



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 123199

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2016 00619**
- (22) Дата подання заявки: **15.09.2014**
- (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **04.03.2021**
- (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/877,714**
- (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **13.09.2013**
- (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
- (41) Публікація відомостей про заявку: **25.07.2016, Бюл.№ 14**
- (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **03.03.2021, Бюл.№ 9**
- (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/EP2014/069575, 15.09.2014**
- (72) Винахідник(и):
**Вальтер Роланд Б. (US),
Субклеве Маріон (DE),
Крупка Крістіна (DE)**
- (73) Володілець (володільці):
**АМГЕН ІНК.,
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks,
California 91320, United States of America (US),
АМГЕН РІСЬОРЧ (МЮНХЕН) ГМБХ,
Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, Germany (DE)**
- (74) Представник:
**Вуліх Олександр Наумович, реєстр.
№102**

- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
5-Azacytidine enhances the anti-leukemic activity of lintuzumab (SGN-33) in preclinical models of acute myeloid leukemia / May Kung Sutherland, Changpu Yu, Martha Anderson et al. // mAbs Landes bioscience. – 2010. – Vol. 2 (4). – P. 440-448
Phase II trial of vorinostat and gemtuzumab ozogamicin as induction and post-remission therapy in older adults with previously untreated acute myeloid leukemia / Roland B. Walter, Bruno C. Medeiros, Bayard L. Powell et al. // Haematologica. – 2012. – Vol. 97(5). – P. 739-742
T lymphocytes can be effectively recruited for ex vivo and in vivo lysis of AML blasts by a novel CD33/CD3-bispecific BiTE antibody construct / M Aigner, J Feulner, S Schaffer et al. // Leukemia. – 2013. – Vol. 27. P. 1107-1115
The Histone Deacetylase Inhibitor LBH589 Is a Potent Antimyeloma Agent that Overcomes Drug Resistance / Patricia Maiso, Xonia Carvajal-Vergara, Enrique M. Ocio et al. // Cancer Research. – 2006. – Vol. 66 (11). – P. 5781-5789
The synergy of panobinostat plus doxorubicin in acute myeloid leukemia suggests a role for HDAC inhibitors in the control of DNA repair / P. Maiso, E. Colado, E.M Ocio et al. // Leukemia. – 2009. – Vol. 23. – P. 2265-2274
Synergistic effect of panobinostat and bortezomib on chemoresistant acute myelogenous leukemia cells via AKT and NF-κB pathways / Xue-Jie Jiang, Kai-Kai Huang, Mo Yang et al. // Cancer Letters. – 2012. – Vol. 326. – P. 135-142
The histone deacetylase inhibitor LBH589 enhances the anti-myeloma effects of chemotherapy in vitro and in vivo / Eric Sanchez, Jing Shen, Jeffrey Steinberg et al. // Leukemia Research. – 2011. – Vol. 35. – P. 373-379
The histone deacetylase inhibitor panobinostat demonstrates marked synergy with conventional chemotherapeutic agents in human ovarian cancer cell lines / Daniel R. Budman, Julia Tai, Anthony Calabro et al. // Investigational New Drugs. – 2011. – Vol. 29 (6). – P. 1224-1229
Phase I studies of AVE9633, an anti-CD33 antibody-maytansinoid conjugate, in adult patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia / Simona Lapusan, Maria B. Vidrales, Xavier Thomas et al. // Investigational New Drugs. – 2011. – Vol. 30 (3). – P. 1121-1131
US 2011038856 A1, 17.02.2011
Hydroxyurea, azacitidine and gemtuzumab ozogamicin therapy in patients with previously untreated non-M3 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes in the elderly: results from a pilot trial / Sucha Nand, John Godwin, Scott Smith et al. // Leukemia & Lymphoma. – 2008. – Vol. 49 (11). – P. 2141-2147
Approval Summary: Gemtuzumab Ozogamicin in Relapsed Acute Myeloid Leukemia / Peter F. Bross, Julie Beitz, Gang Chen et al. // Clinical Cancer Research. – 2001. – Vol. 7 (6). – P. 1490-1496

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМБІНАЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ СПОЛУКУ, НАЦІЛЕНУ НА CD33, ТА ЕПІГЕНЕТИЧНИЙ ФАКТОР

UA 123199 C2

(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичної комбінації, що включає націлену на CD33 сполуку та епігенетичний фактор, у якій націлена на CD33 сполука являє собою конструкт біспецифічного антитіла, що містить перший домен специфічного зв'язування CD33 та другий домен специфічного зв'язування CD3; а епігенетичний фактор являє собою гідроксисечовину, причому епігенетичний фактор вводиться перед введенням націленої на CD33 сполуки.

Галузь, якої стосується винахід

Цей винахід пропонує комбінацію епігенетичних факторів та біспецифічних сполук, націлених на CD33 та CD3, при лікуванні мієлоїдного лейкозу, в якому епігенетичний фактор обраний з-поміж інгібіторів деацетилази гістонів (HDAC), інгібіторів ДНК-метилтрансферази (DNMT) I, гідроксисечовини, колонієстимулюючого фактору гранулоцитів (G-CSF), інгібіторів гістонметилтрансферази та ATRA (повністю транс-ретиноєвої кислоти). Відповідно, винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить націлену на CD33 сполуку та принаймні один епігенетичний фактор для послаблення симптомів та/або лікування мієлоїдного лейкозу, де епігенетичний фактор підсилює реакцію хворого на дію націленої на CD33 сполуки. Більш того, винахід забезпечує використання принаймні одного епігенетичного фактору для підвищення реакції хворого на мієлоїдний лейкоз на лікування націленою на CD33 сполукою, спосіб лікування мієлоїдного лейкозу, що включає введення принаймні одного епігенетичного фактору та сполуки, націленої на CD33, хворому, який потребує лікування, а також набір, який містить фармацевтичну композицію згідно з винаходом або епігенетичний фактор згідно з винаходом та біспецифічну націлену на CD33 сполуку.

Передумови створення винаходу

Незважаючи на деякі поступові поліпшення протягом останніх десятиріч із використанням інтенсивної терапії, включаючи традиційну хімотерапію з багатьма діючими засобами та аллогенну трансплантацію стовбурових клітин (SCT), й до сьогодні процент виживання хворих на гострий мієлоїдний лейкоз (AML) залишається низьким, а хворі мають великий ризик болі та смертності при такому лікуванні. Наприклад, хоча доведено, що SCT викликає потужну антилейкозну дію, і може привести до зменшення кількості стійких до хімотерапії лейкоїдних клітин, у багатьох хворих розвивається синдром «трансплантат проти хазяїна» (GvH), який часто закінчується фатально. Для хворих, зокрема для тих які не витримують таких інтенсивних стратегій лікування, у багатьох випадках доводиться терміново шукати нові варіанти терапії, включаючи імунотерапевтичні. Перспективна стратегія, без явищ GvH, полягає в тому, щоб *in vivo* мобілізувати власні Т-клітини хворого й перенацілити їх прямо на лейкоїдні клітини.

Такий підхід став можливим завдяки новому класу біспецифічних одноланцюгових антитіл, які скеровують цитотоксичні Т-лімфоцити на завдані поверхневі антигени на клітинах пухлин (Baeuerle et al. Curr Opin Mol Ther. 2009;11:22-30). Клінічне підтвердження цієї концепції було надано за допомогою блінатумомаба – біспецифічного антитіла, скерованого на антиген CD19 на поверхні В-клітини та компонент CD3ε рецепторного комплексу Т-клітини. Показана його терапевтична ефективність для хворих на лімфому В-клітин та на гострий лімфобластичний лейкоз з попередником В-клітин (ALL).

Гострий мієлоїдний лейкоз (AML) слугував випробувальним майданчиком для терапевтичного застосування моноклональних антитіл завдяки помітним добре охарактеризованим поверхневим антигенам та легкій доступності пухлини. Найбільш вивченою ціллю на сьогодні є CD33 – залежна від сіалової кислоти молекула клітинної адгезії, відома як антиген мієлоїдного диференціювання, яку знаходять у бластних клітинах більшості хворих на AML, а у деяких, можливо, у лейкоїдних стовбурових клітинах. Хоча інтактні гуманізовані антитіла до CD33 лінтузумаб приводили до повної ремісії у окремих хворих у фазах I та II випробувань лікування одним засобом, у фазі III, коли цей засіб комбінувався з режимом хімотерапії трьома засобами, жодного поліпшення щодо виживання не спостерігалось.

Сутність винаходу

Цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить націлену на CD33 сполуку та принаймні один епігенетичний фактор, у якій

(а) націлена на CD33 сполука являє собою біспецифічний конструктор, що містить перший домен специфічного зв'язування CD33 та другий домен специфічного зв'язування CD3; та

(b) принаймні один епігенетичний фактор, обраний з-поміж інгібіторів деацетилази гістонів (HDAC), інгібіторів ДНК-метилтрансферази (DNMT) I, гідроксисечовини, колонієстимулюючого фактору гранулоцитів (G-CSF), інгібіторів гістонметилтрансферази (HMT) та ATRA (повністю транс-ретиноєвої кислоти).

В одному з варіантів фармацевтична композиція згідно з винаходом відрізняється тим, що принаймні один епігенетичний фактор є обраний з-поміж:

(а) інгібітору деацетилази гістонів (HDAC), обраного з-поміж групи, що включає панобіноста,т воріноста, ромідепсин, N-ацетилдіналін, беліноста, гівіноста, ентиноста, моцетиноста, EVP-0334, SRT501, CUDC-101, Квізиноста, абексіноста, LAQ824 та вальпроєву кислоту;

(b) інгібітору ДНК-метилтрансферази (DNMT) I, обраного з-поміж 5-азацитидину, децитабіну, гідралазину, зебуларину, прокаїнаміду, (-)-епігаллокатехін-3-галлату, MG98, RG108 та SGI-110;

i

(с) інгібітор гістонметилтрансферази (HMT), обраний з-поміж інгібітору деметилази LSD1 (KDM1A) та хаєтоцину.

Також винахід пропонує фармацевтичну композицію, у якій

- 5 (а) епігенетичний фактор вводять перед введенням націленої на CD33 сполуки;
- (b) епігенетичний фактор вводять після введення націленої на CD33 сполуки; або
- (с) епігенетичний фактор та націлену на CD33 сполуку вводять одночасно.

Далі, винахід пропонує фармацевтичну композицію, у якій першу дозу епігенетичного фактору вводять перед початком введення націленої на CD33 сполуки.

- 10 Більш того, винахід пропонує фармацевтичну композицію, у якій введення епігенетичного фактору продовжується під час введення націленої на CD33 сполуки.

В одному з варіантів фармацевтична композиція згідно з винаходом відрізняється тим, що біспецифічний конструкт являє собою конструкт біспецифічного антитіла.

- 15 У кращому варіанті фармацевтичної композиції згідно з винаходом конструкт біспецифічного антитіла відрізняється тим, що являє собою конструкт біспецифічного одноланцюгового антитіла.

Також у фармацевтичній композиції згідно з винаходом є бажаним, що конструкт біспецифічного антитіла зв'язується з CD3 людини та крабоїдної макаки і з CD33 людини та крабоїдної макаки.

- 20 В одному з варіантів фармацевтичної композиції згідно з винаходом конструкт біспецифічного антитіла містить

- перший домен специфічного зв'язування з CD33, який містить варіабельний домен легкого ланцюга з послідовністю амінокислот, як показано у послідовностях SEQ ID NO: 6, 24, 42, 60, 78, 96, 114 і 132, та важкий ланцюг з послідовністю амінокислот, як показано у послідовностях
- 25 SEQ ID NO:1, 19, 37, 55, 73, 91, 109 і 127; та

- другий домен специфічного зв'язування з CD3, який містить варіабельний домен легкого ланцюга з послідовністю амінокислот, як показано у послідовностях SEQ ID NO: 154, 157, 160, 163, 166, 169 і 172, та важкий ланцюг з послідовністю амінокислот, як показано у послідовностях SEQ ID NO:155, 158, 161, 164, 167, 170 і 173.

- 30 У кращому варіанті здійснення фармацевтичної композиції конструкт біспецифічного антитіла містить послідовність амінокислот, як показано у будь-якій з послідовностей SEQ ID NOs: 13, 15, 17, 31, 33, 35, 49, 51, 53, 67, 69, 71, 85, 87, 89, 103, 105, 107, 121, 123, 125, 139, 141, 143, 148, 150, 152, 215, 217, 219, 221, 223, 225 та 227.

- 35 Фармацевтична композиція згідно з винаходом призначена для лікування мієлоїдного лейкозу з експресією CD33. Як правило, мієлоїдний лейкоз є обраний з-поміж гострої мієлобластичної лейкемії, хронічної нейтрофільної лейкемії, мієлоїдної лейкемії дендритних клітин, прискореної фази хронічного мієлоїдного лейкозу, гострої мієломоноцитарної лейкемії, ювенільного мієлоцитарного лейкозу, хронічної мієломоноцитарної лейкемії, гострої базофільної лейкемії, гострої еозинофільної лейкемії, хронічної еозинофільної лейкемії, гострої мегакаріобластичної
- 40 лейкемії, есенціального тромбоцитозу, гострої еритроїдної лейкемії, справжньої поліцитемії, мієлодиспластичного синдрому, гострого панмієлозу, мієлоїдної саркоми та гострої біфенотипної лейкемії.

- В іншому варіанті здійснення винаходу передбачено застосування епігенетичного фактору з метою послаблення симптомів та/або лікування мієлоїдного лейкозу, причому епігенетичний
- 45 фактор сприяє поліпшеній реакції хворого на націлену на CD33 сполуку, де

(а) націлена на CD33 сполука являє собою біспецифічний конструкт, що містить перший домен специфічного зв'язування CD33 та другий домен специфічного зв'язування CD3; та

- (b) принаймні один епігенетичний фактор обраний з-поміж інгібіторів деацетилази гістонів (HDAC), інгібіторів ДНК-метилтрансферази (DNMT) I, гідроксисечовини, колонієстимулюючого фактору гранулоцитів (G-CSF), інгібіторів гістонметилтрансферази (HMT) та ATRA (повністю
- 50 транс-ретиноевої кислоти).

В одному з варіантів епігенетичний фактор згідно з винаходом обраний з-поміж

- (а) інгібітору деацетилази гістонів (HDAC), обраного з-поміж панобіностату, воріностату, ромідепсину, N-ацетилдіналіну, беліностату, гівіностату, ентиностату, моцетіностату, EVP-0334, SRT501, CUDC-101, Квізиностату, абексіностату, LAQ824 та вальпроєвої кислоти;
- 55 (b) інгібітору ДНК-метилтрансферази (DNMT) I, обраного з-поміж 5-азацитидину, децитабіну, гідралазину, зебуларину, прокаїнамід, (-)-епігаллокатехін-3-галлату, MG98, RG108 та SGI-110;

i

- (с) інгібітору гістонметилтрансферази (HMT), обраного з-поміж інгібітору деметилази LSD1
- 60 (KDM1A) та хаєтоцину.

Далі, в одному з варіантів застосування епігенетичного фактору згідно з винаходом
(а) епігенетичний фактор вводять перед введенням націленої на CD33 сполуки;
(b) епігенетичний фактор вводять після введення націленої на CD33 сполуки; або
(c) епігенетичний фактор та націлену на CD33 сполуку вводять одночасно.

5 Бажано, щоб перша доза епігенетичного фактору згідно з винаходом вводилася перед початком введення націленої на CD33 сполуки.

Також бажано, щоб введення епігенетичного фактору згідно з винаходом продовжувалося під час введення націленої на CD33 сполуки.

10 Для епігенетичного фактору згідно з винаходом краще, щоб біспецифічний конструкт являв собою конструкт біспецифічного антитіла.

В одному з варіантів епігенетичного фактору згідно з винаходом конструкт біспецифічного антитіла являє собою конструкт біспецифічного одноланцюгового антитіла.

Для епігенетичного фактору згідно з винаходом краще, щоб конструкт біспецифічного антитіла зв'язувався з CD3 людини та краб'їдної макаки і з CD33 людини і краб'їдної макаки.

15 Також для епігенетичного фактора згідно з винаходом бажано, щоб конструкт біспецифічного антитіла містив

- перший домен специфічного зв'язування з CD33, який містить варіабельний домен легкого ланцюга з послідовністю амінокислот, як показано у послідовностях SEQ ID NO: 6, 24, 42, 60, 78, 96, 114 і 132, та варіабельний домен важкого ланцюга з послідовністю амінокислот, як
20 показано у послідовностях SEQ ID NO:1, 19, 37, 55, 73, 91, 109 і 127; та

- другий домен специфічного зв'язування з CD3, який містить варіабельний домен легкого ланцюга з послідовністю амінокислот, як показано у послідовностях SEQ ID NO: 154, 157, 160, 163, 166, 169 і 172, та варіабельний домен важкого ланцюга з послідовністю амінокислот, як
показано у послідовностях SEQ ID NO:155, 158, 161, 164, 167, 170 і 173.

25 В одному варіанті застосування епігенетичного фактору конструкт біспецифічного антитіла містить послідовність амінокислот, як показано у будь-якій з послідовностей SEQ ID NOs: 13, 15, 17, 31, 33, 35, 49, 51, 53, 67, 69, 71, 85, 87, 89, 103, 105, 107, 121, 123, 125, 139, 141, 143, 148, 150, 152, 215, 217, 219, 221, 223, 225 та 227.

В одному з варіантів епігенетичного фактору згідно з винаходом мієлоїдний лейкоз є
30 обраний з-поміж гострої мієлобластичної лейкемії, хронічної нейтрофільної лейкемії, мієлоїдної лейкемії дендритних клітин, прискореної фази хронічного мієлоїдного лейкозу, гострої мієломоноцитарної лейкемії, ювенільного мієлоцитарного лейкозу, хронічної мієломоноцитарної лейкемії, гострої базофільної лейкемії, гострої еозинофільної лейкемії, хронічної еозинофільної лейкемії, гострої мегакаріобластичної лейкемії, есенціального тромбоцитозу, гострої
35 еритроїдної лейкемії, справжньої поліцитемії, мієлодиспластичного синдрому, гострого панмієлозу, мієлоїдної саркоми та гострої біфенотипної лейкемії.

Альтернативний варіант здійснення винаходу передбачає застосування принаймні одного епігенетичного фактору для посилення реакції хворого на мієлоїдний лейкоз на лікування націленою на CD33 сполукою, при якому

40 (а) націлена на CD33 сполука являє собою біспецифічний конструкт, що містить перший домен специфічного зв'язування CD33 та другий домен специфічного зв'язування CD3; та

(b) принаймні один епігенетичний фактор обраний з-поміж інгібіторів деацетилази гістонів (HDAC), інгібіторів ДНК-метилтрансферази (DNMT) I, гідроксисечовини, колонієстимулюючого фактору гранулоцитів (G-CSF), інгібіторів гістонметилтрансферази (HMT) та ATRA (повністю
45 транс-ретиноевої кислоти).

В одному з варіантів здійснення винаходу принаймні один епігенетичний фактор обраний з-поміж

(а) інгібітору деацетилази гістонів (HDAC), обраного з-поміж панобіностату, воріностату, ромідепсину, N-ацетилдіналіну, беліностату, гівіностату, ентиностату, моцетиностату, EVP-
50 0334, SRT501, CUDC-101, Квізиностату, абексिनостату, LAQ824 та вальпроєвої кислоти;

(b) інгібітору ДНК-метилтрансферази (DNMT) I, обраного з-поміж 5-азацитидину, децитабіну, гідралазину, зебуларину, прокаїнамід, (-)-епігаллокатехін-3-галлату, MG98, RG108 та SGI-110;
і

(c) інгібітору гістонметилтрансферази (HMT), обраного з-поміж інгібітору деметилази LSD1
55 (KDM1A) та хаєтоцину.

Також у варіанті здійснення винаходу

(а) епігенетичний фактор вводять перед введенням націленої на CD33 сполуки;

(b) епігенетичний фактор вводять після введення націленої на CD33 сполуки; або

(c) епігенетичний фактор та націлену на CD33 сполуку вводять одночасно.

60 У кращому варіанті застосування згідно з винаходом перша доза епігенетичного фактору

вводиться перед початком введення націленої на CD33 сполуки.

Більш того, в одному з варіантів здійснення винаходу введення епігенетичного фактору згідно з винаходом продовжується під час введення націленої на CD33 сполуки.

В одному із варіантів згідно з винаходом біспецифічний конструктор являє собою конструктор біспецифічного антитіла.

У кращому варіанті застосування згідно з винаходом конструктор біспецифічного антитіла являє собою конструктор біспецифічного однокланового антитіла.

В одному з варіантів застосування згідно з винаходом конструктор біспецифічного антитіла зв'язується з CD3 людини та крабодної макаки і з CD33 людини та крабодної макаки.

Відповідно до одного з варіантів застосування згідно з винаходом конструктор біспецифічного антитіла містить

- перший домен специфічного зв'язування з CD33, який містить варіабельний домен легкого ланцюга з послідовністю амінокислот, як показано у послідовностях SEQ ID NO: 6, 24, 42, 60, 78, 96, 114 і 132, та варіабельний домен важкого ланцюга з послідовністю амінокислот, як показано у послідовностях SEQ ID NO: 1, 19, 37, 55, 73, 91, 109 і 127; та

- другий домен специфічного зв'язування з CD3, який містить варіабельний домен легкого ланцюга з послідовністю амінокислот, як показано у послідовностях SEQ ID NO: 154, 157, 160, 163, 166, 169 і 172, та варіабельний домен важкого ланцюга з послідовністю амінокислот, як показано у послідовностях SEQ ID NO: 155, 158, 161, 164, 167, 170 і 173.

У кращому варіанті застосування за винаходом конструктор біспецифічного антитіла містить послідовність амінокислот, як показано у будь-якій з послідовностей SEQ ID NOs: 13, 15, 17, 31, 33, 35, 49, 51, 53, 67, 69, 71, 85, 87, 89, 103, 105, 107, 121, 123, 125, 139, 141, 143, 148, 150, 152, 215, 217, 219, 221, 223, 225 та 227.

Більш того, в одному з варіантів застосування згідно з винаходом мієлоїдний лейкоз є обраний з-поміж гострої мієлобластичної лейкемії, хронічної нейтрофільної лейкемії, мієлоїдної лейкемії дендритних клітин, прискореної фази хронічного мієлоїдного лейкозу, гострої мієломоноцитарної лейкемії, ювенільного мієломоноцитарного лейкозу, хронічної мієломоноцитарної лейкемії, гострої базофільної лейкемії, гострої еозинофільної лейкемії, хронічної еозинофільної лейкемії, гострої мегакаріобластичної лейкемії, есенціального тромбоцитозу, гострої еритроїдної лейкемії, справжньої поліцитемії, мієлодиспластичного синдрому, гострого панмієлозу, мієлоїдної саркоми та гострої біфенотипної лейкемії.

Наступний аспект винаходу пропонує спосіб лікування мієлоїдного лейкозу, згідно з яким хворому, який потребує лікування, вводять принаймні один епігенетичний фактор та націлену на CD33 сполуку, причому

(а) націлена на CD33 сполука являє собою біспецифічний конструктор, що містить перший домен специфічного зв'язування CD33 та другий домен специфічного зв'язування CD3; та

(б) принаймні один епігенетичний фактор обраний з-поміж інгібіторів деацетилази гістонів (HDAC), інгібіторів ДНК-метилтрансферази (DNMT) I, гідроксисечовини, колонієстимулюючого фактору гранулоцитів (G-CSF), інгібіторів гістонметилтрансферази (HMT) та ATRA (повністю транс-ретиноевої кислоти).

В одному з варіантів способу згідно з винаходом принаймні один епігенетичний фактор обраний з-поміж

(а) інгібітору деацетилази гістонів (HDAC), обраного з-поміж панобіноставу, воріноставу, ромідепсину, N-ацетилдіналіну, беліноставу, гівіноставу, ентиноставу, моцетиноставу, EVP-0334, SRT501, CUDC-101, Квізиноставу, абексинаставу, LAQ824 та вальпроєвої кислоти;

(б) інгібітору ДНК-метилтрансферази (DNMT) I, обраного з-поміж 5-азацитидину, децитабіну, гідралазину, зебуларину, прокаїнамід, (-)-епігаллокатехін-3-галлату, MG98, RG108 та SGI-110;

(с) інгібітору гістонметилтрансферази (HMT), обраного з-поміж інгібітору деметилази LSD1 (KDM1A) та хаєтоцину.

Також в одному з варіантів способу за винаходом

(а) епігенетичний фактор вводять перед введенням націленої на CD33 сполуки;

(б) епігенетичний фактор вводять після введення націленої на CD33 сполуки; або

(с) епігенетичний фактор та націлену на CD33 сполуку вводять одночасно.

У кращому варіанті способу згідно з винаходом перша доза епігенетичного фактору вводиться перед початком введення націленої на CD33 сполуки.

Також у способі згідно з винаходом бажано, щоб введення епігенетичного фактору згідно з винаходом продовжувалося під час введення націленої на CD33 сполуки.

В одному із варіантів способу згідно з винаходом біспецифічний конструктор являє собою конструктор біспецифічного антитіла.

У способі згідно з винаходом бажано, щоб конструктор біспецифічного антитіла являє собою конструктор біспецифічного одноланцюгового антитіла.

В одному з варіантів способу згідно з винаходом конструктор біспецифічного антитіла зв'язується з CD3 людини та крабоїдної макаки і з CD33 людини та крабоїдної макаки.

5 В одному з варіантів способу згідно з винаходом конструктор біспецифічного антитіла містить - перший домен специфічного зв'язування з CD33, який містить варіабельний домен легкого ланцюга з послідовністю амінокислот, як показано у послідовностях SEQ ID NO: 6, 24, 42, 60, 78, 96, 114 і 132, та варіабельний домен важкого ланцюга з послідовністю амінокислот, як показано у послідовностях SEQ ID NO: 1, 19, 37, 55, 73, 91, 109 і 127; та

10 - другий домен специфічного зв'язування з CD3, який містить варіабельний домен легкого ланцюга з послідовністю амінокислот, як показано у послідовностях SEQ ID NO: 154, 157, 160, 163, 166, 169 і 172, та варіабельний домен важкого ланцюга з послідовністю амінокислот, як показано у послідовностях SEQ ID NO: 155, 158, 161, 164, 167, 170 і 173.

Також в одному з варіантів способу згідно з винаходом конструктор біспецифічного антитіла 15 містить послідовність амінокислот, як показано у будь-якій з послідовностей SEQ ID NOs: 13, 15, 17, 31, 33, 35, 49, 51, 53, 67, 69, 71, 85, 87, 89, 103, 105, 107, 121, 123, 125, 139, 141, 143, 148, 150, 152, 215, 217, 219, 221, 223, 225 та 227.

Більш того, у способі за винаходом мієлоїдний лейкоз є обраний з-поміж гострої мієлобластичної лейкемії, хронічної нейтрофільної лейкемії, мієлоїдної лейкемії дендритних 20 клітин, прискореної фази хронічного мієлоїдного лейкозу, гострої мієломоніцитарної лейкемії, ювенільного мієлоцитарного лейкозу, хронічної мієломоніцитарної лейкемії, гострої базофільної лейкемії, гострої еозинофільної лейкемії, хронічної еозинофільної лейкемії, гострої мегакаріобластичної лейкемії, есенціального тромбоцитозу, гострої еритроїдної лейкемії, справжньої поліцитемії, мієлодиспластичного синдрому, гострого панмієлозу, мієлоїдної саркоми та гострої біфенотипної лейкемії.

Короткий опис графіки

Фіг. 1:

Вплив попередньої обробки панобіностатом на експресію CD33 та на спричинену AMG 330 30 цитотоксичність. Первинні клітини OCI-AML3 та KG-1a або залишали необробленими, або попередньо обробляли панобіностатом протягом 72 годин. Після того кількісно визначали експресію CD33, а далі клітини обробляли з різними співвідношеннями ефекторних : цільових клітин (Е:Т) Т-клітинами від здорового донора з застосуванням AMG 330 (0-250 пг/мл) або без нього. За 48 годин визначали кількість клітин та оцінювали цитотоксичність за допомогою забарвлення DAPI, щоб встановити специфічну цитотоксичність ліків. Результати показані як 35 середні значення \pm стандартна помилка середнього для 3 незалежних експериментів, кожний з яких дублювався у двох лунках, а єдиним джерелом екзогенних Т-клітин слугував один і той же здоровий донор.

Фіг. 2:

40 Вплив попередньої обробки азацитидином на експресію CD33 та на спричинену AMG 330 цитотоксичність. Первинні клітини KG-1a або залишали необробленими, або попередньо обробляли азацитидином протягом 72 годин.

Після того кількісно визначали експресію CD33, а далі клітини обробляли з різними співвідношеннями ефекторних : цільових клітин (Е:Т) Т-клітинами від здорового донора з застосуванням AMG 330 (0-250 пг/мл) або без нього. За 48 годин визначали кількість клітин та 45 оцінювали цитотоксичність за допомогою забарвлення DAPI, щоб встановити специфічну цитотоксичність ліків. Результати показані як середні значення \pm стандартна помилка середнього для 3 незалежних експериментів, кожний з яких дублювався у двох лунках, а єдиним джерелом екзогенних Т-клітин слугував один і той же здоровий донор.

Фіг. 3:

50 Залежна від концентрації гідроксисечовини позитивна регуляція CD33 на А) HL-60 та В) PL21 клітинах хворого на гострий мієлоїдний лейкоз(AML).

Фіг. 4:

Залежна від гідроксисечовини позитивна регуляція CD33 на первинних AML клітинах від хворого 2 на гострий мієлоїдний лейкоз.

55 Фіг. 5:

Залежна від G-CSF позитивна регуляція CD33 на KG1 α AML клітинах після 10 днів інкубації.

Фіг. 6:

Залежна від G-CSF позитивна регуляція CD33 на первинних AML клітинах від хворого 1 на гострий мієлоїдний лейкоз після 10 днів інкубації.

60 Докладний опис винаходу

Визначення:

Треба зазначити, що у цьому описі артиклі “a”, “an” та “the” стосуються також множини, якщо чітко не зазначається інакше. Так, наприклад, під «реагентом» мається на увазі один або кілька різних реагентів, а посилання на «спосіб» стосується еквівалентних операцій та прийомів, які

Якщо не зазначено інакше, визначення «принаймні» перед послідовністю елементів стосується кожного елементу в цій послідовності. Фахівці легко згадають або знайдуть шляхом лише простих експериментів багато еквівалентів варіантам здійснення винаходу, наведеним у цьому описі. Такі еквіваленти розглядаються як ті, що охоплюються обсягом винаходу.

Вираз «та/або» означає «та», «або» чи «всі інші комбінації елементів, пов'язані цим виразом».

Вираз «біля» або «приблизно» означає у межах $\pm 20\%$, краще $\pm 15\%$, ще краще $\pm 10\%$, а оптимально у межах $\pm 5\%$ наведеної величини або інтервалу.

У цьому описі та формулі винаходу слово «містить» та його варіанти «містять», «що містить» стосуються включення компоненту, або операції, або групи компонентів чи операцій, але ніяким чином не виключення будь-якого іншого компоненту, або операції, або групи компонентів чи операцій. Слово «містить» можна замінити на «включає», «вміщує», а в деяких випадках «має».

Вираз «складається з» виключає будь-який елемент, компонент або операцію, не зазначений як заявлений елемент. Вираз «по суті складається з» у цьому описі не виключає матеріалів або операцій, які суттєво не впливають на основні властивості або новизну заявленого об'єкту.

У кожному випадку, коли у цьому описі вживаються вирази «містить», «по суті містить» та «складається з», кожний з них можна замінити будь-яким з двох інших.

Термін «націлена на CD33 сполука» у цьому винаході означає молекулу, здатну специфічно зв'язуватися з зовнішньоклітинним доменом молекули клітинної поверхні CD33. Як зазначалося вище, CD33 – залежна від сіалевої кислоти молекула клітинної адгезії - відома як антиген мієлоїдного диференціювання, який знаходиться у AML бластних клітин у більшості хворих. Як видно з опису варіантів здійснення винаходу, націлена на CD33 сполука у цьому винаході являє собою біспецифічну сполуку, яка містить принаймні домен зв'язування з зовнішньоклітинним доменом молекули клітинної поверхні CD33 та зовнішньоклітинним доменом зв'язування молекули CD3, що експресується на Т-клітинах. Треба підкреслити, що націлена на CD33 сполука у цьому винаході містить принаймні по одному домену зв'язування для CD33 та CD3 й може також містити один або кілька додаткових доменів зв'язування інших цільових молекул, тобто може бути триспецифічною або багатоспецифічною сполукою. Інакше кажучи, вираз «націлена на CD33 сполука» у цьому винаході означає будь-яку молекулу, здатну до (специфічного) зв'язування, взаємодії або розпізнання цільової молекули CD33 на поверхні цільової клітини та молекули CD3 на поверхні Т-клітини. Такі молекули або конструкти можуть включати білкові частини та небілкові частини (наприклад, хімічні лінкери та хімічні зшивальні агенти, такі як глутаральдегід).

Термін «молекула, що зв'язує» у цьому винаході стосується будь-якої молекули, здатної (специфічно) зв'язувати, взаємодіяти або розпізнавати цільову молекулу.

