를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. TIM3 억제는 감염 과정에 걸쳐 변경된 항원을 제시하는 작용제, 예컨대 HIV에 의해 확립된 감염에 대해 유용할 수 있다. 이들 신규 에피토프는 항-인간 TIM3 항체 투여 시 외래물질로서 인식되어, 강력한 T 세포 반응이 유발된다.

[1106] 본원에 기재된 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 바이러스의 일부 예는 HIV, 간염 (A형, B형, 또는 C형), 헤르페스 바이러스 (예를 들어, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, 및 CMV, 엡스타인 바르 바이러스), 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕사키 바이러스, 코로나바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 볼거리 바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파르보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 뎅기 바이러스, 유두종바이러스, 연속종 바이러스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스 및 아르보바이러스성 뇌염 바이러스를 포함한다.

[1107] 본원에 기재된 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 박테리아의 일부 예는 클라미디아, 리케치아 박테리아, 미코박테리움, 스타필로코쿠스, 스트렙토코쿠스, 뉴모노코쿠스, 메닝고코쿠스 및 고노코쿠스, 클레브시엘라, 프로테우스, 세라티아, 슈도모나스, 레지오넬라, 디프테리아, 살모넬라, 바실루스, 콜레라, 파상풍, 보툴리눔독소증, 탄저병, 흑사병, 렙토스피라증, 및 라임병 박테리아를 포함한다.

[1108] 본원에 기재된 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 진균의 일부 예는 칸디다 (알비칸스, 크루세이, 글라브라타, 트로피칼리스 등), 크립토코쿠스 네오포르만스, 아스페르길루스 (푸미가투스, 니거 등), 뮤코랄레스 속 (뮤코르, 압시디아, 리조푸스), 스포로트릭스 쉔크키이, 블라스토미세스 더마티티디스, 파라콕시디오이데스 브라실리엔시스, 콕시디오이데스 임미티스 및 히스토플라스마 캅술라툼을 포함한다.

[1109] 본원에 기재된 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 기생충의 일부 예는 엔트아메바 히스톨리티카,

발란티디움 콜라이, 네글레리아 포울렐리, 아칸트아메바 종, 지아르디아 람블리아, 크립토스포리디움 종, 뉴모시스티스 카리니이, 플라스모디움 비박스, 바베시아 미크로티, 트리파노소마 브루세이, 트리파노소마 크루지, 리슈마니아 도노바니, 톡소플라스마 곤디이 및 니포스트롱길루스 브라실리엔시스를 포함한다.

[1110] 상기 모든 방법에서, TIM3 억제는 다른 형태의 면역요법, 예를 들어 본원에 기재된 것, 예컨대 시토카인 치료 (예를 들어, 인터페론, GM-CSF, G-CSF, IL-2), 또는 종양 항원의 증진된 제시를 제공하는 이중특이적 항체 요법과 조합될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2: 1121-1123] 참조).

[1111] XVI.C. 자가면역 반응

[1112] 항-TIM3 항체는 자가면역 반응을 유발하고 증폭시킬 수 있다. 사실상, 종양 세포 및 펩티드 백신을 사용하는 항종양 반응의 유도는 많은 항종양 반응이 항-자기 반응성을 수반한다는 것을 밝혀낸다 (van Elsas et al. (2001) J. Exp. Med. 194:481-489; Overwijk, et al. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96: 2982-2987; Hurwitz, (2000) supra; Rosenberg & White (1996) J. Immunother Emphasis Tumor Immunol 19 (1): 81-4). 따라서, 질환 치료를 위해 이들 자기 단백질에 대한 면역 반응을 효과적으로 생성하는 백신접종 프로토콜을 고안하기 위해 항-TIM3 항체를 다양한 자기 단백질과 함께 사용하는 것을 고려하는 것이 가능하다. 예를 들어, 알츠하이머병은 뇌 내 아밀로이드 침착물에의 Aβ 펩티드의 부적절한 축적을 수반하고; 아밀로이드에 대한 항체 반응은 이들 아밀로이드 침착물을 제거할 수 있다 (Schenk et al., (1999) Nature 400: 173-177).

[1113] 다른 자기 단백질, 예컨대 알레르기 및 천식의 치료를 위한 IgE, 및 류마티스 관절염을 위한 TNF-α가 또한 표적으로서 사용될 수 있다. 마지막으로, 다양한 호르몬에 대한 항체 반응이 항-TIM3 항체의 사용에 의해 유도될 수 있다. 생식 호르몬에 대한 중화 항체 반응은 피임을 위해 사용될 수 있다. 특정한 종양의 성장을 위해 요구되는 호르몬 및 다른 가용성 인자에 대한 중화 항체 반응이 또한 가능한 백신접종 표적으로서 고려될 수 있다.

[1114] 항-TIM3 항체의 용도에 대해 상기 기재된 것과 유사한 방법이 다른 자기-항원, 예컨대 알츠하이머병에서의 Aβ를 포함한 아밀로이드 침착물, 시토카인, 예컨대 TNF-α, 및 IgE의 부적절한 축적을 갖는 환자를 치료하기 위한 치료적 자가면역 반응의 유도를 위해 사용될 수 있다.

[1115] XVI.D. 백신

[1116] 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 항-TIM3 항체와 관심 항원 (예를 들어, 백신)과의 공-투여에 의해 항원-특이적 면역 반응을 자극하는데 사용될 수 있다. 따라서, 대상체에게 (i) 항원; 및 (ii) 항-TIM3 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 투여하여, 대상체에서 항원에 대한 면역 반응이 증진되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 항원에 대한 면역 반응을 증진시키는 방법이 본원에 제공된다. 항체는 인간 항-인간 TIM3 항체 (예컨대 본원에 기재된 임의의 인간 항-TIM3 항체)일 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항체는 키메라 또는 인간화 항체일 수 있다. 항원은, 예를 들어 종양 항원, 바이러스 항원, 박테리아 항원, 또는 병원체로부터의 항원일 수 있다. 이러한 항원의 비제한적 예는 상기 섹션에서 논의된 것, 예컨대 상기 논의된 종양 항원 (또는 종양 백신), 또는 바이러스, 박테리아 또는 상기 기재된 다른 병원체로부터의 항원을 포함한다.

[1117] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체가 결합하는 에피토프를 포함하는 펩티드 또는 융합 단백질이 항-TIM3 항체 대신에, 또는 그에 추가로, 백신으로서 사용된다.

[1118] 본원에 기재된 항체 조성물 (예를 들어, 인간 모노클로날 항체, 다중특이적 및 이중특이적 분자 및 면역접합체)의 적합한 생체내 및 시험관내 투여 경로는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다. 예를 들어, 항체 조성물은 주사에 의해 (예를 들어, 정맥내 또는 피하) 투여될 수 있다. 사용되는 분자의 적합한 투여량은 대상체의 연령 및 체중 및 항체 조성물의 농도 및/또는 제제에 좌우될 것이다.

[1119] 이전에 기재된 바와 같이, 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 1종 이상의 다른 치료제, 예를 들어 세포독성제, 방사성독성제 또는 면역억제제와 공-투여될 수 있다. 항체는 작용제에 연결될 수 있거나 (면역-복합체로서), 또는 작용제와 별개로 투여될 수 있다. 후자의 경우에 (개별 투여), 항체는 작용제의 전에, 그 후에 또는 그와 공동으로 투여될 수 있거나, 또는 다른 공지된 요법, 예를 들어 항암 요법, 예를 들어 방사선과 공투여될 수 있다. 이러한 치료제는 특히 항신생물제, 예컨대 독소루비신 (아드리아마이신), 시스플라틴 블레오마이신 술페이트, 카르무스틴, 클로람부실, 다카르바진 및 시클로포스파미드 히드록시우레아를 포함하며, 이는 그 자체로 단지 환자에게 독성 또는 준독성인 수준에서만 효과적이다. 시스플라틴은 4주마다 1회 100 mg/ml 용량으로서 정맥내로 투여되고, 아드리아마이신은 21일마다 1회 60-75 mg/ml 용량으로서 정맥내로 투여된다. 본원에 기재된 항-TIM3

항체 또는 그의 항원 결합 단편과 화학요법제와의 공-투여는 인간 종양 세포에 세포독성 효과를 생성하는 상이한 메카니즘을 통해 작동하는 2종의 항암제를 제공한다. 이러한 공투여는 약물에 대한 저항성의 발생 또는 항체와 비반응성이 되게 할 종양 세포의 항원성의 변화로 인한 문제를 해결할 수 있다.

[1120] 또한, 본원에 기재된 항체 조성물 (예를 들어, 인간 항체, 이중특이적 또는 다중특이적 분자, 또는 면역접합체) 및 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트가 본원에 기재된 범주 내에 있다. 키트는 적어도 1종의 추가의 시약, 또는 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 인간 항-TIM3 항체 (예를 들어, 제1 인간 항체와 다른 TIM3 항원 내의 에피토프에 결합하는 상보적 활성을 갖는 인간 항체)를 추가로 함유할 수 있다. 키트는 전형적으로 키트의 내용물의 의도되는 용도를 나타내는 라벨을 포함한다. 용어 라벨은 키트 상에 또는 키트와 함께 공급되거나, 또는 달리 키트에 동반되는 임의의 문서 또는 기록물을 포함한다.

[1121] XVI.E. 조합 요법

[1122] 상기 제공된 조합 요법 이외에, 항-TIM3 항체, 예를 들어 본원에 기재된 것은 또한, 예를 들어 하기 기재된 바와 같이, 예를 들어 암을 치료하기 위한 조합 요법에 사용될 수 있다.

[1123] 항-TIM3 항체를 면역 반응을 자극하는데 효과적인 1종 이상의 추가의 작용제, 예를 들어 소분자 약물, 항체 또는 그의 항원 결합 부분과 공투여함으로써, 대상체에서 면역 반응을 추가로 증진시키거나, 자극하거나 또는 상향조절하는 조합 요법의 방법이 본원에 제공된다.

[1124] 일반적으로, 예를 들어 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 면역 세포, 예컨대 T 세포 상의 (i) 자극 (예를 들어, 공동-자극) 분자 (예를 들어, 수용체 또는 리간드)의 효능제 및/또는 (ii) 억제 신호 또는 분자 (예를 들어, 수용체 또는 리간드)의 길항제와 조합될 수 있고, 이는 둘 다 면역 반응, 예컨대 항원-특이적 T 세포 반응의 증폭을 발생시킨다. 일부 측면에서, 면역-종양학 작용제는 세포, 예를 들어 T 세포 활성화를 억제하는 것 또는 선천성 면역에 수반되는 것, 예를 들어 NK 세포 상의 (i) 자극 (공동-자극 포함) 분자 (예를 들어, 수용체 또는 리간드)의 효능제 또는 (ii) 억제 (공동-억제 포함) 분자 (예를 들어, 수용체 또는 리간드)의 길항제이고, 여기서 면역-종양학 작용제는 선천성 면역을 증진시킨다. 이러한 면역-종양학 작용제는 종종 면역 체크포인트 조절제, 예를 들어 면역 체크포인트 억제제 또는 면역 체크포인트 자극제로 지칭된다.

[1125] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 이뮤노글로불린 슈퍼패밀리 (IgSF)의 구성원인 자극 또는 억제 분자를 표적화하는 작용제와 함께 투여된다. 예를 들어, 예를 들어 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 면역 반응을 증가시키기 위해 IgSF 패밀리의 구성원을 표적화하는 작용제와 함께 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-TIM3 항체는 B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA), 및 B7-H6을 포함하는 막-결합된 리간드의 B7 패밀리의 구성원을 표적화하는 (또는 이에 특이적으로 결합하는) 작용제 또는 B7 패밀리 구성원에 특이적으로 결합하는 공동-자극 또는 공동-억제 수용체 또는 리간드와 함께 투여될 수 있다.

[1126] 항-TIM3 항체는 또한 분자 (리간드 또는 수용체)의 TNF 및 TNFR 패밀리의 구성원, 예컨대 CD40 및 CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137, TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn 14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTpR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDA1, EDA2, TNFR1, 림프독소 a/TNFp, TNFR2, TNFa, LTpR, 림프독소 a 1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, 및 NGFR을 표적화하는 작용제와 함께 투여될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Tansey (2009) Drug Discovery Today 00: 1] 참조).

[1127] T 세포 반응은, 예를 들어 TIM3.2, TIM3.4, TIM3.5, TIM3.6, 9F6, 8B9, TIM3.9, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17, TIM3.18, TIM3.7 및 TIM3.8의 가변 영역을 갖는 항-TIM3 항체, 및 하기 작용제 중 1종 이상의 조합에 의해 자극될 수 있다:

[1128] (1) T 세포 활성화를 억제하는 단백질 (예를 들어, 면역 체크포인트 억제제), 예컨대 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, GITR, 및 LAG-3, 갈렉틴 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, 갈렉틴-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, B7-H3, B7-H4, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, 및 TIM-4의 길항제 (억제제 또는 차단제); 및/또는

[1129] (2) T 세포 활성화를 자극하는 단백질, 예컨대 B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, GITR, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD28H의 효능제.

[1130] 상기 단백질 중 1종을 조정하고 암을 치료하기 위해 항-TIM3 항체, 예를 들어 본원에 기재된 것과 조합될 수 있는 예시적인 작용제는 하기를 포함한다: 예르보이(YERVOY)® (이필리무맙) 또는 트레멜리무맙 (CTLA-4에 대한

것), 갈릭시맙 (B7.1에 대한 것), BMS-936558 (PD-1에 대한 것), MK-3475 (PD-1에 대한 것), 아테졸리주맙 (테센트릭®), AMP224 (B7DC에 대한 것), BMS-936559 (B7-H1에 대한 것), MPDL3280A (B7-H1에 대한 것), MEDI-570 (ICOS에 대한 것), AMG557 (B7H2에 대한 것), MGA271 (B7H3에 대한 것), IMP321 (LAG-3에 대한 것), BMS-663513 (CD137에 대한 것), PF-05082566 (CD137에 대한 것), CDX-1127 (CD27에 대한 것), 항-OX40 (프로비던스 헬스 서비시즈(Providence Health Services)), huMAbOX40L (OX40L에 대한 것), 아타시셉트 (TACI에 대한 것), CP-870893 (CD40에 대한 것), 루카투무맙 (CD40에 대한 것), 다세투주맙 (CD40에 대한 것), 무로모납-CD3 (CD3에 대한 것), 항-GITR 항체 MK4166, TRX518, Medi1873, INBRX-110, LK2-145, GWN-323, GITRL-Fc, 또는 그의 임의의 조합.

[1131] 암의 치료를 위해 항-TIM3 항체와 조합될 수 있는 다른 분자는 NK 세포 상의 억제 수용체의 길항제 또는 NK 세포 상의 활성화 수용체의 효능제를 포함한다. 예를 들어, 항-TIM3 항체는 KIR의 길항제 (예를 들어, 리릴루맙)와 조합될 수 있다.

[1132] T 세포 활성화는 또한 가용성 시토카인에 의해 조절되고, 항-TIM3 항체는 T 세포 활성화를 억제하는 시토카인의 길항제 또는 T 세포 활성화를 자극하는 시토카인의 효능제와 함께, 예를 들어 암을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다.

[1133] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 면역 반응을 자극하기 위해, 예를 들어 증식성 질환, 예컨대 암을 치료하기 위해, (i) T 세포 활성화를 억제하는 IgSF 패밀리 또는 B7 패밀리 또는 TNF 패밀리의 단백질의 길항제 (또는 억제제 또는 차단제) 또는 T 세포 활성화를 억제하는 시토카인 (예를 들어, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF; "면역억제 시토카인")의 길항제 및/또는 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 IgSF 패밀리, B7 패밀리 또는 TNF 패밀리의 자극 수용체의, 또는 시토카인의 효능제와 조합되어 사용될 수 있다.

[1134] 조합 요법을 위한 다른 작용제는 CSF-1R 길항제, 예컨대 RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) 또는 FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357)을 포함한 CSF-1R 길항제 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 대식세포 또는 단핵구를 억제 또는 고갈시키는 작용제를 포함한다.

[1135] 항-TIM3 항체는 또한 TGF-β 신호전달을 억제하는 작용제와 함께 투여될 수 있다.

[1136] 항-TIM3 항체와 조합될 수 있는 추가의 작용제는 종양 항원 제시를 증진시키는 작용제, 예를 들어 수지상 세포 백신, GM-CSF 분비 세포 백신, CpG 올리고뉴클레오티드 및 이미퀴모드, 또는 종양 세포의 면역원성을 증진시키는 요법 (예를 들어, 안트라시클린)을 포함한다.

[1137] 항-TIM3 항체와 조합될 수 있는 또 다른 요법은 Treg 세포를 고갈 또는 차단하는 요법, 예를 들어 CD25에 특이적으로 결합하는 작용제를 포함한다.

[1138] 항-TIM3 항체와 조합될 수 있는 또 다른 요법은 대사 효소, 예컨대 인돌아민 디옥시게나제 (IDO), 디옥시게나제, 아르기나제, 또는 산화질소 신테타제를 억제하는 요법이다.

[1139] 항-TIM3 항체와 함께 사용될 수 있는 작용제의 또 다른 부류는 아데노신의 형성을 억제하는 작용제, 예를 들어 CD73 억제제, 또는 아데노신 A2A 수용체를 억제하는 작용제를 포함한다.

[1140] 암을 치료하기 위해 항-TIM3 항체와 조합될 수 있는 다른 요법은 T 세포 무반응 또는 소진을 역전/방지하는 요법 및 종양 부위에서 선천성 면역 활성화 및/또는 염증을 촉발하는 요법을 포함한다.

[1141] 암을 치료하기 위해 항-TIM3 항체와 조합될 수 있는 다른 요법은, 예를 들어 HuMax-IL8로 IL-8을 차단하는 요법을 포함한다.

[1142] 항-TIM3 항체는 1종 초과의 면역-종양학 작용제와 조합될 수 있고, 예를 들어 면역 경로의 다중 요소를 표적화하는 조합 접근법, 예컨대 하기 중 1종 이상과 조합될 수 있다: 종양 항원 제시를 증진시키는 요법 (예를 들어, 수지상 세포 백신, GM-CSF 분비 세포 백신, CpG 올리고뉴클레오티드, 이미퀴모드); 예를 들어 CTLA-4 및/또는 PD1/PD-L1/PD-L2 경로의 억제 및/또는 Treg 또는 다른 면역 억제 세포의 고갈 또는 차단에 의해 음성 면역 조절을 억제하는 요법; 예를 들어 CD-137, OX-40, 및/또는 CD40 또는 GITR 경로를 자극하고/거나 T 세포 이펙터 기능을 자극하는 효능제로 양성 면역 조절을 자극하는 요법; 항종양 T 세포의 빈도를 전신으로 증가시키는 요법; 예를 들어 CD25의 길항제 (예를 들어, 다클리주맙)를 사용하거나 생체외 항-CD25 비드 고갈에 의해 Treg, 예컨대 종양에서의 Treg를 고갈 또는 억제하는 요법; 종양에서의 억제 골수 세포의 기능에 영향을 미치는 요법; 종양 세포의 면역원성을 증진시키는 요법 (예를 들어, 안트라시클린); 유전자 변형된 세포, 예를 들어 키메라 항

원 수용체에 의해 변형된 세포 (CAR-T 요법)를 포함한 입양 T 세포 또는 NK 세포 전달; 대사 효소, 예컨대 인돌아민 디옥시게나제 (IDO), 디옥시게나제, 아르기나제 또는 산화질소 신테타제를 억제하는 요법; T 세포 무반응 또는 소진을 역전/방지하는 요법; 종양 부위에서 선천성 면역 활성화 및/또는 염증을 촉발하는 요법; 면역 자극 시토카인의 투여; 또는 면역 억제 시토카인의 차단.

[1143] 본원에 기재된 항-TIM3 항체는 양성 공동자극 수용체를 라이게이션하는 효능작용제, 억제 수용체를 통한 신호전달을 감쇠시키는 차단제, 길항제, 및 항종양 T 세포의 빈도를 전신으로 증가시키는 1종 이상의 작용제, 종양 미세환경 내에서의 별개의 면역 억제 경로를 극복하는 (예를 들어, 억제 수용체 맞물림 (예를 들어, PD-L1/PD-1 상호작용)을 차단하거나, Treg을 고갈 또는 억제하거나 (예를 들어, 항-CD25 모노클로날 항체 (예를 들어, 다클리주맙)를 사용하거나 생체외 항-CD25 비드 고갈에 의함), 대사 효소, 예컨대 IDO를 억제하거나, 또는 T 세포 무반응 또는 소진을 역전/방지하는) 작용제, 및 종양 부위에서 선천성 면역 활성화 및/또는 염증을 촉발하는 작용제 중 1종 이상과 함께 사용될 수 있다.

[1144] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는, 대상체가 BRAF V600 돌연변이 양성인 경우에, BRAF 억제제와 함께 대상체에게 투여된다.

[1145] 본원에 기재된 조합 요법에서 사용하기에 적합한 PD-1 길항제는, 비제한적으로, 리간드, 항체 (예를 들어, 모노클로날 항체 및 이중특이적 항체), 및 다가 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 융합 단백질, 예를 들어 Fc 융합 단백질, 예컨대 AMP-244이다. 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체이다.

[1146] 예시적인 항-PD-1 항체는 니볼루맙 (BMS-936558), 또는 WO 2006/121168에 기재된 항체 17D8, 2D3, 4H1, 5C4, 7D3, 5F4 및 4A11 중 1종의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 WO2012/145493에 기재된 MK-3475 (람브롤리주맙)이고; WO 2012/145493에 기재된 AMP-514; 또는 PDR001이다. 추가로 공지된 PD-1 항체 및 다른 PD-1 억제제는 WO 2009/014708, WO 03/099196, WO 2009/114335, WO 2011/066389, WO 2011/161699, WO 2012/145493, 미국 특허 번호 7,635,757 및 8,217,149, 및 미국 특허 공개 번호 2009/0317368에 기재된 것을 포함한다. WO2013/173223에 개시된 항-PD-1 항체 중 임의의 것이 또한 사용될 수 있다. 이들 항체 중 1종과 결합에 대해 경쟁하고/거나 PD-1 상의 동일한 에피토프에 결합하는 항-PD-1 항체가 또한 조합 치료에 사용될 수 있다.

[1147] 일부 실시양태에서, 조합 요법에 유용한 항-PD-L1 항체는 BMS-936559 (WO 2007/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743에서 12A4로 지칭됨), 또는 PCT 공개 WO 07/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743에 기재된 3G10, 12A4, 10A5, 5F8, 10H10, 1B12, 7H1, 11E6, 12B7 및 13G4의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항체이다. 일부 실시양태에서 항-PD-L1 항체는 MEDI4736 (또한 두르발루맙 및 항-B7-H1로 공지됨), MPDL3280A (또한 아테졸리주맙 및 RG7446으로 공지됨), MSB0010718C (또한 아벨루맙으로 공지됨; WO2013/79174) 또는 rHigM12B7이다. WO2013/173223, WO2011/066389, WO2012/145493, 미국 특허 번호 7,635,757 및 8,217,149 및 미국 공개 번호 2009/145493에 개시된 항-PD-L1 항체 중 임의의 것이 또한 사용될 수 있다. 이들 항체 중 임의의 것과 경쟁하고/거나 이와 동일한 에피토프에 결합하는 항-PD-L1 항체가 또한 조합 치료에 사용될 수 있다.

[1148] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TIM3 항체는 CTLA-4 길항제, 예를 들어 항-CTLA-4 항체와 함께 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 항체이다: 예르보이® (PCT 공개 WO 01/14424에 기재된 이필리무맙 또는 항체 10D1), 트레멜리무맙 (이전에 티실리무맙, CP-675,206), 하기 공개문헌 중 임의의 것에 기재된 모노클로날 또는 항-CTLA-4 항체: WO 98/42752; WO 00/37504; 미국 특허 번호 6,207,156; [Hurwitz et al. (1998) Pro. Natl. Acad. Sci. USA 95(17): 10067-10071; Camacho et al. (2004) J. Clin. Oncology 22(145): Abstract No. 2505 (antibody CP-675206); 및 Mokyr et al. (1998) Cancer Res. 58:5301-5304]. WO2013/173223에 개시된 항-CTLA-4 항체 중 임의의 것이 또한 사용될 수 있다.

[1149] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TIM3 항체는 LAG3 길항제와 조합되어 사용된다. 항-LAG3 항체의 예는 미국 특허 공개 번호 US2011/0150892, WO10/19570 및 WO2014/008218에 기재된 항체 25F7, 26H10, 25E3, 8B7, 11F2 또는 17E5의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-LAG-3 항체는 BMS-986016이다. 사용될 수 있는 다른 관련 기술분야 인식 항-LAG-3 항체는 US 2011/007023, WO08/132601, 및 WO09/44273에 기재된 IMP731 및 IMP-321을 포함한다. 이들 항체 중 임의의 것과 경쟁하고/거나 그의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항-LAG-3 항체가 또한 조합 치료에 사용될 수 있다.

[1150] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TIM3 항체는 CD137 (4-1BB) 효능제, 예컨대 효능작용 CD137 항체와 조합

되어 투여될 수 있다. 적합한 CD137 항체는, 예를 들어 우렐루맙 또는 PF-05082566 (WO12/32433)을 포함한다.

[1151] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 OX40 효능제, 예컨대 효능작용 OX40 항체와 조합되어 투여될 수 있다. 적합한 OX40 항체는, 예를 들어 MEDI-6383, MEDI-6469 또는 MOXR0916 (RG7888; WO06/029879)을 포함한다.

[1152] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 CD40 효능제, 예컨대 효능작용 CD40 항체와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역-종양학 작용제는 CD40 길항제, 예컨대 길항작용 CD40 항체이다. 적합한 CD40 항체는, 예를 들어 루카투무맙 (HCD122), 다세투주맙 (SGN-40), CP-870,893 또는 Chi Lob 7/4를 포함한다.

[1153] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 CD27 효능제, 예컨대 효능작용 CD27 항체와 조합되어 투여된다. 적합한 CD27 항체는, 예를 들어 바를리루맙 (CDX-1127)을 포함한다.

[1154] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 항-GITR 항체, 예를 들어 6C8의 CDR 서열을 갖는 항체, 예를 들어 WO2006/105021에 기재된 바와 같은 6C8의 CDR을 갖는 인간화 항체; WO2011/028683에 기재된 항-GITR 항체의 CDR을 포함하는 항체; JP2008278814에 기재된 항-GITR 항체의 CDR을 포함하는 항체, WO2015/031667, WO2015/187835, WO2015/184099, WO2016/054638, WO2016/057841 또는 WO2016/057846에 기재된 항-GITR 항체의 CDR을 포함하는 항체, 또는 본원에 기재되었거나 언급된 다른 항-GITR 항체와 함께 투여된다.

[1155] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 MGA271 (B7H3에 대한 것) (WO11/109400)과 조합되어 투여된다.

[1156] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 KIR 길항제, 예컨대 리릴루맙과 조합되어 투여된다.

[1157] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 IDO 길항제와 조합되어 투여된다. 적합한 IDO 길항제는, 예를 들어 INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), 인독시모드, NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237) 또는 F001287을 포함한다.

[1158] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 톨-유사 수용체 효능제, 예를 들어 TLR2/4 효능제 (예를 들어, 바실루스 칼메트-게랭); TLR7 효능제 (예를 들어, 힐토놀 또는 이미퀴모드); TLR7/8 효능제 (예를 들어, 레시퀴모드); 또는 TLR9 효능제 (예를 들어, CpG7909)와 조합되어 투여된다.

[1159] 일부 실시양태에서, 항-TIM3은 TGF-β 억제제, 예를 들어 GC1008, LY2157299, TEW7197 또는 IMC-TR1과 조합되어 투여된다.

[1160] 본원에 기재된 항-TIM3 항체 및 조합 요법은 또한 치료될 적응증 (예를 들어, 암)에 대한 그의 특정한 유용성에 대해 선택되는 다른 널리 공지된 요법과 함께 사용될 수 있다. 본원에 기재된 항-TIM3 항체의 조합은 공지된 제약상 허용되는 작용제(들)와 순차적으로 사용될 수 있다.

[1161] 예를 들어, 본원에 기재된 항-TIM3 항체 및 조합 요법은 추가의 치료, 예컨대 조사 및/또는 화학요법, 예를 들어 캄프토테신 (CPT-11), 5-플루오로우라실 (5-FU), 시스플라틴, 독소루비신, 이리노테칸, 파클리탁셀, 겜시타빈, 시스플라틴, 파클리탁셀, 카르보플라틴-파클리탁셀 (탁솔), 독소루비신, 또는 캄프토테신 + apo21/TRAIL (6X 콤보))을 사용하는 것, 1종 이상의 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조밉 또는 MG132), 1종 이상의 Bcl-2 억제제 (예를 들어, BH3I-2' (bcl-xl 억제제), 인돌아민 디옥시게나제-1 억제제 (예를 들어, INCB24360, 인독시모드, NLG-919, 또는 F001287), AT-101 (R-(-)-고시폴 유도체), ABT-263 (소분자), GX-15-070 (오바토클락스), 또는 MCL-1 (골수성 백혈병 세포 분화 단백질-1) 길항제), iAP (아폽토시스 단백질의 억제제) 길항제 (예를 들어, smac7, smac4, 소분자 smac 모방체, 합성 smac 펩티드 (문헌 [Fulda et al., Nat Med 2002;8:808-15] 참조), ISIS23722 (LY2181308), 또는 AEG-35156 (GEM-640)), HDAC (히스톤 데아세틸라제) 억제제, 항-CD20 항체 (예를 들어, 리툭시맙), 혈관신생 억제제 (예를 들어, 베바시주맙), VEGF 및 VEGFR을 표적화하는 항혈관신생제 (예를 들어, 아바스틴), 합성 트리테르페노이드 (문헌 [Hyer et al., Cancer Research 2005;65:4799-808] 참조), c-FLIP (세포성 FLICE-억제 단백질) 조정제 (예를 들어, PPARγ (퍼옥시솜 증식자-활성화 수용체 γ)의 천연 및 합성 리간드, 5809354 또는 5569100), 키나제 억제제 (예를 들어, 소라페닙), 트라스투주맙, 세툭시맙, 템시롤리무스, mTOR 억제제 예컨대 라파마이신 및 템시롤리무스, 보르테조밉, JAK2 억제제, HSP90 억제제, PI3K-AKT 저해제, 레날리도미드, GSK3P 억제제, IAP 억제제 및/또는 유전자독성 약물과 조합되어 (예를 들어, 동시에 또는 개별적으로) 사용될 수 있다.

[1162] 본원에 기재된 항-TIM3 항체 및 조합 요법은 추가로 1종 이상의 항증식 세포독성제와 조합되어 사용될 수 있다. 항증식 세포독성제로서 사용될 수 있는 화합물의 부류는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:

[1163] 알킬화제 (비제한적으로, 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠 포

함): 우라실 머스타드, 클로르메틴, 시클로포스파미드 (시톡산(CYTOXAN)®) 포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포르아민, 부술판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 및 테모졸로미드.

[1164] 항대사물 (비제한적으로, 폴산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 데아미나제 억제제 포함): 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록수리딘, 시타라빈, 6-메르캅토퓨린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 및 겜시타빈.

[1165] 항-TIM3 항체와 조합하기에 적합한 항증식제: 관련 기술분야에 공지된 다른 마이크로튜불린 안정화제 이외에, 비제한적으로, 탁산, 파클리탁셀 (파클리탁셀은 탁솔(TAXOL)™로서 상업적으로 입수가능함), 도세탁셀, 디스코데르몰리드 (DDM), 딕티오스타틴 (DCT), 펠로루시드 A, 에포틸론, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C, 에포틸론 D, 에포틸론 E, 에포틸론 F, 푸라노에포틸론 D, 데스옥시에포틸론 B1, [17]-데히드로데스옥시에포틸론 B, [18]데히드로데스옥시에포틸론 B, C12,13-시클로프로필-에포틸론 A, C6-C8 가교된 에포틸론 A, 트랜스-9,10-데히드로에포틸론 D, 시스-9,10-데히드로에포틸론 D, 16-데스메틸에포틸론 B, 에포틸론 B10, 디스코데로몰리드, 파투필론 (EPO-906), KOS-862, KOS-1584, ZK-EPO, ABJ-789, XAA296A (디스코데르몰리드), TZT-1027 (소블리도틴), ILX-651 (타시도틴 히드로클로라이드), 할리콘드린 B, 에리불린 메실레이트 (E-7389), 헤미아스텔린 (HTI-286), E-7974, 크립토피신, LY-355703, 메이탄시노이드 면역접합체 (DM-1), MKC-1, ABT-751, T1-38067, T-900607, SB-715992 (이스피네시브), SB-743921, MK-0731, STA-5312, 엘레우테로빈, 17베타-아세톡시-2-에톡시-6-옥소-B-호모-에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3-올, 시클로스트렙틴, 이소라울리말리드, 라울리말리드, 4-에피-7-데히드록시-14,16-디데메틸-(+)-디스코데르몰리드, 및 크립토틸론 1.

[1166] 본원에 기재된 항-TIM3 항체를 사용한 치료와 함께 또는 그 전에, 비정상적으로 증식하는 세포를 정지기로 만드는 것이 바람직한 경우에, 호르몬 및 스테로이드 (합성 유사체 포함), 예컨대 17a-에티닐에스트라디올, 디에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스토락톤, 메게스트롤아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸-테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 히드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 류프롤리드, 플루타미드, 토레미펜, 졸라덱스(ZOLADEX)®가 또한 환자에게 투여될 수 있다. 본원에 기재된 방법 또는 조성물을 사용하는 경우에, 임상 환경에서 종양 성장 또는 전이를 조정하는데 사용된 다른 작용제, 예컨대 항모방제가 또한 원하는 만큼 투여될 수 있다.

[1167] 일부 실시양태에서, 본원에 논의된 항-TIM3 항체 및 제2 작용제의 조합은 제약상 허용되는 담체 중 단일 조성물로서 공동으로 투여될 수 있거나, 또는 제약상 허용되는 담체 중 항-TIM3 항체 및 제2 작용제를 갖는 개별 조성물로서 공동으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체 및 제2 작용제의 조합은 순차적으로 투여될 수 있다. 2종의 작용제의 투여는, 예를 들어 30분, 60분, 90분, 120분, 3시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 3일, 5일, 7일, 또는 1주 이상 이격된 시간에 시작될 수 있거나, 또는 제2 작용제의 투여는 제1 작용제가 투여되고, 예를 들어 30분, 60분, 90분, 120분, 3시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 3일, 5일, 7일, 또는 1주 이상 후에 시작될 수 있다.

[1168] 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체 및/또는 제2 작용제와 조합될 수 있는 항신생물성 항체는 리툭산(RITUXAN)® (리툭시맙), 헤르셉틴(HERCEPTIN)® (트라스투주맙), 벡사르(BEXXAR)® (토시투모맙), 제발린(ZEVALIN)® (이브리투모맙), 캄파트(CAMPATH)® (알렘투주맙), 림포사이드(LYMPHOCIDE)® (에프라투주맙), 아바스틴(AVASTIN)® (베바시주맙) 및 타르세바(TARCEVA)® (에를로티닙) 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체와의 조합 요법에 유용한 제2 항체는 항체 약물 접합체일 수 있다.

[1169] 일부 실시양태에서, 단독 또는 또 다른 작용제와 조합된 항-TIM3 항체는 다양한 조혈계 기원의 종양을 치료하기 위해 골수 이식과 공동으로 또는 순차적으로 사용된다.

[1170] 대상체에게 항-TIM3 항체를 제2 작용제와 함께 또는 그 없이 투여하는 것을 포함하는, 면역자극제를 사용한 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)의 치료와 연관된 유해 사건을 변경하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 본원에 기재된 방법은 비-흡수성 스테로이드를 환자에게 투여함으로써, 면역자극성 치료 항체-유도된 결장염 또는 설사의 발생률을 감소시키는 방법을 제공한다. 본원에 사용된 "비-흡수성 스테로이드"는 광범위한 1차 통과 대사를 나타내어, 간에서의 대사 후 스테로이드의 생체이용률이 낮도록, 즉 약 20% 미만이도록 하는 글루코코르티코이드이다. 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 비-흡수성 스테로이드는 부데소니드이다. 부데소니드는 국부-작용 글루코코르티코스테로이드이며, 이는 경구 투여 후 주로 간에 의해 광범위하게 대사된다. 엔토코르트 이씨(ENTOCORT EC)® (아스트라-제네카(Astra-Zeneca))는 회장으로 및 결장 전체에 걸친 약물 전달을 최적화하

기 위해 개발된 부데소니드의 pH- 및 시간-의존성 경구 제제이다. 엔토코르트 이씨®는 회장 및/또는 상행 결장을 침범하는 경도 내지 중등도 크론병의 치료를 위한 것으로 미국에서 승인되어 있다. 일부 실시양태에서, 비-흡수성 스테로이드와 함께 사용되는 항-TIM3 항체는 추가로 살리실레이트와 조합될 수 있다. 살리실레이트는 5-ASA 작용제, 예컨대, 예를 들어 하기를 포함한다: 술파살라진 (아줄피딘(AZULFIDINE)®, 파마시아 & 업 존(Pharmacia & Up John))); 올살라진 (디펜툼(DIPENTUM)®, 파마시아 & 업 존); 발살라지드(콜라잘(COLAZAL)®, 살릭스 파마슈티칼스, 인크.(Salix Pharmaceuticals, Inc.)); 및 메살라민 (아사콜(ASACOL)®, 프록터 & 갬블 파마슈티칼스(Procter & Gamble Pharmaceuticals)); 펜타사(PENTASA)®, 샤이어 유에스(Shire US); 카나사(CANASA)®, 액스칸 스캔디팜, 인크.(Axcan Scandipharm, Inc.); 로와사(ROWASA)®, 솔베이(Solvay)).

[1171] 표 1.

