

Figura 1A.

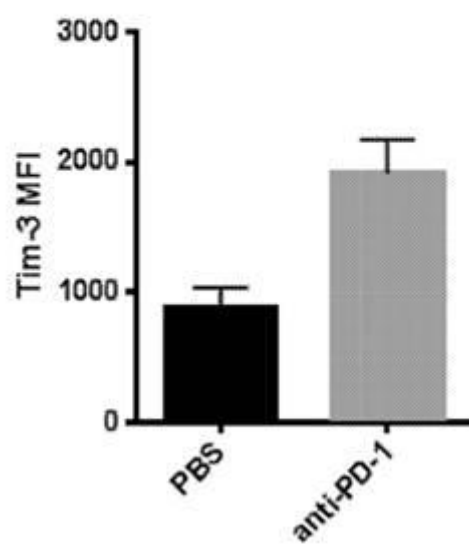


Figura 1B.

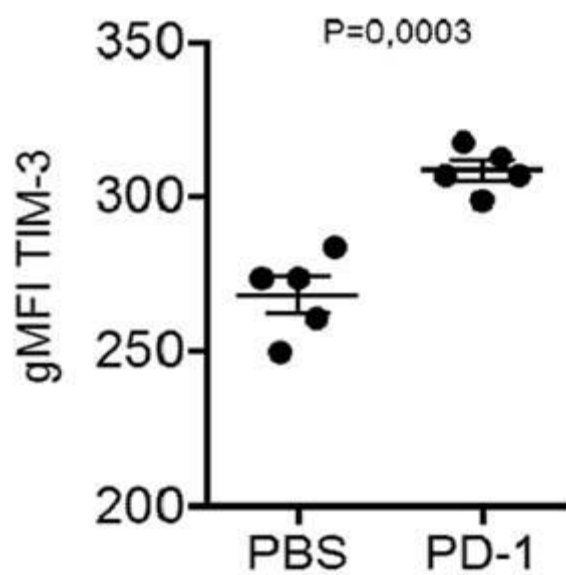


Figura 1C.

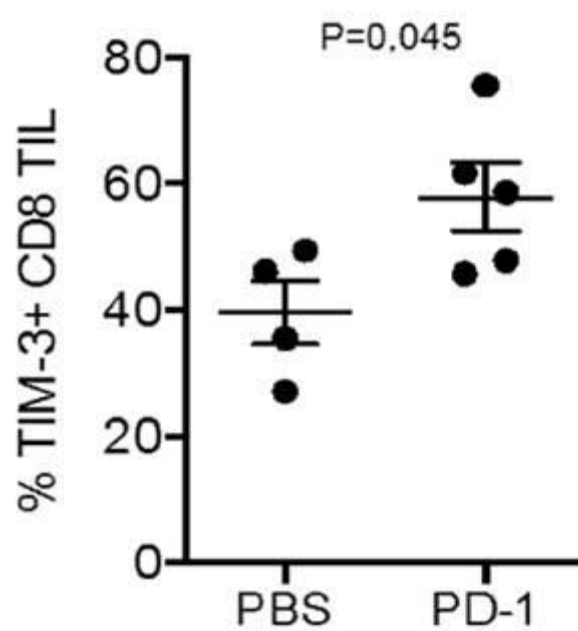


Figura 2A.

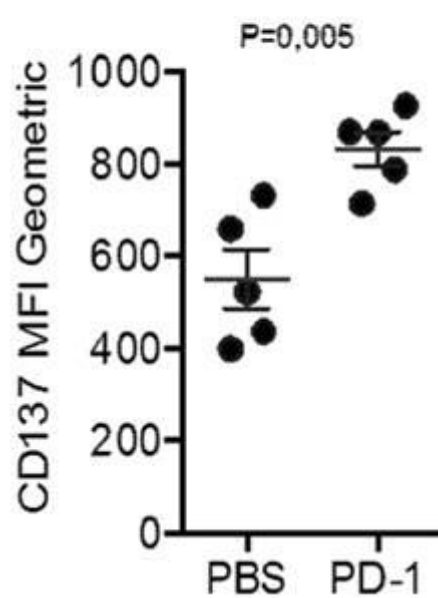


Figura 2B.