Молекула, що зв'язує, утворює, так би мовити, скафолд для зазначених одного або кількох доменів, які здатні зв'язувати/взаємодіяти з поверхневою молекулою на цільовій клітині та рецепторним комплексом CD3 на Т-клітині. Такий скафолд може, наприклад, надавати протеїн А, зокрема, його Z-домен (зв'язувальні пептиди антигенів, одержані з протеїну А), ImmE7 (імунопротеїни), BPTI/APPI (домени Кунітца), Ras-зв'язуючий протеїн AF-6 (PDZ-домени), харибдотоксин (токсин скорпіона), CTLA-4, Min-23 (конотоксини), ліпокаліни (антикаліни), неокарзиностатин, фібронектиновий домен, анкіриновий домен з консенсусним повтором тощо (Stumpp et al., Curr Opin Drug Discov Devel. 10(2), 153-159 (2007)) або тіоредоксин (Skerra, Curr Opin. Biotechnol. 18, 295-304 (2005); Hosse et al., Protein Sci. 15, 14-27 (2006); Nicaise et al., Protein Sci. 13, 1882-1891 (2004); Nygren and Uhlen, Curr. Opin.Struc.Biol. 7, 463-469 (1997)). Найкращою молекулою, що зв'язує, є антитіло, ще краще - біспецифічне антитіло.

Термін «одноланцюгова молекула, що зв'язує» вживається у зв'язку з тим, що розглянуті у цьому винаході молекули, що зв'язують, у найпростішому вигляді являють собою мономери. Молекули або конструкти можуть включати білкові частини та небілкові частини (наприклад, хімічні лінкери та хімічні зшивальні агенти, як от глутаральдегід). Отже, одноланцюгова молекула, що зв'язує, згідно з винаходом може містити непептидні лінкери, переважно з метою зшивання принаймні двох доменів зв'язування. Також лінкери, визначені згідно з винаходом,

можуть бути і пептидними.

Під визначення терміну «антитіло» підпадають такі різновиди, як моноклональні, химерні, однокланцюгові, гуманізовані та людські антитіла, а також фрагменти антитіл, між іншим, такі, як фрагменти Fab. Фрагменти антитіл або похідні також містять фрагменти $F(ab')_2$, Fv, scFv або однокланцюгові антитіла, як от однокланцюгові антитіла або нанотіла, антитіла з одним варіабельним доменом або з одним варіабельним імуноглобуліновим доменом, які можуть являти собою V_HN, V_H або V_L, котрі специфічно зв'язують антиген або епітоп незалежно від інших V-регіонів або доменів (див., наприклад, Harlow and Lane (1988) та (1999), там же; Kontermann and Dübel, Antibody Engineering, Springer, 2nd ed. 2010 та Little, Recombinant Antibodies for Immunotherapy, Cambridge University Press 2009). Такий один варіабельний імуноглобуліновий домен може являти собою не лише ізольований поліпептид антитіла з одним варіабельним доменом, а й більші поліпептиди, що містять один або кілька мономерів поліпептидної послідовності антитіла з одним варіабельним доменом.

Одновалентні фрагменти антитіл у відповідності до вищевизначеного визначення є варіантом домену зв'язування згідно з винаходом. Такі одновалентні фрагменти антитіл зв'язуються із специфічним антигеном і можуть бути визначені як «домен зв'язування антигену», «фрагмент зв'язування антигену» або «регіон зв'язування антитіла».

Згідно з визначенням усі вищевизначені варіанти терміну «антитіло» можна об'єднати терміном «конструкт антитіла». Цей термін також охоплює діатіла або антитіла з двохафінним перенацілюванням (DART). Також передбачаються (біспецифічні) однокланцюгові діатіла, тандемні діатіла (Tandab's), «мінітіла», наприклад, структура вигляду: $(VH-VL-CH3)_2$, $(scFv-CH3)_2$ or $(scFv-CH3-scFv)_2$, «Fc DART» антитіла та «IgG DART» антитіла, і мультитіла, такі як триатіла. Під одним варіабельним імуноглобуліновим доменом розуміється не лише ізольований поліпептид антитіла з одним варіабельним доменом, а й більші поліпептиди, які містять один або кілька мономерів поліпептидної послідовності антитіла з одним варіабельним доменом.

Фахівцям відомі й можуть застосовуватися різні схеми одержання таких конструктів (антитіл та/або фрагментів). Так, похідні (антитіл) можна одержувати методом пептидоміметики. Далі, прийоми, що вживаються для одержання однокланцюгових антитіл (наприклад, патент США 4,946,778, Kontermann and Dübel (2010), там же та Little(2009), там же), можна пристосувати для одержання однокланцюгових антитіл, специфічних до обраних поліпептидів. Також можна використовувати трансгенних тварин для експресії гуманізованих антитіл, специфічних до поліпептидів та гібридних білків згідно з винаходом. Для одержання моноклональних антитіл придатний будь-який спосіб, у якому антитіла виробляються лінією клітинних культур. Як приклади можна навести гібридомний спосіб (Köhler and Milstein Nature 256 (1975), 495-497), триомний спосіб, спосіб гібридоми з людських В-клітин (Kozbor, Immunology Today 4 (1983), (Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96). Поверхнево-плазматичний резонанс, що застосовується у системі BIAcore, може бути використаний для підвищення ефективності фагових антитіл, що зв'язуються з епітопом цільового поліпептиду, наприклад, CD3 епсилон (Schier, Human Antibodies Hybridomas 7 (1996), 97-105; Malmberg, J. Immunol. Methods 183 (1995), 7-13). У зв'язку з цим винаходом також передбачається, що термін «антитіло» охоплює конструкти антитіл, які можуть експресуватися в організмі-хазяїні, як описується далі, наприклад, конструкти антитіл, які можуть бути трансфектовані або трансдуковані за допомогою, серед іншого, вірусів або плазмідних векторів.

Більш того, термін «антитіло» у цьому винаході стосується також похідних або варіантів описаних тут антитіл, які мають таку саме специфічність, як і описані антитіла. Прикладами «варіантів антитіл» можуть бути гуманізовані варіанти нелюдських антитіл, «афінно визрілі» антитіла (див., наприклад, Hawkins et al. J. Mol. Biol. 254, 889-896 (1992) та Lowman et al., Biochemistry 30, 10832- 10837 (1991)) та мутанти антитіл із зміненими ефекторними функціями (див., наприклад, US Patent 5, 648, 260, Kontermann and Dübel (2010), там же та Little(2009), там же).

Терміни «домен зв'язування антигену», «фрагмент зв'язування антигену» та «регіон зв'язування антитіла» тут стосуються частини молекули антитіла, що містить амінокислоти, відповідальні за специфічне зв'язування між антитілом та антигеном. Частина антигену, яка специфічно розпізнається та зв'язується антитілом, називається «епітопом», як описано вище. Як вже зазначалося, домен зв'язування антигену може, як правило, містити варіабельний регіон легкого ланцюга антитіла (V_L) та варіабельний регіон важкого ланцюга антитіла (V_H); однак він не обов'язково містить обидва регіони. Наприклад, фрагменти Fd мають по два регіони V_H і часто зберігають функцію зв'язування антигену, притаманну цілому домену зв'язування антигену. Як приклади фрагментів антитіл, що зв'язують антигени, можна навести (1) фрагмент

Fab – одновалентний фрагмент, який містить домени VL, VH, CL та CH1; (2) фрагмент F(ab')₂ - двохвалентний фрагмент, який має два фрагменти Fab, зшиті дісульфідним містком в області шарніру; (3) фрагмент Fd, який має два домени VH та CH1; (4) фрагмент Fv, який має домени VL та VH однієї руки антитіла, (5) фрагмент dAb (Ward et al., (1989) Nature 341 :544-546), який має домен VH; (6) ізольований гіперваріабельний регіон (CDR) та (7) одиничний ланцюг Fv (scFv). Хоча два домени фрагменту Fv - VL та VH – кодуються різними генами, їх можна об'єднати за допомогою рекомбінантних методів синтетичним лінкером, який створює з них єдиний білковий ланцюг, де регіони VL та VH парами утворюють одновалентні молекули (відомі як одиничний ланцюг Fv (scFv); див., наприклад, Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci USA 85:5879-5883). Ці фрагменти антитіл одержують у звичайні способи, відомі фахівцям, і функціональність фрагментів оцінюється так само, як і цілих антитіл.

У разі застосування (синтетичних) лінкерів треба слідкувати, щоб вони мали достатню довжину та послідовність, щоб кожний з першого та другого доменів міг незалежно від іншого зберігати диференційовану специфічність зв'язування. Краще за все, як доводять додані приклади, конструкт антитіла згідно з винаходом являє собою «конструкт біспецифічного одноланцюгового антитіла», найкраще біспецифічне одноланцюгове Fv (scFv). Біспецифічні одноланцюгові молекули відомі фахівцям, вони описані у WO 99/54440, Mack, J. Immunol. (1997), 158, 3965-3970, Mack, PNAS, (1995), 92, 7021-7025, Kufer, Cancer Immunol. Immunother., (1997), 45, 193-197, Löffler, Blood, (2000), 95, 6, 2098-2103, Brühl, Immunol., (2001), 166, 2420-2426, Kiprianov, J. Mol. Biol., (1999), 293, 41-56. Як приклад можна навести у зв'язку з цим винаходом націлену на CD33 сполуку – біспецифічну одноланцюгову молекулу AMG330, яка теж застосовується у наведених прикладах.

Зазначені варіабельні домени, що містяться в описаних конструктах антитіл, можуть бути з'єднані додатковими лінкерними послідовностями. Термін «пептидний лінкер» згідно з цим винаходом означає послідовність амінокислот, за допомогою якої послідовності амінокислот першого домену та другого домену конструкту антитіла з'єднуються між собою. Важлива технічна особливість такого пептидного лінкера полягає в тому, що він не має ніякої активності щодо полімеризації. Кращі амінокислотні залишки для пептидного лінкера, що включають Gly, Ser та Thr, відрізняються тим, що їх довжина становить від 5 до 25 амінокислотних залишків. До придатних пептидних лінкерів належать ті, що описані у патентах США 4,751,180 та 4,935,233 або WO 88/09344. Найкращий пептидний лінкер характеризується послідовністю амінокислот Gly-Gly-Gly-Gly-Ser, тобто Gly₄Ser, або є полімером цієї послідовності, тобто (Gly₄Ser)_x, де x - ціле число, 1 або більше. Властивості цього пептидного лінкеру, у тому числі відсутність сприяння формуванню вторинних структур, описані, наприклад, у Dall'Acqua et al. (Biochem. (1998) 37, 9266-9273), Cheadle et al. (Mol Immunol (1992) 29, 21-30) та Raag and Whitlow (FASEB (1995) 9(1), 73-80). Перевага віддається пептидним лінкерам, які не сприяють формуванню будь-яких вторинних структур. З'єднувати такі домени між собою можна, наприклад, методами генної інженерії, як описано у прикладах. Прийоми приготування злитих та оперативно зшитих біспецифічних одноланцюгових конструктів та їх експресії у клітинах ссавців або бактерій добре відомі фахівцям (WO 99/54440 або Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2001).

Серед пептидних лінкерів, які з'єднують принаймні два домени зв'язування у конструкті антитіла згідно з винаходом, перевага віддається тим, що мають небагато амінокислотних залишків, тобто 12 залишків або менше. Краще вживати пептидні лінкери з 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 або 5 амінокислотними залишками. Передбачається пептидний лінкер, який має менше 5 амінокислотних залишків, а саме 4, 3, 2 або одну амінокислоту, причому кращими є лінкери, багаті на Gly. Найкращою «єдиною» амінокислотою у зазначеному пептидному лінкері є Gly. Відповідно, зазначений пептидний лінкер може складатися з однієї амінокислоти Gly.

Термін «моноклональне антитіло» тут означає антитіло, одержане з популяції по суті однорідних антитіл, тобто окремі антитіла, що складають популяцію, є ідентичними, крім можливих природних мутацій та/або посттрансляційних модифікацій (наприклад, ізомеризації, амідування), які можуть мати місце у невеличких кількостях. Моноклональні антитіла є високоспецифічними і спрямовані проти одного сайту антигену. Більш того, на відміну від звичайних (поліклональних) препаратів антитіл, які звичайно включають різні антитіла, спрямовані проти різних детермінантів (епітопів), кожне моноклональне антитіло є спрямоване проти єдиного детермінанту на антигені. Перевагою моноклональних антитіл, поряд із специфічністю, є те, що вони синтезуються культурою гібридами, не забрудненою іншими імуноглобулінами. Визначення «моноклональне» вказує на те, що антитіло є одержане з по суті однорідної популяції антитіл, а тому його виробництво не потребує якогось особливого способу. Наприклад, моноклональні антитіла для використання згідно з винаходом можна одержувати

гібридомним методом, вперше описаним у Kohler et al., Nature, 256: 495 (1975), або методом рекомбінантної ДНК (див., наприклад, U. S. Patent No. 4,816,567). Моноклональні антитіла можна також ізолювати з бібліотек фагових антитіл за методикою, описаною, наприклад, у Clackson et al., Nature, 352: 624-628 (1991) та Marks et al., J. Mol. Biol., 222: 581-597 (1991).

Термін «людське антитіло» охоплює антитіла, що мають варіабельні та константні ділянки, які по суті відповідають послідовностям імуноглобулінів людської зародкової лінії; вони добре відомі фахівцям і описані, наприклад, Кабатом та ін.. (див. Kabat et al. (1991) там же). Людські антитіла за винаходом можуть включати амінокислотні залишки, не закодзовані послідовностями імуноглобулінів людської зародкової лінії (наприклад, мутації, спричинені випадковим або сайт-специфічним мутагенезом *in vitro* або соматичною мутацією *in vivo*), наприклад, у гіперваріабельних ділянках, зокрема, CDR3. Людське антитіло може мати принаймні одну, дві, три, чотири, п'ять або більше позицій, заміщених амінокислотними залишками, які не закодзовані послідовностями імуноглобулінів людської зародкової лінії. Треба підкреслити, що визначення людських антитіл у цьому винаході також охоплює повністю людські антитіла, які включають лише нештучно та/або генетично змінені людські послідовності антитіл, що їх можна одержати технологіями за допомогою таких систем, як Xenomice.

Прикладами «варіантів антитіл» є гуманізовані варіанти нелюдських антитіл, «афінно визрілі» антитіла (див., наприклад, Hawkins et al. J. Mol. Biol. 254, 889-896 (1992) і Lowman et al., Biochemistry 30, 10832- 10837 (1991)) та мутанти антитіл із зміненими ефекторними функціями (див., наприклад, US Patent 5, 648, 260, Kontermann and Dübel (2010), там же та Little(2009), там же).

Термін «вироблене *in vitro* антитіло» у цьому винаході стосується антитіла, у якому всі або деякі варіабельні ділянки (наприклад, принаймні одна гіперваріабельна ділянка) вироблені відбором не за допомогою імунних клітин (наприклад, методом фагового дисплею *in vitro*, білкового чипу або будь-яким іншим методом, що дозволяє перевіряти кандидатні послідовності на здатність зв'язувати антиген). Отже, цей термін, як правило, виключає послідовності, вироблені геномною перебудовою в імунній клітині.

Спарювання ділянок VH та VL створює єдиний сайт зв'язування антигенів. Домен CH, найближчий до VH, позначається CH1. Кожний легкий ланцюг з'єднується з важким ланцюгом одним ковалентним дісульфідним зв'язком, а два важкі ланцюги з'єднуються між собою одним або кількома дісульфідними зв'язками у залежності від ізотопу важкого ланцюга. Домени VH та VL складаються з чотирьох ділянок відносно стабільних послідовностей, так званих каркасних ділянок (FR1, FR2, FR3 та FR4), які слугують скефолдом для трьох ділянок гіперваріабельних послідовностей (гіперваріабельних ділянок - CDR). Ці ділянки містять більшість залишків, відповідальних за специфічні взаємодії антитіла з антигеном. Гіперваріабельні ділянки позначаються CDR 1, CDR2 та CDR3. Відповідно компоненти CDR важкого ланцюга позначаються H1, H2 та H3, а компоненти CDR легкого ланцюга позначаються L1, L2 та L3.

Термін «варіабельний» стосується частин доменів імуноглобуліну, які виявляють варіабельність у своїх послідовностях і задіяні у визначенні специфічності та зв'язувальній спорідненості даного антитіла (тобто «варіабельні домени»). Варіабельність не розподіляється рівномірно серед варіабельних доменів антитіл; вона концентрується у субдоменах кожної з варіабельних ділянок легкого і важкого ланцюга. Ці субдомени називаються «гіперваріабельними ділянками» (CDR). Більш консервативні (тобто не гіперваріабельні) ділянки варіабельних доменів називаються «каркасними» ділянками (FRM). Варіабельні ділянки природних легких та важких ланцюгів містять кожний по чотири ділянки FRM, які звичайно мають конфігурацію β -аркуша і з'єднуються трьома гіперваріабельними ділянками, які утворюють петлі, що з'єднують, а в деяких випадках створюють частину структури β -аркуша. Гіперваріабельні ділянки у кожному ланцюзі підтримуються у тісній близькості одна до одної завдяки FRM і разом з гіперваріабельними ділянками іншого ланцюгу утворюють сайт зв'язування антигенів. Константні домени не беруть прямої участі у зв'язуванні антигену, але виконують різні ефекторні функції, наприклад, здійснюють залежну від антитіла, медіювану клітиною цитотоксичність та активацію комплементу.

Терміни "CDR" та його множина "CDRs" стосуються гіперваріабельних ділянок (CDR), три з яких визначають зв'язувальну характеристику варіабельної ділянки легкого ланцюга (CDRL1, CDRL2 та CDRL3), а три інших – варіабельної ділянки важкого ланцюга (CDRH1, CDRH2 та CDRH3). Гіперваріабельні ділянки беруть участь у формуванні функціональної активності молекули антитіла й розділяються послідовностями амінокислот, які утворюють скефолдні або каркасні ділянки. Точне визначення границь та довжини гіперваріабельних ділянок утруднюється різними класифікаціями та системами нумерації. Отже, гіперваріабельні ділянки можна визначати за методиками Кабата, Чотхія, контактною та будь-якою іншою методикою

знаходження границь, включаючи наведену в цьому описі систему нумерації. Незважаючи на відмінності розмежувань, кожна з цих систем деякою мірою дає певне перекриття щодо так званих «гіперваріабельних ділянок» усередині варіабельних послідовностей. Через те визначення гіперваріабельних ділянок за цими системами можуть розрізнятися за довжиною та границями ділянок з сусідніми каркасними ділянками. Дивись, наприклад, у Кабата, Чотхія та/або Мак-Каллума (Kabat et al., там же; Chothia et al., J. Mol. Biol, 1987, 196: 901; та MacCallum et al., J. Mol. Biol, 1996, 262: 732). Однак кращою є нумерація за так званою системою Кабата. CDR3 легкого ланцюга, а особливо CDR3 важкого ланцюга є найважливішими детермінантами у зв'язуванні антигенів у варіабельних ділянках легкого та важкого ланцюгів. У деяких конструктах антитіл CDR3 важкого ланцюга утворює головну зону контакту між антитілом та антигеном. Схеми відбору *in vitro*, де варіабельним є лише CDR3, можуть використовуватися для зміни зв'язувальних властивостей антитіла або визначення, які саме залишки відіграють роль у зв'язуванні антигену.

«Складається по суті з» означає, що послідовність амінокислот може відрізнятися на приблизно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 або 15% від наведеної послідовності SEQ ID NO: й тим не менш зберігати біологічну активність, як описано тут.

У деяких варіантах здійснення винаходу описані тут молекули, що зв'язують, являють собою ізольовані білки або по суті чисті білки. «Ізольований» білок існує без супроводу принаймні частини матеріалів, які звичайно пов'язані з ним у нормальному стані та становлять, наприклад, принаймні біля 5% або принаймні біля 50% маси білка у даному прикладі. Зрозуміло, що ізольований білок може становити від 5 до 99.9% маси тотального білка у залежності від обставин. Наприклад, можна одержати білок із суттєво підвищеною концентрацією, застосовуючи індукційний промотор або промотор з високою експресією так, що білок одержується з високим рівнем концентрації. Це визначення охоплює одержання білка, що зв'язує антиген у різноманітних організмах та/або клітинах-хазяях, як відомо фахівцям.

Тотожність та/або схожість послідовностей амінокислот визначається стандартними методами, відомими фахівцям, у тому числі за алгоритмом тотожності локальних послідовностей (Smith and Waterman, 1981, Adv. Appl. Math. 2:482), алгоритмом суміщення тотожності послідовностей (Needleman and Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48:443), методом пошуку на схожість (Pearson and Lipman, 1988, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 85:2444), машинними застосуваннями цих алгоритмів (GAP, BESTFIT, FASTA та TFASTA у програмному комплексі Wisconsin Genetics Software Package фірми Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wis.), програмою для послідовностей Best Fit, описаною у Devereux et al., 1984, Nucl. Acid Res. 12:387-395, що застосовується здебільшого за стандартним налаштуванням, або шляхом підбору налаштувань. Процент тотожності звичайно розраховують за FastDB на підставі наступних параметрів: пеня за незбіжність 1, пеня за пробіл 1, пеня за розмір пробілу 0,33 та пеня за з'єднання 30, ("Current Methods in Sequence Comparison and Analysis," Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications, pp 127-149 (1988), Alan R. Liss, Inc.)

Прикладом корисного алгоритму може слугувати PILEUP. PILEUP утворює вирівнювання багатьох послідовностей з групи споріднених послідовностей шляхом послідовних попарних вирівнювань. Він також може збудувати дерево, демонструючи, які кластерні співвідношення використовувалися для створення вирівнювання. PILEUP використовує спрощений метод послідовних вирівнювань Feng & Doolittle, 1987, J. Mol. Evol. 35:351-360; подібний метод наводять Higgins and Sharp, 1989, CABIOS 5:151-153. До корисних параметрів PILEUP належать ціна стандартного пробілу 3.00, ціна довжини стандартного пробілу 0.10 та оцінені кінцеві пробіли.

Також корисним є алгоритм BLAST, описаний у: Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410; Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402; та Karin et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873-5787. З програм BLAST особливо цінною є WU-BLAST-2, наведена у Altschul et al., 1996, Methods in Enzymology 266:460-480. WU-BLAST-2 використовує декілька параметрів пошуку, здебільшого із стандартними величинами. Регульовані параметри завдаються наступними значеннями: розмах перекриття =1, фракція перекриття=0.125, поріг слова (T)=II. Параметри HSP S та HSP S2 – це динамічні величини, які програма встановлює сама у залежності від складу конкретної послідовності та складу конкретної бази даних, у порівнянні з якою розшукується дана послідовність; однак ці значення можна коригувати, щоб підвищити чутливість.

Також корисним виявляється алгоритм BLAST з пробілами, наведений у Altschul et al., 1993, Nucl. Acids Res. 25:3389-3402. BLAST з пробілами використовує множини підстановок BLOSUM-62; завданий пороговий параметр T 9; двохвлучний метод активації розширень без пробілів завдає ціну довжин пробілів $k \cdot 10 + k$; визначає множину X_u у 16, а множину X_g у 40 для етапу

пошуку в базі даних та у 67 для завершувального етапу алгоритмів. Суміщення з пробілами активуються множиною у приблизно 22 біти.

Як правило, для послідовностей, що розглядаються тут, гомологічність, подібність або тотожність між окремими варіантами гіперваріабельних ділянок становить принаймні 80%, а найчастіше при послідовному наростанні гомологічності або тотожності сягає принаймні 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% та майже 100%. Подібним чином «процент (%) тотожності послідовностей нуклеїнових кислот» відносно послідовності нуклеїнових кислот білків, що зв'язують, визначається тут як процент нуклеотидних залишків у послідовності, що розглядається, які є тотожними до нуклеотидних залишків у кодуєчій послідовності білка, що зв'язує антиген. В особливій методиці модуль BLASTN з WU-BLAST-2 завдає стандартні параметри, зокрема, розмах перекриття та фракція перекриття встановлюються як 1 та 0.125 відповідно.

Як правило, гомологічність, подібність або тотожність між нуклеотидними послідовностями, що кодують окремі варіанти гіперваріабельних ділянок, та наведеними тут нуклеотидними послідовностями становить принаймні 80%, а найчастіше при послідовному наростанні гомологічності або тотожності сягає принаймні 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% та майже 100%.

Отже, «варіант гіперваріабельної ділянки» є таким що має вказану гомологічність, подібність або тотожність до батьківської гіперваріабельної ділянки й виконує ту саме біологічну функцію, зокрема, принаймні 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% специфічності та/або активності батьківської гіперваріабельної ділянки.

Хоча сайт або ділянка для введення зміни послідовності амінокислот визначені заздалегідь, визначати мутацію як таку немає потреби. Наприклад, з метою оптимізації ефективності мутації на даному сайті можна здійснити випадковий мутагенез на цільовому кодоні або ділянці, а експресовані варіанти білку гіперваріабельних ділянок що зв'язує антиген піддати скринінгу й віднайти оптимальну комбінацію потрібної активності. Методи здійснення замінних мутацій на завданих сайтах ДНК, що мають відому послідовність, добре відомі фахівцям, наприклад, праймер M13-мутагенез та PCR-мутагенез (полімеразна ланцюгова реакція). Скринінг мутантів провадиться шляхом проб на активність білка, що зв'язує антиген, наприклад, зв'язування з обраною молекулою на поверхні цільової клітини.

Термін «амінокислота» та «амінокислотний залишок» звичайно стосується визнаної амінокислоти, наприклад, амінокислоти, обраної з групи, що включає аланін (Ala або A); аргінін (Arg або R); аспарагін (Asn або N); аспарагинову кислоту (Asp або D); цистеїн (Cys або C); глутамін (Gln або Q); глутамінову кислоту (Glu або E); гліцин (Gly або G); гістидин (His або H); ізолейцин (Ile або I); лейцин (Leu або L); лізин (Lys або K); метіонін (Met або M); фенілаланін (Phe або F); пролін (Pro або P); серин (Ser або S); треонін (Thr або T); триптофан (Trp або W); тирозин (Tyr або Y) та валин (Val або V), хоча за бажанням можна використовувати модифіковані, синтетичні або екзотичні амінокислоти. Звичайно амінокислоти можна розділити на ті, що мають неполярний бічний ланцюг (наприклад, Ala, Cys, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Val); негативно заряджений бічний ланцюг (наприклад, Asp, Glu); позитивно заряджений бічний ланцюг (наприклад, Arg, His, Lys) або незаряджений бічний ланцюг (наприклад, Asn, Cys, Gln, Gly, His, Met, Phe, Ser, Thr, Trp та Tyr).

Термін «гіперваріабельна ділянка» (також відомий як «ділянка, що визначає комплементарність», або CDR) у цьому описі стосується амінокислотних залишків антитіла, які знаходяться (звичайно або чотири коротких регіони надзвичайно великої варіабельності послідовності) усередині варіабельної ділянки домену імуноглобуліну, який утворює сайт зв'язування антигену, і являють собою головні детермінанти специфічності до антигену. Існують принаймні два методи виявлення гіперваріабельних залишків: (1) підхід, що базується на варіабельності міжвидових послідовностей (наприклад, Kabat et al., там же); та (2) підхід, що базується на кристаллографічних дослідженнях комплексів антиген-антитіло (Chothia, C. et al., J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987)). Однак, оскільки ці два методи виявлення залишків визначають ділянки, які взаємно перекриваються, але не є тотожні, їх можна комбінувати, щоб визначити гібридну гіперваріабельну ділянку. Втім, як правило, гіперваріабельні залишки здебільшого визначають за так званою системою Кабата (нумерації).

Термін «каркасна ділянка» стосується загально визнаних частин варіабельної ділянки антитіла, які існують між більш дивергентними (тобто гіперваріабельними) ділянками. Такі каркасні ділянки звичайно позначають як каркаси 1- 4 (FR1, FR2, FR3 та FR4), й вони слугують скефолдом для представлення шістьох гіперваріабельних ділянок (трьох з важкого ланцюга і трьох з легкого ланцюга) у трьохмірному просторі, утворюючи поверхню зв'язування антигену.

Як правило, гіперваріабельні ділянки утворюють петльову структуру, яку можна вважати канонічною. Термін «канонічна структура» стосується конформації головного ланцюга, що формується петлями, що зв'язують антиген. Порівняльними дослідженнями структури встановлено, що п'ять або шість петель, що зв'язують антиген, мають обмежений вибір конформацій. Кожна канонічна структура може характеризуватися кутами закручування поліпептидного скелету. Через те відповідні петлі між антитілами можуть мати дуже подібні трьохвимірні структури, незважаючи на високу варіабельність послідовностей амінокислот у більшості петель (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 1987, 196: 901; Chothia et al., Nature, 1989, 342: 877; Martin and Thornton, J. Mol. Biol., 1996, 263: 800, кожна з цих публікацій повністю включена до цього опису як довідковий матеріал). Більш того, існує певне співвідношення між прийнятою структурою петель та послідовностями, що їх оточують. Конформація того чи іншого канонічного класу визначається довжиною петлі та амінокислотними залишками, що знаходяться у ключових позиціях у петлі, а також у незмінному каркасі (тобто за межами петлі). Отже, віднесення до того чи іншого канонічного класу може ґрунтуватися на наявності цих ключових амінокислотних залишків. Термін «канонічна структура» може також враховувати лінійну послідовність антитіла, як класифікує Кабат (Kabat et al., там же). Схема (система) нумерації Кабата є загально прийнятою для нумерації амінокислотних залишків у варіабельному домені антитіла послідовним чином, і в цьому винаході їй також віддається перевага, як вже зазначалося. Також можна використовувати додаткові структурні міркування при визначенні канонічної структури антитіла. Наприклад, ті розходження, які не повністю охоплює нумерація Кабата, можна описувати за системою нумерації Чотхія та ін. та/або іншими методами, наприклад, кристалографічним та двох-або трьохвимірним машинним моделюванням. Відповідно, послідовність даного антитіла можна віднести до канонічного класу, який дозволяє ідентифікувати відповідні опорні послідовності (наприклад, ті, що ґрунтуються на бажанні включили множину канонічних структур до бібліотеки). Нумерація послідовностей амінокислот антитіл за Кабатом та структурні міркування, описані у (Chothia et al., там же) та їх застосування для побудови канонічних аспектів структури антитіла описані в літературі.

CDR3 – здебільшого найважливіше джерело молекулярної різноманітності у межах сайту зв'язування антитіла. НЗ, наприклад, може бути дуже коротким – лише два амінокислотні залишки, а може сягати більше ніж 26 амінокислот. Структури підрозділів та трьохвимірні конфігурації різних класів імуноглобулінів добре відомі фахівцям. Огляд структури антитіла див. Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow et al., 1988. Фахівці погоджуються, що структура кожного підрозділу, наприклад, структура CH, VH, CL, VL, CDR, FR, містить активні фрагменти, наприклад, частина підрозділу VH, VL або CDR зв'язується з антигеном, тобто являє собою фрагмент, що зв'язує антиген, або, наприклад, частина підрозділу CH зв'язує та/або активує, наприклад, рецептор Fc та/або комплемент. Термін «гіперваріабельна ділянка» звичайно стосується гіперваріабельних ділянок за Кабатом, як описано у Sequences of Proteins of immunological Interest, US Department of Health and Human Services (1991), eds. Kabat et al. Також можна характеризувати сайт зв'язування антигену з посиланням на гіперваріабельні петлі, як описано у Чотхія (див., наприклад, Chothia, et al. (1987; J. Mol. Biol. 227:799-817); та Tomlinson et al. (1995) EMBO J. 14: 4628-4638). Іншим стандартом є визначення AbM, яке використовується у програмному комплексі моделювання антитіл Oxford Molecular's AbM. Див., наприклад, Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains y: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). Варіанти, описані відносно гіперваріабельних ділянок Кабата, можна інакше втілити за допомогою подібним чином описаних відносин у гіперваріабельних петлях Чотхія або визначених за AbM петлях.

Послідовність генів антитіл після збірки та соматичної мутації сильно змінюється, і вважається, що ці змінені гени кодують 10^{10} різних молекул антитіл (Immunoglobulin Genes, 2nd ed., eds. Jonio et al., Academic Press, San Diego, CA, 1995). Відповідно, імунна система постачає розмаїття імуноглобулінів. Термін «розмаїття» стосується принаймні однієї послідовності нуклеотидів, яка повністю або частково походить від принаймні однієї послідовності, що кодує принаймні один імуноглобулін. Послідовності можна створювати переаранжуванням *in vivo* сегментів V, D та J важких ланцюгів і сегментів V та J легких ланцюгів. Або ж можна створювати послідовності з клітини у відповідь на переаранжування, наприклад, на стимуляцію *in vitro*. В інший спосіб послідовності можна повністю або частково одержувати сплайсингом ДНК, синтезом нуклеотидів, мутагенезом та іншими прийомами (див., наприклад, U.S. Patent 5,565,332). Розмаїття може включати лише одну послідовність або множину послідовностей, включаючи генетично різні.

Також передбачається, що націлена на CD33 сполука згідно з винаходом може виконувати

додаткову функцію, крім зв'язування молекули CD33 на поверхні цільової клітини та CD3 на поверхні Т-клітини. У цьому форматі це є багатофункціональна сполука, яка зв'язує молекулу CD33 на поверхні цільової клітини, стимулює цитотоксичну активність Т-клітини за рахунок зв'язування CD3, а також виконує додаткову функцію, наприклад, в якості цілком функціонального Fc константного домену активує залежну від антитіла клітинну цитотоксичність шляхом задіяння ефektorних клітин, як от клітини NK, доменів продовження періоду напіврозпаду, як от домен зв'язування альбуміну або модифікований Fc константний домен, який позбавлений залежної від антитіла клітинної цитотоксичності, але збільшує молекулярну масу сполуки, діє на маркер (флуоресцентний тощо), на лікувальний засіб (наприклад, проти токсину або радіонукліду), подовжує період напіврозпаду сироватки тощо.

