

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291036 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.22

(51) Int. Cl. A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.11.05

(54) СХЕМА ВВЕДЕНИЯ ДОЗ ДЛЯ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛА К DLL3

(31) 19208214.7; 63/078,131

(32) 2019.11.10; 2020.09.14

(33) EP; US

(86) PCT/US2020/059052

(87) WO 2021/092134 2021.05.14

(71) Заявитель:
АМГЕН ИНК. (US)

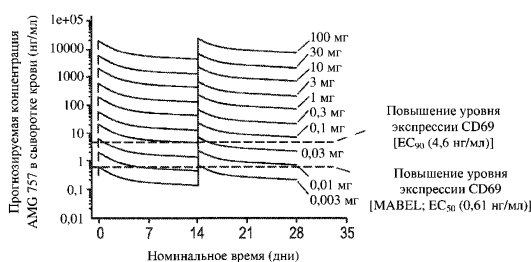
(72) Изобретатель:

Смит Мари-Энн Дамьетт, Соман
Нилеш, Упрети Виджай Вишеш,
Миноча Мукул, Ляо Майкл, Шетти
Адитя, Хашеми Садраеи Нушин,
Нгармчамнанрит Гатари, Яго Марк
Энтони (US)

(74) Представитель:

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

(57) В настоящем изобретении представлен способ лечения DLL3-положительного рака или SCLC, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3 в дозе, составляющей от приблизительно 0,3 до приблизительно 100 мг или от приблизительно 3 до приблизительно 200 мг, раз в две недели. Также раскрыто введение доз средства на основе антитела к DLL3 с поэтапным увеличением для лечения SCLC.



A1

202291036

202291036

A1

**СХЕМА ВВЕДЕНИЯ ДОЗ ДЛЯ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛА К DLL3
ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ**

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет заявки на европейский патент № 19208214, поданной 10 ноября 2019 г., и предварительной заявки на патент США № 63078131, поданной 14 сентября 2020 г. Содержание обеих заявок включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

**ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ТЕКСТОВОМ ФАЙЛЕ В
ФОРМАТЕ ASCII**

[0002] Содержание нижеследующего представленного текстового файла в формате ASCII включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте: машиночитаемая форма (CRF) перечня последовательностей (название файла: A-2520-WO-PCT_ST25.txt, дата создания: 28 октября 2020 г., размер: 1218887 байт).

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящая заявка относится к дозировке и введению средств на основе антитела к DLL3 для лечения от рака.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Мелкоклеточный рак легкого (SCLC) представляет собой агрессивную форму рака легкого с плохим прогнозом и ограниченными терапевтическими вариантами лечения, и он составляет приблизительно 10-15% случаев рака легкого. Уровни выживаемости оставались низкими в течение нескольких десятилетий: при этом только 5% пациентов с SCLC выживают в течение пяти лет, по большей части вследствие отсутствия новых видов терапии для борьбы с данной формой рака легкого. У приблизительно трети пациентов проявляется ограниченная стадия заболевания. У большинства пациентов наблюдается диссеминированный патологический процесс, определяемый по присутствию опухолей только на одной стороне грудной клетки, и при этом они попадают в одно поле облучения. Эти стадии влияют на доступные схемы терапии, при этом заболевание на ограниченной стадии лечат с помощью химиотерапии и лучевой терапией, а диссеминированный патологический процесс лечат только с помощью химиотерапии. Отличительными признаками SCLC являются диссеминированные, метастатические опухоли с лимфомоподобными характеристиками.

[0003] Пациенты, как правило, проявляют адекватные ответы на современную терапию первой линии, которая включает этопозид и цисплатин, но при этом у них неизменно

быстро происходит рецидив химиорезистентного заболевания, для которого в настоящее время отсутствуют доступные терапевтические варианты лечения. Прогноз при рецидивирующем рефрактерном состоянии является чрезвычайно плохим с быстрым прогрессированием заболевания и короткой медианой выживаемости, составляющей менее шести месяцев. Более того, у пациентов с SCLC имеются высокие уровни сопутствующих заболеваний, включая гипертензию, заболевание сердечно-сосудистой системы, диабета и паранеопластические синдромы. Это, как правило, в сочетании с пожилым возрастом пациентов с SCLC, неблагоприятно воздействует на способность пациентов переносить жесткие схемы химиотерапии, дополнительно ограничивая варианты лечения.

[0004] Дельта-подобный фактор 3 (DLL3) представляет собой трансмембранный белок 1 типа и неканонический лиганд Notch, который характеризуется дифференциальной экспрессией при SCLC. При применении иммуногистохимии (ИHC) 85% опухолей SCLC окрашивались положительно по DLL3, что соответствовало экспрессии как в мембране, так и в цитоплазме. В отличие от этого, низкие уровни экспрессии белка DLL3 обнаруживали в норме в головном мозге, островках Лангерганса и гипофизе при паттерне окрашивания в цитоплазме (Saunders et al, Sci Transl Med. 7:302ra136 (2015)). DLL3 представляет собой новую и перспективную мишень для разработки видов терапии SCLC, нацеленных на Т-клетки.

[0005] Существует неудовлетворенная медицинская потребность в разработке средств терапии для лечения SCLC.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] На основе представленного в данном документе настоящего изобретения специалистам в данной области техники будут понятны или они будут способны определить посредством проведения всего лишь обычных экспериментов многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанного в данном документе. Подразумевается, что такие эквиваленты охвачены приведенными ниже вариантами осуществления (Е).

[0007] Е1. Способ лечения DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе, составляющей от 0,3 мг до 100 мг, от 3 мг до 200 мг или 100 мг раз в две недели.

[0008] Е2: Способ лечения DLL3-положительного рака, предусматривающий введение

нуждающемуся в этом субъекту, средства на основе антитела к DLL3, где указанное средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии со следующим графиком: а) первая доза, составляющая от 0,3 мг до 100 мг, от 0,5 мг до 10 мг или 1 мг, в день 1, b) вторая доза, составляющая от 0,3 мг до 100 мг, от 3 мг до 200 мг или 100 мг, в день 8 и с) одна или несколько последовательных доз, составляющих от 0,3 мг до 100 мг, от 3 мг до 200 мг или 100 мг, начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где вторая и последующие дозы являются одинаковыми и превышают первую дозу.

[0009] Е3. Способ лечения DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, где указанное средство на основе антитела к DLL3 вводят согласно одному из следующих двух графиков:

график I: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг или 1 мг, в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг или от 25 мг до 50 мг, в день 4, с) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг или 100 мг, в день 8 и d) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг или 100 мг, начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, и третья и последующие дозы являются одинаковыми или превышают вторую дозу; или

график II: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг или 1 мг, в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг или 25 мг до 50 мг, в день 8, с) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг или 100 мг, в день 15 и с) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг или 100 мг, начиная с дня 29 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, и третья доза и последующие дозы являются одинаковыми и превышают вторую дозу.

[0010] Е4. Способ лечения DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, где указанное средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии со следующим графиком: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг или 1 мг, в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг или 25 мг, в день 4, с) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг или 50 мг, в день 8, d) четвертая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг или 100 мг, в день 15 и e) одна или несколько последующих доз (целевая

доза), составляющих от 3 мг до 200 мг или 100 мг, начиная с дня 29 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, третья доза превышает вторую дозу, и четвертая доза и последующие дозы являются одинаковыми, и они являются одинаковыми или превышают третью дозу.

[0011] E5. Способ лечения DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, где указанное средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии со следующим графиком: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг, в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 4, c) третья доза (целевая доза), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 8 и d) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, и третья и последующие дозы являются одинаковыми, и они являются одинаковыми со второй дозой.

[0012] E6. Способ лечения DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, где указанное средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии со следующим графиком: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг, в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг, в день 4, c) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 8, d) четвертая доза (целевая доза), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 15 и e) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 29 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, третья доза превышает вторую дозу, и четвертая доза и последующие дозы являются одинаковыми, и они являются одинаковыми с третьей дозой.

[0013] E7. Способ по любому из E1-E6, где DLL3-положительный рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого (SCLC).

[0014] E8. Способ по любому из E1-E7, где DLL3-положительный рак представляет собой рецидивирующий/рефрактерный (RR) SCLC или диссеминированный патологический (ED) SCLC.

[0015] E9. Способ по любому из E1-E8, где средство на основе антитела к DLL3 представляет собой биспецифическую конструкцию на основе антитела, содержащую два связывающих домена: первый домен связывается с DLL3 человека, а второй домен

связывается с CD3 человека.

[0016] E10. Способ по E9, где DLL3-связывающий домен связывается с эпитопом DLL3 человека, содержащимся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 258.

[0017] E11. Способ по E9 или E10, где DLL3-связывающий домен содержит (a) переменную область тяжелой цепи (VH), которая содержит: (i) определяющую комплементарность область VH один (CDR-H1) содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:31; (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:32; и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:33; и (b) переменную область легкой цепи (VL), которая содержит: (i) определяющую комплементарность область VL один (CDR-L1) содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:34; (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:35; и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:36.

[0018] E12. Способ по любому из E9-E11, где DLL3-связывающий домен содержит: (1) VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:37, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:38, или (2) VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:435, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:436.

[0019] E13. Способ по любому из E9-E12, где VH и VL в DLL3-связывающем домене соединены линкером с образованием одноцепочечного Fv (scFv).

[0020] E14. Способ по E13, где линкер содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 285-293.

[0021] E15. Способ по E13 или E14, где линкер содержит (Gly4Ser)_x, где x представляет собой целое число, составляющее 1 или больше (например, 1, 2, 3 или 4).

[0022] E16. Способ по любому из E9-E15, где DLL3-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 437.

[0023] E17. Способ по любому из E9-E16, где CD3-связывающий домен содержит: (a) VH, которая содержит: CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:426, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:427, и CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:428; и VL, которая содержит: CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:423, CDR-L2, содержащую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO:424, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:425.

[0024] E18. Способ по любому из E9-E17, где CD3-связывающий домен содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:429, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:430.

[0025] E19. Способ по E17 или E18, где VH и VL в CD3-связывающем домене соединены линкером с образованием одноцепочечного Fv (scFv).

[0026] E20. Способ по E19, где линкер содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 285-293.

[0027] E21. Способ по E19 или E20, где линкер содержит (Gly4Ser)*x*, где *x* представляет собой целое число, составляющее 1 или больше (например, 1, 2, 3 или 4).

[0028] E22. Способ по любому из E17-E21, где CD3-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 431.

[0029] E23. Способ по любому из E9-E22, где DLL3-связывающий домен и CD3-связывающий домен соединены линкером.

[0030] E24. Способ по E23, где линкер представляет собой пептидный линкер, содержащий последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 285-293.

[0031] E25. Способ по E23 или E24, где линкер представляет собой пептидный линкер, который содержит (Gly4Ser)*x*, где *x* представляет собой целое число, составляющее 1 или больше (например, 1, 2, 3 или 4).

[0032] E26. Способ по любому из E9-E25, причем средство на основе антитела к DLL3 содержит DLL3-связывающий домен и CD3-связывающий домен. DLL3-связывающий домен содержит (а) вариабельную область тяжелой цепи (VH), которая содержит: (i) определяющую комплементарность область VH один (CDR-H1) содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:31; (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:32; и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:33; и (b) вариабельную область легкой цепи (VL), которая содержит: (i) определяющую комплементарность область VL один (CDR-L1) содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:34; (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:35; и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:36. CD3-связывающий домен содержит (а) VH, которая содержит: (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:426, (ii) CDR-H2, содержащую

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:427, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:428; и (b) VL, которая содержит: (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:423, (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:424, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:425.

[0033] E27. Способ по любому из E9-E26, причем DLL3-связывающий домен содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:37, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:38, а CD3-связывающий домен содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:429, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:430.

[0034] E28. Способ по любому из E9-E26, причем DLL3-связывающий домен содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:435, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:436, а CD3-связывающий домен содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:429, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:430.

[0035] E29. Способ по любому из E9-E27, где DLL3-связывающий домен содержит аминокислоту под SEQ ID NO: 39, а CD3-связывающий домен содержит аминокислоту под SEQ ID NO: 431.

[0036] E30. Способ по любому из E9-E26 или E28, DLL3-связывающий домен содержит аминокислоту под SEQ ID NO: 437, а CD3-связывающий домен содержит аминокислоту под SEQ ID NO: 431.

[0037] E31. Способ по E29, где средство на основе антитела к DLL3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 40.

[0038] E32. Способ по E30, где средство на основе антитела к DLL3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 438.

[0039] E33. Способ по любому из E9-E32, где средство на основе антитела к DLL3 дополнительно содержит третий домен, который продлевает или увеличивает период полужизни средства на основе антитела к DLL3 в сыворотке крови.

[0040] E34. Способ по E33, где третий домен содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 541-548.

[0041] E35. Способ по любому из E9-E26, E28, E30, E32, E33 или E35, где средство на

основе антитела к DLL3 содержит аминокислоту под SEQ ID NO: 520.

[0042] Е36. Способ по любому из Е1 или Е7-Е35, где средство на основе антитела к DLL3 вводят раз в две недели в дозе, составляющей от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 3 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 1 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 3 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 12 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 15 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 15 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 20 мг до

приблизительно 90 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 50 мг или от приблизительно 30 мг до приблизительно 40 мг.

[0043] E37. Способ по любому из E1 или E7-E35, где средство на основе антитела к DLL3 вводят раз в две недели в дозе, составляющей от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 до приблизительно 180 мг, от приблизительно 10 до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг или от приблизительно 100 мг до приблизительно 120 мг; или где средство на основе антитела к DLL3 вводят раз в две недели в дозе, составляющей 3 мг, 10 мг, 30 мг или 100 мг.

[0044] E38. Способ по любому из E1 или E7-E37, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в день 1 и день 15 из 28-суточного цикла.

[0045] E39. Способ по любому из E2 или E7-E35, где вторая и одна или несколько последующих доз являются одинаковыми и в по меньшей мере 1,5 раза, по меньшей мере 2 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере 4 раза, по меньшей мере 5 раз, по меньшей мере 6 раз, по меньшей мере 7 раз, по меньшей мере 8 раз, по меньшей мере 9

раз, по меньшей мере 10 раз, по меньшей мере 20 раз, по меньшей мере 25 раз, по меньшей мере 30 раз, по меньшей мере 35 раз, по меньшей мере 40 раз, по меньшей мере 45 раз, по меньшей мере 50 раз, по меньшей мере 55 раз, по меньшей мере 60 раз, по меньшей мере 65 раз, по меньшей мере 70 раз, по меньшей мере в 75 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере 85 раз, по меньшей мере 90 раз, по меньшей мере 95 раз, по меньшей мере 100 раз, по меньшей мере 120 раз, по меньшей мере 150 раз, по меньшей мере 200 раз превышают первую дозу.

[0046] Е40. Способ по любому из Е2, Е7-Е35 или Е39, где каждая из первой дозы средства на основе антитела к DLL3 составляет от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 6 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2 мг или приблизительно 1 мг, и вторая и последующие дозы средства на основе антитела к DLL3 могут составлять одно из следующего: от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 3 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 1 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 3 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 3 мг до

[illegible]

приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг и от приблизительно 100 мг до приблизительно 120 мг.

[0047] E41. Способ по любому из E2, E7-E35, E39 или E40, где первая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет 1 мг, каждая из второй и последующих доз средства на основе антитела к DLL3 составляет 3 мг, 10 мг, 30 мг или 100 мг.

[0048] E42. Способ по любому из E3 или E7-E35, где первая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 6 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2 мг или 1 мг, вторая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет от приблизительно 3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 80 мг или от приблизительно 40 мг до приблизительно 60 мг, третья и последующие дозы средства на основе антитела к DLL3 может составлять любое из следующего: от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 100 мг до

приблизительно 120 мг или приблизительно 100 мг.

[0049] E43. Способ по любому из E3, E7-E35 или E42, где первая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет 1 мг, вторая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет от 25 мг до 50 мг или от 45 мг до 70 мг, и третья и последующие дозы средства на основе антитела к DLL3 составляют 100 мг.

[0050] E44. Способ по любому из E3, E7-E35 или E42, где первая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет 1 мг в день 1, вторая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет 25 мг или 50 мг в день 4, третья доза средства на основе антитела к DLL3 составляет 100 мг в день 8, и последующая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет 100 мг, начиная с дня 15 и раз в две недели после этого.

[0051] E45. Способ по любому из E4 или E7-E35, где первая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 6 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2 мг или 1 мг, вторая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет от приблизительно 3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 40 мг или приблизительно 25 мг, третья доза средства на основе антитела к DLL3 составляет от приблизительно 3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от 10 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 60 мг или приблизительно 50 мг, четвертая и последующие дозы средства на основе антитела к DLL3 могут составлять любое из следующего: от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до 200 мг, от приблизительно 30 мг до

приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг или приблизительно 100 мг.

[0052] E46. Способ по любому из E4, E7-E35 или E45, где первая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет 1 мг, вторая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет 25 мг, третья доза средства на основе антитела к DLL3 составляет 50 мг, и четвертая и последующие дозы средства на основе антитела к DLL3 составляют 100 мг.

[0053] E47. Способ по любому из E5 или E7-E35, где первая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет от 0,5 мг до 8 мг, от 0,5 мг до 6 мг, от 0,5 мг до 4 мг, от 0,5 мг до 2 мг или 1 мг, каждая из второй, третьей дозы и последующих доз составляет от 3 мг до 100 мг, от 10 мг до 150 мг, от 30 мг до 200 мг, от 30 мг до 100 мг, от 50 мг до 150 мг, от 70 мг до 120 мг, от 90 мг до 120 мг, от 100 мг до 200 мг или 100 мг.

[0054] E48. Способ по любому из E6 или E7-E35, где первая доза составляет от 0,5 мг до 8 мг, от 0,5 мг до 6 мг, от 0,5 мг до 4 мг, от 0,5 мг до 2 мг или 1 мг, вторая доза составляет от 3 мг до 10 мг, от 10 мг до 80 мг, от 10 мг до 60 мг, от 20 мг до 80 мг, от 20 мг до 60 мг, от 20 мг до 40 мг, 25 мг или 50 мг, и каждая из третьей, четвертой и последующих доз составляет от 3 мг до 100 мг, от 10 мг до 150 мг, от 30 мг до 200 мг, от 30 мг до 100 мг, от 50 мг до 150 мг, от 70 мг до 120 мг, от 90 мг до 120 мг, от 100 мг до 200 мг или 100 мг.

[0055] E49. Способ по любому из E1-E48, где способ предусматривает введение субъекту одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

[0056] E50. Способ по E49, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств представляют собой стероид.

[0057] E51. Способ по любому из E49 или E50, где дополнительное терапевтическое средство представляет собой дексаметазон.

[0058] E52. Способ по любому из E49-E51, где дополнительное терапевтическое средство вводят до лечения с помощью средства на основе антитела к DLL3.

[0059] E53. Способ по любому из E48-E51, где дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно со средством на основе антитела к DLL3.

[0060] E54. Способ по любому из E2-E53, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в 28-суточном цикле, и способ дополнительно предусматривает введение субъекту жидкости (например, солевого раствора), противовоспалительного средства, тоцилизумаба или этанерцепта в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3.

[0061] E55. Способ по E54, где субъекту вводят один литр солевого раствора посредством IV инфузии после подготовительной дозы и доз поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3.

[0062] E56. Способ по E55, где один литр солевого раствора вводят на протяжении приблизительно 4-5 часов.

[0063] E57. Способ по E54, где противовоспалительное средство представляет собой кортикостероид или ацетаминофен.

[0064] E58. Способ по E57, где кортикостероид представляет собой дексаметазон.

[0065] E59. Способ по любому из E54, E57 или E58, где противовоспалительное средство или тоцилизумаб вводят субъекту до подготовительной дозы и доз поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3.

[0066] E60. Способ по E59, где кортикостероид вводят субъекту за приблизительно 6-16 часов до подготовительной дозы и доз поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3.

[0067] E61. Способ по E59, где тоцилизумаб или ацетаминофен вводят субъекту за приблизительно один час до подготовительной дозы и доз поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3.

[0068] E62. Способ по E54, где этанерцепт вводят субъекту за приблизительно 36-60 часов до подготовительной дозы и доз поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3, за исключением дозы поэтапного увеличения в день 4.

[0069] E63. Способ по E62, где этанерцепт вводят за 2 дня до подготовительной дозы и доз поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3, за исключением дозы поэтапного увеличения в день 4.

[0070] E64. Способ по любому из E1-E63, где субъектом является человек.

[0071] E65. Средство на основе антитела к DLL3 для применения в способе, изложенном в любом из вариантов осуществления E1-E64.