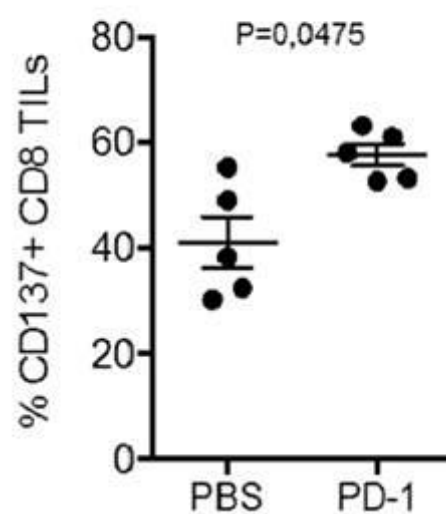


Figura 3A.

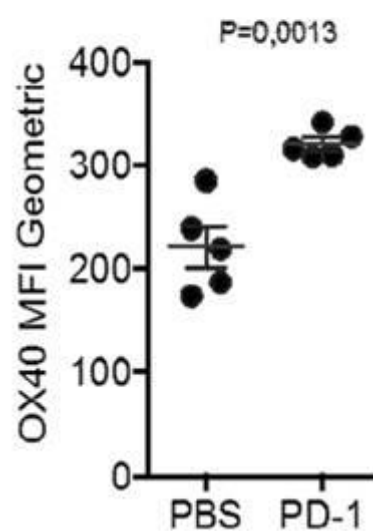


Figura 3B.

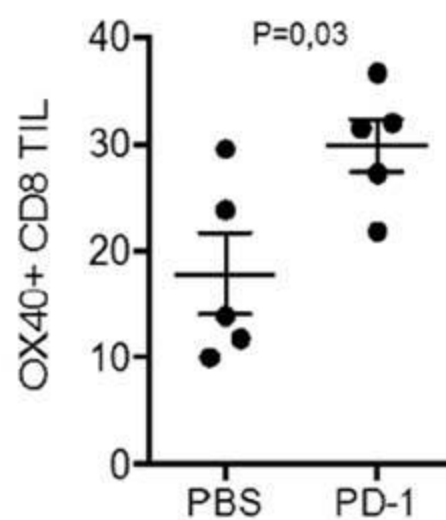


Figura 4A.

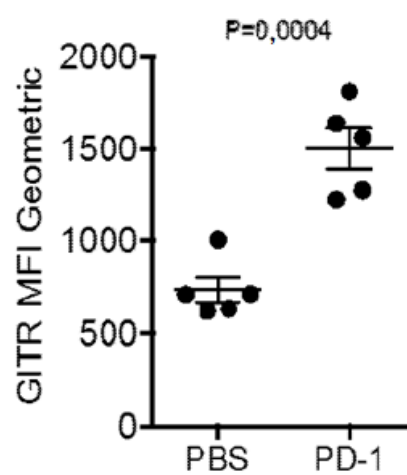


Figura 4B.

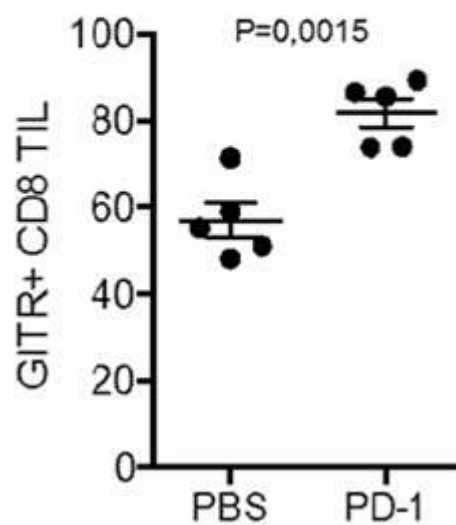


Figura 5.