Термін «епітоп» стосується сайту на антигені, з яким специфічно зв'язується домен зв'язування, наприклад, антитіло або імуноглобулін, або похідне чи фрагмент антитіла або імуноглобуліну. «Епітоп» належить до антигену, й тому у цьому описі іноді називається також «антигенною структурою» або «антигенною детермінантою». Відтак, домен зв'язування є «сайтом взаємодії з антигеном». Таке зв'язування/взаємодія розуміється як «специфічне розпізнавання». В одному пикладі зазначений домен зв'язування, який (специфічно) зв'язується/взаємодіє з даним цільовим епітопом CD33 на поверхні молекули цільової клітини або з CD3, являє собою антитіло або імуноглобулін, а зазначений домен зв'язування являє собою VH та/або VL ділянку антитіла або імуноглобуліну.

«Епітопи» можуть утворюватися як суміжними, так і несуміжними амінокислотами, які суміщуються при третинному укладанні білка. «Лінійним» є епітоп, в якому розпізнавальний епітоп складається з первинної послідовності. Лінійний епітоп звичайно містить принаймні 3 або принаймні 4, частіше принаймні 5 або принаймні 6 або принаймні 7, наприклад, від біля 8 до біля 10 амінокислот в унікальній послідовності.

У «конформаційному епітопі», на відміну від лінійного, первинна послідовність амінокислот, що утворюють епітоп, не є єдиним визначальним компонентом розпізнаного епітопу (наприклад, епітопу, в якому первинна послідовність амінокислот не обов'язково розпізнається доменом зв'язування). Зазвичай конформаційний епітоп містить більшу кількість амінокислот, ніж лінійний. При розпізнаванні конформаційних епітопів домен зв'язування розпізнає трьохвимірну структуру антигену, краще пептид або білок чи їх фрагмент (у цьому винаході антиген для одного з доменів зв'язування знаходиться усередині молекули на поверхні цільової клітини). Наприклад, коли молекула білка укладається у трьохвимірну структуру, певні амінокислоти та/або поліпептидний кістяк, що утворюють конформаційний епітоп, суміщуються між собою, що уможливорює для антитіла розпізнавання епітопу. Методи визначення конформації епітопів включають, зокрема, рентгенокристалографію, двовірну ядерну магнітно-резонансну спектроскопію (2D-NMR) і сайт-специфічне мічення спіну та електронний парамагнітний резонанс (EPR). Більш того, у наведених прикладах описується ще один спосіб характеризувати даний домен зв'язування через зв'язування, яке включає перевірку, чи зв'язується даний домен з одним або кількома епітопними кластерами даного білка, зокрема, з молекулою на поверхні цільової клітини.

Термін «епітопний кластер» тут означає сукупність епітопів, що знаходяться в одному суміжному відрізку антигену. Епітопний кластер може містити один, два або більше епітопів. Поняття епітопного кластеру також використується для характеризувати молекул, що зв'язують, згідно з винаходом.

Терміни «(здатний) зв'язуватися з», «специфічно розпізнає», «націлений на» та «реагує з» згідно з цим винаходом означають, що домен зв'язування здатний специфічно взаємодіяти з однією або більше, краще з принаймні двома, ще краще з принаймні трьома, а найкраще з принаймні чотирма амінокислотами епітопу.

Терміни «специфічна взаємодія», «специфічне зв'язування» або «специфічно зв'язує» тут означають, що домен зв'язування виявляє значну спорідненість до конкретного білка або антигену, і, як правило, не виявляє помітної реакційної здатності до інших білків або антигенів, крім CD33 або CD3. «Значна спорідненість» означає зв'язування із спорідненістю біля 10^{-6} M (KD) або вище. Зв'язування бажано вважається специфічним, коли зв'язувальна спорідненість становить біля 10^{-12} - 10^{-8} M, 10^{-12} - 10^{-9} M, 10^{-12} - 10^{-10} M, 10^{-11} - 10^{-8} M, найкраще від біля 10^{-11} до 10^{-9} M. Чи специфічно реагує або зв'язується з ціллю той чи інший домен зв'язування, легко перевірити, зокрема, порівнюючи реакцію зазначеного домену зв'язування з цільовим білком чи антигеном та реакцію зазначеного домену зв'язування з іншими білками чи антигенами, крім CD33 або CD3. Бажано, щоб домен зв'язування згідно з винаходом по суті не зв'язувався або не був здатний зв'язуватися з іншими білками чи антигенами, крім CD33 або CD3 (тобто перший домен зв'язування не здатний зв'язувати інші білки, ніж CD33, а другий домен зв'язування не

здатний зв'язувати інші білки, ніж CD3).

Термін «по суті не зв'язує», «не здатний зв'язувати» означає, що домен зв'язування згідно з цим винаходом не зв'язує інші білки чи антигени, крім CD33 або CD3, тобто не виявляє реакційної спроможності більше за 30%, краще більше за 20%, ще краще більше за 10%, зокрема, не більше за 9%, 8%, 7%, 6% або 5% з іншими білками чи антигенами, крім CD33 або CD3, причому зв'язування з CD33 або CD3, відповідно, встановлюється на рівні 100%.

Вважається, що специфічне зв'язування здійснюється специфічними фрагментами у послідовностях амінокислот домену зв'язування та антигену. Отже, зв'язування досягається внаслідок їх первинної, вторинної та/або третинної структури, а також внаслідок вторинних модифікацій зазначених структур. Специфічна взаємодія сайту взаємодії з антигеном та її специфічного антигену може привести до простого зв'язування зазначеного сайту з антигеном. Більш того, специфічна взаємодія сайту взаємодії з антигеном та її специфічного антигену може мати інший або бічний наслідок – ініціацію сигналу, наприклад, завдяки індукції зміни у конформації антигену, олігомеризації антигену тощо.

Білки (включаючи їх фрагменти, бажано біологічно активні фрагменти, та пептиди, звичайно такі, що мають менше 30 амінокислот) містять одну або кілька амінокислот, зв'язаних між собою ковалентним пептидним зв'язком (в результаті чого створюється ланцюг амінокислот). Термін «поліпептид» тут означає групу молекул, які складаються з більше ніж 30 амінокислот. Поліпептиди можуть далі утворювати мультимери, як от димери, тримери та вищі олігомери, тобто такі, що складаються з більш ніж однієї поліпептидної молекули. Поліпептидні молекули, що утворюють такі димери, тримери тощо, можуть бути тотожні або різні. Відповідні вищі структури таких мультимерів називаються, відповідно, гомо- або гетеродимерами тощо. Прикладом гетеродимеру є молекула антитіла, яка у природному стані складається з двох тотожних легких поліпептидних ланцюгів та двох тотожних важких поліпептидних ланцюгів. Терміни «поліпептид» та «білок» також стосуються природно модифікованих поліпептидів/білків, де модифікація відбувається шляхом, наприклад, посттрансляційної модифікації, як от глікозилювання, ацетилювання, фосфорилювання тощо. «Поліпептидом» у цьому описі може також бути хімічно модифікований, наприклад, оброблений поліетиленгліколем, поліпептид. Такі модифікації добре відомі фахівцям.

«Ізольованою» націлена на CD33 сполука у цьому описі називається, коли вона ідентифікована, відокремлена та/або виділена з компоненту її продукційного середовища. Бажано, щоб ізольована сполука була вільна від будь-яких зв'язків з усіма іншими компонентами її продукційного середовища. Забруднюючі компоненти продукційного середовища, зокрема, ті, що походять від рекомбінантних трансфектованих клітин, як правило, заважають при діагностичному або терапевтичному застосуванні поліпептиду; це можуть бути ферменти, гормони та інші білкові чи небілкові розчинені речовини. У кращих варіантах здійснення винаходу сполуку очищують (1) до ступеню, достатнього, щоб одержати принаймні 15 залишків N-кінцевої або внутрішньої послідовності амінокислот за допомогою spinning cup секвенатора, або (2) до однорідності методом SDS-PAGE (електрофорез у поліамідному гелі з доданням додецилсульфату натрію) у відновлювальних або невідновлювальних умовах з використанням фарбника Кумассі, а краще забарвленням сріблом. Звичайно, однак, ізольовану сполуку піддають принаймні одній стадії очистки.

Описані тут модифікації послідовності амінокислот націленої на CD33 сполуки детально розглядаються. Наприклад, може виявитися бажаним поліпшити спорідненість зв'язування та/або інші біологічні властивості сполуки. Варіанти послідовностей амінокислот націленої на CD33 сполуки готують введенням відповідних нуклеотидних змін до нуклеїнових кислот сполуки або синтезом пептидів.

До таких модифікацій належать, наприклад, виключення, та/або додання, та/або заміна залишків усередині послідовностей амінокислот сполуки. Будь-яка комбінація виключення, введення та заміни спрямована на одержання кінцевого конструкту за умови, що кінцевий конструкт посідає потрібні характеристики. Зміни амінокислот можуть також змінювати посттрансляційні процеси у сполуці, наприклад, змінювати чисельність або положення сайтів глікозилювання. Бажано можна змінювати 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислот у гіперваріабельній ділянці, а у каркасних ділянках припустима зміна 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 25 амінокислот. Заміни краще виконувати консервативно, як описується далі. На додаток або замість того можна вставити або видалити 1, 2, 3, 4, 5 або 6 амінокислот у кожній гіперваріабельній ділянці (звичайно, у залежності від їх довжини), а у кожній каркасній ділянці припустимо вставити або видалити 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 25 амінокислот.

Корисним методом ідентифікації певних залишків або ділянок у націленій на CD33 сполуці є

бажані локації для мутагенезу, так званого «аланін-скануючого мутагенезу», як описано у Cunningham and Wells in Science, 244: 1081-1085 (1989). За цим методом ідентифікують залишок або групу залишків (наприклад, заряджені залишки, як от arg, asp, his, lys та glu) й замінюють їх на нейтральні або негативно заряджені амінокислоти (найкраще аланін або поліаланін), щоб вплинути на взаємодію амінокислот з епітопом.

Далі ті локації амінокислот, які виявляють функціональну чутливість до замін, очищують шляхом введення подальших або інших варіантів до сайтів замін або для цих сайтів. Отже, хоча сайт для здійснення варіації амінокислот визначають заздалегідь, завдавати характер мутації як такий не обов'язково. Наприклад, для аналізу виконання мутації на даному сайті виконують аланін-сканування або випадковий мутагенез у цільовому кодоні або ділянці, а одержані варіанти експресії сполуки піддають скринінгу на одержання потрібної активності.

Вставки до послідовностей амінокислот краще являють собою злиття аміно- та/або вуглецевих кінців довжиною від 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 залишків до поліпептидів, що містять сотню або більше залишків, а також вставки досередини послідовностей одиночних або багаточленних залишків амінокислот. Варіантом вставки до націленої на CD33 сполуки може бути злиття ферменту N- або C-кінця або злиття з поліпептидом, яке подовжує період напіврозпаду антитіла.

Іншим видом варіанту є заміна амінокислот. У таких варіантах краще замінюються принаймні 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотних залишків на інші залишки. Найбільший інтерес для замінного мутагенезу становлять гіперваріабельні ділянки важкого та/або легкого ланцюга, зокрема, гіперваріабельні регіони, але можна розглядати також каркасні ділянки важкого та/або легкого ланцюга.

Наприклад, якщо гіперваріабельна послідовність перевищує 6 амінокислот, передбачається заміна однієї, двох або трьох із цих амінокислот. Подібним чином, якщо гіперваріабельна послідовність перевищує 15 амінокислот, передбачається заміна однієї, двох, трьох, чотирьох, п'ятих або шістьох із цих амінокислот.

Як правило, якщо відбувається заміна амінокислот в одній, або більше, або всіх гіперваріабельних ділянках важкого та/або легкого ланцюга, краще, щоб утворена «замінена» послідовність була принаймні на 60%, краще на 65%, ще краще на 70%, зокрема, на 75%, а найкраще на 80% тотожня до «первинної» гіперваріабельної послідовності. Наприклад, гіперваріабельна послідовність із 5 амінокислот краще має бути на 80% тотожня до заміненої послідовності, щоб можна було замінити принаймні одну амінокислоту. Відповідно націлена на CD33 сполука може мати різні рівні тотожності до своїх замінених послідовностей, наприклад, CDRL1 може мати тотожність 80%, а CDRL3 - 90%.

Заміни (або підстановки) краще виконуються консервативно. Однак припустима будь-яка заміна (у тому числі неконсервативна заміна або одна чи більше із «зразкових замін», наведених у табл.1 далі) за умови, що націлена на CD33 сполука зберігає свою здатність зв'язуватися з CD33 через перший домен зв'язування та з CD3-епсилон через другий домен зв'язування, та/або її гіперваріабельні ділянки є тотожні до «первинних» гіперваріабельних послідовностей (принаймні на 60%, краще на 65%, ще краще на 70%, зокрема, на 75%, а найкраще на 80%).

Консервативні заміни наведені у табл.1 нижче під заголовком «рекомендовані заміни». Якщо такі заміни приводять до зміни біологічної активності, можна впровадити більш суттєві зміни, озаглавлені у табл.1 «зразкові заміни», як описано далі при розгляді класів амінокислот, і одержані продукти просіяти на потрібну характеристику.

Таблиця 1

Заміни амінокислот

Первинна	Зразкові заміни	Рекомендовані заміни
Ala (A)	val, leu, ile	val
Arg (R)	lys, gln, asn	lys
Asn (N)	gln, his, asp, lys, arg	gln
Asp (D)	glu, asn	glu
Cys (C)	ser, ala	ser
Gln (Q)	asn, glu	asn
Glu (E)	asp, gln	asp
Gly (G)	ala	ala
His (H)	asn, gln, lys, arg	arg
Ile (I)	leu, val, met, ala, phe	leu

Таблиця 1 (продовження)

Первинна	Зразкові заміни	Рекомендовані заміни
Leu (L)	norleucine, ile, val, met, ala	ile
Lys (K)	arg, gln, asn	arg
Met (M)	leu, phe, ile	leu
Phe (F)	leu, val, ile, ala, tyr	tyr
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr, phe	tyr
Tyr (Y)	trp, phe, thr, ser	phe
Val (V)	ile, leu, met, phe, ala	leu

Суттєві модифікації біологічних властивостей націленої на CD33 сполуки, що описані тут, впроваджуються шляхом відбору заміни, які значно розрізняються за своєю дією на підтримання (а) структури поліпептидного кістяку у зоні заміни, наприклад, у вигляді аркушевої або спіральної конформації, (b) заряду або гідрофобності молекули на цільовому сайті або (c) обсягу бічного ланцюга. Природні залишки поділяються на групи за спільними властивостями бічного ланцюга: (1) гідрофобні: норлейцин, met, ala, val, leu, ile; (2) нейтральні гідрофільні: cys, ser, thr; (3) кислотні: asp, glu; (4) лужні: asn, gin, his, lys, arg; (5) залишки, що впливають на орієнтацію ланцюга: gly, pro; (6) ароматичні: trp, tyr, phe.

Неконсервативні заміни означають обмін представника одного з цих класів на інший клас. Будь-який цистеїновий залишок, який не бере участі у підтриманні правильної конформації націленої на CD33 сполуки, може бути заміщений, як правило, серином, щоб поліпшити окислювальну стабільність молекули та попередити неприпустиме поперечне зшивання. Навпаки, до сполуки можна додати цистеїновий зв'язок, якщо сполука є антитілом, щоб поліпшити її стабільність (особливо якщо вона являє собою фрагмент антитіла, як от фрагмент Fv).

Найкращий варіант заміни полягає у заміні одного або кількох залишків гіперваріабельної ділянки батьківського антитіла (наприклад, гуманізованого або людського антитіла). Як правило, одержані варіанти, обрані для подальшої обробки, мають поліпшені біологічні властивості у порівнянні з батьківським антитілом, від якого вони походять. Зручний шлях одержання таких замінних варіантів полягає у афінному визріванні за участі фагового дисплею. Коротко, кілька сайтів гіперваріабельних ділянок (анаприклад, 6-7 сайтів) піддають мутації, щоб здійснити всі можливі заміни амінокислот на кожному сайті. Одержані таким чином варіанти антитіла відтворюють в одновалентний спосіб з філаментних часток фагу як злиття з продуктом гену III M13, упакованим до кожної частки. Одержані методом фагового дисплею варіанти потім піддають скринінгу на біологічну активність (наприклад, спорідненість зв'язування), як описано тут. Щоб визначити сайти гіперваріабельної ділянки для модифікації, можна виконати аланін-скануючий мутагенез, виявляючи ті залишки на гіперваріабельній ділянці, які відіграють значну роль у зв'язуванні антигену. На додаток або замість того може виявитися доцільним аналіз кристалічної структури комплексу антиген-антитіло для виявлення точок контакту між доменами зв'язування і, наприклад, людськими CD33 або CD3. Такі контактні залишки та їх суміжні залишки є кандидатами на заміщення описаними вище способами. Коли такі варіанти вироблені, їх сукупність піддають скринінгу, як описано тут, й антитіла з найліпшими властивостями в одній або кількох відповідних пробах можуть бути відібрані для подальшої обробки.

Розглянемо інші модифікації націленої на CD33 сполуки. Наприклад, націлену на CD33 сполуку можна зшити з одним або кількома небілковими полімерами, наприклад, поліетиленгліколем, поліпропиленгліколем, поліоксисиланами або співполімерами поліетиленгліколю та поліпропиленгліколю. Також націлену на CD33 сполуку можна замкнути до мікрокапсул, одержаних, наприклад, шляхом коацервації або полімеризації на кордоні фаз (наприклад, мікрокапсули гідроксиметилцелюлози або желатину та мікрокапсули полі(метилметакрилату) відповідно), до колоїдних систем доставки лікарського засобу (наприклад, ліпосоми, альбумінові мікросфери, мікроемульсії, наночастки та нанокapsули) або до макроемульсій. Такі прийоми описані у Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Oslo, A., Ed., (1980).

Описана тут націлена на CD33 сполука може також мати форму імуноліпосоми. «Ліпосома»

- це невеличка везикула, що складається з різних ліпідів, фосфоліпідів та/або поверхнево активних речовин, придатна для доставки лікарського засобу ссавцеві. Компоненти ліпосоми звичайно утворюють двохшарову структуру, подібну до ліпідної структури біологічних мембран. Ліпосоми, що містять сполуку, одержують відомими фахівцям способами, такими, як описані у
 5 Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985); Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980); патентах США 4,485,045 й 4,544,545 та у W0 97/38731, опублікованій 23 жовтня 1997 р. Ліпосоми з подовженим часом циркуляції описані у патенті США 5,013, 556. Особливо корисні ліпосоми можна одержувати методом випарювання у зворотній фазі ліпідної композиції, яка містить фосфатідилхолін, холестерин та фосфатидилетаноламін, дериватизований
 10 поліетиленгліколем (PEG-PE). Ліпосоми екструдують крізь фільтри з певним розміром пор, одержуючи частки потрібного діаметру. Фрагменти Fab' антитіла за цим винаходом можна кон'югувати з ліпосомами, як описано у Martin et al. J. Biol. Chem. 257: 286-288 (1982), через реакцію взаємообміну з дісульфідом. За бажанням усередині ліпосоми може міститися хіміотерапевтичний засіб (див. Gabizon et al. J. National Cancer Inst. 81 (19) 1484 (1989)).

15 Із застосуванням рекомбінантних методів націлену на CD33 сполуку можна одержувати внутрішньоклітинно, у периплазматичному просторі, або шляхом прямої секреції до середовища. Якщо конструкт антитіла виробляють внутрішньоклітинно, на першій стадії частки уламків, як клітин-хазяїв, так і зруйновані фрагменти, видаляють, наприклад, на центрифугі або ультрафільтрі. Carter et al., Bio/Technology 10: 163-167 (1992) описують технологію ізолювання
 20 антитіл, що секретуються до периплазматичного простору E. coli.

Націлену на CD33 сполуку, одержану з клітин, можна очищувати, наприклад, хроматографією на гідроксилапатиті, гель-електрофорезом, діалізом та афінною хроматографією; остання є найкращим способом очистки.

Націлені на CD33 сполуки, описані тут, можуть випускатися у формі гібридного білка, що
 25 містить принаймні два домени зв'язування, з пептидними лінкерами (спейсерними пептидами) або без них. Придатні пептидні лінкери описані у патентах США 4,751,180 та 4,935,233 або у W0 88/09344.

Інший спосіб одержання націлених на CD33 сполук, описаних тут, у формі похідних конструктору олігомерного антитіла, пов'язаний із застосуванням лейцинової застібки. Домени
 30 лейцинової застібки – це пептиди, що сприяють олігомеризації білків, до яких вони входять. Лейцинові застібки спочатку були виявлені у кількох білках, що зв'язуються з ДНК (Landschulz et al., 1988, Science 240:1759), а пізніше у багатьох різних білках. До відомих лейцинових застібок належать природні пептиди та їх похідні, що здійснюють димеризацію або тримеризацію. Приклади доменів лейцинових застібок, придатних для одержання розчинних олігомерних
 35 білків, наведені у заявці PCT WO 94/10308, а лейцинова застібка, одержана з легеневого білку сурфактанту D (SPD), описана у статті Норре et al., 1994, FEBS Letters 344:191, яка включена до цього опису як довідковий матеріал. Застосування модифікованої лейцинової застібки, яка дозволяє стати тримеризацію злитого з нею гетерологічного білка, описане у Fanslow et al., 1994, Semin. Immunol. 6:267-78. За одним підходом, рекомбінантні гібридні білки, що містять
 40 фрагмент або похідне антитіла проти CD33 та CD3, злиті з пептидом лейцинової застібки, експресуються у відповідних клітинах-хазяях, а фрагменти або похідні розчинних олігомерних антитіл проти CD33 та CD3 виділяють із супернатанту культури.

Ковалентні модифікації білків, що зв'язують антигени, входять до обсягу винаходу й виконуються, як правило, але не завжди, після трансляції. Наприклад, кілька типів ковалентних
 45 модифікацій білка, що зв'язує антиген, вводять до молекули шляхом реакції специфічних амінокислотних залишків білка, що зв'язує антиген, з органічним дериватизуючим засобом, здатним реагувати з обраними бічними ланцюгами залишків на N- або C-кінці.

Цистеїнільні залишки найчастіше реагують з α -галоацетатами (та відповідними амінами), наприклад, хлороцтовою кислотою або хлорацетамідом, з одержанням похідних
 50 карбоксиметилу або карбоксиамідометилу. Цистеїнільні залишки дериватизують реакцією з бромтрифторацетоном, α -бром- β -(5-імідозоїл)пропіоновою кислотою, пропіоновою кислотою, хлорацетилфосфатом, N-алкілмалеїмідами, 3-нітро-2-піриділдісульфідом, метил-2-піриділдісульфідом, p-хлормеркурібензоатом, 2-хлормеркурі-4-нітрофенолом або хлор-7-нітробензо-2-окса-1,3-діазолом.

Гістидильні залишки дериватизують реакцією з діетилпірокарбонатом при pH 5.5-7.0, оскільки ця речовина є відносно специфічною до бічних ланцюгів гістидилу. Припустима також
 55 реакція з пара-бромфенацілбромідом, яку краще проводять в 0.1M розчині какоділату натрію при pH 6.0.

Лізинильні та аміно-термінальні залишки реагують з ангідридами бурштинової або інших
 60 карбонових кислот. Дериватизація з такими речовинами надає протилежного знаку зарядові

лізинільних залишків. Придатними для дериватизації залишків, що містять альфа-аміни, є також імідоєфіри, як от метилпіколінімідат; піридоксальфосфат; хлорборгідрид; піридоксаль; тринітробензолсульфонова кислота; О-метилізосечовина; 2,4-пентандіон; можлива також каналізована трансаміназою реакція з гліюксилатом.

5 Аргінільні залишки модифікують реакцією з одним або кількома звичайними реагентами, до яких належать фенілглюксаль, 2,3-бутандіон, 1,2-циклогександіон та нінгідрин. Для дериватизації аргінінових залишків реакцію треба вести у лужних умовах завдяки високій рК_a функціональної групи гуанідину. Більш того, ці речовини можуть реагувати як з групами лізину, так і з аміногрупами аргініну-епсилон.

10 Специфічну модифікацію тирозільних залишків можна здійснювати, звертаючи особливу увагу на введення спектральних міток до тирозільних залишків, шляхом реакції з ароматичними сполуками діафонію або з тетранітрометаном. Найчастіше N-ацетилімідизол та тетранітрометан використовують для одержання О-ацетилотирозільних сполук та 3-нітропохідних відповідно. Тирозільні залишки йодують ізотопами ¹²⁵I або ¹³¹I для одержання мічених білків, що
15 використовуються у радіоімунному аналізі, причому придатним є описаний вище спосіб з хлораміном Т.

Карбоксильні бічні групи (аспартіл або глутаміл) вибірково модифікують реакцією з карбодіімідами (R'-N=C=N-R'), де R та R' можуть бути різними алкільними групами, як от 1-циклогексил-3-(2-морфолініл-4-етил)карбодіімід або 1-етил-3-(4-азоніа-4,4-діметилпентил)карбодіімід. Більш того, аспартільні та глутамільні залишки перетворюють на аспарагінільні та глутамінільні залишки реакцією з іонами амонію.

Дериватизація біфункціональними реагентами є корисною для зшивання білків, що зв'язують антигени, з нерозчинною у воді опорною матрицею або поверхнею для застосування у різноманітних способах. Поширеними зшивальними агентами є, наприклад, 1,1-біс(діазаоацетил)-2-фенілетан, глутаральдегід, ефіри N-гідроксисукциніміду, наприклад, ефіри з 4-азідосаліциловою кислотою, гомобіфункціональні імідоєфіри, у тому числі ефіри дісукциніліміду, як от 3,3'-дітіобіс(сукциніміділпропіонат) та біфункціональні малеїміди, як от біс-N-малеїмід-1,8-октан. Такі дериватизуючі агенти, як метил-3-[(p-азідофеніл)тіо]пропіоїмідат, дають фотоактивовані проміжні сполуки, здатні утворювати з'єднання у присутності світла. Або
ж для іммобілізації білка використовують нерозчинні у воді реактивні матриці, наприклад, активовані ціаногенбромидом вуглеводні, та реактивні субстрати, описані у патентах США 3,969,287; 3,691,016; 4,195,128; 4,247,642; 4,229,537 та 4,330,440. Глутамінільні та аспарагінільні залишки часто деамідують до відповідних глутамільних та аспартільних залишків відповідно. Або ж ці залишки деамідують у слабо кислотних умовах. Обидві форми таких
залишків охоплюються обсягом цього винаходу.

Інші модифікації включають гідроксильовання проліну та лізину, фосфорилювання гідроксильних груп серильних або треонільних залишків, метилювання α-аміногруп бічних ланцюгів лізину, аргініну та гістидину (Т. Е. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, pp. 79-86), ацетилювання аміну N-кінця та амідування будь-якої карбоксильної групи C-кінця.

Інший вид ковалентної модифікації білка, що зв'язує антиген, входить до обсягу цього винаходу й полягає у зміні паттерну глікозилювання білка. Як відомо фахівцям, паттерни глікозилювання можуть залежати як від послідовності білка (наприклад, наявності або відсутності тих чи інших амінокислотних залишків для глікозилювання, про що йдеться далі), так і від клітини-хазяїна або організму, в якому виробляється білок. Далі розглядаються окремі паттерни експресії

Глікозилювання поліпептидів звичайно є або N-зв'язаним, або О-зв'язаним. N-зв'язування полягає у приєднанні вуглеводневої частини до бічного ланцюга аспарагінового залишка. Трьохпептидні послідовності аспарагін-Х-серин та аспарагін-Х-треонин, де Х – будь-яка амінокислота, крім проліну, слугують послідовностями розпізнання для ферментативного приєднання вуглеводневої частини до бічного ланцюга аспарагіну. Отже, присутність будь-якої з цих трьохпептидних послідовностей у поліпептиді утворює потенційний сайт глікозилювання. О-зв'язувальне глікозилювання – це приєднання одного з цукрів - N-ацетилгалактозаміну, галактози або кислоти – до гідроксамінокислоти, зазвичай серину або треоніну, хоча може використовуватися 5-гідроксипролін або 5-гідроксилізін.

Додання сайтів глікозилювання до білка, що зв'язує антиген, найчастіше здійснюють шляхом зміни послідовності амінокислот таким чином, щоб вона містила одну або кілька вищенаведених пептидних послідовностей (для N-зв'язаних сайтів глікозилювання). Ця зміна може також здійснюватися шляхом додання або заміни одного або кількох серинових або треонінових залишків до вихідної послідовності (для О-зв'язаних сайтів глікозилювання). Для зручності зміни

до послідовності амінокислот білка, що зв'язує антиген, краще вносять на рівні ДНК, зокрема, влаштовуючи мутації в кодуванні ДНК цільового поліпептиду на заздалегідь обраних базах так, щоб генерувати кодони, які потім транскрибуються до потрібних амінокислот.

Інший шлях для збільшення чисельності вуглеводневих частин у білку, що зв'язує антиген, полягає в хімічному або ферментативному прив'язуванні глікозидів до білка. Ці методи вигідні тим, що не потребують вироблення білка у клітині-хазяїні, здатній до N- та O-зв'язаного глікозилювання. У залежності від застосованого способу приєднання цукор (цукри) може прив'язуватися до (a) аргініну та гістидину, (b) вільних карбоксильних груп, (c) вільних сульфгідрильних груп, як от цистеїн, (d) вільних гідроксильних груп, як от серин, треонин або гідроксипролін, (e) ароматичних залишків, наприклад, фенілаланіну, тирозину або триптофану, або (f) амідної групи глутаміну. Ці способи описані у заявці WO 87/05330, опублікованій 11 вересня 1987 р., та у Arlin and Wriston, 1981, CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306.

Видалення вуглеводневих частин з вихідного білка, що зв'язує антиген, може здійснюватися хімічним або ферментативним шляхом. Для хімічного деглікозилювання білок треба піддати дії трифторметансульфонової кислоти або еквівалентної сполуки. Така обробка приводить до розщеплення майже всіх цукрів, крім зв'язуючого цукру (N-ацетилглюкозамін або N-ацетилгалактозамін), а поліпептид при цьому лишається незайманим. Хімічне деглікозилювання описане у Hakimuddin et al., 1987, Arch. Biochem. Biophys. 259:52 та у Edge et al., 1981, Anal. Biochem. 118:131. Ферментативне розщеплення вуглеводневих частин на поліпептидах досягається застосуванням різноманітних ендо- та екзо-глікозидаз, як описано у Thotakura et al., 1987, Meth. Enzymol. 138:350. Глікозилювання на потенційних сайтах глікозилювання можна запобігти за допомогою сполуки тунікаміцин, описаної у Duskin et al., 1982, J. Biol. Chem. 257:3105. Тунікаміцин блокує утворення протеїн-N-глікозидних зв'язків.

Наступний вид ковалентної модифікації білка, що зв'язує антиген, являє собою прив'язування білка, що зв'язує антиген, до різних небілкових полімерів, зокрема, до різних поліолів, як от поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь або поліоксисилілен, як наведено у патентах США 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192 або 4,179,337. Крім того, як відомо фахівцям, можна робити заміщення амінокислот у різних позиціях усередині білка, що зв'язує антиген, аби полегшити додання полімерів, як от поліетиленгліколь.

У деяких варіантах здійснення винаходу ковалентна модифікація білка, що зв'язує антиген, включає додання однієї або кількох міток.

Тепмін «група що мітить» означає будь-яку мітку, яка піддається виявленню. До придатних груп що мітять належать, зокрема, наступні: радіоізотопи або радіонукліди (наприклад, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), флуоресцентні групи (наприклад, флуоросцеїнізотіоцінат (FITC), родамін, лантанидні люмінофори), ферментні групи (наприклад, пероксидаза хрину, β -галактозидаза, люцифераза, лужна фосфатаза), хемолюмінісцентні групи, біотинильні групи або попередньо визначені поліпептидні епітопи, що розпізнаються вторинним репортерами (наприклад, парними послідовностями лейцинових застібок, сайтами зв'язування для вторинних антитіл, доменами зв'язування металів, мітками епітопів). У деяких варіантах група що мітить приєднується до білка, що зв'язує антиген, через спейсерні ніжки різної довжини, щоб зменшити потенційні стеричні перепони. Фахівцям відомі різні способи мічення білків, які можуть бути застосовані у цьому винаході.

У цілому мітки розпадаються на ряд класів у залежності від того, у якій пробі вони мають виявлятися: а) ізотопні мітки, які можуть бути радіоактивними або важкими ізотопами; b) магнітні мітки (наприклад, магнітні частки); c) окислювально-відновлювальні активні групи; d) оптичні фарбники; ферментні мітки (наприклад, пероксидаза хрину, β -галактозидаза, люцифераза, лужна фосфатаза), e) біотинильні групи та f) попередньо визначені поліпептидні епітопи, що розпізнаються вторинним репортером (наприклад, парними послідовностями лейцинових застібок, сайтами зв'язування для вторинних антитіл, доменами зв'язування металів, мітками епітопів тощо). У деяких варіантах група міток приєднується до білка, що зв'язує антиген, через спейсерні ніжки різної довжини, щоб зменшити потенційні стеричні перепони. Фахівцям відомі різні способи мічення білків, які можуть бути застосовані у цьому винаході.

До специфічних міток належать оптичні фарбники, у тому числі хромофори, фосфори та флуорофори, причому останні виявляють специфічність у багатьох випадках. Флуорофори можуть бути молекулами флуорофору «малого розміру» або білковими молекулами флуорофору.