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| 45 | 14H7/TIM3.24 VH CDR1 | DYYMS |
| 413 | 14H7/TIM3.24 VH CDR2 | YISNSGSIIYYADSVKG |
| 414 | 14H7/TIM3.24 VH CDR3 | GRIGFFDY |
| 64 | 14H7/TIM3.24 VL CDR1 | RASQSVSSSYLA |
| 66 | 14H7/TIM3.24 VL CDR2 | GASSRAT |
| 69 | 14H7/TIM3.24 VL CDR3 | QQYGSSPLT |
| 410 | 14H7/TIM3.24 VH | QVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTAFSDYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSIIYYADSVKGRFT ISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIGFFDYWGPGTLVTVSS |
| 417 | 14H7/TIM3.24 VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGPGTKVDIK |
| 45 | 23B3 VH CDR1 | DYYMS |
| 415 | 23B3 VH CDR2 | FISGSGSIIYYADSVKG |
| 416 | 23B3 VH CDR3 | DGMVRGMNFYGMDV |
| 64 | 23B3 VL CDR1 | RASQSVSSSYLA |
| 66 | 23B3 VL CDR2 | GASSRAT |
| 419 | 23B3 VL CDR3 | QQYGSSP |
| 411 | 23B3 VH | QVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIYYADSVK GRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 418 | 23B3 VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFGGGTKVEIK |
| 45 | TIM3.25 VH CDR1 | DYYMS |
| 415 | TIM3.25 VH CDR2 | FISGSGSIIYYADSVKG |
| 416 | TIM3.25 VH CDR3 | DGMVRGMNFYGMDV |
| 64 | TIM3.25 VL CDR1 | RASQSVSSSYLA |
| 66 | TIM3.25 VL CDR2 | GASSRAT |
| 68 | TIM3.25 VL CDR3 | QQYGSSPIT |
| 412 | TIM3.25 VH | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIYYADSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTTVTVSS |
| 60 | TIM3.25 VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIK |
| 1 | TIM3.5 (13A3) IgG1.1f 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 2 | 8B9 IgG1.1f 중쇄 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNSSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 3 | TIM3.6 (8C4) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGSTNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP |

[1172]

[1173]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | IgG1.1f 중쇄 | SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT<br>CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN<br>KALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN<br>YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 4 | TIM3.2 (17C3) IgG1.1f 중쇄 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFQ<br>GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 5 | 9F6 IgG1.1f 중쇄 | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIYYADSVK<br>GRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTAVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 6 | TIM3.4 (3G4) IgG1.1f 중쇄 | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGSIIYYADSVK<br>GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGP<br>SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV<br>PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI<br>SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE<br>YKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES<br>NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 7 | TIM3.9 (17C8) IgG1.1f 중쇄 | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGSIIYYADSVK<br>GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 8 | TIM3.5 (13A3) IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL<br>KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 9 | 8B9 IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNSSLKS<br>RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP<br>SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT<br>CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN<br>KALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN<br>YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 10 | TIM3.6 (8C4) IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGSTNYNPSLKS<br>RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP<br>SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT<br>CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN<br>KALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN<br>YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 11 | TIM3.2 (17C3) IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFQ<br>GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 12 | 9F6 IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIYYADSVK<br>GRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTAVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS |

[1174]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | 부재) | RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 13 | TIM3.4 (3G4) IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGSIIYYADSVK<br>GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGP<br>SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV<br>PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI<br>SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE<br>YKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES<br>NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 14 | TIM3.9 (17C8) IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGSIIYYADSVK<br>GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 15 | TIM3.5 (13A3) IgG1.3f 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL<br>KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 16 | 8B9 IgG1.3f 중쇄 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNSSLKS<br>RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP<br>SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT<br>CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN<br>KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN<br>YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 17 | TIM3.6 (8C4) IgG1.3f 중쇄 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGSTNYNPSLKS<br>RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP<br>SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT<br>CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN<br>KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN<br>YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 18 | TIM3.2 (17C3) IgG1.3f 중쇄 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFQ<br>GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 19 | 9F6 IgG1.3f 중쇄 | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIYYADSVK<br>GRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTAVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 20 | TIM3.4 (3G4) IgG1.3f 중쇄 | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGSIIYYADSVK<br>GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGP<br>SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV<br>PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI<br>SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE<br>YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES<br>NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 21 | TIM3.9 (17C8) IgG1.3f 중쇄 | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGSIIYYADSVK<br>GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN |

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 22 | TIM3.5 (13A3) IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* | |
| 23 | 8B9 IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNSSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 24 | TIM3.6 (8C4) IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGSTNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 25 | TIM3.2 (17C3) IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 26 | 9F6 IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIYYADSVK GRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTAVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 27 | TIM3.4 (3G4) IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGSIIYYADSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 28 | TIM3.9 (17C8) IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGSIIYYADSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 72 | TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 73 | TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYSPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |

[1175]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| 74 | TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYAPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 75 | TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 76 | TIM3.14 (13A3) IgG1.1f (P102V) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 77 | TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 78 | TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 79 | TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/P102Y) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 349 | TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/D101E) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 80 | TIM3.8 (8B9) IgG1.1f (S61P) 중쇄 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 81 | TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T) 중쇄 | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIYYADSVK GRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 388 | TIM3.24/14H7 | QVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTAFSDYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSIIYYADSVKGRFT ISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIGFFDYWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS |

[1176]

[1177]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | IgG1.1f 중쇄 | TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 396 | 23B3 IgG1.1f 중쇄 | QVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIYYADSVK GRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 402 | TIM3.25 (23B3) IgG1.1f (G6E, D79Y) 중쇄 | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIYYADSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 82 | TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 83 | TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYSPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 84 | TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYAPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 85 | TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 86 | TIM3.14 (13A3) IgG1.1f (P102V) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 87 | TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 88 | TIM3.16 (13A3) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP |

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | IgG1.1f (P102L) 중쇄 (C-말단 K 부재) | SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 89 | TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/P102Y) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 350 | TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/D101E) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 90 | TIM3.8 (8B9) IgG1.1f (S61P) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 91 | TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIYYADSVK GRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 389 | TIM3.24/14H7 IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTAFSDYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSIIYYADSVKGRFT ISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIGFFDYWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 397 | 23B3 IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIYYADSVK GRFTISRDNAKNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 403 | TIM3.25 (23B3) IgG1.1f (G6E, D79Y) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIYYADSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 92 | TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN |

[1178]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 93 | TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYSPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 94 | TIM3.12 (13A3) IgG1.3f (N60A) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYAPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 95 | TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 96 | TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 97 | TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 98 | TIM3.16 (13A3) IgG1.3f (P102L) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 99 | TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/P102Y) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 351 | TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E) 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 100 | TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P) 중쇄 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |

[1179]

[1180]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| 101 | TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T) 중쇄 | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIYYADSVK<br>GRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 390 | TIM3.24/14H7 IgG1.3f 중쇄 | QVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTAFSDYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSIIYYADSVKGRFT<br>ISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIGFFDYWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS<br>TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV<br>DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT<br>PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 398 | 23B3 IgG1.3f 중쇄 | QVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIYYADSVK<br>GRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 404 | TIM3.25 (23B3) IgG1.3f (G6E, D79Y) 중쇄 | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIYYADSVK<br>GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* |
| 102 | TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSL<br>KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 103 | TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYSPSL<br>KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 104 | TIM3.12 (13A3) IgG1.3f (N60A) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYAPSL<br>KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 105 | TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL<br>KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 106 | TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL<br>KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQGTLVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP<br>SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS<br>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| 107 | TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 108 | TIM3.16 (13A3) IgG1.3f (P102L) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 109 | TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/P102Y) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 352 | TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 110 | TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 111 | TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T) 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIYYADSVK GRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 391 | TIM3.24/14H7 IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTAFSDYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSIIYYADSVKGRFT ISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIGFFDYWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 399 | 23B3 IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIYYADSVK GRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 405 | TIM3.25 (23B3) IgG1.1f (G6E, | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIYYADSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS |

[1181]

[1182]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | D79Y) 중쇄 (C-말단 K 부재) | RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG* |
| 29 | TIM3.5 (13A3), TIM3.2 (17C3), TIM3.4 (3G4), TIM3.25/23B3 (VK1) IgG1 경쇄 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* |
| 30 | 8B9, TIM3.6 (8C4), TIM3.9 (17C8) IgG1 경쇄 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* |
| 32 | 9F6 VK1 IgG1 경쇄 | AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC* |
| 33 | 9F6 VK2 IgG1 경쇄 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC* |
| 31 | 9F6 VK3 IgG1 경쇄 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* |
| 408 | TIM3.24/14H7 IgG1 경쇄 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* |
| 409 | 23B3 IgG1 경쇄 (VK2) | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 451 | TIM3.20 IgG1f 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSGSPYYNPSL RSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 452 | TIM3.20 IgG1.3f 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSGSPYYNPSL RSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 454 | TIM3.21 IgG1f 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSGSPYYNPSL RSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |

[1183]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| 455 | TIM3.21 IgG1.3f 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSGSPYYNPSL<br>RSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSV<br>FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS<br>SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG<br>QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 457 | TIM3.22 IgG1f 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSGSPYYNPSL<br>RSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSV<br>FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS<br>SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG<br>QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 458 | TIM3.22 IgG1.3f 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSGSPYYNPSL<br>RSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSV<br>FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS<br>SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG<br>QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 459 | TIM3.23 IgG1f 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSGSPYYNPSL<br>RSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSV<br>FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS<br>SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG<br>QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 460 | TIM3.23 IgG1.3f 중쇄 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSGSPYYNPSL<br>RSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSV<br>FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS<br>SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG<br>QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 461 | TIM3.20 IgG1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSGSPYYNPSL<br>RSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSV<br>FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS<br>SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG<br>QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG |
| 462 | TIM3.20 IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSGSPYYNPSL<br>RSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSV<br>FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS<br>SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG<br>QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG |
| 463 | TIM3.21 IgG1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSGSPYYNPSL<br>RSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSV<br>FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS<br>SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG<br>QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG |
| 464 | TIM3.21 IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSGSPYYNPSL<br>RSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSV<br>FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS<br>SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG<br>QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG |
| 465 | TIM3.22 IgG1 f | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSGSPYYNPSL<br>RSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSV |

[1184]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | 중쇄 (C-말단 K 부재) | FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS<br>SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG<br>QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG |
| 466 | TIM3.22 IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSGSPYYNPSL<br>RSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSV<br>FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS<br>SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG<br>QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG |
| 467 | TIM3.23 IgG1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSGSPYYNPSL<br>RSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSV<br>FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS<br>SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG<br>QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG |
| 468 | TIM3.23 IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSTNYYWDWIRQPPGKGLEWIGSMYYSGSPYYNPSL<br>RSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHGGWTTVTWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSV<br>FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS<br>SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG<br>QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG |
| 134 | TIM3.5 (13A3) IgG1.1f 중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 135 | 8B9 IgG1.1f 중쇄 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGG<br>GACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATTCCTCCCTCAAGAGT<br>CGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGC<br>TGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCC<br>AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC<br>TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA<br>ACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC<br>TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC<br>CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC<br>CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGT<br>CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA<br>TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT<br>GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA<br>GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC<br>AAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA<br>GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG<br>TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC |

[1185]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGT<br>GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA<br>ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 136 | TIM3.6 (8C4)<br>IgG1.1f 중쇄 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGG<br>GACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGT<br>CGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGC<br>AGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC<br>AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC<br>TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA<br>ACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC<br>TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC<br>CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC<br>CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGT<br>CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA<br>TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT<br>GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA<br>GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC<br>AAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA<br>GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG<br>TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC<br>TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGT<br>GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA<br>ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 137 | TIM3.2 (17C3)<br>IgG1.1f 중쇄 | CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTG<br>CAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG<br>GGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGTGATAGCATAATCTACGCACAGAAGTTCCAG<br>GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG<br>ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 138 | 9F6 IgG1.1f<br>중쇄 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA |

[1186]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 139 | TIM3.4 (3G4) IgG1.1f 중쇄 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACT<br>ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCA<br>TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT<br>GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCG<br>TGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG<br>CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAA<br>GGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCAC<br>CTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC<br>TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT<br>CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACA<br>ACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG<br>TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA<br>AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC<br>AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC<br>AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT<br>CCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG<br>TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 140 | TIM3.9 (17C8) IgG1.1f 중쇄 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 141 | TIM3.5 (13A3) IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 142 | 8B9 IgG1.1f | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG |

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | 중쇄 (C-말단 K 부재) | CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGG<br>GACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATTCCTCCCTCAAGAGT<br>CGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGC<br>TGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCC<br>AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC<br>TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA<br>ACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC<br>TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC<br>CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC<br>CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGT<br>CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA<br>TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT<br>GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA<br>GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC<br>AAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA<br>GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG<br>TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC<br>TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGT<br>GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA<br>ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 143 | TIM3.6 (8C4) IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGG<br>GACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGT<br>CGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGC<br>AGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC<br>AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC<br>TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA<br>ACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC<br>TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC<br>CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC<br>CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGT<br>CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA<br>TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT<br>GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA<br>GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC<br>AAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA<br>GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG<br>TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC<br>TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGT<br>GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA<br>ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 144 | TIM3.2 (17C3) IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTG<br>CAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG<br>GGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGTGATAGCATAATCTACGCACAGAAGTTCCAG<br>GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG<br>ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 145 | 9F6 IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG |

[1187]

[1188]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | 부재) | GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 146 | TIM3.4 (3G4)<br>IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACT<br>ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCA<br>TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT<br>GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCG<br>TGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG<br>CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAA<br>GGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCAC<br>CTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC<br>TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT<br>CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACA<br>ACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG<br>TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA<br>AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC<br>AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC<br>AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT<br>CCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG<br>TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 147 | TIM3.9 (17C8)<br>IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 148 | TIM3.5 (13A3)<br>IgG1.3f 중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT |

[1189]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | GGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 149 | 8B9 IgG1.3f<br>중쇄 | AGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGC<br>ACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGG<br>ACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATTCCTCCCTCAAGAGTC<br>GAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCT<br>GCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCA<br>AGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT<br>CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA<br>CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT<br>ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCC<br>AGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC<br>AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTC<br>AGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT<br>GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG<br>GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAG<br>CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA<br>AAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG<br>GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT<br>CAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT<br>ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTG<br>GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA<br>CCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 150 | TIM3.6 (8C4)<br>IgG1.3f 중쇄 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGG<br>GACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGT<br>CGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGC<br>AGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC<br>AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC<br>TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA<br>ACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC<br>TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC<br>CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC<br>CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGT<br>CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA<br>TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT<br>GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA<br>GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC<br>AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA<br>GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG<br>TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC<br>TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGT<br>GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA<br>ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 151 | TIM3.2 (17C3)<br>IgG1.3f 중쇄 | CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTG<br>CAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG<br>GGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGTGATAGCATAATCTACGCACAGAAGTTCCAG<br>GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG<br>ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT |

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 152 | 9F6 IgG1.3f<br>중쇄 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 153 | TIM3.4 (3G4)<br>IgG1.3f 중쇄 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACT<br>ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCA<br>TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT<br>GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCG<br>TGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG<br>CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAA<br>GGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCAC<br>CTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC<br>TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT<br>CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACA<br>ACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG<br>TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA<br>AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC<br>AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC<br>AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT<br>CCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG<br>TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 154 | TIM3.9 (17C8)<br>IgG1.3f 중쇄 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC |

[1190]

[1191]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 155 | TIM3.5 (13A3) IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 156 | 8B9 IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | AGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGC<br>ACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGG<br>ACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATTCCTCCCTCAAGAGTC<br>GAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCT<br>GCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCA<br>AGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT<br>CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA<br>CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT<br>ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCC<br>AGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC<br>AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTC<br>AGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT<br>GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG<br>GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAG<br>CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA<br>AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG<br>GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT<br>CAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT<br>ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTG<br>GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA<br>CCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 157 | TIM3.6 (8C4) IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGG<br>GACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGT<br>CGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGC<br>AGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC<br>AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC<br>TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA<br>ACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC<br>TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC<br>CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC<br>CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGT |

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA<br>TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT<br>GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA<br>GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC<br>AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA<br>GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG<br>TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC<br>TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGT<br>GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA<br>ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 158 | TIM3.2 (17C3) IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTG<br>CAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG<br>GGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGTGATAGCATAATCTACGCACAGAAGTTCCAG<br>GGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG<br>ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 159 | 9F6 IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 160 | TIM3.4 (3G4) IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACT<br>ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCA<br>TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT<br>GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCG<br>TGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG<br>CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAA<br>GGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCAC<br>CTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC<br>TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT |

[1192]

[1193]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACA<br>ACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG<br>TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA<br>AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC<br>AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC<br>AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT<br>CCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG<br>TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 161 | TIM3.9 (17C8) IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 205 | TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q) 중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 206 | TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S) 중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACTCACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC |

[1194]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 207 | TIM3.12 (13A3)<br>IgG1.1f (N60A)<br>중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACGCACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 208 | TIM3.13 (13A3)<br>IgG1.1f (D101E)<br>중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 209 | TIM3.14 (13A3)<br>IgG1.1f (P102V)<br>중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG |

[1195]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 210 | TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y) 중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 211 | TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L) 중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 212 | TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/P102Y) 중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT |

[1196]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 355 | TIM3.18 (13A3)<br>IgG1.1f<br>(N60Q/D101E)<br>중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 213 | TIM3.8 (8B9)<br>IgG1.1f (S61P)<br>중쇄 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGG<br>GACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATCCCTCCCTCAAGAGT<br>CGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGC<br>TGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCC<br>AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC<br>TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA<br>ACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC<br>TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC<br>CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC<br>CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGT<br>CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA<br>TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT<br>GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA<br>GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC<br>AAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA<br>GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG<br>TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC<br>TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGT<br>GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA<br>ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 214 | TIM3.7 (9F6)<br>IgG1.1f (A108T)<br>중쇄 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| 430 | TIM3.24/14H7 IgG1.1f 중쇄 | CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TACAGCCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGT<br>TATCATACATTAGTAATAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACC<br>ATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCAGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC<br>GGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGCGAATTGGTTTTTTTTGACTACTGGGGCCCGGGAACCCTGG<br>TCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGC<br>ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT<br>GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG<br>GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC<br>TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA<br>CAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCT<br>TCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG<br>GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA<br>TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG<br>TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA<br>AGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT<br>GCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT<br>ATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACG<br>CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG<br>GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC<br>AGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 434 | 23B3 IgG1.1f 중쇄 | CAGGTGCAGCTGGTGGGATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 438 | TIM3.25 (23B3) IgG1.1f (G6E, D79Y) 중쇄 | CAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 215 | TIM3.10 (13A3) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG |

[1197]

[1198]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | IgG1.1f (N60Q) 중쇄 (C-말단 K 부재) | GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 216 | TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACTCACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 217 | TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACGCACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 218 | TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT |

[1199]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | 중쇄 (C-말단 K 부재) | GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 219 | TIM3.14 (13A3) IgG1.1f (P102V) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 220 | TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 221 | TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L) 중쇄 (C-말단 K | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG |

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | 부재) | GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 222 | TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/P102Y) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 356 | TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/D101E) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 223 | TIM3.8 (8B9) IgG1.1f (S61P) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGG<br>GACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATCCCTCCCTCAAGAGT<br>CGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGC<br>TGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCC<br>AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC<br>TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA<br>ACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC |

[1200]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC<br>CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC<br>CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGT<br>CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA<br>TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT<br>GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA<br>GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC<br>AAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA<br>GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG<br>TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC<br>TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGT<br>GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA<br>ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 224 | TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 431 | TIM3.24/14H7 IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TACAGCCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGT<br>TATCATACATTAGTAATAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACC<br>ATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCAGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC<br>GGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGCGAATTGGTTTTTTTTGACTACTGGGGCCCGGGAACCCTGG<br>TCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGC<br>ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT<br>GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG<br>GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC<br>TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA<br>CAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCT<br>TCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG<br>GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA<br>TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG<br>TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA<br>AGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT<br>GCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT<br>ATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACG<br>CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG<br>GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC<br>AGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 435 | 23B3 IgG1.1f 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCAGCTGGTGGGATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT |

[1201]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 439 | TIM3.25 (23B3) IgG1.1f (G6E, D79Y) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 225 | TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q) 중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 226 | TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S) 중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACTCACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC |

[1202]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 227 | TIM3.12 (13A3)<br>IgG1.3f (N60A)<br>중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACGCACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 228 | TIM3.13 (13A3)<br>IgG1.3f (D101E)<br>중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 229 | TIM3.14 (13A3)<br>IgG1.3f (P102V)<br>중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA |

[1203]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 230 | TIM3.15 (13A3)<br>IgG1.3f (P102Y)<br>중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 231 | TIM3.16 (13A3)<br>IgG1.3f (P102L)<br>중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 232 | TIM3.17 (13A3)<br>IgG1.3f<br>(N60Q/P102Y)<br>중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG |

[1204]

[1205]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 357 | TIM3.18 (13A3)<br>IgG1.3f<br>(N60Q/D101E)<br>중쇄 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 233 | TIM3.8 (8B9)<br>IgG1.3f (S61P)<br>중쇄 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGG<br>GACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATCCCTCCCTCAAGAGT<br>CGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGC<br>TGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCC<br>AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC<br>TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA<br>ACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC<br>TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC<br>CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC<br>CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGT<br>CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA<br>TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT<br>GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA<br>GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC<br>AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA<br>GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG<br>TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC<br>TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGT<br>GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA<br>ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 234 | TIM3.7 (9F6)<br>IgG1.3f (A108T)<br>중쇄 | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT |

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 432 | TIM3.24/14H7 IgG1.3f 중쇄 | CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TACAGCCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGT<br>TATCATACATTAGTAATAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACC<br>ATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCAGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC<br>GGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGCGAATTGGTTTTTTTGACTACTGGGGCCCGGGAACCCTGG<br>TCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGC<br>ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT<br>GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG<br>GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC<br>TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA<br>CAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCT<br>TCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG<br>GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA<br>TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG<br>TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA<br>GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT<br>GCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT<br>ATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACG<br>CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG<br>GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC<br>AGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 436 | 23B3 IgG1.3f 중쇄 | CAGGTGCAGCTGGTGGGATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 440 | TIM3.25 (23B3) IgG1.3f (G6E, D79Y) 중쇄 | CAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA |

[1206]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA |
| 235 | TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 236 | TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACTCACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 237 | TIM3.12 (13A3) IgG1.3f (N60A) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACGCACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 238 | TIM3.13 (13A3) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG |

[1207]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | IgG1.3f (D101E) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 239 | TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 240 | TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 241 | TIM3.16 (13A3) IgG1.3f (P102L) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTC |

[1208]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | 중쇄 (C-말단 K 부재) | AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACCTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 242 | TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/P102Y) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 358 | TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT<br>GGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 374 | TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E) | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATTCGCCAGCCCCCAG<br>GGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACCAACCGTCCCTC<br>AAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT<br>GACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACT |

[1209]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | (T168C) 중쇄 (C-말단 K 부재) | GGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 243 | TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG<br>CACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGG<br>GACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATCCCTCCCTCAAGAGT<br>CGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGC<br>TGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCC<br>AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC<br>TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA<br>ACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC<br>TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC<br>CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC<br>CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGT<br>CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA<br>TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT<br>GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA<br>GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC<br>AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA<br>GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG<br>TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC<br>TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGT<br>GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA<br>ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 244 | TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 433 | TIM3.24/14H7 IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TACAGCCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGT<br>TATCATACATTAGTAATAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACC<br>ATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCAGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC<br>GGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGCGAATTGGTTTTTTTGACTACTGGGGCCCGGGAACCCTGG<br>TCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGC<br>ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT |

[1210]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG<br>GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC<br>TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA<br>CAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCT<br>TCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG<br>GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA<br>TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG<br>TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA<br>GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT<br>GCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT<br>ATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACG<br>CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG<br>GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC<br>AGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 437 | 23B3 IgG1.3f 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCAGCTGGTGGGATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 441 | TIM3.25 (23B3) IgG1.3f (G6E, D79Y) 중쇄 (C-말단 K 부재) | CAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTG<br>TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG<br>GGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG<br>GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG<br>AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACG<br>GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG<br>GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT<br>CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC<br>ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC<br>TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT<br>GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG<br>AAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC<br>CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA<br>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA<br>GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG<br>GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG<br>TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT<br>GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br>CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br>TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA |
| 162 | TIM3.5 (13A3), TIM3.2 (17C3), TIM3.4 (3G4), TIM3.25 IgG1 경쇄 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTC<br>CTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGG<br>CTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTA<br>TTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAAC<br>GTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACT<br>GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGA<br>TAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT<br>ACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC |

[1211]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG |
| 163 | 8B9, TIM3.6 (8C4), TIM3.9 (17C8) IgG1 경쇄 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTC<br>CTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGG<br>CTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTA<br>TTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC<br>GTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACT<br>GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGA<br>TAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT<br>ACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC<br>GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG |
| 165 | 9F6 VK1 IgG1 경쇄 | GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAC<br>TTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTC<br>CTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGT<br>GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTA<br>CTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTA<br>CGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCC<br>TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA<br>CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACA<br>GCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA<br>GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG |
| 166 | 9F6 VK2 IgG1 경쇄 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTC<br>CTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGG<br>CTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTA<br>TTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTA<br>CGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCC<br>TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA<br>CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACA<br>GCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA<br>GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG |
| 164 | 9F6 VK3 IgG1 경쇄 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTC<br>CTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGG<br>CTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTA<br>TTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC<br>GTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACT<br>GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGA<br>TAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT<br>ACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC<br>GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG |
| 442 | TIM3.24 (14H7) IgG1 경쇄 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTC<br>CTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGG<br>CTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTA<br>TTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC<br>GAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACT<br>GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGA<br>TAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT<br>ACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC<br>GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT |
| 443 | 23B3 IgG1 경쇄 (VK1) | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTC<br>CTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGG<br>CTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTA<br>TTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAAC<br>GAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACT<br>GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGA<br>TAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT<br>ACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC<br>GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT |
| 444 | 23B3 IgG1 경쇄 (VK2) | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTC<br>CTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGG<br>CTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGC<br>AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTA |

[1212]

| SEQ ID | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | TTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACTG<br>TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCT<br>GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC<br>CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCC<br>TCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC<br>ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT |

[1213]

[1214] 본 개시내용의 실시는 달리 나타내지 않는 한, 관련 기술분야의 통상의 기술 내인 세포 생물학, 세포 배양, 분자 생물학, 트랜스제닉 생물학, 미생물학, 재조합 DNA 및 면역학의 통상적인 기술을 사용할 것이다. 이러한 기술은 문헌에 상세하게 설명되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Sambrook et al., ed. (1989) Molecular Cloning A Laboratory Manual (2nd ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press); Sambrook et al., ed. (1992) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (Cold Springs Harbor Laboratory, NY); D. N. Glover ed., (1985) DNA Cloning, Volumes I and II; Gait, ed. (1984) Oligonucleotide Synthesis; 미국 특허 번호 4,683,195 (Mullis et al.); Hames and Higgins, eds. (1984) Nucleic Acid Hybridization; Hames and Higgins, eds. (1984) Transcription And Translation; Freshney (1987) Culture Of Animal Cells (Alan R. Liss, Inc.);

Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press) (1986); Perbal (1984) A Practical Guide To Molecular Cloning; the treatise, Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N.Y.); Miller and Calos eds. (1987) Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells, (Cold Spring Harbor Laboratory); Wu et al., eds., Methods In Enzymology, Vols. 154 and 155; Mayer and Walker, eds. (1987) Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Academic Press, London); Weir and Blackwell, eds., (1986) Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV; Manipulating the Mouse Embryo, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1986); ); Crooks, Antisense drug Technology: Principles, strategies and applications, 2nd Ed. CRC Press (2007) 및 Ausubel et al. (1989) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley and Sons, Baltimore, Md.)]을 참조한다.

[1215] 상기 인용된 모든 참고문헌, 뿐만 아니라 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1216] 하기 실시예는 예시로서 및 제한 없이 제공된다.

[1217] 실시예

[1218] 실시예 1: 인간 항-TIM3 항체의 확인

[1219] 인간 IgG 트랜스제닉 (KM) 마우스를 인간 TIM3으로 형질감염된 HEK-293 인간 세포의 형질 막 분획에 의해 면역화하였다. 모든 면역화된 마우스로부터의 림프절 세포를 SP2/0 융합 파트너에 융합시켰다. 하이브리도마 상청액을 먼저 고처리량 검정을 사용하여 인간 IgG 항체의 존재에 대해 스크리닝하였다. 이어서, 항원 특이성을 인간 TIM3 형질감염된 세포 상에서 FACS 결합에 의해 결정하였다. 간략하게, 47회의 융합을 수행하였고, 3935개의 IgG 양성 클론을 확인하였으며, 이들 중 448개는 ELISA에 의해 hTIM3에 대해 양성인 것으로 확인하였고, 이들 중 126개는 FACS에 의해 hTIM3에 대해 양성인 것으로 발견하였다. 이들 중, 117개의 클론 (또는 항체)을 하기를 포함한 다양한 방법에 의해 추가로 분석하였다: (1) 비아코어에 의해 수행된 에피토프 비닝; (2) $EC_{50}$을 결정하기 위한 TIM3-형질감염된 세포주 (293-TIM3)에 대한 TIM3 결합; (3) Th1 검정 (하기 추가로 기재된 바와 같음); 및 (4) TIL 검정 (하기 추가로 기재된 바와 같음). 117개 중, 완전 인간 항-인간 TIM3 항체를 발현하는 다음 9개의 하이브리도마를 바람직한 특징을 갖는 것으로서 선택하였다: 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 17C8, 14H7 및 23B3. 이들 하이브리도마에 의해 생산된 항체의 가변 도메인의 아미노산 서열 및 그를 코딩하는 뉴클레오티드 서열은 도 1a-9d에 제공되고, CDR, 가변 영역 및 중쇄 및 경쇄 뿐만 아니라 그의 이소형의 서열식별번호는 도 16에 제공된다 (하이브리도마 명칭이 있는 열 참조). 하이브리도마 및 그에 의해 분비된 항체는 동일한 명칭을 갖는다 (예를 들어, 13A3).

[1220] 항체 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 17C8, 14H7 및 23B3의 CDR 및/또는 가변 도메인을 포함하는 항체를 또한 숙주 세포에서 재조합적으로 발현시켰다. 달리 명시되지 않는 한, 23B3 및 그의 변이체 (예를 들어, TIM3.25)에 대한 경쇄로서 VK1을 사용하였다. 재조합 항체는 본원에서 명칭 "TIM3.2" 내지 "TIM3.18", "TIM3.20", "TIM3.21", "TIM3.22", "TIM3.23", "TIM3.24" 및 "TIM3.25"로 지칭된다. 명칭 "TIM3.2" 내지 "TIM3.18", "TIM3.20", "TIM3.21", "TIM3.22", "TIM3.23", "TIM3.24" 및 "TIM3.25"에 의한 이들 재조합 항체 중 임의의 것을 언급할 때, 어떠한 특정 불변 영역도 언급되지 않으며, 즉 항체 TIM3.2 내지 TIM3.18, TIM3.20, TIM3.21, TIM3.22, TIM3.23, TIM3.24 및 TIM3.25는 임의의 목적하는 불변 영역, 예를 들어 도 16에 제시된 것을 가질 수 있다.

[1221] 치환 L234A, L235E, G237A, A330S 및 P331S를 포함하는 무이펙터 IgG1 불변 영역 (동종이형 "f") ("IgG1.1f") 및 치환 L234A, L235E, G237A를 포함하며, 즉 단지 A330S 및 P331S 치환을 갖지 않는다는 점에서만 IgG1.1f와 상이한 무이펙터 IgG1 불변 영역 (동종이형 "f")인 IgG1.3f의 맥락에서 CDR 및 가변 도메인을 발현시켰다. 또한, IgG4, 예를 들어 IgG4P (즉, "S228P" 치환을 갖는 IgG4)의 맥락에서 CDR 및 가변 영역을 사용할 수 있다. 이들 항체의 특정 CDR 및 프레임워크 영역을 또한 돌연변이시켰다. 구체적으로, 13A3 및 8B9의 VH CDR2, 13A3의 VH CDR3, 9F6의 VH FR4, 및 23B3의 VH FR1 및 FR3을 돌연변이시켰다. 생산되었거나 또는 제조될 수 있는 항체의 목록은 도 16, 표 1 및 서열 목록에 제공된다. 재조합적으로 발현된 항체는 하기 실시예에 기재된 것, 뿐만 아니라 IgG1.1f 항체로서 발현된 항체 3G4, 8C4, 9F6, 8B9, 17C8을 포함한다.

[1222] 항체 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 17C8, 14H7 및 23B3의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 서열 정렬은 각각 도 10a 및 11a에 제공된다. VH 및 VL 영역 서열 명칭은 각각 도 10b 및 11b에 제공된다. 야생형 및 돌연변이된 13A3 중쇄의 서열 정렬은 도 12에 제공된다. 야생형 및 돌연변이된 9F6 중쇄의 서열 정렬은 도 13에 제공된다. 야생형 및 돌연변이된 8B9 중쇄의 서열 정렬은 도 14에 제공된다. 야생형 및 돌연변이된 23B3 중쇄의 서열 정

렬은 도 15에 제공된다.

[1223] 실시예 2: 인간 항-TIM3 항체의 특징화

[1224] 선택된 항-TIM3 항체를 유동 세포측정법을 사용하여 TIM3-발현 세포에의 결합에 대해 검정하였다. 도 17a 및 17b에 제시된 바와 같이, 항-TIM3 항체 13A3, 17C3, 17C8, 3G4, 8B9 및 9F6은 인간 TIM3 (도 17a) 및 항-CD3/항-CD28-활성화된 인간 T 세포 (도 17b)로 형질감염된 CHO 세포 둘 다에 유사한 친화도로 결합할 수 있었다. 항-TIM3 항체 8C4는 또한 활성화된 인간 T 세포에 결합하였다 (도 17b). 유사하게, 항-TIM3 항체 14H7 및 23B3은 또한 활성화된 인간 T 세포에 결합할 수 있었다 (도 18).

[1225] 항-TIM3 항체를 또한 CHO 세포에서 형질감염된 시노 TIM3에 결합하는 그의 능력에 대해 시험하였다. 도 19a에 제시된 바와 같이, 항-TIM3 항체 13A3, 17C3 및 3G4는 시노 TIM3에 결합할 수 있는 반면, 항체 9F6, 8B9 및 17C8은 결합할 수 없었다. 시노 TIM3에 결합한 이들 3종의 항체 중, 13A3 항체가 가장 강한 친화도로 (제공된 $EC_{50}$ 값에 기초하여) 결합하였다. 도 20에 제시된 바와 같이, 항-TIM3 항체 14H7 및 23B3은 인간 또는 시노 TIM3으로 형질감염된 CHO 세포에 결합할 수 있었다.

[1226] 항-TIM3 항체가 활성화된 시노 $CD8^+$ T 세포에 결합하는지 여부를 평가하기 위해, 시노 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 플레이트-결합된 항-CD3 및 가용성 항-CD28로 4일 동안 자극하였다. 이어서, 관련 항-TIM3 항체를 배양물에 첨가하고, 활성화된 시노 T 세포에 대한 결합을 유동 세포측정법을 사용하여 분석하였다. 여러 항-TIM3 항체가 CHO 세포 상에서 발현된 시노 TIM3에 결합할 수 있었지만 (상기 기재된 바와 같음), 13A3, 14H7 및 23B3 항체는 활성화된 시노 T 세포와 반응성인 유일한 항-TIM3 항체였다 (도 19b 및 19c).

[1227] 실시예 3: 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정된 바와 같은 인간 및 시노 TIM3에 대한 항-TIM3 항체의 결합 친화도

[1228] 인간 및 시노 TIM3에 대한 항-TIM3 13A3 Fab 단편의 동역학 및 친화도를 하기 추가로 기재된 바와 같이, 0.05% (v/v) 트윈-20에 의해 보충된 PBS pH 7.4 중에서 37℃에서 비아코어 T200 기기 상에서 결정하였다. 사용된 인간 TIM3 단백질은 마우스 Fc에 연결된 인간 TIM3의 세포외 도메인 (ECD)으로 이루어졌으며, 그에 의해 이량체 hTIM3 ECD-Fc 단백질 ("hTIM3-mFc")이 형성된다. 이 융합 단백질을 안정하게 형질감염된 CHO 세포로부터 발현시키고, 단백질 A 친화도에 이어서 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 배지로부터 정제해내었다. 사용된 재조합 시노몰구스 TIM3 단백질은 시노몰구스 TIM3의 세포외 도메인에 이어서 링커 및 친화성 태그로 이루어졌으며, 그에 의해 단량체 시노TIM3 ECD 단백질 ("시노 TIM3-MycHisAvi")이 형성된다. 이 융합 단백질을 일시적으로 형질감염된 Expi293 세포 (라이프 테크(Life Tech))로부터 발현시키고, 단백질을 배지로부터 단리하고, 친화성 태그 (6x His)에 이어서 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 정제해내었다.

[1229] hTIM3-mFc의 아미노산 서열은 하기와 같았다:

[1230] SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLT
IENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDI
NLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIGASVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCV
VVAISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTIS
KTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNV
QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK (SEQ ID NO: 375)

[1231] 시노TIM3-MycHisAvi의 아미노산 서열은 하기와 같았다:

[1232] SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLT
IENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKSPGGGSGGGSEQKLISEEDLGHHHHHHGLNDIFEAQKI
EWHE (SEQ ID NO: 376)

[1233] 히스티딘 테일에 연결된 13A3 및 TIM3.18.IgG1.3의 Fab를 사용하였다. 13A3 중쇄 (HC) Fab 6xHis의 아미노산 서열은 하기와 같았다:

[1234] QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDT
SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS
CGGHHHHHH (SEQ ID NO: 365)

[1235] 13A3 중쇄 (HC) N60Q D101E Fab 6xHis의 아미노산 서열은 하기와 같았다:

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDT
SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS

[1236] CGGHHHHHH (SEQ ID NO: 366)

[1237] 재조합 13A3 및 TIM3.18.IgG1.3 Fab를 Expi293 (라이프 테크)의 일시적 형질감염을 사용하여 제조하였다. 발현된 Fab는 중쇄 가변 영역에 이어서 hIgG1의 CH1 및 경쇄 가변 영역에 이어서 h카파의 CL 도메인을 포함하였다. 발현된 Fab를 배지 내로 분비시키고, 친화성 태그 (6x His)를 사용하여 정제하였다.

[1238] 항-마우스 항체 포획 칩을 마우스 항체에 대한 비아코어 포획 키트 (카탈로그 #BR-1008-38)를 사용하여 비아코어 CM4 시리즈 S 칩 (지이 헬스케어 라이프 사이언시스(GE Healthcare Life Sciences) 카탈로그 #BR-1005-34) 상에서 제조하였다. 인간 TIM3-마우스 Fc 융합 단백질을 2개의 상이한 표면 밀도로 유동 셀 2 및 3 상에서 포획하였다. 시노 TIM3-마우스 Fc 융합 단백질을 유동 셀 4 상에서 포획하였다. 유동 셀 1 (블랭크 포획 표면)은 참조로서의 역할을 하였다. 재조합적으로 발현된, His-태그부착된 항체 Fab 단편을 1.0 μM 최고 농도 및 4.1 nM 최저 농도를 갖는 3-배, 6-원 연속 희석물로 모든 표면 상에서 분석물로서 유동시켰다. 생성된 센소그램을 이중-참조하고 (유동 셀 1 및 완충제 블랭크 사용), 질량 수송으로 1:1 랭뮤어 결합 모델에 피팅시켰다. 유동 셀 2 및 3으로부터의 데이터를 전반적으로 피팅시켰다.

[1239] 복합체 형성률 ($K_a$) 및 해리율 ($K_D$) 뿐만 아니라 전체 해리 상수 ($K_D$)가 표 2에 제공된다.

[1240] 표 2: 인간 및 시노 TIM3 단백질에 대한 항-TIM3 항체 13A3 및 TIM3.18.IgG1.3의 결합의 동역학 및 친화도

[1241]

| 리간드 | 분석물 | ka (1/Ms) | kd (1/s) | $K_D$ (nM) |
|---|---|---|---|---|
| 인간 TIM3 | hTIM3Fc/13A3 Fab | $3.2 \times 10^{6}$ | $6.9 \times 10^{-3}$ | 2.2 |
| 시노 TIM3 | 시노TIM3Fc/13A3 Fab | $2.4 \times 10^{6}$ | $5.3 \times 10^{-2}$ | 22 |
| 인간 TIM3 | hTIM3Fc/TIM3.18 Fab | $3.2 \times 10^{6}$ | $5 \times 10^{-3}$ | 1.6 |
| 시노 TIM3 | 시노TIM3Fc/TIM3.18 Fab | $3.4 \times 10^{6}$ | $5.9 \times 10^{-2}$ | 17 |

[1242] 13A3을 사용한 실험은 TIM3.18을 사용한 것과 동일한 날에 수행하지 않았다.

[1243] 실시예 4: 스캐차드 분석에 의해 결정된 바와 같은 인간 및 시노 TIM3에 대한 항-TIM3 항체의 결합 친화도

[1244] TIM3.18.IgG1.3 항체를 아이오도-겐(IODO-GEN)® 고체 상 아이오딘화된 시약 (1,3,4,6-테트라클로로-3a-6a-디페닐글리코우릴; 피어스 카탈로그 28601)을 사용하여 $^{125}$I-Na (1mCi; 퍼킨엘머(PerkinElmer) 카탈로그 NEZ033H001 MC)로 방사성아이오딘화하였다. 과량의 아이오다이드를 탈염 칼럼 (피어스 카탈로그 43243)을 사용하여 제거하였다. 표지된 항체의 분획을 수집하고, 위자드 1470 감마 카운터 (퍼킨엘머) 상에서 방사능에 대해 분석하였다. 각각의 분획 중 $^{125}$I-TIM3.18.IgG1.3 항체 농도를 인비트로젠으로부터의 큐비트 형광계를 사용하여 계산하였다. 방사성순도를 피크 단백질 및 방사성 분획의 박층 크로마토그래피 (파인스타 테크놀로지(Pinestar Technology) 카탈로그 151-005)에 의해 확립하였다.

[1245] 인간 또는 시노 TIM3을 발현하는 CHO 세포에 대한 방사성 아이오딘화된 TIM3.18.IgG1.3 항체 결합을, $^{125}$I-TIM3.18.IgG1.3 항체의 적정 하에 인간 또는 시노 TIM3을 발현하는 CHO 세포를 인큐베이션함으로써 입증하였다. 비특이적 결합을 100배 몰 과량의 비표지된 항체의 적정의 존재 하에서의 결합에 의해 결정하고, 이를 총 CPM으로부터 차감하여 특이적 결합을 계산하였다. $^{125}$I-TIM3.18.IgG1.3 항체 농도 대 CPM의 선형 표준 곡선을 사용하여 비활성, 최대 nM 결합된 $^{125}$I-TIM3.18.IgG1.3 항체를 외삽하고, 그에 의해 세포당 수용체 수를 계산하였다.

[1246] 결과는 도 32a 및 32b에 제시된다. $^{125}$I-TIM3.18.IgG1.3 항체 표준 곡선 (도 32a)은 $^{125}$I 표지된 항체 1 nM이 81119.3 cpm과 동일하다는 것을 보여준다. 세포당 수용체의 수를 하기 방정식에 의해 계산하였다: (Bmax) x (아보가드로의 수) x (검정 부피) / 웰당 세포의 #. 결과는 TIM3.18.IgG1.3 항체가 CHO 세포 상의 과다발현된 인간 TIM3 (세포당 414,720개의 수용체를 가짐)에 대해 0.26-0.48 nM의 친화도를 가졌고 과다발현된 시노 TIM3

(세포당 235,944개의 수용체를 가짐)에 대해 0.36-0.48 nM의 친화도를 가졌다는 것을 제시한다.

[1247] 2종의 공여자로부터의 활성화된 인간 Th1 세포 (50,000개 세포/웰) 상에서 $^{125}$I-TIM3.18.IgG1.3 항체로 수행된 유사한 분석은, 공여자들 사이의 세포당 수용체 수의 거의 4배 차이에도 불구하고, 0.125 - 0.164 nM의 친화도를 제공하였다 (도 33). 인간 TIM3에 대한 방사성 아이오딘화된 TIM3.18.IgG1.3 결합을, $^{125}$I-TIM3.18.IgG1.3의 적정 하에 활성화된 1차 인간 Th1 세포 (본원 다른 실시예에 기재된 바와 같이 제조됨)를 인큐베이션함으로써 입증하였다. 비특이적 결합을 100배 몰 과량의 비표지된 항체의 적정의 존재 하에서의 결합에 의해 결정하고, 이를 총 CPM으로부터 차감하여 특이적 결합을 계산하였다. $^{125}$I-TIM3.18.IgG1.3 항체 농도 대 CPM의 선형 표준 곡선을 사용하여 최대 nM 결합된 $^{125}$I-TIM3.18.IgG1.3을 외삽하고, 그에 의해 세포당 수용체 수를 계산하였다.

[1248] 종합하면, 상기 데이터는 이전 실시예로부터의 결과를 확인시켜 주고, 변이체 TIM3.18을 포함한 항-TIM3 항체 13A3이 인간 및 시노 TIM3 둘 다에 강한 친화도로 결합할 수 있다는 것을 제시한다.

[1249] 실시예 5: 인간 TIM1, 인간 TIM4 및 마우스 TIM3에 대한 TIM3.18.IgG1.3의 교차-반응성의 결여

[1250] 전체 유전자 은행에 대한 TIM3 IgV 도메인의 블라스트 검색 시, 가장 높은 상동 분자는 TIM1 및 TIM4였다 (45% 동일성). 유동 세포측정법에 의해 인간 TIM1 또는 TIM4-형질감염된 세포주를 사용하여 TIM3.18.IgG1.3의 선택성 프로파일링을 수행한 것은 TIM1 또는 TIM4에 대한 교차-반응성을 제시하지 않았다. (데이터는 제시되지 않음). 또한 마우스 TIM3 형질감염된 세포에 대한 유동 세포측정법에 의해, TIM3.18.IgG1.3은 마우스 TIM3 형질감염된 세포와 교차-반응성이 아닌 것으로 제시되었다. (데이터는 제시되지 않음).

[1251] 실시예 6: 종양 침윤 림프구 (TIL)에 의한 IFN-γ 생산은 항-TIM3 항체에 의해 증진됨

[1252] 추가로 항-TIM3 항체를 특징화하고 생체내에서 유의한 T 세포 자극 활성을 가질 가능성이 보다 많은 항체를 확인하기 위해, 특정 T 세포 검정을 개발하였다. 검정은 종양 조직으로부터 단리되고 TIM3 항체 (또는 대조군)의 존재 또는 부재 하에서 CD3을 발현하는 방사선조사된 CHO 세포 ("CHO-OKT3 세포")의 존재 하에 인큐베이션된 종양 침윤 림프구 (TIL)로부터 분비된 IFN-γ의 양을 측정한다. 특정 작용 메카니즘에 의해 제한되는 것을 원하지는 않지만, 주어진 항-TIM3 항체의 존재 하의 IFN-γ의 분비는 항체가 TIL 상의 TIM3에 의해 정상적으로 제공되는 음성 신호전달을 억제하고 TIL의 활성화 (즉, IFN-γ 생산)를 자극한다는 것을 나타낸다.