[0072] E66. Средство на основе антитела к DLL3 для применения в лечении DLL3-положительного рака (например, SCLC), где средство на основе антитела к DLL3 вводится, как изложено в любом из вариантов осуществления E1-E64.

[0073] E67. Применение средства на основе антитела к DLL3 для изготовления лекарственного препарата для лечения SCLC, где лекарственный препарат получен для введения, как изложено в любом из вариантов осуществления E1-E64.

[0074] E68. Применение средства на основе антитела к DLL3 в получении лекарственного препарата для лечения DLL3-положительного рака, где средство на основе антитела к DLL3 вводится, как изложено в любом из вариантов осуществления E1-E64.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0075] На фиг. 1 изображены прогнозируемые профили зависимости концентрации в сыворотке крови от времени для одного цикла AMG 757 у человека после введения коротких IV инфузий раз в две недели. Пунктирными линиями представлены концентрации, необходимые для 50% и 90% максимального эффекта (значения EC50 и EC90 составляют 0,61 нг/мл и 4,6 нг/мл соответственно) при AMG 757-опосредованном повышении уровня экспрессии CD69, который идентифицировали как наиболее чувствительный маркер активности AMG 757 (исследование 123564).

[0076] На фиг. 2 представлены прогнозируемые профили зависимости концентрации в легких от времени для одного цикла AMG 757 у человека после введения коротких IV инфузий раз в две недели. Пунктирными линиями представлены концентрации, необходимые для 50% и 90% максимального эффекта (значения EC50 и EC90 составляют 2,8 нг/мл и 5,7 нг/мл соответственно) при AMG 757-опосредованном цитолизе клеток SHP-77.

[0077] На фиг. 3 представлен пример введения доз с поэтапным увеличением, предполагающий, что нежелательные явления, связанные с эффектами первой дозы, возникают при 0,03 мг.

[0078] На фиг. 4 представлен подтвержденный частичный ответ (PR) у пациентов с SCLC, которых лечили с помощью AMG 757.

[0079] На фиг. 5 представлены профили средней стационарной концентрации AMG 757 в сыворотке крови от времени у пациентов с SCLC, которых лечили с помощью молекулы. На фиг. 5 *обозначает введение доз с поэтапным увеличением, данные представлены после введения дозы в день 15 цикла 2 во время 2-недельного интервала введения доз.

Данные по единственному пациенту, включенному в группу 0,1 мг, не были доступны, поскольку пациент выбыл из исследования во время цикла 1.

[0080] На фиг. 6 представлены обобщенные сведения по объективному ответу у пациентов с SCLC, которых лечили с помощью AMG 757.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0081] Как раскрыто и проиллюстрировано в данном документе, проводили клиническое исследование фазы 1 по лечению SCLC с применением биспецифического белка (AMG 757), который нацеливается на DLL3 и CD3.

[0082] AMG 757 представляет собой молекулу BiTE® (биспецифический активатор Т-клеток) с увеличенным периодом полужизни, разработанную для лечения SCLC. Для осуществления активности AMG 757 необходимо одновременное связывание с обеими целевыми клетками (DLL3⁺ клетками) и Т-клетками. Фармакологический эффект AMG 757 опосредуется специфическим перенаправлением ранее примированных цитотоксических CD8⁺ или CD4⁺ Т-лимфоцитов на цитоллиз DLL3⁺ клеток. Выбор начальной дозы для исследования первого применения препарата у человека (FII) был основан на минимальном ожидаемом уровне биологического эффекта (MABEL), который идентифицировали как EC₅₀ для AMG 757-опосредованного повышения уровня экспрессии CD69 в клетках SHP-77 (исследование 123564). Начальную дозу, составляющую 0,003 мг раз в две недели (Q2W), выбирали на основе результатов прогнозирования PK у человека, и прогнозируется, что она должна приводить к максимальной концентрации в сыворотке крови, эквивалентной MABEL (0,61 нг/мл). Ожидается, что данная схема позволит достигать достаточных концентраций препарата в целевых тканях (например, легком) на протяжении всего интервала введения доз, при этом минимизируя отношения максимальной к минимальной концентрации после нескольких циклов лечения с помощью AMG 757. На основании клинического опыта в исследовании FII требуется доза, составляющая по меньшей мере 0,3 мг Q2W.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[0083] Некоторые из иллюстративных биспецифических средств на основе антитела к DLL3, раскрытых в данном документе (таких как молекулы BiTE®), представляют собой рекомбинантные белковые конструкции, содержащие два связывающих домена, при этом каждый домен получен из антигенсвязывающего фрагмента полноразмерного антитела. Такой антигенсвязывающий фрагмент сохраняет способность специфически связываться с антигеном (предпочтительно с практически такой же аффинностью

связывания). Примеры антигенсвязывающего фрагмента включают: (i) Fab-фрагмент, одновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; (ii) F(ab')₂-фрагмент, двухвалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1; (iv) Fv-фрагмент, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела, и (v) dAb-фрагмент (Ward et al., 1989 Nature 341:544-546), который состоит из домена VH. Более того, хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, их можно соединить с применением рекомбинантных способов с помощью синтетического линкера, что позволяет сделать их единой белковой цепью, в которой области VL и VH объединяются в пару с образованием одновалентных молекул (известных как одноцепочечный Fv (scFv); см., например, Bird et al. Science 242:423- 426 (1988) и Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883.

[0084] "Вариабельный домен" относится к вариабельной области легкой цепи (VL) антитела или вариабельной области тяжелой цепи (VH) антитела, либо отдельно, либо в комбинации. Как известно в данной области техники, каждая из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей состоит из четырех каркасных областей (FR), соединенных тремя определяющими комплементарность областями (CDR), и вносит свой вклад в образование антигенсвязывающего участка антител.

[0085] "Определяющие комплементарность области" (CDR) иллюстративных DLL3-связывающих доменов и CD3-связывающих доменов приведены в таблице последовательностей. CDR можно определить в соответствии с Kabat, Chothia, совокупностью обоих Kabat и Chothia, AbM, участками контакта, методом North и/или конформационным определениям или любым способом определения CDR, хорошо известным в данной области техники. См., например, Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed. (гипервариабельные области); Chothia et al., 1989, Nature 342:877-883 (структурные петлевые структуры). Определение CDR по AbM является компромиссом между Kabat и Chothia, и в его случае используют программное обеспечение для моделирования антител AbM от Oxford Molecular (Accelrys®). Природу аминокислотных остатков, которые составляют CDR, в конкретном антителе можно определить с помощью способов, хорошо известных в данной области техники.

[0086] Термин "лечение" включает профилактические и/или терапевтические виды лечения. Если его вводят до клинического проявления патологического состояния, то лечение считается профилактическим. Терапевтическое лечение включает, например,

облегчение или снижение тяжести заболевания или сокращение длительности заболевания.

[0087] "Приблизительно" или "примерно" при их использовании в сочетании с измеряемой числовой переменной относятся к указанному значению переменной и ко всем значениям переменной, которые находятся в пределах экспериментальной ошибки указанного значения (например, в пределах 95% доверительного интервала для среднего значения) или $\pm 10\%$ от указанного значения, в зависимости от того, что больше.

Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон.

[0088] "Подготовительная доза" при использовании в сочетании с введением средств на основе антитела к DLL3 для лечения рака (например, мелкоклеточного рака легкого (SCLC)) относится к начальной дозе средства на основе антитела к DLL3, равной или меньшей, чем доза, при которой наблюдается эффект первой дозы (например, синдром высвобождения цитокинов (CRS)). Как известно в данной области техники, подготовительную дозу можно определить путем моделирования и имитации данных по безопасности и фармакокинетике. Например, подготовительная доза может представлять собой максимальную переносимую дозу (MTD) средства на основе антитела к DLL3, при которой отсутствует CRS или наблюдается CRS ниже определенной степени (например, степени 2).

[0089] "Целевая доза" при использовании в сочетании с введением средств на основе антитела к DLL3 для лечения рака (например, SCLC) относится к дозе, которая позволяет достичь целевого эффекта средства на основе антитела к DLL3 (например, облегчения или уменьшения степени тяжести SCLC или сокращения продолжительности SCLC).

[0090] "Доза поэтапного увеличения" при использовании в сочетании с введением средств на основе антитела к DLL3 для лечения рака (например, SCLC) относится к дозе, которая превышает предыдущую дозу, при которой вводят средство на основе антитела к DLL3. Доза поэтапного увеличения включает одну или несколько доз, которые увеличиваются от подготовительной дозы до достижения целевой дозы.

2. СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛА К DLL3

[0091] DLL3 представляет собой неканонический лиганд Notch, экспрессируемый преимущественно во время эмбрионального развития, который функционирует во время сомитогенеза. В отличие от других лигандов Notch, которые экспрессируются на

поверхности клеток, в нормальных тканях DLL3 накапливается в комплексе Гольджи (Geffers et al, J Cell Biol, 178:465-476 (2007)). DLL3 был идентифицирован как опухолеассоциированный антиген и привлекательная мишень для средств терапии на основе Т-клеток путем анализа дифференциальной экспрессии этой мишени в 28 опухолях SCLC и большой панели нормальных тканей (исследование 123658).

[0092] Белок DLL3 человека содержит восемь внеклеточных доменов: сигнальный пептид, N-конец, DSL, EGF1, EGF2, EGF3, EGF4, EGF5 и EGF6. Аминокислотная последовательность DLL3 человека, домена EGF3, домена EGF4 и объединенных доменов EGF3 и EGF4 представлена в таблице последовательностей под SEQ ID NO: 252, 258, 259 и 260 соответственно.

[0093] Иллюстративное средство на основе антитела к DLL3 представляет собой биспецифическую молекулу, которая связывает DLL3 и CD3, такую как молекула BiTE® (биспецифический активатор Т-клеток). Молекулы BiTE® представляют собой рекомбинантные белковые конструкции, состоящие из двух подвижно связанных связывающих доменов, при этом каждый домен получен из антител. Один связывающий домен из молекулы BiTE® является специфическим для опухолеассоциированного поверхностного антигена (такого как DLL3); второй связывающий домен является специфическим для CD3, субъединицы Т-клеточного рецепторного комплекса на Т-клетках. По своей структуре молекулы BiTE® уникально подходят для временного присоединения Т-клеток к целевым клеткам и, в то же самое время, они оказывают сильно активирующее действие на внутренний цитолитический потенциал Т-клеток против целевых клеток. См., например, WO 99/54440, WO 2005/040220 и WO 2008/119567.

[0094] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления описанное средство на основе антитела к DLL3 содержит два связывающих домена: первый домен связывает DLL3 (предпочтительно DLL3 человека), а второй домен связывает CD3 (предпочтительно CD3 человека). Предпочтительно, первый домен связывается с эпитопом DLL3, содержащимся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 260. Более предпочтительно, первый домен связывается с эпитопом DLL3, содержащимся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 258.

[0095] В определенных вариантах осуществления DLL3-связывающий домен содержит (а) переменную область тяжелой цепи (VH), которая содержит: (i) определяющую комплементарность область VH один (CDR-H1) содержащую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO:31; (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:32; и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:33; и (b) переменную область легкой цепи (VL), которая содержит: (i) определяющую комплементарность область VL один (CDR-L1) содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:34; (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:35; и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:36.

[0096] В определенных вариантах осуществления DLL3-связывающий домен содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:37, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:38. В определенных предпочтительных вариантах осуществления DLL3-связывающий домен содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:435, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:436.

[0097] В некоторых вариантах осуществления VH и VL соединены линкером с образованием одноцепочечного Fv (scFv). В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой пептидный линкер, содержащий последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 285-293. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой GS-линкер, такой как Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G4S, SEQ ID NO: 286), или его полимеры, т. е. (Gly4Ser)_x, где x представляет собой целое число, составляющее 1 или больше (например, 2 или 3) (например, SEQ ID NO: 292, 293).

[0098] В определенных вариантах осуществления DLL3-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39. В определенных предпочтительных вариантах осуществления DLL3-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 437.

[0099] В определенных вариантах осуществления CD3-связывающий домен содержит: (a) VH, которая содержит: CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:426, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:427, и CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:428; и VL, которая содержит: CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:423, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:424, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:425.

[00100] В определенных вариантах осуществления CD3-связывающий домен содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:429, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:430. В некоторых вариантах осуществления VH и VL соединены линкером с образованием одноцепочечного Fv (scFv). В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой пептидный линкер, содержащий последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 285-293. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой GS-линкер, такой как Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G4S, SEQ ID NO: 286), или его полимеры, т. е. (Gly4Ser)_x, где x представляет собой целое число, составляющее 1 или больше (например, 2 или 3).

[00101] В определенных вариантах осуществления CD3-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 431.

[00102] В определенных вариантах осуществления DLL3-связывающий домен и CD3-связывающий домен соединены линкером. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой пептидный линкер, содержащий последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 285-293. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой GS-линкер, такой как Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G4S, SEQ ID NO: 286), или его полимеры, т. е. (Gly4Ser)_x, где x представляет собой целое число, составляющее 1 или больше (например, 2 или 3).

[00103] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, раскрытое в данном документе, содержит два домена. Первый домен связывается с DLL3 (предпочтительно DLL3 человека) и содержит (а) вариабельную область тяжелой цепи (VH), которая связывает: (i) определяющую комплементарность область VH один (CDR-H1) содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:31; (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:32; и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:33; и (b) вариабельную область легкой цепи (VL), которая содержит: (i) определяющую комплементарность область VL один (CDR-L1) содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:34; (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:35; и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:36. Второй домен связывается с CD3 (предпочтительно CD3 человека) и содержит (а) VH, которая содержит: (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:426, (ii) CDR-H2,

содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:427, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:428; и (b) VL, которая содержит: (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:423, (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:424, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:425.

[00104] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит два домена: (a) первый домен связывает DLL3 (предпочтительно DLL3 человека) и содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:37, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:38; а (b) второй домен связывает CD3 (предпочтительно CD3 человека) и содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:429, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:430. В определенных предпочтительных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит два домена: (a) первый домен связывает DLL3 (предпочтительно DLL3 человека) и содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:435, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 436; а (b) второй домен связывает CD3 (предпочтительно CD3 человека) и содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:429, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:430.

[00105] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит два домена: (a) первый домен связывает DLL3 (предпочтительно DLL3 человека) и содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39, (b) второй домен связывает CD3 (предпочтительно CD3 человека) и содержит аминокислоту под SEQ ID NO: 431. В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит два домена: (a) первый домен связывает DLL3 (предпочтительно DLL3 человека) и содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 437, (b) второй домен связывает CD3 (предпочтительно CD3 человека) и содержит аминокислоту под SEQ ID NO: 431.

[00106] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к

DLL3, описанное в данном документе, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 40. В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 438.

[00107] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, дополнительно содержит третий домен, который продлевает или увеличивает период полужизни средства на основе антитела к DLL3 в сыворотке крови. В определенных вариантах осуществления третий домен содержит два полипептида, соединенные линкером, причем каждый пептид содержит шарнир, домен CH2 и домен CH3 из IgG человека. В определенных вариантах осуществления третий домен содержит в направлении от N- к C-концу: шарнир-CH2-CH3-линкер-шарнир-CH2-CH3. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой GS-линкер, такой как Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G4S, SEQ ID NO: 286), или его полимеры, т. е. (Gly4Ser)_x, где x представляет собой целое число, составляющее 1 или больше (например, 6). В определенных вариантах осуществления третий домен содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 541-548.

[00108] В определенных вариантах осуществления DLL3-связывающий домен и CD3-связывающий домен соединены первым линкером с образованием пептида, который соединен с третьим доменом вторым линкером. В определенных вариантах осуществления первый линкер представляет собой пептидный линкер, содержащий последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 285-293, а второй линкер содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 285, 286, 288, 289, 290, 292 и 293. В некоторых вариантах осуществления первый линкер представляет собой GS-линкер, такой как Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G4S, SEQ ID NO: 286), или его полимеры, т. е. (Gly4Ser)_x, где x представляет собой целое число, составляющее 1 или больше (например, 2 или 3), а второй линкер содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 285, 286, 288, 289, 290, 292 и 293.

[00109] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит три домена: (a) первый домен связывает DLL3 (предпочтительно DLL3 человека) и содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39, (b) второй домен связывает CD3 (предпочтительно CD3 человека) и содержит аминокислоту под SEQ ID NO: 431, а (c) третий домен содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из

SEQ ID NO: 541-548. В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит три домена: (а) первый домен связывает DLL3 (предпочтительно DLL3 человека) и содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 437, (b) второй домен связывает CD3 (предпочтительно CD3 человека) и содержит аминокислоту под SEQ ID NO: 431, а (с) третий домен содержит любую из аминокислотных последовательностей, выбранную из SEQ ID NO: 541-548.

[00110] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 520.

3. ВВЕДЕНИЕ ДОЗ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛА К DLL3

[00111] В данном документе раскрыты способы лечения DLL3-положительного рака, предусматривающие введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3 в дозе, составляющей от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 200 мг или приблизительно 100 мг, раз в две недели. В определенных вариантах осуществления DLL3-положительный рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого (SCLC). В определенных вариантах осуществления SCLC представляет собой рецидивирующий/рефрактерный SCLC (RR SCLC) или диссеминированный патологический SCLC (ED SCLC). В определенных вариантах осуществления субъектом является человек с SCLC, например, RR SCLC или ED SCLC.

[00112] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят раз в две недели в дозе, составляющей от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 3 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 1 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 90 мг, от

приблизительно 1 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 3 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 12 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 15 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 15 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 50 мг или от приблизительно 30 мг до приблизительно 40 мг.

[00113] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят раз в две недели в дозе, составляющей от приблизительно 3 мг до

приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг или от приблизительно 100 мг до приблизительно 120 мг.

[00114] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят раз в две недели в дозе, составляющей приблизительно 3 мг, 10 мг, 30 мг или 100 мг.

[00115] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят в день 1 и день 15 из 28-суточного цикла.

[00116] Как описано в примере 2, начальная доза для исследования FIIH была основана на минимальном ожидаемом уровне биологического эффекта (MABEL), который идентифицировали как EC50 для AMG 757-опосредованного повышения уровня экспрессии CD69 в клетках SHP-77 (исследование 123564). Начальную дозу, составляющую 0,003 мг, выбирали на основе результатов прогнозирования PK у человека, и прогнозируется, что она должна приводить к максимальной концентрации в сыворотке крови, эквивалентной MABEL (0,61 нг/мл). Доза AMG 757 в клиническом исследовании фазы 1 составляет 0,003 мг и выше и вводится в виде внутривенных (IV) инфузий раз в две недели (Q2W) пациентам с SCLC. Полагают, что данная схема позволит достигать достаточных концентраций препарата в целевых тканях (например, легком) на протяжении всего интервала введения доз, при этом минимизируя отношения максимальной к минимальной концентрации после нескольких циклов лечения с

помощью AMG 757.

[00117] Прогнозируемые параметры РК у человека применяли для прогнозирования концентраций AMG 757 в легком, которое определяли как репрезентативное место действия, и предполагают, что они достигают примерно 1% от концентрации препарата в сыворотке крови (Vugmeyster et al, 2010). Ранние признаки эффективности прогнозировали для дозы 10 мг раз в 2 недели на основании минимального охвата средней EC₉₀ цитолиза клеток SHP-77 (при условии 1% концентрации препарата в легком), см., например, пример 2.

[00118] В клиническом исследовании наблюдали один подтвержденный ответ при введении 0,3 мг в форме IV инфузии раз в две недели (когорты 5). Данная наблюдаемая эффективность AMG 757 является неожиданной, поскольку эта доза значительно ниже, чем доза 10 мг Q2W, эффективность которой прогнозировали на основе результатов доклинических исследований. Дополнительные подтвержденные ответы наблюдали в когортах с более высокими дозами. Полагают, что эффективная доза AMG 757 может составлять по меньшей мере 0,3 мг (например, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 100 мг или от приблизительно 3 мг до приблизительно 200 мг) при введении раз в две недели.

[00119] Средство на основе антитела к DLL3 можно вводить любым подходящим способом, включая парентеральное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрилегочное, интраназальное и/или внутриочаговое введение. Парентеральное введение включает внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное или подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят посредством внутривенной (IV) инфузии, такой как краткосрочная IV инфузия (примерно 60 минут) раз в две недели.

3.1. ВВЕДЕНИЕ ДОЗ С ПОЭТАПНЫМ УВЕЛИЧЕНИЕМ

[00120] Вследствие механизма действия AMG 757 после его начальной инфузии субъекты могут подвергаться повышенному риску эффектов первой дозы (например, синдрому высвобождения цитокинов). Полагают, что для оптимальной максимально переносимой дозы (MTD) может потребоваться подход введения доз с поэтапным увеличением (например, начальная доза в день 1, доза поэтапного увеличения в день 8 и последующая доза, начиная с дня 15 и после этого). В определенных аспектах можно оценить или установить две MTD: одну для введения начальной дозы (MTD₁, подготовительная доза) и одну для введения последующих доз (MTD₂). В определенных

аспектах можно оценить или установить несколько MTD: одну для введения начальной подготовительной дозы (MTD1) и одну для каждой из дозы(доз) поэтапного увеличения и последующей дозы, в соответствующих случаях.