«Флуоресцентною міткою» може бути будь-яка молекула, яка може бути виявлена завдяки притаманним їй флуоресцентним властивостям. До флуоресцентних міток належать, серед інших, флуоросцеїн, родамін, тетраметилродамін, еозин, еритрозин, кумарин, метилкумарини, пірен, малахітовий зелений, стильбен, фарбники Lucifer Yellow, Cascade BlueJ, Texas Red,

IAEDANS, EDANS, BODIPY FL, LC Red 640, Cy 5, Cy 5.5, LC Red 705, Oregon green, фарбники Alexa-Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 430, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680), Cascade Blue, Cascade Yellow та R-фікоеритрин (PE) (фірми Molecular Probes, Eugene, OR), FITC, родамін та Texas Red (фірми Pierce, Rockford, IL), Cy5, Cy5.5, Cy7 (фірми Amersham Life Science, Pittsburgh, PA). Придатні оптичні фарбники, у тому числі флуорофори, описані у довіднику Molecular Probes Handbook by Richard P. Haugland, який включено до цього опису як довідковий матеріал.

До придатних білкових флуоресцентних міток належать, зокрема, зелений флуоресцентний білок(GFP), що містять види Renilla, Ptilosarcus або Aequorea (Chalfie et al., 1994, Science 263:802-805), підсилений зелений флуоресцентний білок EGFP (Clontech Laboratories, Inc., Genbank Accession Number U55762), синій флуоресцентний білок (BFP, Quantum Biotechnologies, Inc. 1801 de Maisonneuve Blvd. West, 8th Floor, Montreal, Quebec, Canada H3N 1J9; Stauber, 1998, Biotechniques 24:462-471; Heim et al., 1996, Curr. Biol. 6:178-182), підсилений жовтий флуоресцентний білок (EYFP, Clontech Laboratories, Inc.), люцифераза (Ichiki et al., 1993, J. Immunol. 150:5408-5417), β галактозидаза (Nolan et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:2603-2607) та Renilla (WO92/15673, WO95/07463, WO98/14605, WO98/26277, WO99/49019, патенти США 5292658, 5418155, 5683888, 5741668, 5777079, 5804387, 5874304, 5876995, 5925558). Усі вищенаведені джерела включені до цього опису як довідковий матеріал.

Описана тут націлена на CD33 сполука може також містити додаткові домени, які, наприклад, сприяють виділенню молекули або стосуються адаптованого фармакокінетичного профілю молекули.

Домени, що сприяють виділенню конструкту антитіла, можуть бути обрані з пептидних ярличків або вторинно введених груп, які можуть бути захоплені у процесі виділення, наприклад, в ізоляційній колонії. Серед варіантів таких додаткових доменів можна навести, зокрема, пептидні ярлички, відомі як Мус (поліпептид, одержаний з гену с-мус), HAT (полігістидин), HA (гемаглютинин людського грипу), TAP (тандемна афінна очистка), GST (глутатіон-S-трансфераза), домен зв'язування хітину (CBD), білок, що зв'язує мальтозу (MBP), Flag-епітоп, Strep-пептидна афінна хроматографія та їх варіанти (наприклад, StrepII-tag) та His-tag (полігістидин). Всі описані тут конструкти антитіл, що характеризуються ідентифікованими гіперваріабельними ділянками, бажано включають домен His-tag, який у цілому відомий як повтор послідовних гістидинових залишків у послідовності амінокислот молекули, краще з шести гістидинових залишків.

Термін «епігенетичний фактор» у зв'язку з цим винаходом означає сполуку, здатну при введенні змінювати експресію гену або клітинний фенотип популяції клітини. Зрозуміло, що така зміна стосується однієї або кількох функціонально значущих модифікацій геному, які не зачіпають послідовності нуклеїнових кислот. Прикладами таких модифікацій є модифікація ДНК та модифікація гістонів, обидві з яких є важливі для регулювання експресії гену без зміни базової послідовності ДНК. Зокрема, як приклади епігенетичних факторів, придатних для комбінованої терапії згідно з винаходом, можна навести групу, яка складається з інгібіторів деацетилази гістонів (HDAC), інгібіторів ДНК-метилтрансферази (DNMT) I, гідроксисечовини, колонієстимулюючого фактору гранулоцитів (G-CSF), інгібіторів гістонметилтрансферази (HMT) та ATRA (повністю транс-ретиноевої кислоти).

Деацетилази гістонів – це клас ферментів (HDAC) які видаляють ацетильні групи з ϵ -N ацетиллізінамінокислоти гістонів. Деацетильований гістон тісніше обгортає ДНК, що негативно впливає на експресію генів у зоні обгорнутої ДНК. Відповідно, інгібітори HDAC протидіють ферментативному деацетилюванню гістону й дозволяють або поліпшують експресію тих генів, що знаходяться у зоні ацетильованого гістону. Як приклади інгібіторів HDAC у зв'язку з цим винаходом можна навести, зокрема, панобінонат, ворінонат, ромідепсин, N-ацетилдіналін, белінонат, гівінонат, ентинонат, моцетиностату EVP-0334, SRT501, CUDC-101, квзінонат, абексіностат, LAQ824 та вальпроєву кислоту.

ДНК-метилтрансфераза (DNMT) I – це фермент, який каталізує перенесення метильної групи до ДНК. Ступінь метилювання ДНК також є вирішальним для експресії генів. Як приклади інгібіторів HDAC у зв'язку з цим винаходом можна навести, зокрема, 5-азацитидин, децитабін, гідралазин, зебуларин, прокаїнамід, (-)-епігаллокатехін-3-галлат, MG98, RG108 та SGI-110.

Гістонметилтрансферази (HMT) – ферменти, які модифікують гістони, каталізуючи перенесення однієї, двох або трьох метильних груп до лізинових та аргінінових залишків гістопротейнів. Метилювання гістонів відіграє важливу біологічну роль, бо це є основна епігенетична модифікація хроматину, яка визначає експресію генів, стабільність геному, визрівання стовбурових клітин, розвиток та диференціювання клітин, імпринтинг генів, метилювання ДНК та мітоз клітин. Як приклади інгібіторів HMT у зв'язку з цим винаходом можна

навести, зокрема, інгібітор деметилази LSD1 (KDM1A) та хаєтоцин.

АТРА (повністю транс-ретиноева кислота) – це форма карбокислової кислоти вітаміну А, відома також як третиноїн.

Гідроксисечовина, відома також як гідроксикарбамід, використовується як лікарський засіб проти новоутворень. Цій сполуці приписується скорочення вироблення деоксирібонуклеотидів за рахунок інгібування ферменту рибонуклеотидредуктази.

Колонієстимулюючий фактор гранулоцитів (G-CSF або GCSF), також відомий як колонієстимулюючий фактор гранулоцитів 3 (CSF 3), являє собою глікопротеїн, який стимулює кістковий мозок виробляти гранулоцити та стовбурові клітини й випускати їх до кровообігу. Функціонально це є цитокін та гормон, різновид колонієстимулюючого фактору, й виробляється багатьма різними тканинами. Фармацевтичні аналоги природного G-CSF називаються філграстим та ленограстим.

Термін «нуклеїнова кислота» добре знайомий фахівцям й охоплює ДНК (наприклад, кДНК) та РНК (наприклад, мРНК). Нуклеїнова кислота може мати подвійний ланцюг та одинарний ланцюг, може бути лінійною або круглою. Молекула зазначеної нуклеїнової кислоти краще знаходиться у векторі, який звичайно розміщений у клітині-хазяїні. Така клітина-хазяїн, наприклад, після трансформації або трансфекції з послідовністю нуклеїнових кислот, як описано тут, стає здатною до експресії націленої на CD33 сполуки. З цією метою молекулу нуклеїнової кислоти оперативно з'єднують з контрольними послідовностями.

Вектор – це молекула нуклеїнової кислоти, що слугує носієм для перенесення (стороннього) генетичного матеріалу до клітини. Термін «вектор» охоплює, зокрема, плазміди, віруси, косміди та штучні хромосоми. У цілому розроблені вектори стають джерелом реплікації, сайтом мультиклонування та вибиральним маркером. Сам вектор у цілому являє собою послідовність нуклеотидів, здебільшого послідовність ДНК, яка містить вставку (трансген) та більшу послідовність, що слугує «кістяком» вектору. Сучасні вектори можуть мати додаткові елементи, крім трансгенної вставки та кістяка: промотор, генетичний маркер, опір антибіотикам, ген-репортер, послідовність сортування білків, маркери очистки білків. Експресовані вектори (конструкти експресії) специфічно слугують для експресії трансгену у цільовій клітині й звичайно мають управляючі послідовності, наприклад, промоторну послідовність, яка запускає експресію трансгену. Введення вектору до цільової клітини звичайно називається «трансформацією» для бактерій, «трансфекцією» для еукаріотичних клітин, хоча введення вірусного вектору також називають «трансдукцією».

Термін «клітина-хазяїн» тут стосується клітини, до якої вводиться нуклеїнова кислота, що кодує описану тут націлену на CD33 сполуку, шляхом трансформації, трансфекції тощо. Зрозуміло, що такі терміни стосуються не лише конкретної цільової клітини, а й потенційного потомства такої клітини. Оскільки у наступних поколіннях можуть відбуватися різні зміни внаслідок мутацій або дії середовища, таке потомство може не бути цілком тотожним до батьківської клітини, але тим не менш воно охоплюється обсягом терміну, що застосовується тут.

Під терміном «експресія» тут розуміються будь-які етапи, що мають місце при виробленні описаної тут націленої на CD33 сполуки, у тому числі, зокрема, транскрипція, посттранскрипційна модифікація, трансляція, посттрансляційна модифікація та секреція.

Термін «управляючі послідовності» стосується послідовностей ДНК, необхідних для експресії оперативно пов'язаної кодуючої послідовності у конкретному організмі-хазяїні. Для прокаріотів придатні, наприклад, такі управляючі послідовності, як промотор, за бажанням послідовності-оператори та сайт зв'язування рибосом. Відомо, що еукаріотичні клітини використовують промотори, сигнали поліаденилювання та енхансери.

Нуклеїнова кислота «оперативно приєднується», коли її вводять у функціональні стосунки з іншою послідовністю нуклеїнових кислот. Наприклад, ДНК для передпослідовності або лідера секреції оперативно приєднана до ДНК поліпептиду, якщо вона має експресію у вигляді білка-попередника, що бере участь у секреції поліпептиду; промотор або енхансер оперативно приєднаний до кодуючої послідовності, якщо він впливає на транскрипцію послідовності; сайт зв'язування рибосоми оперативно приєднаний до кодуючої послідовності, якщо він розташований так, щоб сприяти трансляції. Як правило, «оперативно приєднані» послідовності ДНК є суміжними, а у випадку лідера секреції суміжні у фазі зчитування. Втім, енхансери не обов'язково мають бути суміжними. Приєднування здійснюється шляхом лігування на відповідному сайті рестрикції. Якщо таких сайтів не існує, використовують синтетичні олігонуклеотидні адаптери або лінкери за відомою практикою.

Терміни «клітина-хазяїн», «цільова клітина» та «клітина-реципієнт» охоплюють будь-яку окрему клітину або культуру клітин, які можуть стати або стали реципієнтами для векторів або

для введення молекул екзогенних нуклеїнових кислот, полінуклеотидів та/або білків. Також терміни охоплюють потомство поодинокі клітини, причому це потомство не обов'язково має бути тотожним (у сенсі морфології або геному повного комплексу ДНК) до початкової батьківської клітини внаслідок природної, випадкової або цілеспрямованої мутації. Клітини можуть бути прокаріотичними або еукаріотичними, включаючи, зокрема, бактерії, клітини дріжджів, тваринні клітини та клітини ссавців, наприклад, мишей, щурів, макак або людські клітини.

Придатними еукаріотичними клітинами-хазяями можуть бути клітини дріжджів, грибів, комах та ссавців.

Описану тут націлену на CD33 сполуку можна виробляти у бактеріях. Після експресії націлену на CD33 сполуку, краще конструкт антитіла, ізолюють з пасти клітин *E. coli* у розчинній фракції та можуть очищати, наприклад, афінною хроматографією та/або сортуванням. Кінцеву очистку можна виконати подібно процесу очистки антитіла, що має експресію, зокрема, у клітинах яєчника китайського ховраха.

На додаток до прокаріотів, еукаріотні мікроби, наприклад, міцеліальні гриби або дріжджі, є також придатними клітинами-хазяями для клонування або експресії описаної тут націленої на CD33 сполуки. Найпоширенішими серед нижчих еукаріотичних мікроорганізмів-хазяїв є *Saccharomyces cerevisiae*, або звичайні пекарські дріжджі. Однак цілком придатні й можуть застосовуватися цілий ряд інших родів, видів та штамів, як от *Schizosaccharomyces pombe*, хазяї *Kluveromyces*, наприклад, *K. lactis*, *K. fragilis* (ATCC 12424), *K. bulgaricus* (ATCC 16045), *K. wickerhamii* (ATCC 24178), *K. waltii* (ATCC 56500), *K. drosophilae* (ATCC 36906), *K. thermotolerans* та *K. marxianus*; яровія (EP 402 226); *Pichia pastoris* (EP 183 070); *Candida*; *Trichoderma reesei* (EP 244 234); *Neurospora crassa*; *Schwanniomyces*, наприклад, *Schwanniomyces occidentalis*; і такі міцеліальні гриби, як от *Neurospora*, *Penicillium*, *Tolypocladium* та клітини-хазяї *Aspergillus*, наприклад, *A. nidulans* та *A. niger*.

Придатні клітини-хазяї для експресії описаних тут глікозилізованих націлених на CD33 сполук, краще одержаних з конструктів антитіл, походять з багатоклітинних організмів. Прикладами клітин безхребетних є клітини рослин та комах. Виявлено чимало бакуловірусних штамів та варіантів з відповідними доступними клітинами-хазяями таких комах, як *Spodoptera frugiperda* (гусениця), *Aedes aegypti* (москит), *Aedes albopictus* (москит), *Drosophila melanogaster* (фруктова муха) та *Bombyx mori*. У загальному доступні присутні ряд штамів вірусів для трансфекції, наприклад, варіант L-1 вірусу *Autographa californica* та штам Bm-5 вірусу *Bombyx mori* NPV, і такі віруси можуть використовуватися згідно з цим винаходом, зокрема, для трансфекції клітин *Spodoptera frugiperda*.

Хазяями також можуть бути культури клітин рослин – бавовни, кукурудзи, картоплі, сої, петунії, помідорів, арабідопсису та тютюну. Фахівцям відомі вектори клонування та експресії, придатні для одержування білків у культурах рослинних клітин (див., наприклад, Hiatt et al., *Nature* (1989) 342: 76-78, Owen et al. (1992) *Bio/Technology* 10: 790-794, Artsaenko et al. (1995) *The Plant J* 8: 745-750, та Fecker et al. (1996) *Plant Mol Biol* 32: 979-986).

Однак найбільший інтерес привертають клітини хребтових, і поширення клітин хребтових у культурі (культури тканин) стало повсякденною практикою. Прикладами корисних ліній клітин-хазяїв ссавців є лінія клітин мавпячих нирок CV1, трансформована SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651); лінія клітин нирок людських ембріонів (293 або 293 клітини, субклоновані для вирощування у суспензії культури, Graham et al., *J. Gen Virol.* 36 : 59 (1977)); клітини нирок немовля хом'яка (BHK, ATCC CCL 10); клітини яєчника китайського хом'яка/дігідрофолат редуктаза DHFR (CHO, Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 4216 (1980)); мишачі клітини Сертолі (TM4, Mather, *Biol. Reprod.* 23: 243-251 (1980)); клітини мавпячих нирок (CV1 ATCC CCL 70); клітини нирок африканської зеленої мавпи (VERO-76, ATCC CRL1587); людські клітини раку шийки матки (HELA, ATCC CCL 2); клітини собачих нирок (MDCK, ATCC CCL 34); клітини печінки великого щура (BRL 3A, ATCC CRL 1442); клітини людських легенів (W138, ATCC CCL 75); клітини людської печінки (Hep G2, 1413 8065); пухлина мишачої молочної залози (MMT 060562, ATCC CCL5 1); клітини тубулоретиккулярних включень (Mather et al., *Annals N. Y Acad. Sci.* 383 : 44-68 (1982)); клітини MRC 5; FS4 та лінія людської гепатоми (Hep G2).

Із застосуванням рекомбінантних методів описану тут націлену на CD33 сполуку можна одержувати внутрішньоклітинно, у периплазматичному просторі або шляхом прямої секреції до середовища. Якщо конструкт антитіла виробляють внутрішньоклітинно, на першій стадії частки уламків, як клітин-хазяїв, так і зруйновані фрагменти, видаляють, наприклад, на центрифугі або ультрафільтрі. Carter et al., *Bio/Technology* 10: 163-167 (1992) описують технологію ізолювання антитіл, що вводяться секрецією до периплазматичного простору *E. coli*. Коротко кажучи, пасту клітин розморожують у присутності ацетату натрію (pH 3.5), ЕДТО та

фенілметилсульфонілфториду (PMSF) протягом біля 30 хвилин. Уламки клітин можна видалити на центрифугі. У разі секреції антитіла до середовища супернананти від таких систем експресії звичайно спочатку концентрують з використанням звичайного фільтру для концентрування білків, наприклад, ультрофільтраційної установки Amicon або Millipore Pellicon. На будь-якій з

попередніх стадій можна додати інгібітор протеази, наприклад, PMSF, для попередження протеолізу, та антибіотики для попередження зростання небажаних контамінантів.

Націлену на CD33 сполуку, одержану з клітин, можна очищувати, наприклад, хроматографією на гідроксилапатиті, гель-електрофорезом, діалізом та афінною хроматографією; остання є найкращим способом очистки.

Матрицею, до якої приєднується афінний ліганд, найчастіше є агароза, але придатні є й інші матриці. Механічно стабільні матриці, як от скло з регульованим розміром пор або полі(стиролдівініл)бензол, забезпечують більшу швидкість потоків та скорочений час обробки у порівнянні з агарозою. Коли описана тут націлена на CD33 сполука містить CH3 домен, доцільно виконувати очистку на смолі Bakerbond ABXM (J. T. Baker, Phillipsburg, NJ). Можливі також інші способи очистки білка, як от фракціонування на іонообмінній колонці, осадження етанолом, високоефективна рідинна хроматографія із зворотною фазою, хроматографія на кремнеземі, хроматографія на гепарині, хроматографія SEPHAROSE™ на аніонно- або катіоннообмінній смолі (наприклад, колонка з поліаспарагиновою кислотою), хроматофокусування, SDS-PAGE та осадження сульфатом амонію, можливо у залежності від антитіла що очищується.

Термін «культивування» стосується утримання *in vitro*, диференціювання, вирощування, проліферації та/або поширення клітин у відповідних умовах середовища.

Термін «фармацевтична композиція» вживається тут по відношенню до композиції, призначеної для введення хворому, краще людині. Найкраща фармацевтична композиція згідно з цим винаходом містить націлену на CD33 сполуку та принаймні один епігенетичний фактор, у вигляді єдиного препарату або різних препаратів. Фармацевтична композиція краще містить відповідні препарати носіїв, стабілізаторів та/або інертних наповнювачів. У кращому варіанті здійснення винаходу фармацевтична композиція являє собою композицію для парентерального, трансдермального, внутрішньопросвітлого, внутрішньоартеріального, внутрішньооболонкового, інтраназального введення або для прямого впорскування до тканин. Зокрема, передбачається, що таку композицію хворому вводять шляхом інфузії або ін'єкції. Відповідні композиції можна вводити різними шляхами, наприклад, внутрішньовенно, внутрішньочеревно, підшкірно, внутрішньом'язово, місцево або внутрішньошкірно. Зокрема, цей винахід передбачає безперервне введення відповідної композиції. Одним з прикладів безперервного введення може бути мініатюрна насосна система, яку носить хворий, для дозування подання лікарського засобу до організму хворого. За допомогою такої насосної системи можна вводити фармацевтичну композицію, яка містить націлену на CD33 сполуку, націлену на CD3 сполуку та принаймні один епігенетичний фактор. Такі насосні системи добре відомі фахівцям і звичайно розраховані на періодичну заміну патронів, які містять лікарський засіб, що інфузується. Під час заміни патрону у такій насосній системі може статися припинення звичайно безперервного потоку лікарського засобу до організму хворого. У такому разі фаза введення перед заміною патрону та фаза введення після заміни патрону все ж таки розглядаються у рамках середнього темпу подання лікарського засобу, і способи згідно з винаходом разом забезпечують єдине «безперервне введення» такого лікарського засобу.

Безперервне або безперебійне введення описаної тут націленої на CD33 сполуки або націленої на CD33 сполуки та описаного тут принаймні одного епігенетичного фактору можна здійснювати внутрішньовенно або підшкірно за допомогою пристрою для доставки рідини або малої насосної системи, яка містить механізм перекачування рідини, включаючи засіб вивільнення рідини із збірника та засіб приведення до дії перекачувального механізму. Насосні системи для підшкірного введення можуть містити голку або канюлю для проникнення під шкіру хворого та доставки належної композиції до організму хворого. Такі насосні системи можуть бути прямо прикріплені або приєднані до шкіри хворого, незалежно від вен, артерій або кровоносних судин хворого, так, щоб забезпечити прямий контакт між насосною системою та шкірою хворого. Насосна система може бути малого розміру із збірником невеличкого обсягу. Як один з прикладів можна навести збірник для належної фармацевтичної композиції, що підлягає введенню, обсягом від 0,1 до 50 мл.

Безперервне введення може здійснюватися трансдермально за допомогою пластиру, який носять на шкірі й час від часу замінюють. Фахівцям відомі системи пластирів для доставки лікарських засобів, придатні для цієї цілі. Треба зазначити, що трансдермальне введення особливо сприяє безперервній доставці, бо заміну першого витраченого пластиру можна

робити одночасно з накладанням нового, другого пластиру, наприклад, на поверхню шкіри поряд з першим, відпрацьованим пластиром безпосередньо перед видаленням першого відпрацьованого пластиру. Тому не виникає проблеми перерви притоку чи відключення енергії.

Композиції згідно з винаходом можуть також містити фармацевтично прийнятний носій.

5 Приклади придатних фармацевтичних носіїв відомі фахівцям і включають розчини, наприклад, забуферені фосфатом фізіологічні розчини, воду, емульсії, наприклад, водно-олійні емульсії, різного роду змочувачі, стерильні розчини, ліпосоми тощо. Композиції з вмістом таких носіїв легко складаються відомими способами. Композиції можуть містити вуглеводні, буферні розчини, амінокислоти та/або поверхнево активні речовини. Вуглеводнями можуть бути невідновлюючі цукри, краще трегалоза, цукроза, октасульфат, сорбіт або ксиліт. У цілому, як
10 вживається тут, «фармацевтично прийнятний носій» означає будь-який розчинник, диспергатор, покриття, антибактеріальні та антигрибкові засоби, ізотонічні агенти й такі, що затримують засвоєння, придатні для введення фармацевтичних препаратів. Застосування таких засобів та агентів для фармацевтичних діючих речовин добре відоме фахівцям. Прийнятні носії, інертні
15 наповнювачі або стабілізатори у застосованих дозах та концентраціях є нетоксичні для хворих і можуть являти собою: додаткові буферні агенти, консерванти, співрозчинники; антиоксиданти, у тому числі аскорбінова кислота й метіонин; хелатуючі агенти, як от ЕДТО; комплекси металів (наприклад, Zn-білкові комплекси); біорозкладні полімери, як от полієфіри; солеутворюючі протиіони, наприклад, натрій, багатоатомні цукрові спирти; амінокислоти, як от аланін, гліцин, аспарагін, 2-фенілаланін та треонин; цукри або цукрові спирти, як трегалоза, цукроза, октасульфат, сорбітна або ксилітна стахіоза, манноза, сорбоза, ксилоза, рібоза, міоїнізітоза, галактоза, лактитол, рібітол, міоїнізітол, галактитол, гліцерин, циклітин (включаючи інозитол), поліетиленгліколь; сірковмістні відновлювачі, як от глутатіон, тіоктова кислота, тіогліколят натрію, тіогліцерин, (альфа)-монотіогліцерин, тіосульфат натрію; білки з низькою молекулярною
20 масою, як от альбумін людської сироватки, желатин або інші гідрофільні полімери, наприклад, полівінілпіролідон. Такі композиції можуть вживатися для безпервного введення – внутрішньовенного або підшкірного, з насосними системами або без них. Амінокислотами можуть бути заряджені амінокислоти, краще лізин, лізінацетат, аргінін, глутамат та/або гістидин. Поверхнево активними речовинами можуть бути детергенти, краще з молекулярною
30 масою >1.2 KD, та/або поліестер, краще з молекулярною масою >3 KD. Серед кращих детергентів можна навести, зокрема, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80 або Tween 85. Серед поліестерів до кращих належать, зокрема, PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000 або PEG 5000. Буферні системи, що застосовуються у цьому винаході, краще мають pH 5-9; це можуть бути цитрат, сукцинат, фосфат, гістидин та ацетат.

35 Композиції за цим винаходом, які містять націлену на CD33 сполуку та принаймні один епігенетичний фактор у єдиному або різних препаратах, можна вводити хворому в належних дозах, які можна встановити, наприклад, дослідженнями, вводючи щоразу наростаючі дози описаного тут поліпептиду, що виявляє описану тут міжвидову специфічність, приматам, крім шимпанзе, наприклад, макакам. Як зазначалося вище, описану тут націлену на CD33
40 композицію, що виявляє описану тут міжвидову специфічність, можна використовувати з однаковим успіхом у доклінічних випробуваннях на приматах, крім шимпанзе, та як лікарський засіб для людей. Цю композицію або композиції можна також вводити у комбінації з іншими білковими та небілковими лікарськими засобами. Ці засоби можна вводити одночасно з композицією, що містить описаний тут поліпептид, як описано тут, або окремо, до чи після введення зазначеного поліпептиду, через визначені проміжки часу у визначених дозах. Режим дозування визначає лікар з урахуванням клінічних факторів. Як добре відомо медикам, доза, що призначається хворому, залежить від багатьох факторів, у тому числі вага та зріст хворого, площа поверхні тіла, вік, конкретний засіб, який призначається, стать, час та спосіб введення, загальний стан здоров'я та інші ліки, що приймаються паралельно.

50 Препаратами для парентерального введення є стерильні водні та неводні розчини, суспензії та емульсії. Прикладами неводних розчинників є пропіленгліколь, поліетиленгліколь, рослинні олії, наприклад, маслинова, та придатні для впорскування органічні ефіри, як от етилолеат. Водними носіями можуть бути вода, водно-спиртові розчини, емульсії або суспензії, включаючи фізіологічні та буферні середовища. Парентеральними носіями слугують розчин хлориду натрію, декстроза Рінгера, декстроза та хлорид натрію, розчин Рінгера з лактатом або нелеткі олії. Внутрішньовенними носіями є рідкі та живильні підкріплювачі, електролітичні підкріплювачі
55 (у тому числі ті, що ґрунтуються на декстрозі Рінгера) та подібні. Можуть бути присутні консерванти та інші добавки, наприклад, антимікробні, антиоксиданти, хелатуючі агенти, інертні гази тощо. Крім того, композиція за цим винаходом може містити білкові носії, як от альбумін сироватки або імуноглобулін, краще людського походження. Передбачається, що композиція
60

згідно з винаходом може містити, окрім описаного тут поліпептиду, інші біологічно активні засоби, у залежності від призначення композиції. Це можуть бути ліки, що діють на шлунково-кишкову систему, засоби, що діють на цитостатику, засоби для попередження гіперурікемії, інгібітори імунних реакцій (наприклад, кортикостероїди), модулятори запалювальних реакцій, засоби, що діють на кровоносну систему, та/або інші відомі агенти, наприклад, цитокини. Також передбачається, що композиція за цим винаходом, яка містить націлену на CD33 сполуку та принаймні один епігенетичний фактор у єдиному або різних препаратах, вводиться на тлі супутньої терапії, тобто у комбінації з іншими протираковими ліками.

Біологічну активність описаної тут фармацевтичної композиції можна визначити, наприклад, пробами на цитотоксичність, як описується далі у прикладах, у WO 99/54440 або у Schlereth et al., (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12). Термін «ефективність» або «ефективність in vivo» тут стосується реакції на лікування фармацевтичною композицією згідно з винаходом з використанням стандартного критерію реакції NCI. Успішність або ефективність in vivo лікування фармацевтичною композицією згідно з винаходом стосується ефективності досягнення композицією призначеної цілі, а саме здатності композиції спричинювати бажану дію, тобто зменшення кількості патологічних клітин, наприклад, пухлинних клітин. Ефективність in vivo можна відслідковувати відомими стандартними методами для відповідної хвороби, зокрема, підрахунком білих кров'яних клітин, диференціалів, клітинним сортером з активацією флуоресценції, аспірацією кісткового мозку. Крім того, можна застосовувати специфічні для різних хвороб клінічні хімічні параметри та інші загально прийняті стандартні методи. Більш того, можуть застосовуватися комп'ютерна томографія, ЯМР-томографія (наприклад, для оцінки реакції за критеріями Національного інституту раку [Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244]), позитронно-емісійна скануюча томографія, підрахунок білих кров'яних клітин, диференціалів, клітинний сортер з активацією флуоресценції, аспірація кісткового мозку, біопсія/гістологія лімфатичних вузлів та різні специфічні для лімфоми клінічні хімічні параметри (наприклад, лактатдегідрогеназа) та інші загально прийняті стандартні методи.

Ще одне задання при одержанні таких ліків, як фармацевтична композиція згідно з винаходом, пошлягає у передбаченому модулюванні фармакокінетичних властивостей. Для цього треба встановити фармакокінетичну характеристику перспективного лікарського засобу, тобто картину фармакокінетичних показників, які впливають на здатність того чи іншого засобу лікувати даний стан. До фармакокінетичних показників, що впливають на здатність засобу лікувати певну хворобу, належать, зокрема: період напіврозпаду, обсяг розподілу, ефект першого проходження інактивації у печінці та ступінь зв'язування сироватки крові. На ефективність даного лікарського засобу впливають усі вищенаведені показники.

«Період напіврозпаду» - це час, протягом якого 50% введеного засобу виводяться з організму внаслідок біологічних процесів, наприклад, метаболізму, екскреції тощо.

«Ефект першого проходження інактивації у печінці» - це здатність лікарського засобу метаболізуватися при першому контакті з печінкою, тобто при першому проходженні крізь печінку.

«Обсяг розподілу» - ступінь утримування засобу в різних частинах тіла, як от у внутрішньоклітинних та позаклітинних просторах, тканинах та органах тощо та розподіл лікарського засобу в цих частинах.

«Ступінь зв'язування сироватки крові» - здатність засобу взаємодіяти та зв'язувати білки сироватки крові, наприклад, альбумін, що призводить до послаблення або втрати біологічної активності лікарського засобу.

До фармакокінетичних показників також належать біодоступність, час затримки (Tlag), Tmax, швидкість засвоєння, час по початку дії та/або Cmax для даної кількості введеного засобу. «Біодоступність» означає кількість засобу в кровообігу. «Час затримки» - проміжок часу між введенням засобу та його виявленням у вимірній кількості у крові або плазмі.

«Tmax» - час, після якого спостерігається максимальна кількість лікарського засобу в крові, а «Cmax» - максимальна концентрація у крові, якої може досягти даний засіб. На час до досягнення концентрації засобу в крові або тканинах, потрібної для забезпечення біологічного ефекту, впливають усі ці показники. Враховуються також такі фармакокінетичні показники композиції, що містить націлену на CD33 сполуку, як міжвидова специфічність біспецифічного однокланового антитіла, яку можна визначити під час доклінічних досліджень на приматах, крім шимпанзе, як описано вище, а також наводиться, наприклад, у публікації Schlereth et al.

(Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12).

Термін «токсичність» тут стосується токсичної дії лікарського засобу, проявом якої є несприятливі або гостро несприятливі події. Ці бічні явища можуть пояснюватися непереносністю ліків взагалі або локальною непереносністю після введення. Токсичність також

5 може включати тератогенні або канцерогенні ефекти, спричинені лікарським засобом.

Терміни «безпечність», «безпечність in vivo» або «переносність» визначають можливість введення лікарського засобу без несприятливих наслідків негайно після введення (локальна переносність) або у довгостроковому плані прийому засобу. «Безпечність», «безпечність in vivo» або «переносність» можна визначати, наприклад, через регулярні проміжки часу під час

10 лікування та у подальший період. Вимірювання включають клінічну оцінку, наприклад, стану окремих органів та скрінінг відхилень у результатах лабораторних аналізів. Можна виконувати клінічну оцінку та реєстрацію й кодування відхилень від норми за стандартами NCI-CTC (Національного інституту раку/Загальної перевірки токсичності) та/або MedDRA (Медичного

15 словника регуляторної діяльності). Для проявів в органах можуть використовуватися такі критерії, як алергія/імунологія, крів/кістковий мозок, серцева аритмія, коагуляція та подібні, як наведено у Загальних термінологічних критеріях несприятливих подій v3.0 (CTCAE). До лабораторних показників, які можна перевіряти, належать, наприклад, гематологічні дані, клінічний аналіз крові, картини згортання та аналізи сечі й інших рідких виділень (сироватка,

20 плазма, лімфатична або спінальна рідина, ліквор тощо). Отже, безпечність можна оцінювати, наприклад, фізичним оглядом, методами просвічування (ультразвук, рентген, скануюча комп'ютерна томографія, магнітний резонанс), за допомогою інших технічних пристроїв (електрокардіограма), за життєвими показниками, результатами лабораторних досліджень та реєстрацією несприятливих подій. Наприклад, несприятливі події при дослідженні приматів, крім шимпанзе, у способах згідно з винаходом можна вивчати гістопатологічними та/або

25 гістохімічними методами.

Термін «ефективна доза» або «ефективне дозування» визначається як достатня кількість для повного або принаймні часткового досягнення бажаного ефекту. «Терапевтично ефективна доза» - це кількість, достатня для одужання або принаймні часткового стримування хвороби та її ускладнень у пацієнта, який вже страждає від цієї хвороби. Ефективні дози для такого

30 застосування залежать від важкості захворювання та загального стану імунної системи пацієнта. «Пацієнт» або «хворий» - це людина або інший ссавець, що одержує профілактичне або терапевтичне лікування.