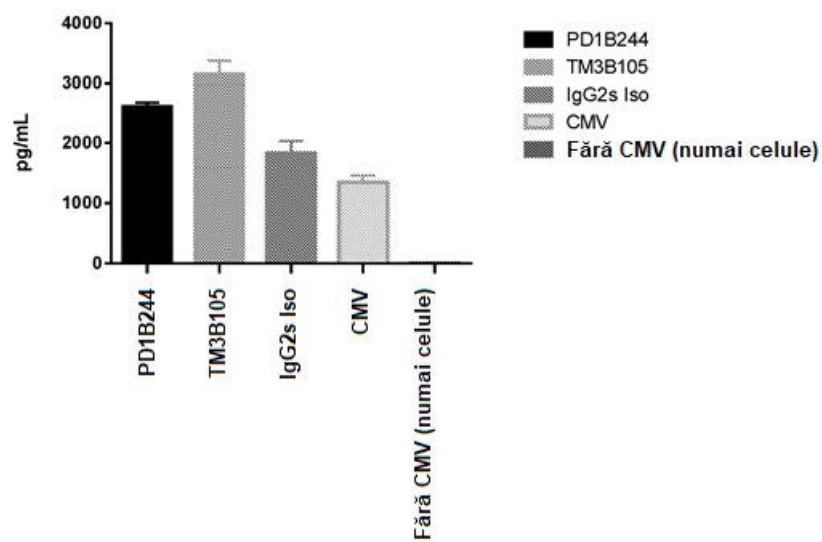


Figura 6

Anticorp	HCDR1					
	Secvență					SEQ ID NO:
PD1B114	S	Y	A	I	S	10
PD1B149	S	Y	A	I	S	10
PD1B160	S	Y	A	I	S	10
PD1B162	S	Y	A	I	S	10
PD1B164	S	Y	A	I	S	10
PD1B11	S	Y	A	I	S	10
PD1B183	S	Y	A	I	S	10
PD1B184	S	Y	A	I	S	10
PD1B185	S	Y	A	I	S	10
PD1B187	S	Y	A	I	S	10
PD1B71	S	Y	A	I	S	10
PD1B177	D	Y	V	I	S	11
PD1B70	S	Y	A	I	S	10
PD1B175	S	Y	V	I	H	12
PD1B194	S	Y	A	I	S	10
PD1B195	S	Y	A	I	S	10
PD1B196	S	Y	A	I	S	10
PD1B197	S	Y	V	I	H	12
PD1B198	S	Y	V	I	H	12
PD1B199	D	Y	V	I	S	11
PD1B200	D	Y	V	I	S	11
PD1B201	D	Y	V	I	S	11
HCDR1 genus	X ₁	Y	X ₂	I	X ₃	82

Secvența genei HCDR1 a mAb PD-1:

X₁YX₂IX₃ (SEQ ID NO: 82),

în care

X₁ este S sau D;

X₂ este V sau A; și

X₃ este H sau S.

Figura 7.

Anticorp	HCDR2																	SEQ ID NO:
	Secvență																	
PD1B114	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B149	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B160	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B162	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B164	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B11	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B183	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B184	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B185	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B187	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B71	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B177	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
PD1B70	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B175	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B194	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B195	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B196	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B197	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B198	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B199	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
PD1B200	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
PD1B201	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
gena HCDR2	G	I	I	P	I	X ₄	X ₅	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	83

Secvența genei HCDR2 a mAB PD-1

GIIPIX₄X₅TANYAQKFQ (SEQ ID NO: 83),

în care

X₄ este Y sau F; și

X₅ este G sau D.

Figura 8.

Anticorp	HCDR3															SEQ ID NO:
	Secvență															
PD1B114	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16	
PD1B149	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16	
PD1B160	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16	
PD1B162	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16	
PD1B164	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16	
PD1B11	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17	
PD1B183	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17	
PD1B184	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17	
PD1B185	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17	
PD1B187	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17	
PD1B194	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17	
PD1B195	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17	
PD1B196	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17	
gena 1 HCDR3	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	X ₆	L	D	Y	84	

Gena 1 HCDR3 a mAb PD-1

PGLAAAYDTGX₆LDY (SEQ ID NO: 84),

în care

X₆ este N sau S.