[00121] Если субъект испытывает эффект первой дозы (например, синдром высвобождения цитокинов (CRS)), можно определять и использовать соответствующую первую дозу (MTD1), не превышающую дозу, при которой наблюдается явление CRS. Также можно определять и использовать вторую дозу и последующую дозу. Кроме того, можно определять и использовать вторую дозу, третью дозу, четвертую дозу и последующую дозу, в зависимости от числа этапов в графике введения доз с поэтапным увеличением. В определенных вариантах осуществления вторая доза и последующая доза являются одинаковыми и превышают первую дозу. В определенных вариантах осуществления вторая доза превышает первую дозу, и третья и последующие дозы являются одинаковыми и превышают вторую дозу. В определенных вариантах осуществления вторая доза превышает первую дозу, третья доза превышает вторую дозу, и четвертая и последующие дозы являются одинаковыми и превышают третью дозу. Данные дозы и графики введения доз можно определить путем моделирования и имитации клинических данных (например, фармакокинетики, данных по безопасности и т. д.) для того, чтобы гарантировать, что системные концентрации препарата AMG 757 не смогут превысить те, которые ассоциированы с дозами, при которых наблюдались эффекты первой дозы (например, CRS), вследствие увеличения частоты введения доз в графике введения доз с поэтапным увеличением и возможности накопления лекарственного средства.

[00122] Иллюстративные графики введения доз с поэтапным увеличением для средств на основе антитела к DLL3 (например, AMG 757) в 28-суточном цикле представлены в приведенной ниже таблице (только цикл 1), при этом средство на основе антитела к DLL3 вводят раз в две недели после этого.

[00123] Иллюстративные графики введения доз с одноэтапным и многоэтапным увеличением (только цикл 1)

Средство на основе антитела к	День 1	День 4	День 8	День 15

DLL3 (AMG 757)				
Одноэтапное	Подготовительная доза	N/A	Доза поэтапного увеличения (равна целевой дозе)	Целевая доза
Двухэтапное (Вариант 1)	Подготовительная доза	Доза поэтапного увеличения	Доза поэтапного увеличения (равна целевой дозе)	Целевая доза
Двухэтапное (Вариант 2)	Подготовительная доза	N/A	Доза поэтапного увеличения	Доза поэтапного увеличения (равна целевой дозе)
Трехэтапное	Подготовительная доза	Доза поэтапного увеличения	Доза поэтапного увеличения	Доза поэтапного увеличения (равна целевой дозе)

[00124] Соответственно, в данном документе раскрыты способы лечения DLL3-положительного рака, предусматривающие введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии с графиком ведения доз с одноэтапным увеличением.

[00125] В определенных вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии со следующим графиком: а) первая доза, составляющая от 0,3 мг до 100 мг (подготовительная доза), в день 1, b) вторая доза, составляющая от 0,3 мг до 100 мг (доза поэтапного увеличения), в день 8 и c) одна или несколько последующих доз, составляющих от 0,3 мг до 100 мг (целевая доза), начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где вторая и последующие дозы являются одинаковыми и превышают первую дозу.

[00126] В определенных вариантах осуществления в данном документе раскрыт

способ лечения DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии со следующим графиком: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг, в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 8 и c) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где вторая и последующие дозы являются одинаковыми и превышают первую дозу.

[00127] В определенных вариантах осуществления графика введения доз с одноэтапным увеличением вторая и последующие дозы являются одинаковыми и в по меньшей мере 1,5 раза, по меньшей мере 2 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере 4 раза, по меньшей мере 5 раз, по меньшей мере 6 раз, по меньшей мере 7 раз, по меньшей мере 8 раз, по меньшей мере 9 раз, по меньшей мере 10 раз, по меньшей мере 20 раз, по меньшей мере 25 раз, по меньшей мере 30 раз, по меньшей мере 35 раз, по меньшей мере 40 раз, по меньшей мере 45 раз, по меньшей мере 50 раз, по меньшей мере 55 раз, по меньшей мере 60 раз, по меньшей мере 65 раз, по меньшей мере 70 раз, по меньшей мере 75 раз, по меньшей мере 80 раз, по меньшей мере 85 раз, по меньшей мере 90 раз, по меньшей мере 95 раз, по меньшей мере 100 раз или по меньшей мере 120 раз, по меньшей мере 150 раз или по меньшей мере 200 раз превышают первую дозу.

[00128] В определенных вариантах осуществления графика введения доз с одноэтапным увеличением вторая и последующие дозы являются одинаковыми и в по меньшей мере 1,5 раза, по меньшей мере 2 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере 4 раза, по меньшей мере 5 раз, по меньшей мере 6 раз, по меньшей мере 7 раз, по меньшей мере 8 раз, по меньшей мере 9 раз, по меньшей мере 10 раз, по меньшей мере 20 раз, по меньшей мере 25 раз, по меньшей мере 30 раз, по меньшей мере 35 раз, по меньшей мере 40 раз, по меньшей мере 45 раз, по меньшей мере 50 раз, по меньшей мере 55 раз, по меньшей мере 60 раз, по меньшей мере 65 раз, по меньшей мере 70 раз, по меньшей мере 75 раз, по меньшей мере 80 раз, по меньшей мере 85 раз, по меньшей мере 90 раз, по меньшей мере 95 раз или по меньшей мере 100 раз превышают первую дозу, и каждая из первой, второй и последующих доз средства на основе антитела к DLL3 может составлять любое из следующего: от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 70 мг, от

[illegible]

приблизительно 100 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 50 мг и от приблизительно 30 мг до приблизительно 40 мг.

[00129] В определенных вариантах осуществления графика введения доз с одноэтапным увеличением первая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 6 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2 мг или приблизительно 1 мг; вторая и последующие дозы являются одинаковыми и в по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере 5 раз, по меньшей мере 10 раз, по меньшей мере 20 раз, по меньшей мере 30 раз, по меньшей мере 40 раз, по меньшей мере 50 раз, по меньшей мере 60 раз, по меньшей мере 70 раз, по меньшей мере 80 раз, по меньшей мере 90 раз, по меньшей мере 100 раз, по меньшей мере 120 раз, по меньшей мере 150 раз или по меньшей мере 200 раз превышают первую дозу, и каждая из второй и последующих доз может составлять любое из следующего: от приблизительно 3 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 200, от приблизительно 70 мг до приблизительно 180, от приблизительно 70 мг до приблизительно 150, от приблизительно 70 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 200, от приблизительно 90 мг до приблизительно 180, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг или приблизительно 100 мг.

[00130] В определенных вариантах осуществления графика введения доз с одноэтапным увеличением первая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет 1 мг, вторая и последующие дозы являются одинаковыми и составляют 3 мг, 10 мг, 30 мг

или 100 мг.

[00131] В определенных вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы лечения DLL3-положительного рака, предусматривающие введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии с графиком введения с двухэтапным увеличением.

[00132] В определенных вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы лечения DLL3-положительного рака, предусматривающие введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, где указанное средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии с одним из следующих двух графиков:

график I: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг, в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг, в день 4, с) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 8 и d) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, и третья и последующие дозы являются одинаковыми и превышают вторую дозу; или

график II: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг, в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг, в день 8, с) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 15 и с) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 29 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, и третья доза и последующие дозы являются одинаковыми и превышают вторую дозу.

[00133] В определенных вариантах осуществления графика введения с двухэтапным увеличением вторая доза в по меньшей мере 20 раз, по меньшей мере 30 раз, по меньшей мере 40 раз, по меньшей мере 50 раз, по меньшей мере 60 раз, по меньшей мере 70 раз, по меньшей мере 80 раз или по меньшей мере 90 раз превышает первую дозу, и третья и последующие дозы являются одинаковыми и в по меньшей мере 2 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере 4 раза, по меньшей мере 5 раз, по меньшей мере 6 раз, по меньшей мере 7 раз, по меньшей мере 8 раз, по меньшей мере 9 раз или по меньшей мере 10 раз превышают вторую дозу.

[00134] В определенных вариантах осуществления графика введения с двухэтапным увеличением вторая доза в от приблизительно 20 раз до приблизительно 100 раз, от приблизительно 20 раз до приблизительно 90 раз, от приблизительно 20 раз до приблизительно 70 раз, от приблизительно 20 раз до приблизительно 50 раз, от приблизительно 25 раз до приблизительно 50 раз, от приблизительно 30 раз до приблизительно 100 раз, от приблизительно 30 раз до приблизительно 90 раз, от приблизительно 30 раз до приблизительно 70 раз или от приблизительно 30 раз до приблизительно 50 раз превышает первую дозу, и третья и последующие дозы являются одинаковыми и в от приблизительно 2 раз до приблизительно 10 раз, от приблизительно 2 раз до приблизительно 8 раз, от приблизительно 2 раз до приблизительно 6 раз, от приблизительно 2 раз до приблизительно 4 раз, от приблизительно 4 раз до приблизительно 8 раз или от приблизительно 4 раз до приблизительно 6 раз превышают вторую дозу.

[00135] В определенных вариантах осуществления графика введения с двухэтапным увеличением первая доза составляет от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 6 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2 мг или 1 мг, вторая доза составляет от приблизительно 3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 80 мг или от приблизительно 40 мг до приблизительно 60 мг, и третья и последующие дозы являются одинаковыми и составляют от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 50 мг до

приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 120 мг или приблизительно 100 мг.

[00136] В определенных вариантах осуществления графика введения с двухэтапным увеличением первая доза составляет 1 мг, вторая доза составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг, и третья и последующие дозы являются одинаковыми и составляют 100 мг. В определенных вариантах осуществления графика введения с двухэтапным увеличением первая доза составляет 1 мг, вторая доза составляет от приблизительно 45 мг до приблизительно 70 мг, и третья и последующие дозы являются одинаковыми и составляют 100 мг.

[00137] В определенных вариантах осуществления графика введения с двухэтапным увеличением первая доза составляет 1 мг в день 1, вторая доза составляет 25 мг или 50 мг в день 4, третья доза составляет 100 мг в день 8, и одна или несколько последующих доз составляют 100 мг, начиная с дня 15 и раз в две недели после этого.

[00138] В определенных вариантах осуществления графика I целевую дозу вводят в день 4. В таких вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии со следующим графиком: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг, в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения, равная целевой дозе), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 4, c) третья доза (целевая доза), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 8 и d) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, и третья и последующие дозы являются одинаковыми, и они являются одинаковыми со второй дозой. В определенных вариантах осуществления первая доза составляет от 0,5 мг до 8 мг, от 0,5 мг до 6 мг, от 0,5 мг до 4 мг, от 0,5 мг до 2 мг или 1 мг, каждая из второй, третьей дозы и последующих доз составляет от 3 мг до 100 мг, от 10 мг до 150 мг, от 30 мг до 200 мг, от 30 мг до

100 мг, от 50 мг до 150 мг, от 70 мг до 120 мг, от 90 мг до 120 мг, от 100 мг до 200 мг или 100 мг. Полагают, что такой график введения доз (при котором целевую дозу вводят в день 4, 8 и 15 первого цикла) способствует тому, что он помогает быстро достичь требуемого уровня средства на основе антитела к DLL3 в сыворотке крови.

[00139] В определенных вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы лечения DLL3-положительного рака, предусматривающие введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии с графиком введения доз с трехэтапным увеличением.

[00140] В определенных вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы лечения DLL3-положительного рака, предусматривающие введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, где указанное средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии со следующим графиком: a) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг, в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг, в день 4, c) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг, в день 8, d) четвертая доза (целевая доза), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 15 и e) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 29 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, третья доза превышает вторую дозу, и четвертая доза и последующие дозы являются одинаковыми и превышают третью дозу.

[00141] В определенных вариантах осуществления графика введения доз с трехэтапным увеличением вторая доза в по меньшей мере 5 раз, по меньшей мере 10 раз, по меньшей мере 20 раз, по меньшей мере 30 раз, по меньшей мере 40 раз или по меньшей мере 50 раз превышает первую дозу, третья доза в по меньшей мере 0,5 раза, по меньшей мере 1 раз, по меньшей мере 2 раза, по меньшей мере 3 раза или по меньшей мере 5 раз превышает вторую дозу, четвертая и последующие дозы являются одинаковыми и в по меньшей мере 1 раз, по меньшей мере 2 раза, по меньшей мере 3 раза или по меньшей мере 5 раз превышают третью дозу.

[00142] В определенных вариантах осуществления графика введения доз с трехэтапным увеличением вторая доза в от приблизительно 5 раз до приблизительно 70 раз, от приблизительно 20 раз до приблизительно 70 раз, от приблизительно 20 раз до приблизительно 60 раз, от приблизительно 25 раз до приблизительно 50 раз превышает

первую дозу, третья доза в от приблизительно 0,5 раза до приблизительно 4 раза, от приблизительно 0,5 раза до приблизительно 2,5 раза, от приблизительно 1 раза до приблизительно 4 раз или от приблизительно 1 раза до приблизительно 2 раз превышает вторую дозу, и четвертая и последующие дозы являются одинаковыми и в от приблизительно 1 раза до приблизительно 4 раз или от приблизительно 2 раз до приблизительно 3 раз превышают третью дозу.

[00143] В определенных вариантах осуществления графика введения доз с трехэтапным увеличением первая доза составляет от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 6 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2 мг или 1 мг, вторая доза составляет от приблизительно 3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 40 мг или приблизительно 25 мг, третья доза составляет от приблизительно 3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от 10 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 60 мг или приблизительно 50 мг, а четвертая и последующие дозы являются одинаковыми и составляют от приблизительно 3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до 200 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 70 мг до

приблизительно 200 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг или приблизительно 100 мг.

[00144] В определенных вариантах осуществления графика введения доз с трехэтапным увеличением первая доза составляет 1 мг, вторая доза составляет 25 мг, третья доза составляет 50 мг, а четвертая и последующие дозы являются одинаковыми и составляют 100 мг.

[00145] В определенных вариантах осуществления графика введения доз с трехэтапным увеличением целевую дозу вводят в день 8. В таких вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии со следующим графиком: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг, в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг, в день 4, c) третья доза (доза поэтапного увеличения, равная целевой дозе), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 8, d) четвертая доза (целевая доза), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 15 и e) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 29 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, третья доза превышает вторую дозу, и четвертая доза и последующие дозы являются одинаковыми, и они являются одинаковыми с третьей дозой. В определенных вариантах осуществления первая доза составляет от 0,5 мг до 8 мг, от 0,5 мг до 6 мг, от 0,5 мг до 4 мг, от 0,5 мг до 2 мг или 1 мг, вторая доза составляет от 3 мг до 10 мг, от 10 мг до 80 мг, от 10 мг до 60 мг, от 20 мг до 80 мг, от 20 мг до 60 мг, от 20 мг до 40 мг, 25 мг или 50 мг, и каждая из третьей, четвертой и последующих доз составляет от 3 мг до 100 мг, от 10 мг до 150 мг, от 30 мг до 200 мг, от 30 мг до 100 мг, от 50 мг до 150 мг, от 70 мг до 120 мг, от 90 мг до 120 мг, 100 мг до 200 мг или 100 мг. Полагают, что такой график введения доз способствует тому, что он помогает быстро достичь требуемого уровня средства на основе антитела к DLL3 в сыворотке крови.

[00146] Средство на основе антитела к DLL3 можно вводить любым подходящим способом, включая парентеральное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрилегочное, интраназальное и/или внутриочаговое введение. Парентеральное введение включает внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное или

подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят посредством внутривенной (IV) инфузии.

[00147] В определенных вариантах осуществления DLL3-положительный рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого (SCLC). В определенных вариантах осуществления SCLC представляет собой рецидивирующий/рефрактерный SCLC (RR SCLC) или диссеминированный патологический SCLC (ED SCLC). В определенных вариантах осуществления субъектом является человек с SCLC, например, RR SCLC или ED SCLC.

3.2. СОВМЕСТНОЕ ВВЕДЕНИЕ

[00148] В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению предусматривают применение средства на основе антитела к DLL3 в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. В определенных вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств представляют собой средство, которое смягчает CRS от средств на основе антитела к DLL3 (например, AMG 757). В определенных вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств включают противовоспалительное средство, жидкость (например, солевой раствор), антитело к IL6 (например, тоцилизумаб) или средство на основе антитела к TNF (например, этанерцепт). В определенных вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, предусматривают введение средства на основе антитела к DLL3 (например, AMG 757) в комбинации с одним или несколькими противовоспалительными средствами, жидкостью (например, солевым раствором), антителом к IL6 (например, тоцилизумабом) и средством на основе антитела к TNF (например, этанерцептом).

[00149] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств могут представлять собой противовоспалительное средство (например, для профилактического лечения CRS). Противовоспалительное средство можно вводить до, одновременно или после введения средства на основе антитела к DLL3. Иллюстративное противовоспалительное средство включает ацетаминофен, напроксен натрия, ибупрофен, трамадол, аспирин, целекоксиб, валдекоксиб, индометацин или другие нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID). Другое противовоспалительное средство включает,

например, беклометазон, гидрокортизон, бетаметазон, метилпреднизолон, будезонид, преднизолон, кортизон, преднизон, дексаметазон и триамцинолон или другие глюкокортикоиды. В определенных вариантах осуществления противовоспалительное средство представляет собой кортикостероид. В определенных вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон. В определенных вариантах осуществления противовоспалительное средство представляет собой ацетаминофен. В определенных вариантах осуществления противовоспалительное средство (например, кортикостероид, такой как дексаметазон или ацетаминофен) вводят перед введением средства на основе антитела к DLL3. В определенных вариантах осуществления дексаметазон вводят внутривенно, например, до введения доз AMG 757 в цикле 1. В определенных вариантах осуществления дексаметазон вводят перорально.

[00150] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств, которые смягчают CRS, представляют собой жидкость (например, солевой раствор), антитело к IL6 (например, тоцилизумаб) или средство на основе антитела к TNF (например, этанерцепт). Каждое из таких средств можно вводить до, одновременно или после введения средства на основе антитела к DLL3. В определенных вариантах осуществления солевой раствор вводят (например, путем IV введения) после введения средства на основе антитела к DLL3. В определенных вариантах осуществления антитело к IL6 (например, тоцилизумаб) или средство на основе антитела к TNF (например, этанерцепт) вводят до введения средства на основе антитела к DLL3.

[00151] При применении стероида (например, дексаметазона) могут потребоваться более высокие дозы средства на основе антитела к DLL3. Соответственно, в некотором аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения SCLC или DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту стероида (такой как кортикостероид, например, дексаметазон) и средства на основе антитела к DLL3, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе, составляющей от приблизительно 0,3 мг до 100 мг, раз в две недели (как, например, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 20 мг, от

приблизительно 0,3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 3 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 1 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 15 мг или от приблизительно 3 мг до приблизительно 12 мг, раз в две недели).

[00152] В некотором аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения SCLC или DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту стероида (такого как кортикостероид, например, дексаметазон) и средства на основе антитела к DLL3, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе, составляющей от приблизительно 0,3 мг до 100 мг или от приблизительно 3 мг до приблизительно 200 мг, раз в две недели (как, например, от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг или приблизительно 3 мг, 10 мг, 30 мг или 100 мг раз в две недели). В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят в 28-суточном цикле. В определенных вариантах осуществления стероид вводят в первом цикле введения средства на основе антитела к DLL3.

[00153] В некотором аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения SCLC или DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту стероида (такого как кортикостероид, например, дексаметазон) и средства на основе антитела к DLL3, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии со следующим графиком: (а) первая доза, составляющая от 0,3 мг до 100 мг, в день 1 (как, например, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 90 мг, от

приблизительно 0,3 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 3 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 1 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 15 мг или от приблизительно 3 мг до приблизительно 12 мг в день 1), (b) вторая доза, составляющая от 0,3 мг до 100 мг, в день 8 (как, например, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 3 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 1 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 15 мг или от приблизительно 3 мг до приблизительно 12 мг в день 8) и (c) одна или несколько последующих доз, составляющих от 0,3 мг до 100 мг (как, например, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 3 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 1 мг или от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 15 мг или от приблизительно 3 мг до приблизительно 12 мг), начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где вторая и одна или несколько последующих доз являются одинаковыми и превышают первую дозу. В определенных вариантах

осуществления вторая и одна или несколько последующих доз в по меньшей мере 1,5 раза, по меньшей мере 2 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере 4 раза, по меньшей мере 5 раз, по меньшей мере 6 раз, по меньшей мере 7 раз, по меньшей мере 8 раз, по меньшей мере 9 раз, по меньшей мере 10 раз, по меньшей мере 20 раз, по меньшей мере 25 раз, по меньшей мере 30 раз, по меньшей мере 35 раз, по меньшей мере 40 раз, по меньшей мере 45 раз, по меньшей мере 50 раз, по меньшей мере 55 раз, по меньшей мере 60 раз, по меньшей мере 65 раз, по меньшей мере 70 раз, по меньшей мере 75 раз, по меньшей мере 80 раз, по меньшей мере 85 раз, по меньшей мере 90 раз, по меньшей мере 95 раз или по меньшей мере 100 раз превышают первую дозу.