Термін «ефективна та нетоксична доза» тут означає переносну дозу фармацевтичної композиції (наприклад, фармацевтичної композиції, що містить націлену на CD33 сполуку та

35 принаймні один епігенетичний фактор в єдиному або різних препаратах), достатню, щоб спричинити зменшення кількості патологічних клітин, усунення пухлини, скорочення пухлини або стабілізацію хворобливого стану без або по суті без серйозних токсичних проявів. Такі ефективні та нетоксичні дози визначаються шляхом, наприклад, відомого дослідження з нарощуванням доз і мають бути нижче дози, що спричинює гострі бічні несприятливі ефекти

40 (дозолімітуюча токсичність, DLT).

Вищенаведені терміни визначаються також, наприклад, у Пораднику з доклінічної оцінки безпечності одержаних біотехнологічним шляхом фармацевтичних препаратів (Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6; ICH Harmonised Tripartite Guideline; ICH Steering Committee meeting on July 16, 1997).

Належна доза, або терапевтично ефективна кількість, фармацевтичної композиції, що містить націлену на CD33 сполуку та принаймні один епігенетичний фактор в єдиному або

45 різних препаратах, залежить від стану хворого, важкості захворювання, попереднього лікування, історії хвороби та реакції пацієнта на даний лікарський засіб. Належну дозу можна коригувати на розсуд лікаря так, щоб вона вводилася хворому єдиноразово або послідовно.

50 Фармацевтичну композицію можна вводити за потреби саму по собі або у комбінації з додатковою терапією, наприклад, протираковими ліками.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом є особливо корисні для парентерального введення, тобто підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, внутрішньосуглобно та/абоінтрасиновіально. Парентеральне введення можна здійснювати болюсною ін'єкцією або

55 безперервною інфузією.

Якщо фармацевтична композиція ліофілізована, ліофілізований матеріал спочатку відновлюють у відповідній рідині перед введенням. Ліофілізований матеріал можна відновити у, наприклад, бактеріостатичній воді для ін'єкцій (BWFI), фізіологічному розчині, забуференому фосфатом фізіологічному розчині (PBS) або у середовищі, де знаходився білок перед

60 ліофілізацією.

У зв'язку з цим винаходом несподівано було встановлено, що специфічні групи епігенетичних факторів сприяють посиленню потужності терапевтичного підходу, що ґрунтується на притягненні Т-клітин до CD33-позитивних цільових клітин. 5-азацитидін (Vidaza™) та 5-аза-2'-деоксцитидін (децитабін, Dacogen™) – це нуклеозидні аналоги, які належать до класу епігенетичних ліків та відомі своєю здатністю породжувати знищення пухлинних клітин шляхом руйнування синтезу білків та інгібування метилування ДНК. Спільна терапія з використанням CD33-специфічного антитіла лінтузумаб та 5-азацитидину посилює медіовану лінтузумабом ADCC (опосередковану антитілами клітинну цитотоксичність) проти цільових клітин мієлоїдного лейкозу. Однак у такому дослідженні інкубація клітин AML або макрофагів не впливає на експресію CD33 на цих клітинах (Sutherland et al. MAbs. 2010 Jul-Aug; 2(4): 440–448). Відповідно прийшли до висновку, що, оскільки характер дії лінтузумабу вимагає функціональної взаємодії між доменом Fc лінтузумабу та рецептором Fcγ імунних ефекторних клітин, попередня обробка епігенетичними сполуками посилює специфічний фагоцитоз цільових клітин ефекторними клітинами.

Отже, це відкриття є несподіваним особливо у світлі цього відомого ефекту, бо характер дії, на якому ґрунтується лізіс цільових клітин Т-клітинами, у якому задіяні описані тут націлені на CD33 сполуки, ніяк не залежить від будь-якої взаємодії з рецептором Fc-Fcγ. Всупереч попереднім дослідженням, спостерігається збільшення поверхневої експресії CD33 при обробці цільових клітин описаними тут епігенетичними факторами. Також стає очевидним з характеру дії, на якому ґрунтується лізіс цільових клітин Т-клітинами, що синергічний ефект, який спостерігається, не залежить від будь-якого ефекту передачі сигналів, який міг би бути запущений зв'язуванням антитіла до поверхневої молекули CD33 (наприклад, шлях сигналу за участі SHP-1, Syk чи обох).

Більш того, оскільки швидкість та ступінь лізису бластних клітин мієлоїдного лейкозу у даний момент часу пропорційні експресії CD33, це відкриття підтверджує, що комбінація епігенетичної терапії та керованого Т-клітинами руйнування CD33 буде синергічно більш ефективним, ніж кожен з цих терапевтичних прийомів поодиночі. Відповідно, описане тут введення одного або кількох націлених на CD33 сполук спільно з епігенетичними факторами дозволить зменшити ефективні на кожний момент часу дози біспецифічних сполук що рекрутує Т-клітин.

Як зазначалося вище, приклади епігенетичних факторів, придатних для комбінованої терапії, обрані з-поміж інгібіторів деацетилази гістонів (HDAC, інгібіторів ДНК-метилтрансферази (DNMT), гідроксисечовини, колонієстимулюючого фактору гранулоцитів (G-CSF), інгібіторів гістонметилтрансферази (HMT) та ATRA (повністю транс-ретиноевої кислоти). Перескерований лізіс цільових клітин за рахунок притягнення Т-клітин багатоспецифічним, принаймні біспецифічним, конструктором пов'язаний з утворенням цитолітичного синапсу й виробленням перфорину та гранзимів. Притягнені Т-клітини здатні на послідовний лізіс цільової клітини, й на них не впливають механізми імунного виходу, які заважають обробці та представленню пептидного антигену, або клональна диференціація Т-клітин (див., наприклад, WO 2007/042261).

Цитотоксичну активність, медіовану описаними тут CD33/CD3-біспецифічними сполуками, наприклад, конструкторами біспецифічних антитіл, краще вимірюють у пробі клітинної цитотоксичності. Її представляє величина EC₅₀, яка відповідає половині максимальної ефективної концентрації (концентрації сполуки, яка спричинює цитотоксичну реакцію посередині між нульовим значенням та максимумом). Бажано, щоб величина EC₅₀ конструкторів CD33/CD3-біспецифічного антитіла становила ≤20.000 пг/мл, краще ≤5000 пг/мл, ще краще ≤1000 пг/мл, навіть краще ≤500 пг/мл, або ж ≤350 пг/мл, зокрема, ≤320 пг/мл, відмінно ≤250 пг/мл, дуже бажано ≤100 пг/мл, переважно ≤50 пг/мл, ще більш бажано ≤10 пг/мл, а краще над усе ≤5 пг/мл.

Будь-яке з наведених значень EC₅₀ можна комбінувати з будь-яким із зазначених сценаріїв проби клітинної цитотоксичності. Наприклад, якщо ефекторними клітинами слугують (людські) CD8-позитивні Т-клітини або лінія Т-клітин макаки, значення EC₅₀ конструктору CD33/CD3-біспецифічного антитіла краще становить ≤1000 пг/мл, навіть краще ≤500 пг/мл, відмінно ≤250 пг/мл, дуже бажано ≤100 пг/мл, переважно ≤50 пг/мл, ще більш бажано ≤10 пг/мл, а краще над усе ≤5 пг/мл. Якщо у цій пробі цільові клітини (людські або макаки) являють собою CD33-трансфектовані клітини, наприклад, клітини яєчника китайського хом'яка, значення EC₅₀ конструктору CD33/CD3-біспецифічного антитіла краще становить ≤150 пг/мл, ще краще ≤100 пг/мл, навіть краще ≤50 пг/мл, переважно ≤30 пг/мл, бажано ≤10 пг/мл, а краще над усе ≤5 пг/мл.

Якщо цільовими клітинами є CD33-позитивні клітини що його природно експресують, то значення EC₅₀ краще становить ≤350 пг/мл, ще краще ≤320 пг/мл, навіть краще ≤250 пг/мл, зокрема, ≤200 пг/мл, відмінно ≤150 пг/мл, дуже бажано ≤100 пг/мл, а краще над усе ≤50 пг/мл

або менше.

Якщо ефекторними клітинами є (людські) PBMC(периферійні мононуклеарні клітини крові), то значення EC₅₀ конструктору CD33/CD3-біспецифічного антитіла краще становить ≤1.000 пг/мл, краще ≤750 пг/мл, ще краще ≤500 пг/мл, навіть краще ≤320 пг/мл, або ж відмінно ≤250 пг/мл, дуже бажано ≤100 пг/мл, переважно ≤50 пг/мл, а краще над усе ≤50 пг/мл або менше.

Відміна у цитотоксичній активності між мономерною та димерною ізоформами окремих конструкторів CD33/CD3-біспецифічного антитіла називається «розрив дієвості». Цей розрив можна, наприклад, прорахувати як співвідношення між значеннями EC₅₀ мономерної та димерної форм молекули. Розриви дієвості описаних тут конструкторів CD33/CD3-біспецифічного антитіла становлять краще ≤5, ще краще ≤4, навіть краще ≤3, відмінно ≤2, а краще над усе ≤1.

Особливо бажано для описаних тут націлених на CD33 сполук, щоб другий домен, здатний зв'язувати рецепторний комплекс CD3 Т-клітин, містив ділянку VL що включає CDR-L1, CDR-L2 та CDR-L3, обраних з-поміж:

(a) CDR-L1, описаного у послідовності SEQ ID NO: 27 з WO 2008/119567, CDR-L2, описаного у послідовності SEQ ID NO: 28 з WO 2008/119567, та CDR-L3, описаного у послідовності SEQ ID NO: 29 з WO 2008/119567;

(b) CDR-L1, описаного у послідовності SEQ ID NO: 117 з WO 2008/119567, CDR-L2, описаного у послідовності SEQ ID NO: 118 з WO 2008/119567, та CDR-L3, описаного у послідовності SEQ ID NO: 119 з WO 2008/119567; та

(c) CDR-L1, описаного у послідовності SEQ ID NO: 153 з WO 2008/119567, CDR-L2, описаного у послідовності SEQ ID NO: 154 з WO 2008/119567, та CDR-L3, описаного у послідовності SEQ ID NO: 155 з WO 2008/119567.

В іншому кращому варіанті виконання описаної тут націленої на CD33 сполуки другий домен, здатний зв'язувати рецепторний комплекс CD3 Т-клітин, містить VH що включає CDR-H1, CDR-H2 та CDR-H3, обраних з-поміж:

(a) CDR-H1, описаного у послідовності SEQ ID NO: 12 з WO 2008/119567, CDR-H2, описаного у послідовності SEQ ID NO: 13 з WO 2008/119567, та CDR-H3, описаного у послідовності SEQ ID NO: 14 з WO 2008/119567;

(b) CDR-H1, описаного у послідовності SEQ ID NO: 30 з WO 2008/119567, CDR-H2, описаного у послідовності SEQ ID NO: 31 з WO 2008/119567, та CDR-H3, описаного у послідовності SEQ ID NO: 32 з WO 2008/119567;

(c) CDR-H1, описаного у послідовності SEQ ID NO: 48 з WO 2008/119567, CDR-H2, описаного у послідовності SEQ ID NO: 49 з WO 2008/119567, та CDR-H3, описаного у послідовності SEQ ID NO: 50 з WO 2008/119567;

(d) CDR-H1, описаного у послідовності SEQ ID NO: 66 з WO 2008/119567, CDR-H2, описаного у послідовності SEQ ID NO: 67 з WO 2008/119567, та CDR-H3, описаного у послідовності SEQ ID NO: 68 з WO 2008/119567;

(e) CDR-H1, описаного у послідовності SEQ ID NO: 84 з WO 2008/119567, CDR-H2, описаного у послідовності SEQ ID NO: 85 з WO 2008/119567, та CDR-H3, описаного у послідовності SEQ ID NO: 86 з WO 2008/119567;

(f) CDR-H1, описаного у послідовності SEQ ID NO: 102 з WO 2008/119567, CDR-H2, описаного у послідовності SEQ ID NO: 103 з WO 2008/119567, та CDR-H3, описаного у послідовності SEQ ID NO: 104 з WO 2008/119567;

(g) CDR-H1, описаного у послідовності SEQ ID NO: 120 з WO 2008/119567, CDR-H2, описаного у послідовності SEQ ID NO: 121 з WO 2008/119567, та CDR-H3, описаного у послідовності SEQ ID NO: 122 з WO 2008/119567;

(h) CDR-H1, описаного у послідовності SEQ ID NO: 138 з WO 2008/119567, CDR-H2, описаного у послідовності SEQ ID NO: 139 з WO 2008/119567, та CDR-H3, описаного у послідовності SEQ ID NO: 140 з WO 2008/119567;

(i) CDR-H1, SEQ ID NO: 156 з WO 2008/119567, CDR-H2, описаного у послідовності SEQ ID NO: 157 з WO 2008/119567, та CDR-H3, описаного у послідовності SEQ ID NO: 158 з WO 2008/119567; та

(j) CDR-H1, описаного у послідовності SEQ ID NO: 174 з WO 2008/119567, CDR-H2, описаного у послідовності SEQ ID NO: 175 з WO 2008/119567, та CDR-H3, описаного у послідовності SEQ ID NO: 176 з WO 2008/119567.

Далі, бажано для описаних тут націлених на CD33 сполук, щоб другий домен, здатний зв'язувати рецепторний комплекс CD3 Т-клітин, містив ділянку VL, обрану з-поміж ділянок VL, описаних послідовностями SEQ ID NO: 35, 39, 125, 129, 161 або 165 з WO 2008/119567.

В іншому кращому варіанті виконання описаної тут націленої на CD33 сполуки другий домен, здатний зв'язувати рецепторний комплекс CD3 Т-клітин, містить ділянку VH, обрану з-

поміж ділянок VH, описаних послідовностями SEQ ID NO: 15, 19, 33, 37, 51, 55, 69, 73, 87, 91, 105, 109, 123, 127, 141, 145, 159, 163, 177 або 181 з WO 2008/119567.

Найкраще описана тут націлена на CD33 сполука відрізняється тим, що містить другий домен, здатний зв'язувати рецепторний комплекс CD3 Т-клітин, який містить ділянку VL та ділянку VH, обрані з-поміж:

(а) ділянки VL, описаної у послідовності SEQ ID NO: 17 або 21 з WO 2008/119567, та ділянки VH, описаної у послідовності SEQ ID NO: 15 або 19 з WO 2008/119567;

(b) ділянки VL, описаної у послідовності SEQ ID NO: 35 або 39 з WO 2008/119567, та ділянки VH, описаної у послідовності SEQ ID NO: 33 або 37 з WO 2008/119567;

(c) ділянки VL, описаної у послідовності SEQ ID NO: 53 або 57 з WO 2008/119567, та ділянки VH, описаної у послідовності SEQ ID NO: 51 або 55 з WO 2008/119567;

(d) ділянки VL, описаної у послідовності SEQ ID NO: 71 або 75 з WO 2008/119567, та ділянки VH, описаної у послідовності SEQ ID NO: 69 або 73 з WO 2008/119567;

(e) ділянки VL, описаної у послідовності SEQ ID NO: 89 або 93 з WO 2008/119567, та ділянки VH, описаної у послідовності SEQ ID NO: 87 або 91 з WO 2008/119567;

(f) ділянки VL, описаної у послідовності SEQ ID NO: 107 або 111 з WO 2008/119567, та ділянки VH, описаної у послідовності SEQ ID NO: 105 або 109 з WO 2008/119567;

(g) ділянки VL, описаної у послідовності SEQ ID NO: 125 або 129 з WO 2008/119567, та ділянки VH, описаної у послідовності SEQ ID NO: 123 або 127 з WO 2008/119567;

(h) ділянки VL, описаної у послідовності SEQ ID NO: 143 або 147 з WO 2008/119567, та ділянки VH, описаної у послідовності SEQ ID NO: 141 або 145 з WO 2008/119567;

(i) ділянки VL, описаної у послідовності SEQ ID NO: 161 або 165 з WO 2008/119567, та ділянки VH, описаної у послідовності SEQ ID NO: 159 або 163 з WO 2008/119567; та

(j) ділянки VL, описаної у послідовності SEQ ID NO: 179 або 183 з WO 2008/119567, та ділянки VH, описаної у послідовності SEQ ID NO: 177 або 181 з WO 2008/119567.

Згідно з кращим варіантом виконання описаної тут націленої на CD33 сполуки, зокрема, другого домену, здатного зв'язувати рецепторний комплекс CD3 Т-клітин, пари ділянок VH та VL існують у форматі одноланцюгового антитіла (scFv). Ділянки VH та VL розташовані у порядку VH-VL або VL-VH. Бажано, щоб ділянка VH примикала до N-кінця лінкерної послідовності. Ділянка VL примикає до C-кінця лінкерної послідовності.

В кращому варіанті виконання описаної тут націленої на CD33 сполуки вона відрізняється тим, що другий домен, здатний зв'язувати рецепторний комплекс CD3 Т-клітин, містить послідовність амінокислот, обрану з-поміж послідовностей SEQ ID NOs: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 або 187 з WO 2008/119567.

Описані тут препарати є придатні в якості фармацевтичних препаратів для лікування, послаблення проявів та/або профілактики зазначених тут медичних патологічних станів у пацієнтів, які їх потребують. «Лікування» тут означає як терапевтичне лікування, так і профілактичні або запобіжні заходи. Лікування включає застосування або введення препарату до організму, ізольованої тканини або клітини пацієнта, який страждає від хвороби/розладу, з метою одужання, загоєння, послаблення, полегшення, зміни, поліпшення або впливу на течію хвороби, її симптоми або схильність до хвороби.

Ті, хто «потребує лікування», включають тих, хто вже захворів, і тих, у кого треба попередити захворювання. «Хвороба» - це будь-який стан, який поліпшується від лікування білковим препаратом згідно з винаходом. Сюди входять хронічні та гострі розлади або хвороби, включаючи ті патологічні стани, що схилиють ссавця до захворювання, про яке йдеться. Як один з прикладів хвороб/розладів, на лікування яких спрямований винахід, можна навести вищеописаний мієлоїдний лейкоз.

У деяких варіантах здійснення винаходу фармацевтична композиція містить терапевтично ефективну кількість одного або кількох описаних тут конструктивних антитіл разом з фармацевтично ефективними розбавниками, носіями, солубілізаторами, емульгаторами, консервантами та/або ад'ювантами. Описані тут фармацевтичні композиції включають, зокрема, рідкі, заморожені та ліофілізовані композиції.

Матеріали препарату бажано є нетоксичними для пацієнтів у застосованих дозах та концентраціях.

У деяких варіантах фармацевтична композиція може містити матеріали, які модифікують, підтримують або зберігають, наприклад, рН, осмотичність, в'язкість, ізотонію, запах, стерильність, стабільність, швидкість розчинення або виділення, адсорбцію або проникнення композиції. У таких варіантах належні композиційні матеріали включають, між нішим, амінокислоти (наприклад, гліцин, глутамін, аспарагін, аргінін, пролін або лізин); антимікробні речовини, антиоксиданти (як от аскорбінова кислота, сульфат або гідросульфат натрію); буфери

(наприклад, борат, бікарбонат, Трис-HCl, цитрати, фосфати або інші органічні кислоти), збільшувачі маси (як от манітол або гліцин), хелатоутворювачі (наприклад, етилендіамінтриоцтову кислоту (ЕДТО), комплексоутворювачі (такі, як кофеїн, полівінілпіролідон, бета-циклодекстрин або гідроксипропил-бета-циклодекстрин); наповнювачі; моноцукриди; діцукриди та інші вуглеводи (як глюкоза, маноза чи декстрин); білки (наприклад, альбумін сироватки, желатин або імуноглобуліни); фарбники, смакові добавки та розбавлювачі; емульгатори; гідрофільні полімери (як полівінілпіролідон); поліпептиди з низькою молекулярною масою; солеутворюючі протиіони (такі, як натрій); консерванти (як от бензалконійхлорид, бензойна кислота, саліцилова кислота, тімерозал, фенетиловий спирт, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, сорбинова кислота або пероксид водню); розчинники (наприклад, гліцерин, пропиленгліколь або поліетиленгліколь); цукрові спирти (як маніт, сорбіт); суспендуючі агенти; поверхнево активні речовини або змочувачі (наприклад, полоксамери, поліетиленгліколь, сорбітанефіри, полісорбати, як полісорбат 20, тритон, трометамін, лецитин, холестерин, тілоксапал); засоби підвищення стабільності (як цукроза або сорбіт); засоби поліпшення тонічності (наприклад, галіди лужних металів, краще хлорид натрію або калію, маніт, сорбіт); носії; розбавники; ексципієнти табо фармацевтичні ад'юванти. Див. REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Edition, (A. R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company.

У деяких варіантах склад фармацевтичної композиції визначається фахівцями у залежності, наприклад, від призначеного способу введення, формату засвоєння та бажаної дози. (див., наприклад, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES вище). У деяких варіантах такі композиції можуть впливати на фізичний стан, стабільність, швидкість виділення *in vivo* та швидкість засвоєння *in vivo* описаних тут білків, що зв'язують антиген. У деяких варіантах первинний носій у фармацевтичній композиції може бути водним або неводним за природою. Наприклад, придатним носієм може бути вода для ін'єкцій, фізіологічний розчин або штучна спинномозкова рідина, які можуть доповнюватися іншими матеріалами, прийнятими у композиціях для парентерального введення. Прикладом інших носіїв може бути нейтральний буферний фізіологічний розчин або фізіологічний розчин у суміші з альбуміном сироватки. Існують варіанти, де фармацевтичні композиції містять Трис-буфер з рН біля 7.0-8.5, або ацетатний буфер з рН біля 4.0-5.5, а можливо, також сорбіт або його придатний замітник. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції, що містять людське антитіло або його фрагмент, що зв'язує антиген, як описано тут, або описаний тут конструкт антитіла, можна готувати для зберігання змішуванням обраної композиції, яка посідає бажаний ступінь чистоти, з можливими компонентами (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, *supra*) у формі ліофілізованого брикету або водного розчину. Далі, у варіантах здійснення винаходу композиції, що містять людське антитіло або його фрагмент, що зв'язує антиген, як описано тут, або описаний тут конструкт антитіла, можна готувати як ліофілізат з доданням відповідних наповнювачів, наприклад, цукрози.

Описані тут фармацевтичні композиції можна обирати для парентерального введення. Або ж композиції можуть призначатися для інгаляції або для введення через травний тракт, наприклад, орально. Фахівці володіють приготуванням таких фармацевтично прийнятних композицій. Компоненти препарату краще присутні у концентраціях, припустимих у місці введення. У деяких варіантах застосовують буфери, щоб підтримувати у композиції рН на фізіологічному рівні або трохи нижче, як правило, у межах від біля 5 до біля 8.

Коли йдеться про парентеральне введення, терапевтичні композиції згідно з винаходом можна готувати у вигляді парентерально прийнятних, вільних від пірогенів водних розчинів, які містять людське антитіло або його фрагмент, що зв'язує антиген, як описано тут, або описаний тут конструкт антитіла, у фармацевтично прийнятному носії. Особливо придатним носієм для парентеральних ін'єкцій є стерильна дистильована вода, у якій описаний тут конструкт антитіла представлений як стерильний ізотонічний розчин, що належним чином зберігається. У деяких варіантах препарат, що містить потрібну молекулу, може виступати у складі композиції з такими засобами, як ін'єктовані мікросфери, біорозкладні частинки, полімерні сполуки (як от полімолочна кислота або полігліколева кислота), кульки або ліпосоми, які можуть забезпечувати регульоване або уповільнене виділення продукту, який вводиться шляхом ін'єкції з уповільненим всмоктуванням. У деяких варіантах можна також застосовувати гіалуронову кислоту, яка сприяє подовженому перебуванню в кровообігу. У деяких випадках можливо застосовувати імплантовані пристрої для доставки ліків, щоб вводити потрібний білок, що зв'язує антиген.

Для фахівців будуть очевидні додаткові фармацевтичні композиції, що містять препарати, у яких задіяний описаний тут конструкт антитіла, із затриманим або регульованим вивільненням.

Також фахівцям відомі інші засоби затриманого або регульованого вивільнення, як от ліпосомні носії, біорозкладні частинки або пористі кульки та ін'єкції з уповільненим усмоктуванням. Див., наприклад, міжнародну заявку PCT/US93/00829, яка включена до цього опису як довідковий матеріал та описує регульоване виділення пористих полімерних мікрочасток для доставки

5 фармацевтичних композицій. Препарати уповільненого виділення можуть містити напівпроникні полімерні матриці у вигляді зформованих часток, наприклад, плівок або мікрокапсул. Матриці уповільненого виділення можуть включати поліефіри, гідрогелі, поліактиди (описані у патенті США 3,773,919 та Європейській заявці 058481, обидва включені до цього опису як довідковий матеріал), співполімери L-глутамінової кислоти та гамма-етил-L-глутамату (Sidman et al., 1983, Biopolymers 2:547-556), полі(2-гідроксиетилметакрилат) (Langer et al., 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277 та Langer, 1982, Chem. Tech. 12:98-105), етиленвінілацетат (Langer et al., 1981, вище) або полі-D(-)-3-гідроксимасляна кислота (Європейська заявка EP 133,988). Композиції уповільненого виділення можуть також включати ліпосоми, які можна одержати будь-яким з

10 кількох відомих фахівцям способів (див., наприклад, Eppstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688-3692; Європейські заявки EP 036,676; EP 088,046 та EP 143,949, які включені до цього опису як довідковий матеріал).

Фармацевтичні композиції, призначені для введення *in vivo*, звичайно являють собою стерильні препарати. Стерилізацію можна здійснити фільтруванням крізь стерильні фільтраційні мембрани. Якщо композицію ліофілізують, стерилізацію за цим способом можна

20 здійснювати до або після ліофілізації та відновлення. Парентеральні композиції, як правило, можна зберігати у ліофілізованому вигляді або у розчині. Парентеральні композиції здебільшого вміщують до тари, яка має стерильне вікно доступу, наприклад, пакет для внутрішньовенних ін'єкцій або флакон з щільною пробкою, яку пробиває голка шприцу для ін'єкцій.

До винаходу також належать препарати конструкторів антитіл, здатні до самобуферизації, які

25 можуть використовуватися у фармацевтичних композиціях, описані у міжнародній заявці WO 2006/138181A2 (PCT/US2006/022599), яка цілком включена до цього опису як довідковий матеріал.

Як зазначалося вище, у деяких варіантах білкові композиції конструкторів антитіл, зокрема, фармацевтичні композиції згідно з цим винаходом, містять, на додаток до описаного тут

30 конструктору антитіла, один або кілька наповнювачів, наприклад, таких, що описані у цьому розділі або в інших місцях опису. Наповнювачі можуть виконувати у цьому сенсі різноманітні функції, наприклад, коригувати фізичні, хімічні або біологічні властивості композицій, як от в'язкість, та/або підвищувати ефективність дії, та/або стабілізувати такі композиції й попереджувати розклад та псування, спричинені, наприклад, стресами під час виготовлення, перевезення, зберігання, підготовки до застосування, введення та пізніше.

Відомо чимало шляхів стабілізації білків, призначених для цього матеріалів та методик, наприклад, Arakawa et al., "Solvent interactions in pharmaceutical formulations," Pharm Res. 8(3): 285-91 (1991); Kendrick et al., "Physical stabilization of proteins in aqueous solution," у: RATIONAL DESIGN OF STABLE PROTEIN FORMULATIONS: THEORY AND PRACTICE, Carpenter and

40 Manning, eds. Pharmaceutical Biotechnology. 13: 61-84 (2002), та Randolph et al., "Surfactant-protein interactions," Pharm Biotechnol. 13: 159-75 (2002), які всі цілком включені до цього опису як довідковий матеріал, особливо ті розділи, де йдеться про наповнювачі та способи, що забезпечують самобуферизацію білкових препаратів згідно з винаходом, зокрема, білкових фармацевтичних продуктів та способів для застосування у ветеринарній та/або людській

45 медицині.

У відповідності до деяких варіантів здійснення винаходу солі можуть застосовуватися, наприклад, для коригування іонної сили та/або ізотонічності препарату, або фізичної стабільності білка або іншого компоненту композиції згідно з винаходом.

Як добре відомо, іони можуть стабілізувати первинний стан білків, зв'язуючись із

50 зарядженими залишками на поверхні білка, захищаючи заряджені та полярні групи у білку та послаблюючи їх електростатичні взаємодії, притягання та відштовхування. Іони також можуть також стабілізувати денатурований стан білків, прив'язуючись, зокрема, до денатурованих пептидних зв'язків (--CONH) білка. Більш того, іонні взаємодії із зарядженими або полярними групами у білку також здатні послабляти міжмолекулярні електростатичні взаємодії, а відтак

55 попереджувати або обмежувати агрегування та нерозчинність білків.

Різновиди іонів значно розрізняються у своїй дії на білки. Запропоновано низку класифікацій іонів та їх дії на білки, які можуть використовуватися при складанні фармацевтичних композицій згідно з винаходом. Як приклад можна навести ряд Гофмейстера, який ранжує розчинені іонні та полярні неіонні речовини за їх дією на конформаційну стабільність білків у розчині.

60 Стабілізуючі розчинені речовини називаються «космотропічними», а дестабілізуючі –

«хаотропічними». Космотропи звичайно використовують у високих концентраціях (наприклад, >1 молярний сульфат амонію) для осадження білків з розчину («висолювання»). Хаотропи здебільшого закріплюють та/або солюбілізують білки («всолювання»). Відносна ефективність іонів у «всолюванні» та «висолюванні» білків визначає їх місце у ряді Гофмейстера.

Вільні амінокислоти можна використовувати у препаратах конструкторів антитіл згідно з різними варіантами здійснення винаходу в якості збільшувачів маси, стабілізаторів та антиоксидантів, як і за іншими стандартними призначеннями. Лізин, пролін, серин та аланін можуть слугувати для стабілізації білків у препараті. Гліцин у разі ліофілізації забезпечує правильну структуру брикету та властивості. Аргінін може виявитися корисним як інгібітор агрегування білків як у рідких, так і в ліофілізованих препаратах. Метіонін є корисним як антиоксидант.

До поліолів належать цукри, наприклад, маніт, цукроза та сорбіт, і багатоводні спирти, як от, наприклад, гліцерин та пропиленгліколь, а длі цілей, що розглядаються тут, поліетиленгліколь (PEG) та пов'язані з ним речовини. Вони є корисними стабілізаторами як у рідких, так і у ліофілізованих препаратах, захищаючи білки від процесів фізичної та хімічної деградації. Поліоли також здатні коригувати тонічність препаратів.

Серед поліолів, корисних у деяких варіантах здійснення винаходу, зазначимо маніт, який звичайно слугує для забезпечення структурної стабільності брикету у ліофілізованих препаратах. Він надає брикету структурної стабільності. Здебільшого його застосовують з ліозахисним агентом, наприклад, цукрозою. Сорбіт та цукроза належать до кращих засобів для коригування тонічності та стабілізаторів для захисту від стресу при заморожуванні-розморожуванні під час транспортування навалом у ході виробничого процесу. Відновлювальні цукри (що містять вільні альдегідні або кетонні групи), наприклад, глюкоза та лактоза, можуть глікозилювати поверхневі залишки лізину та аргініну. Через те вони у цілому не вважаються кращими поліолами для застосування згідно з цим винаходом. Крім того, цукри, які утворюють такі реактивні види, як от цукроза, яка у кислотних умовах гідролізується на фруктозу та глюкозу, а відтак породжує глікозилювання, не вважаються кращими поліолами для застосування згідно з цим винаходом також і в цьому відношенні. Поліетиленгліколь стабілізує білки і слугує кріозахисником, а тому може використовуватися згідно з винаходом у цьому відношенні.

Також у варіантах препаратів конструктору антитіла використовуються поверхнево активні речовини. Молекули білків можуть бути чутливими до адсорбції на поверхні та до денатурації й наступного агрегування на границях розділу повітря-рідина, тверда-рідка фази та рідина-рідина. Ці явища, як правило, зростають у зворотній пропорції до концентрації білка. Ці руйнівні взаємодії, як правило, зростають у зворотній пропорції до концентрації білка і зазвичай ще підсилюються фізичним перемішуванням, наприклад, тим, що має місце при завантаженні та перевантаженні продукту.

Поверхнево активні речовини, як правило, використовують для попередження, мінімізації або послаблення адсорбції на поверхні. До корисних поверхнево активних речовин у цьому винаході можна навести полісорбат 20, полісорбат 80, інші ефіри жирних кислот сорбітанполіетоксилатів та полуксамер 188.

Поверхнево активні речовини також звичайно використовують для контролю конформаційної стабільності білків. Таке застосування поверхнево активних речовин залежить від конкретних білків, бо кожна поверхнево активна речовина, як правило, стабілізує одні білки та дестабілізує інші.

Полісорбати схильні до окислювальної деградації і часто надходять з достатньою кількістю пероксидів, щоб спричинити окислення бічних ланцюгів білкових залишків, особливо метіоніну. Отже, застосовувати полісорбати треба з обережністю і, якщо вже застосовувати, то з найнижчою ефективною концентрацією. У цьому відношенні полісорбати є прикладом загального правила про те, що наповнювачі мають застосовуватися з найнижчою ефективною концентрацією.