Figura 9.

Anticorp	HCDR3											
	Secvență											SEQ ID NO:
PD1B71	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y	18
PD1B177	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y	18
PD1B70	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y	19
PD1B175	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y	19
PD1B197	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y	19
PD1B198	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y	19
PD1B199	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y	18
PD1B200	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y	18
PD1B201	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y	18
gena 2 HCDR3	G	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	T	G	X ₁₁	L	D	Y	85

Gena 2 HCDR3 a mAb PD-1

GX₇X₈X₉X₁₀TGX₁₁LDY (SEQ ID NO: 85),

în care

X₇ este T sau Y;

X₈ este L sau V;

X₉ este D sau R;

X₁₀ este R sau A; și

X₁₁ este H sau M.

Figura 10.

Anticorp	LCDR1											
	Secvență											SEQ ID NO:
PD1B114	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B149	R	A	S	Q	S	V	R	N	Y	L	A	21
PD1B160	R	A	S	Q	S	V	D	S	Y	L	A	22
PD1B162	R	A	S	Q	S	V	D	S	Y	L	A	22
PD1B164	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B11	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B183	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B184	R	A	S	Q	S	V	R	N	Y	L	A	21
PD1B185	R	A	S	Q	S	V	R	N	Y	L	A	21
PD1B187	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B71	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B177	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B70	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B175	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B194	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B195	R	A	S	Q	S	V	D	S	Y	L	A	22
PD1B196	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B197	R	A	S	Q	S	V	S	N	Y	L	A	24
PD1B198	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B199	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B200	R	A	S	Q	S	V	D	N	Y	L	A	25
PD1B201	R	A	S	Q	S	V	S	N	Y	L	A	24
gena LCDR1	R	A	S	Q	S	V	X ₁₂	X ₁₃	Y	L	A	86

Gena LCDR1 a mAb PD-1

RASQSVX₁₂X₁₃YLA (SEQ ID NO: 86),

în care

X₁₂ este S, R sau D; și

X₁₃ este S sau N

Figura 11.

Anticorp	LCDR2							SEQ ID NO:
	Secvență							
PD1B114	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B149	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B160	D	A	S	D	R	A	T	27
PD1B162	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B164	D	A	S	Y	R	A	T	28
PD1B11	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B183	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B184	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B185	D	A	S	D	R	A	T	27
PD1B187	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B71	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B177	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B70	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B175	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B194	D	A	S	Y	R	A	T	28
PD1B195	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B196	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B197	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B198	D	A	S	S	R	A	T	29
PD1B199	D	A	S	T	R	A	T	30
PD1B200	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B201	D	A	S	N	R	A	T	26
gena LCDR2	D	A	S	X ₁₄	R	A	T	87

Gena LCDR2 a mAb PD-1

DASX₁₄RAT (SEQ ID NO: 87),

în care

X₁₄ este N, D, Y, S sau T.

Figura 12.

Anticorp	LCDR3									SEQ ID NO:
	Secvență									
PD1B114	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B149	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B160	Q	Q	R	G	N	W	P	L	T	33
PD1B162	Q	Q	R	E	Y	W	P	L	T	34
PD1B164	Q	Q	R	D	Y	W	P	L	T	35
PD1B11	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B183	Q	Q	R	G	Y	W	P	L	T	36
PD1B184	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B185	Q	Q	R	W	N	W	P	L	T	37
PD1B187	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B71	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B177	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B70	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B175	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B194	Q	Q	R	D	Y	W	P	L	T	35
PD1B195	Q	Q	R	E	Y	W	P	L	T	34
PD1B196	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B197	Q	Q	R	A	Y	W	P	L	T	38
PD1B198	Q	Q	R	A	E	W	P	L	T	39
PD1B199	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B200	Q	Q	R	S	A	W	P	L	T	40
PD1B201	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
gena LCDR3	Q	Q	R	X ₁₅	X ₁₆	W	P	L	T	88

Gena LCDR3 a mAb PD-1:

QQRX₁₅X₁₆WPLT (SEQ ID NO: 88),

în care

X₁₅ este S, N, G, E, D, W, E sau A; și

X₁₆ este N, Y, E sau A.