[00154] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 (например, AMG 757) вводят в 28-суточном цикле субъекту, у которого имеется DLL3-положительный рак (например, SCLC), где средство на основе антитела к DLL3 вводят вместе с противовоспалительным средством, жидкостью (например, солевым раствором), антителом к IL6 (например, тоцилизумабом), средством на основе антитела к TNF (например, этанерцептом) или их комбинацией в первом цикле. В определенных вариантах осуществления кортикостероид (например, дексаметазон) дополнительно вводят вместе со средством на основе антитела к DLL3 и противовоспалительным средством, жидкостью (например, солевым раствором), антителом к IL6 (например, тоцилизумабом), средством на основе антитела к TNF (например, этанерцептом) или их комбинацией в первом цикле. В определенных вариантах осуществления кортикостероид (например, дексаметазон) вводят посредством IV инфузии в цикле 1 введения AMG 757.

[00155] В определенных вариантах осуществления жидкость, такую как солевой раствор, вводят посредством IV инфузии после введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления один литр солевого раствора вводят посредством IV инфузии после введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления один литр солевого раствора вводят посредством IV инфузии после подготовительной дозы и дозы (доз) поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В некоторых вариантах осуществления один литр солевого раствора вводят посредством IV инфузии в течение приблизительно 4-5 часов после введения средства на основе антитела к DLL3.

[00156] В определенных вариантах осуществления противовоспалительное средство вводят до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В

определенных вариантах осуществления противовоспалительное средство представляет собой кортикостероид (например, дексаметазон), и его вводят за от приблизительно 6 до приблизительно 16 часов до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления приблизительно 8 мг дексаметазона вводят за от приблизительно 6 до приблизительно 16 часов до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления приблизительно 8 мг дексаметазона вводят за от приблизительно 6 до приблизительно 16 часов до подготовительной дозы и дозы(доз) поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят перорально, в других вариантах осуществления дексаметазон вводят внутривенно.

[00157] В определенных вариантах осуществления противовоспалительное средство представляет собой ацетаминофен, и его вводят за приблизительно один час до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления приблизительно 650 мг ацетаминофена вводят за приблизительно один час до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления приблизительно 650 мг ацетаминофена вводят за приблизительно один час до подготовительной дозы и дозы(доз) поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В некоторых вариантах осуществления ацетаминофен вводят перорально.

[00158] В определенных вариантах осуществления антитело к IL6 представляет собой тоцилизумаб, и его вводят до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления приблизительно 8 мг/кг тоцилизумаба вводят субъекту посредством IV инфузии за приблизительно один час до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления приблизительно 8 мг/кг тоцилизумаба вводят субъекту посредством IV инфузии за приблизительно один час до подготовительной дозы и дозы(доз) поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле.

[00159] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к TNF представляет собой этанерцепт (например, Enbrel[®]), и его вводят до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления этанерцепт вводят за от приблизительно 36 часов до приблизительно 60 часов до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных

вариантах осуществления этанерцепт вводят за от приблизительно 36 часов до приблизительно 60 часов до подготовительной дозы и дозы(доз) поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления этанерцепт вводят за 2 дня до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления приблизительно 50 мг этанерцепта вводят подкожно за 2 дня до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления приблизительно 50 мг этанерцепта вводят подкожно за 2 дня до подготовительной дозы и дозы(доз) поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3, за исключением дозы поэтапного увеличения в день 4 при графике введения доз с двухэтапным или трехэтапным увеличением в первом цикле.

[00160] В приведенных ниже таблицах представлены иллюстративные стратегии смягчения CRS для средств на основе антитела к DLL3 (например, AMG 757) с применением противовоспалительного средства (например, дексаметазона или ацетаминофена), солевого раствора, антитела к IL6 (например, тоцилизумаба) или средства на основе антитела к TNF (например, этанерцепта). В определенных вариантах осуществления кортикостероид (например, дексаметазон) дополнительно вводят (например, посредством IV инфузии) в цикл один введения AMG 757 (например, вводят до доз AMG 757 цикла 1) в дополнение к стратегиям смягчения CRS, перечисленным ниже.

[00161] Иллюстративные стратегии смягчения CRS (введение доз с одноэтапным увеличением, только цикл 1)

	День -2 (за 2 дня до дня 1)	День 1	День 6	День 8	День 15
Средство на основе антитела к DLL3 (AMG 757) Введение доз с		Подготовительная доза		Доза поэтапного увеличения (равна целевой дозе)	Целевая доза

одноэтапным увеличением					
Профилактика с помощью IV восполнения дефицита воды	N/A	1 л солевого раствора на протяжении 4-5 часов сразу после AMG 757	N/A	1 л солевого раствора на протяжении 4-5 часов сразу после AMG 757	N/A
Дополнительный кортикостероид с пероральным введением дексаметазона	N/A	за 6-16 часов до AMG 757	N/A	за 6-16 часов до AMG 757	N/A
Тоцилизумаб	N/A	за 1 час до AMG 757	N/A	за 1 час до AMG 757	N/A
Этанерцепт*	В день - 2	N/A	за 2 дня до дозы поэтапного увеличения	N/A	N/A
Ацетаминофен	N/A	за 1 час до AMG 757	N/A	за 1 час до AMG 757	N/A

*: этанерцепт можно вводить в пределах ± 12 часов от запланированных доз из представленной выше таблицы.

[00162] Иллюстративные стратегии смягчения CRS (введение доз с двухэтапным увеличением, вариант 1, только цикл 1)

	День -2 (за 2 дня до)	День 1	День 4	День 6	День 8	День 15

	дня 1)					
Средство на основе антитела к DLL3 (AMG 757) Введение доз с двухэтапным увеличением		Подготовительная доза	Доза поэтапного увеличения		Доза поэтапного увеличения (равна целевой дозе)	Целевая доза
Профилактика с помощью IV восполнения дефицита воды	N/A	1 л солевого раствора на протяжении 4-5 часов сразу после AMG 757	1 л солевого раствора на протяжении и 4-5 часов сразу после AMG 757		1 л солевого раствора на протяжении и 4-5 часов сразу после AMG 757	N/A
Дополнительный кортикостероид с пероральным введением дексаметазона	N/A	за 6-16 часов до AMG 757	за 6-16 часов до AMG 757		за 6-16 часов до AMG 757	N/A
Тоцилизумаб	N/A	за 1 час до AMG 757	за 1 час до AMG 757		за 1 час до AMG 757	N/A
Этанерцепт*	В день	N/A	N/A	за 2 дня до дозы	N/A	N/A

	-2			поэтапно о увеличени я		
Ацетаминофен	N/A	за 1 час до AMG 757	за 1 час до AMG 757	N/A	за 1 час до AMG 757	N/A

*: этанерцепт можно вводить в пределах ± 12 часов от запланированных доз из представленной выше таблицы.

[00163] Иллюстративные стратегии смягчения CRS (введение доз с двухэтапным увеличением, вариант 2, только цикл 1)

	День -2 (за 2 дня до дня 1)	День 1	День 6	День 8	День 13	День 15
Средство на основе антитела к DLL3 (AMG 757) Введение доз с двухэтапным увеличением		Подготовит ельная доза		Доза поэтапно о увеличени я		Доза поэтапно го увеличен ия (равна целевой дозе)
Профилактик а с помощью IV восполнения дефицита воды	N/A	1 л солевого раствора на протяжении 4-5 часов сразу после AMG 757	N/A	1 л солевого раствора на протяжени и 4-5 часов сразу после AMG 757	N/A	1 л солевого раствора на протяжен ии 4-5 часов сразу после AMG 757

	День -2 (за 2 дня до дня 1)	День 1	День 6	День 8	День 13	День 15
Дополнительный кортикостероид с пероральным введением дексаметазона	N/A	за 6-16 часов до AMG 757	N/A	за 6-16 часов до AMG 757	N/A	за 6-16 часов до AMG 757
Тоцилизумаб	N/A	за 1 час до AMG 757	N/A	за 1 час до AMG 757	N/A	за 1 час до AMG 757
Этанерцепт*	В день -2	N/A	за 2 дня до дозы поэтапного увеличения	N/A	за 2 дня до дозы поэтапного увеличения	N/A
Ацетаминофен	N/A	за 1 час до AMG 757	N/A	за 1 час до AMG 757	N/A	за 1 час до AMG 757

*: этанерцепт можно вводить в пределах ± 12 часов от запланированных доз из представленной выше таблицы.

[00164] Иллюстративные стратегии смягчения CRS (введение доз с трехэтапным увеличением, только цикл 1)

	День -2 (за 2 дня до дня 1)	День 1	День 4	День 6	День 8	День 13	День 15

	День -2 (за 2 дня до дня 1)	День 1	День 4	День 6	День 8	День 13	День 15
Средство на основе антитела к DLL3 (AMG 757) Введение доз с трехэтапн ым увеличен ием		Подготови тельная доза	Доза поэтапног о увеличен ия		Доза поэтапно го увеличен ия		Доза поэтапно го увеличен ия (равна целевой дозе)
Профила ктика с помощью IV восполне ния дефицита воды	N/A	1 л солевого раствора на протяжени и 4-5 часов сразу после AMG 757	1 л солевого раствора на протяжен ии 4-5 часов сразу после AMG 757	N/A	1 л солевого раствора на протяже нии 4-5 часов сразу после AMG 757	N/A	1 л солевого раствора на протяже нии 4-5 часов сразу после AMG 757
Дополнит ельный кортикоств ероид с	N/A	за 6-16 часов до AMG 757	за 6-16 часов до AMG 757	N/A	за 6-16 часов до AMG 757	N/A	за 6-16 часов до AMG 757

	День -2 (за 2 дня до дня 1)	День 1	День 4	День 6	День 8	День 13	День 15
перораль ным введение м дексамета зона							
Тоцилизу маб	N/A	за 1 час до AMG 757	за 1 час до AMG 757	N/A	за 1 час до AMG 757	N/A	за 1 час до AMG 757
Этанерце пт*	В день - 2	N/A	N/A	за 2 дня до дозы поэтапн ого увеличе ния	N/A	за 2 дня до дозы поэтап ного увелич ения	N/A
Ацетамин офен	N/A	за 1 час до AMG 757	за 1 час до AMG 757	N/A	за 1 час до AMG 757	N/A	за 1 час до AMG 757

*: этанерцепт можно вводить в пределах ± 12 часов от запланированных доз из представленной выше таблицы.

[00165] В некотором аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения SCLC или DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3 и противовоспалительного средства (например, кортикостероида, такого как дексаметазон или ацетаминофен), солевого раствора, антитела к IL6 (например, тоцилизумаба) или средства на основе антитела к TNF (например, этанерцепта), и где средство на основе антитела к DLL3 вводят в 28-суточном цикле в соответствии со следующим графиком с одноэтапным увеличением: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от

0,5 мг до 10 мг (как, например, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 6 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2 мг или приблизительно 1 мг), в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг (как, например, от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 200, от приблизительно 70 мг до приблизительно 180, от приблизительно 70 мг до приблизительно 150, от приблизительно 70 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 200, от приблизительно 90 мг до приблизительно 180, от приблизительно 90 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг или приблизительно 100 мг), в день 8 и c) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг (как, например, от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 200, от приблизительно 70 мг до приблизительно 180, от приблизительно 70 мг до приблизительно 150, от приблизительно 70 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 200, от приблизительно 90 мг до приблизительно 180, от приблизительно 90 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг или приблизительно 100 мг), начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, где вторая и последующие дозы являются

одинаковыми и превышают первую дозу, и где противовоспалительное средство, солевой раствор, антитело к IL6 или средство на основе антитела к TNF вводят в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3. В определенных вариантах осуществления вторая и последующие дозы являются одинаковыми и в по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере 5 раз, по меньшей мере 10 раз, по меньшей мере 20 раз, по меньшей мере 30 раз, по меньшей мере 40 раз, по меньшей мере 50 раз, по меньшей мере 60 раз, по меньшей мере 70 раз, по меньшей мере 80 раз, по меньшей мере 90 раз, по меньшей мере 100 раз, по меньшей мере 120 раз, по меньшей мере 150 раз или по меньшей мере 200 раз превышают первую дозу.

[00166] В некоторых вариантах осуществления одноэтапной схемы способ предусматривает введение средства на основе антитела к DLL3 и дексаметазона, ацетаминофена, солевого раствора, тоцилизумаба или этанерцепта, где первая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет 1 мг, вторая доза и последующие дозы средства на основе антитела к DLL3 являются одинаковыми и составляют 3 мг, 10 мг, 30 мг или 100 мг, где дексаметазон, ацетаминофен, солевой раствор, тоцилизумаб или этанерцепт вводят в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3. В некоторых вариантах осуществления такого графика с одноэтапным увеличением дексаметазон дополнительно вводят посредством IV инфузии в цикле 1 введения AMG 757.

[00167] В некотором аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения SCLC или DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3 и противовоспалительного средства (например, кортикостероида, такого как дексаметазон или ацетаминофен), солевого раствора, антитела к IL6 (например, тоцилизумаба) или средства на основе антитела к TNF (например, этанерцепта), где средство на основе антитела к DLL3 вводят в 28-суточном цикле в соответствии со следующим графиком с двухэтапным увеличением: график I: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг (как, например, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 6 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2 мг или 1 мг), в день 1, б) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг (как, например, от приблизительно 3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг, от

приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 80 мг или от приблизительно 40 мг до приблизительно 60 мг), в день 4, с) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 8 и d) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, и третья и последующие дозы являются одинаковыми и превышают вторую дозу, и третья и последующие дозы могут составлять любое из следующего: от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 120 мг или приблизительно 100 мг, и где противовоспалительное средство, солевой раствор, антитело к IL6 или средство на основе антитела к TNF вводят в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3. В некоторых вариантах осуществления такого графика с двухэтапным увеличением дексаметазон дополнительно вводят посредством IV инфузии в цикле 1 введения AMG 757.

[00168] В определенных вариантах осуществления способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3 (например, AMG 757) и дексаметазона, ацетаминофена, солевого раствора, тоцилизумаба

или этанерцепта, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в 28-суточном цикле в соответствии со следующим графиком с двухэтапным увеличением: первая доза составляет 1 мг в день 1, вторая доза составляет 25 мг или 50 мг в день 4, третья доза составляет 100 мг в день 8, и одна или несколько последующих доз составляют 100 мг, начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где дексаметазон, ацетаминофен, солевой раствор, тоцилизумаб или этанерцепт вводят в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3. В определенных вариантах осуществления дексаметазон, ацетаминофен, солевой раствор, тоцилизумаб или этанерцепт вводят в тот же день или за день до подготовительной дозы и дозы(доз) поэтапного увеличения AMG 757 в цикле 1. В определенных вариантах осуществления дексаметазон дополнительно вводят посредством IV инфузии в цикле 1 введения AMG 757.

[00169] В определенных вариантах осуществления графика I целевую дозу вводят в день 4. В таких вариантах осуществления способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3 и дексаметазона, ацетаминофена, солевого раствора, тоцилизумаба или этанерцепта, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в 28-суточном цикле в соответствии со следующим графиком с двухэтапным увеличением: график I: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг (как, например, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 6 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2 мг или 1 мг), в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 4, c) третья доза (целевая доза), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 8 и d) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, и третья и последующие дозы являются одинаковыми, и они являются одинаковыми со второй дозой, и вторая, третья и последующие дозы могут составлять любое из следующего: от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 мг до

приблизительно 180 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 120 мг или приблизительно 100 мг, и где дексаметазон, ацетаминофен, солевой раствор, тоцилизумаб или этанерцепт вводят в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3. В определенных вариантах осуществления дексаметазон, ацетаминофен, солевой раствор или тоцилизумаб вводят в день 1 и 4 или в день 1, 4 и 8 введения AMG 757 в цикле 1. В определенных вариантах осуществления этанерцепт вводят за два дня до дня 1 и дня 8 введения AMG 757 в цикле 1. В определенных вариантах осуществления этанерцепт вводят за два дня до дня 1 введения AMG 757 в цикле 1. В определенных вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает введение дексаметазона посредством IV инфузии в цикле 1 введения AMG 757.

[00170] В некотором аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения SCLC или DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3 и противовоспалительного средства (например, кортикостероида, такого как дексаметазон или ацетаминофен), солевого раствора, антитела к IL6 (например, тоцилизумаба) или средства на основе антитела к TNF (например, этанерцепта), где средство на основе антитела к DLL3 вводят в 28-суточном цикле в соответствии со следующим графиком с двухэтапным увеличением: график II: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг (как, например, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 6 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2 мг или 1 мг), в день 1, б) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг (как, например, от приблизительно 3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до

приблизительно 60 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 80 мг или от приблизительно 40 мг до приблизительно 60 мг), в день 8, с) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 15 и с) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 29 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, и третья доза и последующие дозы являются одинаковыми и превышают вторую дозу, третья и последующие дозы могут составлять любое из следующего: от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 120 мг или приблизительно 100 мг, и где противовоспалительное средство, солевой раствор, антитело к IL6 или средство на основе антитела к TNF вводят в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3. В некоторых вариантах осуществления такого графика с двухэтапным увеличением дексаметазон дополнительно вводят посредством IV инфузии в цикле 1 введения AMG 757.

[00171] В некоторых вариантах осуществления графика введения доз с двухэтапным увеличением способ предусматривает введение субъекту средства на основе антитела к DLL3 и дексаметазона, ацетаминофена, солевого раствора, тоцилизумаба или этанерцепта, где первая доза средства на основе антитела к DLL3

составляет 1 мг, вторая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг, и третья и последующие дозы средства на основе антитела к DLL3 являются одинаковыми и составляют 100 мг, и где дексаметазон, ацетаминофен, солевой раствор, тоцилизумаб или этанерцепт вводят в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3.

[00172] В некоторых вариантах осуществления графика введения доз двухэтапного введения способ предусматривает введение субъекту средства на основе антитела к DLL3 и дексаметазона, ацетаминофена, солевого раствора, тоцилизумаба или этанерцепта, где первая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет 1 мг, вторая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет от приблизительно 45 мг до приблизительно 70 мг, и третья и последующие дозы средства на основе антитела к DLL3 являются одинаковыми и составляют 100 мг, и где дексаметазон, ацетаминофен, солевой раствор, тоцилизумаб или этанерцепт вводят в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3.

[00173] В определенных вариантах осуществления графика введения доз с двухэтапным увеличением способ предусматривает введение субъекту средства на основе антитела к DLL3 и дексаметазона, ацетаминофена, солевого раствора, тоцилизумаба или этанерцепта, где первая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет 1 мг в день 1, вторая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет 25 мг или 50 мг в день 4, третья составляет 100 мг в день 8, и последующие дозы средства на основе антитела к DLL3 составляют 100 мг, начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где дексаметазон, ацетаминофен, солевой раствор, тоцилизумаб или этанерцепт вводят в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3.

[00174] В некотором аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения SCLC или DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3 и противовоспалительного средства (например, кортикостероида, такого как дексаметазон или ацетаминофен), солевого раствора, антитела к IL6 (например, тоцилизумаба) или средства на основе антитела к TNF (например, этанерцепта), и где средство на основе антитела к DLL3 вводят в 28-суточном цикле в соответствии со следующим графиком с трехэтапным увеличением: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг (как, например, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 0,5 мг до

приблизительно 6 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2 мг или 1 мг), в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг (как, например, от приблизительно 3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 40 мг или приблизительно 25 мг), в день 4, c) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг (как, например, от приблизительно 3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от 10 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 60 мг или приблизительно 50 мг), в день 8, d) четвертая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 15 и e) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 29 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, третья доза превышает вторую дозу, и четвертая доза и последующие дозы являются одинаковыми и превышают третью дозу, и четвертая и последующие дозы могут составлять любое из следующего: от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 30 мг до 200 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 120 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 180 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 90 мг до

приблизительно 120 мг или приблизительно 100 мг, и где противовоспалительное средство, солевой раствор, антитело к IL6 или средство на основе антитела к TNF вводят в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3. В некоторых вариантах осуществления такого графика с трехэтапным увеличением дексаметазон дополнительно вводят посредством IV инфузии в цикле 1 введения AMG 757.