Далі, у варіантах препаратів конструктору антитіла присутні один або кілька антиоксидантів. Деякою мірою шкідливе окислення білків можна попередити у фармацевтичних композиціях шляхом підтримання належних рівнів присутнього кисню та температури, а також уникаючи дії прямого світла. Також антиоксиданти-наповнювачі можуть слугувати для попередження окислювальної деградації білків. Серед корисних у цьому сенсі антиоксидантів можна навести відновлювальні агенти, вбирачі кисню та вільних радикалів, а також хелатуючі агенти. Антиоксиданти для застосування у терапевтичних білкових препаратах згідно з винаходом найкраще є водорозчинними й зберігають свою активність протягом усього терміну придатності продукту. У цьому відношенні найкращим антиоксидантом згідно з винаходом є ЕДТО.

Антиоксиданти можуть пошкоджувати білки. Наприклад, відновлювальні агенти, зокрема, глутатіон, можуть руйнувати внутрішньомолекулярні дисульфідні зв'язки. Отже, антиоксиданти для використання у цьому винаході відбирають так, щоб між іншим, усунути або суттєво обмежити їх здатність пошкоджувати білки у препараті.

5 Препарати згідно з винаходом можуть містити іони металів, які є співфакторами білків і можуть бути необхідні для утворення координаційних комплексів білків, наприклад, цинк є необхідним для утворення певних суспензій інсуліну. Іони металів також можуть інгібувати деякі процеси деградації білків. Втім, іони металів також і каталізують фізичні та хімічні реакції, що руйнують білки.

10 Іони магнію (10-120 мМ) можуть використовуватися для інгібування ізомеризації аспарагинової кислоти до ізоаспарагинової кислоти. Іони Ca^{+2} (до 100 мМ) можуть підвищувати стабільність людської деоксирибонуклеази. Mg^{+2} , Mn^{+2} та Zn^{+2} , однак можуть дестабілізувати rhDNазу. Подібним чином Ca^{+2} та Sr^{+2} можуть стабілізувати фактор Factor VIII, який може бути дестабілізований іонами Mg^{+2} , Mn^{+2} та Zn^{+2} , Cu^{+2} та Fe^{+2} , а його агрегування може підсилюватися іонами Al^{+3} .

15 Далі, у варіантах препаратів конструкту антитіла присутні один або кілька консервантів. Консерванти є необхідні, коли розраховані на багато доз парентеральні препарати треба кілька разів вилучати з однієї ємності. Їх головне призначення – не допускати зростання мікробів та забезпечити стерильність продукту протягом усього терміну придатності або терміну використання лікарського засобу. До поширених консервантів належать бензиловий спирт, фенол та m-крезол. Хоча консерванти мають довгу історію використання у парентеральних препаратах малих молекул, складання білкових препаратів з вмістом консервантів може виявитися важким здавданням. Консерванти майже завжди чинять на білки руйнівну дію (агрегування), і саме це обмежує їх застосування у розрахованих на багато доз білкових препаратах. Зараз більшість білкових ліків випускаються лише однодозовими. Однак багатодозові препарати, якщо вони можливі, мають додаткову перевагу - зручність для хворого, а тому кращий збут. Добрим прикладом є людський гормон росту (hGH), коли розробка препаратів з консервантами дозволила випускати зручніші набори для ін'єкцій багаторазового користування. Зараз на ринку продаються принаймні чотири такі пристрої, що містять консервовані препарати hGH: Norditropin (рідкий, фірми Novo Nordisk), Nutropin AQ (рідкий, Genentech) та Genotropin (ліофілізований – двокамерний патрон, Pharmacia & Upjohn) містять фенол, тоді як Somatropе (фірми Eli Lilly) складений з m-крезолом. При складанні та розробці лікарської форм з консервантами треба брати до уваги кілька факторів. Ефективна концентрація консерванту в лікарському засобі має бути оптимізована. Це вимагає випробування даного консерванту в лікарській формі у межах таких концентрацій, які забезпечують антимікробну ефективність, не загрожуючи стабільності білка.

30 Як можна було чекати, розробка рідких препаратів з вмістом консервантів складніша, ніж ліофілізованих препаратів. Висушені заморожуванням препарати можна ліофілізувати без консерванту й відновити з консервантом, що містить розбавник, у момент застосування. Це скорочує час контакту консерванту з білком, що помітно зменшує ризик для стабільності. У рідкому препараті ефективність консерванту та стабільність необхідно підтримувати протягом усього терміну придатності препарату (біля 18-24 місяців). Важливо зауважити, що ефективність консерванту має бути доведена у кінцевій композиції, яка містить діючу речовину та всі додаткові компоненти.

45 У цілому описаний тут конструкт антитіла розробляється для специфічних шляхів та методів введення, для специфічних доз та частоти прийому, для специфічних стратегій лікування специфічних хвороб з певними межами біодоступності та безперервності прийому. Отже, композиції згідно з винаходом мають розроблятися для введення будь-яким придатним шляхом, зокрема, через рот, вуха, очі, ректум та вагіну, та парентерально, за допомогою внутрішньовенних, внутрішньоартеріальних, внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкцій.

50 Виготовлену фармацевтичну композицію можна зберігати у стерильних флаконах у вигляді розчину, суспензії, гелю, емульсії, твердої маси, кристалів або збезводненого чи ліофілізованого порошку. Такі композиції можна зберігати або готовими до застосування, або у вигляді (наприклад, ліофілізованому), який треба відновлювати перед введенням. Винахід також пропонує набори одиниць одноразового введення. Набори згідно з винаходом можуть містити одночасно першу ємність з висушеним білком та другу ємність з водним препаратом. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонуються набори, що містять одинарний та багатокамерний заповнений шприці (наприклад, рідинні шприці та ліошприці). Терапевтично ефективна кількість застосованої фармацевтичної композиції, що містить білок конструкту антитіла, залежить, наприклад, від обставин та цілей лікування. Фахівцям зрозуміло, що

належна для лікування доза міняється у залежності, зокрема, від молекули, що вводиться, ознакою чого є застосування описаного тут конструкту антитіла, від шляху введення та розмірів пацієнта (маси тіла, площі поверхні тіла або розміру органу), та/або стану хворого (віку, загального стану здоров'я). У деяких варіантах лікар може змінювати дозу та шлях введення, щоб досягти максимального лікувального ефекту. Типова доза може становити від біля 0,1 мкг/кг до біля 30 мкг/кг або більше, у залежності від вищенаведених факторів. В окремих варіантах доза може становити від 1.0 мкг/кг до біля 20 мкг/кг, за бажанням від 10 мкг/кг до біля 10 мкг/кг або від 100 мкг/кг до біля 5 мкг/кг.

Терапевтично ефективна кількість фармацевтичної композиції згідно з винаходом, яка містить націлену на CD33 сполуку та принаймні один епігенетичний фактор в єдиному або окремих препаратах, краще призводить до зменшення важкості симптомів хвороби, збільшення частоти або тривалості періодів без симптомів хвороби або попередженню каліцтва чи інвалідності внаслідок враження хворобою. При лікуванні пухлин з експресією CD33 терапевтично ефективна кількість фармацевтичної композиції згідно з винаходом, яка містить націлену на CD33 сполуку та принаймні один епігенетичний фактор в єдиному або окремих препаратах, наприклад, конструкт антитіла проти CD33/CD3 та принаймні один епігенетичний фактор, краще інгібує зростання клітини або зростання пухлини принаймні на 20%, принаймні на 40%, принаймні на біля 50%, принаймні на біля 60%, принаймні на біля 70%, принаймні на біля 80% принаймні на біля 90% у порівнянні з нелікованими хворими. Здатність сполук інгібувати зростання пухлини можна оцінювати на тваринній моделі, яка прогнозує ефективність для людських пухлин.

Фармацевтичні композиції можна вводити за допомогою медичного пристрою. Приклади медичних пристроїв для введення фармацевтичних композицій описані у патентах США 4,475,196; 4,439,196; 4,447,224; 4,447, 233; 4,486,194; 4,487,603; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 5,064,413; 5,312,335; 5,312,335; 5,383,851 та 5,399,163, які всі включені до цього опису як довідковий матеріал.

Зрозуміло, що описані тут винаходи не обмежуються конкретними методиками, протоколами або реагентами, бо ті можуть змінюватися. Наведена тут дискусія та приклади представлені лише для опису окремих варіантів здійснення й ніяким чином не обмежують обсягу цього винаходу, який визначається виключно формулою.

Усі публікації та патенти, цитовані у тексті цього опису (включаючи патенти, патентні заявки, наукові публікації, специфікації виробників, інструкції тощо), включаються до цього опису в повному обсязі як довідковий матеріал. Ніщо не може дати підстави для припущення, ніби щось ганить новизну цього винаходу внаслідок більш ранньої відомості. У тому ступені, в якому включений матеріал розходиться з цим описом, опис скасовує будь-який такий матеріал.

Приклади:

Наступні приклади призначені для ілюстрації конкретних варіантів або ознак цього винаходу. Ці приклади ніяким чином не обмежують обсяг винаходу. Приклади включені для ілюстрації, а цей винахід обмежується лише формулою.

Приклад 1 – Епігенетичні модифікатори як сенситизатори цитотоксичності, спричиненої націленою на CD33 сполукою

Рівень експресії CD33 визначають як критичну змінну для ступеню автивності описаної тут націленої на CD33 сполуки, наприклад, AMG330 проти клітин людського мієлоїдного лейкозу (AML). Відповідно, несподіваним стало виявлення потенціалу препаратів епігенетичних модифікаторів, як от інгібітори деацетилази гістонів (HDAC) або інгібітори ДНК-метилтрансферази (DNMT) I, як сенситизаторов спричиненої AMG 330 цитотоксичності.

Для експериментальних цілей відбирають лейкофerezом мононуклеарні клітини у здорових дорослих добровольців і збагачують на Т-клітини з використанням магнітного клітинного сортиру (набір для ізоляції Т-клітин Pan T Cell Isolation Kit II; фірми Miltenyi Biotec, Auburn, CA). Розморожені аліквоти клітин були помічені 3 мкМ CellVue Burgundy (фірми eBioscience, San Diego, CA) згідно з інструкціями виробника.

Клітини людського мієлоїдного лейкозу OCI-AML3, KG-1a, ML-1, NB4, TF-1 та HL-60 витримують, як описувалося раніше (Walter et al. Blood. 2003;102(4):1466-1473; Walter et al. Blood. 2004;103(11):4276-4284, Walter et al. Blood. 2005;105(3):1295-1302).

Експресію CD33 на батьківських клітинах AML та лініях клітин вимірюють проточною цитометрією з використанням кон'югованого з фікоеритрином (PE) антитіла проти CD33 (клон Р67.6; BD Biosciences, San Jose, CA, USA) (див. Walter et al. Blood. 2005;105(3):1295-1302).

Для кількісного визначення спричиненої сполукою цитотоксичності клітини AML відбирають під час експоненціального зростання та інкубують при 37 °C (в атмосфері 5% CO₂ та повітря) у 96-луночних планшетах з круглим дном (BD Falcon™) у кількості 5-10 x 10³ клітин/луноку у 225

мкл культурального середовища, яке містить різні концентрації AMG330, а також Т-клітини з різними співвідношеннями ефектора : цільова клітина (Е:Т.). Через 48 годин визначають кількість клітин та спричинену ліками цитотоксичність з використанням 4',6-діамідин-2-феніліндолу (DAPI) для виявлення нежиттєздатних клітин на поточному цитометрі LSRII (BD Biosciences, San Jose, CA) та виконують аналіз з програмою FlowJo (фірми Tree Star, Ashland, OR). Клітини AML ідентифікують за картиною переднього/бічного розсіяння та негативністю до фарбника CellVue Burgundy.

Для визначення модуляції CD33 аліквоти клітин AML залишають необробленими чи інкубують з або AMG 330 (250 пг/мл), або з некон'югованим, неміченим антитілом проти CD33 (клон Р67.6; BD Biosciences, San Jose, CA, USA; 2.5 мкг/мл). Через 48 годин клітини промивають крижаним забуференим фосфатом фізіологічним розчином (PBS, GIBCO Invitrogen) для видалення незв'язаного антитіла та ресуспендують у PBS з вмістом 2% фетальної телячої сироватки. Оскільки AMG 330 не конкурує за прив'язування до CD33 з Р67.6, аліквоти необроблених та оброблених AMG 330 клітин інкубують з Р67.6 або у відсутності будь-яких первинних антитіл, а потім із кон'югованими з біотином щурячим антимишачим IgG1 (застосовується при 2.5 мкг/мл у PBS/2% фетальної телячої сироватки) та стрептавідином/фікоеритрином (PE) (застосовується при 2.5 мкг/мл у PBS/2% фетальної телячої сироватки; обидва реактиви від фірми BD Biosciences). Подібним чином аліквоти необроблених та оброблених Р67.6 клітин інкубують з некон'югованим Р67.6 або у відсутності будь-яких первинних антитіл; потім клітини промивають та інкубують з моноклональним антитілом - кон'югованим з біотином щурячим антимишачим IgG1, після чого виконують інкубацію із кон'югатом стрептавідином-PE. Для ідентифікації нежиттєздатних клітин всі зразки фарбують DAPI. Занотовують принаймні 10,000 подій та DAPI- клітини аналізують на поточному цитометрі Canto (BD Biosciences) з використанням програмного забезпечення FlowJo. З використанням лінійних медіанних значень інтенсивності флуоресценції (MFI) вираховують процент зв'язування поглинання клітинами зв'язаного з лікарським засобом CD33.

Як показано на Фіг. 1, триденна попередня обробка інгібітором HDAC – панобіноостатом – приводить до помітного збільшення експресії CD33 у клітинах OCI-AML3 і явного збільшення для KG-1a. Важливіше відносно необроблених клітин те, що попередньо оброблені протягом 3 днів панобіноостатом клітини виявляються значно чутливішими до спричиненої AMG 330 цитотоксичності (KG-1a > OCI-AML3). Попередня обробка інгібітором DNMT I – азацитидином - протягом 3 днів помітно підвищує експресію CD33 на KG-1a. Постійно після попередньої обробки азацитидином клітини KG-1a стають помітно чутливішими до спричиненої AMG 330 цитотоксичності у порівнянні з необробленими клітинами (Фіг. 2).

Приклад 2 – позитивна регуляція CD33 у клітинах AML з метою збільшення ефективності медіованого AMG 330 лізису

Гідроксисечовина

Позитивна регуляція CD33 у лініях клітин AML:

Лінії клітин AML - HL-60, PL21, OCI-AML3, KG1a та MV4-11 – у день 0 висівають до 24-луночних планшетів у кількості 1×10^6 клітин/мл. Клітини або залишають необробленими (UT), або обробляють 10 мкМ (H1) або 100 мкМ (H2) гідроксисечовини (фірми Sigma) протягом трьох днів поспіль (день 0, день 1 та день 2). У день 3 клітини збирають, рахують та аналізують на зміни поверхневої експресії CD33 за допомогою проточної цитометрії.

На Фіг. 3 та у табл.2 показана позитивна регуляція CD33 на клітинах AML HL-60 та PL21 у залежності від концентрації.

Таблиця 2

Значення середньої інтенсивності флуоресценції CD33 в клітинах AML HL-60 та PL21 після інкубації з гідроксисечовиною та без неї, визначені проточною цитометрією

Середня інтенсивність флуоресценції CD33	UT	H1	H2
HL-60	134.9	171.3	210.0
PL21	166.9	177.9	191.8

Позитивна регуляція CD33 на первинних клітинах AML:

Три зразки первинних клітин AML висівають до 12-луночних планшетів у кількості 1×10^6 клітин/мл, як описано вище (Krupka, Subklewe et.al, Blood 2014). Клітини або залишають необробленими (UT), або обробляють 10 мкМ (H1) або 100 мкМ (H2) гідроксисечовини (фірми Sigma) протягом трьох днів поспіль (день 0, день 1 та день 2). У день 3 клітини збирають,

рахують та аналізують на зміни поверхневої експресії CD33 за допомогою проточної цитометрії.

На Фіг. 4 та у табл.3 показана позитивна регуляція CD33 у 1 з 3 зразків від хворих у день 1 та день 2 інкубації з гідроксисечовиною.

Таблиця 3

Значення середньої інтенсивності флуоресценції CD33 в первинних клітинах AML від хворого 2 після 1 та 2 днів інкубації з гідроксисечовиною, визначені проточною цитометрією

Середня інтенсивність флуоресценції CD33	UT	H1	H2
день 1 хворий 2	3.7	4.2	4.5
день 2 хворий 2	4.8	4.2	5.1

5

Колонієстимулюючий фактор гранулоцитів (G-CSF)

Позитивна регуляція CD33 на лініях клітин AML:

Лінії клітин AML OCI-AML3 та KG1α висівають до 24-луночних планшетів у кількості 5x10-5 клітин/мл у день 0. Клітини або залишають необробленими (UT), або обробляють 200 нг/мл (C1) чи 2000 нг/мл (C2) G-CSF (фірми Reprotech) протягом 10 днів. Свіжий G-CSF додають до культур двічі на тиждень. У день 10 клітини збирають та аналізують на зміни поверхневої експресії CD33 за допомогою проточної цитометрії.

10

На Фіг. 5 та у табл.4 показана низька позитивна регуляція CD33 на клітинах AML OCI-AML3 та KG1α у залежності від концентрації.

15

Таблиця 4

Значення середньої інтенсивності флуоресценції CD33 в первинних клітинах AML KG1α після 10 днів інкубації з G-CSF та без нього, визначені проточною цитометрією

Середня інтенсивність флуоресценції CD33	UT	C1	C2
KG1α	16.5	17.9	19.2

№ послідовності SEQ ID NO.	Позначення	Джерело	Тип	Послідовність
1	CD33 VH з AH3	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNWRQAPGGGLEWMGWINTYTGTEPTYADDFKG RVTMSDSTSTSTAYLEINSLRSDDTAIYYCARWSWSGYYVYFDYWGQGTITVTVSS
2	CD33 HCDR1 з AH3	штучне	aa	NYGMN
3	CD33 HCDR2 з AH3	штучне	aa	WINTYTGTEPTYADDFKG
4	CD33 HCDR3 з AH3	штучне	aa	WSWSGYYVYFDY
5	CD33 VH з AH3	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGGTTACCATGTCTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTGGAAATCAACAGCCTCAGAAGT GATGACACGGCTATATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGTTACTACGTTTACTTTTGAC TACTGGGGCCAAGGCACCTACGGTCACCGTCTCCTCA
6	CD33 VL з AH3	штучне	aa	DIVMTQSPDLSLTIVSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPD RFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGTGLEIK
7	CD33 LCDR1 з AH3	штучне	aa	KSSQSVLDSKKNKSLA
8	CD33 LCDR2 з AH3	штучне	aa	WASTRES
9	CD33 LCDR3 з AH3	штучне	aa	QSAHFPIIT
10	CD33 VL з AH3	штучне	nt	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCCATCAAC TGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCAGAAATAAGAACTCCTAGCTTGGTACCAGCAG AAACACAGGACAGCCTCCTAAATTAATCTCCTTTCCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGAC CGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTCTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTCAAGAT TCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAAGGACACGACTG GAGATTAA
11	CD33 CD33 HL з AH3	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNWRQAPGGGLEWMGWINTYTGTEPTYADDFKG RVTMSDSTSTSTAYLEINSLRSDDTAIYYCARWSWSGYYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGGGGGGGG GGGGSDIVMTQSPDLSLTIVSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGTGLEIK
12	CD33 HL of AH3	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGGTTACCATGTCTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTGGAAATCAACAGCCTCAGAAGT

				GATGACACGGCTATATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCAAGAAATAGAACTCCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACCGGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTGATGCGAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAG CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
13	CD33 AH3 HL x H2C HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCASGYFTFTNYGMNWRQAPQGQLEWMGWINTYTGEPYADDFK RVTMSDSTSTAYLEINSLRSDDTAIYYCARWSWSDGYVYFDYWGGTFTVTVSSGGGSGGGG GGGSDIVMTQSPDLSLTLSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQKPGQPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DSDKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGG QTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCCSGSTGAVTSGYYPNWWQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLGSGVPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGSKLTVL
14	CD33 AH3 HL x H2C HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTCAAGGGA CGGGTTACCATGTCTTCGGATACCTCTACAGCACTGCCTATTGGAAATCAACAGCCTCAGAGT GATGACACGGCTATATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCAAGAAATAGAACTCCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGATCTACCGGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTGATGCGAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGTCCGAGGTGACAGTGGTGCAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCAATGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTGAGTGAAGACAGGTTACACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAACACTGAGGACACTCGCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATCACCTGGTGAACAGTCACTCACTCACTTGT GGCTCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAACTGGGTCCAAACAAACAGGCTGAGC GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCAGAGGATGAGGCAAGATAT TACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTTA
15	CD33 AH3 HL x F12Q HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCASGYFTFTNYGMNWRQAPQGQLEWMGWINTYTGEPYADDFK RVTMSDSTSTAYLEINSLRSDDTAIYYCARWSWSDGYVYFDYWGGTFTVTVSSGGGSGGGG GGGSDIVMTQSPDLSLTLSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQKPGQPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DSDKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGG QTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCCSGSTGAVTSGYYPNWWQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLGSGVPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGSKLTVL
16	CD33 AH3 HL x F12Q HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTCAAGGGA CGGGTTACCATGTCTTCGGATACCTCTACAGCACTGCCTATTGGAAATCAACAGCCTCAGGAAT GATGACACGGCTATATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGGCGGGTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCAAGAAATAGAACTCCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACCGGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTGATGCGAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGTCCGAGGTGACAGTGGTGCAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCAATGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AGCTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTGAGTGAAGGACAGGTTACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAACACTGAGGACACTCGCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACGTTTCTGGTGGGCTTACTTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATCACCTGGTGAACAGTCACTCACTCACTTGT GGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAAACAAACAGGCTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCAGAGGATGAGGCAAGATAT TACTGTGTTCTATGTTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTTA
17	CD33 AH3 HL x I2C HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCASGYFTFTNYGMNWRQAPQGQLEWMGWINTYTGEPYADDFK RVTMSDSTSTAYLEINSLRSDDTAIYYCARWSWSDGYVYFDYWGGTFTVTVSSGGGSGGGG GGGSDIVMTQSPDLSLTLSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQKPGQPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DSDKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGG QTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCCSGSTGAVTSGYYPNWWQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLGSGVPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGSKLTVL

18	CD33 AH3 HL x I2C HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGGTTACCATGTCTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTGGAAATCAACAGCCTCAGAAGT GATGACACGGCTATATTTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGCTCTGGGCGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTGTTAGACAGCTCCAAGATTAAGAACTCCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTTGGGCATCTACGCGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCCAGCTCTGGA GGAGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTTATGCCGATTCAAGTGAAGACAGGTTCCACATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACTGACACTCACTGTG GGCTCCTCGACTGGGGCTGTGATCTGGCACTACCCAACTGGGTCCAAACAAAACAGGTCAGG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCGGTACTCTCGCCAGATTCTCAGGAC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATAT TACTGTGTTCTATGTTACAGCAACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTCTA
19	CD33 VH з AF5	штучне	aa	QQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTNYGMNWKQAPGQGLKMMGWINTYTGEPTYADDFKG RVMTSDTSTSTAYLELHNLRSDDTAVYYCARWSWSGDYVYVFDYWGQGTITVTVSS
20	CD33 HCDR1 з AF5	штучне	aa	NYGMN
21	CD33 HCDR2 з F5	штучне	aa	WINTYTGEPTYADDFKG
22	CD33 HCDR3 з AF5	штучне	aa	WSWSGDYVYVFDY
23	CD33 VH з AF5	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTGGAACTCCACAACTCAGAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCAACCGTCTCCTCA
24	CD33 VL з AF5	штучне	aa	DVMTQSPDLSLTLSLGERTTINCKSSQSVLDSKNNKNSLAWYQQKPKPQPKLLLSWASTRESGIPD RFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGTREIK
25	CD33 LCDR1 з AF5	штучне	aa	KSSQSVLDSKNNKNSLA
26	CD33 LCDR2 з AF5	штучне	aa	WASTRES
27	CD33 LCDR3 з AF5	штучне	aa	QQSAHFPIIT
28	CD33VL з AF5	штучне	nt	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACACCATCAAC TGCAAGTCCAGCGGATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT AAACAGGACAGCCTCCTAAATTAACCTCTCCTGGGCACTACAGCGGGAATCCGGGATCCCTGAC CGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGAT TCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCGATCACCTTTGGCCAAAGGACACGACTG GAGATTAAA
29	CD33HL з F5	штучне	aa	QQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTNYGMNWKQAPGQGLKMMGWINTYTGEPTYADDFKG RVMTSDTSTSTAYLELHNLRSDDTAVYYCARWSWSGDYVYVFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDLSLTLSLGERTTINCKSSQSVLDSKNNKNSLAWYQQKPKPQPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGTREIK
30	CD33 HL з AF5	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATTGGAACTCCACAACTCAGAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTGTTAGACAGCTCCAAGAAATAAGAACTCCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTTGGGCATCTACGCGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
31	CD33 AF5 HL x H2C HL	штучне	aa	QQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTNYGMNWKQAPGQGLKMMGWINTYTGEPTYADDFKG RVMTSDTSTSTAYLELHNLRSDDTAVYYCARWSWSGDYVYVFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDLSLTLSLGERTTINCKSSQSVLDSKNNKNSLAWYQQKPKPQPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGTREIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNVAYYYADSVKDFRTISR DSDKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWQGTLYTVSSGGGSGGGSGGGGS QTVVTQEPPLTVSPGGTTLTCSSTGAVTSGYYPNWWQKPKQAPRGLIGTKFLAPGTPARFSG SLLGKKAALTLGQVPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKLTVL
32	CD33 AF5 HL x H2C HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA

				CGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACAGCACTGCCTATTTGGAACCTCCACAACCTCAGAAGT GATGACACGGCTGTATATTAAGTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGCTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCCACATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTITTAGACAGCTCCAAGATAAGAACTCCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCCTGGGCATCTACCGGGGAA TCCGGGATCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGACGCTCTGGATTACCTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAAGTGAAGACAGGTTCCACATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAGTCTGAGGACACTGCCGTGAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGGTATCACCTGGTGAACAGTCACTACCTTGT GGCTCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAACTGGGTCCAAACAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAAGATAT TACTGTGCTCTATGTTACAGCAACCGCTGGGTGTTCTGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTCTA
33	CD33 AF5 HL x F12Q HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITNYGMNWKQAPGQGLKMMGWINTYTGEEYVADDFK RVTMTSDTSTSTAYLELHNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWQGGTTVTVSSGGGGSGGGG GGGGSDIVMTQSPDLSLVSGLERTITNCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQQKPKPQPKLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSTDFLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNSYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKRFITSR DDSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG QTVVTPQPSLTVPFGTTLTCCSSTGAVTSGNYPNWVQKPKQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLGSGVPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
34	CD33AF5 HL x F12Q HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACAGCACTGCCTATTTGGAACCTCCACAACTCAGAGT GATGACACGGCTGTATATTAAGTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCCACATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTITTAGACAGCTCCAAGATAAGAACTCCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCCTGGGCATCTACCGGGGAA TCCGGGATCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC

				CAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAAT AGCTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAAGTGAAGACAGGTTCCACATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAGTCTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTCGGTAATAGCTACGTTTCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGGTATCACCTGGTGAAGCAGTCACTACCTTGT GGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAAACAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAAGATAT TACTGTGTTCTATGTTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTCTA
35	CD33 AF5 HL x I2C HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITNYGMNWKQAPGQGLKMMGWINTYTGEEYVADDFK RVTMTSDTSTSTAYLELHNLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWQGGTTVTVSSGGGGSGGGG GGGGSDIVMTQSPDLSLVSGLERTITNCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQQKPKPQPKLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSTDFLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNSYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKRFITSR DDSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG QTVVTPQPSLTVPFGTTLTCCSSTGAVTSGNYPNWVQKPKQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLGSGVPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
36	CD33 AF5 HL x I2C HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGCGTCAGTCAAGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACAGCACTGCCTATTTGGAACCTCCACAACTCAGAACT GATGACACGGCTGTATATTAAGTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCCACATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTITTAGACAGCTCCAAGATAAGAACTCCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCCTGGGCATCTACCGGGGAA TCCGGGATCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAAGTGAAGACAGGTTCCACATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAGTCTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGGTATCACCTGGTGAACAGTCACTACCTTGT

				GGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGCGAGATAT TACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTTA
37	CD33 VH з AC8	шлучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFITNYGMNWKQAPGQGLKMMGWINTYTGEPTYADDFKG RVMTMTDTSTSTAYMEIRNLNDDTAVYYCARWSWSGDYVYVFDYWGQGTITVTVSS
38	CD33 HCDR1 з AC8	шлучне	aa	NYGMN
39	CD33 HCDR2 з AC8	шлучне	aa	WINTYTGEPTYADDFKG
40	CD33 HCDR3 з AC8	шлучне	aa	WSWSGDYVYVFDY
41	CD33 VH з AC8	шлучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGGTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCAGAAAT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTGGAGTGATGTTACTACGTTTACTTTTGAC TACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCA
42	CD33 VL з AC8	шлучне	aa	DIVMTQSPDLSLTLSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQKPKQPFPKLLLSWASTRESGIPD RFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQAHPFITFGQGTTRLEIK
43	CD33 LCDR1 з AC8	шлучне	aa	KSSQSVLDSKKNKNSLA
44	CD33 LCDR2 з AC8	шлучне	aa	WASTRES
45	CD33 LCDR3 з AC8	шлучне	aa	QQAHPFIT
46	CD33 VL з AC8	шлучне	nt	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGAGAGGACCACCATCAAC TGCAAGTCCAGCCAGAGTGTITTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTGGTACCAGCAG AAACCAAGGACAGCTCCTAAATTAACCTTCTCCTGGGCACTACGCGGGGAATCCCGGATCCCTGAC CGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTCTACTCTCACTATTGACAGCCTGACAGCTGAAGAT TCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACAGCTG GAGATTAAA
47	CD33 HL з AC8	шлучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFITNYGMNWKQAPGQGLKMMGWINTYTGEPTYADDFKG RVMTMTDTSTSTAYMEIRNLNDDTAVYYCARWSWSGDYVYVFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGGS GGGSDIVMTQSPDLSLTLSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQKPKQPFPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQAHPFITFGQGTTRLEIK
48	CD33 HL з AC8	шлучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGGTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCAGAAAT

				GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAGGCACACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTCTGGCGCGCGCGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGCTCTGGGCGAG AGGACCAACATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTITTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAAGGACAGCCTCCTAAATTAACCTTCTCCTGGGCACTACGCGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTGATGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTCTACTCTCACTATTGACAGC CTGCAAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGACACAGCTGGAGATTAAA
49	CD33 AC8 HL x H2C HL	шлучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFITNYGMNWKQAPGQGLKMMGWINTYTGEPTYADDFKG RVMTMTDTSTSTAYMEIRNLNDDTAVYYCARWSWSGDYVYVFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGGS GGGSDIVMTQSPDLSLTLSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQKPKQPFPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQAHPFITFGQGTTRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNVATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGS QTVVTPQEPFLTVSPGGTTLTLCSSSTGAVTSGYYPNWVQKPKQAPRGLIGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAAITLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
50	CD33 AC8 HL x H2C HL	шлучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTGAAGGA CGGGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCAGAAAT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTCTGGCGCGCGCGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGCTCTGGGCGAG AGGACCAACATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTITTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAAGGACAGCCTCCTAAATTAACCTTCTCCTGGCATCTACCGGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTGATGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTCTACTCTCACTATTGACAGC CTGCAAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGACACAGCTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAAT AAGTACGCCATGAAGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTACGTGAAGACAGGTTACCACTCTCCAGA GATGATTCAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTGAAAACCTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGG ACTCTGGTACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGCGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGGTATCCTGGTGAACAGTCACTCACTTGT GGCTCCTGACTGGGCTGTTACATCTGGTACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGCGAGAATAT TACTGTGCTCTATGCTACAGCAACCGCTGGGTGTTGGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTTA

51	CD33 AC8 HL x F12Q HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNWKQAPGQGLKMMGWINTYTGTEPTYADDFKGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLNDDTAVYYCARWSWSGDYVYVFDYWQGGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPDLSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQKRPQPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGSTDFLTIDSLQPEDSATYYCQSSAHFFITFGQGTRLRKISGGGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGSGQTVVTPQEPFLTVSPGGTTLTCCSSTGAVTSGNYPNWWQKPKGAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
52	CD33 AC8 HL x F12Q HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCTGCAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAACGGGTTACCATGACTACGGATACCTCTACAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCAGAAATGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTTGACTTCTGGGGCCAAGGCACTACGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGCGGTCCGGTGGTGGTGGTCTGCATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCAACCTCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTAGACAGCTCCCAAGAAATGAAGACTCCCTGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCCTGGCATCTACCGGGGAAATCCGGGATCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCTGACAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTCTGCCGATCACTCTTGGCCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGTCCGAGGTGCAAGTGGTCCGAGTCTGGAAGGATTGGTGACGCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGACGCTCTGGATTCACTCTCAATAGCTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGCTGCGCATGAAGATGAATATATGCAACATATATGCCGATTGAGTGAAGAGCAGGTTCCACATCTCCAGATGATGATTCAAAAAACACTGCCATATCTACAAATGAACAACCTTGAACACTGAGGACACTCCGCTGTACTGTGTGAGACATGGGAACCTCGGTAATAGCTACGTTTCTGGTGGGCTTACTGGGGCCCAAGGGTACTGTGTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCTGGCGGGCGGCGGTCCGGTGGTGGTGGTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGAACAGTCACTCACTTGTGGTCTCTCGACTGGGGCTGTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCCAACAAAAACAGGTCAGGCACCCGCTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCTGGGTGGAGGAACCAACTGACTGTGCTCTA
53	CD33 AC8 HL x I2C HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNWKQAPGQGLKMMGWINTYTGTEPTYADDFKGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLNDDTAVYYCARWSWSGDYVYVFDYWQGGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPDLSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQKRPQPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGSTDFLTIDSLQPEDSATYYCQSSAHFFITFGQGTRLRKISGGGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGSGQTVVTPQEPFLTVSPGGTTLTCCSSTGAVTSGNYPNWWQKPKGAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