[1253] 신세포 암종

[1254] 신세포 암종 환자로부터의 신선한 종양 조직 (종양 침윤 림프구 (TIL) 포함)을 효소적 소화 (밀테니(Miltenyi), 카탈로그 #130-095-929)에 의해 단세포 현탁액으로 제조하였다. 세포 생존율은 FACS에 의해 결정 시 80% 초과였다. 대략 1.5x10$^{5}$개의 세포를 이소형 대조군 항체 또는 상이한 농도의 항-TIM3 항체의 존재 하에 IL-2-함유 배지 (20 IU/ml의 IL-2 (페프로테크, 카탈로그 # 200-02))에서 2.5x10$^{4}$개의 방사선조사된 (1시간 20분 동안 67,000 RAD; 라드 소스 방사선조사기(Rad Source Irradiator), RS-2000 바이올로지칼 시스템(Biological System)) CHO-OKT3 세포와 함께 5일 동안 공동-배양하였다. 배양 제5일에, 세포 상청액을 수집하고, IFN-γ 수준을 ELISA (BD Opteia hIFNγ ELISA 키트, BD, 카탈로그 # 555152)에 의해 평가하였다. 도 21에 제시된 결과는 항-TIM3 항체 13A3, 3G4, 17C3, 17C8 및 9F6이 신세포 암종 TIL에 의한 IFN-γ 생산을 자극할 수 있었다는 것을 나타낸다.

[1255] 폐암

[1256] 폐암 환자로부터의 신선한 종양 조직을 밀테니 효소적 소화 키트 (밀테니, 카탈로그 #130-095-929)에 의해 소화시켰다. 단세포 현탁액을 이소형 대조군 항체 또는 상이한 농도의 항-TIM3 항체의 존재 하에 IL-2-함유 배지 (20 IU/ml의 IL-2 (페프로테크, 카탈로그 # 200-02))에서 방사선조사된 (1시간 20분 동안 67,000 RAD; 라드 소스 방사선조사기, RS-2000 바이올로지칼 시스템) CHO-OKT3 세포와 함께 공동-배양하였다. 배양 제5일에, 세포 상청액을 IFN-γ ELISA (BD Opteia hIFNγ ELISA 키트, BD, 카탈로그 # 555152)를 위해 수집하였다. 도 22a에 제시된 바와 같이, 시험된 항-TIM3 항체 (즉, 13A3 및 3G4)는 폐암 TIL에 의한 IFN-γ 생산을 자극할 수 있었다.

[1257] 또한, 폐암 종양 조직으로부터의 세포 현탁액을 IL-2의 존재 하에 이소형 대조군 항체 또는 항-TIM3 항체로 처리된 방사선조사된 (1시간 20분 동안 67,000 RAD; 라드 소스 방사선조사기, RS-2000 바이올로지칼 시스템) CHO-

OKT3 세포와 함께 공동-배양한 제3.5일에, 세포를 밤새 BD 골지스톱(GolgiStop)과 함께 인큐베이션하였다. 후속적으로, 세포를 먼저 세포 표면 마커인 CD45, CD4, CD8, TIM3 및 PD1로 염색한 다음, BD 시토픽스(Cytofix)/시토펌(Cytoperm) 키트에 의해 고정 및 투과화하고, 이어서 세포내 IFN-γ 염색을 수행하였다. 도 17b에 제시된 결과는 세포내 IFN-γ 발현 세포의 백분율이 항-TIM3 항체 처리 시 $CD8^+$ 세포 (하부 패널)에서 증가된다는 것을 제시한다.

[1258] 추가의 암

[1259] 도 23은 항-TIM3 항체 클론 13A3 또는 3G4에 반응하는 다중 종양 TIL 실험 (본 실시예에서 상기 기재된 바와 같이 수행됨)으로부터의 풀링된 데이터를 보여준다 (즉, 도면 상의 모든 도트는 13A3 또는 3G4로 처리된 1개의 환자 종양 샘플로부터의 TIL을 나타냄). 상기 제공된 데이터와 일치하게, 항-TIM3 항체는 모든 신세포 암종 (RCC) 및 폐암 환자로부터 단리된 TIL에서 IFN-γ의 생산을 유도하였다. 유사하게, 2명의 췌장암 환자로부터의 TIL도 또한 항-TIM3 항체에 반응하여 IFN-γ를 생산하였다. 대조적으로, 단일 갑상선 종양 환자로부터의 TIL은 항-TIM3 항체 치료에 반응하여 IFN-γ를 생산하는 것으로 보이지 않았다.

[1260] 종합하면, 상기 데이터는 본원에 개시된 항-TIM3 항체가 TIM3에 효과적으로 결합할 수 있고, 다양한 암으로부터의 TIL (주로 $CD8^+$ T 세포)이 IFN-γ를 생산하도록 유도할 수 있다는 것을 입증한다.

[1261] 실시예 7: 항-TIM3 항체의 FACS 기반 교차-차단

[1262] 총 인간 T 세포를 밀테니 T 세포 정제 키트를 사용하여 PBMC로부터 단리하고, 4일 동안 플레이트-결합된 항-CD3 (1 μg/ml; 항-CD3 클론 OKT3, 이바이오사이언스(eBioscience), 카탈로그 # 16-0037-85) 및 가용성 항-CD28 (1 μg/ml; 항-CD28 클론 CD28.2, BD 바이오사이언시스(BD Biosciences), 카탈로그 # 555725)에 의해 활성화시켰다. TIM3은 FACS에 의해 결정 시 T 세포의 >80%에서 발현되었다. T 세포를 30분 동안 다양한 항-TIM3 항체와 함께 인큐베이션하고, 이어서 30분 동안 선택된 비오틴-표지된 항-TIM3 항체와 함께 인큐베이션하고, PE-접합된 스트렙타비딘에 의해 검출하였다. 도 24a 및 24b에 제시된 결과는 항체 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 14H7 및 23B3이 동일한 비닝 군 (군 I)에 있고, 즉 서로 교차-경쟁하고, 반면에 항체 8B9 및 8C4는 별개의 비닝 군 (군 II)에 있다는 것, 즉 군 I의 항체와 교차-경쟁하는 것이 아니라 서로 교차-경쟁한다는 것을 나타낸다. 비닝 군 I의 항체는 생물학적 활성을 갖는 것으로 제시되었고 (실시예 참조), 반면에 비닝 군 II의 항체는 더 약한 활성을 가졌다. 군 I 또는 군 II와 교차-경쟁하지 않은 2종의 항-TIM3 항체는 어떠한 생물학적 활성도 갖지 않는 것으로 보였다. 비닝 군 I의 항체는 또한 PS에 대한 TIM3 결합을 방해한 것이었다 (본원에 추가로 기재된 바와 같음).

[1263] 실시예 8: 효모 표면 디스플레이 방법에 의한 에피토프 맵핑

[1264] 인간 TIM3 (NM_032782)의 세포외 도메인을 코딩하는 뉴클레오티드 서열, 즉

[1265] SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGD
FRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGH
GPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIG, (SEQ ID NO: 290)

[1266] 를 XhoI 및 NotI 제한 효소 부위 내로의 라이게이션에 의해 효모 디스플레이 플라스미드 PDV0023 내로 클로닝하였다. 애질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies)로부터의 진모르프(GeneMorph) II 무작위 돌연변이유발 키트를 사용하여 상기 서열에 대해 낮은 비율 무작위 돌연변이유발을 수행함으로써 TIM3 코딩 영역에 걸쳐 단일 점 돌연변이를 생성하였다. 9.8 x $10^6$개의 클론의 라이브러리를 VWK18gal 에스. 세레비지아(S. cerevisiae)에 세포에서 생성하였다. 항체 표지 및 세포 분류를 위해 2 x $10^8$개의 라이브러리 세포를 계대배양하고 유도하였다. 약 2 x $10^7$개의 유도된 세포를 100 nM 1차 표적 항-인간 TIM3 항체 및 100 nM 항 cMyc (9E10) 항체와 함께 25℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 세척한 다음, 형광 표지된 염소 항 인간 IgG-PE 및 염소 항-마우스 IgG-A633 2차 항체로 4℃에서 45분 동안 검출하여 세포 표면 상의 결합된 1차 항체를 검출하였다. 표지된 세포를 BD FACSARIA II 기기 상에서 효모 배양 배지 내로 분류하였다. 항-Myc 항체로 양성으로 표지되고 항-인간 TIM3으로 음성으로 표지된 세포를 수집하였다. 동일한 표지 및 분류의 제2 라운드를 위해 $APC^+$ / $PE^-$ 세포 집단을 확장시키고, 계대배양하고, 유도하여 목적하는 집단을 풍부화시켰다. 효모 플라스미드 DNA를 비선택 라이브러리로부터의 약 2 x $10^7$개의 세포 및 두 라운드의 선택, 분류된 세포로부터 정제해내었다.

각각의 세포 집단에 대해 인간 TIM3 서열에 플랭킹되는 벡터 특이적 프라이머를 사용하여 PCR에 의해 효모 플라스미드 DNA로부터 TIM3 표적 서열을 구출 및 정제해내었다. 표적 서열 PCR 생성물을 일루미나(Illumina)로부터의 일루미나 서열분석을 위해 넥스테라 XT DNA 라이브러리 키트를 사용하여 NGS 라이브러리 제조에 제공하였다. 제조된 라이브러리를 300 사이클/유동 셀 하의 일루미나로부터의 MiSeq 플랫폼 상에서의 고처리량 서열분석을 위해 EA/Q2 솔루션즈에 보냈다. 각각의 라이브러리에 대한 0.5 내지 1.0백만개의 서열 판독물을 야생형 TIM3 서열과 비교하고, 서열을 따라 각각의 위치에서의 돌연변이를 표로 만들었다. 선택된 라운드와 비선택 라이브러리 사이에 각각의 잔기 위치에서의 돌연변이 빈도의 차이를 계산하고 이를 사용하여 항체 결합에 대한 중요한 잔기를 결정하였다. 높은 돌연변이 빈도를 갖는 위치를 마우스 TIM3의 공지된 결정 구조 (PDB: 2OYP 및 PDB: 3BIB)에 기초한 인간 TIM3 구조적 모델을 사용하여 표면 노출에 대해 검사하였다. 높은 돌연변이 빈도의 표면 노출된 잔기는 에피토프의 일부로 간주되고, 반면에 높은 돌연변이 빈도의 매립된 잔기는 가양성으로 간주된다. 가양성 잔기는 통상적으로 단백질의 국부 또는 코어 폴딩을 파괴하고 간접적으로 Ab의 그의 표면 에피토프에 대한 결합을 변경하는 것이다.

[1267] 도 25는 사용된 각각의 항-TIM3 항체 (즉, 13A3, 3G4, 17C3 및 8B9)에 대한 인간 TIM3의 에피토프의 일부인 것으로 결정된 잔기를 보여준다. 또한, D104는 모든 맵핑에서 양성 돌연변이 점수를 나타냈고, R81에 대한 구조적 염 가교일 수 있다. 8B9 에피토프의 경우, L84는 에피토프 잔기를 지지하는 구조에 매립된 것으로 보였지만, 높은 돌연변이 빈도를 나타냈다. Q113은 13A3 항체에 대해 낮지만 양성인 점수를 나타냈다. 이러한 잔기는 에피토프 영역의 구조적 지지 역할을 할 가능성이 있지만 일부 표면 노출을 갖는 것으로 보였다.

[1268] 실시예 9: TIM3 항체에 의한 TIM3-PtdSer 상호작용의 차단

[1269] 도 26a에 제시된 "탠덤 차단 검정"을 사용하여 본원에 개시된 항-TIM3 항체가 인간 TIM3과 포스파티딜세린 ("PtSer" 또는 "PS") 사이의 상호작용을 억제할 수 있는지 여부를 결정하였다. PS는 수용성이 아니기 때문에, 검정을 위해 PS-리포솜을 제조하였다. 간략하게, 지질을 메탄올/클로로포름과 혼합한 다음, 클로로포름을 밤새 질소 스트림 및 진공 하에 증발시켰다. 후속적으로, 지질을 마이크로 팁에 의해 초음파처리하여 지질을 완전히 분산시켜 리포솜을 생성하였다. 이들을 추가로 >10회 압출기를 통과시켜 균질한 크기를 보장하였다.

[1270] PS (L-α-포스파티딜세린 (뇌, 돼지) 아반티 폴라 리피즈(Avanti Polar Lipids) Cat# 840032C)를 클로로포름 중에 현탁시켜 PS 리포솜을 생성하였다. PS 스톡을 먼저 클로로포름 중에 필요량으로 희석한 다음, 클로로포름을 액체가 보이지 않을 때까지 질소 스트림 하에 증발시켰다. 미량의 클로로포름을 제거하기 위해, 건조된 PS를 밤새 진공 하에 두었다. 이어서, 건조된 PS를 볼텍스에 의해 PBS 중에 현탁시키고, 용액이 흐리게 변할 때까지 짧게 초음파처리하였다. 크기 한정된 PS 리포솜을 생성하기 위해, 100 nm 필터를 갖는 압출기를 사용하였다. 현탁된 PS를 압출기 내로 로딩하고, 적어도 10회 필터를 통과시켰다. 이 시점에서, PS 리포솜을 PBS 중에 필요한 농도로 희석하였다.

[1271] "탠덤 차단 검정"에서, TIM3 (ECD)-Fc를 옥테트(Octet) 바이오센서 상에 포획하고, 항-TIM3 항체 및 PS-리포솜이 TIM3 단백질에 결합하도록 하였다. 항-TIM3 항체가 PS 결합을 차단하는 영역에 결합할 때, PS-리포솜은 어떠한 결합도 나타내지 않을 것이다.

[1272] 도 26b에 제시된 결과는 항체 3G4, 13A3, 17C3 및 17C8이 인간 TIM3에 대한 PtSer의 결합을 억제할 수 있었다는 것을 나타낸다. 반면에, TIM3의 상이한 영역에 결합하는 2종의 다른 항-TIM3 항체 (즉, AbA 및 AbB)는 결합을 억제하지 않았다. 실시예에 추가로 기재된 바와 같이 (예를 들어, 실시예 6 및 13 참조), TIM3에 대한 PtSer 결합을 억제한 항체는 또한 가장 강한 기능적 활성 (Th1 및 TIL 검정에서 결정된 바와 같음)을 갖는 것이었다.

[1273] 실시예 10: TIM3 항체의 HDX-MS 에피토프 맵핑

[1274] 수소/중수소 교환 질량 분광측정법 (HDX-MS)을 이용하여 항체 13A3 및 3G4에 의한 hTIM3의 결합 에피토프를 프로빙하였다.

[1275] HDX-MS는 백본 아미드 수소 원자의 중수소 교환율 및 그의 정도를 모니터링함으로써 용액 중 단백질 입체형태 및 입체형태적 역학을 프로빙한다. HDX의 수준은 백본 아미드 수소 원자의 용매 접근성 및 단백질 수소 결합에 좌우된다. HDX 시 단백질의 질량 증가는 MS에 의해 정확하게 측정될 수 있다. 이러한 기술이 효소적 소화와 쌍을 이루는 경우에, 펩티드 수준에서의 구조적 특색이 분석될 수 있고, 이는 표면 노출된 펩티드를 내부에 폴딩된 것 또는 단백질-단백질 복합체의 계면에서 격리된 것과 구별가능하게 한다. 전형적으로, 중수소 표지 및 후속 켄칭 실험이 수행되고, 이어서 효소적 소화, 펩티드 분리, 및 MS 분석이 수행된다.

[1276] 에피토프 맵핑 실험 전에, 비-중수소화 실험을 수행하여 재조합 인간 TIM3에 대한 공통 펩티드 (hTIM3-ECD (22-200) His-태그부착 (도 30 참조); 10 μM, 시노 바이올로지칼 인크.(Sino Biological Inc.)) 및 hTIM3과 항체 13A3 및 3G4 (1:1 몰비)의 Fab와의 단백질 복합체의 목록을 생성하였다. 샘플을 워터스 엔지메이트(Waters Enzymate) BEH 펩신 효소 칼럼 (2.1 x 30 mm) 내로 주사하고, 200℃에서 3분 동안 소화시켰다. 모든 크로마토그래피 요소를 수용한 UPLC 시스템의 냉각 챔버를 전체 측정 지속기간 동안 0.0 ± 0.1℃에서 유지하였다. 주사된 펩티드를 100 μL/분으로 3분 동안 포획 및 탈염한 다음, 5 - 40% 아세토니트릴-물 구배에 의해 65 μL/분으로 6분간 분리하였다. 분리 칼럼은 1.0 mm x 50.0 mm 액퀴티(ACQUITY) UPLC BEH C18 칼럼 (워터스)이었다. 펩신 펩티드의 확인은 워터스 HDX-MS 시스템 상에서 프로테인링스 글로벌 서버(ProteinLynx Global SERVER) 2.5 (워터스)를 사용하여 정확한 질량 분석 및 MSE의 조합을 통해 달성하였다.

[1277] HDX-MS 실험에서, 5 μL의 각각의 샘플 (hTIM3 또는 항체 13A3 또는 3G4의 Fab와 hTIM3)을 55 μL의 $D_2O$ 완충제 (10 mM 포스페이트 완충제, $D_2O$, pH7.0) 중에 희석시켜 표지 반응을 시작하였다. 반응을 다음 상이한 기간 동안 수행하였다: 1분, 10분 및 240분. 각각의 표지 반응 기간의 종료까지, 켄칭 완충제 (4M GdnCl 및 0.4M TCEP를 함유하는 100 mM 포스페이트 완충제, pH 2.5, 1:1, v/v)를 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 50 μL의 켄칭된 샘플을 비-중수소화 실험에서와 동일한 조건을 사용하여 일렬로 소화시켰다. 모든 비교 실험을 동일한 실험 조건 하에 수행하였다. 모든 실험을 이중으로 수행하였다. 생성된 상대 중수소 수준을 소프트웨어 프로그램 DynamX 3.0™ (워터스)을 사용하여 교환 시간에 대해 플롯팅하였다.

[1278] 도 30에 제시된 바와 같이, HDX-MS 실험에서 hTIM3의 97.3%의 서열 커버리지를 얻었다. 도 31에 제시된 바와 같이, 항체 13A3 및 3G4의 Fab와의 결합 시 hTIM-3의 HDX-MS 데이터 분석은 하기 불연속적 에피토프를 확인하였다:

[1279] mAb 13A3: $^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 367), $^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 368), 및 그의 단편 $^{119}$NDEKFNLKL$^{127}$; 및

[1280] mAb 3G4: $^{40}$YTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFE$^{62}$ (서열식별번호: 369), $^{66}$VVLRTDERDVNY$^{77}$ (서열식별번호: 370), $^{78}$WTSRYWLNGDFRKGDVSL$^{95}$ (서열식별번호: 371), 및 $^{110}$CRIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$ (서열식별번호: 372).

[1281] 도 31은 본 실시예에서 기재된 HDX-MS 프로토콜을 사용하여 결정된 바와 같은, 항체 13A3 및 3G4가 결합하는 HDX-MS 펩티드를 보여준다.

[1282] 따라서, 상기 데이터는 항체 13A3이 hTIM3의 아미노산 잔기 49-62 및 111-127의 영역과 상호작용하지만, 다른 영역, 예컨대 아미노산 잔기 Y40 또는 V49에 대해 N-말단인 영역, 아미노산 잔기 E62와 R111 사이에 위치하는 영역, 및 아미노산 잔기 L127에 대해 C-말단인 영역과는 유의하게 상호작용하지 않는다는 것을 입증한다. 데이터는 또한 13A3 항체가 TIM3 IgV 도메인의 포스파티딜세린 결합 루프에 결합한다는 것을 제시한다.

[1283] 실시예 11: 인간 조직 교차-반응성에서 TIM3.18에 의한 온-타겟 IHC 염색

[1284] 인간 및 시노몰구스 원숭이 비장의 동결 절편 상에서 항-TIM3 항체 13A3으로 면역조직화학 (IHC)을 수행하였다. 두 종에서, 13A3 항체 (0.5 μg/mL)는 정맥 동모양혈관의 내피를 염색하였다. (데이터는 제시되지 않음). 예상된 바와 같이, 시노몰구스 TIM3과 교차-반응하지 않는 항체 3G4는 인간 비장을 염색하였지만 시노몰구스 비장은 염색하지 않았다. (데이터는 제시되지 않음).

[1285] 예비 조직 교차-반응성 분석에서, 대뇌, 소뇌, 심장, 간, 폐, 신장, PBMC 도말, 비장, 편도, 흉선, 피부, 결장, 소장, 위, 췌장, 말초 신경, 뇌하수체, 갑상선, 전립선 및 태반 (각각 1명의 공여자)을 포함한 20가지 상이한 유형의 정상 인간 조직으로부터의 동결 절편 또는 도말에 FITC-접합된 TIM3.18.IgG1.3 항체를 적용하였다. PBMC, 비장 및 편도 내 단핵 세포 (MNC)의 하위세트, 뿐만 아니라 흉선 내 상피 세망 세포 또는 대식세포에서 특이적 염색이 관찰되었다. (데이터는 제시되지 않음). 가장 심한 염색은 대식세포/DC-유사 세포에서 나타났으며, 이는 조직-특이적 대식세포를 포함한 검사된 모든 조직에서 관찰되었다 (예를 들어, 간 내 쿠퍼 세포, 피부 내 피부 대식세포/DC, 및 태반 내 호프바우어 세포). 기관 수준에서, 가장 강한 염색은 비장에서 발견되었다. MNC의 작은 하위세트 이외에, 강한 염색은 적색 속질 내 비장 내피 세포에서 매우 빈번하게 관찰되었다. 또한, 양성 염색은 신장 피질 내 피질 세관 상피 세포의 작은 하위세트에서 관찰되었다. (데이터는 제시되지 않음).

[1286] 실시예 12: 마우스에서의 조합된 항-TIM3 및 PD-1 항체의 항종양 활성

[1287] 래트 항-마우스 TIM3 (RMT3 23) 및 PD-1 (RMP1-14) 상업용 항체 (바이오-엑스-셀(Bio-X-Cell))를 CT26 결장직장 종양 모델에서 평가하였다. 실험 설계는 문헌 [Ngiow et al. (2011) Cancer Res. 71:3540]에 이전에 기재된 생체내 연구와 유사하였다. TIM3은 이 종양 모델에서 비교적 늦게 발현되기 때문에, 적은 부피의 종양 세포 ($2 \times 10^5$개)를 종양 성장이 최소이도록 각각의 마우스의 측복부에 이식하여, TIM-3 발현을 위한 시간을 허용하였다. 종양이 제8일에 촉지성이 되었을 때, 마우스를 각각 10마리 마우스의 4개 처리군으로 무작위화하였으며, 여기서 평균 종양 부피는 40 $mm^3$였다. RMT3-23 (항-TIM3 항체) 및 RMP1-14 (항-PD-1 항체)를 단일 또는 조합된 작용제로서 복강내 주사에 의해 투여하였고 (각각의 항체 250 μg/주사당); 이소형 대조군을 500 μg/주사당 투여하였다. 각각의 연구 동물은 각각의 주사에 대해 및 총 3회 용량에 대해 1종의 항체 250 μg 또는 2종의 조합된 항체 500 μg을 받았다. 종양 크기를 격주로 평가하였다.

[1288] 도 29a에 제시된 바와 같이, 단일 또는 조합된 시험 항체를 받은 각각의 군에서의 마우스는 일부 항종양 활성을 나타냈지만, 가장 큰 활성은 항-TIM3 항체와 항-PD-1 항체의 조합을 받은 동물에서 관찰되었다. 예를 들어, 연구의 종료 시에, 항-PD-1 단독요법 군에서는 2/10마리 마우스가 무종양이었고, 반면에 조합된 항-PD-1 및 항-TIM3 군에서는 6/10마리 마우스가 무종양이었다 (도 29a). 동일한 설계의 이전 CT26 연구는 유사한 결과를 가져왔으며, 항-PD-1 단독요법 군에서의 3/10마리 마우스 및 조합된 항-PD-1 및 항-TIM3 군에서의 7/10마리 마우스가 무종양이었다. 단일 작용제로서 투여된 항-TIM3에 의해서는 항종양 활성이 거의 또는 전혀 존재하지 않았다 (도 29a, 상부 우측 패널).

[1289] 주목할 만하게, 활성화된 마우스 T 세포에 대한 RMT3-23 결합의 $EC_{50}$ 값은 1.7 nM이며, 이는 인간 TIM3에의 결합에 대한 TIM3.18의 $EC_{50}$보다 17배 더 약하다 (예를 들어, 실시예 2 및 도 17a 및 17b 참조). RMT3-23을 교차-차단하는 또 다른 래트 항-마우스 TIM3 항체 (Ab M)는 활성화된 마우스 T 세포에 대한 결합에서 0.1 nM의 $EC_{50}$을 가지며, 이는 TIM3.18의 $EC_{50}$과 동등하다. RMT3-23과 같이, Ab M은 마우스 TIM3의 PS-결합 루프에 맵핑된다. CT26 종양 모델에서 mIgG1-D265A (Fc-불활성 이소형) 중쇄 불변 영역을 갖는 이러한 항체의 사용은 그것이 항-PD-1에 대한 항종양 반응을 증진시켰다는 것을 입증하였다 (도 29b).

[1290] 실시예 13: TIM3 항체 (전장 또는 Fab) 차단에 의한 Th1 세포 증식 검정

[1291] 항-TIM3 항체를 추가로 특징화하기 위해, 시험관내 분극화된 Th1 세포를 사용하는 특정 T 세포 증식 검정을 개발하였다. 나이브 $CD4^+$ T 세포를 반복적으로 재자극하여 분극화된 Th1 세포를 수득하였다. 이어서, 이들 세포를 항-TIM3 항체 (또는 대조군)의 존재 하에 방사선조사된 (성장 정지된) CHO-OKT3 세포와 함께 인큐베이션하고, Th1 세포 증식을 측정하였다.

[1292] 나이브 CD4 T 세포를 하기와 같이 Th1 기억-유사 T 세포로 분극화하였다. 밀테니로부터의 나이브 CD4 T 세포 단리 키트를 사용하여 PBMC로부터 나이브 CD4 T 세포를 정제하였다. 세포를 하기의 존재 하에 $3.6x10^5$개 세포/ml로 IMDM/10% FBS 중에서 3-4일 동안 배양하였다: 1 비드 대 1 세포 비의 CD3/CD28 코팅된 (각각 80%/20%) 비드; 10 ng/ml 인간 IL-2; 1 ng/ml 인간 IL-12 및 10000 ng/ml 항-인간 IL-4 항체. 인큐베이션 후에, 세포를 튜브에 수집하고, 비드를 자석으로 제거하고, 세포를 새로운 플라스크에서 배양하기 위해 복귀시켰다. 재조합 인간 IL-2를 4 ng/ml의 최종 농도로 첨가하고, 세포를 추가 3일 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 수집하고, 1X IMDM/10% FBS로 세척하였다. 세포를 계수하고, $4.1x10^5$개 세포/ml로 IMDM/10% FBS 중에 재현탁시키고, 하기의 존재 하에 3-4일 동안 배양하였다: 1 비드 대 1 세포 비의 CD3/CD28 코팅된 (각각 80%/20%) 비드; 10 ng/ml 인간 IL-2; 1 ng/ml 인간 IL-12 및 10000 ng/ml 항-인간 IL-4 항체. 인큐베이션 후에, 세포를 튜브에 수집하고, 비드를 자석으로 제거하고, 세포를 새로운 플라스크에서 배양하기 위해 복귀시켰다. 재조합 인간 IL-2를 4 ng/ml의 최종 농도로 첨가하고, 세포를 추가 2-3일 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 분극화된 Th1 세포를 수거하고, 3회 세척하였다. 검정 착수 일에, 분극화된 Th1 세포를 완전 배지 중에 재현탁시켰다.

[1293] 하기 시약을 사용하였다:

[1294] 디나비즈 M-450 에폭시 디날 바이오테크 ASA 140.11

[1295] 100mM 인산나트륨 완충제, pH 8.5 테크노바 0214-250

[1296] 기능적 등급 항-hCD3 클론 UCHT-1 이바이오사이언스 16-0038-85

[1297] 기능적 등급 항-hCD28 클론 CD28.2 이바이오사이언스 16-0289-85

[1298] 재조합 인간 IL-2 페프로테크, 인크. 200-02

[1299] 재조합 인간 IL-12 페프로테크, 인크. 200-12

[1300] 항-인간 IL-4 이바이오사이언스 16-7048-85

[1301] 이스코브 DMEM 미디어테크, 인크. 10-016-CM

[1302] 태아 소 혈청 (열-불활성화) 하이클론 SH30071.03

[1303] CHO-OKT3 세포주를 검정 착수 일에 진탕기 플라스크에서 성장시키고 조사하였다 (1시간 20분 동안 67,000 RAD; 라드 소스 방사선조사기, RS-2000 바이올로지칼 시스템). 방사선조사된 CHO-OKT3 세포는 아넥신 V 염색에 의해 확인된 바와 같이 T 세포 자극을 제공하고 포스파티딜세린 (PS)을 노출시켰다.

[1304] TIM3.18.IgG1.3 또는 이소형 대조군을 20 μg/mL로부터 4배 연속 희석에 의해 적정하였으며, 여기서 각각의 조건은 삼중으로 설정하였다. TIM3.18.IgG1.3 Fab를 53μg/mL로부터 또한 4배 연속 희석에 의해 적정하였다. TIM3.18.IgG1.3 Fab 단편은 결정학 실험 (실시예 참조)에 사용된 것과 동일하였다.

[1305] 배양물을 편평-바닥 TC-처리된 96-웰 플레이트 (코스타(Costar))에서 0.1 μg/ml 항-CD28 (클론 CD28.2, BD 바이오사이언시스, 카탈로그 # 555725)의 존재 하에 웰당 200 μL 완전 배지 중 $1x10^5$개의 분극화된 Th1 세포 및 $2.5x10^4$개의 방사선조사된 CHO-OKT3 세포 (CHO:T 세포 비 1:4)로 설정하고, 37℃ 및 5% $CO_2$에서 3일 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 플레이트를 16시간 동안 웰당 1 μCi 삼중수소화 티미딘 (퍼킨 엘머, 카탈로그 # NET027001MC)으로 펄싱한 다음, 세포를 삼중수소화 티미딘 혼입의 분석을 위해 필터 플레이트 (퍼킨 엘머) 상에 수거하여 증식을 평가하였다.

[1306] 도 34a 및 34b에 제시된 결과는 항-TIM3 항체 TIM3.18.IgG1.3이 CHO-OKT3/Th1 공동-배양 세포 검정에서 용량-의존성 방식으로 Th1 세포 증식을 증가시켰다는 것을 나타낸다. TIM3.18.IgG1.3의 전체 활성은 그의 모 항체인 13A3 (IgG4 이소형)의 것과 등가였다 (도 34a). TIM3.18.IgG1.3 Fab 단편은 또한 CHO-OKT3/Th1 세포 검정에서 증식의 용량-의존성 유도를 나타냈다 (도 34b). TIM3.24 및 TIM3.25 항체에서 유사한 결과가 관찰되었다 (도 35).

[1307] 따라서, TIM3.18.IgG1.3 (전장 및 Fab 둘 다)은 방사선조사된 CHO-OKT3 세포와의 공동-배양에서 용량-의존성 방식으로 Th1 세포 활성을 강화시켰다. Fab 단편에 의한 활성의 존재는 TIM3.18.IgG1.3이 길항작용 항체로서 작용한다는 것을 나타냈고, TIM3을 T 세포 기능에 대한 억제 수용체로서 확인시켜 준다. TIM3.18.IgG1.3 생물학적 활성에 Fc 가교는 요구되지 않았다.

[1308] 실시예 14: TIM 3 및 PD 1 공동-차단에 의한 Th1 세포 증식 검정

[1309] 본 검정은 항-CD28의 존재 하에, 방사선조사된 (성장 정지됨; 1시간 20분 동안 67,000 RAD; 라드 소스 방사선조사기, RS-2000 바이올로지칼 시스템), 인간 PD-L1로 형질감염된 CHO-OKT3 세포 (CHO-OKT3-PD-L1)와 Th1 세포의 CHO:T 세포 비 1:4의 공동-배양이었다. CHO-OKT3-PD-L1 세포주를 진탕기 플라스크에서 성장시키고, 검정 착수 일에 조사하였다. 분극화된 Th1 세포를 본원에 기재된 다른 실시예에 기재된 바와 같이 제조하였다. 검정 착수 일에, 분극화된 Th1 세포를 완전 배지 중에 재현탁시켰다.

[1310] 항-PD-1 항체 니볼루맙을 10 μg/mL로부터 10배 연속 희석에 의해 적정하고, 각각의 조건은 삼중으로 설정하였다. 항-TIM3 항체 TIM3.18.IgG1.3 또는 이소형 대조군을 20 μg/mL로 스파이킹하였다.

[1311] 배양물을 편평-바닥 TC-처리된 96-웰 플레이트 (코스타)에서 0.1 μg/ml 항-CD28 (클론 CD28.2, BD 바이오사이언시스, 카탈로그 # 555725)의 존재 하에 웰당 200 μL 완전 배지 중 $1x10^5$개의 Th1 세포 및 $2.5x10^4$개의 CHO-OKT3-PD-L1 세포로 설정하고, 37℃ 및 5% $CO_2$에서 3일 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 플레이트를 16시간 동안 웰당 1 μCi 삼중수소화 티미딘 (퍼킨 엘머, 카탈로그 # NET027001MC)으로 펄싱한 다음, 세포를 삼중수소화 티미딘 혼입의 분석을 위해 필터 플레이트 (퍼킨 엘머) 상에 수거하여 증식을 평가하였다.

[1312] 도 36에 제시된 결과는 항-PD-1 항체 니볼루맙이 용량-의존성 방식으로 CHO-OKT3-PD-L1 세포에 의해 자극된 Th1

T 세포의 증식을 증가시켰다는 것 및 TIM3.18.IgG1.3과 조합되었을 때 증식이 매우 증진되었다는 것을 나타낸다. TIM3 및 PD-1 경로의 공동-차단은 본 검정에서 상가적 효과를 나타냈고, 이전 실시예 12에 기재된 항종양 활성 데이터와 일치하였다.

[1313] 실시예 15: TIM3.18.IgG1.3 차단에 의한 종양-침윤 림프구 IFN-γ 방출 검정

[1314] 본 검정을 위해, 외과적으로 제거된 인간 신세포 암종 샘플 또는 유방암 샘플로부터 신선한 종양 조직을 수득하였다. 효소적 해리 키트 (밀테니, 카탈로그 130-095-929)를 사용하여 종양-침윤 림프구 (TIL)를 단리하였다. TIL을 20 IU/mL IL-2 (재조합 인간 IL-2, 페프로테크, 카탈로그 200-02)로 보충하고, 방사선조사된 (성장 정지됨; 1시간 20분 동안 67,000 RAD; 라드 소스 방사선조사기, RS-2000 바이올로지칼 시스템) CHO-OKT3 세포와 함께 CHO:T 비 1:6으로 공동-배양하였다. CHO-OKT3 세포주를 진탕기 플라스크에서 성장시키고, 검정 착수 일에 조사하였다.

[1315] TIM3 항체 TIM3.18.IgG1.3 또는 이소형 대조군을 20 μg/mL로부터 4배 연속 희석에 의해 적정하고, 각각의 조건은 삼중으로 설정하였다. 배양물을 편평-바닥 TC-처리된 96-웰 플레이트 (코스타)에서 IMDM + 5% FBS 및 5% 인간 AB 혈청 (제미니(Gemini), 카탈로그 # 100-512) 하에 웰당 200 μL 중 $1.5x10^5$개의 T 세포 및 $2.5x10^4$개의 방사선조사된 CHO-OKT3 세포로 설정하고, 37℃ 및 5% $CO_2$에서 5일 동안 인큐베이션하였다. ELISA에 의한 IFN-γ 측정 (BD Opteia hIFN-γ ELISA 키트, BD, 카탈로그 555152)을 위해 각각의 샘플로부터 상청액을 수거하였다.

[1316] 신세포 암종 TIL의 경우 도 37 및 유방암 TIL의 경우 도 38에 제시된 결과는 TIM3.18.IgG1.3이 CHO-OKT3/TIL 공동-배양 검정에서 용량-의존성 방식으로 IFN-γ 생산을 증가시켰으며, 신세포 암종 TIL 검정에서 음성 대조군에 비해 TIM3.18.IgG1.3의 보다 높은 농도에서 최대 4배 증가하였다는 것을 나타낸다.

[1317] 실시예 16: TIM3.18.IgG1.3은 M0:T 동종 MLR 검정에서 IFN-γ 분비를 촉진함

[1318] 건강한 공여자로부터의 단리된 CD14+ 단핵구를 M-CSF 함유 배양 배지에서 M0기로 분화시켰다. 배양 제6일 후에, FACS 염색에 의해, 대식세포의 상당한 집단이 세포 표면 상에 $CD163^+$ 및 $CD206^+$를 발현하고 있었으며, 이는 억제 대식세포의 시그너처와 일치한다. 항-TIM3 항체를 사용한 유동 세포측정법에 의해, TIM3은 M0 대식세포에서 발현되는 것으로 나타났다 (도 39). 이어서, 이들 M0 대식세포를 방사선조사하고 (7분 동안 5,000 RAD; 라드 소스 방사선조사기, RS-2000 바이올로지칼 시스템), 동종 공여자의 총 T 세포와 함께 공동-배양하고, 공동-배양후 제6일에, 혼합 세포를 밤새 $^3$H-티미딘으로 펄싱하여 T 세포 증식을 평가하였다.

[1319] 도 40에 제시된 결과는 TIM3.18.IgG1.3 항체가 이소형 대조군과 비교하여 T 세포 증식을 증가시켰다는 것을 나타낸다.

[1320] 실시예 17: hTIM3과 상호작용하는 TIM3.18.IgG1.3 Fab의 결정 구조

[1321] hTIM3 IgV 영역을 하기와 같이 TIM3.18의 Fab 단편과 함께 공-결정화하였다. 사용된 서열은 하기와 같았다:

[1322] hTim3_IgV:

[1323] HHHHHHSAALEVLFQGPGSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYW TSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPA (SEQ ID NO: 377; TIM3 서열은 밑줄표시됨)

[1324] Tim3.18_Fab:

[1325] QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CGGHHHHHH (SEQ ID NO: 366)

[1326] Tim3.18_카파:

[1327] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 29)

[1328] 발현 및 정제. 히스티딘 태그부착된 hTim3 IgV 도메인을 pET47b 벡터에 의해 이. 콜라이 (BL21 DE3)에서 발현시켰다. mTim3에 대한 공개된 프로토콜에 따라 정제 및 재폴딩을 수행하였다 (DeKruyff et al. J. Immunology 2010). Tim3.18 Fab를 HEK293 세포에서 일시적으로 발현시키고, 중쇄 상의 C-말단 His 태그를 통해 정제하였다.

[1329] 복합체의 결정화 및 구조 결정. hTim3 IgV 도메인과 Tim3.18 Fab과의 결정 구조를 1.5Å로 분석하였다. Fab: 항원 복합체를 먼저 햄턴 리서치(Hampton Research)로부터의 다양한 스크린으로 결정화 상태에 대해 스크리닝하였으며, 결정 클러스터가 6.5 내지 5.5 범위의 pH 하에 PEG 3350을 사용한 조건에서 관찰되었다. 결정 성장 상태를 단결정의 성장이 가능해지도록 추가로 최적화하였다. 단결정을 동결보호제로서의 글리세롤에 의해 수거하고, 액체 질소 중에서 급속 동결시켰다. 데이터 수집을 필라투스(Pilatus)-6M 검출기를 사용하여 APS에서 IMCA-CAT에서 수행하였다. 회절 영상을 글로벌 페이징 소프트웨어에 의해 처리하고, Tim3.18의 Fab 모델을 사용하여 위상화하였다. CCP4 스위트, Coot, Phenix 및 글로벌 페이징 스위트의 소프트웨어를 사용하여 다중 라운드의 정밀화를 수행하였다.

[1330] 분석된 hTim3 IgV 도메인은 PS와의 복합체로 분석된 공개된 hTim3 구조 (PDB: 5F71; worldwideweb.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?pdbId=5F71) 뿐만 아니라 mTim3 구조 (PDB: 3KAA; worldwideweb.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3kaa; Rosemarie et al. (2010) J Immunol 184:1918)의 것과 잘 매칭된다. hTim3 내 PS 결합 포켓을 이들 구조적 정렬로부터 추론하였다. 추가적으로, PS 결합 포켓의 위치는 인간 및 마우스의 TIM 구성원 사이에 보존되어 있다 (Freemen et al. (2010) Immunol Rev. 235: 172).

[1331] hTim3 단백질 상의 TIM3.18에 대한 접촉 잔기를 hTIM3:TIM3.18 Fab 결정 구조와 hTIM3 구조 단독 사이에 접근가능한 표면적의 차이를 계산함으로써 확인하였다 ("표면 매립 방법"). TIM3.18 Fab와의 복합체 형성 시 매립된 표면적을 나타내는 hTIM3 잔기는 접촉 잔기의 일부인 것으로 정의하였다. 단백질의 용매-접근가능한 표면은 프로브 구 (1.4-Å 반경의 용매 분자를 나타냄)가 단백질의 반 데르 발스 표면을 굴러간다고 할 때 그 중심의 좌위로 정의하였다. 용매-접근가능한 표면적은, 프로그램 AREAIMOL (worldwideweb.ccp4.ac.uk/newsletters/newsletter38/03_surfarea.html)에서 구현된 바와 같이, (원자 반경과 프로브 반경의 합과 동일한 원자 중심으로부터의 거리에서) 각 원자 주위의 연장된 구 상에 표면 지점을 생성하고 이웃하는 원자들과 연관된 동등한 구 내에 있는 것들을 제거함으로써 계산하였다.