[00175] В некоторых вариантах осуществления графика введения доз с трехэтапным увеличением способ предусматривает введение субъекту средства на основе антитела к DLL3 и дексаметазона, ацетаминофена, солевого раствора, тоцилизумаба или этанерцепта, где первая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет 1 мг, вторая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет 25 мг, третья доза средства на основе антитела к DLL3 составляет 50 мг, и четвертая и последующие дозы средства на основе антитела к DLL3 являются одинаковыми и составляют 100 мг, и где дексаметазон, ацетаминофен, солевой раствор, тоцилизумаб или этанерцепт вводят в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3.

[00176] В определенных вариантах осуществления графика введения доз с трехэтапным увеличением целевую дозу вводят в день 8. В таких вариантах осуществления способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3 и дексаметазона, ацетаминофена, солевого раствора, тоцилизумаба или этанерцепта, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в 28-суточном цикле в соответствии со следующим графиком с трехэтапным увеличением: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг (как, например, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 6 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2 мг или 1 мг), в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг (как, например, от 3 мг до 10 мг, от 10 мг до 80 мг, от 10 мг до 60 мг, от 20 мг до 80 мг, от 20 мг до 60 мг, от 20 мг до 40 мг, 25 мг или 50 мг), в день 4, c) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 8, d) четвертая доза (целевая доза), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 15 и e) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 29 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, третья доза, четвертая доза и последующие дозы являются одинаковыми и превышают вторую дозу, и каждая из третьей дозы, четвертой дозы и последующей дозы может составлять любое из следующего: от 3 мг до 100 мг, от

10 мг до 150 мг, от 30 мг до 200 мг, от 30 мг до 100 мг, от 50 мг до 150 мг, от 70 мг до 120 мг, от 90 мг до 120 мг, 100 мг до 200 мг или 100 мг, и где дексаметазон, ацетаминофен, солевой раствор, тоцилизумаб или этанерцепт вводят в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3. В определенных вариантах осуществления дексаметазон, ацетаминофен, солевой раствор или тоцилизумаб вводят в день 1, 4 и 8 или в день 1, 4, 8 и 15 введения AMG 757 в цикле 1. В определенных вариантах осуществления этанерцепт вводят за два дня до дня 1, дня 8 и дня 15 введения AMG 757 в цикле 1. В определенных вариантах осуществления этанерцепт вводят за два дня до дня 1 и дня 8 введения AMG 757 в цикле 1. В некоторых вариантах осуществления такого графика с трехэтапным увеличением дексаметазон дополнительно вводят посредством IV инфузии в цикле 1 введения AMG 757.

[00177] В определенных вариантах осуществления любого из графика введения доз с поэтапным увеличением солевой раствор (например, приблизительно 1 литр) вводят посредством IV инфузии после введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления один литр солевого раствора вводят посредством IV инфузии после подготовительной дозы и дозы (доз) поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В некоторых вариантах осуществления один литр солевого раствора вводят посредством IV инфузии в течение приблизительно 4-5 часов после введения средства на основе антитела к DLL3.

[00178] В определенных вариантах осуществления любого из графиков введения доз с поэтапным увеличением противовоспалительное средство представляет собой кортикостероид (например, дексаметазон), и его вводят за от приблизительно 6 до приблизительно 16 часов до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления приблизительно 8 мг дексаметазона вводят за от приблизительно 6 до приблизительно 16 часов до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления 8 мг дексаметазона вводят за от приблизительно 6 до приблизительно 16 часов до подготовительной дозы и дозы(доз) поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят перорально.

[00179] В определенных вариантах осуществления любого из графиков введения доз с поэтапным увеличением противовоспалительное средство представляет собой ацетаминофен, и его вводят за приблизительно один час до введения средства на основе

антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления приблизительно 650 мг ацетаминофена вводят за приблизительно один час до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления приблизительно 650 мг ацетаминофена вводят за приблизительно один час до подготовительной дозы и дозы(доз) поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В некоторых вариантах осуществления ацетаминофен вводят перорально.

[00180] В определенных вариантах осуществления любого из графиков введения доз с поэтапным увеличением антитело к IL6, тоцилизумаб, вводят до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления приблизительно 8 мг/кг тоцилизумаба вводят субъекту посредством IV инфузии за приблизительно один час до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления приблизительно 8 мг/кг тоцилизумаба вводят субъекту посредством IV инфузии за приблизительно один час до подготовительной дозы и дозы(доз) поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле.

[00181] В определенных вариантах осуществления любого из графиков введения доз с поэтапным увеличением средство на основе антитела к TNF, этанерцепт (например, Enbrel[®]), вводят до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления этанерцепт вводят за от приблизительно 36 часов до приблизительно 60 часов до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления этанерцепт вводят за от приблизительно 36 часов до приблизительно 60 часов до подготовительной дозы и дозы(доз) поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3, за исключением дозы поэтапного увеличения в день 4 при графике введения доз с двухэтапным или трехэтапным увеличением в первом цикле. В определенных вариантах осуществления приблизительно 50 мг этанерцепта вводят за 2 дня до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле. В определенных вариантах осуществления приблизительно 50 мг этанерцепта вводят подкожно за 2 дня до подготовительной дозы и дозы(доз) поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3, за исключением дозы поэтапного увеличения в день 4 при графике введения доз с двухэтапным или трехэтапным увеличением в первом цикле.

[00182] В определенных вариантах осуществления любого из графиков введения

доз с поэтапных увеличением субъектом является человек.

4. ГОТОВОЕ ИЗДЕЛИЕ

[00183] В данном документе раскрыты готовые изделия, содержащие: (a) контейнер, содержащий средство на основе антитела к DLL3; и (b) листок-вкладыш с инструкциями по лечению DLL3-положительного рака (или лечения SCLC) у субъекта, где в инструкциях указано, что доза, составляющая от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 200 мг или 100 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), средства на основе антитела к DLL3 подлежит введению субъекту раз в две недели, как, например, в день 1 и день 15 из 28-дневного цикла. В инструкциях также может быть указано, что средство на основе антитела к DLL3 подлежит введению в соответствии со следующим графиком: а) первая доза, составляющая от 0,3 мг до 100 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 1, b) вторая доза, составляющая от 0,3 мг до 100 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 8 и c) одна или несколько последующих доз, составляющих от 0,3 мг до 100 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где вторая и одна или несколько последующих доз являются одинаковыми и превышают первую дозу.

[00184] В инструкциях также может быть указано, что средство на основе антитела к DLL3 подлежит введению в соответствии со следующим графиком: а) первая доза, составляющая от 0,5 мг до 10 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 1, b) вторую дозу, составляющую от 3 мг до 200 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 8 и c) одна или несколько последующих доз, составляющих от 3 мг до 200 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где вторая и одна или несколько последующих доз являются одинаковыми и превышают первую дозу.

[00185] В определенных вариантах осуществления в инструкции указано, что средство на основе антитела к DLL3 подлежит введению в соответствии с одним из следующих двух графиков: график I: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 4, c)

третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 8 и d) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, и третья и последующие дозы являются одинаковыми и превышают вторую дозу; или график II: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 8, c) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 15 и c) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), начиная с дня 29 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, третья доза и последующие дозы являются одинаковыми и превышают вторую дозу.

[00186] В определенных вариантах осуществления в инструкции указано, что средство на основе антитела к DLL3 подлежит введению в соответствии со следующим графиком: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 4, c) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 8 и d) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, и третья и последующие дозы являются одинаковыми, и они являются одинаковыми со второй дозой.

[00187] В определенных вариантах осуществления в инструкции указано, что средство на основе антитела к DLL3 подлежит введению в соответствии со следующим графиком: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 4, c) третья доза (доза поэтапного увеличения),

составляющая от 3 мг до 100 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 8, d) четвертая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 15 и e) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), начиная с дня 29 и раз в две недели после этого, где вторая доза превышает первую дозу, третья доза превышает вторую дозу, и четвертая доза и последующие дозы являются одинаковыми и превышают третью дозу.

[00188] В определенных вариантах осуществления в инструкции указано, что средство на основе антитела к DLL3 подлежит введению в соответствии со следующей схемой: a) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 4, c) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 8, d) четвертая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), в день 15 и e) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе), начиная с дня 29 и раз в две недели после этого, где вторая доза превышает первую дозу, третья доза превышает вторую дозу, и четвертая доза и последующие дозы являются одинаковыми, и они являются одинаковыми с третьей дозой.

[00189] В определенных вариантах осуществления в инструкции указано, что противовоспалительное средство (например, кортикостероид, такой как дексаметазон или ацетаминофен), солевой раствор, антитело к IL6 (например, тоцилизумаб) или средство на основе антитела к TNF (например, этанерцепт) также вводят в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3. В определенных вариантах осуществления в инструкции указано, что дексаметазон дополнительно вводят в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3 (например, посредством IV введения до доз средства на основе антитела к DLL3, вводимыми в цикле).

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ AMG 757 У ЧЕЛОВЕКА И ВЫБОР ДОЗЫ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРВОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА У

ЧЕЛОВЕКА

[00190] PK-параметры AMG 757 у человека прогнозировали с применением аллометрического масштабирования PK-параметров, полученных по результатам исследований на яванских макаках в дозах, находящихся в диапазоне от 12 до 4500 мкг/кг. Для определения характеристик фармакокинетики AMG 757 применяли двухкомpartmentную модель с линейной элиминацией на основе объединенных данных, полученных на яванских макаках, за исключением данных, полученных на животных, которых идентифицировали как положительных по антителам к лекарственному средству после введения первой дозы. Модель параметризировали с использованием линейного клиренса (CL), объема распределения в центральном компартменте (V_C), клиренса распределения (CL_D) и периферического объема распределения (V_T). Для прогнозирования PK AMG 757 у человека применяли аллометрию с применением показателей степени 0,75 и 1 для параметров клиренса и объема соответственно. Значения веса тела человека и яванского макака принимали как составляющие 60 кг и 3 кг соответственно. Полученные PK-параметры AMG 757 у обезьяны и прогнозируемые параметры у человека представлены в таблице 1.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры у яванского макака и прогнозируемые фармакокинетические параметры у человека, применяемые для прогнозов концентраций препарата AMG 757 у человека

Параметр (единицы)	Яванский макак ^a	Человек (в масштабе) ^b	Эталон	
			Яванский макак	Человек (в масштабе)
CL (мл/ч/кг)	0,490	0,249	Аппроксимированный	Аллометрическое масштабирование
CL_D (мл/ч/кг)	1,95	0,991	Аппроксимированный	Аллометрическое масштабирование
V_C (мл/кг)	70,6	70,6	Аппроксимированный	Аллометрическое масштабирование
V_T (мл/кг)	112	112	Аппроксимированный	Аллометрическое масштабирование
$t_{1/2}$ (ч)	258	560	Рассчитанный	Рассчитанный

CL = системный клиренс; CL_D = клиренс распределения; $t_{1/2}$ = конечный период полужизни; V_C = центральный объем распределения; V_T = периферический объем

распределения

^a принимая, что вес тела обезьяны составляет 3 кг

^b принимая, что вес тела человека составляет 60 кг

[00191] Вместе с этими прогнозами РК начальную дозу FIIH выбирали на основе идентифицированного *in vitro* минимального ожидаемого уровня биологического эффекта (MABEL). Эту концентрацию определяли путем оценки наиболее чувствительного маркера активности AMG 757 у наиболее чувствительной линии клеток, экспрессирующих DLL3 (исследование 123564). В сочетании с концентрациями препарата у животных по результатам токсикологических исследований согласно GLP прогнозируемые значения концентрации препарата у человека применяли для расчета предельных значений концентрации препарата с применением результатов стандартных расчетов отношений на основе AUC_{tau} (168 часов для яванских макаков в токсикологическом исследовании согласно GLP и 336 часов для человека) и C_{max} для предложенных доз в исследовании FIIH.

[00192] В исследовании FIIH оценивали безопасность, переносимость и фармакокинетику AMG 757 у пациентов с мелкоклеточным раком легкого. Описанные выше прогнозируемые РК-параметры у человека применяли для моделирования прогнозируемых концентраций препарата при предлагаемых дозах FIIH (фиг. 1). Дозы AMG 757 для исследования FIIH составляли 0,003 мг, 0,01 мг, 0,03 мг, 0,1 мг, 0,3 мг, 1 мг, 3 мг, 10 мг, 30 мг, 100 мг и выше, которые вводили в виде кратковременных IV инфузий (примерно 1 час) раз в две недели пациентам с мелкоклеточным раком легкого (SCLC) (исследование 20160323). Данная схема обеспечивала достижение в легком надлежащих значений концентрации препарата на протяжении *in vitro* цитолиза клеток, опосредованного AMG 757 при EC_{90} (5,2 нг/мл), при одновременном сведении к минимуму отношения максимальной к минимальной концентрации препарата в ходе нескольких циклов лечения AMG 757.

[00193] Выбор начальной дозы для исследования FIIH был основан на MABEL в исследовании *in vitro*. Вкратце, сравнивали значения EC_{50} для цитолиза опухолевых клеток SHP-77, опосредованного AMG 757, и индукции активации Т-клеток (*de novo* экспрессии CD69 и CD25) из мононуклеарных клеток периферической крови человека (PBMC) и идентифицировали *de novo* экспрессию CD69 на Т-клетках, индуцированную AMG 757, как наиболее чувствительный параметр активности AMG 757. Исходя из результатов оценки индивидуальных кривых зависимости дозы от ответа, полученных от

12 различных доноров PBMC, рассчитали, что MABEL (средняя EC_{50}) должен составлять 0,61 нг/мл (5,8 пМ; исследование 123564).

[00194] Применение *in vitro* EC_{50} в качестве MABEL и обоснование для начальной дозы FII поддерживалось предыдущей и безопасной реализацией этой стратегии для идентификации максимальных рекомендуемых начальных доз предыдущих молекул ViTE® при клинической разработке.

ПРИМЕР 2. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ МИНИМАЛЬНО ЭФФЕКТИВНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ПРЕПАРАТА AMG 757 У ЧЕЛОВЕКА

[00195] Эффективные концентрации препарата AMG 757 прогнозировали на основе данных *in vitro*, полученных в исследовании 122717, в котором оценивали *in vitro* фармакологию AMG 757. Концентрации для полумаксимального эффекта (EC_{50}) и 90% максимального эффекта (EC_{90}) цитолиза клеток SHP-77 (линия клеток, экспрессирующая DLL3 человека), опосредованного AMG 757, применяли для оценки диапазона концентраций, в котором можно ожидать эффективность.

[00196] Легкие применяли как репрезентативное место действия AMG 757, и, предполагали, что концентрации препарата в них достигают примерно 1% от концентраций свободного препарата в сыворотке крови (Vugmeyser et al., *J Pharm Sci.* 99:1028–1045 (2010)). Исходя из такого предположения, минимально эффективными считали дозы AMG 757, обеспечивающие минимальный охват EC_{50} для цитолиза клеток SHP-77, опосредованного AMG 757. Ранние признаки эффективности прогнозировали для дозы 10 мг IV раз в две недели, исходя из минимального охвата средней EC_{90} цитолиза клеток SHP-77 (при условии 1% концентрации препарата в легких) для всего цикла лечения (фиг. 2).

ПРИМЕР 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗЫ 1, В КОТОРОМ ОЦЕНИВАЕТСЯ БЕЗОПАСНОСТЬ, ПЕРЕНОСИМОСТЬ И ФАРМАКОКИНЕТИКА AMG 757 У СУБЪЕКТОВ С SCLC

Предпосылки

[00197] Мелкоклеточный рак легкого (SCLC), на который приходится 10-15% случаев рака легкого (Rudin et al, *J Clin Oncol.* 33:4106-4111(2015)), представляет собой агрессивный подтип рака легкого с нейроэндокринной дифференцировкой и убедительным образом ассоциирован с курением (Koinis et al, *Transl Lung Cancer Res.* 5:39-50 (2016)). Он проявляет особую естественную динамику, которая характеризуется быстрорастущей фракцией, коротким временем удвоения и ранним формированием

широко распространенных метастатических очагов (Gustafsson et al, *Cancer*, 113:5-21(2008)). В то время как у 30% пациентов присутствует заболевание, ограниченное одной половиной грудной клетки [ограниченное заболевание (LD)], в большинстве случаев имеется заболевание, не охватываемое одним полем лучевой терапии [распространенное заболевание (ED)]. SCLC восприимчив исключительно к химиотерапии первой линии (значения частоты ответа составляют примерно 60%-70%) и к лучевой терапии, что резко контрастирует с последующей устойчивостью к терапии второй линии и последующей терапии после рецидива заболевания (Byers et al, *Cancer*, 121:664 672(2015)). У пациентов с ED развивается устойчивость к лекарственному средству, и они умирают вследствие заболевания в среднем через 10-12 месяцев после постановки диагноза (Rudin et al, 2015). Для пациентов с ED SCLC первой линией лечения служит химиотерапия на основе препаратов платины. Большинство пациентов в Соединенных Штатах Америки получают химиотерапию на основе этопозид-платины (EP) (либо карбоплатин, либо цисплатин), а некоторые пациенты в качестве альтернативы получают иринотекан платины, в частности, за пределами Соединенных Штатов Америки. В марте 2019 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA США) одобрило атезолизумаб в комбинации с карбоплатином и этопозидом в качестве терапии первой линии для взрослых пациентов с ED-SCLC (Инструкция по применению препарата Tecentriq® в США [USPI], 2019). После рецидива топотекан является единственным лекарственным средством второй линии, одобренным FDA США. Тем не менее, несмотря на показания к применению топотекана в данных условиях, он приводил к неутешительным частотам ответа (Byers et al, *Cancer*, 121:664 672(2015)).

[00198] AMG 757 представляет собой молекулу BiTE® с удлинённым периодом полужизни (HLE), нацеливающуюся на DLL3 в качестве опухолеспецифического антигена и комплекса кластера дифференцировки 3 (CD3), ассоциированный с Т-клеточным рецептором, на Т-клетках. AMG 757 разработан для лечения SCLC и представляет собой эффективную молекулу, оказывающую свое действие путем образования иммунологического синапса между CD3-положительными Т-клетками и раковыми клетками, экспрессирующими белок DLL3. Возникающая близость запускает перенаправленный лизис DLL3-положительных целевых клеток под действием Т-клеток. Монотерапия AMG 757 значительно подавляла рост подкожно имплантированных клеток меланомы человека WM266-4, экспрессирующих DLL3, и индуцировала

регрессию ортотопических опухолей легкого SHP-77-Luc.

Дизайн исследования

[00199] Исследование 20160323 представляет собой открытое исследование фазы 1 с возрастающими многократными дозами, в котором оценивается AMG 757, вводимый в виде краткосрочной внутривенной (IV) инфузии раз в 2 недели (например, с введением дозы поэтапного увеличения в день 8 или без него) у субъектов с мелкоклеточным раком легких. В данном исследовании оценивали два показателя: **A**:

рецидивирующий/рефрактерный мелкоклеточный рак легкого (RR SCLC) и **B**: диссеминированный патологический SCLC (ED SCLC).

[00200] Вследствие его известного механизма действия субъекты подвергаются повышенному риску CRS во время начала лечения с помощью AMG 757.

[00201] Исследование состоит из трех частей.

- (1) Часть А: оценка AMG 757 у субъектов с рецидивирующим/рефрактерным мелкоклеточным раком легкого (RR SCLC). Часть А состоит из двух фаз: (A1) фазы исследования дозы для определения максимальной переносимой дозы (MTD) или рекомендуемой дозы фазы 2 (RP2D) AMG 757 и (A2) фазы расширения когорты установленной дозы для подтверждения безопасности и переносимости выбранной дозы.
- (2) Часть В: оценка AMG 757 у субъектов с диссеминированным патологическим SCLC (ED SCLC). Часть В начинали после идентификации MTD или RP2D в части А.
- (3) Часть С (оценка дополнительных стратегий смягчения CRS): монотерапия AMG 757 для субъектов с RR SCLC, у которых заболевание прогрессировало после по меньшей мере 1 схемы на основе препаратов платины. Для снижения риска CRS можно реализовать одну или несколько из следующих профилактических мер (только во время цикла 1): IV восполнение дефицита воды, дополнительная профилактика кортикостероидами с пероральным введением дексаметазона, профилактика тоцилизумабом, профилактика этанерцептом или профилактика ацетаминофеном.

[00202] Первичными целями как для части А, так и для части В исследования является оценка безопасности и переносимости AMG 757 и определение MTD или RP2D для AMG 757. Вторичными целями как для части А, так и для части В исследования

является определение характеристик фармакокинетики (PK) AMG 757 и предварительная оценка противоопухолевой активности AMG 757.