Figura 13.

Nume mAb	HCDR1						SEQ ID NO:
	Secvență						
TM3B103	N	Y	W	M	S		90
TM3B105	S	Y	A	M	S		91
TM3B109	S	Y	A	M	S		91
TM3B108	G	Y	W	M	H		92
TM3B113	D	Y	W	M	S		93
gena HCDR1	X ₁₇	Y	X ₁₈	M	X ₁₉		164

Gena HCDR1 a mAb TIM3:

X₁₇YX₁₈MX₁₉ (SEQ ID NO: 164),

în care

X₁₇ este N, S, G sau D;

X₁₈ este W sau A; și

X₁₉ este S sau H.

Figura 14.

mAb	HCDR2																	SEQ ID NO:
	Secvență																	
TM3B103	A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	99
TM3B105	A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	99
TM3B109	A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	99
TM3B108	A	I	S	Y	S	G	S	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	100
TM3B113	V	I	K	Y	S	G	G	S	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	101
gena HCDR2	X ₂₀	I	X ₂₁	X ₂₂	S	G	G	S	X ₂₃	Y	Y	A	D	S	V	K	G	165

Gena HCDR2 a mAb TIM-3

X₂₀IX₂₁X₂₂SGGSX₂₃YYADSVKG (SEQ ID NO: 165),

în care

X₂₀ este A sau V;

X₂₁ este S sau K;

X₂₂ este G sau Y; și

X₂₃ este T sau K.

Figura 15.

mAb	HCDR3										
	Secvență										SEQ ID NO:
TM3B103	D	H	W	D	P	N	F	L	D	Y	107
TM3B105	S	P	-	-	Y	A	P	L	D	Y	108
TM3B109	N	E	E	P	D	D	R	L	D	Y	109
TM3B108	G	T	N				W	L	D	Y	110
TM3B113	E	L	E			G	V	F	D	Y	111
gena HCDR3	X ₂₄	X ₂₅	X ₂₆	X ₂₇	X ₂₈	X ₂₉	X ₃₀	X ₃₁	D	Y	166

X₂₄X₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀X₃₁DY (SEQ ID NO: 166),

în care

X₂₄ este D, S, N, G sau E;

X₂₅ este H, P, E, T sau L;

X₂₆ este W, E, N sau șters;

X₂₇ este D, P sau șters;

X₂₈ este P, Y, D sau șters;

X₂₉ este N, A, D, G sau șters;

X₃₀ este F, P, R, W sau V; și

X₃₁ este L sau F.

Figura 16.

mAb	LCDR1															
	Secvență															SEQ ID NO:
TM3B103	R	A	S	Q	S	V	S	S	-					S	Y	L A 117
TM3B105	R	A	S	Q	S	V	N	-						D	Y	L A 118
TM3B109	K	S	S	Q	S	V	L	A	S	S	N	N	K	N	Y	L A 119
TM3B108	R	A	S	Q	S	V	S	S						S	Y	L A 117
TM3B113	R	A	S	Q	S	V	S	N						S	T	L A 120
gena LCDR1	X ₃	X ₃₃	S	Q	S	V	X ₃₄	X ₃₅	X ₃₆	X ₃₇	X ₃₈	X ₃₉	X ₄₀	X ₄₁	X ₄₂	167

X₃₂X₃₃SQSVX₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀X₄₁X₄₂LA (SEQ ID NO: 167),

în care

X₃₂ este R sau K;

X₃₃ este A sau S;

X₃₄ este S, N sau L;

X₃₅ este S, A, N sau șters;

X₃₆ este S sau șters;

X₃₇ este S sau șters;

X₃₈ este N sau șters;

X₃₉ este N sau șters;

X₄₀ este K sau șters;

X₄₁ este S, D sau N; și

X₄₂ este Y sau T.