54	CD33 AC8 HL x I2C HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCTGCAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAACGGGTTACCATGACTACGGATACCTCTACAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCAGAAATGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGCGGTCCGGTGGTGGTGGTCTGCATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGACTGTGCTGGGCGAGGACCAACCTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTAGACAGCTCCCAAGAAATGAAGACTCCCTGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCCTGGCATCTACCGGGGAAATCCGGGATCCCTGACCGATTGCAAGTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCTGTCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACTTTGGCAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGTCCGAGGTGCAAGTGGTCCAGCTCTGGAAGGAGATTGGTGACGCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAAGCTCTGGATTCACTCTCAATAAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGCTGCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATATGCCGATTGAGTGAAGAGCAGGTTCCACATCTCCAGATGATGATTCAAAAAACACTGCCATATCTACAAATGAACAACCTTGAACACTGAGGACACTGCCGTGTACTGTGTGAGACATGGGAACCTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGTCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGCGGTCCGGTGGTGGTGGTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGAACAGTCACTCACTTGTGGTCTCTCGACTGGGGCTGTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCCAACAAAAACAGGTCAGGCACCCGCTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCTGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTCTA
55	CD33 VH з AH11	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNWKQAPGQGLKMMGWINTYTGTEPTYADDFKGRVTMTSDTSTSTAYMEIRSLRSDTAVYYCARWSWSGDYVYVFDYWQGGTTVTVSS
56	CD33 HCDR1 of з AH11	штучне	aa	NYGMN
57	CD33 HCDR2 з AH11	штучне	aa	WINTYTGTEPTYADDFKG
58	HCDR3	штучне	aa	WSWSGDYVYVFDY
59	CD33 VH з AH11	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCTGCAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGAACGGGTTACCATGACTTCCGATACCTCTACAGCACTGCCTATATGGAATCAGCAGCCTCAGAAATGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCAACCGTCTCTCA

60	CD33 VL з AH11	штучне	aa	DIVMTQSPFDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQQKPGQPFPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIK
61	CD33 Lcdr1 з AH11	штучне	aa	KSSQSVLDSKKNKNSLA
62	CD33 Lcdr2 з AH11	штучне	aa	WASTRES
63	CD33Lcdr3 з AH11	штучне	aa	QQSAHFPIIT
64	CD33 VL з AH11	штучне	nt	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAAC TGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCCAAGATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAG AAACCAGGACAGCTCCTAAATTACTCCTTTCCCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGAC CGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGAT TCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAGGGACACGACTG GAGATTAAA
65	CD33 HL з AH11	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNFGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTIYADDFKG RVMTSDTSTSTAYMEISSLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFYDWGQGTTVTVSSGGGSGGGGSG GGGSGDIVMTQSPFDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQQKPGQPFPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIK
66	CD33 HL з AH11	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACAGCACTGCCTATATGGAATCAGCAGCCTCAGAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGCACTACGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTGGCGGCGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGCTCTGGCGGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACCGCGGGA TCCGGGATCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
67	CD33 AH11 HL x H2C HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNFGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTIYADDFKG RVMTSDTSTSTAYMEISSLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFYDWGQGTTVTVSSGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQSPFDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQQKPGQPFPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSIYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSG QTVVTPQEPFLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL

68	CD33 AH11 HL x H2C HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACAGCACTGCCTATATGGAATCAGCAGCCTCAGAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGCACTACGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTGGCGGCGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGCTCTGGCGGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACCGCGGGA TCCGGGATCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCAGGTGCACTGGTCCAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAGAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTGGCGGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGGTATCACCTGGTGGGAACAGTCACTCACTTGT GGCTCCTGACTGGGCTGTACATCTGGCTACTACCCAACTGGGTCCAAAGAAACACAGGTACG GCCACCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCGGCTACTCCTGCGAGATTCTCAGG TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATAT TACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTCTA
69	CD33 AH11 HL x F12Q HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNFGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTIYADDFKG RVMTSDTSTSTAYMEISSLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFYDWGQGTTVTVSSGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQSPFDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQQKPGQPFPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DDSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSIYVSWWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSG QTVVTPQEPFLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
70	CD33 AH11 HL x F12Q HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACAGCACTGCCTATATGGAATCAGCAGCCTCAGAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGCACTACGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTGGCGGCGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGCTCTGGCGGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGATAAGAACTCCTTA

				GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCTGGGCATCTACGGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AGCTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTGGGAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAGGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAACTGAGGACACTGCCGTGAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTCGGTAATAGCTACGTTTCTCGTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCACCCGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGAACAGTCACACTCACTTGT GGCTCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCCAACAAAAACAGGTGAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATAT TACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCTGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTCA
71	CD33 AH11 HL x I2C HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYFTFTNYGMNWKQAPGQGLKMMGWINTYTGETPYADDFKG RVTMTSDTSTSTAYMEISSLRSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGGTTVTVSSGGGSGGGGS GGGGSIDIVMTQSPDLSLVSIGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGPKLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIKSGGGSGEVQLVESG GGVLPQGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWKQAPGKGLWVARIRSKYNNVATYYADSVKDRFTISR DSDKNTAYLQMNNLTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLVTVSSGGGSGGGSGGGGS QTVVTVQEPSTLTVSPGGTVTLTGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGTKFLAPGTPARFSG SLLGKKAALLLSGVQPEDEAEYCYVLWYSNRWVFGGSKLTVL
72	CD33 AH11 HL x I2C HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAAAGTGGATGGGTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGGA CGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCATATATGAAATCAGCAGCCTCAGAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGCACTACGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTCGCGGGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCACTCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTAGACAGCTCCAAGATAAGAACTCCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCGGCGATTCAGCGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACTATTCGACG CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTGGAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAGACAGGTTCCACATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAACTGAGGACACTGCCGTGAC

				TACTGTGTGAGACATGGGAACCTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCACCGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGAACAGTCACACTCACTTGT GGCTCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCCAACAAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATAT TACTGTGTTCTATLGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCTGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTCA TACTGGGGCCAAAGCACTACGGTCAACCGTCTCCTCA
73	CD33 VH з B3	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYFTFTNYGMNWKQAPGQGLKMMGWINTYTGETNYADKFQ RVTFTSDTSTSTAYMELRNLSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGGQTTVTVSS
74	CD33 HCDR1 з B3	штучне	aa	NYGMN
75	CD33 HCDR2 з B3	штучне	aa	WINTYTGETNYADKFQ
76	CD33 HCDR3 з B3	штучне	aa	WSWSGYYVYFDY
77	CD33 VH з B3	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCATATATGAACTCCGCAACCTCAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGCACTACGGTCAACCGTCTCCTCA
78	CD33 VL з B3	штучне	aa	DIVMTQSPDSMTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGPKLLSWASTRESGIPD RFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIK
79	CD33 LCDR1 з B3	штучне	aa	KSSQSVLDSSTNKNSLA
80	CD33 LCDR2 з B3	штучне	aa	WASTRE
81	CD33 LCDR3 з B3	штучне	aa	QQSAHFPIIT
82	CD33 VL з B3	artificial	nt	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCATGACTGTGTCTCTGGCGAGAGGACCACCATCAAC TGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAG AAACCAGGACAGCCTCTAAATTAATCTCCTTCTGGGCACTACGCGGGGAATCCGGGATCCCTGAC CGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGT TCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAAGGACACGACTG GACATTAAA
83	CD33 HL of B3	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYFTFTNYGMNWKQAPGQGLKMMGWINTYTGETNYADKFQ RVTFTSDTSTSTAYMELRNLSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGGQTTVTVSSGGGSGGGGS GGGGSIDIVMTQSPDLSLVSIGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGPKLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIK

84	CD33 HL з B3	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTTGAC TACTGGGGCCAAAGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCATGACTGTGCTCTGGGGCAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCTGGGCATCTACGCGGGAA TCGGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGACATTAAA
85	CD33 B3 HL x H2C HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCASGYTFTNYGMNWKQAPGQGLEWMGWINTYTGENTYADKFGQ RVFTFTSDTSTAYMELRNRLKSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWQGGTTVTVSSGGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSMTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSDFTFTLIDSLQPEDSATYYCQSSAHFPIITFGQGTRLDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DSSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGS QTVVTPQEPSTLVSPGGTTLTCCSSTGAVTSGYFPNWWQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
86	CD33 B3 HL x H2C HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTTGAC TACTGGGGCCAAAGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCATGACTGTGCTCTGGGCGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTGGGCATCTACGCGGGAA TCGGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGACATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCAGAGTGCAGCTGTGTCAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCCGCTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTCTCGCATAAAGA AGTAAATATAAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAAGACAGGTTCCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAACTGAGGACACTCCGCGGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAGAACGTCACACTCACTTGT
87	CD33 B3 HL x F12Q HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCASGYTFTNYGMNWKQAPGQGLEWMGWINTYTGENTYADKFGQ RVFTFTSDTSTAYMELRNRLKSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWQGGTTVTVSSGGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSMTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSDFTFTLIDSLQPEDSATYYCQSSAHFPIITFGQGTRLDIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DSSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGS QTVVTPQEPSTLVSPGGTTLTCCSSTGAVTSGYFPNWWQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
88	CD33B3 HL x F12Q HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTTGAC TACTGGGGCCAAAGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCATGACTGTGCTCTGGGGCAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCTGGGCATCTACGCGGGAA TCGGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGACATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCAGAGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCCGCTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTCTCGCATAAAGA AGTAAATATAAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAAGGACAGGTTCCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAACTGAGGACACTCCGCGGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACGTTTCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCAACACTCACTTGT GGCTCCTCGACTGGGCTGTGTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCCAACAAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGAGAAATAT TACTGTGCTATGTTATGATACAGCAACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTTA
89	CD33B3 HL x I2C HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCASGYTFTNYGMNWKQAPGQGLEWMGWINTYTGENTYADKFGQ RVFTFTSDTSTAYMELRNRLKSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWQGGTTVTVSSGGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDSMTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSDFTFTLIDSLQPEDSATYYCQSSAHFPIITFGQGTRLDIKSGGGGSEVQLVESG

				GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGGS QTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSSGVQFEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
90	CD33 B3 HL x I2C HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCACGGGA CGCGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTTACCTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGGCGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCATGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCAACATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTAGACAGCTCCACGAATAAGAAGTCCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCCTGGGATCTACCGGGGAA TCCGGGATCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CTGCAAGCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACTTTGGC CAAGGGACAGCACTGGACATTAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCACTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCCCTTA AAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGTGTCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGACAGGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAGTCTGAGGACACTGCCGTGAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGG ACTCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGGCGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCCTATCAGTGGTGAAGACAGTCACTCACTTGT GGCTCTCGACTGGGCTGTACATCTGGCAACTACCAAACTGGGTCCCAACAAACAGGCTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACAGTTCCTCAGCCCGGCTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCAGCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAAT TACTGTGTCTATGTTACAGCAACCGCTGGGTGTCTCGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTCA
91	CD33 VH з F2	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNNGMNVKQAPGQGLEWMGWINTYTGENTYADKFGQ RVFTFSDTSTSTAYMELRNLSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSS
92	CD33 HCDR1 з F2	штучне	aa	NYGMN
93	CD33 HCDR2 з F2	штучне	aa	WINTYTGENTYADKFGQ
94	CD33 HCDR3 з F2	штучне	aa	WSWSDGYVYFDY
95	CD33 VH з F2	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCACGGGA CGCGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC

				TACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCA
96	CD33VL з F2	штучне	aa	DIVMTQSPDLSVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPD RFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQAHPFITFGQGTGLEIK
97	CD33LCDR1 з F2	штучне	aa	KSSQSVLDSSTNKNLSLA
98	CD33 LCDR2 з F2	штучне	aa	WASTRES
99	CD33 LCDR3 з F2	штучне	aa	QQAHPFIT
100	CD33 VL з F2	штучне	nt	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCCATCAAC TGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTAGACAGCTCCACGAATAAGAAGTCCCTAGCTGGTACCAGCAG AAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGAC CGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTCTACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGAT TCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACTTTGGCCAAGGGACACAGCTG GAGATTAAA
101	CD33 HL з F2	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNNGMNVKQAPGQGLEWMGWINTYTGENTYADKFGQ RVFTFSDTSTSTAYMELRNLSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDLSVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQAHPFITFGQGTGLEIK
102	CD33 HL з F2	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCACGGGA CGCGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTTACCTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGGCGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCAACATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTAGACAGCTCCACGAATAAGAAGTCCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCCTGGGATCTACCGGGGAA TCCGGGATCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CTGCAAGCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
103	CD33 F2 HL x H2C HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNNGMNVKQAPGQGLEWMGWINTYTGENTYADKFGQ RVFTFSDTSTSTAYMELRNLSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDLSVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQQAHPFITFGQGTGLEIKSGGGSGEVQLVDSG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGGS QTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSSGVQFEDEAEYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL

104	CD33 F2 HL x H2C HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTCTGTCTGTGGGGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAATCCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTCTGGGCATCTACGCGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGACAGGTTCCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAACACTGCCATATCTACAAATGAACACTTGAACACTGAGGACACTGCCGTGAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAGGG ACTCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCCTATCAGCTGGTGGAAACAGTCACTCACTTGT GGCTCCTCGACTGGGGCTGTACATCTGGCTACTACCCAACTGGGTCCAAACAAAACAGGCTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCGAGG TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATAT TACTGTGCTCTATGTTACAGCAACCGCTGGGTGTTCTGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTCTA
105	CD33 F2 HL x F12Q HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNWKQAPQGLEWMGWINTYTGENTYADKFFQ RVFTTSDTSTAYMELRNKSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDLSVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSSAHFPIITFGQSTRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKRFITISR DDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSSLTVSPGGTTLTLCSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRLIGGKFLAPGTPARFSG SLLGKKAALTLISGVPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
106	CD33 F2 HL x F12Q HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTCTGTCTGGGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAATCCCTTA

				GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTCTGGGCATCTACGCGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AGCTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAACACTGAGGACACTCCGCTGAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGTAATAGCTACGTTCTCTGTGGGCTTACTGGGGCCAGGG ACTCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCCTATCAGCTGGTGGAAACAGTCACTCACTTGT GGCTCCTCGACTGGGGCTGTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAAACAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATAT TACTGTGTTCTATGTTACAGCAACCGCTGGGTGTTCTGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTCTA
107	CD33 F2 HL x i2C HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNWKQAPQGLEWMGWINTYTGENTYADKFFQ RVFTTSDTSTAYMELRNKSDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGS GGGSDIVMTQSPDLSVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDSATYYCQSSAHFPIITFGQSTRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKRFITISR DDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWAYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSSLTVSPGGTTLTLCSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRLIGGKFLAPGTPARFSG SLLGKKAALTLISGVPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
108	CD33 F2 HL x i2C HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGACAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCTTCACTTCGGATACCTCTACCAAGCACTGCCTATATGGAACCTCCGCAACCTCAAAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGTCTGTCTGTCTGGGCGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAATCCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTCTGGGCATCTACGCGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGACAGGTTCCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAACACTGAGGACACTGCCGTGAC

				TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGCGCGCGCGCGGTCCGGTGGTGGTCTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGAACAGCTCACACTCACTTGT GGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCACAAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGCGAGAATAT TACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTCA
109	CD33 VH з B10	штучне	aa	QQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWKQAPQGLEWMGWINTYTGEPYADKFPQ RVMTTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSGDYVYFDYWQGQTTVTVSS
110	CD33 HCDR1 з B10	Штучне	aa	NYGMN
111	CD33HCDR2 з B10	штучне	aa	WINTYTGEPYADKFPQ
112	CD33 HCDR3 з B10	штучне	aa	WSWSGDYVYFDY
113	CD33 VH з B10	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCAGGGA CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCAGAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCA
114	CD33 VL з B10	штучне	aa	DVMTQSPDLSLTLSLGERTTINCKSSQSVLDSNNKNSLAWYQKQPGPPKLLLSWASTRESGIPD RFSGSGSGTDFLTITLDGLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIK
115	CD33LCDR1 з B10	штучне	aa	KSSQSVLDSNNKNSLA
116	CD33 LCDR2 з B10	штучне	aa	WASTRES
117	CD33 LCDR3 з B10	штучне	aa	QQSAHFPIIT
118	CD33VL з B10	штучне	nt	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAAC TGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCCAACAATAAGAACTCCTTAGCTGGTACCAGCAG AAACCCAGGACAGCCTCCATAATTACTCCTTTCCTGGGCATCTACGCGGGAATCCCGGATCCCTGAC CGATTCACTGGCAGCGGTTCTGGGACAGATTCTCACTCTCACTATTGACGGCCTGCAGCCTGAAGAT TCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCCTTGGCCAAAGGACACGACTG GAGATTAAA
119	CD33 HL of B10	штучне	aa	QQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWKQAPQGLEWMGWINTYTGEPYADKFPQ RVMTTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSGDYVYFDYWQGQTTVTVSSGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQSPDLSLTLSLGERTTINCKSSQSVLDSNNKNSLAWYQKQPGPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFLTITLDGLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIK
120	CD33HL з B10	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCAGGGA CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCAGAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTGGCGGGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCAACATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTGTTAGACAGCTCCCAACATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCGGCATCTACGCGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGTCTCTGGGACAGATTCACTCTCACTATTGACGGC CTGACGCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCCTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAAA
121	CD33 B10 HL x H2C HL	штучне	aa	QQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGMNWKQAPQGLEWMGWINTYTGEPYADKFPQ RVMTTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSGDYVYFDYWQGQTTVTVSSGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQSPDLSLTLSLGERTTINCKSSQSVLDSNNKNSLAWYQKQPGPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFLTITLDGLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGRLEIKSGGGGSEVLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWKQAPGKGLWVARIRSKYNNYATYYADSKVDRFTISR DDSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSG QTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCSSTGAVTSGYFPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTLTVL
122	CD33 B10 HL x H2C HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCAGGGA CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCAGAAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTGGCGGGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCAACATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTGTTAGACAGCTCCCAACAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCGGCATCTACGCGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGTCTTGGGACAGATTCACTCTCACTATTGACGGC CTGACGCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCCTTTGGC CAAGGACACGACTGGAGATTAAAACCGGAGGTGGTGGTCCGAGGTGCAGCTGGTTCAGATCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCTGGAGGCTCATGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGGTCGCCAGGCTCCAGGAAGAGGTTTGAATGGGTTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAAAGACAGGTTCAACATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAGTGGAGCACTGCGCGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATCACCTGGTGAAGACACTCACTCACTTGT

				GGCTCCTCGACTGGGCGTGTACATCTGGCTACTACCCAACTGGGTCCAACAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATAT TACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTCTA
123	CD33 B10 HL x F12Q HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPESVKVSKASGYTFTNYGMNWKQAPQGLEWMGNINTYTGEPYADKFFQG RVMTMTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSGDYVYFDYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGGS GGGGSDIVMTQSPDSLTIVSLGERTTINCKSSQSVLDSNNKNSLAWYQKPKGPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGSDFTLTIDGLQPEDSATYYCQSSAHFFITFGQGTSLRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGSYVSWWAYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGGS QTVVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCCGSSGTGAVTSGNYPNWWQKPKGQAPRGLIGGTFKLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
124	CD33 B10 HL x F12Q HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCAGGGA CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACAGCACTGCCTATATGAAATCCGCAACCTCAGAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACCTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGCTCTGGGCGGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTGTTAGACAGCTCCAACAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCTGGGCATCTACCGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTCACTATTCAGCTATTGACGGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTCGAGTCTGGGA GGAGGATTGGTGCAGCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCCACTTCAAT AGCTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGTTTGAATGGGTCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTGAGTGAAGGCAAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAACTGAGGACACTGCCGTGAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACGTTTCTGGTGGGCTTACTGGGGCCCAAGG ACTCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGGTATCAGCTGGTGAACAGTCAACACTCACTTGT GGCTCCTCGACTGGGCTGTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCCTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATAT TACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTCTA
125	CD33 B10 HL x I2C HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPESVKVSKASGYTFTNYGMNWKQAPQGLEWMGNINTYTGEPYADKFFQG RVMTMTDTSTSTAYMEIRNLRSDDTAVYYCARWSWSGDYVYFDYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGGS GGGGSDIVMTQSPDSLTIVSLGERTTINCKSSQSVLDSNNKNSLAWYQKPKGPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGSDFTLTIDGLQPEDSATYYCQSSAHFFITFGQGTSLRLEIKSGGGGSEVQLVESG

				GGVLVQSGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGSYISWAYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGGS QTVVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCCGSSGTGAVTSGNYPNWWQKPKGQAPRGLIGGTFKLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
126	CD33B10 HL x I2C HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCAGGGA CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACAGCACTGCCTATATGAAATCCGCAACCTCAGAGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACCTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAGGCACTACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGCTCTGGGCGAG AGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTGTTAGACAGCTCCAACAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCTGGGCATCTACCGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTCACTCTCACTATTGACGGC CTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTGAGTGAAGAGCAGGTTCCACATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAACTGAGGACACTGCCGTGAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGG ACTCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGGTATCAGCTGGTGAACAGTCAACACTCACTTGT GGCTCCTCGACTGGGCTGTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATAT TACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTCTA
127	CD33 VH з E11	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPESVKVSKASGYTFTNYGMNWKQAPQGLEWMGNINTYTGEPYADKFFQG RVMTMTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSGDYVYFDYWGQGTSTVTVSS
128	CD33 HCDR1 з E11	штучне	aa	NYGMN
129	CD33 HCDR2 з E11	штучне	aa	WINTYTGEPYADKFFQG
130	CD33HCDR3 з E11	штучне	aa	WSWSGDYVYFDY
131	CD33 VH з E11	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCAGGGA CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACAGCACTGCCTATATGAAATCCGCAACCTCGGAGGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC

				TACTGGGGCCAAGGCACTTCGGTCACCGTCTCCTCA
132	CD33 VL з E11	штучне	aa	DIVMTQSPDLSLTLSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPD RFGSGSGSDFTLTIDSPQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGTRLIHK
133	CD33 LCDR1 з E11	штучне	aa	KSSQSVLDSSTNKNLSLA
134	CD33 LCDR2 з E11	штучне	aa	WASTRES
135	CD33LCDR3 з E11	штучне	aa	QQSAHFPIIT
136	CD33 VL з E11	штучне	nt	GACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAAC TGCAAGTCCAGCCAGAGTGTGTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAG AAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCCTGGGCATCTACCGGGGAATCCGGGATCCCTGAC CGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCCGAGCCTGAAGAT TCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTG GAGATTAAA
137	CD33 HL з E11	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCASGYTFTNRYGMNWKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYADKFFQG RVMTMTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSGYYVYFDYWQGTSTVTVSSGGGSGGGGSG GGGGSDIVMTQSPDLSLTLSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGSDFTLTIDSPQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGTRLIHK
138	CD33HL з E11	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAGGCACTTCGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGGCGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCAACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTGTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTA TCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCCTGGGCATCTACCGGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CCGACGCTGAAGATTCTGCACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
139	CD33 E11 HL x H2C HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCASGYTFTNRYGMNWKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYADKFFQG RVMTMTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSGYYVYFDYWQGTSTVTVSSGGGSGGGGSG GGGGSDIVMTQSPDLSLTLSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGSDFTLTIDSPQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGTRLIHKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DSDKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSG QTVVTVQEPFLTVSPGGTTLTLCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGKKAALTLISGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGSKLTVL

140	CD33 E11 HL x H2C HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAGGCACTTCGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGGCGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCAACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTGTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCCCTGGGCATCTACCGGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CCGACGCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGCACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGCTGAGTCTGGA GGAGGATTTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGACAGCCTCTGGATTACACCTTCAAT AAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGTCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAAGTGAAGACAGGTTCCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAAACTGAGGACACTCCGCTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCTACTGGGCTACTGGGGCCAAGGG ACTCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGGCGCTCCGCTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACTACTTGT GGCTCCTCGACTGGGCTGTACATCTGGCTACTACCCAACTGGGTCCAAACAAAACAGGCTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGCGAGAATAT TACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTTA
141	CD33 E11 HL x F12Q HL	штучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCASGYTFTNRYGMNWKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYADKFFQG RVMTMTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSGYYVYFDYWQGTSTVTVSSGGGSGGGGSG GGGGSDIVMTQSPDLSLTLSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGSDFTLTIDSPQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGTRLIHKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISR DSDKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSG QTVVTVQEPFLTVSPGGTTLTLCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGKKAALTLISGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGSKLTVL
142	CD33 E11 HL x F12Q HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAGGCACTTCGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGGCGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCAACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTGTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTA

				GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCTGGGCATCTACGGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAGTATTTGACAGC CCGACGCTCAGAGATTTCGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCCGAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACACCTTCAAT AGCTACGCCATGAACCTGGGTCGGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAAGGACGGTTACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAACACTGAGGACACTGCCGTGAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACGTTTCTGGTGGGCTTACTGGGGCCCAAGGG ACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCCTATCACCCTGGTGAACAGTCACTACTACTTGT GGCTCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCCAACAAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAAT TACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTTA
143	CD33 E11 HL x I2C HL	шлучне	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKKASGYTFITNYGMNWKVQAPQGLEWMWINTYTGEPYADKFKQ RVMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVVYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPDLSLTLSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPKPQPKLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYVCQQSAHFIITFGQGTSLRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWKVQAPGKLEWVARIRSKYNNYVAYYADSKRFTISR DCKNTAYLQMNNLKTEDTAVVYCVRHGNGFNSYISYWAYWGQGLTVITVSSGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSTLVSPFGTDTLTCSSTGAVTSGNYFNWVQKPKGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGKKAALLTSGVPEDEAEYCYVWYNSRWVFGGTTKLTVL
144	CD33 E11 HL x I2C HL	штучне	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCACTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCAACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT TTAGAGTGGATGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATTAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCATATATGAAATCCGCAACCTCGGAGGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTTTCAG TACTGGGGCCAGGCACTTCGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTCGGCGGCGGGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCCACATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTAGACAGCTCCAGCAATGAAGATTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCTGGGCATCTACCGGGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CCGACGCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACTTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCCGAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGGTCGGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAAGACAGGTTACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAACACTGAGGACACTGCCGTGAC
				TACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTACCGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCCTATCACCCTGGTGAACAGTCACTACTACTTGT GGCTCCTCGACTGGGGCTGTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCCAACAAAAACAGGTCAG GCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTCCGAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAAT TACTGTGTTCTATGTGACAGCAACCCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTTA
145	CD33	людське	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTTCTTCTGTGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGATCCAAAT TCTGGCTGCCAAGTGCAGGAGTCAGTGACGGTACAGAGGGGTTTCTGCGCTCCTCGTGGCTGCAC TCTTCTCCATCCCATACCCCTACTACGACAAGAACTCCCCAGTTCATGGTTACTGGTTCGGGGAAGGA GCCATTATATCCGGGGACTCTCCAGTGGGCCCAACAAAGCTAGATCAAGAAATACAGGAGGAGACT CAGGGCAGATTCCGCTCCTTGGGGATCCAGTAGGAACAACCTGCTCCCTGAGCATCGTAGAGCC AGGAGGAGGATAATGGTTCATCTCTCTTCCGATGGAGAGAGGAAGTACCAAAATACAGTTACAAAT TCTCCCAAGCTCTCTGTGCATGTGACAGACTTGACCCACAGGCCCAAAATCCTCATCCTGGCAGCT CTAGAACCAGGCCACTCCAAAAACCTGACCTGCTCTGTGTCTGGGCTGTGTGAGCAGGGAACACCC CCGATCTTCTCCTGGTTGTGAGCTGCCCCACCTCCTGGGCCCCAGGACTACTCACTCTCGGTG CTCATAATACCCCCAGGCCCCAGGACCACGGCACCAACCTGACCTGTGAGGTGAAGTTCTCGTGA GCTGGTGTGACTACGGAGAGAACCTCCAGCTCAACGTCACCTATGTTCCACAGAACCCAACT GGTATCTTCCAGGAGATGGCTCAGGGAACAAGAGACCAGAGCAGGAGTGGTTATGGGGCCATT GGAGGAGCTGGTGTACAGCCCTGCTCGCTCTTGTCTCTGCTCATCTCTTCTCATAGTGAAGACC CACAGGAGGAAGCAGCCAGGACAGCAGTGGGCGAGGAATGACACCCACCTACACAGGGTCAAGCC TCCCCGAACACCCAGAAGTCCAAGTTACATGGCCCCACTGAAACCTCAAGCTGTTTCAGGTGCC GCCCTACTGTGGAGATGGATGAGGAGCTGCATTATGCTTCCCTCAACTTTCATGGGATGAATCCT TCCAAGGACACCTCCACCGAATACCTCAGAGGTACAGGCCAGTCCGGGCTATCATCACCATCATCAT TGA
146	CD33	людське	aa	MGWSCIIILFLVATATGVHSDPNFWLQVQESVTQVEGLCVLPCTFFHPIPYVDKNSPVHGYWFREG AIIISGDSVPATNKLQDEVQEEQTQGRFRLLDGFSRNNCSLSIVDARRRDNQSYFFRMRGSKYYSK SPQLSVHVTDLTHRPKILIPGLEPHGSKNLTCSVSWACEQGTPIFISWLSAAPTSLGPRTHSSV LIIITPRPDHGTNLTCQVKFAGAGVTERTIQLNVITYVPQNPTTGIFFPDGSGKQETRAGVHVHGA GGAGVTALLALCLLIFIVKTHRRKAARTAVGRNDTHPTTGSASPKHQKSKLHGPTETSSSCGA APTVMDEELHYASLNFHGMNPSKDTSTEYSEVVRTQSGHHHHHH
147	CD33	макака	nt	ATGCCCTGCTGCTACTGCTGCCCTGCTGTGGGCGAGGGGCCCTGGCTATGGATCCAAGAGTCAGG CTGGAAGTGCAGGAGTCAGTGACAGTACAGGAGGGTTTGTGCGTCTTGTGCGCTGCACCTTTCTC CATCCCGTACCCTACCACACCAGGAATTCCCAGTTTCATGGTTACTGGTTCGGGGAAGGAGCATT GTATCCTTGGACTCTCCAGTGGCCCAACAAAGCTAGATCAAGAAGTACAGGAGGAGACCCAGGGC CGATTCCGCTCCTTGGGGATCCAGTAGGAACAACCTGCTCCCTGAGCATCTGATGCCAGGAGG AGGGATAACGGTTTCATCTTCTTTCGGATGGAGAAAGGAAGTACCAAAATACAGTTACAAATCTACC CAGCTCTGTGTCATGTGACAGACTTGACCCACAGGCCCAAACTCCTCATCCTCGGAGGCTCAGC CCTGACCACTCCAAAAACCTGACCTGCTCTGTGCGCTGGGCTGTGAGCAGGGAACACCTCCAATC

				TTCTCCTGGATGTCAGCTGCCCCACCTCCCTGGGCGCTCAGGACCACCTCACTCCTCGGTGCTCATATCACCCCACGGCCCCAGGACCAACGGCCAAACCTCACTGTGTCAGGTGAAGTTCCTCGGAGCTGGCGTGACCCAGGAGAACCACTCCAGCTCAATGTCTCCTATGCTTCACAGAACCCCAAGAACTGATATCTTTCTAGGAGACGGCTCAGGGAAACAGGAGTGGTTACAGGAGGCCATCGGGGGAGCTGGTGTCACATGTCCTGCTCCTTTGTCTCTGCCTCATCTTCTTCACAGTGAAGACTCACAGGAGGAAGACGGCCAGGACAGCAGTGGGCAGGATCGACACCCACCCGCCACAGGGCCAACATCCTCGAAACACCAGAAGAAAGTCCAAGTTACATGGCGCCACTGAAACCTCAGGCTGTTCAAGTACCACCCCTACTGTGGAGATGATGAGGAGCTGCATACGCTTCCCTCAACTTTCATGGGATGAATCCTTCTGAGGACACCTCCACC
148	CD33 UD H2C HL x AF5 HL	штучне	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYICVRHGFNGSYISYWAYWGGGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGSGTVTVTQEPSTLTVSPGGTVLTLCGSSTGAVTSGYYPNWWQKPKGPAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLGTVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVLSGGGGSGQVLVQSGAEVKKPGASVKVSDKASGYTFNTYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPYADDFKGRVTMTSDTSTLAYLELHNLRSLSTEDTAVYYCARWSWSGYYVYFDYWGGQTTTVTVSSggggsgggsgggsgDIVMTQSPDLSLTSLGERTTINCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQKPKGPQPKLLLSWASTRESGGIPDRFSGSGSGDTFTLTIDSLQPEDSATYYICQSAHFPIITFGQGTRELIK
149	CD33 UD H2C HL x AF5 HL	штучне	nt	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGAACCTGGGTCGCCAGGCTCCAGGAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAGAAGTAAATATAATATATGCAACATATATATGCGCATTCAGTGAAAGACAGGTTACCATTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATAAACAACATTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTTGGCGGCGCGCGCTCCGGTGGGTGGTGGTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATCACTGGTGAACAGTCACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCAACCAACGGGTCTCAACAAAAACAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCAGCCTCTCAGGGGTAACGCCACAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCTGGTGGAGAACCAAACTGACTGTCTCTATCCGGAGGTGGTGGCTCCCAAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCTCGGAGGCTCAGTCAAGGTTCTCCTGCAAGGCTAGCGGGGTATACCTTACACAACATATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTAAAGTGGATGGGCTGGATTAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGGTTACCATGACTTCGGATACCTCTACCCAGTCACTGCCTTTTGGAACTCCACAACCTCAGAAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCTGGAGTTGGAGTGATGTTTACTACGTTTACTTTGACTACTCTGGGGCCAAGGCACCTACCGTCAACGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGCGCGGCGCTCCGGTGGTGGTGGTCTGCATCTCGATGATGACAGCTCTCAGACTCCCTGACTGTGTCCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAAGCAGACCTCCTAAATTACTCCTTCTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGAGCCGATTCAGTGGG

				AGCGGGTCTGGGACAGATTCTACTCTCATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTAC TATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
150	CD33 UD F12Q HL x AF5 HL	штучне	aa	EVQLVESGGGLVPGGSLKLSCAASGFTFNYSAMNWRVQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYVSWWAYWGGLTLTVSSGGGSGSG GGSGGGGSGQTVVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKLAP GTPARFSGSLGGKAAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLSGGGSGSQVLVQSGA EVKKPGASVKVSKCASGYTFITNYGMNVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPYADDFKGRVMTSDTS TSTAYLEHNLRSDDTAVYYCARWSWDGYVYFDYWGQGTITVTVSSggggsgggsgggsgdIVM TQSPDSLTVSLGERTITNCKSSQSVLDSKKNKNSLAWYQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSG SGSGDTFTLTIDSLQPEDSATYYCQSAHFPIITFGQGTREIK
151	CD33 UD F12Q HL x AF5 HL	штучне	nt	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGT GCAGCCTCTGGATTCACTTCAATAGCTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCGAGAAAGGGGT TTGGAATGGGTTCCTCGCATAGAAGTAATAATAAATATTGCAACATATTATGCCGATTCAGTG AAAGGCAGGTTCCACATTCTCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTCAAAATGAACAACTTG AAAACTGAGGACACTCCCGTGACTACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACGTTTCC TGGTGGGCTTACTGGGGCCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGTCTGGCGCG GGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTTGACTCAGGAACCTTCACTCCAGGTATACACT GGTGGAAACAGTCACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTACACTCTGGCACTACCCAAAC TGGGTCCAAACAAAAACAGGTCAAGGACACCCGCTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCTCGCCGCC GGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCTCACTCCCTCAGGGGTA CAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCTGGTGA GGAACCAAACTGACTGTCTCTATCCGGAGGTGGTGGCTCCCAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCT GAGGTGAAGAAGCTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCTCGCAAGGCTAGCGGTATCACTTCAACAAAC TATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACC TACACTGGAGAGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGGTTACCATGACTCTGGATACCTCT ACCAGCACTGCCATTTTGGAAGCTCCACAACTCAGAAGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGGC CTCTGGAGTTGGAGTGATGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACGGCTACCC GTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGCGCGCGGCTCCGGTGGTGGTCTGACATCGTGATG ACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCATCACTGCAAGTCAGCAG CAGAGTGTTTTGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCGCAAAACCCAGACAG CCTCTCAAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGAGCCCAATTCACTGGC AGCGGTTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTAC TATTGTCAACAGCTGCCCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
152	CD33 UD I2C HL x AF5 HL	штучне	aa	EVQLVESGGGLVPGGSLKLSCAASGFTFNKYSAMNWRVQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWGGLTLTVSSGGGSGSG GGSGGGGSGQTVVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKLAP

				GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGKTTLVLSGGGGSQVLVQSGA EVKKFGASVKVSKASGYTFTNYGMNVKQAPGQGLKMMGWINTYTGEPYADDFKGRVTMTSDTS TSTAYLELHNLRSDDTAVVYCARWSWSGYYVYFDYWGQGTVTVTSSgggggggggggggggggggggDIVM TQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSKSNKNSLAWYQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSG SGSGDTFLTIDSLQPEDSATYYCQQAHHFIPITFGQGRLEIK
153	CD33 UD I2C HL x AF5 HL	штучне	nt	GAGGTGCAGCTGGTTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGT GCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGT TTGGAATGGGTTCGTCGCATAAGAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTTATGCCGATTCAAGTG AAAGACAGGTTCCACATCTCCAGAGATGATTCAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTG AAAACCTGAGGACACTGCCGTGACTACTGTGTGAGACATGGGAACCTCGGTAATAGCTACATATCC TACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCCTGGCGGG GGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGGTATCACCT GGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGTCTCCTGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAAC TGGGTCCAACAAAAACAGGTCAAGCACCCCGTGGTCTAATAGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCC GGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGSGGT CAGCCAGAGGATGAGGAGAAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGGTGA GGAACCAAACTGACTGTCTATCCGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGAGCTGGTCCAGTCTCGAGCT GAGGTGAAGAAGCTTGGAGCGTCAGTCAAGGTCTCCTGCAAGGCTAGCGGGATACCTTACAAAC TATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTAAAGTGGATGGGTGGGTAACACACC TACACTGGAGAGCCAAATATGCTGATGACTCAAGGGACGGGTACCATGACTTCGGGATACCTCT ACCAGCACTGCCTATTGGAACTCCACAACTCAGAAGTGATGACAGGCTGTATATTACTGTGGG CGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACTACCGTCAAC GTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCAGATCTCAGATGATG ACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGCTCTGGGGCAGAGGACCACTCAACTGCAAGTCCAGCAG CAGAGTGTTTAGACAGCTCCAAGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACAGCAGAAACAGGACAG CTCCTCAAAATGACTCCTTCTGGGGCATCTACGGGGGAATCCGGGATCCCTGACCGGATCAGTGGA AGCGGGTCTGGACAGATTCTACTCTCACTATTGACAGCTCGAGCTGAGGATCTGCAACTTAC TATTGTCAACAGTCTGCCACTTCCCGATCACCTTTGGCCAAGGACACGACTGGAGATTAATA
154	VL з F6A	штучне	aa	QTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL
155	VH з F6A	штучне	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNFIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTTLTVTVSS
156	VH-VL з F6A	штучне	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNFIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTTLTVTVSSGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL

157	VL-P з F6A	штучне	aa	ELVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL
158	VH-P з F6A	штучне	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNFIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTTLTVTVSS
159	VH-VL-P з F6A	штучне	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNFIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTTLTVTVSSGGGSGG GGSGGGGSELVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL
160	VL з H2C	штучне	aa	QTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL
161	VH з H2C	штучне	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNFIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISFWAYWGQGTTLTVTVSS
162	VH-VL з H2C	штучне	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNFIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISFWAYWGQGTTLTVTVSSGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL
163	VL-P з H2C	штучне	aa	ELVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL
164	VH-P з H2C	штучне	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNFIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISFWAYWGQGTTLTVTVSS
165	VH-VL-P з H2C	штучне	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNFIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISFWAYWGQGTTLTVTVSSGGGSGG GGSGGGGSELVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL
166	VL з H1E	штучне	aa	QTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL
167	VH з H1E	штучне	aa	EVQLVESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNFIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAYWGQGTTLTVTVSS
168	VH-VL з H1E	штучне	aa	EVQLVESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNFIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAYWGQGTTLTVTVSSGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL
169	VL-P з H1E	штучне	aa	ELVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTTLTVL
170	VH-P з H1E	штучне	aa	EVQLLESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNFIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAYWGQGTTLTVTVSS
171	VH-VL-P з H1E	штучне	aa	EVQLLESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNFIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAYWGQGTTLTVTVSSGGGSGG GGSGGGGSELVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAP

					GTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
172	VL з G4H	штучне	aa		QTVVTQEPSLTVPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
173	VH з G4H	штучне	aa		EVQLVESGGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWNVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGTLLTVSS
174	VH-VL з G4H	штучне	aa		EVQLVESGGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWNVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGTQTVVTQEPSLTVPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
175	VL-P з G4H	штучне	aa		ELVVTQEPSLTVPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
176	VH-P з G4H	штучне	aa		EVQLLESGGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWNVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGTLLTVSS
177	VH-VL-P з G4H	штучне	aa		EVQLLESGGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWNVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGTQTVVTQEPSLTVPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
178	VL з A2J	штучне	aa		QTVVTQEPSLTVPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
179	VH з A2J	штучне	aa		EVQLVESGGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWNVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKRRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGTLLTVSS
180	VH-VL з A2J	штучне	aa		EVQLVESGGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWNVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKRRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGTQTVVTQEPSLTVPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
181	VL-P з A2J	штучне	aa		ELVVTQEPSLTVPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
182	VH-P з A2J	штучне	aa		EVQLLESGGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWNVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKRRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGTLLTVSS
183	VH-VL-P з A2J	штучне	aa		EVQLLESGGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWNVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKRRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGTQTVVTQEPSLTVPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
184	VL з E1L	штучне	aa		QTVVTQEPSLTVPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
185	VH з E1L	штучне	aa		EVQLVESGGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWNVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGTLLTVSS
186	VH-VL з E1L	штучне	aa		EVQLVESGGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWNVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKRRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGTQTVVTQEPSLTVPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL

				GGSGGGGSGTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
187	VL-P з E1L	штучне	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
188	VH-P з E1L	штучне	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNVWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGLTVTVSS
189	VH-VL-P з E1L	штучне	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNVWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGLTVTVSSGGGSGGG GGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
190	VL з E2M	штучне	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSG SLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
191	VH з E2M	штучне	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNVWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHNRFGNSYLSWFAYWGQGLTVTVSS
192	VH-VL з E2M	штучне	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNVWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHNRFGNSYLSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSGGG GGSGGGGSGTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGATDMRPS GTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
193	VL-P з E2M	штучне	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSG SLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
194	VH-P з E2M	штучне	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNVWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHNRFGNSYLSWFAYWGQGLTVTVSS
195	VH-VL-P з E2M	штучне	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNVWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHNRFGNSYLSWFAYWGQGLTVTVSSGGGSGGG GGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGATDMRPS GTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
196	VL з F7O	штучне	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
197	VH з F7O	штучне	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNVWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGLTVTVSS
198	VH-VL з F7O	штучне	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNVWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGG GGSGGGGSGTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
199	VL-P з F7O	штучне	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
200	VH-P з F7O	штучне	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNVWRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGLTVTVSS

201	VH-VL-P з F70	штучне	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTFNVMYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWYAWGQGLTLTVSSGGGGSGG GGSGGGGSELVVTQEPSTLTVSPGGTDTLTCGSSSTGAVTSGYYPNWWQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTLGSGVQFEDEAEYYCALWYSNRWVFGGKTCLTVL
202	VL з F12Q	штучне	aa	QTVVTQEPSTLTVSPGGTDTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLGSGVQFEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGKTCLTVL
203	VH з F12Q	штучне	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTFNVMYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWYAWGQGLTLTVSS
204	VH-VL з F12Q	штучне	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTFNVMYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWYAWGQGLTLTVSSGGGGSGG GGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTDTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTLGSGVQFEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGKTCLTVL
205	VL-P з F12Q	штучне	aa	ELVVVTQEPSTLTVSPGGTDTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLGSGVQFEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGKTCLTVL
206	VH-P з F12Q	штучне	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTFNVMYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWYAWGQGLTLTVSS
207	VH-VL-P з F12Q	штучне	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTFNVMYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWYAWGQGLTLTVSSGGGGSGG GGSGGGGSELVVTQEPSTLTVSPGGTDTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTLGSGVQFEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGKTCLTVL
208	VL з I2C	штучне	aa	QTVVTQEPSTLTVSPGGTDTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLGSGVQFEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGKTCLTVL
209	VH з I2C	штучне	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTFNVMYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWYAWGQGLTLTVSS
210	VH-VL з I2C	штучне	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTFNVMYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWYAWGQGLTLTVSSGGGGSGG GGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTDTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTLGSGVQFEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGKTCLTVL
211	VL-P з I2C	штучне	aa	ELVVVTQEPSTLTVSPGGTDTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLGGKAALTLGSGVQFEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGKTCLTVL
212	VH-P з I2C	штучне	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTFNVMYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWYAWGQGLTLTVSS
213	VH-VL-P з I2C	штучне	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTFNVMYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWYAWGQGLTLTVSSGGGGSGG GGSGGGGSELVVTQEPSTLTVSPGGTDTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAP GTPARFSGSLGGKAALTLGSGVQFEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGKTCLTVL
214	SA21-CD33 E11 HL x I2C HL (His Tag)		nt	CGCCTGATTGAAGATATTGCGCTGCGCGCTGGGGCTGCCTGGGGAAGATGAT CAGGTGCAGCTGGTGCAGCTGCGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGC AAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT

				TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACACGCACTGCCTATATGGAATCCCGCAACCTCGGAGGT GATGACACGGCTGATATTAATCTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGAC TACTGGGGCCAAAGCACTCTCGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCC GGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTGTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCCTTA TCTTGGTACGACGAACCAAGGACAGCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCTCTACGCGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CCGACGCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACTTTGGG CAAGGGACACGACTGGAGATTAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAAGCTGGTCCAGTCTGGG GGAGGATTGGTGCAGCTGGAGGTCATTGAACTCTCATGTGCAAGCTCTGGATTCACCTCAAT AAGTACGCGATGAAGTGGTCCGCGAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGTGTCTCGCATCAAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAGACAGGTTCAACATCTCCAGA GATGATCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACACTTGAAGAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGAGACATGGGAACCTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTCAGCGTATCACTGGTGAACAGTCACTCACTTGT GGCTCCTCGACTGGGCTGTATCATCTGGCACTACCCAACTGGGTCCCAACAAAACAGGTCAGC GCACCCGCTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCGGGTACTCTGCGCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGCAAGGCTGCCCTCAGCCCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGACAGAAATAT TACTGTGTCTATGTACGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTCTA CATCACCATCACCATCAC
215	SA21-CD33 E11 HL x I2C HL H6		aa	RLIEDICLPWGLWEDDQVQLVQSGAEVKKPESVKVSKASGYTFNVMYAMNWVRQAPGQGLEWM GWINTYTGEPYADKFKQGRVTMTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSGDYVYVFDYWGQ GTSVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTKNKNSLAWYQ KQPGPPPKLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATIYCCQQAHPITFGGQGT LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAASGFTFNVMYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWYAWGQGLTLTV VSSGGGSGGGSGGGSGTQTVVTQEPSTLTVSPGGTDTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRG LIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLGSGVQFEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGKTCLTVLHHHH H
216	SA25-CD33 E11 HL x I2C HL з His tag		nt	GAGGACATCTGCCTGCCAGATGGGGCTGCCTGTGGGAGGACAGGTCAGCTGGTGCAGTCTGGA GCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGTCTCCTGCAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACA AAGTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAAC ACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCAGGAGCGCGTTACCATGACTACGGATACCT TCTACAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGTGATGACACGCGTATATTAATCTGT GCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGCAAGGCACTTCGGTC ACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTGACATCGTG ATGACACAGCTCCAGATCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACTCACTCACTGCAAGTCC

				AGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGA CAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGATCCCTGACCGATTACGT GGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCTACTCTCACTATTGACAGCCCGAGCCTGAAGATTCTGCAACT TACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCCTTTGGCCAAAGGACACGACTGGAGATTAA TCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGGAGGATTGGTGGAGCCTGGAGGG TCATTGAAACTCTCATGTGCGAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGAAAGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAGAAGTAAATATATATATATATGCAACA TATTATGCCGATTAGTGAAGACAGGTTTCAACATCTCCAGAGATGATTCAAAAACACTGCCATC CTACAAATGAACAACTTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACCTTC GGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGGACTCTGGTCAACGCTCTCCTCAGGT GGTGGTGGTTCTGGCGCGCGCGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCT TCACCTACCGTATACCTGGTGGAAACAGTCACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTACACA TCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAAACAAAACAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGG ACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCC CTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAAC CGCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCCTA CATCACCATCACCATCAC
217	SA25-CD33 E11 HL x I2C HL H6		aa	EDICLPRWGCLWEDVQVLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNVKQAPGQGLEWMGWIN TVTGTEPTYADKFQGRVMTTDDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFYDWQQTSTV TVSSGGGSGGGGSGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPG PQPKLLLSWASTRESGIPIPRFSGSGSGTDFLTIDSPQPEDSATYVYCCQSAHFPIITFGQGTRELIK SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWQGTGLTVTVSSG GGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVLTCCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHH
218	SA08-CD33 E11 HL x I2C HL 3 His tag		nt	CAGGGCCTGATCGGGCAGATCTGCCTGCCAGATGGGGCTGCCTGTGGGGCAGCTCCGCTGAACAG GTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGCTCCTCGTCAAG GCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTA GAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGACGC GTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCATATAGGAAATCCGCAACCTCGGAGGTGAT GACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTAC TGGGGCCAAAGGCACTTCGGTCAACGCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGCGCGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGGAGAGG ACCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCCTTAGCT TGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTCGGGCATCTACGCGGGAATCC GGGATCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCCG CAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCCTTTGGCCAA GGGACACGACTGGAGATTAAATCCGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGGAG GGATTGGTGCAGCTGGAGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAG TACGCCATGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAGAAGT

				AAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTGAGTGAAGACAGGTTCAACCATCTCCAGAGAT GATTCAAAAACACTGCCATCTACAAATGAACAACTTGAAACTGAGGACACTGCCGTGCTGCACTAC TGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAGGGACT CTGGTCAACGCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGCGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAG ACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATCACCCTGGTGGAAACAGTCACTACACTGTTGGGCT TCCTCGACTGGGGCTGTATACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAAACAAAACAGGTCAGGCA CCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGGATCC CTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGATATTAC TGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGTTGGAGGAAACCAACTGACTGTCTCTA CATCACCATCACCATCAC
219	SA08-CD33 E11 HL x I2C HL H6		aa	QGLIGDCLPRWGCLWGBSVKQVLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNVKQAPGQGL EWMGWINTYTGTEPTYADKFQGRVMTTDDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFYDW WQQTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAW YQQKPGQPKPKLLLSWASTRESGIPIPRFSGSGSGTDFLTIDSPQPEDSATYVYCCQSAHFPIITFGQ GTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWWVRQAPGKGLEWVARIR KYNRYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWQGT LTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVLTCCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHH HHHH
220	SA21-CD33 E11 HL x I2C HL		nt	CGCCTGATTGAAGATATTGCTGCCGCGCTGGGGCTGCCTGTGGGAAGATGATCAGGTGCAGCTG GTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTCAAGGCTCCTCGCAAGGCTAGCGGG TATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTAGAGTGGATG GGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGACGCGTTACCATG ACTACGGATAACCTTACCAGCACTGCCATATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGTGATGACACGGCT GTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCCAA GGCACTTCGGTCAACGCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGCGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCAACATC AACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACCAG CAGAAACAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCT GACCGATTGAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCCGCAGCCTGAA GATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCCTTTGGCCAAAGGACACGA CTGGAGATTAAATCCGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGGAGGATTGGTG CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGATACGCGATG AACTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGAATGGGTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAAT AATTATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAGACAGGTTCAACATCTCCAGAGATGATTCAAAA AACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGA CATGGGAACCTTCGGTAATAGTACATATCCTACTGGGGCTTACTGGGGCCAAAGGACTCTGGTCAAC GTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGCGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTGTCTCAGACTGTTGTG ACTCAGGAACCTTCACTACCGTATCACCCTGGTGGAAACAGTCACTCACTTGTGGCTCCTCGACT

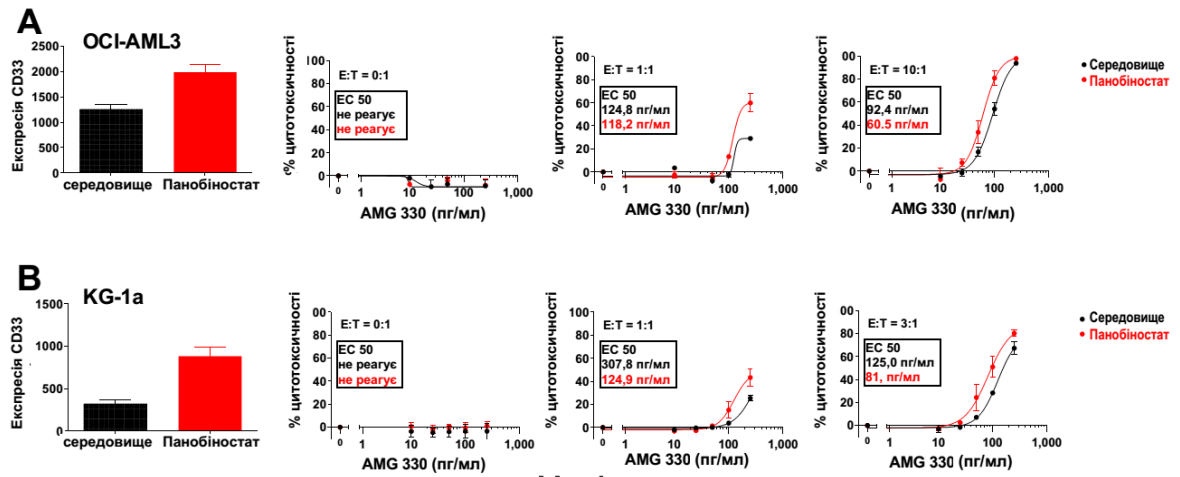
				GGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAAACAAAAACAGGTGAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGGTCTATGGTACAGCAACCCGCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGCTCCTA
221	SA21-CD33 E11 HL x I2C HL		aa	RLIEDICLPFRWGCLWEDDQVLVQSGAEVVKPKGESVVKVSKASGYTFTNYGMNVWVKQAPGGGLEWMGWINTYTGEPYADKFQGRVMTMTDTSSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSWDGYVYVFDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQKQPGQPFKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPEDSATYYCGQSAHFPIFTGGQGTLEIKSGGGSGSEVLVLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPQGGLEWVARIRSKYNRYATYYADSVGGDTTISRDSKNATYQLMNNLKTEDTAVYYCYVRHGNFGNSYISYWAYWQGGTTLTVTSVGGGGSGGGSGGGSGGQTIVVTQEPSLTVSPGGTIVTLTCSGSTGAVTSNGYENWVQKPGQAPRGVLGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKKAALTLGSVQPEDEAEYYCVLWYSNRSWVFGGSKLTIVL
222	SA25-CD33 E11 HL x I2C HL		nt	GAGGACATCTGCCTGCCAGATGGGGCTGCCTGTGGGAGGACCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAGCCTGGAGAGTCACTCAAGGTCTCCTGCAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAAATGACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCAGGGACCGGTTACCATGACTACCGGATACCTTACACGCACTGCCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTAGTAGGTACTACGTTTACTTTGACTACTGGGGCCAAAGGCATCTCGGCTACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGCGGCGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGCATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGCGGAGAGGACCACCATCACTCGAAGTCCAGCCAGAGTGGTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTAGCTTGGTACACGAGAAACACGAGACAGCCTCTAAATTACTCCTTTCTGGGCATCTACGCGGGAATCCGGGATCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCATCTCTCACTATTGACAGCCGACGCTCAAGACTATTTCGCAACTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCGATCACTTTGGCCAAAGGGACACAGTGGAGATAAATCCGGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCTGTAAGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAATAAGTACGCCATGACTGGGTCCGCTCAGGCTCCAGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAGAAGTAAATATAATAATAATATGACCAATATTATGCCGATTTCAGTGAAGACAGGTTCAACATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCGTCATCAAAATGAACAACCTTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGGACTCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTGTCTGGCGCGCGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGGTATCACTGGTGGAAACAGTCACTCACTTGTGGCTCCTGACTGGGCTGGTTACA TCTGGCACTTCACCAACTGGGTCCAACAAAAACAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGCTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTGGGAGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGGTGGAGGACCAAACTGACTGCTCCTA
223	SA25-CD33 E11 HL x I2C HL		aa	EDICLPFRWGCLWEDQVLVQSGAEVVKPKGESVVKVSKASGYTFTNYGMNVWVKQAPGGGLEWMGWINTYTGEPYADKFQGRVMTMTDTSSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSWDGYVYVFDYWGQGTSTVTSVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQKQPG

				QPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGDTFTLTIDSPQPEDSATYYCQSAHFPIFTFGQGRLEIKSGGGGSEVLQVLSGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRVQAPKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGTTLVTSSGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSNGYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVL
224	SA08-CD33 E11 HL x I2C HL	nt	CAGGGCCGTGATCGGGCAGTCTGCCTGCCAGATGGGGCTGCCTGTGGGGGAGCTCCTCGTAAACAGGTGCAGCTGGTGCAAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGAGAGTCAAGGTCTCCTGCAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGTTTGAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGAGCGCTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAATCCGCAACCTCGGAGGCTGATACACCGCTGATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGATGGTTACTACGCTTACTTTGACTACGTGGGGCAAGGCACCTTCGGTCAACGCTCTCCTCAGSTGGTGGTGGTTCTGGCGGGGGGGGGTTCGGTGTGGTGGTCTGACATCGTGAACACAGCTCTCCAGACTCCCTGACTGTGCTCTGGGCGAGAGGACCCACCTCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCTGGGCATCTACCGGGAAATCCGGGATCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGCCGCGAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGCATCACTTTGGGCCAAAGGACAGCTGGAGATTAAATCCGAGGTGGTGGCTCCGAGGTGCAAGCTGGCTCGAGCTCGGAGGAGGATTTGGTGCAAGCTGGAGGTCAATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTCTCAATAAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTGCTGCATAAGAAATAAATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCACTGAGAAAGACAGGTTCAACATTCGACAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACCTTGAACACTGAGGACACTCGCGTGACTACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAGGAGCTCTGGTCAACGCTCTCCTCAGTGGTGGTGGTTCTGGCGCGCGCGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCCTATCACCCTGGTGAACAGTCACTCACTGCTTGGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCACAAACACAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGTCTCTCAGGCTCCTCGCTTGGAGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGAGGAATATTACTGTGTTCTATGTTACAGCAACCGCTGGGTGTTCTGGTGGAGGAACCAACTGACTGCTCCTA	
225	SA08-CD33 E11 HL x I2C HL	aa	QQLGINDICLPRWGLWGDVSKVQVLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTNYGMNWNKQAPQVGLWMWGWTGYEYTYADKFGQVRVMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYCARWWSNDYQVYFYDWQGTSTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIVMTQSPDLSLTVSLGERTTINCKSSQSVLSDSNTKNLSLWQGGTQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGDTFTLTIDSPQPEDSATYYCQSAHFPIFTFGQGRLEIKSGGGGSEVLQVLSGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRVQAPKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWQGTTLVTSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSNGYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKTLTVL	
226	CD33 E11 HL x I2C HL (His Tag)	nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCTGAGAGTCACTCAGGCTCCTCGCAAGGCTAGCGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGACAGGGT	

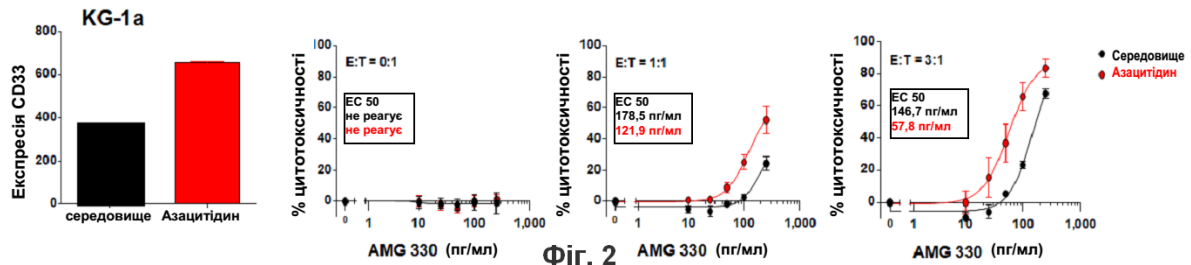
				TTAGAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACTATGCTGATAAGTTCCAGGGA CGCGTTACCATGACTACGGATACCTCTACCAGCACTGCCTATATGGAAATCCGCAACCTCGGAGGT GATGACACGGCTGTATATTACTGTGCGCGCTGGAGTTGGAGTGTGTTTACTACCTTTACTTTTGAC TACTGGGGCCAAAGGCACTTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGCTCC GGTGGTGGTGGTCTGACATCGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGACTGTGTCTCTGGGCGAG AGGACCAACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTGTTAGACAGCTCCACGAATAAGAACTCCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAATTACTCCTTCTCCTGGGCATCTACGCGGAA TCCGGGATCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATTGACAGC CCGACGCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGTCTGCCCACTTCCCGATCACCTTTGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAATCCGGAGGTGGTGGTCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGA GGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAAT AAGTACGCCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAAGA AGTAAATATAATAATTATGCAACATATATGCCGATTGAGTGAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAACTGAGGACACTGCCGTGTAC TACTGTGTGACATGGGAACCTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGG ACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCT CAGACTGTGTGACTCAGGAACCTTCACTACCGTATCACCTGGTGAACAGTCACTACACTTGT GGCTCCTCGACTGGGGCTGTATCATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCCAACAAACAGGTCAG GCACCCGCTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGAGAATAT TACTGTGTCTATGTTAGCAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTTA CATCACCATCACCATCAC
227	CD33 E11 HL x I2C HL H6		aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYFTFTNYGMNVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFG RVTMTDTSTSTAYMEIRNLGDDTAVYYCARWSWSDGYVYVFDYWQGTSTVTSVSSGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQSPDLSLTSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLAWYQKPKPGLLLSWASTRE SGIPDRFSGSGSDFTLTIDSPQPEDSATYCCQSAHFPITFGQGTSLRLEIKSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNVVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNMLKTEDTAVYYCVVRHGNFNGSYISYWAYWQGTSLTVTSVSSGGGSGGGGSGGGGS QTVVITQEPFLTVSPGGTTLTCCSSSTGAVTSGNYPNWVQKPKGAPRGLIGTKFLAPGTPARFSG SLLGKKAALTLGQVQPEDEAEYVCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

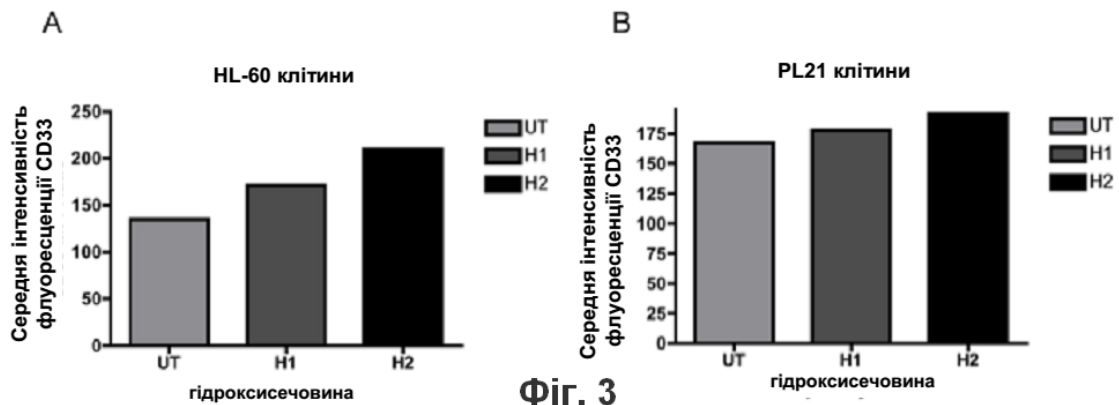
- 5 1. Фармацевтична комбінація, що включає націлену на CD33 сполуку та епігенетичний фактор, у якій:
 - (a) націлена на CD33 сполука являє собою конструктор біспецифічного антитіла, що містить перший домен специфічного зв'язування CD33, який містить легкий ланцюг з послідовністю амінокислот, як показано у послідовності SEQ ID NO: 132, і варіабельний домен важкого ланцюга з послідовністю амінокислот, як показано у послідовності SEQ ID NO: 127, та другий домен специфічного зв'язування CD3, який містить варіабельний домен легкого ланцюга з послідовністю амінокислот, як показано у послідовності SEQ ID NO: 208, і варіабельний домен важкого ланцюга з послідовністю амінокислот, як показано у послідовності SEQ ID NO: 161; а
 - (b) епігенетичний фактор являє собою гідроксисечовину, причому епігенетичний фактор вводить перед введенням націленої на CD33 сполуки.
- 15 2. Фармацевтична комбінація за п. 1, у якій перша доза епігенетичного фактора вводить перед початком введення націленої на CD33 сполуки.
3. Фармацевтична комбінація за п. 1, у якій введення епігенетичного фактора продовжують під час введення націленої на CD33 сполуки.
- 20 4. Фармацевтична комбінація за п. 1, у якій конструктор біспецифічного антитіла являє собою конструктор біспецифічного одноланцюгового антитіла.
5. Фармацевтична комбінація за п. 1 або 4, у якій конструктор біспецифічного антитіла зв'язується з CD3 та CD33 людини та крабодіної макаки.
- 25 6. Фармацевтична комбінація за п. 1, у якій конструктор біспецифічного антитіла містить послідовність амінокислот, як показано у послідовності SEQ ID NO: 227.
7. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-6, у якій мієлоїдний лейкоз є вибраним з гострої мієлобластичної лейкемії, хронічної нейтрофільної лейкемії, мієлоїдної лейкемії дендритних клітин, прискореної фази хронічного мієлоїдного лейкозу, гострої мієломоноцитарної лейкемії, ювенільного мієлоцитарного лейкозу, хронічної мієломоноцитарної лейкемії, гострої базофільної лейкемії, гострої еозинофільної лейкемії, хронічної еозинофільної лейкемії та гострої мегакаріобластичної лейкемії.
- 30



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