[1332] 도 41 및 42에 제시된 결과는 상기 기재된 표면 매립 방법에 의해 확인된 바와 같이 하기 아미노산이 접촉 잔기라는 것을 제공한다: P29, V30, C31, P38, V39, F40, E41, C42, G43, N44, V45, V46, L47, R48, T49, D50, E51, D53, R90, Q92, G95, I96, M97, D99 (성숙 hTIM3 세포외 도메인인 서열식별번호: 290에 따른 넘버링) 또는 P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, T70, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 (신호 펩티드를 갖는 hTIM3인 서열식별번호: 286에 따른 넘버링 (도 25)). 이들 결과는 인간 TIM3 상의 TIM3.18.IgG1.3의 접촉 잔기가 인간 TIM3 상의 PS 결합 포켓과 중첩된다는 것을 나타낸다. 구체적으로, TIM3.18의 중쇄 CDR2는 PS 결합 포켓을 차지한다. PS 결합 루프와의 추가의 접촉은 중쇄 CDR1 및 CDR3에 의해 이루어진다. 여기서 생성된 구조적 데이터는 이전 실시예 9에 기재된 PS 차단 검정에서 수득된 결과를 확인시켜 준다.

[1333] 결정학 결과는 또한 hTIM3의 하기 아미노산 잔기가 TIM3.18 Fab의 아미노산 잔기의 원자의 5 Å 내에 위치하는 원자를 갖는다는 것 ("5 Å 거리 방법")을 제시한다: P29, V30, C31, P38, V39, F40, E41, C42, G43, N44, V45, V46, L47, R48, D50, E51, D53, R90, I91, Q92, G95, I96, M97, D99 (성숙 hTIM3 세포외 도메인인 서열식별번호: 290에 따른 넘버링) 또는 P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, I112, Q113, G116, I117, M118, D120 (신호 펩티드를 갖는 hTIM3인 서열식별번호: 286에 따른 넘버링 (도 25)). Fab 및 hTIM3 단백질의 특이적 상호작용 잔기가 표 3에 제시된다.

[1334] 표 3. Fab 잔기와 상호작용하는 인간 TIM3 잔기의 목록

| Tim3 | Tim3.18 항체 | | |
|---|---|---|---|
| 잔기 | 중쇄/경쇄 | 잔기 # | 잔기 유형 |
| 29(PRO) | H/ | 56 | (SER) |
| | H/ | 57 | (GLY) |
| | H/ | 58 | (PHE) |
| | | | |
| 30(VAL) | H/ | 56 | (SER) |
| | H/ | 58 | (PHE) |
| | | | |
| 31(CYS) | H/ | 58 | (PHE) |
| | H/ | 55 | (TYR) |
| | | | |
| 38(PRO) | H/ | 106 | (TYR) |
| | | | |
| 39(VAL) | H/ | 60 | (TYR) |
| | H/ | 106 | (TYR) |
| | L/ | 92 | (TYR) |
| | L/ | 93 | (GLY) |
| | L/ | 94 | (SER) |
| | L/ | 95 | (SER) |
| | | | |
| 40(PHE) | H/ | 49 | (TRP) |
| | H/ | 54 | (TYR) |
| | H/ | 60 | (TYR) |
| | H/ | 106 | (TYR) |
| | H/ | 108 | (HIS) |
| | L/ | 95 | (SER) |
| | L/ | 97 | (ILE) |

[1335]

| | | | |
|---|---|---|---|
| 41(GLU) | H/ | 54 | (TYR) |
| | H/ | 55 | (TYR) |
| | H/ | 56 | (SER) |
| | H/ | 58 | (PHE) |
| | H/ | 60 | (TYR) |
| | H/ | 103 | (TYR) |
| | | | |
| 42(CYS) | H/ | 103 | (TYR) |
| | H/ | 104 | (GLY) |
| | | | |
| 43(GLY) | H/ | 103 | (TYR) |
| | H/ | 104 | (GLY) |
| | H/ | 105 | (ASP) |
| | H/ | 106 | (TYR) |
| | | | |
| 44(ASN) | H/ | 103 | (TYR) |
| | H/ | 104 | (GLY) |
| | H/ | 105 | (ASP) |
| | | | |
| 45(VAL) | H/ | 32 | (ARG) |
| | H/ | 33 | (SER) |
| | H/ | 55 | (TYR) |
| | H/ | 103 | (TYR) |
| | H/ | 104 | (GLY) |
| | | | |
| 46(VAL) | H/ | 32 | (ARG) |
| | | | |
| 47(LEU) | H/ | 32 | (ARG) |
| | H/ | 55 | (TYR) |
| | | | |
| 48(ARG) | H/ | 30 | (SER) |
| | H/ | 31 | (SER) |
| | H/ | 32 | (ARG) |
| | H/ | 55 | (TYR) |
| | | | |
| 50(ASP) | H/ | 55 | (TYR) |
| | H/ | 56 | (SER) |
| | | | |
| 51(GLU) | H/ | 30 | (SER) |
| | | | |
| 53(ASP) | H/ | 32 | (ARG) |
| | | | |
| 90(ARG) | H/ | 58 | (PHE) |
| | H/ | 60 | (TYR) |
| | | | |
| 91(ILE) | H/ | 58 | (PHE) |
| | | | |
| 92(GLN) | H/ | 57 | (GLY) |
| | H/ | 58 | (PHE) |
| | H/ | 59 | (THR) |
| | H/ | 60 | (TYR) |
| | | | |
| 95(GLY) | H/ | 66 | (LYS) |
| | | | |
| 96(ILE) | H/ | 66 | (LYS) |
| | | | |
| 97(MET) | H/ | 66 | (LYS) |
| | | | |
| 99(ASP) | H/ | 58 | (PHE) |
| | H/ | 60 | (TYR) |

[1336]

[1337] 두 방법에 의해 확인된 아미노산 잔기의 비교는 잔기가, 단지 표면 매립 방법에 의해 확인된 잔기 T49 및 단지 "5 Å 거리 방법"에 의해 확인된 잔기 I91을 제외하고는, 본질적으로 동일하다는 것을 제시한다.

[1338] 실시예 18: TIM3.18.IgG1.3의 추가의 특징

[1339] CHO 세포에서 발현된 TIM3.18.IgG1.3의 생물물리학적 특징이 표 4에 제공된다.

[1340] 표 4: TIM3.18.IgG1.3의 생물물리학적 특징

| 특성 | 방법 | 결과 |
|---|---|---|
| 동일성 | LC-MS/MS 펩티드 맵 | 탈글리코실화 MW =145,619 Da (예측된 바와 같음)<br>탈글리코실화, 환원 및 알킬화 HC = 50,068 Da<br>비-글리코실화, 환원 및 알킬화 LC = 23,683 Da<br>> 99 % 서열 및 디술피드 구조가 펩티드 맵핑 및 질량분석법에 의해 확인됨 |
| 순도/균질성 | CE-SDS | 95.1% 단량체, 불순물은 2.9% HHL, 0.9% HL, 0.5% HH, 0.6% LC를 포함함; 비-글리코실화 중쇄 2.1% |
| | SEC | 98.5% 단량체 |
| | SE-MALS | 99.94% (150 kDa), 0.06% (322 kDa) |
| | HIC-HPLC | 92% 주요 피크, 1% 주요 피크 전, 7% 주요 피크 후 |
| | CE (글리칸) | GOF (79.3%), G1F (12.2%), G2F (0.7%), Man5 (6.8%), G0 (0.9%). |
| | cIEF | 주요 피크 pI = 8.6, pI 범위 8.17-8.66 |
| 화학적 변형 | LC-MS/MS 펩티드 맵 | 매우 낮음 |
| 열 안정성 및 가역성 | DSC (저장 완충제 중으로 희석) | Tm1 = 68.1°C, Tm2 = 80.3°C, Tm3=82.6°C<br>74°C에서의 가역성 = 96%, 80°C에서의 가역성 =26% |

[1341]

[1342] CHO-발현된 IgG1 모노클로날 항체의 글리칸 프로파일과 일치하는 글리칸 프로파일로, 단일 N 글리코실화 부위를 중쇄 상의 N297에서 확인하였다. TIM3.18.IgG1.3은 CD16, CD32 또는 CD64에 결합하지 않으며, 이는 그것이 임의의 Fc-FcR 매개된 이펙터 기능에 대해 불활성이라는 것을 시사한다. TIM3.18.IgG1.3은 우수한 열 안정성 (Tm1 = 68.1℃, Tm2 = 80.3℃, Tm3 = 82.6℃) 및 열 가역성 (74℃에서 95.6%, 80℃에서 25.5%)을 가지며, 이는 분자가 열 응력 하에 그의 구조적 완전성을 유지하고 응력이 해제될 때 강건한 재폴딩 특성을 갖는다는 것을 시사한다.

[1343] TIM3.18.IgG1.3의 안정성 특징이 표 5에 제공된다.

[1344] 표 5: TIM3.18.IgG1.3의 안정성

| **특성** | **방법(들)** | **결과** |
|---|---|---|
| **동결/해동**<br>**(1 h @ -80°C, 1 h @ RT × 6)** | **UV, SEC** | **나타난 동결/해동 안정성 위험 없음** |
| **용해도/농도 프로파일** | **UV, SEC** | **적어도 60 mg/mL** |
| 가속 안정성<br>**50 mg/mL 12w @ 4°C, 25°C 및 40°C, 플랫폼 제제 중** | **SEC, DLS, HIC, cIEF, LC-MS/MS 펩티드 맵핑** | **12w @ 40°C = LMW의 2%/개월 증가**<br>**12w @ 40°C HMW의 < 1% 증가**<br>**12w @ 40°C = 산성 변이체의 18%/개월 증가** |

[1345]

[1346] 50 mg/mL에서 동결-해동 응력 (6 사이클) 동안 어떠한 물리적 안정성 문제도 관찰되지 않았다. 50 mg/mL에서의 강제 분해 연구를 4, 25 및 40℃에서 설정하였다. 시험된 임의의 조건 하에 12주에 걸쳐 CDR 영역에서의 어떠한 화학적 변형도 관찰되지 않았다.

[1347] TIM3.18.IgG1.3의 잠재적 면역원성 위험을 인 실리코 방법에 의해 평가하였다. TIM3.18.IgG1.3의 인 실리코 iDAB 분석은 이 mAb의 CDR에서 소수의 잠재적 HLA 결합 서열을 제시하였으며, 이는 인간 면역 반응을 유도할 낮은 위험을 나타낸다.

[1348] 실시예 19: 원숭이에서 TIM3.18.IgG1.3의 PK/PD

[1349] 단일-용량 PK/PD 및 내약성 연구에서, 모든 원숭이를 2.5 mg의 키홀 림펫 헤모시아닌 (KLH) 및 원숭이 면역결핍 바이러스 (SIV) Nef 및 Gag 단백질을 발현하는 비증식성 재조합 아데노바이러스-5 (Ad5) 벡터 ($3x10^9$개의 각각의 벡터)로 근육내로 면역화시켰다. 면역화 후, 원숭이에게 0 (비히클), 0.5, 10, 또는 25 mg/kg (N = 3/군; 혼합 성별)의 용량의 TIM3.18.IgG1.3을 정맥내로 투여하였다. 혈청 샘플을 약동학 (PK) 및 항-약물 항체 (ADA)의 평가를 위해 최대 42일 동안 수집하고, 혈액 샘플을 수용체 점유율의 평가를 위해 최대 42일 동안 수집하였다. 추가의 혈청 샘플을 가용성 TIM3 수준을 포함한 다른 탐색적 종점을 위해 보존해두었다.

[1350] $AUC_{0-168h}$는 0.5 내지 25 mg/kg에 용량 비례하였다. TIM3.18.IgG1.3은 약 2 주의 $T_{1/2}$ 및 0.18 mL/h/kg의 총 혈청 클리어런스를 입증하였다. 정상 상태에서의 분포 부피는 68 내지 84 mL/kg 범위였으며, 이는 TIM3.18.IgG1.3이 세포외 공간에 우세하게 존재한다는 것을 시사한다 (표 6).

[1351] 표 6. 시노몰구스 원숭이에서의 IV 투여 후 TIM3.18.IgG1.3의 약동학적 파라미터

| 원숭이 수 | 용량 (mg/kg) | $AUC_{(0-INF)}$ (μM × h) | $T_{1/2}$ (h) | CLT (mL/h/kg) | Vss (mL/kg) |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 | 0.5 | NC | NC | NC | NC |
| 3 | 10 | 358 ± 90* | 337 ± 91 | 0.19 ± 0.047 | 84 ± 3.8 |
| 3 | 25 | 1076 ± 324 | 321 ± 104 | 0.17 ± 0.053 | 68 ± 7.4 |

[1352]

[1353] * 외삽된 AUC는 20% 컷오프를 초과하고 21% 내지 55% 범위였다.

[1354] 시노몰구스 원숭이에서의 PK 및 알로메트릭 스케일링에 기초하여, 예상된 인간 총 혈청 클리어런스는 0.10 mL/h/kg이고 Vss는 88 mL/kg이다. 그 결과, 예상된 인간 반감기는 약 26일이다.

[1355] 실시예 20: 예비 시토카인 방출 검정

[1356] TIM3.18.IgG1.3에 의한 처리가 시토카인 방출 증후군의 위험을 제기하는지 여부를 결정하기 위해, 16명의 인간 공여자로부터의 전혈을 용액 중 20 μg/mL의 TIM3.18.IgG1.3 또는 양성 대조군과 함께 인큐베이션하였다. 75개의 혈청 시토카인 및 케모카인의 패널을 각각의 공여자에 대해 검사하였다. 증진된 T-세포-유래 시토카인 또는 케모카인 방출의 증거는 존재하지 않았으며, 이는 시토카인 방출 증후군의 낮은 위험을 시사한다. 일부 공여자로부터의 전혈 검정에서, IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α 및 G-CSF의 상승이 존재하였으며, 이는 TIM3 차단이 단핵구 또는 대식세포-유래 시토카인의 생산을 증가시킨다는 상기 제시된 증거와 일치한다. (데이터는 제시되지 않음).

[1357] 실시예 21: TIM3.18.IgG1.3은 수용체 하향조절 또는 내재화를 유발하지 않음

[1358] 13A3이 결합할 때 세포 막 상의 인간 TIM3을 하향조절 또는 내재화하는지 여부를 결정하기 위해, 도 43에 제시된 형광 켄칭 연구를 수행하였다. 도 44에 제시된 3시간 처리 후 결과는 13A3 항체나 변이체 D101E 또는 N60Q 나 모두 활성화된 공여자 $CD8^+$ T 세포에서 세포내 TIM3 항체의 용량-의존성 축적을 유발하지 않았다는 것을 나타내며, 이는 항체가 내재화되지 않는다는 것을 시사한다.

[1359] 잠재적 하향조절을 결정하기 위해, 활성화된 공여자 CD8+ T 세포를 다양한 양의 13A3, 13A3.D101.Ig1.1f, 13A3.D101E/N60Q.IgG1.1f 또는 대조군 항체의 존재 하에 또는 항체 부재 하에 2시간 동안 인큐베이션하고, 세포 표면 상의 TIM3의 양을 결정하였다. 결과는 항-TIM3 항체와의 인큐베이션이 세포 표면 TIM3 발현을 하향조절하지 않았다는 것을 나타냈다.

[1360] 실시예 22: 인간 및 시노 TIM3에 대한 TIM3.24 및 TIM3.25 항체의 결합 친화도

[1361] TIM3.24 (14H7) 및 TIM3.25 (23B3 VH-G6E-D79Y)의 인간 및 시노 TIM3에 대한 결합 친화도를 하기와 같이 결정하였다. 인간 TIM3-IgV (0.63g/L), 시노 TIM3-IgV (0.5g/L) 및 시노 TIM3-ECD (0.3g/L)를 하기 방법에 사용하였다: 비아코어 T200, 37℃, 0.05% 트윈-20 및 1g/L BSA로 보충된 실행 완충제 HBS pH 7.4. 고정화된 잭슨 항-hFc pAb (cat# 109-005-098)를 갖는 CM4 칩을 EDA로 차단시켜 사용하였다.

[1362] 항체를 유동 셀 2, 3 및 4 상에 포획하였다. 유동 셀 1은 참조로서의 역할을 하였다. 인간 및 시노 TIM3 단백질을 단일 사이클 동역학 옵션을 사용하여 250nM 공칭 최고 농도로 5-원, 5-배의 일련의 희석물로 주사하였다. 모든 데이터를 이중-참조하고, 수송 제한 하에 1:1 결합 모델에 피팅하였다.

[1363] 그 결과를 하기에 제공하였다:

[1364] 표 7: 결합 친화도

[1365]

| 바이코어,37C | | | hTim3-IgV | | | cyTim3-IgV | | | cyTim3-ECD | | | KD 비 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 리간드 | 실제 리간드 명칭 | 샘플 | ka (1/Ms) | kd (1/s) | KD (M) | ka (1/Ms) | kd (1/s) | KD (M) | ka (1/Ms) | kd (1/s) | KD (M) | cy Tim3-IgV / hTim3-IgV |
| Tim3.18 | 13A3 VH-N60Q-D101E | hTim3-IgV | 6.2E+05 | 4.4E-03 | 7.1E-09 | 1.1E+06 | 4.0E-02 | 4.1E-08 | 5.2E+05 | 3.5E-02 | 6.8E-08 | 5.8 |
| Tim3.24 | 14H7 | hTim3-IgV | 7.8E+05 | 1.1E-02 | 1.4E-08 | 1.2E+06 | 2.7E-03 | 2.5E-09 | 6.5E+05 | 2.7E-03 | 4.3E-09 | 0.18 |
| Tim3.25 | 23B3 VH-G6E-D79Y | hTim3-IgV | 6.0E+05 | 1.3E-03 | 2.2E-09 | 8.4E+05 | 6.2E-02 | 8.4E-08 | 3.8E+05 | 5.1E-02 | 1.4E-07 | 39 |

[1366] 결과는 하기를 나타낸다:

[1367] - TIM3.24 (14H7)는 본 검정에서 hTIM3보다 cyTIM3에 더 높은 친화도로 결합한다.

[1368] - 13A3 및 23B3 변이체 (각각 TIM3.18 및 TIM3.25)는 cyTIM3보다 hTIM3에 더 높은 친화도로 결합한다. TIM3.18에 대한 친화도 차이는 중간 정도 (5x)이고, TIM3.25에 대한 친화도 차이는 강하다 (39x).

[1369] - 모든 3종의 항체에 대해 시노 IgV 도메인에 대한 결합보다 전장 시노 ECD에 대한 결합이 약 2x 더 느렸으며, 이는 아마도 크기, 가능하게는 또한 상이한 샘플 활성에 기인할 수 있다. 오프레이트는 cyTim3-IgV에 대해 관찰된 일부 비-특이적 결합에도 불구하고 매우 유사하였다.

[1370] 실시예 23: hTIM3에의 결합에 대해 TIM3.18과 교차-경쟁하지 않고 hTIM3-PS 상호작용을 방지하지 않는 항-TIM3 항체

[1371] TIM3.18, TIM3.24 및 TIM3.25에 의해 결합된 영역과 상이한 hTIM3의 영역에 결합하는 항체를 확인하였다. 5D6으로 지칭되는 이러한 항체는 각각 서열식별번호: 469, 470 및 471을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 450, 472 및 474를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 각각 서열식별번호: 449 및 450을 포함하는 VH 및 VL을 포함한다 ("TIM3.20"). N30S 돌연변이가 중쇄 내로 도입된 항체를 또한 제조하였고, 돌연변이된 VH는 서열식별번호: 456을 포함한다 ("TIM3.22"). 서열식별번호: 449 또는 456을 포함하는 VH를 포함하는 항체를 IgG1f 및 IgG1.3f 이소형의 맥락에서 제조하였다. 이들 항체를 또한 서열식별번호: 63 (VK2)을 포함하는 대안적 경쇄로 제조하고 TIM3.21 (5D6 VK2) 및 TIM3.23 (5D6VH_N30S VK2)으로 지칭하였지만, 이들은 hTIM3에 결합하지 않는 것으로 밝혀졌다.

[1372] 항체 TIM3.20 및 TIM3.22를 교차-경쟁 검정에 사용하였으며, hTIM3에의 결합에 대해 TIM3.18과 경쟁하지 않는 것으로 결정되었다. 추가로, TIM3.20 및 TIM3.22는 hTIM3이 포스파티딜세린 (PS)에 결합하는 것을 방지하지 않고, 낮은 Th1 자극 활성을 갖는다 (TIM3.18의 것에 비해). 따라서, TIM3.20 및 TIM3.22는 TIM3.18에 의해 결합된 것과 상이한 hTIM3 상의 에피토프에 결합하고, T 세포 자극에 있어서 덜 활성이다.

[1373] 본 PCT 출원은 2018년 1월 12일에 출원된 미국 가출원 번호 62/616,723을 우선권 주장하며, 상기 가출원은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

## 도면

### 도면1a

항-TIM-3 13A3 VH1

V 절편 : 4-39

D 절편 : 4-17

J 절편 : JH5b

```
          Q   L   Q   L   Q   E   S   G   P   G   L   V   K   P   S   E   T
1         CAG CTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT TCG GAG ACC

                                                          _CDR1_____________
          L   S   L   T   C   T   V   S   G   G   S   I   S   S   R   S   Y
52        CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC TCT GGT GGC TCC ATC AGC AGT AGA AGT TAC

          _________
          Y   W   G   W   I   R   Q   P   P   G   K   G   L   E   W   I   G
103       TAC TGG GGC TGG ATC CGC CAG CCC CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG ATT GGG

          _CDR2_____________________________________________________________
          S   I   Y   Y   S   G   F   T   Y   Y   N   P   S   L   K   S   R
154       AGT ATC TAT TAT AGT GGG TTC ACC TAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT CGA

          V   T   I   S   V   D   T   S   K   N   Q   F   S   L   K   L   S
205       GTC ACC ATA TCC GTT GAC ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC

                                                              _CDR3_________
          S   V   T   A   A   D   T   A   V   Y   Y   C   A   T   G   G   P
256       TCT GTG ACC GCC GCA GAC ACG GCT GTG TAT TAT TGT GCG ACA GGG GGG CCC

          _____________________________________   W   G   Q   G   T   L   V
          Y   G   D   Y   A   H   W   F   D   P
307       TAC GGT GAC TAC GCC CAC TGG TTC GAC CCC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC

          T   V   S   S
358       ACC GTC TCC TCA
```

## 도면1b

항-TIM-3 13A3 VK1

V 절편: A27

J 절편: JK5

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                _CDR1___________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          ___                                                         ___
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

        __CDR2__________________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3___________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   I   T   F   G   Q   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG ATC ACC TTC GGC CAA GGG

          T   R   L   E   I   K
307     ACA CGA CTG GAG ATT AAA
```

## 도면1c

```
13A3 _NT_VH1
ATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCAGCTGCAGCTGCAGGAG
TCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGT
AGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGT
GGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCC
CTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTAC
GCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

13A3 _AA_VH1
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYS
GFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSS

13A3 _NT_VK1
ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTG
GAGATTAAA

13A3_AA_VK1
METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIK
```

도면2a

항-TIM-3 8B9 VH1

V 절편 : 4-59

D 절편 : 4-17

J 절편 : JH6b

```
          Q   V   Q   L   Q   E   S   G   P   G   L   V   K   P   S   E   T
1         CAG GTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT TCG GAG ACC

                                                        _CDR1_________
          L   S   L   T   C   T   V   S   G   G   S   I   S   R   H   Y   W
52        CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC TCT GGT GGC TCC ATC AGT CGT CAC TAC TGG

          ___                                                       _CDR2__
          N   W   I   R   Q   P   P   G   K   G   L   E   W   I   G   Y   I
103       AAC TGG ATC CGG CAG CCC CCA GGG AAG GGA CTG GAG TGG ATT GGG TAT ATC

          _____________________________________________________________
          H   Y   S   G   S   T   N   Y   N   S   S   L   K   S   R   V   T
154       CAT TAC AGT GGA AGC ACC AAC TAC AAT TCC TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC

          I   S   V   D   T   S   K   N   Q   F   S   L   K   L   S   S   V
205       ATA TCA GTA GAC ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG

                                                    _CDR3_____________
          T   A   A   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   D   T   G   Y   Y
256       ACC GCT GCG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAT ACT GGG TAC TAC

          _______________
          G   M   D   I   W   G   Q   G   T   T   V   T   V   S   S
307       GGT ATG GAC ATC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
```

도면2b

항-TIM-3 8B9 VK1 (h카파)

V 절편 : A27

J 절편 : JK4

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1         GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                              _CDR1_____________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52        AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          ___                                                       ___
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103       GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

          _CDR2_____________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154       GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205       GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3_____________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   G   G
256       GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCT CTC ACT TTC GGC GGA GGG

          T   K   V   E   I   K
307       ACC AAG GTG GAG ATC AAA
```

## 도면2c

8B9 NT_VH1
ATGAAACATCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCAGGTGCAGCTGCAGGAG
TCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGT
CACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGC
ACCAACTACAATTCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAG
CTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATC
TGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

8B9 _AA_VH1
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGS
TNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSS

8B9 _NT_VK1
ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGG
CGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

8B9 _AA_VK1
METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

## 도면3a

항-TIM-3 8C4 VH1

V 절편: 4-59

D 절편: 4-17

J 절편: JH6b

```
          Q   V   Q   L   Q   E   S   G   P   G   L   V   K   P   S   E   T
1         CAG GTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT TCG GAG ACC

                                                          _CDR1___________
          L   S   L   T   C   T   V   S   G   G   S   I   S   R   Y   Y   W
52        CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC TCT GGT GGC TCC ATC AGT CGT TAC TAC TGG

          ___                                                       _CDR2__
          S   W   I   R   Q   P   P   G   K   G   L   E   W   I   G   Y   I
103       AGC TGG ATC CGG CAG CCC CCA GGG AAG GGA CTG GAG TGG ATT GGG TAT ATC

          _____________________________________________________________
          H   Y   T   G   S   T   N   Y   N   P   S   L   K   S   R   V   T
154       CAT TAC ACT GGG AGC ACC AAC TAC AAC CCC TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC

          I   S   V   D   T   S   K   N   Q   F   S   L   K   L   S   S   V
205       ATA TCA GTA GAC ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG

                                                  _CDR3_________________
          T   A   A   D   T   A   V   Y   Y   C   A   T   D   T   G   Y
256       ACC GCA GCG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG ACA GAT ACG GGC TAC

          ____________________
          Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   T   V   T   V   S   S
307       TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
```

## 도면3b

항-TIM-3 8C4 VK1

V 절편 : A27

J 절편 : JK4

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1         GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                _CDR1___________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52        AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          ____                                                        ____
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103       GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

          ___CDR2_________________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154       GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205       GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3___________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   G   G
256       GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG

          T   K   V   E   I   K
307       ACC AAG GTG GAG ATC AAA
```

## 도면3c

8C4_NT_VH1

ATGAAACATCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCAGGTGCAGCTGCAGGAG
TCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGT
TACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTGGGAGC
ACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAG
CTGAGCTCTGTGACCGCAGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTC
TGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

8C4_AA_VH1

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGS
TNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVSS

8C4_NT_VK1

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTG
GAGATCAAA

8C4_AA_VK1

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

## 도면4a

항-TIM-3 17C3 VH1

V 절편 : 1-46

D 절편 : 3-10

J 절편 : JH6b

```
          Q   V   Q   L   V   Q   S   G   A   E   V   K   K   P   G   A   S
1         CAG GTG CAG TTG GTG CAG TCT GGG GCT GAG GTG AAG AAG CCT GGG GCC TCA

                                                        _CDR1_____________
          V   K   V   S   C   K   A   S   G   Y   T   F   T   S   Y   Y   M
52        GTG AAG GTC TCC TGC AAG GCA TCT GGA TAC ACT TTC ACC AGC TAC TAT ATG

          ___                                                       _CDR2___
          H   W   V   R   Q   A   P   G   Q   G   L   E   W   M   G   I   I
103       CAC TGG GTG CGA CAG GCC CCT GGA CAA GGG CTT GAG TGG ATG GGA ATA ATC

          _____________________________________________________________
          N   P   R   G   D   S   I   I   Y   A   Q   K   F   Q   G   R   V
154       AAC CCT AGG GGT GAT AGC ATA ATC TAC GCA CAG AAG TTC CAG GGC AGA GTC

          T   M   T   R   D   T   S   T   S   T   V   Y   M   E   L   S   S
205       ACC ATG ACC AGG GAC ACG TCC ACG AGC ACA GTC TAC ATG GAG CTG AGC AGC

                                                        _CDR3_____________
          L   R   S   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   D   F   Y   G
256       CTG AGA TCT GAG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAT TTC TAT GGT

          _____________________________________
          S   G   N   Y   Y   Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   T   V
307       TCG GGA AAC TAC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC

          T   V   S   S
358       ACC GTC TCC TCA
```

## 도면4b

항-TIM-3 17C3 VK1

V 절편 : A27

J 절편 : JK5

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1         GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                              _CDR1_____________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52        AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          ___                                                       ___
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103       GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

          ___CDR2_____________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154       GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205       GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3_____________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   I   T   F   G   Q   G
256       GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG ATC ACC TTC GGC CAA GGG

          T   R   L   E   I   K
307       ACA CGA CTG GAG ATT AAA
```

## 도면4c

17C3_NT_VH1

ATGGACTGGACCTGGAGGGTCTTCTGCTTGCTGGCTGTAGCTCCAGGTGCTCACTCCCAGGTGCAGTTGGTGCAG
TCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGC
TACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGTGAT
AGCATAATCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATG
GAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTAC
TACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

17C3_AA_VH1

MDWTWRVFCLLAVAPGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRGD
SIIYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMDVWGQGTTVTVSS

17C3_NT_VK1

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTG
GAGATTAAA

17C3_AA_VK1

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIK

## 도면5a

**항-TIM-3 9F6 VH1**

**V 절편** : 3-11

**D 절편** : 6-19

**J 절편** : JH6b

```
          Q   V   Q   L   V   E   S   G   G   G   L   V   K   P   G   G   S
1         CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTC AAG CCT GGA GGG TCC

                                                        _CDR1_________
          L   R   L   S   C   A   A   S   G   F   T   F   S   D   Y   Y   M
52        CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAC TAC ATG

          ___                                                       _CDR2__
          S   W   I   R   Q   A   P   G   K   G   L   E   W   V   S   F   I
103       AGC TGG ATC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTT TCA TTC ATT

          _____________________________________________________________
          S   G   G   G   S   T   I   Y   Y   A   D   S   V   K   G   R   F
154       AGT GGT GGT GGT AGT ACC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

          T   I   S   R   D   N   A   K   N   S   L   F   L   Q   M   N   S
205       ACC ATC TCC AGG GAC AAC GCC AAG AAC TCG CTG TTT CTG CAA ATG AAC AGC

                                                        _CDR3_________
          L   R   V   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   D   G   Y   S
256       CTG AGA GTC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAT GGC TAT AGC

          _____________________________
          S   G   W   Y   Y   Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   A   V
307       AGT GGC TGG TAC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC GCG GTC

          T   V   S   S
358       ACC GTC TCC TCA
```

## 도면5b

항-TIM-3 9F6 VK1

V 절편 : L18

J 절편 : JK1

```
          A   I   Q   L   T   Q   S   P   S   S   L   S   A   S   V   G   D
1         GCC ATC CAG TTG ACC CAG TCT CCA TCC TCC CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

                                _CDR1_____________________________________
          R   V   T   I   T   C   R   A   S   Q   G   I   S   S   A   L   A
52        AGA GTC ACC ATC ACT TGC CGG GCA AGT CAG GGC ATT AGC AGT GCT TTA GCC

                                                                _CDR2___
          W   Y   Q   Q   K   P   G   K   A   P   K   L   L   I   Y   D   A
103       TGG TAT CAG CAG AAA CCA GGG AAA GCT CCT AAG CTC CTG ATC TAT GAT GCC

          ____________________
          S   S   L   E   S   G   V   P   S   R   F   S   G   S   G   S   G
154       TCC AGT TTG GAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

          T   D   F   T   L   T   I   S   S   L   Q   P   E   D   F   A   T
205       ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

                    _CDR3_____________________________
          Y   Y   C   Q   Q   F   N   S   Y   P   R   T   F   G   Q   G   T
256       TAT TAC TGT CAA CAG TTT AAT AGT TAC CCT CGG ACG TTC GGC CAA GGG ACC

          K   V   E   I   K
307       AAG GTG GAA ATC AAA
```

## 도면5c

항-TIM-3 9F6 VK2

V 절편 : A27

J 절편 : JK4

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1         GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                _CDR1_____________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52        AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          ___                                                           ___
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103       GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

          ___CDR2_____________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154       GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205       GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3_____________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   L   T   F   G   G   G   T
256       GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

          K   V   E   I   K
307       AAG GTG GAG ATC AAA
```

*도면5d*

항-TIM-3 9F6 VK3

V 절편 : A27

J 절편 : JK4

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1         GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                _CDR1_____________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52        AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          ____                                                        ____
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103       GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

          ______CDR2_____________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154       GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205       GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3_____________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   G   G
256       GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG

          T   K   V   E   I   K
307       ACC AAG GTG GAG ATC AAA
```

도면5e

9F6_NT_VH1

TGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTTGTTGCTATTATAAAAGGTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAGT
CTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACT
ACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTA
CCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGC
AAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACT
ACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCA

9F6_AA_VH1

MEFGLSWVFLVAIIKGVQCQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGS
TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTAVTVSS

9F6_NT_VK1

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCATCCAG
TTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGC
ATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGT
TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
GTGGAAATCAAA

9F6_AA_VK1

MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASS
LESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPRTFGQGTKVEIK

9F6_NT_VK2

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG
ATCAAA

9F6_AA_VK2

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIK

9F6_NT_VK3

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGG
CGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

9F6_AA_VK3

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

## 도면6a

항-TIM-3 3G4 VH1

V 절편 : 3-11

D 절편 : 6-13

J 절편 : JH6b

```
          Q   V   Q   L   V   E   S   G   G   G   L   V   K   P   G   G   S
1         CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTC AAG CCT GGA GGG TCC

                                                        _CDR1_____________
          L   R   L   S   C   A   A   S   G   F   T   F   S   D   Y   Y   M
52        CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAC TAC ATG

          ___                                                       _CDR2__
          S   W   I   R   Q   A   P   G   K   G   L   E   W   V   S   F   I
103       AGC TGG ATC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTT TCA TTC ATT

          _____________________________________________________________
          S   T   S   G   S   I   I   Y   Y   A   D   S   V   K   G   R   F
154       AGT ACT AGT GGT AGT ATC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

          T   I   S   R   D   N   A   K   N   S   L   Y   L   Q   M   N   S
205       ACC ATC TCC AGG GAC AAC GCC AAG AAC TCA CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC

                                                        _CDR3_____________
          L   R   A   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   E   G   Y   S
256       CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAA GGG TAT AGC

          _____________________________________
          S   S   W   S   Y   Y   Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   T
307       AGC AGC TGG TCC TAC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG

          V   T   V   S   S
358       GTC ACC GTC TCC TCA
```

## 도면6b

항-TIM-3 3G4 VK1

V 절편 : A27

J 절편 : JK5

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1         GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                _CDR1_____________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52        AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          ___                                                           ___
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103       GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

          ____CDR2__________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154       GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205       GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3_____________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   I   T   F   G   Q   G
256       GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG ATC ACC TTC GGC CAA GGG

          T   R   L   E   I   K
307       ACA CGA CTG GAG ATT AAA
```

## 도면6c

3G4_NT_VH1

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTTGTTGCTATTATAAAAGGTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAG
TCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGAC
TACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGTAGT
ATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTG
CAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCC
TACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

3G4_AA_VH1

MEFGLSWVFLVAIIKGVQCQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGS
IIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGTTVTVSS

3G4_NT_VK1

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTG
GAGATTAAA

3G4_AA_VK1

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIK

## 도면7a

**항-TIM-3 17C8 VH1**

**V 절편** : 3-11

**D 절편** : 6-19

**J 절편** : JH6b

```
          Q   V   Q   L   V   E   S   G   G   G   L   V   K   P   G   G   S
1         CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTC AAG CCT GGA GGG TCC

                                                          _CDR1_________
          L   R   L   S   C   A   A   S   G   F   T   F   S   D   Y   Y   M
52        CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAC TAC ATG

          ____                                                    ________
          S   W   I   R   Q   A   P   G   K   G   L   E   W   V   S   F   I
103       AGC TGG ATC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTT TCA TTC ATT

          ________CDR2____________________________________________________
          S   S   S   G   S   I   I   Y   Y   A   D   S   V   K   G   R   F
154       AGT AGT AGT GGT AGT ATC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

          T   I   S   R   D   N   A   K   N   S   L   Y   L   Q   M   N   S
205       ACC ATC TCC AGG GAC AAC GCC AAG AAC TCA CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC

                                                          _CDR3_________
          L   R   A   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   D   G   Y   S
256       CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAT GGG TAT AGC

          ____________________________________                    ________
          S   G   W   E   Y   Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   T   V
307       AGT GGC TGG GAG TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC

          T   V   S   S
358       ACC GTC TCC TCA
```

## 도면7b

항-TIM-3 17C8 VK1

V 절편 : A27

J 절편 : JK4

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                              _CDR1___________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

        ____                                                        ____
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

        ____CDR2________________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                      _CDR3_____________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   G   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG

          T   K   V   E   I   K
307     ACC AAG GTG GAG ATC AAA
```

## 도면7c

17C8_NT_VH1

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTTGTTGCTATTATAAAAGGTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAG
TCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGAC
TACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTGGTAGT
ATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTG
CAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAG
TACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

17C8_AA_VH1

MEFGLSWVFLVAIIKGVQCQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGS
IIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTTVTVSS

17C8_NT_VK1

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTG
GAGATCAAA

17C8_AA_VK1

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

도면8a

항-TIM-3 14H7 VH1

V 절편 : 3-11

D 절편 : 4-23

J 절편 : JH4b

```
          Q   V   H   L   V   E   S   G   G   G   L   V   K   P   G   G   S
1         CAG GTG CAC CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTC AAG CCT GGA GGG TCC

                                          _CDR1___________
          L   R   L   S   C   T   A   F   S   D   Y   Y   M   S   W   I   R
52        CTG AGA CTC TCC TGT ACA GCC TTC AGT GAC TAC TAC ATG AGC TGG ATC CGC

                                                  _CDR2___________________
          Q   A   P   G   K   G   L   E   W   L   S   Y   I   S   N   S   G
103       CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG TTA TCA TAC ATT AGT AAT AGT GGT

          ________________________________________
          S   I   I   Y   Y   A   D   S   V   K   G   R   F   T   I   S   R
154       AGT ATC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGG

          D   N   A   K   N   S   V   Y   L   Q   M   N   S   L   R   A   E
205       GAC AAC GCC AAG AAC TCA GTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG

                                          _CDR3___________________________
          D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   G   R   I   G   F   F   D   Y
256       GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GGG CGA ATT GGT TTT TTT GAC TAC

          W   G   P   G   T   L   V   T   V   S   S
307       TGG GGC CCG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA
```

도면8b

항-TIM-3 14H7 VK1

V 절편 : A27

J 절편 : JK3

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1         GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                  _CDR1___________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52        AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          ____                                                        ____
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103       GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

          __CDR2__________________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154       GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205       GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                          _CDR3___________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   P   G
256       GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCT CTC ACT TTC GGC CCT GGG

          T   K   V   D   I   K
307       ACC AAA GTG GAT ATC AAA
```

## 도면8c

```
14H7_NT_VH1
ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGAGAGCGCTCGCACAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGG
GGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC
CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGTTATCATACATTAGTAATAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGAC
TCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCAGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGA
GCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGCGAATTGGTTTTTTTGACTACTGGGGCCCGGGAACCCTG
GTCACCGTCTCCTCA

14H7_AA_VH1
MRAWIFFLLCLAGRALAQVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTAFSDYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSIIYYAD
SVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIGFFDYWGPGTLVTVSS

14H7_NT_VK1
ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGCCGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCA
GGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTAC
TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGC
ATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGAT
TTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

14H7_AA_VK1
MRAWIFFLLCLAGRALAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG
IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGPGTKVDIK
```

## 도면9a

**항-TIM-3 23B3 VH1**

**V 절편 : 3-11**

**D 절편 : 3-10**

**J 절편 : JH6b**

```
          Q   V   Q   L   V   G   S   G   G   G   L   V   K   P   G   G   S
1         CAG GTG CAG CTG GTG GGA TCT GGG GGA GGC TTG GTC AAG CCT GGA GGG TCC

                                                        _CDR1_____________
          L   R   L   S   C   A   A   S   G   F   T   F   S   D   Y   Y   M
52        CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAC TAC ATG

                                                                    _CDR2__
          S   W   I   R   Q   A   P   G   K   G   L   E   W   V   S   F   I
103       AGC TGG ATC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAA TGG GTT TCA TTC ATT

          S   G   S   G   S   I   I   Y   Y   A   D   S   V   K   G   R   F
154       AGT GGT AGT GGT AGT ATC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

          T   I   S   R   D   N   A   K   N   S   L   D   L   Q   M   N   S
205       ACC ATC TCC AGG GAC AAC GCC AAG AAC TCA CTG GAT CTG CAA ATG AAC AGC

                                                        _CDR3_____________
          L   R   A   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   D   G   M   V
256       CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAC GGT ATG GTT

          R   G   M   N   F   Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   T   V
307       CGG GGA ATG AAC TTC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC

          T   V   S   S
358       ACC GTC TCC TCA
```

도면9b

항-TIM-3 23B3 VK1

V 절편 : A27

J 절편 : JK5

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1         GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                _CDR1_____________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52        AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          ____                                                        ____
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103       GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

          __CDR2____________________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154       GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205       GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3_____________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   I   T   F   G   Q   G
256       GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG ATC ACC TTC GGC CAA GGG

          T   R   L   E   I   K
307       ACA CGA CTG GAG ATT AAA
```

도면9c

항-TIM-3 23B3 VK2

V 절편 : A27

J 절편 : JK4

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1         GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                _CDR1_____________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52        AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          ____                                                        ____
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103       GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

          ___CDR2____________________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154       GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205       GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3_____________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   F   G   G   G   T   K
256       GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCT TTC GGC GGA GGG ACC AAG

          V   E   I   K
307       GTG GAG ATC AAA
```

## 도면9d

```
23B3_NT_VH1
ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGAGAGCGCTCGCACAGGTGCAGCTGGTGGGATCTGGG
GGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTAC
ATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATA
TACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATG
AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTAC
GGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

23B3_AA_VH1
MRAWIFFLLCLAGRALAQVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSII
YYADSVKGRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTTVTVSS

23B3_NT_VK1
ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGCCGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCA
GGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTAC
TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGC
ATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGAT
TTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

23B3_AA_VK1
MRAWIFFLLCLAGRALAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG
IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIK

23B3_NT_VK2
ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGCCGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCA
GGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTAC
TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGC
ATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGAT
TTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

23B3_AA_VK2
MRAWIFFLLCLAGRALAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG
IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFGGGTKVEIK
```

## 도면10a

### 중쇄 가변 영역에 대한 서열 정렬

```
                          FR1                                  CDR1          FR2                CDR2
13A3          QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT-      59
8B9           QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS--RHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGST-      57
8C4           QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS--RYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGST-      57
17C3          QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT--SYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRGDSI      58
9F6           QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS--DYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTI      58
3G4           QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS--DYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGSII      58
17C8          QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS--DYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGSII      58
23B3          QVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS--DYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSII      58
14H7          QVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTA------FS--DYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSII      54
              *:::*  **  : **. :: ::* .    ::   :*  *:**.**:****:.  *   *

                CDR2                FR3                                  CDR3
13A3          YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAT----GG---PYGDYAHWFDP      112
8B9           NYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD---TG---YYG-----MDI      106
8C4           NYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATD---TG---YYG-----MDV      106
17C3          IYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNY-YYG-----MDV      112
9F6           YYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWY-YYG-----MDV      112
3G4           YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYG-----MDV      113
17C8          YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWE-YYG-----MDV      112
23B3          YYADSVKGRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMN-FYG-----MDV      112
14H7          YYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIG------FF--------DY      102
               *  ..:.*.*:: *.:.. . :::.*:   ******** *          :       *

                FR4
13A3          WGQGTLVTVSS      123
8B9           WGQGTTVTVSS      117
8C4           WGQGTTVTVSS      117
17C3          WGQGTTVTVSS      123
9F6           WGQGTAVTVSS      123
3G4           WGQGTTVTVSS      124
17C8          WGQGTTVTVSS      123
23B3          WGQGTTVTVSS      123
14H7          WGPGTLVTVSS      113
              ** ** *****
```

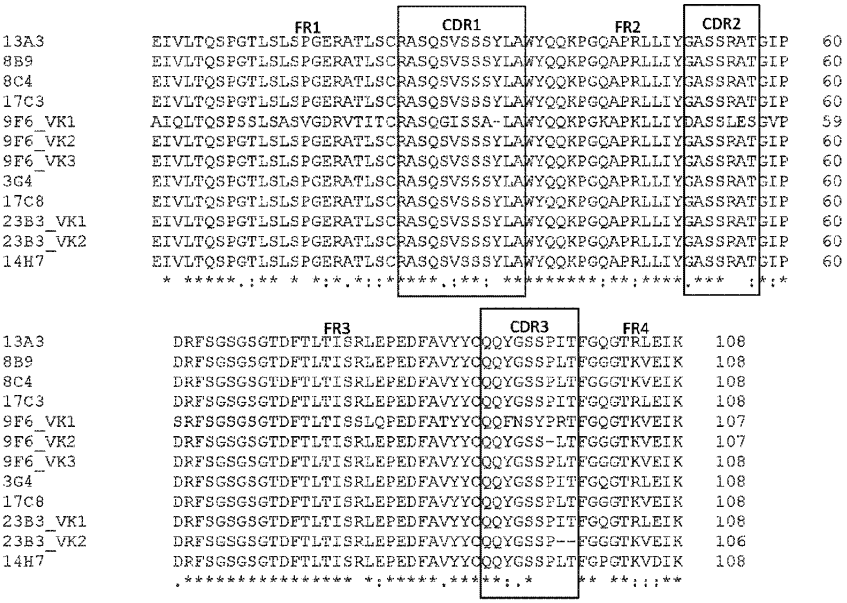
도면10b

VH 영역 서열 명칭

| SEQ ID NO: | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VH | CDR1 | CDR2 | CDR3 | VH 변이체 | | | | |
| 13A3. | 34 | 41 | 46 | 53 | 112 (N60Q) | 113 (N60S) | 114 (N60A) | 115 (D101E) | 116 (P102V) |
| | | | | | 117 (P102Y) | 118 (P102L) | 119 (N60Q, P102Y) | 364 (N60Q, D101E) | |
| 8B9. | 35 | 42 | 47 | 54 | 120 (S61P) | | | | |
| 8C4. | 36 | 43 | 48 | 55 | | | | | |
| 17C3. | 37 | 44 | 49 | 56 | | | | | |
| 9F6. | 38 | 45 | 50 | 57 | 121 (A108T) | | | | |
| 3G4. | 39 | 45 | 51 | 58 | | | | | |
| 17C8. | 40 | 45 | 52 | 59 | | | | | |
| 14H7 | 410 | 45 | 413 | 414 | | | | | |
| 23B3 | 411 | 45 | 415 | 416 | 412 (G6E, D79Y) | | | | |

도면11a

경쇄 가변 영역에 대한 서열 정렬




도면11b

경쇄 서열 명칭

| | SEQ ID NO: | | | |
|---|---|---|---|---|
| | VL | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
| 13A3 | 60 | 64 | 66 | 68 |
| 8B9 | 61 | 64 | 66 | 69 |
| 8C4 | 61 | 64 | 66 | 69 |
| 17C3 | 60 | 64 | 66 | 68 |
| 9F6 (VK1) | 62 | 65 | 67 | 70 |
| 9F6 (VK2) | 63 | 64 | 66 | 71 |
| 9F6 (VK3) | 61 | 64 | 66 | 69 |
| 3G4 | 60 | 64 | 66 | 68 |
| 17C8. | 61 | 64 | 66 | 69 |
| 23B3 (VK1) | 60 | 64 | 66 | 68 |
| 23B3 (VK2) | 418 | 64 | 66 | 419 |
| 14H7 | 417 | 64 | 66 | 69 |

도면12a

**13A3.IgG1.3f 의 중쇄 및 변이체의 서열 정렬**

```
TIM3.5          QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.11         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.12         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.13         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.10         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.18         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.14         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.16         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.15         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.17         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
                ************************************************************

TIM3.5          YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVT
TIM3.11         YSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVT
TIM3.12         YAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVT
TIM3.13         YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVT
TIM3.10         YQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVT
TIM3.18         YQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVT
TIM3.14         YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQGTLVT
TIM3.16         YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQGTLVT
TIM3.15         YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVT
TIM3.17         YQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVT
                * ********************************************: ********

TIM3.5          VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.11         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.12         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.13         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.10         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.18         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.14         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.16         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.15         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.17         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
                ************************************************************

TIM3.5          QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.11         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.12         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.13         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.10         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.18         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.14         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.16         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.15         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.17         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
                ************************************************************

TIM3.5          EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.11         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.12         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.13         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.10         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.18         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.14         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.16         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.15         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.17         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
                ************************************************************
```

도면12b

```
TIM3.5          QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.11         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.12         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.13         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.10         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.18         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.14         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.16         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.15         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.17         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
                ************************************************************

TIM3.5          REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.11         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.12         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.13         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.10         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.18         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.14         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.16         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.15         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.17         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
                ************************************************************

TIM3.5           SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.11          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.12          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.13          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.10          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.18          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.14          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.16          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.15          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.17          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
                 *********************************
```

도면13

**9F6.IgG1.3f의 중쇄 및 변이체(A108T)의 서열 정렬**

```
9F6             QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIYY
TIM3.7          QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIYY
                ************************************************************

9F6             ADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTAVT
TIM3.7          ADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTTVT
                ************************************************************

9F6             VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.7          VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
                ************************************************************

9F6             QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.7          QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
                ************************************************************

9F6             EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.7          EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
                ************************************************************

9F6             QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.7          QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
                ************************************************************

9F6             REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.7          REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
                ************************************************************

9F6             SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.7          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
                *********************************
```

도면14

**8B9.IgG1.3f의 중쇄 및 변이체(S61P)의 서열 정렬**

```
8B9             QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYN
TIM3.8          QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYN
                ************************************************************

8B9             SSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSAST
TIM3.8          PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSAST
                .************************************************************

8B9             KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
TIM3.8          KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
                ************************************************************

8B9             SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSV
TIM3.8          SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSV
                ************************************************************

8B9             FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
TIM3.8          FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
                ************************************************************

8B9             RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
TIM3.8          RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
                ************************************************************

8B9             NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
TIM3.8          NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
                ************************************************************

8B9             NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.8          NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
                ***************************
```

도면15

**23B3.IgG1.3f의 중쇄 및 변이체(G6E 및 D79Y)의 서열 정렬**

```
23B3            QVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIYY
TIM3.25         QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIYY
                ***** ************************************************************

23B3            ADSVKGRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTTVT
TIM3.25         ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTTVT
                ******************* ************************************************

23B3            VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.25         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
                ************************************************************

23B3            QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.25         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
                ************************************************************

23B3            EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.25         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
                ************************************************************

23B3            QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.25         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
                ************************************************************

23B3            REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.25         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
                ************************************************************

23B3            SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.25         SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
                **********************************
```

도면16a

| H.n.* | 제조합 Ab 명칭 | 중쇄 | | | | | | | 경쇄 | | | | | | LC 이소형 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | HC | VH | VH | | | | HC 이소형 | LC | VL | VL | VL | CDR1 | CDR2 | CDR3 | |
| | | | | CDR1 | CDR2 | CDR3 | | | | | | | | | | |
| 13A3 | - | 301, 302 | 34 | 41 | 46 | 53 | | hIgG4 | 29 | VK1 | 60 | 64 | 66 | 68 | h카파 |
| - | TIM3.5-IgG1.1f | 1, 8* | | | | | | IgG1.1f | | | | | | | |
| | 13A3-IgG1.1f | | | | | | | | | | | | | | |
| | 13A3-IgG1.3f | 15,22 | | | | | | | | | | | | | |
| | 13A3-IgG4P | 303, 304 | | | | | | IgG4 | | | | | | | |
| | TIM3.1D-IgG1.1f | 72, 82 | 112 | | 122 | | | IgG1.1f | | | | | | | |
| | (13A3 VH-N60Q) | | | | | | | | | | | | | | |
| | TIM3.1D-IgG1.3f | 92, 102 | | | | | | IgG1.3f | | | | | | | |
| | TIM3.1D-IgG4P | 305, 306 | | | | | | IgG4P | | | | | | | |
| | TIM3.11-IgG1.1f | 73, 83 | 113 | | 123 | | | IgG1.1f | | | | | | | |
| | (13A3 VH-N60S) | | | | | | | | | | | | | | |
| | TIM3.11-IgG1.3f | 93, 103 | | | | | | IgG1.3f | | | | | | | |
| | TIM3.11-IgG4P | 307, 308 | | | | | | IgG4P | | | | | | | |
| | TIM3.12-IgG1.1f | 74, 84 | 114 | | 124 | | | IgG1.1f | | | | | | | |
| | (13A3 VH-N60A) | | | | | | | | | | | | | | |
| | TIM3.12-IgG1.3f | 94, 104 | | | | | | IgG1.3f | | | | | | | |
| | TIM3.12-IgG4P | 309, 310 | | | | | | IgG4P | | | | | | | |
| | TIM3.13-IgG1.1f | 75, 85 | 115 | | 46 | 126 | | IgG1.1f | | | | | | | |
| | (13A3 VH-D101E) | | | | | | | | | | | | | | |
| | TIM3.13-IgG1.3f | 95, 105 | | | | | | IgG1.3f | | | | | | | |
| | TIM3.13-IgG4P | 311, 312 | | | | | | IgG4P | | | | | | | |
| | TIM3.14-IgG1.1 | 76, 86 | 116 | | | 127 | | IgG1.1f | | | | | | | |
| | (13A3 VH-P102V) | | | | | | | | | | | | | | |
| | TIM3.14-IgG1.3f | 96, 106 | | | | | | IgG1.3f | | | | | | | |
| | TIM3.14-IgG4P | 313, 314 | | | | | | IgG4P | | | | | | | |
| | TIM3.15-IgG1.1f | 77, 87 | 117 | | | 128 | | IgG1.1f | | | | | | | |
| | (13A3 VH-P102Y) | | | | | | | | | | | | | | |
| | TIM3.15-IgG1.3f | 97, 107 | | | | | | IgG1.3f | | | | | | | |
| | TIM3.15-IgG4P | 315, 316 | | | | | | IgG4P | | | | | | | |

도면16b

| H.n.* | 제조합 Ab 명칭 | 중쇄 | | | | | | 경쇄 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | HC | VH | VH CDR1 | VH CDR2 | CDR3 | HC 이소형 | LC | VL | VL CDR1 | VL CDR2 | CDR3 | LC 이소형 |
| | TIM3.16-IgG1.1f (13A3 VH-P102L) | 78, 88 | 118 | | | 129 | IgG1.1f | | | | | | |
| | TIM3.16-IgG1.3f | 98, 108 | | | | | IgG1.3f | | | | | | |
| | TIM3.16-IgG4P | 317, 318 | | | | 128 | IgG4P | | | | | | |
| | TIM3.17-IgG1.1f (13A3 VH-N60Q,P102Y) | 79, 89 | 119 | | 122 | | IgG1.1f | | | | | | |
| | TIM3.17-IgG1.3f | 99, 109 | | | | | IgG1.3f | | | | | | |
| | TIM3.17-IgG4P | 319, 320 | | | | | IgG4P | | | | | | |
| | TIM3.18-IgG1.1f (13A3-VH-N60Q, D101E) | 349, 350 | 364 | | | 126 | IgG1.1f | | | | | | |
| | TIM3.18-IgG1.3f (13A3-VH-N60Q, D101E) | 351, 352 | | | | | IgG1.3f | | | | | | |
| | TIM3.18-IgG4P (13A3-VH-N60Q, D101E) | 353, 354 | | | | | IgG4P | | | | | | |
| 8B9 | - | 321, 322 | 35 | 42 | 47 | 54 | IgG1za | 30 | VK1 | 61 | | 69 | |
| | 8B9-IgG1.1f | 2,9 | | | | | IgG1.1f | | | | | | |
| | 8B9-IgG1.3f | 16,23 | | | | | IgG1.3f | | | | | | |
| | 8B9-IgG4P | 323, 324 | | | | | IgG4P | | | | | | |
| | TIM3.8-IgG1.1f (8B9 VH S61P) | 80,90 | 120 | | 125 | | IgG1.1f | | | | | | |
| | TIM3.8-IgG1.3f | 100,110 | | | | | IgG1.3f | | | | | | |
| | TIM3.8-IgG4P | 325, 326 | | | | | IgG4P | | | | | | |
| 8C4 | - | 327, 328 | 36 | 43 | 48 | 55 | IgG1za | | | | | | |
| | TIM3.6-IgG1.1f (8C4) | 3,10 | | | | | IgG1.1f | | | | | | |
| | TIM3.6-IgG1.3f | 17,24 | | | | | IgG1.3f | | | | | | |
| | TIM3.6-IgG4P | 329, 330 | | | | | IgG4P | | | | | | |
| 17C3 | - | 331, 332 | 37 | 44 | 49 | 56 | IgG1za | 29 | VK1 | 60 | | 68 | |

도면16c

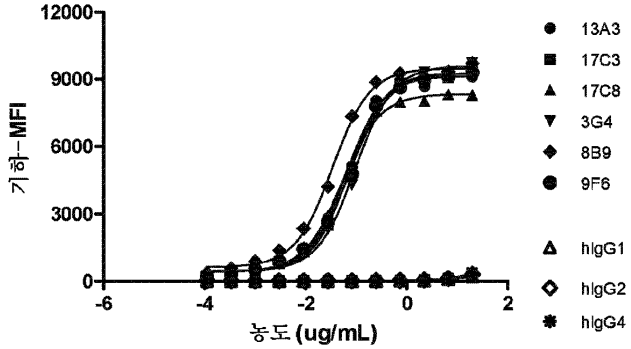
| H.n.* | 제조합 Ab 명칭 | 중쇄 | | | | | | 경쇄 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | HC | VH | VH CDR1 | VH CDR2 | CDR3 | HC 이소형 | LC | VL | VL CDR1 | VL CDR2 | CDR3 | LC 이소형 | |
| | TIM3.2-IgG1.1f (17C3-IgG1.1f) | 4,11 | | | | | IgG1.1f | | | | | | | |
| | TIM3.2-IgG1.3f | 18,25 | | | | | IgG1.3f | | | | | | | |
| 9F6 | TIM3.2-IgG4P | 333, 334 | | | | | IgG4P | | | | | | | |
| | - | 335, 336 | 38 | 45 | 50 | 57 | IgG1za | 32 | VK1 | 62 | 65 | 67 | 70 | |
| | | | | | | | | 33 | VK2 | 63 | 64 | 66 | 71 | |
| | | | | | | | | 31 | VK3 | 61 | | | 69 | |
| - | 9F6-IgG1.1f | 5,12 | | | | | IgG1.1f | 33 | VK2 | 63 | | | 71 | |
| | 9F6-IgG1.3f | 19,26 | | | | | IgG1.3f | | | | | | | |
| | 9F6-IgG4P | 337, 338 | | | | | IgG4P | | | | | | | |
| | TIM3.7-IgG1.1f (9F6 VK2 VH-A108T) | 81,91 | 121 | | | | IgG1.1f | | | | | | | |
| | TIM3.7-IgG1.3f | 101,111 | | | | | IgG1.3f | | | | | | | |
| | TIM3.7-IgG4P | 339, 340 | | | | | IgG4P | | | | | | | |
| 3G4 | - | 341, 342 | 39 | 51 | 58 | | IgG1za | 29 | VK1 | 60 | | 68 | | |
| - | TIM3.4-IgG1.1f | 6,13 | | | | | IgG1.1f | | | | | | | |
| | 3G4-IgG1.1f | | | | | | | | | | | | | |
| | TIM3.4-IgG1.3f | 20,27 | | | | | IgG1.3f | | | | | | | |
| | TIM3.4-IgG4P | 343, 344 | | | | | IgG4P | | | | | | | |
| 17C8 | - | 345, 346 | 40 | 52 | 59 | | IgG4 | 30 | VK1 | 61 | | 69 | | |
| - | TIM3.9-IgG1.1f (17C8) | 7,14 | | | | | IgG1.1f | | | | | | | |
| | TIM3.9-IgG1.3f | 21,28 | | | | | IgG1.3f | | | | | | | |
| | TIM3.9-IgG4P | 347, 348 | | | | | IgG4P | | | | | | | |
| 14H7 | - | 386, 387 | 410 | 413 | 414 | | hIgG4 | 408 | VK1 | 417 | | 69 | | |
| | 14H7-IgG1.1f | 388, 389 | | | | | IgG1.1f | | | | | | | |
| | TIM3.24-IgG1.1f | | | | | | | | | | | | | |
| | 14H7-IgG1.3f | 390, 391 | | | | | IgG1.3f | | | | | | | |
| | TIM3.24-IgG1.3f | | | | | | | | | | | | | |

도면16d

| H.n.* | 제조합 Ab 명칭 | 중쇄 | | | | | | | 경쇄 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | HC | VH | VH CDR1 | VH CDR2 | VH CDR3 | HC 이소형 | LC | VL | VL CDR1 | VL CDR2 | CDR3 | LC 이소형 | | | |
| 23B3 | 14H7-IgG4P<br>TIM3.24-IgG4P | 392, 393 | | | | | IgG4P | | | | | | | | | |
| | - | 394, 395 | 411 | | 415 | 416 | hIgG4 | 29<br>409 | VK1<br>VK2 | 60<br>418 | | 68<br>419 | | | | |
| | 23B3-IgG1.1f | 396, 397 | | | | | IgG1.1f | 29 | VK1 | 60 | | 68 | | | | |
| | 23B3-IgG1.3f | 398, 399 | | | | | IgG1.3f | | | | | | | | | |
| | 23B3-IgG4P | 400, 401 | | | | | IgG4P | | | | | | | | | |
| | TIM3.25-IgG1.1f | 402, 403 | 412 | | | | IgG1.1f | | | | | | | | | |
| | TIM.3.25-IgG1.3f | 404, 405 | | | | | IgG1.3f | | | | | | | | | |
| | TIM3.25-IgG4P | 406, 407 | | | | | IgG4P | | | | | | | | | |

도면17a

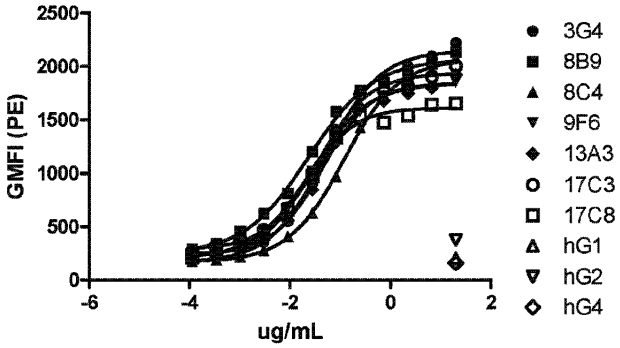
CHO-huTIM3 형질감염체에 대한 TIM-3 항체의 결합




| | EC50 |
|---|---|
| 13A3 | 0.06358 |
| 17C3 | 0.07208 |
| 17C8 | 0.05160 |
| 3G4 | 0.09602 |
| 8B9 | 0.03371 |
| 9F6 | 0.07401 |
| hIgG1 | 39740 |
| hIgG2 | 42256 |
| hIgG4 | 29319 |

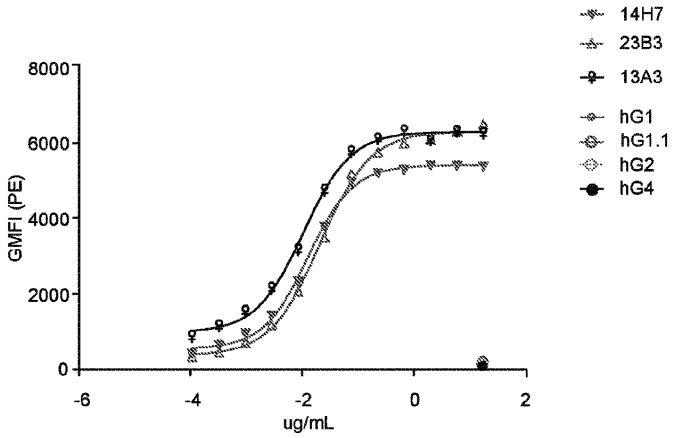
도면17b

활성화된 인간 T 세포에 대한 항-TIM-3의 결합



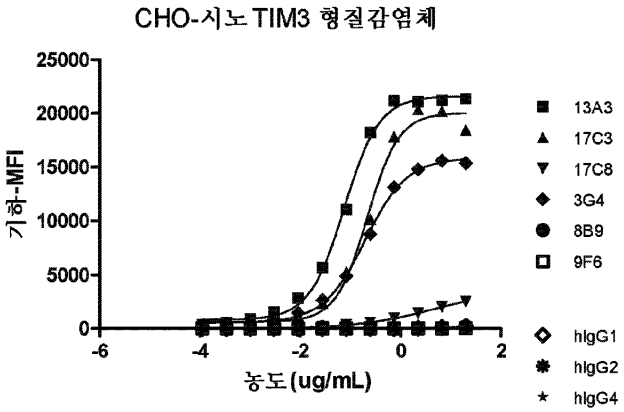

| | EC50 |
|---|---|
| 3G4 | 0.05043 |
| 8B9 | 0.02392 |
| 8C4 | 0.1149 |
| 9F6 | 0.02660 |
| 13A3 | 0.04274 |
| 17C3 | 0.03621 |
| 17C8 | 0.02083 |

도면18



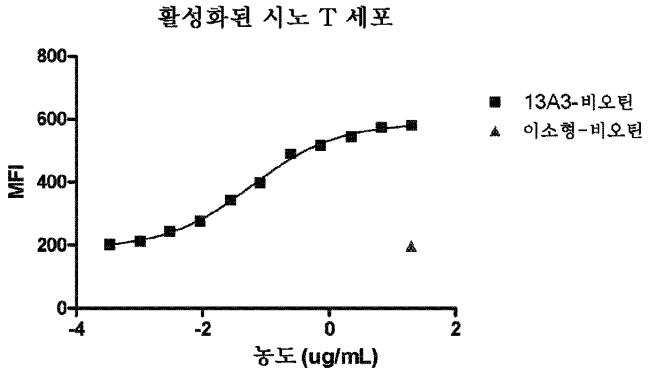

| | EC50 |
|---|---|
| 14H7 | 0.01389 |
| 23B3 | 0.02291 |
| 13A3 | 0.01157 |

도면19a



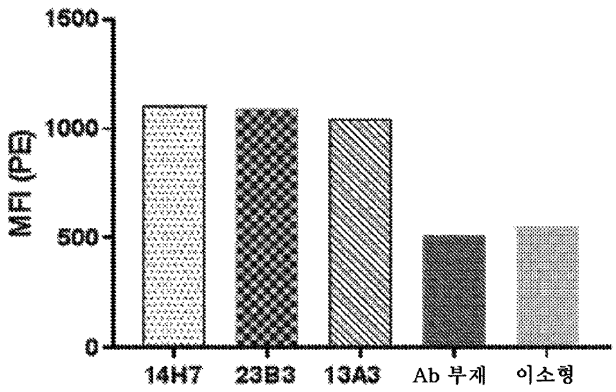

| | EC50 |
|---|---|
| 13A3 | 0.07486 |
| 17C3 | 0.2159 |
| 17C8 | 4.709 |
| 3G4 | 0.1952 |
| 8B9 | ~ 2.532 |
| 9F6 | ~ 7.465 |
| hIgG1 | 75731 |
| hIgG2 | 44504 |
| hIgG4 | 54134 |

도면19b

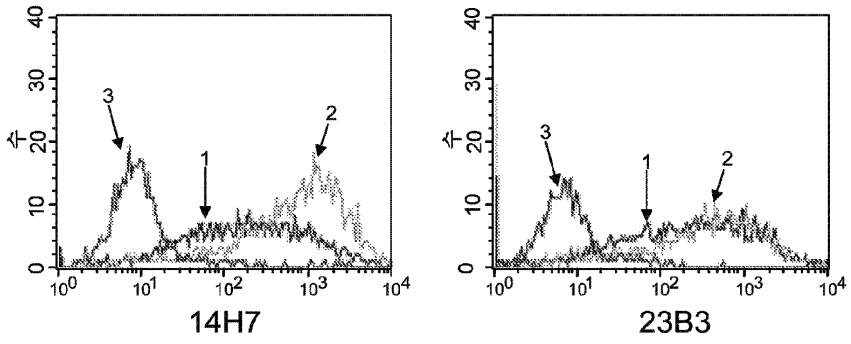



| | 13A3-비오틴 |
|---|---|
| EC50 | 0.06018 |

도면19c

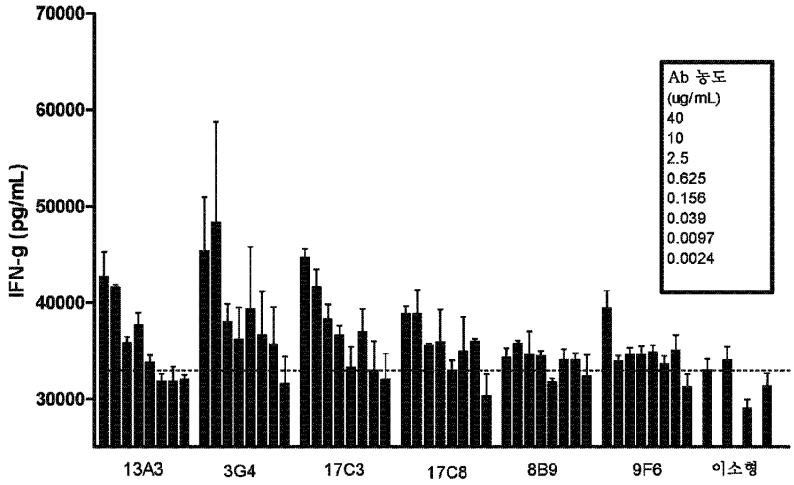



도면20

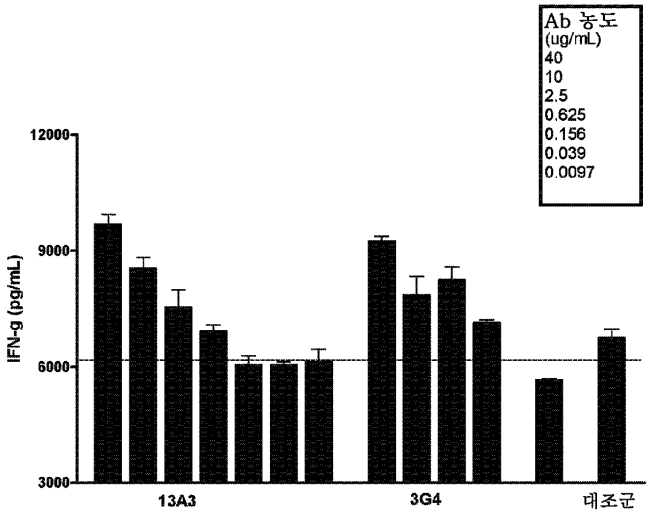



1 =CHO-인간 TIM3
2 = CHO-시노 TIM3
3 = CHO-대조군

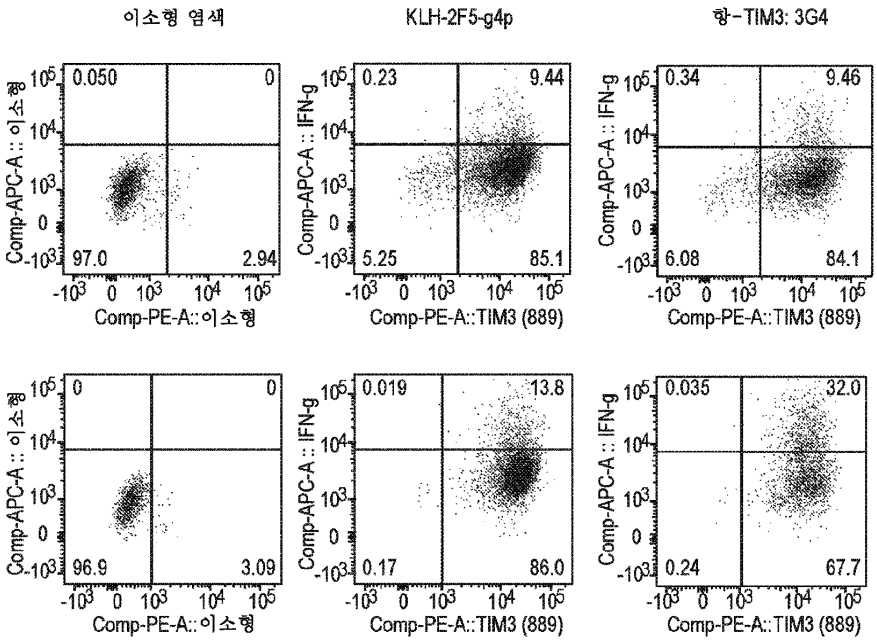
도면21


70000
60000
50000
40000
30000
IFN-g (pg/mL)
Ab 농도
(ug/mL)
40
10
2.5
0.625
0.156
0.039
0.0097
0.0024
13A3
3G4
17C3
17C8
8B9
9F6
이소형

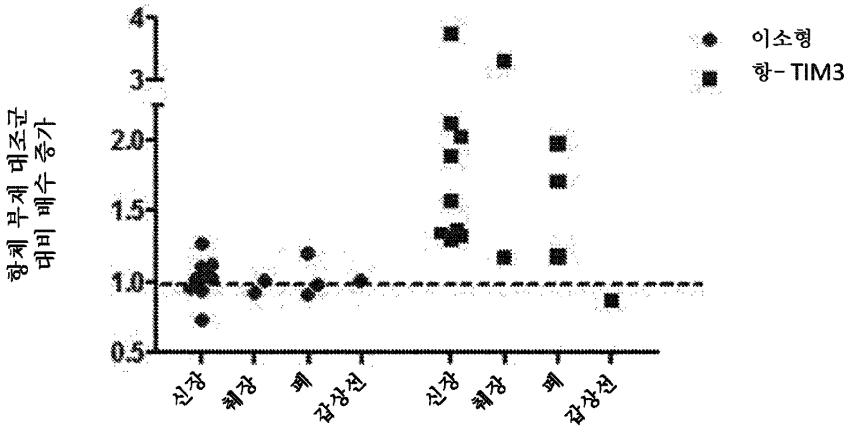
도면22a


12000
9000
6000
3000
IFN-g (pg/mL)
Ab 농도
(ug/mL)
40
10
2.5
0.625
0.156
0.039
0.0097
13A3
3G4
대조군

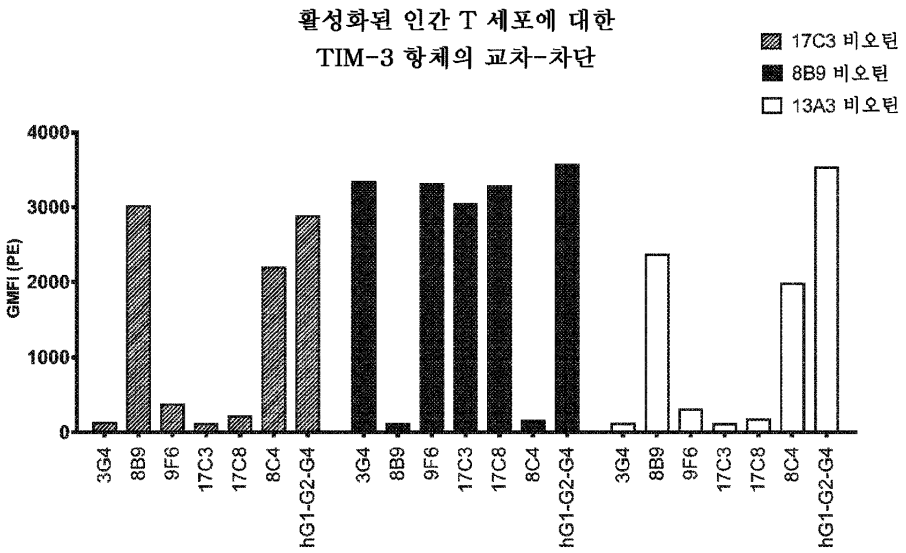
도면22b


Ab 처리
이소형 염색
KLH-2F5-g4p
항-TIM3: 3G4
Comp-APC-A :: 이소형
Comp-APC-A :: IFN-g
Comp-PE-A::이소형
Comp-PE-A::TIM3 (889)
0.050
0
97.0
2.94
0.23
9.44
5.25
85.1
0.34
9.46
6.08
84.1
0
0
96.9
3.09
0.019
13.8
0.17
86.0
0.035
32.0
0.24
67.7

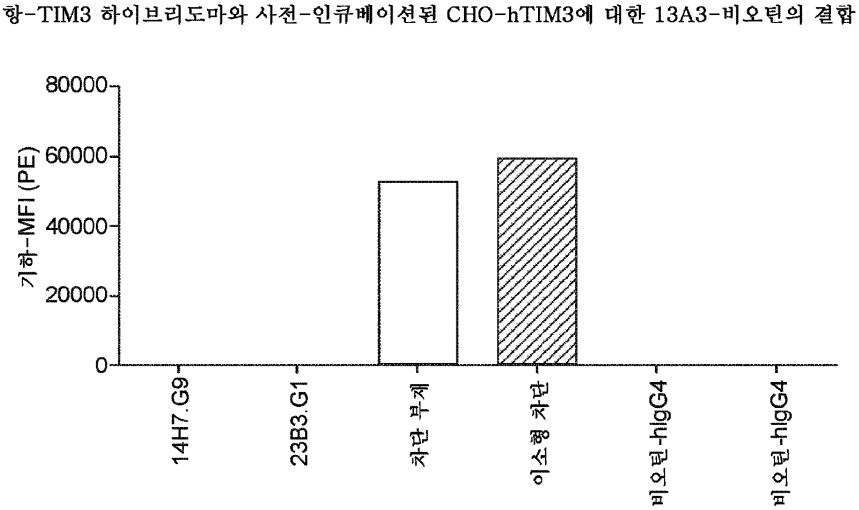
도면23


항체 부재 대조군 대비 배수 증가
이소형
항-TIM3
건강
췌장
폐
감상선

도면24a


활성화된 인간 T 세포에 대한
TIM-3 항체의 교차-차단
17C3 비오틴
8B9 비오틴
13A3 비오틴
GMFI (PE)
4000
3000
2000
1000
0
3G4
8B9
9F6
17C3
17C8
8C4
hG1-G2-G4

도면24b


항-TIM3 하이브리도마와 사전-인큐베이션된 CHO-hTIM3에 대한 13A3-비오틴의 결합
기하-MFI (PE)
80000
60000
40000
20000
0
14H7.G9
23B3.G1
차단 부재
이소형 차단
비오틴-hIgG4
비오틴-hIgG4

도면25

TIM3 단백질 상의 에피토프 잔기

```
                10        20        30        40        50        60
TIM3    MFSHLPFDCV LLLLLLLLTR SSEVEYRAEV GQNAYLPCFY TPAAPGNLVP VCWGKGACPV
13A3                                                            CP
3G4                                                             CPV
17C3                                                            CPV
8B9                                                       L

                70        80        90       100       110       120
TIM3    FECGNVVLRT DERDVNYWTS RYWLNGDFRK GDVSLTIENV TLADSGIYCC RIQIPGIMND
13A3    FEC                                       D                R Q     D
3G4     FEC                                       D                   G M
17C3    FECG                                      D                   G
8B9                 W S R WL GD R                 D
                130       140       150       160       170       180
TIM3    EKFNLKLVIK PAKVTPAPTR QRDFTAAFPR MITTRGHGPA ETQTLGSLPD INLTQISTLA
13A3
3G4
17C3
8B9
                190       200       210       220       230       240
TIM3    NELRDSRLAN DLRDSGATIR IGIYIGAGIC AGLALALIFG ALIFKWYSHS KEKIQNLSLI