Figura 17.

mAb	LCDR2							
	Secvență							SEQ ID NO:
TM3B103	G	A	S	S	R	A	T	126
TM3B105	D	A	S	N	R	A	T	127
TM3B109	W	A	S	T	R	E	S	128
TM3B108	G	A	S	S	R	A	T	126
TM3B113	T	A	S	S	R	A	T	129
gena LCDR2	X ₄₃	A	S	X ₄₄	R	X ₄₅	X ₄₆	168

Gena LCDR2 a mAb TIM-3

X₄₃ASX₄₄RX₄₅X₄₆ (SEQ ID NO: 168),

în care

X₄₃ este G, D, W sau T;

X₄₄ este S, N sau T;

X₄₅ este A sau E; și

X₄₆ este T sau S.

Figura 18.

mAb	LCDR3									
	Secvență									SEQ ID NO:
TM3B103	Q	Q	Y	G	S	S	P	L	T	135
TM3B105	Q	Q	G	G	H	A	P	I	T	136
TM3B109	Q	Q	Y	Y	S	T	P	L	T	137
TM3B108	Q	Q	Y	G	S	S	P	L	T	138
TM3B113	Q	Q	S	Y	T	S	P	W	T	139
gena LCDR3	Q	Q	X ₄₇	X ₄₈	X ₄₉	X ₅₀	P	X ₅₁	T	169

QQX₄₇X₄₈X₄₉X₅₀PX₅₁T (SEQ ID NO: 169),

în care

X₄₇ este Y, G sau S;

X₄₈ este G sau Y;

X₄₉ este S, H sau T;

X₅₀ este S, A sau T; și

X₅₁ este L, I sau W.

Figura 19A.

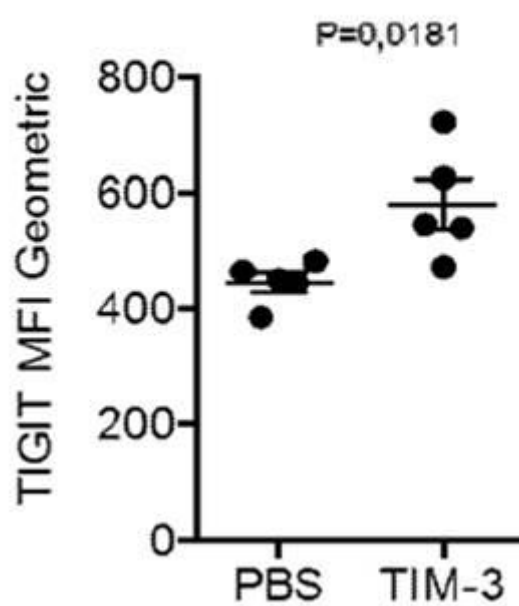


Figura 19B.

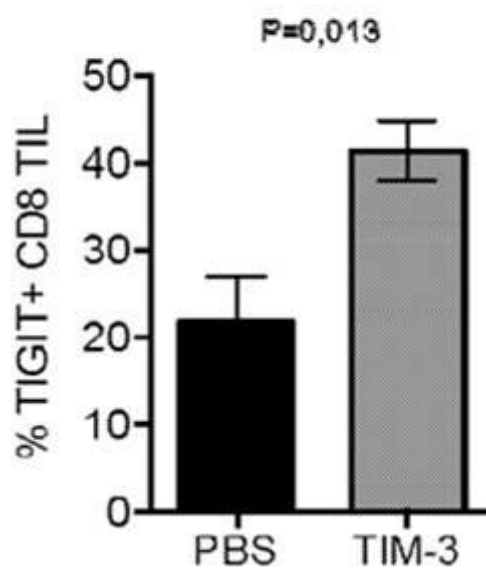


Figura 20A.