                250       260       270       280       290       300
TIM3    SLANLPPSGL ANAVAEGIRS EENIYTIEEN VYEVEEPNEY YCYVSSRQQP SQPLGCRFAMP
```

도면26a

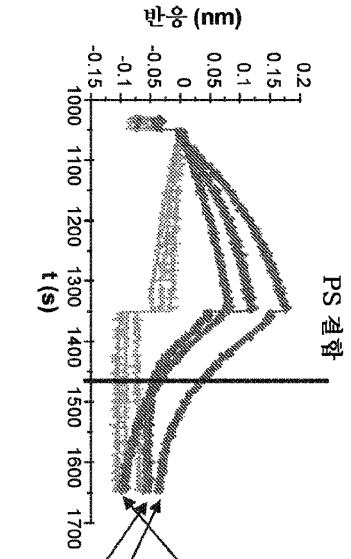
도면26ba

| 팁 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| a-msFc | 교차-반응 시험 | | 포화 | | 결합 |
| 압출된 PS | | 로드 | | | 압출된 PS |
| | | ~50nM 결합 부위 hTIM3-mFc | | Ab | |

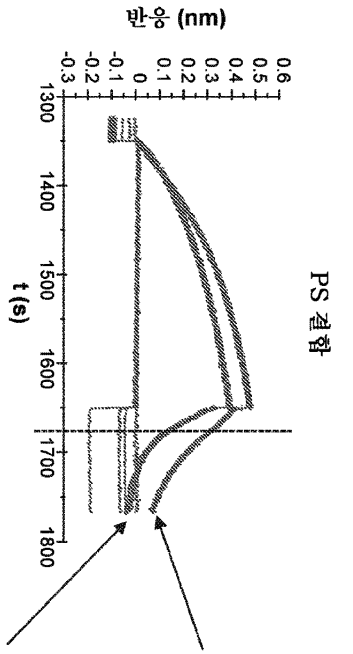



웰 테트 HTX, 25C, PBS pH 7.4 + 1mg/mL BSA, hTIM3-ECD-mFc 포획됨, 항-TIM3 Ab 패널 결합됨, 압출된 PS의 결합이 ½ 회석으로 시험됨.

도면26bb




| mAb | PS 반응 (nm) t=1310s | PS 결합 |
|---|---|---|
| Ab A | 0.084 | 예 |
| 8B9 | -0.0103 | 아니오 |
| 8C4 | -0.0158 | 아니오 |
| 9F6 | -0.0302 | 아니오 |
| 블랭크 1 | 0.1841 | 예 |
| 블랭크 2 | 0.1193 | 예 |




| mAb | PS 반응 (nm) t=1630s | PS 결합 |
|---|---|---|
| 3G4 | 0.0061 | 아니오 |
| Ab A | 0.4725 | 예 |
| 13A3 | 0.0003 | 아니오 |
| 17C3 | 0.0077 | 아니오 |
| 17C8 | -0.0039 | 아니오 |
| Ab B | 0.3803 | 예 |

도면27

항-TIM3 항체의 기능적 활성의 요약

| 클론 | 결합 활성(EC50 nM) | | | | T 세포 검정 | TIL 검정 | PS-TIM3 차단 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 인간 T 세포(nM) | 시노 T 세포 (nM) | CHO-huTIM (nM) | CHO-시노TIM3 (nM) | | | |
| 13A3 (IgG4) | 0.27 | 0.4 | 0.4 | 0.47 | N/A | 용량 의존성 | 예 |
| 3G4 (IgG2) | 0.3 | 비-C | 0.67 | 1.3 | 용량 의존성 | 용량 의존성 | 예 |
| 17C3 (IgG1) | 0.24 | 비-C | 0.47 | 1.4 | 용량 의존성 | 용량 의존성 | 예 |
| 17C8 (IgG1) | 0.13 | 비-C | 0.33 | 비-C | 용량 의존성 | 용량 의존성 | 예 |
| 9F6 (IgG1) | 0.13 | 비-C | 0.47 | 비-C | 약 | 활성 부재 | 예 |
| 8B9 (IgG4) | 0.13 | 비-C | 0.2 | 비-C | 약 | 활성 부재 | 예 |
| 8C4 (IgG1) | 0.73 | 비-C | N/A | 비-C | 약 | 활성 부재 | 예 |

도면28a

SEQ ID NO에 의해 나타낸 서열의 설명

| SEQ ID NO. | 항체 | 설명 | AA/NT |
|---|---|---|---|
| 1 | 13A3 | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 2 | 8B9 | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 3 | 8C4 | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 4 | 17C3 | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 5 | 9F6 | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 6 | 3G4 | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 7 | 17C8 | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 8 | 13A3 | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 9 | 8B9 | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 10 | 8C4 | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 11 | 17C3 | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 12 | 9F6 | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 13 | 3G4 | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 14 | 17C8 | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 15 | 13A3 | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 16 | 8B9 | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 17 | 8C4 | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 18 | 17C3 | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 19 | 9F6 | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 20 | 3G4 | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 21 | 17C8 | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 22 | 13A3 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 23 | 8B9 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 24 | 8C4 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 25 | 17C3 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 26 | 9F6 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 27 | 3G4 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 28 | 17C8 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 29 | 13A3, 17C3, 3G4, 23B3 및 TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y) | LC | 아미노산 |
| 30 | 8B9, 8C4, 17C8 | LC | 아미노산 |
| 31 | 9F6 (VK3) | LC | 아미노산 |
| 32 | 9F6 (VK1) | LC | 아미노산 |
| 33 | 9F6 (VK2) | LC | 아미노산 |
| 34 | 13A3 | VH | 아미노산 |
| 35 | 8B9 | VH | 아미노산 |
| 36 | 8C4 | VH | 아미노산 |

도면28b

| SEQ ID NO. | 항체 | 설명 | AA/NT |
|---|---|---|---|
| 37 | 17C3 | VH | 아미노산 |
| 38 | 9F6 | VH | 아미노산 |
| 39 | 3G4 | VH | 아미노산 |
| 40 | 17C8 | VH | 아미노산 |
| 41 | 13A3, 예컨대 하기 13A3 변이체 : N60Q; N60S; N60A; D101E; P102V; P102Y; P102L; N60Q 및 P102Y; N60Q 및 D101E | CDR1 (VH) | 아미노산 |
| 42 | 8B9, 예컨대 8B9 (S61P) 변이체 | CDR1 (VH) | 아미노산 |
| 43 | 8C4 | CDR1 (VH) | 아미노산 |
| 44 | 17C3 | CDR1 (VH) | 아미노산 |
| 45 | 9F6, 예컨대 9F6 (A108T) 변이체 ; 3G4; 17C8; 14H7 및 TIM3.24; 23B3 및 TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y) | CDR1 (VH) | 아미노산 |
| 46 | 13A3, 예컨대 하기 13A3 변이체 : D101E, P102V, P102Y, 및 P102L | CDR2 (VH) | 아미노산 |
| 47 | 8B9 | CDR2 (VH) | 아미노산 |
| 48 | 8C4 | CDR2 (VH) | 아미노산 |
| 49 | 17C3 | CDR2 (VH) | 아미노산 |
| 50 | 9F6, 예컨대 9F6 (A108T) 변이체 | CDR2 (VH) | 아미노산 |
| 51 | 3G4 | CDR2 (VH) | 아미노산 |
| 52 | 17C8 | CDR2 (VH) | 아미노산 |
| 53 | 13A3, 예컨대 하기 13A3 변이체 : N60Q, N60S, N60A | CDR3 (VH) | 아미노산 |
| 54 | 8B9, 예컨대 8B9 (S61P) 변이체 | CDR3 (VH) | 아미노산 |
| 55 | 8C4 | CDR3 (VH) | 아미노산 |
| 56 | 17C3 | CDR3 (VH) | 아미노산 |
| 57 | 9F6, 예컨대 9F6 (A108T) 변이체 | CDR3 (VH) | 아미노산 |
| | | | |
| 58 | 3G4 | CDR3 (VH) | 아미노산 |

도면28c

| SEQ ID NO. | 항체 | 설명 | AA/NT |
|---|---|---|---|
| 59 | 17C8 | CDR3 (VH) | 아미노산 |
| 60 | 13A3, 17C3, 3G4; 23B3 (VK1) 및 TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y) | VL | 아미노산 |
| 61 | 8B9, 8C4, 17C8 , 9F6 (VK3) | VL | 아미노산 |
| 62 | 9F6 (VK1) | VL | 아미노산 |
| 63 | 9F6 (VK2) | VL | 아미노산 |
| 64 | 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8; 14H7; TIM3.24; 23B3 (VK1 및 VK2); TIM3.25 | CDR1 (VL) | 아미노산 |
| 65 | 9F6 (VK1) | CDR1 (VL) | 아미노산 |
| 66 | 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8; 14H7; TIM3.24; 23B3 (VK1 및 VK2); TIM3.25 | CDR2 (VL) | 아미노산 |
| 67 | 9F6 (VK1) | CDR2 (VL) | 아미노산 |
| 68 | 13A3, 17C3, 3G4; 23B3 (VK1); TIM3.25 | CDR3 (VL) | 아미노산 |
| 69 | 8B9, 8C4, 9F6 (VK3), 17C8; 14H7; TIM3.24 | CDR3 (VL) | 아미노산 |
| 70 | 9F6 (VK1) | CDR3 (VL) | 아미노산 |
| 71 | 9F6 (VK2) | CDR3 (VL) | 아미노산 |
| 72 | 13A3 (N60Q) | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 73 | 13A3 (N60S) | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 74 | 13A3 (N60A) | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 75 | 13A3 (D101E) | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 76 | 13A3 (P102V) | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 77 | 13A3 (P102Y) | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 78 | 13A3 (P102L) | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 79 | 13A3 (N60Q, P102Y) | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 349 | 13A3 (N60Q, D101E) | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 80 | 8B9 (S61P) | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 81 | 9F6 (A108T) | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 82 | 13A3 (N60Q) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 83 | 13A3 (N60S) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |

도면28d

| SEQ ID NO. | 항체 | 설명 | AA/NT |
|---|---|---|---|
| 84 | 13A3 (N60A) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 85 | 13A3 (D101E) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 86 | 13A3 (P102V) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 87 | 13A3 (P102Y) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 88 | 13A3 (P102L) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 89 | 13A3 (N60Q, P102Y) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 350 | 13A3 (N60Q, D101E) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 90 | 8B9 (S61P) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 91 | 9F6 (A108T) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 92 | 13A3 (N60Q) | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 93 | 13A3 (N60S) | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 94 | 13A3 (N60A) | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 95 | 13A3 (D101E) | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 96 | 13A3 (P102V) | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 97 | 13A3 (P102Y) | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 98 | 13A3 (P102L) | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 99 | 13A3 (N60Q, P102Y) | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 351 | 13A3 (N60Q, D101E) | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 100 | 8B9 (S61P) | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 101 | 9F6 (A108T) | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 102 | 13A3 (N60Q) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 103 | 13A3 (N60S) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 104 | 13A3 (N60A) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 105 | 13A3 (D101E) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 106 | 13A3 (P102V) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 107 | 13A3 (P102Y) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 108 | 13A3 (P102L) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 109 | 13A3 (N60Q, P102Y) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 352 | 13A3 (N60Q, D101E) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 110 | 8B9 (S61P) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 111 | 9F6 (A108T) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 112 | 13A3 (N60Q) | VH | 아미노산 |
| 113 | 13A3 (N60S) | VH | 아미노산 |
| 114 | 13A3 (N60A) | VH | 아미노산 |
| 115 | 13A3 (D101E) | VH | 아미노산 |
| 116 | 13A3 (P102V) | VH | 아미노산 |
| 117 | 13A3 (P102Y) | VH | 아미노산 |

도면28e

| SEQ ID NO. | 항체 | 설명 | AA/NT |
|---|---|---|---|
| 118 | 13A3 (P102L) | VH | 아미노산 |
| 119 | 13A3 (N60Q, P102Y) | VH | 아미노산 |
| 364 | 13A3 (N60Q, D101E) | VH | 아미노산 |
| 120 | 8B9 (S61P) | VH | 아미노산 |
| 121 | 9F6 (A108T) | VH | 아미노산 |
| 122 | 13A3 (N60Q); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E) | CDR2 (VH) | 아미노산 |
| 123 | 13A3 (N60S) | CDR2 (VH) | 아미노산 |
| 124 | 13A3 (N60A) | CDR2 (VH) | 아미노산 |
| 125 | 8B9 (S61P) | CDR2 (VH) | 아미노산 |
| 126 | 13A3 (D101E); 13A3 (N60Q, D101E) | CDR3 (VH) | 아미노산 |
| 127 | 13A3 (P102V) | CDR3 (VH) | 아미노산 |
| 128 | 13A3 (P102Y); 13A3 (N60Q, P102Y) | CDR3 (VH) | 아미노산 |
| 129 | 13A3 (P102L) | CDR3 (VH) | 아미노산 |
| 130 | 모든 항체 | HC 불변 도메인 (IgG1.1f) | 아미노산 |
| 131 | 모든 항체 | HC 불변 도메인 (IgG1.1f) (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 132 | 모든 항체 | HC 불변 도메인 (IgG1.3f) | 아미노산 |
| 133 | 모든 항체 | HC 불변 도메인 (IgG1.3f) (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 134 | 13A3 | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 135 | 8B9 | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 136 | 8C4 | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 137 | 17C3 | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 138 | 9F6 | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 139 | 3G4 | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 140 | 17C8 | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 141 | 13A3 | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 142 | 8B9 | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 143 | 8C4 | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 144 | 17C3 | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 145 | 9F6 | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 146 | 3G4 | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 147 | 17C8 | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 148 | 13A3 | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 149 | 8B9 | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 150 | 8C4 | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |

도면28f

| SEQ ID NO. | 항체 | 설명 | AA/NT |
|---|---|---|---|
| 151 | 17C3 | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 152 | 9F6 | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 153 | 3G4 | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 154 | 17C8 | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 155 | 13A3 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 156 | 8B9 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 157 | 8C4 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 158 | 17C3 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 159 | 9F6 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 160 | 3G4 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 161 | 17C8 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 162 | 13A3, 17C3, 3G4; TIM3.25 | LC | 뉴클레오티드 |
| 163 | 8B9, 8C4, 17C8 | LC | 뉴클레오티드 |
| 164 | 9F6 (VK3) | LC | 뉴클레오티드 |
| 165 | 9F6 (VK1) | LC | 뉴클레오티드 |
| 166 | 9F6 (VK2) | LC | 뉴클레오티드 |
| 167 | 13A3 | VH | 뉴클레오티드 |
| 168 | 8B9 | VH | 뉴클레오티드 |
| 169 | 8C4 | VH | 뉴클레오티드 |
| 170 | 17C3 | VH | 뉴클레오티드 |
| 171 | 9F6 | VH | 뉴클레오티드 |
| 172 | 3G4 | VH | 뉴클레오티드 |
| 173 | 17C8 | VH | 뉴클레오티드 |
| 174 | 13A3, 예컨대 하기 13A3 변이체 : N60Q; N60S; N60A; D101E; P102V; P102Y; P102L; N60Q 및 P102Y; 13A3 (N60Q, D101E) | CDR1 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 175 | 8B9, 예컨대 8B9 (S61P) 변이체 | CDR1 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 176 | 8C4 | CDR1 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 177 | 17C3 | CDR1 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 178 | 9F6, 예컨대 9F6 (A108T) 변이체 ; 3G4; 17C8; 14H7; TIM3.24; 23B3; TIM3.25 | CDR1 (VH) | 뉴클레오티드 |

도면28g

| SEQ ID NO. | 항체 | 설명 | AA/NT |
|---|---|---|---|
| 179 | 13A3, 예컨대 하기 13A3 변이체 : D101E, P102V, P102Y, 및 P102L | CDR2 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 180 | 8B9 | CDR2 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 181 | 8C4 | CDR2 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 182 | 17C3 | CDR2 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 183 | 9F6, 예컨대 9F6 (A108T) 변이체 | CDR2 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 184 | 3G4 | CDR2 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 185 | 17C8 | CDR2 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 186 | 13A3, 예컨대 하기 13A3 변이체 : N60Q, N60S, N60A | CDR3 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 187 | 8B9, 예컨대 8B9 (S61P) 변이체 | CDR3 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 188 | 8C4 | CDR3 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 189 | 17C3 | CDR3 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 190 | 9F6, 예컨대 9F6 (A108T) 변이체 | CDR3 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 191 | 3G4 | CDR3 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 192 | 17C8 | CDR3 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 193 | 13A3, 17C3, 3G4; 23B3 (VK1); TIM3.25 | VL | 뉴클레오티드 |
| 194 | 8B9, 8C4, 17C8 , 9F6 (VK3) | VL | 뉴클레오티드 |
| 195 | 9F6 (VK1) | VL | 뉴클레오티드 |
| 196 | 9F6 (VK2) | VL | 뉴클레오티드 |
| 197 | 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8; 14H7; TIM3.24; 23B3 (VK1 및 VK2); TIM3.25 | CDR1 (VL) | 뉴클레오티드 |
| 198 | 9F6 (VK1) | CDR1 (VL) | 뉴클레오티드 |
| 199 | 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8; 14H7; TIM3.24; 23B3 (VK1 및 VK2); TIM3.25 | CDR2 (VL) | 뉴클레오티드 |
| 200 | 9F6 (VK1) | CDR2 (VL) | 뉴클레오티드 |
| 201 | 13A3, 17C3, 3G4; 23B3 (VK1); TIM3.25 | CDR3 (VL) | 뉴클레오티드 |

도면28h

| SEQ ID NO. | 항체 | 설명 | AA/NT |
|---|---|---|---|
| 202 | 8B9, 8C4, 9F6 (VK3), 17C8; 14H7; TIM3.24 | CDR3 (VL) | 뉴클레오티드 |
| 203 | 9F6 (VK1) | CDR3 (VL) | 뉴클레오티드 |
| 204 | 9F6 (VK2) | CDR3 (VL) | 뉴클레오티드 |
| 205 | 13A3 (N60Q) | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 206 | 13A3 (N60S) | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 207 | 13A3 (N60A) | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 208 | 13A3 (D101E) | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 209 | 13A3 (P102V) | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 210 | 13A3 (P102Y) | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 211 | 13A3 (P102L) | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 212 | 13A3 (N60Q, P102Y) | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 355 | 13A3 (N60Q, D101E) | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 213 | 8B9 (S61P) | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 214 | 9F6 (A108T) | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 215 | 13A3 (N60Q) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 216 | 13A3 (N60S) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 217 | 13A3 (N60A) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 218 | 13A3 (D101E) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 219 | 13A3 (P102V) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 220 | 13A3 (P102Y) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 221 | 13A3 (P102L) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 222 | 13A3 (N60Q, P102Y) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 356 | 13A3 (N60Q, D101E) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 223 | 8B9 (S61P) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 224 | 9F6 (A108T) | IgG1.1f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 225 | 13A3 (N60Q) | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 226 | 13A3 (N60S) | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 227 | 13A3 (N60A) | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 228 | 13A3 (D101E) | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 229 | 13A3 (P102V) | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 230 | 13A3 (P102Y) | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 231 | 13A3 (P102L) | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 232 | 13A3 (N60Q, P102Y) | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 357 | 13A3 (N60Q, D101E) | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 233 | 8B9 (S61P) | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |

도면28i

| SEQ ID NO. | 항체 | 설명 | AA/NT |
|---|---|---|---|
| 234 | 9F6 (A108T) | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 235 | 13A3 (N60Q) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 236 | 13A3 (N60S) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 237 | 13A3 (N60A) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 238 | 13A3 (D101E) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 239 | 13A3 (P102V) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 240 | 13A3 (P102Y) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 241 | 13A3 (P102L) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 242 | 13A3 (N60Q, P102Y) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 358 | 13A3 (N60Q, D101E) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 374 | 13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18 ) (T168C) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 243 | 8B9 (S61P) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 244 | 9F6 (A108T) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 245 | 13A3 (N60Q) | VH | 뉴클레오티드 |
| 246 | 13A3 (N60S) | VH | 뉴클레오티드 |
| 247 | 13A3 (N60A) | VH | 뉴클레오티드 |
| 248 | 13A3 (D101E) | VH | 뉴클레오티드 |
| 249 | 13A3 (P102V) | VH | 뉴클레오티드 |
| 250 | 13A3 (P102Y) | VH | 뉴클레오티드 |
| 251 | 13A3 (P102L) | VH | 뉴클레오티드 |
| 252 | 13A3 (N60Q, P102Y) | VH | 뉴클레오티드 |
| 359 | 13A3 (N60Q, D101E) | VH | 뉴클레오티드 |
| 253 | 8B9 (S61P) | VH | 뉴클레오티드 |
| 254 | 9F6 (A108T) | VH | 뉴클레오티드 |
| 255 | 13A3 (N60Q); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E) | CDR2 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 256 | 13A3 (N60S) | CDR2 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 257 | 13A3 (N60A) | CDR2 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 258 | 8B9 (S61P) | CDR2 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 259 | 13A3 (D101E) | CDR3 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 260 | 13A3 (P102V) | CDR3 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 261 | 13A3 (P102Y); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E) | CDR3 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 262 | 13A3 (P102L) | CDR3 (VH) | 뉴클레오티드 |

도면28j

| SEQ ID NO. | 항체 | 설명 | AA/NT |
|---|---|---|---|
| 263 | 모든 항체 | HC 불변 도메인(IgG1.1f) | 뉴클레오티드 |
| 264 | 모든 항체 | HC 불변 도메인(IgG1.1f) (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 265 | 모든 항체 | HC 불변 도메인(IgG1.3f) | 뉴클레오티드 |
| 266 | 모든 항체 | HC 불변 도메인(IgG1.3f) (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 267 | | 신호 펩티드 | 아미노산 |
| 268 | | 신호 펩티드 | 아미노산 |
| 269 | | 신호 펩티드 | 아미노산 |
| 270 | | 신호 펩티드 | 아미노산 |
| 271 | | 신호 펩티드 | 아미노산 |
| 361 | | 신호 펩티드 (TIM3.2-TIM3.18) | 아미노산 |
| 272 | | 신호 펩티드 | 뉴클레오티드 |
| 273 | | 신호 펩티드 | 뉴클레오티드 |
| 274 | | 신호 펩티드 | 뉴클레오티드 |
| 275 | | 신호 펩티드 | 뉴클레오티드 |
| 276 | | 신호 펩티드 | 뉴클레오티드 |
| 362 | | 신호 펩티드 (TIM3.2-TIM3.18 HC) | 뉴클레오티드 |
| 363 | | 신호 펩티드 (TIM3.2-TIM3.18 LC) | 뉴클레오티드 |
| 277 | | 인간 IgG1 (동종이형 변이체) | 아미노산 |
| 278 | | 인간 IgG1 카파 경쇄 | 아미노산 |
| 279 | | LSPGK (중쇄의 C-말단 단부) | 아미노산 |
| 280 | | LSPG (중쇄의 C-말단 단부) | 아미노산 |
| 281 | | LSP (중쇄의 C-말단 단부) | 아미노산 |
| 282 | | X1X2X3X4YX5X6 (VH CDR1 축중성) | 아미노산 |
| 283 | | X1IX2X3X4GX5X6X7X8YX9X10X11X12X13X14 (VH CDR2 축중성) | 아미노산 |
| 284 | | X1X2X3X4X5X6YGX7X8X9X10YGX11X12DX13X14X15X16X17X18 (VH CDR3 축중성) | 아미노산 |
| 285 | | QQX1X2SX3X4X5T (VL CDR1 축중성) | 아미노산 |
| 286 | | TIM3 이소형 1 (aa) | 아미노산 |
| 287 | | TIM3 이소형 2 (aa) | 아미노산 |
| 288 | | TIM3 이소형 1 (nt) | 뉴클레오티드 |
| 289 | | TIM3 이소형 2 (nt) | 뉴클레오티드 |
| 290 | | TIM3의 세포외 도메인 | 아미노산 |
| 291 | | WT 인간 IgG1 불변 도메인 (IgG1za와 동일) | 아미노산 |
| 292 | | 인간 IgG4 불변 도메인 | 아미노산 |
| 293 | | 9F6 VK2 IgG1 경쇄 | 아미노산 |
| 294 | | IgG1.1 불변 도메인 (항-TIM3 항체에 사용됨) | 아미노산 |
| 295 | | IgG1.3 불변 도메인 (항-TIM3 항체에 사용됨) | 아미노산 |
| 296 | | 성숙 TIM3 ECD의 잔기 37-43 | 아미노산 |
| 297 | | 성숙 TIM3 ECD의 잔기 57-83 | 아미노산 |
| 298 | | 성숙 TIM3 ECD의 잔기 90-99 | 아미노산 |

도면28k

| SEQ ID NO. | 항체 | 설명 | AA/NT |
|---|---|---|---|
| 299 | | 성숙 TIM3 ECD의 잔기 1-99 | 아미노산 |
| 300 | | 링커 | 아미노산 |
| 360 | | 시노몰구스 TIM3 단백질 | 아미노산 |
| 301 | 13A3 | hIgG4 HC | 아미노산 |
| 302 | 13A3 | hIgG4 HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 303 | TIM3.5 – 13A3 | IgG4P HC | 아미노산 |
| 304 | TIM3.5 – 13A3 | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 305 | TIM3.10 – 13A3 (N60Q) | IgG4P HC | 아미노산 |
| 306 | TIM3.10 – 13A3 (N60Q) | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 307 | TIM3.11 – 13A3 (N60S) | IgG4P HC | 아미노산 |
| 308 | TIM3.11 – 13A3 (N60S) | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 309 | TIM3.12 – 13A3 (N60A) | IgG4P HC | 아미노산 |
| 310 | TIM3.12 – 13A3 (N60A) | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 311 | TIM3.13 – 13A3 (D101E) | IgG4P HC | 아미노산 |
| 312 | TIM3.13 – 13A3 (D101E) | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 313 | TIM 3.14 – 13A3 (P102V) | IgG4P HC | 아미노산 |
| 314 | TIM 3.14 – 13A3 (P102V) | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 315 | TIM3.15 – 13A3 (P102Y) | IgG4P HC | 아미노산 |
| 316 | TIM3.15 – 13A3 (P102Y) | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 317 | TIM3.16 – 13A3 (P102L) | IgG4P HC | 아미노산 |
| 318 | TIM3.16 – 13A3 (P102L) | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 319 | TIM3.17 – 13A3 (N60Q, P102Y) | IgG4P HC | 아미노산 |
| 320 | TIM3.17 – 13A3 (N60Q, P102Y) | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 353 | TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E) | IgG4P HC | 아미노산 |
| 354 | TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E) | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 321 | 8B9 | IgG1za HC | 아미노산 |
| 322 | 8B9 | IgG1za HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 323 | 8B9 | IgG4P HC | 아미노산 |
| 324 | 8B9 | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 325 | TIM3.8 – 8B9 | IgG4P HC | 아미노산 |

도면281

| SEQ ID NO. | 항체 | 설명 | AA/NT |
|---|---|---|---|
| | (S61P) | | |
| 326 | TIM3.8 – 8B9 (S61P) | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 327 | 8C4 | IgG1za HC | 아미노산 |
| 328 | 8C4 | IgG1za HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 329 | TIM3.6 – 8C4 | IgG4P HC | 아미노산 |
| 330 | TIM3.6 – 8C4 | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 331 | 17C3 | IgG1za HC | 아미노산 |
| 332 | 17C3 | IgG1za HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 333 | TIM3.2 – 17C3 | IgG4P HC | 아미노산 |
| 334 | TIM3.2 – 17C3 | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 335 | 9F6 | IgG1za HC | 아미노산 |
| 336 | 9F6 | IgG1za HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 337 | 9F6 | IgG4P HC | 아미노산 |
| 338 | 9F6 | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 339 | TIM3.7 – 9F6 (A108T) | IgG4P HC | 아미노산 |
| 340 | TIM3.7 – 9F6 (A108T) | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 341 | 3G4 | IgG1za HC | 아미노산 |
| 342 | 3G4 | IgG1za HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 343 | TIM3.4 – 3G4 | IgG4P HC | 아미노산 |
| 344 | TIM3.4 – 3G4 | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 345 | 17C8 | IgG4 HC | 아미노산 |
| 346 | 17C8 | IgG4 HC | 아미노산 |
| 347 | TIM3.9 – 17C8 | IgG4P HC | 아미노산 |
| 348 | TIM3.9 – 17C8 | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 365 | 13A3 | 중쇄 Fab 6X His | 아미노산 |
| 366 | TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E) | 중쇄 ab 6X His | 아미노산 |
| 367 | | 성숙 인간 TIM3 세포외 도메인의 잔기 49-62 | 아미노산 |
| 368 | | 성숙 인간 TIM3 세포외 도메인의 잔기 111-127 | 아미노산 |
| 369 | | 성숙 인간 TIM3 세포외 도메인의 잔기 40-62 | 아미노산 |
| 370 | | 성숙 인간 TIM3 세포외 도메인의 잔기 66-77 | 아미노산 |
| 371 | | 성숙 인간 TIM3 세포외 도메인의 잔기 78-95 | 아미노산 |
| 372 | | 성숙 인간 TIM3 세포외 도메인의 잔기 110-127 | 아미노산 |
| 373 | | 성숙 인간 TIM3 세포외 도메인의 잔기 119-127 | 아미노산 |
| 375 | | hTIM3-mFc | 아미노산 |
| 376 | | 시노 TIM3-MycHisAvi | 아미노산 |
| 377 | | hTIM3_IgV | 아미노산 |

도면28m

| SEQ ID NO. | 항체 | 설명 | AA/NT |
|---|---|---|---|
| 378 | TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E) | IgG1.3f HC (신호 펩티드 존재) | 아미노산 |
| 379 | TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재, 신호 펩티드 존재) | 아미노산 |
| 380 | TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E) | IgG1.3f HC (신호 서열 존재) | 뉴클레오티드 |
| 381 | TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재, 신호 서열 존재) | 뉴클레오티드 |
| 382 | TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E) | IgG1.3f HC (T168C) (신호 서열 존재) | 뉴클레오티드 |
| 383 | TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E) | IgG1.3f HC (T168C) (C-말단 K 부재, 신호 서열 존재) | 뉴클레오티드 |
| 384 | TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E) | LC (신호 펩티드 존재) | 아미노산 |
| 385 | TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E) | LC (신호 서열 존재) | 뉴클레오티드 |
| 386 | 14H7 | hIgG4 HC | 아미노산 |
| 387 | 14H7 | hIgG4 HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 388 | TIM3.24 – 14H7 | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 389 | TIM3.24 – 14H7 | IgG1.1 HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 390 | TIM3.24 – 14H7 | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 391 | TIM3.24 – 14H7 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 392 | TIM3.24 – 14H7 | IgG4P HC | 아미노산 |
| 393 | TIM3.24 – 14H7 | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 394 | 23B3 | hIgG4 HC | 아미노산 |
| 395 | 23B3 | hIgG4 HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 396 | 23B3 | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 397 | 23B3 | IgG1.1 HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 398 | 23B3 | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 399 | 23B3 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 400 | 23B3 | IgG4P HC | 아미노산 |
| 401 | 23B3 | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 402 | TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | IgG1.1f HC | 아미노산 |
| 403 | TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | IgG1.1 HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 404 | TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | IgG1.3f HC | 아미노산 |
| 405 | TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 406 | TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | IgG4P HC | 아미노산 |
| 407 | TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 아미노산 |
| 408 | TIM3.24 – 14H7 | LC | 아미노산 |
| 409 | 23B3 | LC (VK2) | 아미노산 |

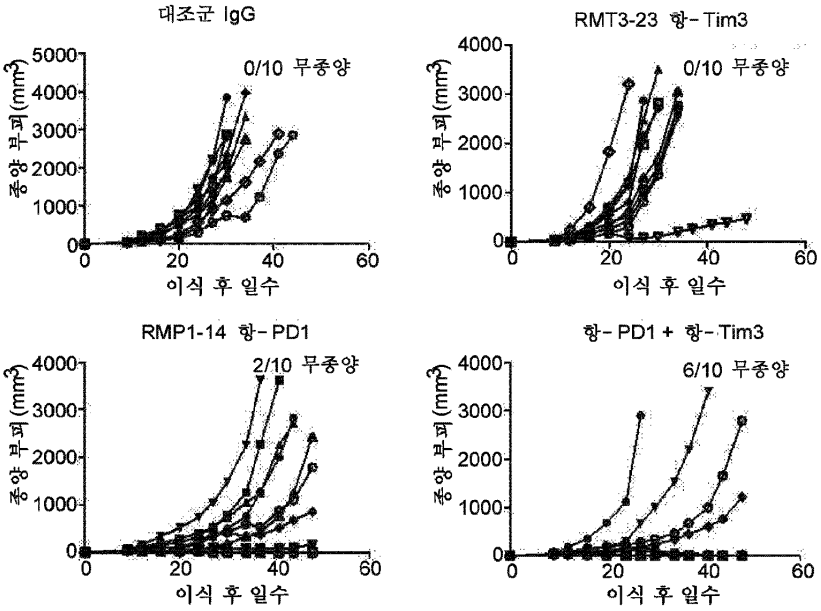
도면28n

| SEQ ID NO. | 항체 | 설명 | AA/NT |
|---|---|---|---|
| 410 | 14H7 및 TIM3.24 | VH | 아미노산 |
| 411 | 23B3 | VH | 아미노산 |
| 412 | TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | VH | 아미노산 |
| 413 | 14H7 및 TIM3.24 | CDR2 (VH) | 아미노산 |
| 414 | 14H7 및 TIM3.24 | CDR3 (VH) | 아미노산 |
| 415 | 23B3 및 TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | CDR2 (VH) | 아미노산 |
| 416 | 23B3 및 TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | CDR3 (VH) | 아미노산 |
| 417 | 14H7 | VL | 아미노산 |
| 418 | 23B3 | VL (VK2) | 아미노산 |
| 419 | 23B3 | CDR3 (VL) (VK2) | 아미노산 |
| 445 | 14H7 | hIgG4 HC | 뉴클레오티드 |
| 446 | 14H7 | hIgG4 HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 430 | TIM3.24 – 14H7 | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 431 | TIM3.24 – 14H7 | IgG1.1 HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 432 | TIM3.24 – 14H7 | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 433 | TIM3.24 – 14H7 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| xx | TIM3.24 – 14H7 | IgG4P HC | 뉴클레오티드 |
| xx | TIM3.24 – 14H7 | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 447 | 23B3 | hIgG4 HC | 뉴클레오티드 |
| 448 | 23B3 | hIgG4 HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 434 | 23B3 | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 435 | 23B3 | IgG1.1 HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 436 | 23B3 | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 437 | 23B3 | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| xx | 23B3 | IgG4P HC | 뉴클레오티드 |
| xx | 23B3 | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 438 | TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | IgG1.1f HC | 뉴클레오티드 |
| 439 | TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | IgG1.1 HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 440 | TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | IgG1.3f HC | 뉴클레오티드 |
| 441 | TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | IgG1.3f HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| xx | TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | IgG4P HC | 뉴클레오티드 |
| xx | TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | IgG4P HC (C-말단 K 부재) | 뉴클레오티드 |
| 442 | TIM3.24 – 14H7 | LC | 뉴클레오티드 |

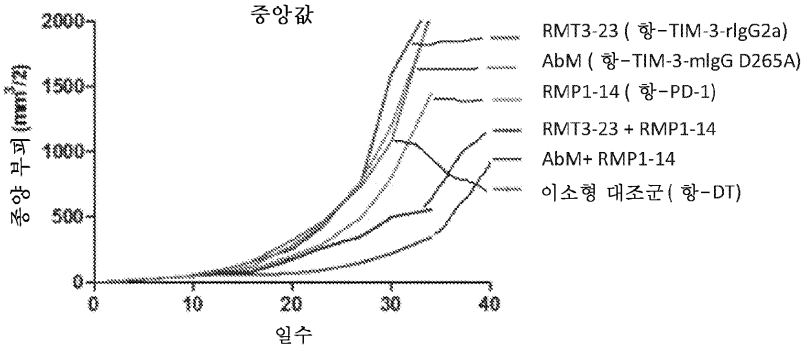
도면28o

| SEQ ID NO. | 항체 | 설명 | AA/NT |
|---|---|---|---|
| 443 | 23B3 | LC (VK1) | 뉴클레오티드 |
| 444 | 23B3 | LC (VK2) | 뉴클레오티드 |
| 420 | 14H7 및 TIM3.24 | VH | 뉴클레오티드 |
| 421 | 23B3 | VH | 뉴클레오티드 |
| 422 | TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | VH | 뉴클레오티드 |
| 423 | 14H7 및 TIM3.24 | CDR2 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 424 | 14H7 및 TIM3.24 | CDR3 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 425 | 23B3 및 TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | CDR2 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 426 | 23B3 및 TIM3.25 – (23B3-VH-G6E-D79Y) | CDR3 (VH) | 뉴클레오티드 |
| 427 | 14H7 | VL | 뉴클레오티드 |
| 428 | 23B3 | VL (VK2) | 뉴클레오티드 |
| 429 | 23B3 | CDR3 (VL) (VK2) | 뉴클레오티드 |

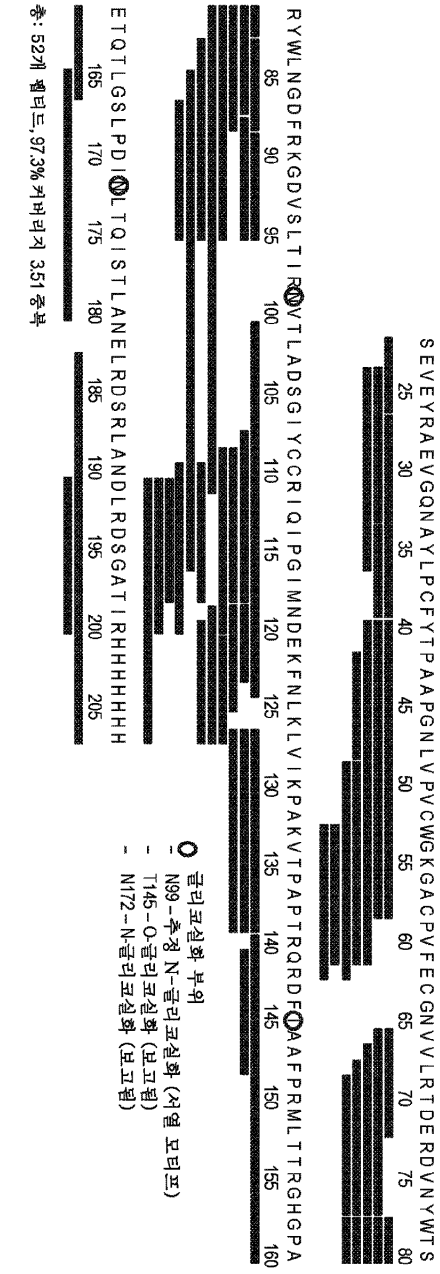
도면29a



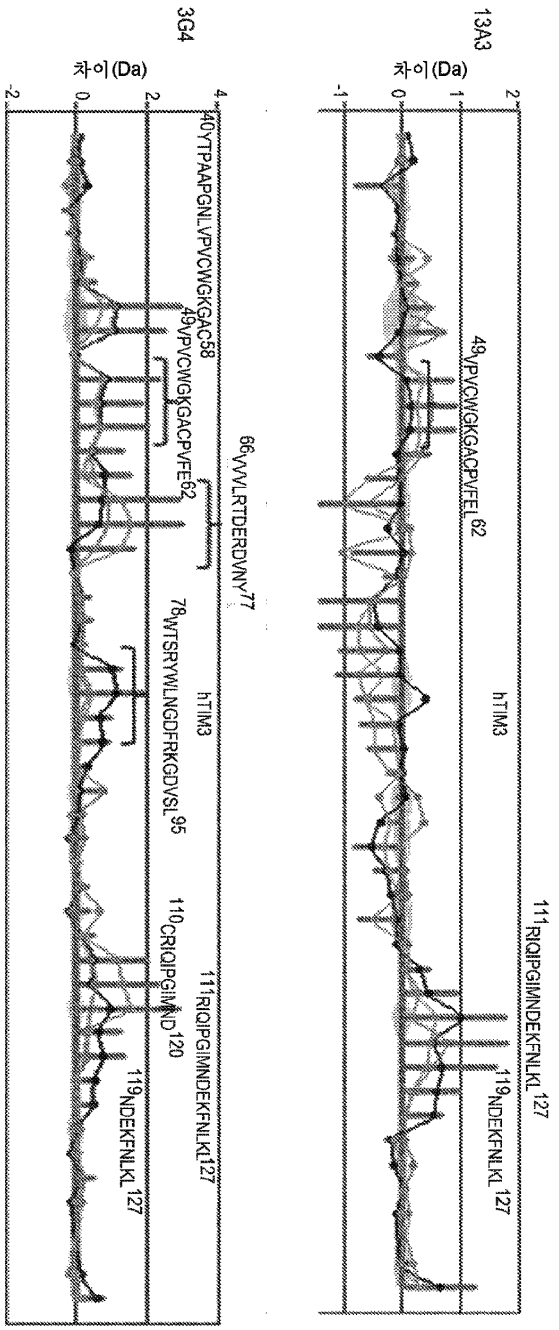

도면29b



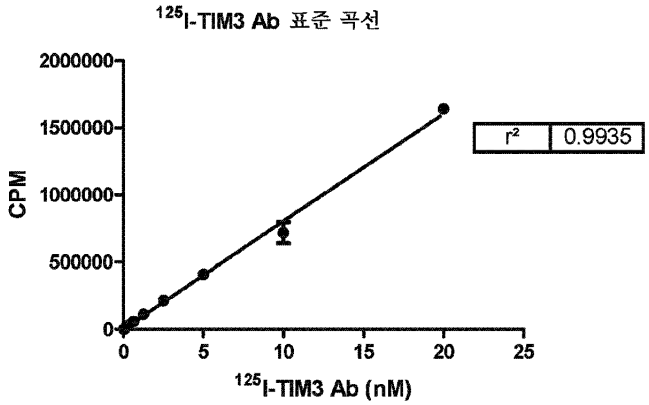
도면30


S E V E Y R A E V G Q N A Y L P C F Y T P A A P G N L V P V C W G K G A C P V F E C G N V V L R T D E R D V N Y W T S
25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80
R Y W L N G D F R K G D V S L T I R D V T L A D S G I Y C C R I Q I P G I M N D E K F N L K L V I K P A K V T P A P T R Q R D F D A A F P R M L T T R G H G P A
85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160
E T Q T L G S L P D I D L T Q I S T L A N E L R D S R L A N D L R D S G A T I R H H H H H H
165 170 175 180 185 190 195 200 205
총: 52개 펩티드, 97.3% 커버리지 3.51 중복
글리코실화 부위
N99 - 추정 N-글리코실화 (서열 모티프)
T145 - O-글리코실화 (보고됨)
N172 - N-글리코실화 (보고됨)

도면31


13A3
차이(Da)
2
1
0
-1
49VPVCWGKGACPVFEL62
hTIM3
111RIQIPGIMNDEKFNLKL127
119NDEKFNLKL127
3G4
차이(Da)
4
2
0
-2
40YTPAAPGNLVPVCWGKGAC58
49VPVCWGKGACPVFE62
66VVVLRTDERDVNY77
78WTSRYWLNGDFRKGDVSL95
hTIM3
110CRIQIPGIMNDEKFNLKL127
111RIQIPGIMNDEKFNLKL127
119NDEKFNLKL127

도면32a

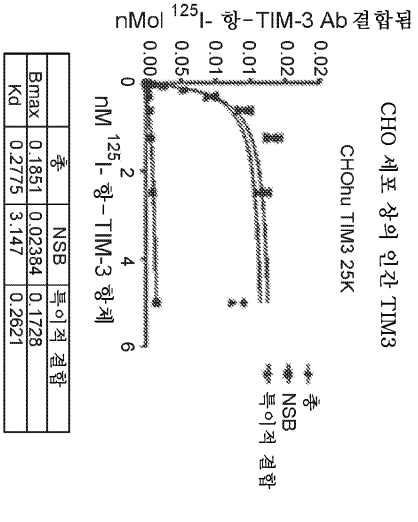



Y = mX + b
Y = 80220(1nM) + 899.3
Y = 81119.3

1nM 125I-Ab = 81119.3 cpm

| | |
|---|---|
| 기울기 | 80220 ± 1526 |
| X=0.0일 때 Y-절편 | 899.3 ± 11140 |

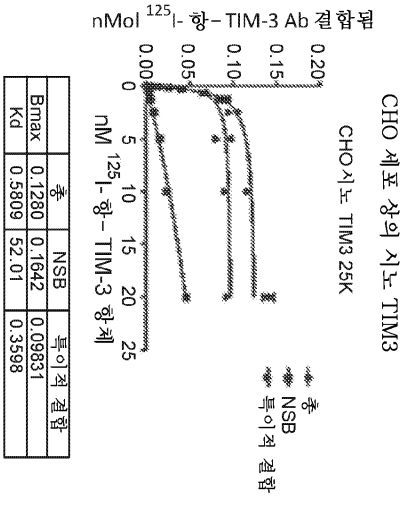
도면32b




| | 총 | NSB | 특이적 결합 |
|---|---|---|---|
| Bmax | 0.1851 | 0.02384 | 0.1728 |
| Kd | 0.2775 | 3.147 | 0.2621 |

과다발현된 인간 TIM3에 대한 0.26-0.48 nM의 친화도

세포당 414,720개 수용체

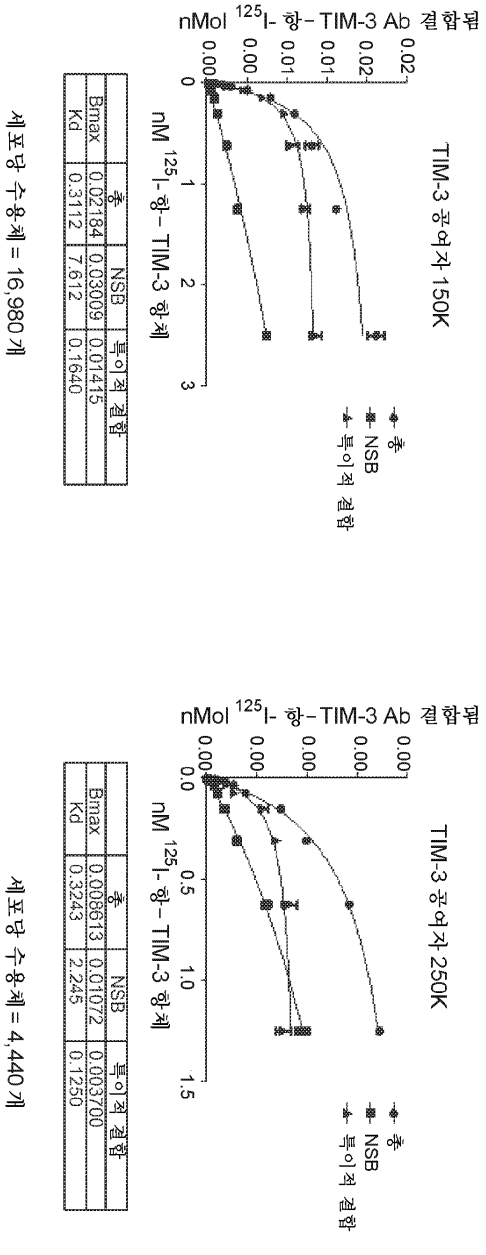



| | 총 | NSB | 특이적 결합 |
|---|---|---|---|
| Bmax | 0.1280 | 0.1642 | 0.09831 |
| Kd | 0.5809 | 52.01 | 0.3598 |

과다발현된 시노 TIM3에 대한 0.36-0.48 nM의 친화도

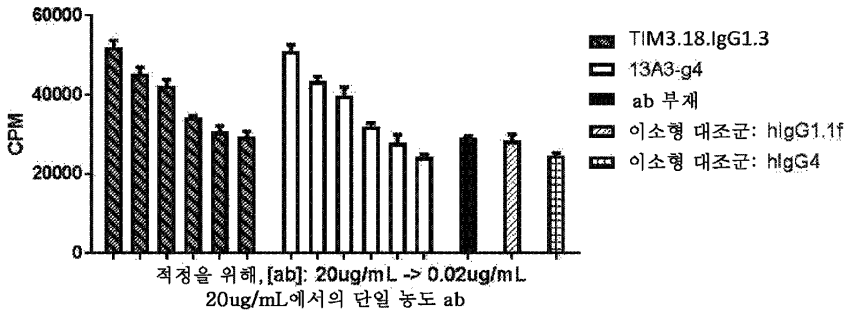
세포당 235,944개 수용체

도면33

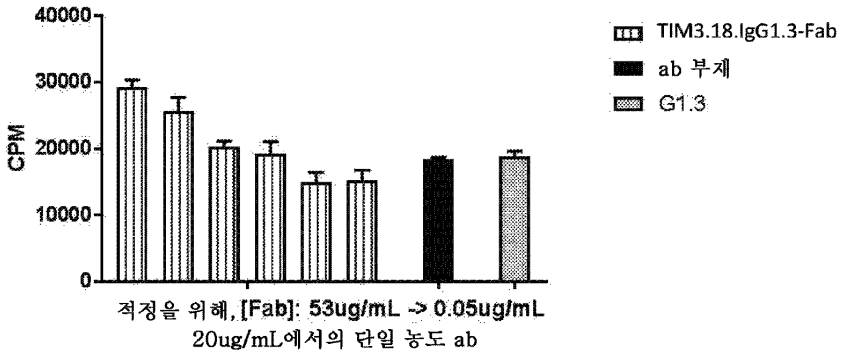

nMol 125I- 항-TIM-3 Ab 결합됨
0.00
0.00
0.01
0.01
0.02
0.02
0
1
2
3
nM 125I- 항- TIM-3 항체
TIM-3 공여자 150K
총
NSB
특이적 결합
세포당 수용체 = 16,980 개
Bmax
Kd
총
0.02184
0.3112
NSB
0.03009
7.612
특이적 결합
0.01415
0.1640


nMol 125I- 항-TIM-3 Ab 결합됨
0.00
0.00
0.00
0.00
0.00
0.0
0.5
1.0
1.5
nM 125I- 항- TIM-3 항체
TIM-3 공여자 250K
총
NSB
특이적 결합
세포당 수용체 = 4,440 개
Bmax
Kd
총
0.008613
0.3243
NSB
0.01072
2.245
특이적 결합
0.003700
0.1250

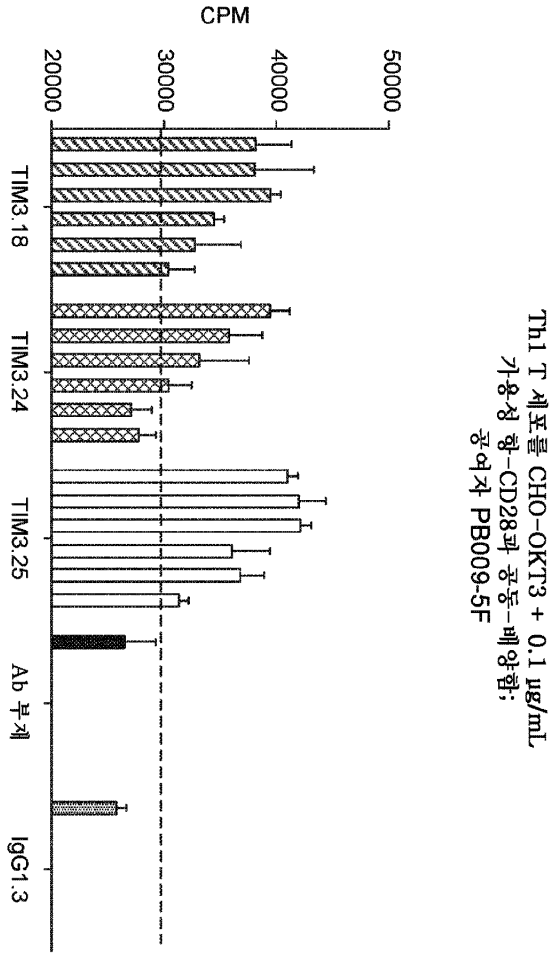
도면34a


60000
40000
20000
0
CPM
적정을 위해, [ab]: 20ug/mL -> 0.02ug/mL
20ug/mL에서의 단일 농도 ab
TIM3.18.IgG1.3
13A3-g4
ab 부재
이소형 대조군: hIgG1.1f
이소형 대조군: hIgG4

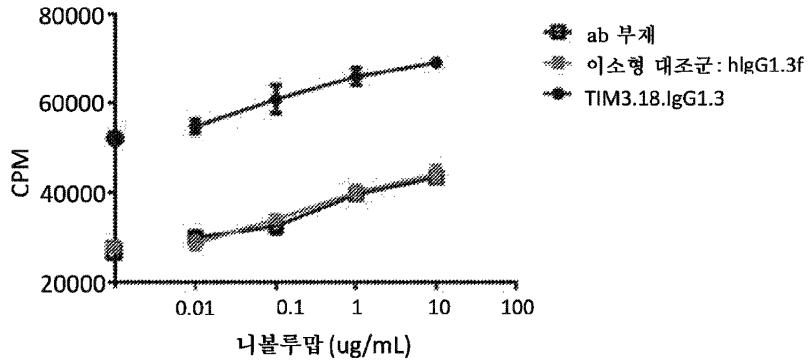
도면34b


40000
30000
20000
10000
0
CPM
TIM3.18.IgG1.3-Fab
ab 부재
G1.3
적정을 위해, [Fab]: 53ug/mL -> 0.05ug/mL
20ug/mL에서의 단일 농도 ab

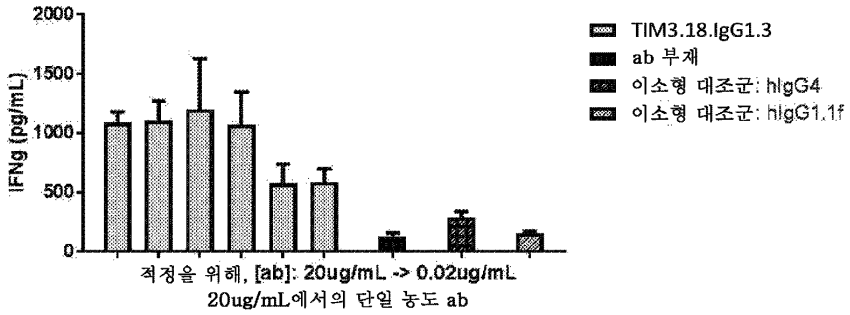
도면35


CPM
20000
30000
40000
50000
TIM3.18
TIM3.24
TIM3.25
Ab 부재
IgG1.3
Th1 T 세포를 CHO-OKT3 + 0.1 μg/mL
가용성 항-CD28과 공동-배양함;
공여자 PB009-5F

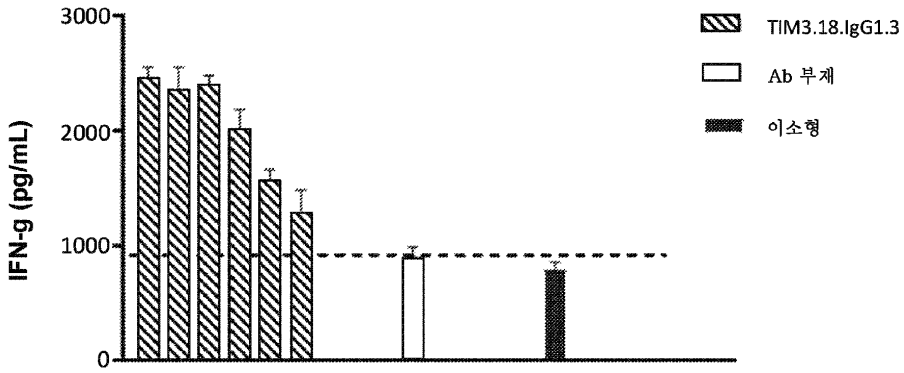
도면36



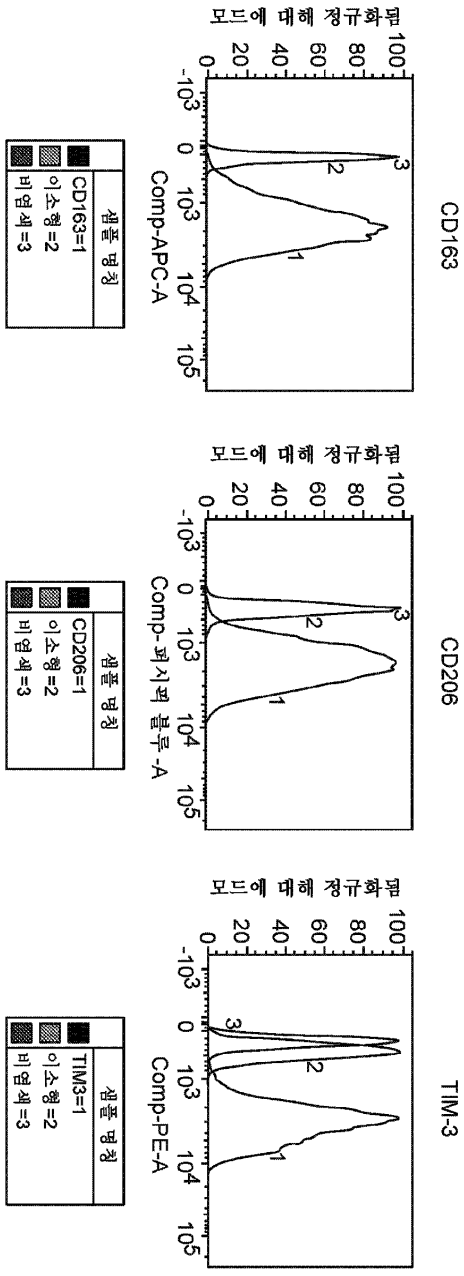

도면37



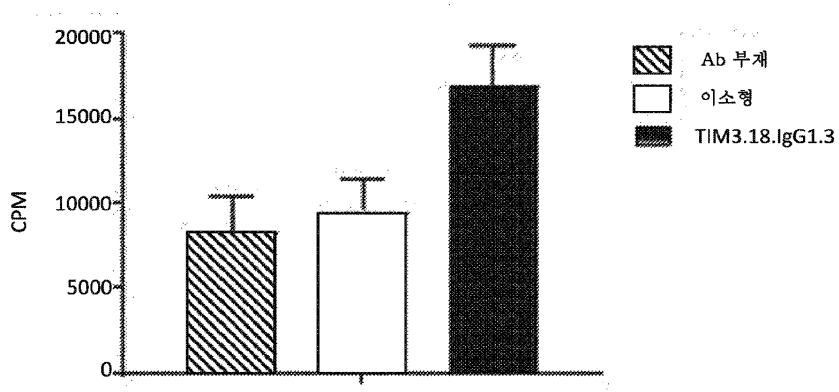

도면38



도면39


CD163
모드에 대해 정규화됨
Comp-APC-A
샘플 명칭
CD163=1
이소형 =2
비염색 =3
CD206
모드에 대해 정규화됨
Comp-퍼시픽 블루 -A
샘플 명칭
CD206=1
이소형 =2
비염색 =3
TIM-3
모드에 대해 정규화됨
Comp-PE-A
샘플 명칭
TIM3=1
이소형 =2
비염색 =3

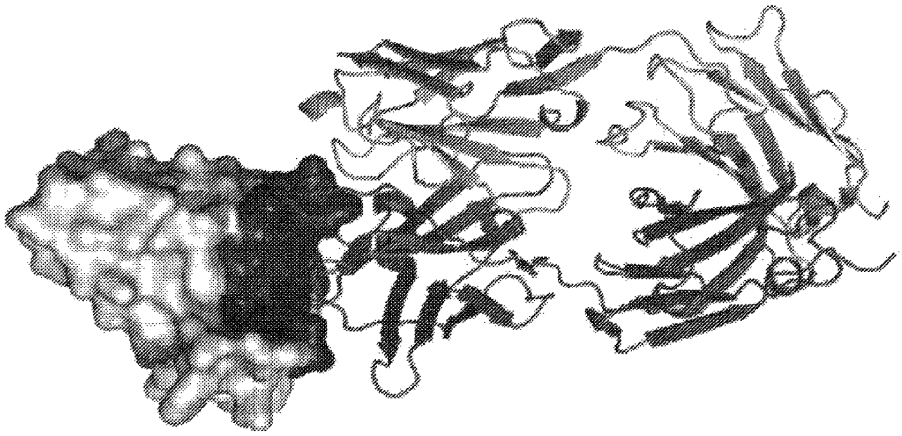
도면40



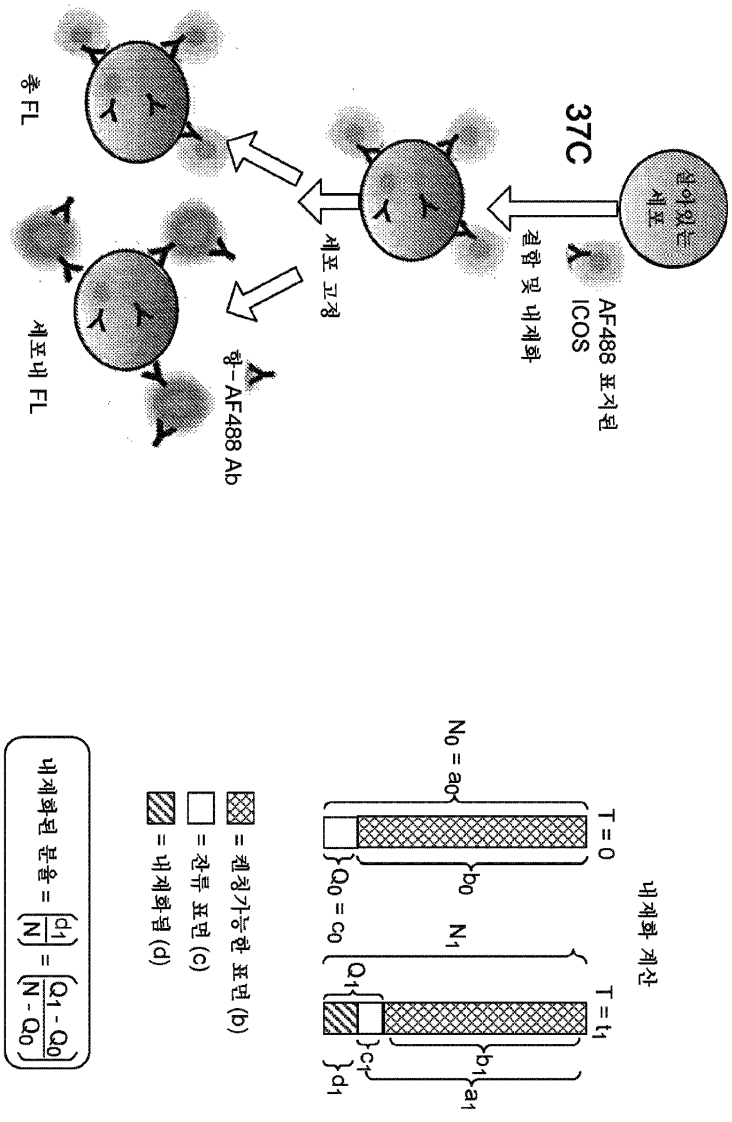

도면41



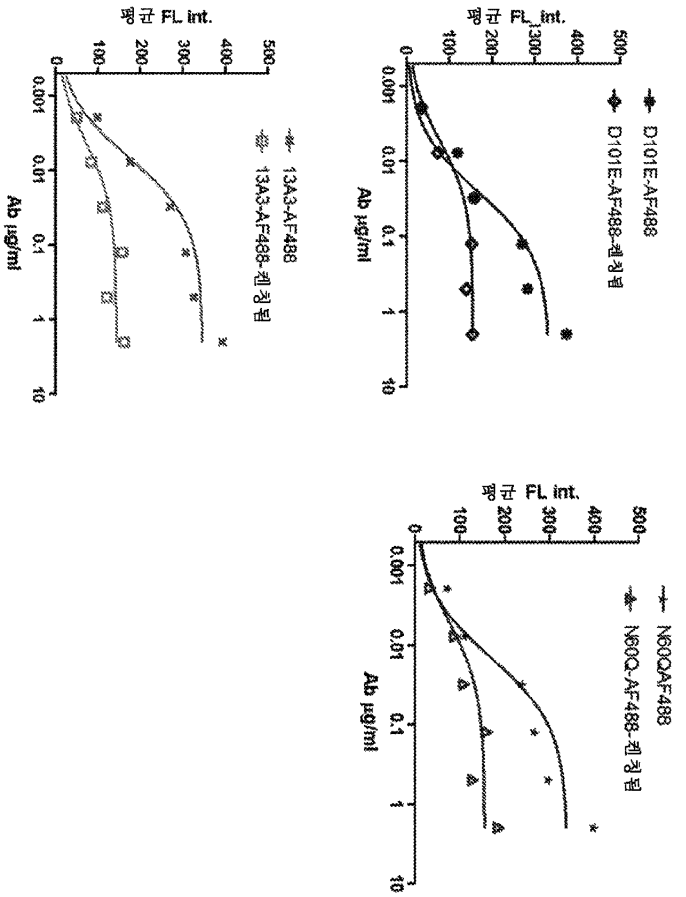
도면42



도면43


살아있는 세포
37C
AF488 표지된 ICOS
결합 및 내재화
세포 고정
항-AF488 Ab
총 FL
세포내 FL
내재화 계산
T = 0
T = t1
N0 = a0
b0
Q0 = c0
N1
Q1
c1
b1
a1
d1
= 켄칭가능한 표면 (b)
= 잔류 표면 (c)
= 내재화됨 (d)
내재화된 분율 = (d1/N) = (Q1 - Q0)/(N - Q0)

도면44



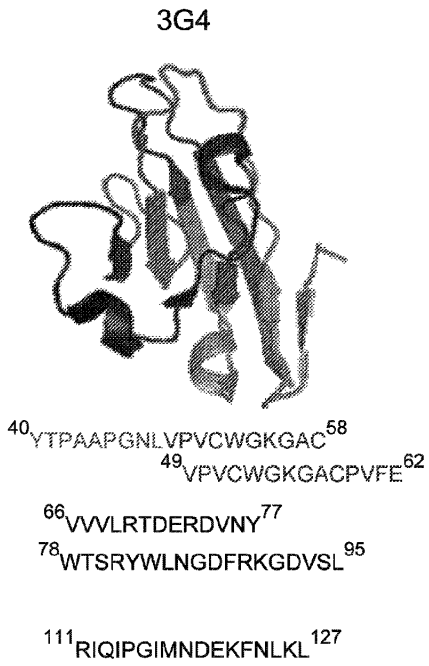

도면45a




$^{49}$VPVCWGKGACPVFE$^{62}$

$^{111}$RIQIPGIMNDEKFNLKL$^{127}$

도면45b




서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

<120> ANTIBODIES AGAINST TIM3 AND USES THEREOF

<130> 3338.098PC01/ELE/C-K/DKC

<150> US 62/616,723

<151> 2018-01-12

<160> 448

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3IgG1.1f HC

<400> 1

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 2

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9IgG1.1f HC

<400> 2

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

<210> 3

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8C4IgG1.1f HC

<400> 3

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

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

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

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

<210> 4
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 17C3IgG1.1f HC
<400> 4
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 5

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6IgG1.1f HC

<400> 5

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

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

355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 6
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 3G4IgG1.1f HC
<400> 6

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

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

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

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

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

325 330 335

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

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 7

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C8IgG1.1f HC

<400> 7

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210

> 8

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 8

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

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

225 230 235 240

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

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

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

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

<210> 9

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 9

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

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

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 10

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8C4IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 10

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

<210> 11

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C3IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 11

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

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

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 12

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

9F6IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 12

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 13

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3G4IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 13

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

325 330 335

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

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210> 14

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C8IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 14

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

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

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

145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 15

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3IgG1.3f HC

<400> 15

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210

> 16

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9IgG1.3f HC

<400> 16

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

<210> 17

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8C4IgG1.3f HC

<400> 17

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

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

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

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

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

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 18

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C3IgG1.3f HC

<400> 18

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

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

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

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

355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 19

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6IgG1.3f HC

<400> 19

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 20
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 3G4IgG1.3f HC
<400> 20

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

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

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

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

385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 21

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C8IgG1.3f HC

<400> 21

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 22
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3IgG1.3f HC (no C-terminal K)
<400> 22
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro

100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

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

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

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

355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 23

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 23

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 24
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 8C4IgG1.3f HC (no C-terminal K)
<400> 24
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

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

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 25
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 17C3IgG1.3f HC (no C-terminal K)
<400> 25
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 26

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 26

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 27

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3G4IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 27

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

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

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

325 330 335

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

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210> 28

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C8IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 28

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 29

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3, 17C3, 3G4, 23B3, TIM3.25 LC

<400> 29

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

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

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 30

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9, 8C4, 17C8 LC

<400> 30

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

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

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 31

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (VK3)LC

<400> 31

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

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

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 32

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (VK1) LC

<400> 32

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 33

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (VK2)LC

<400> 33

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 34

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3VH

<400> 34

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9VH

<400> 35

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 36
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 8C4VH
<400> 36

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

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

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C3VH

<400> 37

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6VH

<400> 38

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 39

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3G4VH

<400> 39

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 40

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C8VH

<400> 40

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3, including the following 13A3 variants: N60Q; N60S; N60A;

D101E; P102V; P102Y; P102L; N60Q and P102Y; N60Q and D101ECDR1

(VH)

<220><223> D101E; P102V; P102Y; P102L; N60Q and P102Y; N60Q and D101ECDR1

(VH)

<400> 41

Ser Arg Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5

<210> 42

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9, including the 8B9 (S61P) variantCDR1 (VH)

<400> 42

Arg His Tyr Trp Asn

1 5

<210> 43

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8C4CDR1 (VH)

<400> 43

Arg Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 44

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C3CDR1 (VH)

<400> 44

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 45

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6, including the 9F6 (A108T) variant, 3G4

<220><223> 17C8, 14H7, TIM3.24, 23B3, TIM3.25 CDR1 (VH)

<400> 45

Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 46

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> 13A3, including the following 13A3 variants: D101E

<220><223> P102V, P102Y, and P102LCDR2 (VH)

<400> 46

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

1 5 10 15

<210> 47

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9CDR2 (VH)

<400> 47

Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 48

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8C4CDR2 (VH)

<400> 48

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

1 5 10 15

<210> 49

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C3CDR2 (VH)

<400> 49

Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 50

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6, including the 9F6 (A108T) variantCDR2 (VH)

<400> 50

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

1 5 10 15

Gly

<210> 51

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3G4CDR2 (VH)

<400> 51

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

1 5 10 15

Gly

<210> 52

<211> 17

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> 17C8CDR2 (VH)

<400> 52

Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 53

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3, including the following 13A3 variants: N60Q, N60S, N60ACDR3 (VH)

<400> 53

Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 54

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9, including the 8B9 (S61P) variantCDR3 (VH)

<400> 54

Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile
1 5

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8C4CDR3 (VH)

<400> 55

Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 56

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C3CDR3 (VH)

<400> 56

Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 57

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6, including the 9F6 (A108T) variantCDR3 (VH)

<400> 57

Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 58

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3G4CDR3 (VH)

<400> 58

Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 59

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C8CDR3 (VH)

<400> 59

Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 60

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3, 17C3, 3G4, 23B3 (VK1), TIM3.25 VL

<400> 60

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 61

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9, 8C4, 17C8, 9F6 (VK3) VL

<400> 61

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 62

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (VK1) VL

<400> 62

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 63

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (VK2)VL

<400> 63

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

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 64

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4

<220><223> 17C8, 14H7, TIM3.24, 23B3, TIM3.25 CDR1 (VL)

<400> 64

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 65

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (VK1) CDR1 (VL)

<400> 65

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 66

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4

<220><223> 17C8, 14H7, TIM3.24, 23B3, TIM3.25 CDR2 (VL)

<400> 66

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (VK1) CDR2 (VL)

<400> 67

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3, 17C3, 3G4, 23B3 (VK1), TIM3.25CDR3 (VL)

<400> 68

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 69

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9, 8C4, 9F6 (VK3), 17C8, 14H7, TIM3.24CDR3 (VL)

<400> 69

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (VK1)CDR3 (VL)

<400> 70

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 71

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (VK2)CDR3 (VL)

<400> 71

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr

1 5

<210> 72

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q)IgG1.1f HC

<400> 72

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

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

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

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

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 73

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60S)IgG1.1f HC

<400> 73

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 74
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3 (N60A)IgG1.1f HC
<400> 74
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 75

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> 13A3 (D101E)IgG1.1f HC

<400> 75

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

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

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

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 76
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3 (P102V)IgG1.1f HC
<400> 76
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

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

100 105 110

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

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

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

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

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

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

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

<210> 77
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3 (P102Y)IgG1.1f HC
<400> 77
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 78
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3 (P102L)IgG1.1f HC
<400> 78
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 79
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220
><223> 13A3 (N60Q, P102Y)IgG1.1f HC
<400> 79
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 80

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9 (S61P)IgG1.1f HC

<400> 80

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

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

355 360 365

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

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 81
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 9F6 (A108T)IgG1.1f HC
<400> 81
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 82
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3 (N60Q)IgG1.1f HC (no C-terminal K)
<400> 82
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 83

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

13A3 (N60S)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 83

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