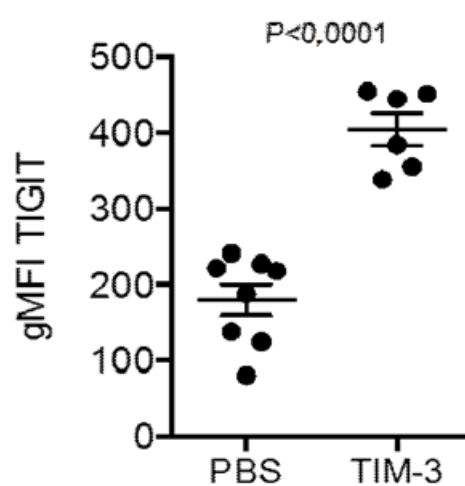


Figura 20B.

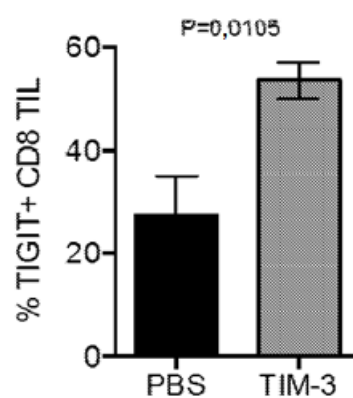


Figura 21.

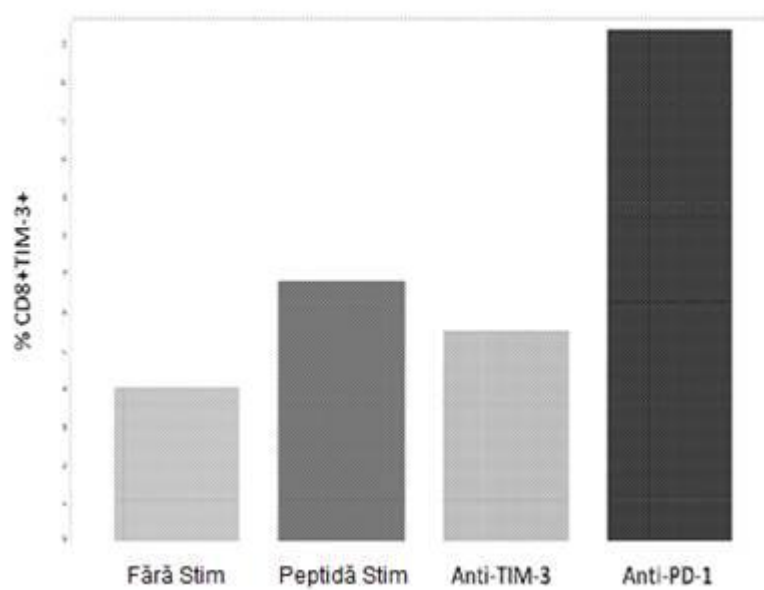


Figura 22A.

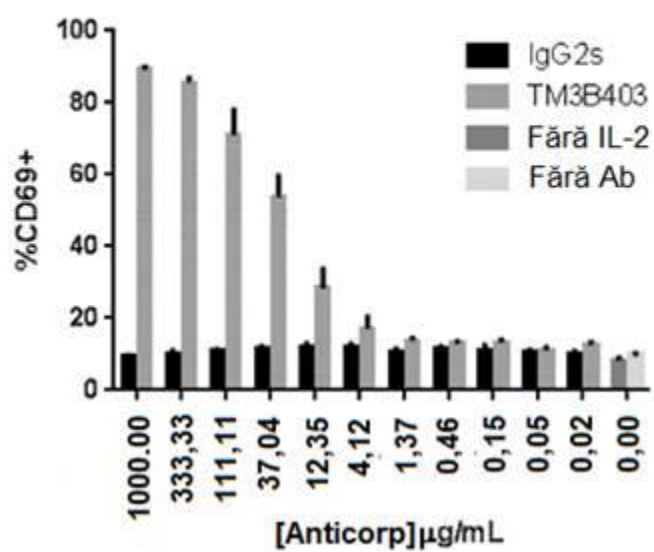


Figura 22B.