```
            20                  25                  30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser

    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

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

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

                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
```

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 84

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60A)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 84

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 85

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (D101E)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 85

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 86

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102V)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 86

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 87

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102Y)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 87

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

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

225 230 235 240

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

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

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

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

<210> 88
<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102L)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 88

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

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

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 89

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, P102Y)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 89

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 90

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

8B9 (S61P)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 90

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

<210> 91

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (A108T)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 91

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 92

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q)IgG1.3f HC

<400> 92

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

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

210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 93

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60S)IgG1.3f HC

<400> 93

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210
> 94

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60A)IgG1.3f HC

<400> 94

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

50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

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

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

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

370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 95

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (D101E)IgG1.3f HC

<400> 95

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 96
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3 (P102V)IgG1.3f HC
<400> 96
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

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

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 97

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102Y)IgG1.3f HC

<400> 97

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210

> 98

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102L)IgG1.3f HC

<400> 98

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 99

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, P102Y)IgG1.3f HC

<400> 99

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 100

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9 (S61P)IgG1.3f HC

<400> 100

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

<210> 101

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (A108T)IgG1.3f HC

<400> 101

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe

65 70 75 80

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

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

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 102
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<
220><223> 13A3 (N60Q)IgG1.3f HC (no C-terminal K)
<400> 102
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser

50 55 60

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

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

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

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

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 103

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60S)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 103

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 104
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3 (N60A)IgG1.3f HC (no C-terminal K)
<400> 104
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

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

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

210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 105

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (D101E)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 105

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

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

385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450
<210> 106

<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3 (P102V)IgG1.3f HC (no C-terminal K)
<400> 106
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
100 105 110

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

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

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 107

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102Y)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 107

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

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

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

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

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

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 108
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3 (P102L)IgG1.3f HC (no C-terminal K)
<400> 108
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 109

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> 13A3 (N60Q, P102Y)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 109

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

50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

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

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

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 110

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9 (S61P)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 110

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

<210> 111

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (A108T)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 111

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450
<210> 112
<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q)VH

<400> 112

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 113

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60S)VH

<400> 113

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 114
<211> 123

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3 (N60A)VH
<400> 114
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser

50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 115
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3 (D101E)VH
<400> 115

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

50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 116
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3 (P102V)VH
<400> 116

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 117

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102Y)VH

<400> 117

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 118

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102L)VH

<400> 118

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 119

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, P102Y)VH

<400> 119

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 120

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9 (S61P)VH

<400> 120

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 121

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (A108T)VH

<400> 121

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 122

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E)CDR2 (VH)

<400> 122

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 123

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60S)CDR2 (VH)

<400> 123

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 124

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60A)CDR2 (VH)

<400> 124

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 125

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9 (S61P)CDR2 (VH)

<400> 125

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

1 5 10 15

<210> 126

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (D101E); 13A3 (N60Q, D101E)CDR3 (VH)

<400> 126

Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro

1 5 10

<210> 127

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102V)CDR3 (VH)

<400> 127

Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val

1 5 10

<210> 128

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102Y); 13A3 (N60Q, P102Y)CDR3 (VH)

<400> 128

Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 129

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102L)CDR3 (VH)

<400> 129

Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 130

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> All antibodiesHC Constant Domain (IgG1.1f)

<400> 130

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 131

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> All antibodiesHC Constant Domain (IgG1.1f) (no C-terminal K)

<400> 131

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

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

210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 132
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> All antibodiesHC Constant Domain (IgG1.3f)

<400> 132

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

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

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

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

245 250 255

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 133
<211> 329
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> All antibodiesHC Constant Domain (IgG1.3f) (no C-terminal K)
<400> 133
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

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

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

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

290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 134
<211> 1362
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3IgG1.1f HC

<400> 134

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggaccccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 135

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9IgG1.1f HC

<400> 135

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

tcctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344

<210> 136

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8C4IgG1.1f HC

<400> 136

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300

tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344

<210> 137

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C3IgG1.1f HC

<400> 137

caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300

tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 138

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6IgG1.1f HC

<400> 138

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cgcggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 139

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3G4IgG1.1f HC

<400> 139

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtacta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggg 300

tatagcagca gctggtccta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 420

agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720

gccgaagggg ccccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccaag cagcatcgag 1020

aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080

tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200

acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct atagcaagct caccgtggac 1260

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggta aatga 1365

<210> 140

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C8IgG1.1f HC

<400> 140

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatagcagtg gctgggagta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 141
<211> 1359
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3IgG1.1f HC (no C-terminal K)
<400> 141

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 142

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 142

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

tcctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggttg a 1341

<210> 143

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8C4IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 143

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300

tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggttg a 1341

<210> 144

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C3IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 144

caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300

tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 145

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 145

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cgcggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 146

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3G4IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 146

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtacta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggg 300

tatagcagca gctggtccta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 420

agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720

gccgaagggg ccccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccaag cagcatcgag 1020

aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080

tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200

acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct atagcaagct caccgtggac 1260

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggtt ga 1362

<210> 147

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C8IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 147

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatagcagtg gctgggagta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 148

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3IgG1.3f HC

<400> 148

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 149

<211> 1343

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9IgG1.3f HC

<400> 149

aggtgcagct gcaggagtcg ggcccaggac tggtgaagcc ttcggagacc ctgtccctca 60

cctgcactgt ctctggtggc tccatcagtc gtcactactg gaactggatc cggcagcccc 120

cagggaaggg actggagtgg attgggtata tccattacag tggaagcacc aactacaatt 180

cctccctcaa gagtcgagtc accatatcag tagacacgtc caagaaccag ttctccctga 240

agctgagctc tgtgaccgct gcggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga gatactgggt 300

actacggtat ggacatctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca gctagcacca 360

agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg 420

ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag 480

gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact 540

ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc tacatctgca 600

acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg 660

acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc ccgtcagtct 720

tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat 780

gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg 840

gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc 900

gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt 960

gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag 1020

ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga 1080

accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt 1140

gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg 1200

acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga 1260

acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc 1320

tctccctgtc cccgggtaaa tga 1343

<210> 150

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8C4IgG1.3f HC

<400> 150

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300

tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344

<210> 151

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C3IgG1.3f HC

<400> 151

caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300

tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 152

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6IgG1.3f HC

<400> 152

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cgcggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 153

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3G4IgG1.3f HC

<400> 153

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtacta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggg 300

tatagcagca gctggtccta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 420

agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720

gccgaagggg ccccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1020

aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080

tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200

acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct atagcaagct caccgtggac 1260

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggta aatga 1365

<210> 154

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C8IgG1.3f HC

<400> 154

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatagcagtg gctgggagta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 155
<211> 1359
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3IgG1.3f HC (no C-terminal K)
<400> 155

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300
gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 156

<211> 1340

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 156

aggtgcagct gcaggagtcg ggcccaggac tggtgaagcc ttcggagacc ctgtccctca 60

cctgcactgt ctctggtggc tccatcagtc gtcactactg gaactggatc cggcagcccc 120

cagggaaggg actggagtgg attgggtata tccattacag tggaagcacc aactacaatt 180

cctccctcaa gagtcgagtc accatatcag tagacacgtc caagaaccag ttctccctga 240

agctgagctc tgtgaccgct gcggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga gatactgggt 300

actacggtat ggacatctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca gctagcacca 360

agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg 420

ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag 480

gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact 540

ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc tacatctgca 600

acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg 660

acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc ccgtcagtct 720

tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat 780

gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg 840

gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc 900

gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt 960

gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag 1020

ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga 1080

accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt 1140

gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg 1200

acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga 1260

acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc 1320

tctccctgtc cccgggttga 1340

<210> 157

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8C4IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 157

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300

tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggttg a 1341

<210> 158

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C3IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 158

caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300

tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 159

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 159

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cgcggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 160

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3G4IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 160

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtacta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggg 300

tatagcagca gctggtccta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 420

agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720

gccgaagggg ccccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1020

aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080

tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200

acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct atagcaagct caccgtggac 1260

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggtt ga 1362

<210> 161

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C8IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 161

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatagcagtg gctgggagta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 162

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3, 17C3, 3G4, TIM3.25 LC

<400> 162

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648

<210> 163

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9, 8C4, 17C8 LC

<400> 163

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacctct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648

<210> 164

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (VK3)LC

<400> 164

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648

<210> 165

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (VK1) LC

<400> 165

gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 166

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (VK2)LC

<400> 166

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcactcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 167

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3VH

<400> 167

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 168

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9VH

<400> 168

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

tcctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 169

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8C4VH

<400> 169

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300

tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 170

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C3VH

<400> 170

caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300

tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 171

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6VH

<400> 171

cagtgtcagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcttgg tcaagcctgg agggtccctg 60

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtgact actacatgag ctggatccgc 120

caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt tcattcatta gtggtggtgg tagtaccata 180

tactacgcag actctgtgaa gggccgattc accatctcca gggacaacgc caagaactcg 240

ctgtttctgc aaatgaacag cctgagagtc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 300

gatggctata gcagtggctg gtactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccgcg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 172

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3G4VH

<400> 172

cagtgtcagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcttgg tcaagcctgg agggtccctg 60

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtgact actacatgag ctggatccgc 120

caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt tcattcatta gtactagtgg tagtatcata 180

tactacgcag actctgtgaa gggccgattc accatctcca gggacaacgc caagaactca 240

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 300

gaagggtata gcagcagctg gtcctactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 173

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C8VH

<400> 173

cagtgtcagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcttgg tcaagcctgg agggtccctg 60

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtgact actacatgag ctggatccgc 120

caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt tcattcatta gtagtagtgg tagtatcata 180

tactacgcag actctgtgaa gggccgattc accatctcca gggacaacgc caagaactca 240

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 300

gatgggtata gcagtggctg ggagtactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 174

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3, including the following 13A3 variants: N60Q; N60S; N60A; D101E

<220><223> P102V; P102Y; P102L; N60Q and P102Y; 13A3 (N60Q, D101E)CDR1 (VH)

<400> 174

agtagaagtt actactgggg c 21

<210> 175

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9, including the 8B9 (S61P) variantCDR1 (VH)

<400> 175

cgtcactact ggaac 15

<210> 176

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8C4CDR1 (VH)

<400> 176

cgttactact ggagc 15

<210> 177

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C3CDR1 (VH)

<400> 177

agctactata tgcac 15

<210> 178

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6, including the 9F6 (A108T) variant

<220><223> 3G4, 17C8, 14H7, TIM3.24, 23B3, TIM3.25 CDR1 (VH)

<400> 178

gactactaca tgagc 15

<210> 179

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3, including the following 13A3 variants: D101E

<220><223> P102V, P102Y, and P102LCDR2 (VH)

<400> 179

agtatctatt atagtgggtt cacctactac aacccgtccc tcaagagt 48

<210> 180

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9CDR2 (VH)

<400> 180

tatatccatt acagtggaag caccaactac aattcctccc tcaagagt 48

<210> 181

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8C4CDR2 (VH)

<400> 181

tatatccatt acactgggag caccaactac aacccctccc tcaagagt 48

<210> 182

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C3CDR2 (VH)

<400> 182

ataatcaacc ctaggggtga tagcataatc tacgcacaga agttccaggg c 51

<210> 183

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6, including the 9F6 (A108T) variantCDR2 (VH)

<400> 183

ttcattagtg gtggtggtag taccatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51

<210> 184

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3G4CDR2 (VH)

<400> 184

ttcattagta ctagtggtag tatcatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51

<210> 185

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C8CDR2 (VH)

<400> 185

ttcattagta gtagtggtag tatcatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51

<210> 186

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3, including the following 13A3 variants: N60Q, N60S, N60ACDR3

(VH)

<400> 186

gggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgacccc 39

<210> 187

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9, including the 8B9 (S61P) variantCDR3 (VH)

<400> 187

gatactgggt actacggtat ggacatc 27

<210> 188

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8C4CDR3 (VH)

<400> 188

gatacgggct actacggtat ggacgtc 27

<210> 189

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C3CDR3 (VH)

<400> 189

gatttctatg gttcgggaaa ctactactac ggtatggacg tc 42

<210> 190

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6, including the 9F6 (A108T) variantCDR3 (VH)

<400> 190

gatggctata gcagtggctg gtactactac ggtatggacg tc 42

<210> 191

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3G4CDR3 (VH)

<400> 191

gaagggtata gcagcagctg gtcctactac tacggtatgg acgtc 45

<210> 192

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C8CDR3 (VH)

<400> 192

gatgggtata gcagtggctg ggagtactac ggtatggacg tc 42

<210> 193

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3, 17C3, 3G4, 23B3 (VK1), TIM3.25 VL

<400> 193

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 194

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9, 8C4, 17C8 , 9F6 (VK3) VL

<400> 194

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 195

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (VK1) VL

<400> 195

gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 196

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (VK2)VL

<400> 196

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcactcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 197

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8

<220><223> 14H7, TIM3.24, 23B3 (VK1 and VK2), TIM3.25CDR1 (VL)

<400> 197

agggccagtc agagtgttag cagcagctac ttagcc 36

<210> 198

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (VK1) CDR1 (VL)

<400> 198

cgggcaagtc agggcattag cagtgcttta gcc 33

<210> 199

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8

<220><223> 14H7, TIM3.24, 23B3 (VK1 and VK2), TIM3.25CDR2 (VL)

<400> 199

ggtgcatcca gcagggccac t 21

<210> 200

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (VK1) CDR2 (VL)

<400> 200

gatgcctcca gtttggaaag t 21

<210> 201

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3, 17C3, 3G4, 23B3 (VK1), TIM3.25 CDR3 (VL)

<400> 201

cagcagtatg gtagctcacc gatcacc 27

<210> 202

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9, 8C4, 9F6 (VK3), 17C8, 14H7, TIM3.24CDR3 (VL)

<400> 202

cagcagtatg gtagctcacc gctcact 27

<210> 203

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (VK1) CDR3 (VL)

<400> 203

caacagttta atagttaccc tcggacg 27

<210> 204

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR3 (VL)

<400> 204

cagcagtatg gtagctcact cact 24

<210> 205

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG1.1f HC

<400> 205

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 206

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG1.1f HC

<400> 206

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 207

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG1.1f HC

<400> 207

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 208

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG1.1f HC

<400> 208

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 209

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102V) IgG1.1f HC

<400> 209

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 210

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102Y)IgG1.1f HC

<400> 210

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 211

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102L)IgG1.1f HC

<400> 211

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 212

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, P102Y)IgG1.1f HC

<400> 212

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 213

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9 (S61P)IgG1.1f HC

<400> 213

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344

<210> 214

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (A108T)IgG1.1f HC

<400> 214

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 215

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 215

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 216

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60S)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 216

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 217

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60A)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 217

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 218

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (D101E)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 218

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 219

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102V)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 219

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 220

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102Y)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 220

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 221

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102L)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400

> 221

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 222

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, P102Y)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 222

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 223

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9 (S61P)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 223

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggttg a 1341

<210> 224

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (A108T)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 224

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 225

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q)IgG1.3f HC

<400> 225

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 226

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60S)IgG1.3f HC

<400> 226

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 227

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60A)IgG1.3f HC

<400> 227

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 228

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (D101E)IgG1.3f HC

<400> 228

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 229

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102V)IgG1.3f HC

<400> 229

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 230

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102Y)IgG1.3f HC

<400> 230

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 231

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102L)IgG1.3f HC

<400> 231

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 232

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, P102Y)IgG1.3f HC

<400> 232

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 233

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9 (S61P)IgG1.3f HC

<400> 233

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344

<210> 234

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (A108T)IgG1.3f HC

<400> 234

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 235

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 235

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 236

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60S)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 236

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 237

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60A)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 237

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 238

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (D101E)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 238

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 239

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102V)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 239

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 240

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102Y)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 240

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 241

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102L)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400

> 241

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 242

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, P102Y)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 242

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 243

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9 (S61P)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 243

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggttg a 1341

<210> 244

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (A108T)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 244

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 245

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q)VH

<400> 245

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 246

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60S)VH

<400> 246

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 247

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60A)VH

<400> 247

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 248

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (D101E)VH

<400> 248

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 249

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102V)VH

<400> 249

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 250

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102Y)VH

<400> 250

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 251

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 25113A3 (P102L)VH

<400> 251

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 252

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, P102Y)VH

<400> 252

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 253

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9 (S61P)VH

<400> 253

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 254

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6 (A108T)VH

<400> 254

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 255

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E)CDR2 (VH)

<400> 255

agtatctatt atagtgggtt cacctactac caaccgtccc tcaagagt 48

<210> 256

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60S)CDR2 (VH)

<400> 256

agtatctatt atagtgggtt cacctactac tcaccgtccc tcaagagt 48

<210> 257

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60A)CDR2 (VH)

<400> 257

agtatctatt atagtgggtt cacctactac gcaccgtccc tcaagagt 48

<210> 258

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9 (S61P)CDR2 (VH)

<400> 258

tatatccatt acagtggaag caccaactac aatccctccc tcaagagt 48

<210> 259

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (D101E)CDR3 (VH)

<400> 259

gggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgaaccc 39

<210> 260

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102V)CDR3 (VH)

<400> 260

gggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgacgta 39

<210> 261

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102Y); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E)CDR3 (VH)

<400> 261

gggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgactac 39

<210> 262

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (P102L)CDR3 (VH)

<400> 262

gggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgaccta 39

<210> 263

<211> 994

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> All antibodiesHC Constant Domain (IgG1.1f)

<400> 263

agctagcacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg 60

gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc 120

gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc 180

aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac 240

ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc 300

caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc 360

cccgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc 420

tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg 480

gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa 540

cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa 600

ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc 660

caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga 720

gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat 780

cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt 840

gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg 900

gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac 960

gcagaagagc ctctccctgt ccccgggtaa atga 994

<210> 264

<211> 991

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> All antibodiesHC Constant Domain (IgG1.1f) (no C-terminal K)

<400> 264

agctagcacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg 60

gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc 120

gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc 180

aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac 240

ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc 300

caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc 360

cccgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc 420

tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg 480

gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa 540

cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa 600

ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc 660

caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga 720

gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat 780

cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt 840

gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg 900

gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac 960

gcagaagagc ctctccctgt ccccgggttg a 991

<210> 265

<211> 994

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> All antibodiesHC Constant Domain (IgG1.3f)

<400> 265

agctagcacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg 60

gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc 120

gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc 180

aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac 240

ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc 300

caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc 360

cccgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc 420

tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg 480

gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa 540

cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa 600

ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc 660

caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga 720

gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat 780

cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt 840

gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg 900

gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac 960

gcagaagagc ctctccctgt ccccgggtaa atga 994

<210> 266

<211> 991

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> All antibodiesHC Constant Domain (IgG1.3f) (no C-terminal K)

<400> 266

agctagcacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg 60

gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc 120

gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc 180

aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac 240

ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc 300

caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc 360

cccgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc 420

tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg 480

gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa 540

cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa 600

ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc 660

caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga 720

gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat 780

cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt 840

gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg 900

gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac 960

gcagaagagc ctctccctgt ccccgggttg a 991

<210> 267

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal Peptide

<400> 267

Met Asp Trp Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly

1 5 10 15

Ala His Ser

<210> 268

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal Peptide

<400> 268

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

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly

20

<210> 269

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal Peptide

<400> 269

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1 5 10 15

Val Leu Ser

<210> 270

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal Peptide

<400> 270

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 271

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal Peptide

<400> 271

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu

1 5 10 15

Pro Gly Ala Arg Cys

20

<210> 272

<211> 43

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal Peptide

<400> 272

atggactgga cctggagggt cttctgcttg ctggctgtag ctc 43

<210> 273

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal Peptide

<400> 273

atggaaaccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60

<210> 274

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal Peptide

<400> 274

atgaagcacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcggctc ccagatgggt cctgtcc 57

<210> 275

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal Peptide

<400> 275

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctt gttgctatta taaaaggtgt c 51

<210> 276

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal Peptide

<400> 276

atggacatga gggtccccgc tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgt 66

<210> 277

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human IgG1 (allotypic variant)

<400> 277

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

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

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 278
<211> 107
<212>
PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> human IgG1 kappa light chain

<400> 278

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 279

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LSPGK (C-terminal end of heavy chain)

<400> 279

Leu Ser Pro Gly Lys
1 5

<210> 280

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LSPG (C-terminal end of heavy chain)

<400> 280

Leu Ser Pro Gly
1

<210> 281

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LSP (C-terminal end of heavy chain)

<400> 281

Leu Ser Pro

1

<210> 282

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> X1X2X3X4YX5X6 (VH CDR1 degenerate)

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 282

Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa

1 5

<210> 283

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> X1IX2X3X4GX5X6X7X8YX9X10X11X12X13X14 (VH CDR2 degenerate)

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(17)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 283

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa

<210> 284

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> X1X2X3X4X5X6X7X8X9X10X11X12X13X14X15X16X17X18X19X20 (VH CDR3

degenerate)

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 284

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa

20

<210> 285

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> QQX1X2SX3X4X5T (VL CDR1 degenerate)

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 285

Gln Gln Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 286

<211> 300

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3 Isoform 1 (aa)

<400> 286

Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln
20 25 30

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu
35 40 45

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
50 55 60

Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser
65 70 75 80

Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr
85 90 95

Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile
100 105 110

Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val
115 120 125

Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe
130 135 140

Thr Ala Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala
145 150 155 160

Glu Thr Gln Thr Leu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile
165 170 175

Ser Thr Leu Ala Asn Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu
180 185 190
Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile Arg Ile Gly Ile Tyr Ile Gly Ala Gly
195 200 205
Ile Cys Ala Gly Leu Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe
210 215 220

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

Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met
290 295 300
<210> 287
<211> 142
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 287
Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15
Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln
20 25 30
Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu
35 40 45

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
50 55 60
Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser
65 70 75 80
Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr

85 90 95

Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile

100 105 110

Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val

115 120 125

Ile Lys Pro Gly Glu Trp Thr Phe Ala Cys His Leu Tyr Glu

130 135 140

<210> 288

<211> 2448

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 288

agaacactta caggatgtgt gtagtgtggc atgacagaga actttggttt cctttaatgt 60

gactgtagac ctggcagtgt tactataaga atcactggca atcagacacc cgggtgtgct 120

gagctagcac tcagtggggg cggctactgc tcatgtgatt gtggagtaga cagttggaag 180

aagtacccag tccatttgga gagttaaaac tgtgcctaac agaggtgtcc tctgactttt 240

cttctgcaag ctccatgttt tcacatcttc cctttgactg tgtcctgctg ctgctgctgc 300

tactacttac aaggtcctca gaagtggaat acagagcgga ggtcggtcag aatgcctatc 360

tgccctgctt ctacacccca gccgccccag ggaacctcgt gcccgtctgc tggggcaaag 420

gagcctgtcc tgtgtttgaa tgtggcaacg tggtgctcag gactgatgaa agggatgtga 480

attattggac atccagatac tggctaaatg gggatttccg caaaggagat gtgtccctga 540

ccatagagaa tgtgactcta gcagacagtg ggatctactg ctgccggatc caaatcccag 600

gcataatgaa tgatgaaaaa tttaacctga agttggtcat caaaccagcc aaggtcaccc 660

ctgcaccgac tcggcagaga gacttcactg cagcctttcc aaggatgctt accaccaggg 720

gacatggccc agcagagaca cagacactgg ggagcctccc tgatataaat ctaacacaaa 780

tatccacatt ggccaatgag ttacgggact ctagattggc caatgactta cgggactctg 840

gagcaaccat cagaataggc atctacatcg gagcagggat ctgtgctggg ctggctctgg 900

ctcttatctt cggcgcttta attttcaaat ggtattctca tagcaaagag aagatacaga 960

atttaagcct catctctttg gccaacctcc ctccctcagg attggcaaat gcagtagcag 1020

agggaattcg ctcagaagaa aacatctata ccattgaaga gaacgtatat gaagtggagg 1080

agcccaatga gtattattgc tatgtcagca gcaggcagca accctcacaa cctttgggtt 1140

gtcgctttgc aatgccatag atccaaccac cttatttttg agcttggtgt tttgtctttt 1200

tcagaaacta tgagctgtgt cacctgactg gttttggagg ttctgtccac tgctatggag 1260

cagagttttc ccattttcag aagataatga ctcacatggg aattgaactg ggacctgcac 1320

tgaacttaaa caggcatgtc attgcctctg tatttaagcc aacagagtta cccaacccag 1380

agactgttaa tcatggatgt tagagctcaa acgggctttt atatacacta ggaattcttg 1440

acgtggggtc tctggagctc caggaaattc gggcacatca tatgtccatg aaacttcaga 1500

taaactaggg aaaactgggt gctgaggtga aagcataact tttttggcac agaaagtcta 1560

aaggggccac tgattttcaa agagatctgt gatccctttt tgtttttttgt ttttgagatg 1620

gagtcttgct ctgttgccca ggctggagtg caatggcaca atctcggctc actgcaagct 1680

ccgcctcctg ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc tgagtggctg ggattacagg 1740

catgcaccac catgcccagc taatttgttg tatttttagt agagacaggg tttcaccatg 1800

ttggccagtg tggtctcaaa ctcctgacct catgatttgc ctgcctcggc ctcccaaagc 1860

actgggatta caggcgtgag ccaccacatc cagccagtga tccttaaaag attaagagat 1920

gactggacca ggtctacctt gatcttgaag attcccttgg aatgttgaga tttaggctta 1980

tttgagcact gcctgcccaa ctgtcagtgc cagtgcatag cccttctttt gtctcccttа 2040

tgaagactgc cctgcagggc tgagatgtgg caggagctcc cagggaaaaa cgaagtgcat 2100

ttgattggtg tgtattggcc aagttttgct tgttgtgtgc ttgaaagaaa atatctctga 2160

ccaacttctg tattcgtgga ccaaactgaa gctatatttt tcacagaaga agaagcagtg 2220

acggggacac aaattctgtt gcctggtgga aagaaggcaa aggccttcag caatctatat 2280

taccagcgct ggatcctttg acagagagtg gtccctaaac ttaaatttca agacggtata 2340

ggcttgatct gtcttgctta ttgttgcccc ctgcgcctag cacaattctg acacacaatt 2400

ggaacttact aaaaattttt ttttactgtt aaaaaaaaaa aaaaaaaa 2448

<210> 289

<211> 1012

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 289

actgctcatg tgattgtgga gtagacagtt ggaagaagta cccagtccat ttggagagtt 60

aaaactgtgc ctaacagagg tgtcctctga cttttcttct gcaagctcca tgttttcaca 120

tcttcccttt gactgtgtcc tgctgctgct gctgctacta cttacaaggt cctcagaagt 180

ggaatacaga gcggaggtcg gtcagaatgc ctatctgccc tgcttctaca ccccagccgc 240

cccagggaac ctcgtgcccg tctgctgggg caaaggagcc tgtcctgtgt ttgaatgtgg 300

caacgtggtg ctcaggactg atgaaaggga tgtgaattat tggacatcca gatactggct 360

aaatggggat ttccgcaaag gagatgtgtc cctgaccata gagaatgtga ctctagcaga 420

cagtgggatc tactgctgcc ggatccaaat cccaggcata atgaatgatg aaaaatttaa 480

cctgaagttg gtcatcaaac caggtgagtg gacatttgca tgccatcttt atgaataaga 540

tttatctgtg gatcatatta aaggtactga ttgttctcat ctctgacttc cctaattata 600

gccctggagg agggccacta agacctaaag tttaacaggc cccattggtg atgctcagtg 660

atatttaaca ccttctctct gttttaaaac tcatgggtgt gcctgggcgt ggtggctcgc 720

gcctctggtc ccagcacttt gggaggctga ggccggtgga tcatgaggtc aggaattcga 780

gaccagcctg gccaacatgg taaaaccttg tctccactaa aaatacaaaa aattagccag 840

gcatggttac gggagcctgt aattctagct acttgggggg ctgaagcagg agaatcactt 900

gaacctggaa gtcggaggtt gcggtaagcc aagatctcgc cattgtactc cagcctggct 960

gacaagagtg aaactctgtc ccaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 1012

<210> 290

<211> 181

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 290

Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro

1 5 10 15

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp

20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg

35 40 45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe Thr Ala Ala Phe Pro

115 120 125

Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala Glu Thr Gln Thr Leu

130 135 140

Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile Ser Thr Leu Ala Asn

145 150 155 160

Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu Arg Asp Ser Gly Ala

165 170 175

Thr Ile Arg Ile Gly

180

<210

> 291

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 291

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

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

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

305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 292
<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 292
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 293
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 293
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

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

85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 294
<211> 330
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 294

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 295

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 295

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

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

210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 296

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 296

Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly

1 5

<210> 297

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 297

Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg

1 5 10

<210> 298

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 298

Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp

1 5 10

<210> 299

<211> 99

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 299

Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro

1 5 10 15

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp

20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg

35 40 45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95
Met Asn Asp

<210> 300
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Linker
<400> 300
Pro Val Gly Val Val
1 5
<210> 301
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3hIgG4 HC
<400> 301
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

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

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 302
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3hIgG4 HC (without C-terminal K)

<400> 302
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

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

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly

<210> 303

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3 13A3IgG4P HC

<400> 303

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

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

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

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

<210> 304
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.5 13A3IgG4P HC (without C-terminal K)
<400> 304
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

85 90 95

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

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

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly

<210> 305
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.10 13A3 (N60Q)IgG4P HC
<400> 305
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

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

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 306
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.10 13A3 (N60Q)IgG4P HC (without C-terminal K)

<400> 306
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser

50 55 60

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

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

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

Gly

<210> 307
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.11 13A3 (N60S)IgG4P HC
<400> 307
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

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

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

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

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

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

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

<210> 308
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.11 13A3 (N60S)IgG4P HC (without C-terminal K)
<400> 308
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

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

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly

<210> 309
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.12 13A3 (N60A)IgG4P HC
<400> 309
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 310
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.12 13A3 (N60A)IgG4P HC (without C-terminal K)

<400> 310

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

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

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

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

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

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

Gly

<210> 311
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.13 13A3 (D101E)IgG4P HC

<400> 311

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

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

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

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

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

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

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450
<210> 312
<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.13 13A3 (D101E)IgG4P HC (without C-terminal K)

<400> 312

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly

<210> 313

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM 3.14 13A3 (P102V)IgG4P HC

<400> 313

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

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

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys

450

<210> 314

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM 3.14 13A3 (P102V)IgG4P HC (without C-terminal K)

<400> 314

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

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

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 315
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.15 13A3 (P102Y)IgG4P HC
<400> 315
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110

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

165 170 175

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

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

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

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

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 316

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.15 13A3 (P102Y)IgG4P HC (without C-terminal K)

<400> 316

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

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

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly

<210> 317
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.16 13A3 (P102L)IgG4P HC
<400> 317
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

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

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

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

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 318
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.16 13A3 (P102L)IgG4P HC (without C-terminal K)

<400> 318
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

115 120 125

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

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

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

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

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

Gly

<210> 319
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.17 13A3 (N60Q, P102Y)IgG4P HC
<400> 319
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

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

100 105 110

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

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

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

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

<210> 320
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.17 13A3 (N60Q, P102Y)IgG4P HC (without C-terminal K)
<400> 320
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

85 90 95

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

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

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 321

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9IgG1za HC

<400> 321

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

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

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 322
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 8B9IgG1za HC (without C-terminal K)
<400
> 322

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

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

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

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

<210> 323
<211> 444
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 8B9IgG4P HC
<400> 323
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys

50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

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

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

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

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

305 310 315 320
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

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

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 324

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8B9IgG4P HC (without C-terminal K)

<400> 324

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

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

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 325

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.8 8B9 (S61P)IgG4P HC

<400> 325

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 326

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.8 8B9 (S61P)IgG4P HC (without C-terminal K)

<400> 326

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

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

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 327

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8C4IgG1za HC

<400> 327

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 328

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8C4IgG1za HC (without C-terminal K)

<400

> 328

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

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

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

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

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

<210> 329

<211> 367

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.6 8C4IgG4P HC

<400> 329

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

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

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

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
355 360 365

<210> 330
<211> 366
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.6 8C4IgG4P HC (without C-terminal K)
<400> 330
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

180 185 190

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

195 200 205

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

210 215 220

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

260 265 270

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

275 280 285

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

290 295 300

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

305 310 315 320

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

325 330 335

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

340 345 350

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

355 360 365

<210> 331

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C3IgG1za HC

<400> 331

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 332

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17C3IgG1za HC (without C-terminal K)

<400> 332

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 333

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.2 17C3IgG4P HC

<400> 333

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

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

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 334
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.2 17C3IgG4P HC (without C-terminal K)
<400> 334

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

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

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

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

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly

<210> 335

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6IgG1za HC

<400> 335

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 336

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6IgG1za HC (without C-terminal K)

<400> 336

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 337

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6IgG4P HC

<400> 337

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

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

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

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

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

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

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 338

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9F6IgG4P HC (without C-terminal K)

<400> 338

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

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

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

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

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly

<210> 339

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.7 9F6 (A108T)IgG4P HC

<400> 339

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

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

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

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

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 340

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.7 9F6 (A108T)IgG4P HC (without C-terminal K)

<400> 340

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

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

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

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

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly

<210> 341

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3G4IgG1za HC

<400> 341

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

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

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 342

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3G4IgG1za HC (without C-terminal K)

<400> 342

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 343
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.4 3G4IgG4P HC
<400> 343
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Gly Lys
450

<210> 344
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.4 3G4IgG4P HC (without C-terminal K)
<400> 344
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Gly
450

<210> 345
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 17C8IgG4 HC
<400> 345
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 346
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 17C8IgG4 HC (without C-terminal K)

<400> 346
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 347
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.9 17C8IgG4P HC
<400> 347
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 348
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.9 17C8IgG4P HC (without C-terminal K)
<400> 348
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly

<210> 349
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3 (N60Q, D101E)IgG1.1f HC
<400> 349
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 350
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<
220><223> 13A3 (N60Q, D101E)IgG1.1f HC (no C-terminal K)
<400> 350

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser

50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser

325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 351

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, D101E)IgG1.3f HC

<400> 351

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 352
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, D101E)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 352

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 353

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> TIM3.18 13A3 (N60Q, D101E)IgG4P HC

<400> 353

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445
Gly Lys
450
<210> 354

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.18 13A3 (N60Q, D101E)IgG4P HC (without C-terminal K)

<400> 354

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly

<210> 355

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, D101E)IgG1.1f HC

<400> 355

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 356

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, D101E)IgG1.1f HC (no C-terminal K)

<400> 356

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 357

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, D101E)IgG1.3f HC

<400> 357

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 358

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, D101E)IgG1.3f HC (no C-terminal K)

<400> 358

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 359

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, D101E)VH

<400> 359

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 360

<211> 294

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal Peptide (TIM3.2-TIM3.18)

<400> 360

Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Ile Ala Glu Val Gly Gln
20 25 30

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Ser Tyr Thr Pro Ala Pro Pro Gly Asn Leu
35 40 45

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Asp Cys Ser
50 55 60

Asn Val Val Leu Arg Thr Glu Asn Arg Asp Val Asn Asp Arg Thr Ser
65 70 75 80

Gly Arg Tyr Trp Leu Lys Gly Asp Phe His Lys Gly Asp Val Ser Leu
85 90 95

Thr Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys Arg
100 105 110

Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys His Asn Leu Lys Leu
115 120 125

Val Val Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Leu Gln Arg
130 135 140

Asp Leu Thr Ser Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Gly Glu His Gly
145 150 155 160

Pro Ala Glu Thr Gln Thr Pro Gly Ser Leu Pro Asp Val Asn Leu Thr
165 170 175

Gln Ile Phe Thr Leu Thr Asn Glu Leu Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile
180 185 190
Arg Thr Ala Ile Tyr Ile Ala Ala Gly Ile Ser Ala Gly Leu Ala Leu
195 200 205

Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe Lys Trp Tyr Ser His Ser Lys
210 215 220
Glu Lys Thr Gln Asn Leu Ser Leu Ile Ser Leu Ala Asn Ile Pro Pro
225 230 235 240
Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu Gly Ile Arg Ser Glu Glu Asn
245 250 255
Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asp Val Tyr Glu Val Glu Glu Pro Asn Glu
260 265 270

Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Gly Gln Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly
275 280 285
Cys Arg Phe Ala Met Pro
290

<210> 361
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Signal Peptide (TIM3.2-TIM3.18)
<400> 361
Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu
1 5 10 15
Ala

<210> 362
<211> 51
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 362
atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc a 51

<210> 363

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal Peptide (TIM3.2-TIM3.18 LC)

<400> 363

atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc c 51

<210> 364

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, D101E)VH

<400> 364

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 365

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3HC Fab

<400> 365

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Gly Gly His His His His His His

225 230

<210> 366

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.18 13A3 (N60Q, D101E)HCFab

<400> 366

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Gly Gly His His His His His His

225 230

<210> 367

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 367

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu

1 5 10

<210> 368

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 368

Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys

1 5 10 15

Leu

<210> 369

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 369

Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp Gly Lys

1 5 10 15

Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu

20

<210> 370

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 370

Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr

1 5 10

<210> 371

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 371

Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val

1 5 10 15

Ser Leu

<210> 372

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 372

Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu

1 5 10 15

Lys Leu

<210> 373

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 373

Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu

1 5

<210> 374

<211> 1359

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 374

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggattcgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 375

<211> 410

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hTIM3-mFc

<400> 375

Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro

1 5 10 15

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30
Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45
Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60
Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr
65 70 75 80

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95
Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110
Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe Thr Ala Ala Phe Pro
115 120 125
Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala Glu Thr Gln Thr Leu
130 135 140

Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile Ser Thr Leu Ala Asn
145 150 155 160
Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu Arg Asp Ser Gly Ala
165 170 175
Thr Ile Arg Ile Gly Ala Ser Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
180 185 190
Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
195 200 205

Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
210 215 220
Val Val Val Ala Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
225 230 235 240
Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
245 250 255

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
260 265 270

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
275 280 285
Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
290 295 300
Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
305 310 315 320
Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
325 330 335

Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
340 345 350
Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
355 360 365
Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
370 375 380
Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
385 390 395 400

Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
405 410

<210> 376
<211> 154
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> cynoTIM3-MycHisAvi
<400> 376
Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro
1 5 10 15
Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30
Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg

35 40 45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn

50 55 60

Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr

65 70 75 80

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile

85 90 95

Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys

100 105 110

Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser

115 120 125

Glu Glu Asp Leu Gly His His His His His His Gly Leu Asn Asp Ile

130 135 140

Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu

145 150

<210> 377

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hTIM3_IgV

<400

> 377

His His His His His His Ser Ala Ala Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly

1 5 10 15

Pro Gly Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr

20 25 30

Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val

35 40 45

Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val

50 55 60

Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp

65 70 75 80

Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn

85 90 95

Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro

100 105 110

Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro

115 120 125

Ala

<210> 378

<211> 470

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)IgG1.3f HC with signal peptide

<400> 378

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu

1 5 10 15

Ala Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser

20 25 30

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser

35 40 45

Arg Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro

65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln

85 90 95

Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr

100 105 110

Tyr Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu

115 120 125

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

145 150 155 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro

225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

245 250 255

Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
435 440 445
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
450 455 460
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 379
<211> 469
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)IgG1.3f HC (no C-terminal K) with signal peptide
<400> 379
Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu

1 5 10 15
Ala Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
20 25 30
Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
35 40 45
Arg Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro

65 70 75 80
Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95
Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110
Tyr Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu

115 120 125

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

145 150 155 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro

225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

245 250 255

Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

405 410 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly

465

<210> 380

<211> 1413

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)IgG1.3f HC with signal peptide

<400> 380

atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acagctgcag 60

ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga ccctgtccct cacctgcact 120

gtctctggtg gctccatcag cagtagaagt tactactggg gctggatccg ccagccccca 180

gggaaggggc tggagtggat tgggagtatc tattatagtg ggttcaccta ctaccaaccg 240

tccctcaaga gtcgagtcac catatccgtt gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300

ctgagctctg tgaccgccgc agacacggct gtgtattatt gtgcgacagg ggggccctac 360

ggtgactacg cccactggtt cgaaccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa tga 1413

<210> 381

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)IgG1.3f HC (no C-terminal K) with signal peptide

<400> 381

atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acagctgcag 60

ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga ccctgtccct cacctgcact 120

gtctctggtg gctccatcag cagtagaagt tactactggg gctggatccg ccagccccca 180

gggaaggggc tggagtggat tgggagtatc tattatagtg ggttcaccta ctaccaaccg 240

tccctcaaga gtcgagtcac catatccgtt gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300

ctgagctctg tgaccgccgc agacacggct gtgtattatt gtgcgacagg ggggccctac 360

ggtgactacg cccactggtt cgaaccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctccctgtc cccgggttga 1410

<210> 382

<211> 1413

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)IgG1.3f HC (T168C) with signal sequence

<400> 382

atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acagctgcag 60

ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga ccctgtccct cacctgcact 120

gtctctggtg gctccatcag cagtagaagt tactactggg gctggattcg ccagccccca 180

gggaaggggc tggagtggat tgggagtatc tattatagtg ggttcaccta ctaccaaccg 240

tccctcaaga gtcgagtcac catatccgtt gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300

ctgagctctg tgaccgccgc agacacggct gtgtattatt gtgcgacagg ggggccctac 360

ggtgactacg cccactggtt cgaaccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa tga 1413

<210> 383

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)IgG1.3f HC (T168C) (no C-terminal K)
with signal sequence

<400> 383

atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acagctgcag 60

ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga ccctgtccct cacctgcact 120

gtctctggtg gctccatcag cagtagaagt tactactggg gctggattcg ccagccccca 180

gggaaggggc tggagtggat tgggagtatc tattatagtg ggttcaccta ctaccaaccg 240

tccctcaaga gtcgagtcac catatccgtt gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300

ctgagctctg tgaccgccgc agacacggct gtgtattatt gtgcgacagg ggggccctac 360

ggtgactacg cccactggtt cgaaccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctccctgtc cccgggttga 1410

<210> 384

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)LC with signal sequence

<400> 384

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu
1 5 10 15

Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
20 25 30

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
35 40 45

Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
50 55 60

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
85 90 95

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser

100 105 110

Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
115 120 125
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
130 135 140
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
145 150 155 160
Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
165 170 175

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
180 185 190
Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
195 200 205
Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
210 215 220
Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 385
<211> 699
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> 13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18)LC with signal sequence

<400> 385

atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc cgaaattgtg 60
ttgacgcagt ctccaggcac cctgtctttg tctccagggg aaagagccac cctctcctgc 120
agggccagtc agagtgttag cagcagctac ttagcctggt accagcagaa acctggccag 180
gctcccaggc tcctcatcta tggtgcatcc agcagggcca ctggcatccc agacaggttc 240
agtggcagtg ggtctgggac agacttcact ctcaccatca gcagactgga gcctgaagat 300
tttgcagtgt attactgtca gcagtatggt agctcaccga tcaccttcgg ccaagggaca 360

cgactggaga ttaaacgtac ggtggctgca ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat 420
gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga 480

gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt 540

gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc 600

aaagcagact acgagaaaca caaagtctac gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc 660

tcgcccgtca caaagagctt caacaggggа gagtgttag 699

<210> 386

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 14H7hIgG4 HC

<400> 386

Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp
20 25 30

Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ser Tyr Ile Ser
35 40 45

Asn Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
50 55 60

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn
65 70 75 80

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg
85 90 95

Ile Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
115 120 125

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
180 185 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala
210 215 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305 310 315 320

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 387

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 14H7hIgG4 HC (without C-terminal K)

<400> 387

Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp

20 25 30

Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ser Tyr Ile Ser

35 40 45

Asn Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

50 55 60

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn

65 70 75 80

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg

85 90 95

Ile Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser

115 120 125

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys

180 185 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

195 200 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala

210 215 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

245 250 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val

260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

275 280 285

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

305 310 315 320

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr

340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe

405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435

<210> 388

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.24 14H7IgG1.1f HC

<400> 388

Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp

20 25 30

Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ser Tyr Ile Ser

35 40 45

Asn Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

50 55 60

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn

65 70 75 80

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg

85 90 95

Ile Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

115 120 125

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
180 185 190
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205
Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
210 215 220
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320
Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 389
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.24 14H7IgG1.1 HC (without C-terminal K)
<400> 389

Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp
20 25 30
Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ser Tyr Ile Ser

35 40 45
Asn Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
50 55 60
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn
65 70 75 80
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg
85 90 95
Ile Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
115 120 125
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
180 185 190
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205
Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
210 215 220
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320
Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 390

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.24 14H7IgG1.3f HC

<400> 390

Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp

20 25 30

Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ser Tyr Ile Ser

35 40 45

Asn Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

50 55 60

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn

65 70 75 80

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg

85 90 95

Ile Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

115 120 125

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

180 185 190

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

195 200 205

Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 391

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.24 14H7IgG1.3f HC (without C-terminal K)

<400> 391

Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp

20 25 30

Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ser Tyr Ile Ser

35 40 45

Asn Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

50 55 60

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn

65 70 75 80

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg

85 90 95

Ile Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

115 120 125

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

180 185 190

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205
Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

210 215 220
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

340 345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 392

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.24 14H7IgG4P HC

<400> 392

Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp
20 25 30

Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ser Tyr Ile Ser
35 40 45

Asn Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
50 55 60

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn
65 70 75 80

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg
85 90 95

Ile Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
115 120 125

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
180 185 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

195 200 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220
Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285
Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305 310 315 320
Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
340 345 350
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
405 410 415
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430
Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 393

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.24 14H7IgG4P HC (without C-terminal K)

<400> 393

Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp

20 25 30

Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ser Tyr Ile Ser

35 40 45

Asn Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

50 55 60

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn

65 70 75 80

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg

85 90 95

Ile Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser

115 120 125

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys

180 185 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

195 200 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala

210 215 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

245 250 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val

260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

275 280 285

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

305 310 315 320

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr

340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe

405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435

<210> 394

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3hIgG4 HC

<400> 394

Gln Val Gln Leu Val Gly Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 395

<211> 449

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3hIgG4 HC (without C-terminal K)

<400> 395

Gln Val Gln Leu Val Gly Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly

<210> 396

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3IgG1.1f HC

<400> 396

Gln Val Gln Leu Val Gly Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 397

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3IgG1.1 HC (without C-terminal K)

<400> 397

Gln Val Gln Leu Val Gly Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser

325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 398

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3IgG1.3f HC

<400> 398

Gln Val Gln Leu Val Gly Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210

> 399

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3IgG1.3f HC (without C-terminal K)

<400> 399

Gln Val Gln Leu Val Gly Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 400

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3IgG4P HC

<400> 400

Gln Val Gln Leu Val Gly Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 401
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 23B3IgG4P HC (without C-terminal K)
<400> 401
Gln Val Gln Leu Val Gly Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly

<210> 402
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG1.1f HC

<400> 402
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 403
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG1.1 HC (without C-terminal K)
<400> 403
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser

325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly

450

<210> 404

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG1.3f HC

<400> 404

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 405

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG1.3f HC (without C-terminal K)

<400> 405

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 406
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG4P HC
<400> 406
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 407

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG4P HC (without C-terminal K)

<400> 407

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly

<210> 408
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 14H7 (TIM3.24)LC
<400> 408
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 409
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 23B3LC (VK2)
<400> 409
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 410
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 14H7/TIM3.24VH
<400> 410
Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp
20 25 30
Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ser Tyr Ile Ser
35 40 45
Asn Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
50 55 60
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn
65 70 75 80

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg
85 90 95
Ile Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser

<210> 411
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 23B3VH
<400> 411
Gln Val Gln Leu Val Gly Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 412
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)VH
<400> 412
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 413
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> 14H7/TIM3.24CDR2 (VH)

<400> 413

Tyr Ile Ser Asn Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 414

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 14H7/TIM3.24CDR3 (VH)

<400> 414

Gly Arg Ile Gly Phe Phe Asp Tyr

1 5

<210> 415

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3/TIM3.25CDR2 (VH)

<400> 415

Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 416

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3/TIM3.25CDR3 (VH)

<400> 416

Asp Gly Met Val Arg Gly Met Asn Phe Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 417

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 14H7VL

<400> 417

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 418

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3VL (VK2)

<400> 418

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 419

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3CDR3 (VL) (VK2)

<400> 419

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

1 5

<210> 420

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 14H7/TIM3.24VH

<400> 420

caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtacag ccttcagtga ctactacatg agctggatcc gccaggctcc agggaagggg 120

ctggagtggt tatcatacat tagtaatagt ggtagtatca tatactacgc agactctgtg 180

aagggccgat tcaccatctc cagggacaac gccaagaact cagtgtatct gcaaatgaac 240

agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagggcgaat tggttttttt 300

gactactggg gcccgggaac cctggtcacc gtctcctca 339

<210> 421

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3VH

<400> 421

caggtgcagc tggtgggatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300

atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 422

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)VH

<400> 422

caggtgcagc tggtggaatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300

atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 423

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 14H7/TIM3.24CDR2 (VH)

<400> 423

tacattagta atagtggtag tatcatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51

<210> 424

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 14H7/TIM3.24CDR3 (VH)

<400> 424

gggcgaattg gtttttttga ctac 24

<210> 425

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3/TIM3.25CDR2 (VH)

<400> 425

ttcattagtg gtagtggtag tatcatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51

<210> 426

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3/TIM3.25CDR3 (VH)

<400> 426

gacggtatgg ttcggggaat gaacttctac ggtatggacg tc 42

<210> 427

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 14H7VL

<400> 427

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacctct cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 428

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3VL (VK2)

<400> 428

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccttt cggcggaggg 300

accaaggtgg agatcaaa 318

<210> 429

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3CDR3 (VL) (VK2)

<400> 429

cagcagtatg gtagctcacc t 21

<210> 430

<

211> 1332

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.24 14H7hIgG4

<400> 430

caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtacag ccttcagtga ctactacatg agctggatcc gccaggctcc agggaagggg 120

ctggagtggt tatcatacat tagtaatagt ggtagtatca tatactacgc agactctgtg 180

aagggccgat tcaccatctc cagggacaac gccaagaact cagtgtatct gcaaatgaac 240

agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagggcgaat tggttttttt 300

gactactggg gcccgggaac cctggtcacc gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg 360

gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 420

ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 480

agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 540

gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac 600

aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagccca aatcttgtga caaaactcac 660

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc 720

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 780

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 840

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 900

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 960

aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1020

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1080

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1140

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1200

ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1260

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc 1320

ccgggtaaat ga 1332

<210> 431

<211> 1329

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.24 14H7IgG1.1 HC (without C-terminal K)

<400> 431

caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtacag ccttcagtga ctactacatg agctggatcc gccaggctcc agggaagggg 120

ctggagtggt tatcatacat tagtaatagt ggtagtatca tatactacgc agactctgtg 180

aagggccgat tcaccatctc cagggacaac gccaagaact cagtgtatct gcaaatgaac 240

agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagggcgaat tggttttttt 300

gactactggg gcccgggaac cctggtcacc gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg 360

gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 420

ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 480

agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 540

gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac 600

aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagccca aatcttgtga caaaactcac 660

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc 720

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 780

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 840

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 900

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 960

aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1020

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1080

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1140

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1200

ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1260

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc 1320

ccgggttga 1329

<210> 432

<211> 1332

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.24 14H7IgG1.3f HC

<400> 432

caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtacag ccttcagtga ctactacatg agctggatcc gccaggctcc agggaagggg 120

ctggagtggt tatcatacat tagtaatagt ggtagtatca tatactacgc agactctgtg 180

aagggccgat tcaccatctc cagggacaac gccaagaact cagtgtatct gcaaatgaac 240

agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagggcgaat tggttttttt 300

gactactggg gcccgggaac cctggtcacc gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg 360

gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 420

ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 480

agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 540

gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac 600

aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagccca aatcttgtga caaaactcac 660

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc 720

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 780

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 840

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 900

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 960

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1020

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1080

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1140

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1200

ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1260

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc 1320

ccgggtaaat ga 1332

<210> 433

<211> 1329

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.24 14H7IgG1.3f HC (without C-terminal K)

<400> 433

caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtacag ccttcagtga ctactacatg agctggatcc gccaggctcc agggaagggg 120

ctggagtggt tatcatacat tagtaatagt ggtagtatca tatactacgc agactctgtg 180

aagggccgat tcaccatctc cagggacaac gccaagaact cagtgtatct gcaaatgaac 240

agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagggcgaat tggttttttt 300

gactactggg gcccgggaac cctggtcacc gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg 360

gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 420

ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 480

agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 540

gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac 600

aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagccca aatcttgtga caaaactcac 660

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc 720

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 780

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 840

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 900

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 960

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1020

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1080

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1140

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1200

ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1260

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc 1320

ccgggttga 1329

<210> 434

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3IgG1.1f HC

<400> 434

caggtgcagc tggtgggatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300

atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 435

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3IgG1.1 HC (without C-terminal K)

<400> 435

caggtgcagc tggtgggatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300

atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggaccccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 436

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3IgG1.3f HC

<400> 436

caggtgcagc tggtgggatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300

atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 437

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3IgG1.3f HC (without C-terminal K)

<400> 437

caggtgcagc tggtgggatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300

atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 438

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG1.1f HC

<400> 438

caggtgcagc tggtggaatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300

atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 439

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG1.1 HC (without C-terminal K)

<400> 439

caggtgcagc tggtggaatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300

atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 440

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG1.3f HC

<400> 440

caggtgcagc tggtggaatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300

atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 441

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TIM3.25 (23B3-VH-G6E-D79Y)IgG1.3f HC (without C-terminal K)

<400> 441

caggtgcagc tggtggaatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300

atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 442

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 14H7 (TIM3.24)LC

<400> 442

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacctct cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 443

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3LC(VK1)

<400> 443

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 444

<211> 639

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3LC (VK2)

<400> 444

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccttt cggcggaggg 300

accaaggtgg agatcaaacg aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600

agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 445

<211> 1470

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 14H7hIgG4 HC

<400> 445

caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtacag ccttcagtga ctactacatg agctggatcc gccaggctcc agggaagggg 120

ctggagtggt tatcatacat tagtaatagt ggtagtatca tatactacgc agactctgtg 180

aagggccgat tcaccatctc cagggacaac gccaagaact cagtgtatct gcaaatgaac 240

agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagggcgaat tggttttttt 300

gactactggg gcccgggaac cctggtcacc gtctcctcag cttccaccaa gggcccatcg 360

gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 420

ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 480

agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 540

gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acacctgcaa cgtgaatcac 600

aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagctca aaaccccact tggtgacaca 660

actcacacat gcccacggtg cccagagccc aaatcttgtg acacacctcc cccgtgccca 720

cggtgcccag agcccaaatc ttgtgacaca cctcccccat gcccacggtg cccagagccc 780

aaatcttgtg acacacctcc cccgtgccca aggtgcccag cacctgaact cctgggagga 840

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggataccc ttatgatttc ccggacccct 900

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaagtgg 960

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc tgcgggagga gcagtacaac 1020

agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaacggcaag 1080

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1140

aaaaccaaag gacagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1200

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1260

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaacaccac gcctcccatg 1320

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1380

cagcagggga acatcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccgctacacg 1440

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1470

<210> 446

<211> 1467

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 14H7hIgG4 HC (without C-terminal K)

<400> 446

caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtacag ccttcagtga ctactacatg agctggatcc gccaggctcc agggaagggg 120

ctggagtggt tatcatacat tagtaatagt ggtagtatca tatactacgc agactctgtg 180

aagggccgat tcaccatctc cagggacaac gccaagaact cagtgtatct gcaaatgaac 240

agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagggcgaat tggttttttt 300

gactactggg gcccgggaac cctggtcacc gtctcctcag cttccaccaa gggcccatcg 360

gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 420

ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 480

agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 540

gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acacctgcaa cgtgaatcac 600

aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagctca aaaccccact tggtgacaca 660

actcacacat gcccacggtg cccagagccc aaatcttgtg acacacctcc cccgtgccca 720

cggtgcccag agcccaaatc ttgtgacaca cctcccccat gcccacggtg cccagagccc 780

aaatcttgtg acacacctcc cccgtgccca aggtgcccag cacctgaact cctgggagga 840

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggataccc ttatgatttc ccggaccccct 900

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaagtgg 960

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc tgcgggagga gcagtacaac 1020

agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaacggcaag 1080

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1140

aaaaccaaag gacagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1200

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1260

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaacaccac gcctcccatg 1320

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1380

cagcagggga acatcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccgctacacg 1440

cagaagagcc tctccctgtc tccgggt 1467

<210> 447

<211> 1500

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23B3hIgG4 HC

<400> 447

caggtgcagc tggtgggatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactggat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300

atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag cttccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acacctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagctca aaaccccact tggtgacaca actcacacat gcccacggtg cccagagccc 720

aaatcttgtg acacacctcc cccgtgccca cggtgcccag agcccaaatc ttgtgacaca 780

cctcccccat gcccacggtg cccagagccc aaatcttgtg acacacctcc cccgtgccca 840

aggtgcccag cacctgaact cctgggagga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 900

aaggataccc ttatgatttc ccggacccct gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc 960

cacgaagacc ccgaggtcca gttcaagtgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 1020

aagacaaagc tgcgggagga gcagtacaac agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc 1080

gtcctgcacc aggactggct gaacggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 1140

ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag gacagccccg agaaccacag 1200

gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1260
ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1320
gagaacaact acaacaccac gcctcccatg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 1380
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acatcttctc atgctccgtg 1440
atgcatgagg ctctgcacaa ccgctacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1500

<210> 448
<211> 1497
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> 23B3hIgG4 HC (without C-terminal K)
<400> 448

caggtgcagc tggtgggatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggaatg ggtttcattc attagtggta gtggtagtat catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactggat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggt 300
atggttcggg gaatgaactt ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag cttccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
acccagacct acacctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagctca aaaccccact tggtgacaca actcacacat gcccacggtg cccagagccc 720
aaatcttgtg acacacctcc cccgtgccca cggtgcccag agcccaaatc ttgtgacaca 780
cctcccccat gcccacggtg cccagagccc aaatcttgtg acacacctcc cccgtgccca 840

aggtgcccag cacctgaact cctgggagga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 900
aaggataccc ttatgatttc ccggacccct gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc 960
cacgaagacc ccgaggtcca gttcaagtgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 1020
aagacaaagc tgcgggagga gcagtacaac agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc 1080
gtcctgcacc aggactggct gaacggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 1140

ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag gacagccccg agaaccacag 1200

gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1260

ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1320

gagaacaact acaacaccac gcctcccatg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 1380

agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acatcttctc atgctccgtg 1440

atgcatgagg ctctgcacaa ccgctacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggt 1497