Часть A1: фаза исследования дозы

[00203] AMG 757 вводится в виде короткой IV инфузии (примерно 60 минут).

Предварительно заданные дозы для применения при повышении дозы (запланированные уровни доз для исследования) были следующими: 0,003 мг (когорта 1), 0,01 мг (когорта 2), 0,03 мг (когорта 3), 0,1 мг (когорта 4), 0,3 мг (когорта 5), 1 мг (когорта 6), 3 мг (когорта 7), 10 мг (когорта 8), 30 мг (когорта 9) и 100 мг (когорта 10), вводимые раз в две недели. График введения доз в первом цикле можно корректировать с включением одной или нескольких доз поэтапного увеличения, как описано ниже. Если в период повышения дозы наблюдали убедительные клинические ответы, дальнейшее повышение дозы можно прекращать. Альтернативные уровни доз или график(-и) введения доз AMG 757 можно исследовать на основании новых фармакокинетических (PK), фармакодинамических (PD) данных и данных по безопасности. Более высокие дозы можно исследовать, если MTD не достигается при запланированных уровнях дозы в когортах (когорты 1-10) и подтверждается данными по безопасности и PK/PD.

[00204] **Введение доз с поэтапным увеличением:** субъекты могли испытывать эффекты первой дозы (например, синдром высвобождения цитокинов с ассоциированными проявлениями и любые другие потенциально развивающиеся и неизвестные эффекты первой дозы) после начальной инфузии AMG 757. Полагают, что для оптимальной MTD может потребоваться подход введения доз с поэтапным увеличением (например, начальная доза в день 1 и доза поэтапного увеличения в день 8). Можно было оценить две MTD: одну введения начальной дозы (MTD1) и одну для введения последующих доз (MTD2).

[00205] В любой момент в ходе исследования, если субъект впервые испытывал эффект первой дозы (например, событие CRS любой степени), необходимо было проанализировать данные по безопасности для определения соответствующей дозы, которая будет использоваться в качестве начальной дозы (MTD1), не превышающей дозу, при которой наблюдается CRS степени 2 или выше. Данные дозы и графики введения доз определяют путем моделирования и имитации новых клинических данных (например, фармакокинетики, данных по безопасности и т. д.) для того, чтобы гарантировать, что системные концентрации препарата AMG 757 не превышают те, которые связаны с дозами, при которых наблюдали эффекты первой дозы. Необходимо

было принимать во внимание увеличенную частоту введения доз при схеме введения доз с поэтапным увеличением и возможность накопления лекарственного средства.

[00206] У всех субъектов, включенных в последующие когорты на всем протяжении исследования, повышение доз продолжают при постоянной дозе в случае первой дозы первого цикла AMG 757 (MTD1), и только дозу поэтапного увеличения будут повышать в соответствии с предварительно заданными дозами при повышении дозы для определения MTD2. Пример введения доз с поэтапным увеличением представлен на фиг. 3.

[00207] Ниже обобщенно представлены графики введения доз с поэтапным увеличением. График введения доз можно адаптировать с включением одной или нескольких из следующих мер согласно рекомендациям DLRT, исходя из новых данных по безопасности.

- **Введение доз с одноэтапным увеличением** включает подготовительную дозу в день 1, а затем дозу поэтапного увеличения в день 8 (равна целевой дозе) и целевую дозу в день 15, а потом Q2W.
- **Введение доз с двухэтапным увеличением (вариант 1)** включает подготовительную дозу в день 1, а затем дозу поэтапного увеличения в день 4, дозу поэтапного увеличения в день 8 (равна целевой дозе) и целевой дозой в день 15, затем Q2W.
- **Введение доз с двухэтапным увеличением (вариант 2)** включает подготовительную дозу в день 1, а затем дозу поэтапного увеличения в день 8, дозу поэтапного увеличения в день 15 (равна целевой дозе) и целевую дозу в день 1 цикла 2, потом Q2W.
- **Введение доз с трехэтапным увеличением** включает подготовительную дозу в день 1, а затем дозу поэтапного увеличения в день 4, дозу поэтапного увеличения в день 8, дозу поэтапного увеличения в день 15 (равна целевой дозе) и целевую дозу в день 1 цикла 2, потом Q2W.

Часть A2: фаза расширения когорты установленной дозы. Часть A2 начинали после выбора MTD или RP2D, исходя из результатов фазы исследования дозы (часть A1).

Часть B: часть B начинали после установления предварительной MTD или RP2D при показании A (часть A1).

Часть C: можно оценить одну или несколько дополнительных стратегий смягчения

CRS, кратко изложенных ниже, согласно рекомендации DLRT, исходя из новых данных по безопасности. Часть С будут начинать, при одновременном продолжения части А1.

- Профилактика с помощью IV восполнения дефицита воды 1 л нормального солевого раствора на протяжении 4-5 часов сразу после подготовительной дозы и доз(-ы) поэтапного увеличения в цикле 1
- Дополнительная профилактика кортикостероидами с помощью дексаметазона 8 мг PO за 6-16 часов до подготовительной дозы и доз(доз) поэтапного увеличения в цикле 1
- Тоцилизумаб 8 мг/кг IV за 1 час до подготовительной дозы и дозы(доз) поэтапного увеличения в цикле 1
- Этанерцепт 50 мг SQ в день -2, а потом за 2 дня до подготовительной дозы и дозы(доз) поэтапного увеличения в цикле 1 (за исключением дозы поэтапного увеличения в день 4 при введении доз с двухэтапным или трехэтапным увеличением)
- Ацетаминофен 650 мг PO за 1 час до подготовительной дозы и дозы(доз) поэтапного увеличения в цикле 1

[00208] Вышеупомянутые стратегии смягчения CRS будут изначально применяться с помощью IV введения дексаметазона. Исходя из нового профиля безопасности, IV введение дексаметазона можно прекратить, при этом продолжать лишь одну из вышеупомянутых стратегий смягчения CRS для оценки профиля безопасности без премедикации стероидами.

[00209] Каждый субъект, принимающий участие в части С, будет получать лишь одну из вышеупомянутых дополнительных стратегий смягчения CRS в дополнение к их терапии AMG 757, описанной выше. Субъекты будут начинать с дозы AMG 757, которая считалась безопасной и переносимой. Если, исходя из новых данных по безопасности, частота возникновения CRS снижается, то в частях А или В можно реализовать одну или несколько из вышеупомянутых стратегий.

[00210] В таблице 2 обобщенно представлены критерии отбора в исследовании 20160323

Таблица 2. Основные критерии отбора

Основные критерии включения	Основные критерии исключения
Мужчина или женщина возрастом ≥ 18 лет	Наличие в анамнезе других

Основные критерии включения	Основные критерии исключения
с гистологически или цитологически подтвержденным мелкоклеточным раком легкого (SCLC)	злокачественных новообразований в пределах последних 2 лет до первой дозы AMG 757 с исключениями
Часть А: RR SCLC, который является прогрессирующим или рецидивирующим после химиотерапии на основе препаратов платины	Обширное оперативное вмешательство в пределах 28 дней от первой дозы AMG 757
Часть В: ED SCLC с текущим клиническим результатом (стабилизация заболевания [SD], частичный ответ [PR] или полный ответ [CR]) после не более 6 циклов химиотерапии первой линии на основе препаратов платины, при этом последняя доза химиотерапии за 28 дней или больше до дня 1 исследования (условия закрепления первой линии)	Не подвергавшиеся лечению или симптоматические метастазы в головной мозг и заболевание мягкой и паутинной оболочек мозга
Показатель общего состояния по Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), составляющий 0-2	Предшествующая противораковая терапия: должно пройти по меньшей мере 28 дней между любой предшествующей противораковой терапией и первой дозой AMG 757.
Субъекты с подвергавшимися лечению метастазами в головной мозг пригодны для участия при условии, что они соответствуют определенным критериям	
Приемлемое состояние функций внутренних органов, как определено в протоколе	

ПРИМЕР 4. КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ИСПЫТАНИЯ 20160323

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

[00211] Гипотеза исследования 20160323 заключается в том, что AMG 757 является безопасным и переносимым для субъектов с показаниями А и В.

[00212] Первичные конечные точки: значения дозолимитирующей токсичности (DLT), возникающие при лечении нежелательные явления (АЕ), связанные с лечением АЕ и клинически значимые изменения основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ, результаты физикального обследования и клинических лабораторных тестов.

[00213] Вторичные конечные точки. для показаний А и В: (1) PK-параметры для AMG 757 после внутривенного введения, включая без ограничения максимальную наблюдаемую концентрацию (C_{max}), минимальную наблюдаемую концентрацию (C_{min}), площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) на протяжении 2-недельного интервала введения доз, накопление после многократного введения доз и, если возможно, период полужизни ($t_{1/2}$), (2) объективный ответ (OR) согласно модифицированным Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) 1.1, (3) длительность ответа (DOR) и (4) 1-летняя выживаемость без прогрессирования (PFS), а также (5) 1-летняя общая выживаемость (OS). **Только для показания В:** выживаемость без рецидивов (RFS).

[00214] Поисковые конечные точки. для показаний А и В: (1) частота образования антител к AMG 757, (2) изменения уровней белка, нуклеиновых кислот и клеточных биомаркеров в крови (например, цитокинов, статуса лимфоцитов, CTC, sDLL3), (3) экспрессия белков клеточной поверхности (например, DLL3) и статус инфильтрирующих опухоль лимфоцитов в опухолевой ткани на исходном уровне. **Только для показания В:** эффект предшествующей химиотерапии на продуцирование цитокинов Т-клетками до лечения с помощью AMG 757. **Только для части С:** частота возникновения CRS.

ПРИМЕР 5. ЭФФЕКТЫ У ЧЕЛОВЕКА

[00215] Фармакокинетика у человека: для субъектов в когортах 1-5 проводили предварительный PK-анализ AMG 757 с применением некомпартментного подхода. Результаты предварительного PK-анализа показали, что концентрации препарата AMG 757 повышались с увеличением дозы от 0,003 мг до 0,3 мг. Расчетный конечный период полужизни ($t_{1/2}$) составил примерно неделю для всех доз после многократного введения доз Q2W. Не наблюдали значительного накопления (< 2-кратного).

[00216] Один подтвержденный ответ отмечен при 0,3 мг IV Q2W (когорта 5).

[00217] Ниже представлена обобщенная информация о дозе AMG 757 и графике введения доз, которые применяли в различных когортах в данном исследовании.

Когорта	Доза и схема введения AMG 757	Число субъектов
1	0,003 мг IV раз в 2 недели	1
2	0,01 мг IV раз в 2 недели	1
3	0,03 мг IV раз в 2 недели	1
4	0,1 мг IV раз в 2 недели	1
5	0,3 мг IV раз в 2 недели	12
6	1 мг IV раз в 2 недели	8
7	1 мг в C1D1, 3 мг в C1D8, 3 мг в C1D15, затем 3 мг IV раз в 2 недели	10
8	1 мг в C1D1, 10 мг в C1D8, 10 мг в C1D15, затем 10 мг IV раз в 2 недели	10
9	1 мг в C1D1, 30 мг в C1D8, 30 мг в C1D15, затем 30 мг IV раз в 2 недели	8
10	1 мг в C1D1, 100 мг в C1D8, 100 мг в C1D15, затем 100 мг IV раз в 2 недели	7

[00218] Противоопухолевую активность оценивали с применением модифицированных Критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) 1.1; при этом оценки выполняли в момент скрининга и каждые 8 ± 1 неделя после начала лечения с помощью AMG 757 до прогрессирования заболевания, отзыва согласия или начала новой противоопухолевой терапии.

[00219] 40 пациентов (медиана возраста [диапазон]: 64 года [44–80]; ECOG PS: 0-1, n=39 [97,5%], медиана предшествующих линий терапии: 2,0 [1–6]; предшествующее лечение средствами к PD-1/PD-L1: n=17 [42,5%]), включенных в исследование на восьми уровнях доз (DL), получили ≥ 1 дозы AMG 757. Медиана длительности лечения составила 6,1 недели (0,1–59,4). Нежелательные явления (AE) наблюдались у 39 (97,5%) пациентов, что привело к прекращению лечения у 4 (10,0%); при этом у 32 (80,0%) они были связанными с лечением, включая 7 (17,5%) степени ≥ 3 и 1 (2,5%) степени 5 (пневмония; DL5 [0,3 мг]). Синдром высвобождения цитокинов (CRS) регистрировали у

18 (45,0%) пациентов; CRS степени 2 отмечен у 5 (12,5%); отсутствовал CRS степени ≥ 3 . В основном CRS был представлен в виде лихорадки $\pm$ гипотензия, был обратимым, не приводил к прерыванию или прекращению лечения, наблюдался в большинстве случаев в пределах 24 часов после первых двух доз AMG 757 и купировался с помощью симптоматической терапии, кортикостероидов и/или лечением антителами к IL-6. У 6 (17,6%) пациентов вырабатывались возникающие при лечении антитела, связывающие AMG 757. Антитела к AMG 757 не были ассоциированы с АЕ и не оказывали явное влияние на концентрацию лекарственного препарата. На фиг. 5 представлены профили зависимости средней ($\pm$ SD) концентрации в равновесном состоянии в сыворотке крови от времени для AMG 757. AMG 757 демонстрировал увеличение концентраций препарата, пропорциональное дозе (фиг. 5).

[00220] Подтвержденный частичный ответ (PR) регистрировали у 6 (15,8%) пациентов (1/12 [8,3%] на DL5, 1/8 [12,5%] на DL6, 3/7 [42,9%] на DL7 и 1/7 [14,3%] на DL8 [фиг. 4]). Стабилизацию заболевания регистрировали у 11 (28,9%), включая 1 пациента с продолжающимся неподтвержденным PR на DL8. Пациенты с подтвержденным PR имели медиану предшествующих линий терапии, составляющую 2 (1–4), и длительность ответа от 1,9+ до 9,4+ месяца. Экспрессию DLL3 на любом уровне наблюдали в 31/32 (96,9%) образцах опухолей от пациентов с общим Н-баллом 40–300. Уменьшение размеров опухоли наблюдали в пределах широкого диапазона экспрессии DLL3 (Н-балл: 55–300). Из результатов видно, что AMG 757 характеризовался приемлемой безопасностью в дозах вплоть до 10 мг и демонстрировал противоопухолевую активность у пациентов с SCLC.

[00221] 59 пациентов, включенных в исследование при десяти уровнях доз (DL), получили ≥ 1 дозы AMG 757. На фиг. 6 представлены обобщенные сведения по объективному ответу у пациентов, которые соответствовали критериям анализа частоты общего ответа (ORR) в соответствующий день окончания сбора данных.

Подтвержденный частичный ответ (PR) регистрировали у 7 (14,6%) пациентов (1/12 [8,3%] на DL5, 1/8 [12,5%] на DL6, 3/7 [42,9%] на DL7, 2/10 [20%] на DL8 и 0/7 [0%] на DL9 [фиг. 6]). Стабилизацию заболевания регистрировали у 12 (25%), включая двух в когорте 9 (2/7 [28,6%]). Один CRS степени 3 наблюдали у одного пациента в когорте 9, и его купировали симптоматической терапией, кортикостероидами и сосудосуживающим лечением. Из результатов видно, что AMG 757 характеризовался приемлемой безопасностью в дозах вплоть до 30 мг и демонстрировал противоопухолевую

активность у пациентов с SCLC.

[00222] Семь пациентов, включенных в исследование в когорте 10, получили ≥ 1 дозы AMG 757, при этом 4 субъекта получили 100 мг (в день 8) по меньшей мере один раз. У данных пациентов не наблюдали никаких новых сообщений о проблемах безопасности по сравнению с более ранними когортами.

[00223] Данное описание понимается наиболее полно в свете принципов, предусмотренных в ссылках, цитируемых в пределах данного описания. Варианты осуществления в пределах описания дают иллюстрацию вариантов осуществления настоящего изобретения и не должны истолковываться как ограничивающие объем настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что настоящее изобретение охватывает множество других вариантов осуществления. Все публикации, патенты и последовательности, цитируемые в настоящем изобретении, включены посредством ссылки во всей своей полноте. В тех случаях, когда включенный посредством ссылки материал противоречит или не согласуется с данным описанием, описание заменяет собой любой такой материал. Цитирование любых ссылок в данном документе не должно рассматриваться как подтверждение того, что такие ссылки являются предшествующим уровнем техники для настоящего изобретения.

[00224] Специалистам в данной области техники будут понятны или они будут способны определить посредством проведения только обычных экспериментов многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанного в данном документе. Подразумевается, что такие эквиваленты охвачены приведенными ниже вариантами осуществления.

[00225] Таблица 3. Таблица последовательностей

SEQ ID NO	Эпитоп DLL3	Обозначение	Формат /источник	Аминокислотная последовательность
1		DLL3-1	CDR1 VH	DYGIH
2		DLL3-	CDR2	VISYHGSNKYYARSVKG

		1	VH	
3		DLL3-1	CDR3 VH	EIPFGMDV
4		DLL3-1	CDR1 VL	RSSQSLHSDGYNLYD
5		DLL3-1	CDR2 VL	LGSNRAS
6		DLL3-1	CDR3 VL	MQALQTPLT
7		DLL3-1	VH	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFSDYGIHWVR QAPGKGLEWVAVISYHGSNKYYARSVKGRFTVSRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREIPFGMDVWGQGT T V T VSS
8		DLL3-1	VL	DIVMTQTPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLHSDGYNLYD DWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFT LTISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGG TKVDIK
9	N- конц .	DLL3-1	scFv	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFSDYGIHWVR QAPGKGLEWVAVISYHGSNKYYARSVKGRFTVSRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREIPFGMDVWGQGT T V T VSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLPVTTPGEPAS ISCRSSQSLHSDGYNLYD DWYLQKPGQSPQLLIYLGSN RASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRVEAEDVGVYYCMA LQTPLTFGGG TKVDIK
10		DLL3-1 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFSDYGIHWVR QAPGKGLEWVAVISYHGSNKYYARSVKGRFTVSRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREIPFGMDVWGQGT T V T VSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLPVTTPGEPAS ISCRSSQSLHSDGYNLYD DWYLQKPGQSPQLLIYLGSN RASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRVEAEDVGVYYCMA LQTPLTFGGG TKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT L V T VSSGGGGG

				GGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVL
11		DLL3- 2	CDR1 VH	GYMH
12		DLL3- 2	CDR2 VH	WINPNSGDTNYAQKFQG
13		DLL3- 2	CDR3 VH	DANIAALDAFEI
14		DLL3- 2	CDR1 VL	RASQSISSYLN
15		DLL3- 2	CDR2 VL	AASSLQS
16		DLL3- 2	CDR3 VL	QQSYSTPLT
17		DLL3- 2	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHWVR QAPGQGLEWMGWINPNSGDTNYAQKFQGRVTMTRDTSI STAYMELSRLLTSDDTAVYYCARDANIAALDAFEIHWGQG TMVTVSS
18		DLL3- 2	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGKVEIK
19	N- конц .	DLL3- 2	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHWVR QAPGQGLEWMGWINPNSGDTNYAQKFQGRVTMTRDTSI STAYMELSRLLTSDDTAVYYCARDANIAALDAFEIHWGQG TMVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSY STPLTFGGGKVEIK
20		DLL3- 2 xI2C	Биспец ифичес кая	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHWVR QAPGQGLEWMGWINPNSGDTNYAQKFQGRVTMTRDTSI STAYMELSRLLTSDDTAVYYCARDANIAALDAFEIHWGQG

			молекула	TMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSY STPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGS LKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT AVYYCVRHGNFNGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTK LTVL
21		DLL3-3	CDR1 VH	SYGMH
22		DLL3-3	CDR2 VH	VISYHGRDTYYARSVKG
23		DLL3-3	CDR3 VH	DGATVTSYYYSGMDV
24		DLL3-3	CDR1 VL	RASQGISNYLA
25		DLL3-3	CDR2 VL	LASSLQS
26		DLL3-3	CDR3 VL	QQYNFYPT
27		DLL3-3	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYHGRDTYYARSVKGRFTISRDN SK NTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDGATVTSYYYSGMDVW GQGT TVTVSSK
28		DLL3-3	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWFQQ KPGKAPKSLIYLASSLQSGVPSKFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYNFYPTFGPGTKVDIK
29	EGF-1	DLL3-3	scFv	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYHGRDTYYARSVKGRFTISRDN SK NTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDGATVTSYYYSGMDVW

				GQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTTITCRASQGISNYLAWFQQKPGKAPKSLIYLA SSLQSGVPSKFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QYNFYPPFTFGPGTKVDIK
30		DLL3- 3 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYHGRDTYYARSVKGRFTISRDNK NTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDGATVTSYYYSGMDVW GQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTTITCRASQGISNYLAWFQQKPGKAPKSLIYLA SSLQSGVPSKFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QYNFYPPFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG GTKLTVL
31		DLL3- 4	CDR1 VH	SYYS
32		DLL3- 4	CDR2 VH	YVYSGTTNYPNPSLKS
33		DLL3- 4	CDR3 VH	IAVTGFYFDY
34		DLL3- 4	CDR1 VL	RASQRVNNNYLA
35		DLL3- 4	CDR2 VL	GASSRAT
36		DLL3- 4	CDR3 VL	QQYDRSPLT
37		DLL3- 4	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYVYSGTTNYPNPSLKS RVTTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYWGQGLTV

				TVSS
38		DLL3-4	VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQ QRPQGAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGGGTKLEIK
39	EGF-3	DLL3-4	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYWGQGLV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERV TLSCRASQRVNNNYLAWYQRPQGAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGTKLEIK
40		DLL3-4 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYWGQGLV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERV TLSCRASQRVNNNYLAWYQRPQGAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
41		DLL3-5	CDR1 VH	SYYS
42		DLL3-5	CDR2 VH	YIYSGRTNYYPSLKS
43		DLL3-5	CDR3 VH	IAVAGFFFDY
44		DLL3-5	CDR1 VL	RASQSVNKNYLA

45		DLL3-5	CDR2 VL	GASSRAT
46		DLL3-5	CDR3 VL	QQYDRSPLT
47		DLL3-5	VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYPSLKSRTISIDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGLV TVSS
48		DLL3-5	VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVNKNYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT SRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGGGTKLEIK
49	EGF-3	DLL3-5	scFv	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYPSLKSRTISIDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGLV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGTKLEIK
50		DLL3-5 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYPSLKSRTISIDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGLV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGG SGGGGSQTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VL
51		DLL3-	CDR1	SFYWS

		6	VH	
52		DLL3-6	CDR2 VH	YIIYSGTTNYPNPSLKS
53		DLL3-6	CDR3 VH	IAVAGFFFDY
54		DLL3-6	CDR1 VL	RASQSVNKNYLA
55		DLL3-6	CDR2 VL	GASSRAT
56		DLL3-6	CDR3 VL	QQYDRSPLT
57		DLL3-6	VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIIYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGLTV TVSS
58		DLL3-6	VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVNKNYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS SRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGGGTKVEIK
59	EGF-3	DLL3-6	scFv	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIIYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGLTV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGTKVEIK
60		DLL3-6 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIIYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGLTV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNN

				YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VL
61		DLL3- 7	CDR1 VH	SFYWS
62		DLL3- 7	CDR2 VH	YIYYSGTTNYPNPSLKS
63		DLL3- 7	CDR3 VH	IAVAGFFFDY
64		DLL3- 7	CDR1 VL	RASQSVNKNYLA
65		DLL3- 7	CDR2 VL	GASSRAT
66		DLL3- 7	CDR3 VL	QQYDRSPLT
67		DLL3- 7	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGT LVTVSS
68		DLL3- 7	VL	EIVLTQSPGTLSTLSPGERATLSCRASQSVNKNYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGGGTKVEIK
69	EGF- 3	DLL3- 7	scFv	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSTLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGTKVEIK
70		DLL3-	Биспец	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGASISSFYWSWIR

		7 xI2C	ифичес кая молеку ла	QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGAGFFFDYWGQGT TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCSSTGAVTS GNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VL
71		DLL3- 8	CDR1 VH	SFYWS
72		DLL3- 8	CDR2 VH	YIYYSGTTNYPNPSLKS
73		DLL3- 8	CDR3 VH	IAVAGFFFDY
74		DLL3- 8	CDR1 VL	RASQSVNKNYLA
75		DLL3- 8	CDR2 VL	GASSRAT
76		DLL3- 8	CDR3 VL	QQYDRSPLT
77		DLL3- 8	VH	QVQLQEWGPGLVKPSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRVTISVDTSKN QLSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGAGFFFDYWGQGT TVSSK
78		DLL3- 8	VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVNKNYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGGGKTKVDIK
79	EGF-	DLL3-	scFv	QVQLQEWGPGLVKPSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR

	3	8		QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QLSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGT TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGKVDIK
80		DLL3- 8 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLQEWGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QLSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGT TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT TVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VL
81		DLL3- 9	CDR1 VH	SFYWS
82		DLL3- 9	CDR2 VH	YIYYSGTTNYPNPSLKS
83		DLL3- 9	CDR3 VH	IAGVAGFFFDY
84		DLL3- 9	CDR1 VL	RASQSVNKNYLA
85		DLL3- 9	CDR2 VL	GASSRAT
86		DLL3- 9	CDR3 VL	QQYDRSPLT
87		DLL3-	VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR

		9		QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGAGFFFDYWGQGT TVSS
88		DLL3- 9	VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGESATLSCRASQSVNKNYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT SRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGGGTRLEIK
89	EGF- 3	DLL3- 9	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGAGFFFDYWGQGT TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGES ATLSCRASQSVNKNYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGTRLEIK
90		DLL3- 9 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGAGFFFDYWGQGT TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGES ATLSCRASQSVNKNYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWWQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VL
91		DLL3- 10	CDR1 VH	SYAWS
92		DLL3- 10	CDR2 VH	YIFYNGITNYPNPSLKS
93		DLL3- 10	CDR3 VH	IHSGSFSFDY

94		DLL3-10	CDR1 VL	RASQSVSRGYLA
95		DLL3-10	CDR2 VL	GASSRAT
96		DLL3-10	CDR3 VL	QQYDTSPIT
97		DLL3-10	VH	QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYIFYNGITNYPNPSLKSRTISLDTSKN QFSLKLSSVTAADTAKYYCARIHSGSFSFDYWDQGT LVTVSS
98		DLL3-10	VL	EIVMTQSPGTLSTLSPGERATLSCRASQSVSRGYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATDIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQYDTSPITFGQGTKVEIK
99	EGF-3	DLL3-10	scFv	QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYIFYNGITNYPNPSLKSRTISLDTSKN QFSLKLSSVTAADTAKYYCARIHSGSFSFDYWDQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSTLSPGERA TLSCRASQSVSRGYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRAT DIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDT SPITFGQGTKVEIK
100		DLL3-10 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYIFYNGITNYPNPSLKSRTISLDTSKN QFSLKLSSVTAADTAKYYCARIHSGSFSFDYWDQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSTLSPGERA TLSCRASQSVSRGYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRAT DIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDT SPITFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWRQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT

				VL
101		DLL3-11	CDR1 VH	NAGMS
102		DLL3-11	CDR2 VH	RIKNKIDGGTTDFAAPVKG
103		DLL3-11	CDR3 VH	RGWYGDYFDY
104		DLL3-11	CDR1 VL	RSSQSLLSHNGYNYLD
105		DLL3-11	CDR2 VL	LGSNRAS
106		DLL3-11	CDR3 VL	MQALQTPFT
107		DLL3-11	VH	EVQLVESGGGLVHPGGSRLRLSCAASGFI FNNAGMSWVR QAPGKGLEWVGRIKNKIDGGTTDFAAPVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCTARGWYGDYFDYWGQG TLVTVSS
108		DLL3-11	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNYL DWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFT TLKISRVEAEDVGIYYCMQALQTPFTFGPGTKVEIK
109	EGF-3	DLL3-11	scFv	EVQLVESGGGLVHPGGSRLRLSCAASGFI FNNAGMSWVR QAPGKGLEWVGRIKNKIDGGTTDFAAPVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCTARGWYGDYFDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQTPLSLPVTPG EPASISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYY CMQALQTPFTFGPGTKVEIK
110		DLL3-11 xI2C	Биспецифическая молекула	EVQLVESGGGLVHPGGSRLRLSCAASGFI FNNAGMSWVR QAPGKGLEWVGRIKNKIDGGTTDFAAPVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCTARGWYGDYFDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQTPLSLPVTPG EPASISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYY

				CMQALQTPFTFGPGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGS STGAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVL
111		DLL3- 12	CDR1 VH	SYDIH
112		DLL3- 12	CDR2 VH	VISSHGSNKNYARSVKG
113		DLL3- 12	CDR3 VH	DGYSGNDPFYYYYHGMDV
114		DLL3- 12	CDR1 VL	RASQSISSYLN
115		DLL3- 12	CDR2 VL	AASSLQS
116		DLL3- 12	CDR3 VL	QQSFTTPLT
117		DLL3- 12	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYDIHWVR QAPGKGLEWVAVISSHGSNKNYARSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLKAEDTAVYYCARDGYSGNDPFYYYYHGM DVWGQGTTVTVSS
118		DLL3- 12	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFSLTIS SLQPEDFATYYCQQSFTTPLTFGGGTKVEIK
119	EGF- 3/[4 1	DLL3- 12	scFv	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYDIHWVR QAPGKGLEWVAVISSHGSNKNYARSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLKAEDTAVYYCARDGYSGNDPFYYYYHGM DVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFSLTISSLQPEDFATY

				YCQQSFTTPLTFGGGKVEIK
120		DLL3-12xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFSFSSYDIHWVR QAPGKGLEWVAVISSHGSNKNYARSVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLKAEDTAVYYCARDGYSGNDPFYYYYHGM DVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFSLTISSLQPEDFATY YCQQSFTTPLTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN LKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVL
121		DLL3-13	CDR1 VH	SYMH
122		DLL3-13	CDR2 VH	IINPSDGSTNYAQNFQG
123		DLL3-13	CDR3 VH	GGNSAFYSYYDMDV
124		DLL3-13	CDR1 VL	RSSQSLVYRDGNTYLS
125		DLL3-13	CDR2 VL	KVSNWQS
126		DLL3-13	CDR3 VL	MQGTHWPPT
127		DLL3-13	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTNYAQNFQGRVTMTRDTST NTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSS
128		DLL3-13	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDF

				TLKISRVEAEDVG VYFCMQGTHWPPTFGQGTKVEIK
129	EGF-4	DLL3-13	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTNYAQNFQGRVTMTRDTST NTVYMELSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVVM TQSPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVG V YFCMQGTHWPPTFGQGTKVEIK
130		DLL3-13 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTNYAQNFQGRVTMTRDTST NTVYMELSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVVM TQSPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVG V YFCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTS SGGGGSGGGGSGGGGSGTQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
131		DLL3-14	CDR1 VH	NYMH
132		DLL3-14	CDR2 VH	IINPSDGSTSYAQKFQG
133		DLL3-14	CDR3 VH	GGNSAFYSYYDMDV
134		DLL3-14	CDR1 VL	RSSQSLVYRDGNTYLS
135		DLL3-14	CDR2 VL	KVSNWQS
136		DLL3-	CDR3	MQGTHWPPT

		14	VL	
137		DLL3-14	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGT TVTVSS
138		DLL3-14	VL	DVVM TQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVS NWQSGVPDRFSGGGSGTDF TLKISRVEAEDVG VYYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIK
139	EGF-4	DLL3-14	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGT TVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVVM TQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIK
140		DLL3-14 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGT TVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVVM TQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
141		DLL3-15	CDR1 VH	GY YIH
142		DLL3-15	CDR2 VH	IINPSDGSTSYGQNFQG

143		DLL3-15	CDR3 VH	GGNSAFYSYYDMDV
144		DLL3-15	CDR1 VL	RSSQSLAYRDGNTYLS
145		DLL3-15	CDR2 VL	KVSNWQS
146		DLL3-15	CDR3 VL	MQGTHWPPT
147		DLL3-15	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYGQNFQGRVTMTRDTST NTVYMELSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSS
148		DLL3-15	VL	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCRSSQSLAYRDGNTYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVS NWQSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVG VYFCMQGTHWPPTFGQGTKVEIK
149	EGF-4	DLL3-15	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYGQNFQGRVTMTRDTST NTVYMELSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVVMTQSPSLPVT LGQPASISCRSSQSLAYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG V YFCMQGTHWPPTFGQGTKVEIK
150		DLL3-15 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYGQNFQGRVTMTRDTST NTVYMELSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVVMTQSPSLPVT LGQPASISCRSSQSLAYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG V YFCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTS SGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTVTLTC

				GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
151		DLL3- 16	CDR1 VH	GHYMH
152		DLL3- 16	CDR2 VH	IINPSDGSTNYAQKFQG
153		DLL3- 16	CDR3 VH	GTTVVHYSYYDMDV
154		DLL3- 16	CDR1 VL	RSSQSLVYRDGNTYLT
155		DLL3- 16	CDR2 VL	KVSNWQS
156		DLL3- 16	CDR3 VL	MQGTHWPPT
157		DLL3- 16	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGHYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTNYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELRSLRSED TAVYYCTRGT TVVHYSYYDMDVWG QGTTVTVSS
158		DLL3- 16	VL	DVVM TQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYL TWFQQRPGQSPRRLIYKVS NWQSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVG VYYCMQGTHWPPTFGGGTKVEIK
159	EGF- 4	DLL3- 16	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGHYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTNYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELRSLRSED TAVYYCTRGT TVVHYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDVVM TQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLTWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG V YYCMQGTHWPPTFGGGTKVEIK
160		DLL3- 16 xI2C	Биспец ифичес кая молеку	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGHYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTNYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELRSLRSED TAVYYCTRGT TVVHYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDVVM TQTPLSLPVT

			Ja	LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLTWFQQRPQGSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
161		DLL3- 17	CDR1 VH	NYFMH
162		DLL3- 17	CDR2 VH	IINPSDGSTSYAQNFQG
163		DLL3- 17	CDR3 VH	GGNSAFYSYYDMDV
164		DLL3- 17	CDR1 VL	RSSQSLVYRDGNTYLS
165		DLL3- 17	CDR2 VL	RVSNWQS
166		DLL3- 17	CDR3 VL	MQGTYPPT
167		DLL3- 17	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYFMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQNFQGRVTMTRDTST NTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSS
168		DLL3- 17	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYL SWFQQRPQGSPRRLIYRVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYFCMQGTYPPTFGQGTKVDIK
169	EGF- 4	DLL3- 17	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYFMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQNFQGRVTMTRDTST NTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPLSLPVT

				LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYRVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCMQGTYPPTFGQGTKVDIK
170		DLL3- 17 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYFMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQNFGQGRVTMTRDTST NTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVVMTQSPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYRVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCMQGTYPPTFGQGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVS SGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
171		DLL3- 18	CDR1 VH	NYGMH
172		DLL3- 18	CDR2 VH	VISHHGSSKYYARSVKG
173		DLL3- 18	CDR3 VH	DWVELVFDY
174		DLL3- 18	CDR1 VL	KSSQSLHSDGKTFLY
175		DLL3- 18	CDR2 VL	EVSNRFS
176		DLL3- 18	CDR3 VL	LQGIHLPFT
177		DLL3- 18	VH	QVQLVESGGGAVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISHHGSSKYYARSVKGRFTISRDNK NTLYLEMNSLRAEDTAVYYCARDWVELVFDYWGQGLV TVSS

178		DLL3-18	VL	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLHSDGKTFL YWYLQKPGQPPQLLIYEVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVIYCLQGIHLPFTFGPGTKVEIK
179	EGF-5/[6]	DLL3-18	scFv	QVQLVESGGGAVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISHHGSSKYYARSVKGRFTISRDNK NTLYLEMNSLRAEDTAVYYCARDWWELVFDYWGQGLV TVSSGGGGSGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPA SISCKSSQSLHSDGKTFLYWYLQKPGQPPQLLIYEVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCLQ GIHLPFTFGPGTKVEIK
180		DLL3-18 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLVESGGGAVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISHHGSSKYYARSVKGRFTISRDNK NTLYLEMNSLRAEDTAVYYCARDWWELVFDYWGQGLV TVSSGGGGSGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPA SISCKSSQSLHSDGKTFLYWYLQKPGQPPQLLIYEVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCLQ GIHLPFTFGPGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRVQAPGKGLEWVARIRS KYNNTATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGG SGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGG TKLTVL
181		DLL3-19	CDR1 VH	NSRMGVS
182		DLL3-19	CDR2 VH	HIFSDNGKSYSTSLKS
183		DLL3-19	CDR3 VH	YNYDSSGYYSFFDY
184		DLL3-19	CDR1 VL	RASQSISSYLN
185		DLL3-	CDR2	AASSLQS

		19	VL	
186		DLL3-19	CDR3 VL	QQGYSSPFT
187		DLL3-19	VH	QVTLKESGPM LVKPTETLT LTCTVSGFSLSNSRMGVSW IRQPPGRALEWLAHIFSN DGKSYSTSLKSRLTISKDTS KSQVVL TMTNMDPVD TATYYCARYNYDSSGYYSFFDY WGQGLTVTVSS
188		DLL3-19	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGYSSPFTFGGGTKVEIK
189	EGF-5/[61]	DLL3-19	scFv	QVTLKESGPM LVKPTETLT LTCTVSGFSLSNSRMGVSW IRQPPGRALEWLAHIFSN DGKSYSTSLKSRLTISKDTS KSQVVL TMTNMDPVD TATYYCARYNYDSSGYYSFFDY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGYSSPFTFGGGTKVEIK
190		DLL3-19 xI2C	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPM LVKPTETLT LTCTVSGFSLSNSRMGVSW IRQPPGRALEWLAHIFSN DGKSYSTSLKSRLTISKDTS KSQVVL TMTNMDPVD TATYYCARYNYDSSGYYSFFDY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGYSSPFTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGG GGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVL
191		DLL3-20	CDR1 VH	NARMGVS

192		DLL3-20	CDR2 VH	HIFSTDEKSYSTSLKS
193		DLL3-20	CDR3 VH	YYDSSGYYSFFDY
194		DLL3-20	CDR1 VL	RASQSIRSYLN
195		DLL3-20	CDR2 VL	GASNLQS
196		DLL3-20	CDR3 VL	QQSYSSPFT
197		DLL3-20	VH	QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLSNARMGVSW LRQPPGKALEWLAHIFSTDEKSYSTSLKSRLTISKDTS KSQVVLMTNMDPVDATATYYCARYYYDSSGYYSFFDY WGQGLVTVSS
198		DLL3-20	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSIRSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYGASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSSPFTFGGGTKVEIK
199	EGF-5/[6]	DLL3-20	scFv	QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLSNARMGVSW LRQPPGKALEWLAHIFSTDEKSYSTSLKSRLTISKDTS KSQVVLMTNMDPVDATATYYCARYYYDSSGYYSFFDY WGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVITTCRASQSIRSYLNWYQQKPGKAPKLLIYG ASNQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQSYSSPFTFGGGTKVEIK
200		DLL3-20 xI2C	Биспецифическая молекула	QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLSNARMGVSW LRQPPGKALEWLAHIFSTDEKSYSTSLKSRLTISKDTS KSQVVLMTNMDPVDATATYYCARYYYDSSGYYSFFDY WGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVITTCRASQSIRSYLNWYQQKPGKAPKLLIYG ASNQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQSYSSPFTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK

				TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSS TGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVL
201		DLL3- 21	CDR1 VH	SYYIH
202		DLL3- 21	CDR2 VH	IINPSGGSKSYAQKFRG
203		DLL3- 21	CDR3 VH	SMSTVTSDAFDI
204		DLL3- 21	CDR1 VL	RASQSI SNYLN
205		DLL3- 21	CDR2 VL	AASSLQS
206		DLL3- 21	CDR3 VL	QQSYSAPLT
207		DLL3- 21	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYIIHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSKSYAQKFRGRVTMTRDTST STVYMELSSLTSED TAVYYCAR SMSTVTSDAFDI WGQG TMVTVSS
208		DLL3- 21	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSAPLTFGGGTKVDIK
209	EGF- 5/[6]	DLL3- 21	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYIIHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSKSYAQKFRGRVTMTRDTST STVYMELSSLTSED TAVYYCAR SMSTVTSDAFDI WGQG TMVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQSI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSY SAPLTFGGGTKVDIK
210		DLL3- 21	Биспец ифичес	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYIIHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSKSYAQKFRGRVTMTRDTST

		xI2C	кая молеку ла	STVYMELSSLTSED TAVYYCAR SMSTVTS DAFDIWGQG TMVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRV TITCRASQSI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQSY SAPLTFGGGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT AVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTK LTVL
211	EGF- 3	DLL3- 4 x F12Q	Биспец ифичес кая молеку ла	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCASI AVTGIFYFDYWGQGLTV TVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERV TLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VL
212	EGF- 3	DLL3- 5 x F12Q	Биспец ифичес кая молеку ла	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYPNPSLKSRTISIDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARI AVAGFFFDYWGQGLTV TVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR

				LSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VL
213	EGF- 3	DLL3- 6 xF12Q	Биспецифическая молекула	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGAGFFFDYWGQGTLLV TVSSGGGGSGGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLTLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VL
214	EGF- 3	DLL3- 7 xF12Q	Биспецифическая молекула	QVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGAGFFFDYWGQGTLLV TVSSGGGGSGGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLTLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL

				GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VL
215	EGF- 3	DLL3- 8 xFl2Q	Биспецифическая молекула	QVQLQEWGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QLSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGAGFFFDYWGQGLTV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLTLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGKTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGG SGGGGSQTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VL
216	EGF- 3	DLL3- 9 xFl2Q	Биспецифическая молекула	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGAGFFFDYWGQGLTV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLTLSPGESA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGG SGGGGSQTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VL
217	EGF- 3	DLL3- 10 xFl2Q	Биспецифическая	QVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYIFYNGITNYPNPSLKSRTISLDTSKN QFSLKLSSVTAADTAKYYCARIHSGSFSFDYWDQGLTV

			молекула	TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSSLSPGERA TLSCRASQSVSRGYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT DIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDTS PITFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGG SGGGGSQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
218	EGF-4	DLL3-13 xF12Q	Биспецифическая молекула	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTNYAQNFQGRVTMTRDTST NTVYMELSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVMTQSPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMN SLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLLTVS SGGGSGGGSGGGGSQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
219	EGF-4	DLL3-14 xF12Q	Биспецифическая молекула	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYIMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWV

				ARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMN SLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
220	EGF- 4	DLL3- 15 xFl2Q	Биспецифическая молекула	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYGQNFQGRVTMTTRDTST NTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLAYRDGNTYLSWFQQRPQGSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFN SYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMN SLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
221	N- конц .	DLL3- 1 xI2C -HALB вариант 1	Биспецифическая молекула - HALB вариант 1	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFSDYGIHWVR QAPGKGLEWVAVISYHGSNKYYARSVKGRFTVSRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREIPFGMDVWGQGTTVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLPVTTPGEPAS ISCRSSQSLLSHDGYNLYLDWYLQKPGQSPQQLLIYLGSN RASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRVEAEDVGVYYCMA LQTPLTFGGGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGG GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT

				KLTVLPGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AF AQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKS LHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFL QHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLL PKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERAFKAWAVA RLSQRF PKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECAD DRADLAKY ICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEV ENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFL YEYARRHPDYSVVL LRLAKTYETTLEKCCAAADPHEC YAKVFDEFKPLVEEPQNL IKQNC ELFQ LGEYKFQNAL LVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKR MPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVN RRPCFSALEVDETYVPKEFNAGTFTFHADICTLSEKER QIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAAMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAAASQAALGLHHHHHH
222	N- конц .	DLL3- 2 xI2C -HALB вариант 1	Биспецифическая молекула - HALB вариант 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHWVR QAPGQGLEWMGWINPNSGDTNYAQKFQGRVTMTTRDTSI STAYMELSR L TSDDTAVYYCARDANIAALDAFEI WGQG TMVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQSY STPLTFGGG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGS LKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT AVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTK LTVLPGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AF QYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKS HTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQ HKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEI

				ARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLP KLDELRLDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVAR LSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVE NDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDYSVLLLLRLAKTYETTTLEKCCAAADPHECY AKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNAL VRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRM PCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNR RPCFSALEVDETYVPKEFNAGTFTFHADICTLSEKERQ IKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAAMDDFAAFVEKCK ADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
223	EGF- 1	DLL3- 3 xI2C -HALB	Биспец ифичес кая молеку ла - HALB	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISYHGRDTYYARSVKGRFTISRDNK NTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDGATVTSYYYSGMDVW GQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVITITCRASQGISNYLAWFQQKPGKAPKSLIYLA SSLQSGVPSKFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QYNFYPTFTFGPGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGG SGGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG GTKLTVLPGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCFEDHVKLNEVTEFAKTCVADESAENC KSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNEC FLQHKDDNPPLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAC LLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWA VARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLEC ADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIA

				EVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGM FLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEKCCAAADPH ECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQN ALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEA KRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESL VNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEK ERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEK CCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHH
224	EGF-3	DLL3-4 xI2C -HALB	Биспецифическая молекула - HALB	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYWGQGLTV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERV TLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYDRS PLTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLPGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIQFAQY LQQCFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHK DDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFAKAWAVARLS QRFPAEFAEVSKLVTDLTGVHTECCHGDLLECADDRA DLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEND EMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY ARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEKCCAAADPH ECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQN ALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMP

				AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRP CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHH
225	EGF-3	DLL3-5xI2C-HALB	Биспецифическая молекула - HALB	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYYP SLKSRVTISIDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGLV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYDRS PLTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLPGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQY LQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECF LQHK DDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLS QRFPAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRA DLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEND EMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY ARRHPDYSVVL LRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFQ LGEYKFQNAL LVR YTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPC AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRP CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHH

226	EGF- 3	DLL3- 6 xI2C -HALB	Биспецифическая молекула - HALB	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGLTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYDRS PLTFGGGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTGKFLAPGTPARFSGSL GGKAALTLGGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLPGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIQFAQY LQQCPFEDHVKLVEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFQHK DDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCECCQAADKAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAVARLS QRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRA DLAKYICENQDSISSKLKECKEPLLEKSHCIAEVEND EMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY ARRHPDYSVVLRLRLAKTYETTLKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFQGLGEYKFQNALVR YTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPC AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRP CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
227	EGF- 3	DLL3- 7 xI2C -HALB	Биспецифическая молекула	QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGLTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERA

			ла - HALB	TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLPGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQY LQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHK DDNPNLPRPVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCECCQAADKAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLS QRFPAEFAEVSKLVTDLTKEVTECHGDLLECADDRA DLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEND EMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY ARRHPDYSVVLRLRLAKTYETTLKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLV YTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMP AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRP CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
228	EGF- 3	DLL3- 8 xI2C -HALB	Биспец ифичес кая молеку ла - HALB	QVQLQEWGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QLSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN

				YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLPGGGGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQY LQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHK DDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLS QRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRA DLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEND EMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEY ARRHPDYSVVL LRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFQ LGEYKFQNAL LVR YTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPC AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRP CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHH
229	EGF- 3	DLL3- 9 xI2C -HALB	Биспец ифичес кая молеку ла - HALB	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYSGTTNYPNLSKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGAGFFFDYWGQGT LV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTL SLSPGES A TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYDRS PLTFGGGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL

				GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLPGGGGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQY LQQCPFEDHV KLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHK DDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLS QRFPAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRA DLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEND EMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY ARRHPDYSVVL LRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNL IKQNC ELFQ LGEYKFQNAL LVR YTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPC AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRP CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKAD DKETCFAEEGKKLVAAASQAALGLHHHHHH
230	EGF-3	DLL3-10 xI2C -HALB	Биспецифическая молекула - HALB	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYIFYNGITNYPNPSLKSRTISLDTSKN QFSLKLSSVTAADTAKYYCARIHSGSFSFDYWDQGLTV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSPGERA TLSCRASQSVSRGYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT DIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYDTS PITFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLPGGGGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQY LQQCPFEDHV KLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHK

				DDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLS QRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRA DLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEND EMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY ARRHPDYSVVLRLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLR YTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPC AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRP CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHH
231	EGF- 3	DLL3- 11 xI2C -HALB	Биспец ифичес кая молеку ла - HALB	EVQLVESGGGLVKGPGGSLRLSCAASGFI FNNAGMSWVR QAPGKGLEWVGRIKNKIDGGTTDFAAPVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCTARGWYGDYFDYWGGQ TLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQTPLSLPVTGP EPASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYY CMQALQTPFTFGPGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLVTVSSG GGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGS STGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVLPGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALV LIAFAQYLQQCFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAEN CDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERN ECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKK YLYE IARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKA ACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKA WAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL

				ECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHC IAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFL GMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLAKTYETTLEKCCAAAD PHECYAKVFDEFKPLVEEPQONLIKQNCLEFEQLGEYKF QNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHP EAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLS EKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFV EKCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
232	EGF- 3/[4 1]	DLL3- 12 xI2C -HALB	Биспецифическая молекула - HALB	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYDIHWVR QAPGKGLEWVAVISSHGSNKNYARSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNLSKAEDTAVYYCARDGYSGNDPFYYYYHGM DVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSS LSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFSLTISSLQPEDFATY YCQQSFSTPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN LKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCG SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLPGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKAL VLIAFAQYLQQCFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAE NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPER NECFLQHKDDNPNLPRPVRPEVDVMCTAFHDNEETFLK KYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADK AACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAK AWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDL LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFL LGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLAKTYETTLEKCCAAA DPHECYAKVFDEFKPLVEEPQONLIKQNCLEFEQLGEYK

				FQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH PEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAF VEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
233	EGF- 4	DLL3- 13 xI2C -HALB	Биспец ифичес кая молеку ла - HALB	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTNYAQNFQGRVTMTRDTST NTVYMELSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQSPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLPGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKA LVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLNVNEVTEFAKTCVADESA ENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPE RNECFLQHKDDNPNLPRPVRPEVDVMCTAFHDNEETFL KKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERA KAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGD LLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKS HCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDV FLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLRLAKTYETTLKCCAA ADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEY KFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCK HPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCC TESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAA

				FVEKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
234	EGF-4	DLL3-14 xI2C -HALB	Биспецифическая молекула - HALB	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHTWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVS SGGGSGGGSGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLPGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKA LVLIAFAQYLQQCFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESA ENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQPEPE RNECFQLQHKDDNPPLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFL KKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFA KAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGD LLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKS HCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDV FLGMFLYEYARRHPDYSVLLRLAKTYETTLKCCAA ADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEY KFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCK HPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCC TESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAA FVEKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
235	EGF-4	DLL3-15 xI2C	Биспецифическая	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYYIHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYGQNFQGRVTMTRDTST NTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG

		-HALB	молекула - HALB	QGT TVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDV VMTQSPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLAYRDGNTYLSWFQQRPQGSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGTQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLPGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKA LVLIAFAQYLQQCPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESA ENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPE RNECF LQHKDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFL KKYLYE IARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA F KAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGD LLECADD RADLAKY ICENQDSISSKLKECCEKPLLEKS HCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDV FLGMFLY EYARRHPDYSVVL LRLAKTYETTLEKCCAA ADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEY KFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCK HPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCC TESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAA FVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAA SQAALGLHHHHHH
236	EGF-4	DLL3-16 xI2C -HALB	Биспецифическая молекула - HALB	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTGHYMHWR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTNYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELRSLRSED TAVYYCTRGTTVHYSYYDMDVWG QGT TVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDV VMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLTWFQQRPQGSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG

				LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLPGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKA LVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESA ENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPE RNECFLQHKDDNPPLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFL KKYLYEIIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERA KAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGD LLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKS HCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDV FLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLKCCAA ADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCSELFQGEY KFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCK HPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCC TESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAA FVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
237	EGF-4	DLL3-17 xI2C -HALB	Биспецифическая молекула - HALB	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITNYFMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQNFQGRVTMTTRDTST NTVYMELSSLRSEDYAVYYCARGGNSAFYSYDMDVWG QGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQSPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYRVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCMQGTYPPTFGQGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC

				GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLPGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKA LVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESA ENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPE RNECFLQHKDDNPNLPRPVRPEVDVMCTAFHDNEETFL KKYLYEIIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAF KAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGD LLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKS HCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDV FLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLKCCAA ADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEY KFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCK HPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCC TESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAA FVEKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
238	EGF- 5/[6]	DLL3- 18 xI2C -HALB	Биспец ифичес кая молеку ла - HALB	QVQLVESGGGAVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVR QAPGKGLEWVAVISHHGSSKYYARSVKGRFTISRDNK NTLYLEMNSLRAEDTAVYYCARDWWELVFDYWGQGLTV TVSSGGGGSGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPA SISCKSSQSLHSDGKTFLYWYLQKPGQPPQLLIYEVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQ GIHLPTFTFGPGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVLPGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIA FAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDK

				SLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECF LQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLY EIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACL LPKLDELRLDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAV ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECA DDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAE VENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMF LYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLKCCAAADPHE CYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCSELFQLG EYKFQNA LLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAK RMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLV NRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
239	EGF- 5/[6]	DLL3- 19 xI2C -HALB	Биспец ифичес кая молеку ла - HALB	QVTLKESGPM LVKPTETLTCTVSGFSLSNSRMGVSW IRQPPGRALEWLAHIFSN DGKSYSTSLKSRLTISKDTS KSQVVL TMTNMDPVD TATYYCARYNYDSSGYYSFFDY WGQGT LVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSDI QMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGYSSPFTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVT VSSGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSL LGGKAAL T LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLPGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVL IAFAQYLQQCPFEDHV KLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE CFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAA CLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAW

				AVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCI AEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLG MFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEKCCAAADP HECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCSELFQGLGEYKFQ NALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPE AKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTES LVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSE KERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE KCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
240	EGF- 5/[6]	DLL3- 20 xI2C -HALB	Биспец ифичес кая молеку ла - HALB	QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLSNARMGVSW LRQPPGKALEWLAHIFSTDEKSYSTSLKSRLTISKDTS KSQVVLMTNMDPVDATATYYCARYYYDSSGYYYSSFFDY WGQGT LVT VSSGGGSGGGGSGGGGSDIQTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQSIRSYLNWYQQKPGKAPKLLIYG ASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSSPFTFGGGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVT VSSGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLPGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVL IAFAQYLQQCPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE CFLQHKDDNPNL PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAA CLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAW AVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLE CADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCI AEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLG MFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEKCCAAADP

				HECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQ NALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPE AKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTES LVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSE KERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE KCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
241	EGF- 5/[6]	DLL3- 21 xI2C -HALB	Биспецифическая молекула - HALB	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSYIHWVR QAPGQGLEWMGIINPSGGSKSYAQKFRGRVTMTTRDTST STVYMELSSLTSED TAVYYCARSMSTVTSDAFDIWGQG TMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQSI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQSY SAPLTFGGGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT AVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTK LTVLPGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFA QYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSL HTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECF LQ HKDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEI ARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCECCQAADKAACLLP KLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVAR LSQRF PKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKY ICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVE NDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLY EYARRHPDYSVVL LRLAKTYETTLEKCCAAADPHECY AKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQ NALL VRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRM PCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNR RPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQ

				IKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKK ADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
242	EGF- 3	DLL3- 4 xFL2Q -HALB	Биспец ифичес кая молеку ла - HALB	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYWGQGLTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERV TLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYDRS PLTFGGGKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLPGGGGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQY LQQCFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHK DDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLS QRFPAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRA DLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEND EMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEY ARRHPDYSVVL LRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFQ LGEYKFQNAL LVR YTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPC AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRP CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
243	EGF- 3	DLL3- 5	Биспец ифичес	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGRTNYYPSLKSRTISIDTSKN

		xF12Q- HALB	кая молекула - HALB	QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGAGFFFDYWGQGLV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLISLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFNSYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLPGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIQFAQY LQQCPFEDHVKLNVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFQHK DDNPNLPRLVRPEVDMCTAFHDNEETFLKKYLYEIR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLKCSLQKFGERAFAKAWAVARLS QRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRA DLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEND EMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY ARRHPDYSVLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFQGLGEYKFQNALLV YTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPC AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRP CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHH
244	EGF- 3	DLL3- 6 xF12Q- HALB	Биспецифическая молекула - HALB	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNLSKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGAGFFFDYWGQGLV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLISLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS

				PLTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLPGGGGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQY LQQCPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHK DDNP NL PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERAFKAWAVARLS QRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRA DLAKY ICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEND EMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY ARRHDPDYSVVL LRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFQ LGEYKFQNAL LVR YTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPC AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRP CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
245	EGF-3	DLL3-7 xF12Q -HALB	Биспецифическая молекула - HALB	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGT TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYDRS PLTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGG

				GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLPGGGGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQY LQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHK DDNPNLPRPVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLS QRFPAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRA DLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEND EMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY ARRHPDYSVVLRLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLV YTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPC AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRP CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHH
246	EGF-3	DLL3-8 x F12Q -HALB	Биспецифическая молекула - HALB	QVQLQEWGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QLSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGLV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLPGGGGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQY

				LQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHK DDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLS QRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRA DLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEND EMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY ARRHDPDYSVVL LRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFQ LGEYKFQNAL LVR YTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMP AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRP CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
247	EGF-3	DLL3-9 xF12Q -HALB	Биспецифическая молекула - HALB	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGAGFFFDYWGQGLTV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTL SLSPGESA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTL SGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLPGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQY LQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHK DDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKL

				DELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLS QRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRA DLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEND EMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY ARRHDPDYSVVLRLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFQQLGEYKFQNALLR YTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPC AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRP CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHH
248	EGF-3	DLL3-10 xF12Q-HALB	Биспецифическая молекула - HALB	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYIFYNGITNYPNLSKSRVTISLDTSKN QFSLKLSSVTAADTAKYYCARIHSGSFSFDYWDQGLTV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSPGERA TLSCRASQSVSRGYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT DIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDTS PITFGQGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFNSYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLPGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQY LQQCPFEDHVKLNVTEFAKTCVADESAENCCKSLHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHK DDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLS QRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRA DLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEND EMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY

				ARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLV YTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPC AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRP CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHH
249	EGF-4	DLL3-13 xF12Q -HALB	Биспецифическая молекула - HALB	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTNYAQNFQGRVTMTRDTST NTVYMELSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDVMTQSPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCMQGTHWPPFTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMN SLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLVTVS SGGGSGGGSGGGSGGGSTVVTQEPSTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLPGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKA LVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLNVNEVTEFAKTCVADESA ENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPE RNECFLQHKDDNPNLPRPVRPEVDVMCTAFHDNEETFL KKYLYEIRRHYPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERA KAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGD LLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKS HCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDV FLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEKCCAA ADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEY KFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCK HPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCC

				TESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAA FVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
250	EGF- 4	DLL3- 14 x F12Q -HALB	Биспец ифичес кая молеку ла - HALB	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHTWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMN SLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLPGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKA LVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLNVNEVTEFAKTCVADESA ENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPE RNECFQLQHKDDNPNLPRLVVRPEVDVMCTAFHDNEETFL KKYLYEIIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKCSLQKFGERA KAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGD LLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECKEPLLEKS HCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDV FLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLKCCAA ADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEY KFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCK HPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCC TESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAA FVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHHH
251	EGF-	DLL3-	Биспец	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYIHWVR

	4	15 xF12Q -HALB	ифичес кая молеку ла - HALB	QAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYGQNFQGRVTMTTRDTST NTVYMELSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGT TVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDVVM TQSPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLAYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCMQGTHWPPTFGQG TKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMN SLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLPGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKA LVLIAFAQYLQQCPFEDHV KLVNEVTEFAKTCVADESA ENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP RNECF LQHKDDNP NLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFL KKYLYE IARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA KAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGD LLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKS HCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDV FLGMFLYEYARRHPDYSVVL LRLAKTYETTL EKCCAA ADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFQ LGEY KFQNAL LVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCK HPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCC TESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAA FVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAA SQAALGLHHHHHH
252	-	DLL3 челов ека	челове к	MVSPRMSGLLSQT VILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFG PGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAESP CALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRD AWPGTFSFI IETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRRL AAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRL

				CRPRSAPSRCGGLRPCAPLEDECEAPLVCRAAGCSPEH GFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSA TTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGF YGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCP PGFQGSNCEKRVDRC SLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCR AGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCA LGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGGLVCACA PGYMGARCEFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYLLP PALGLLVAAGVAGAALLLVHVRRRGHSQDAGSRLLAGT PEPSVHALPDALNNLRTQEGSGDGPSSSV DWNRPEDVD PQGIYVISAPSIYAREVATPLFPPLHTGRAGQRQHLLF PYPSSILSVK
253	-	ECD DLL3 челов ека	челове к	MVSPRMSGLLSQTVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFG PGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAESP CALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRD AWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRRL AAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRL CRPRSAPSRCGGLRPCAPLEDECEAPLVCRAAGCSPEH GFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSA TTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGF YGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCP PGFQGSNCEKRVDRC SLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCR AGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCA LGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGGLVCACA PGYMGARCEFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYL
254	-	N- конц. Hu DLL3	челове к	MVSPRMSGLLSQTVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFG PGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAESP CALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRD AWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRRL AAGGPWARDIQRAGAWELRFSYR
255	-	DSL- домен Hu	челове к	ARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGGLRPCAPLEDE CE

		DLL3		
256	-	EGF-1 Hu DLL3	челове к	APLVCRAGCSPEHGFCEQPGECCRCLEGWTGPLCT
257	-	EGF-2 Hu DLL3	челове к	GPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLRCE
258	-	EGF-3 Hu DLL3	челове к	SGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSN CE
259	-	EGF-4 Hu DLL3	челове к	RVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCE
260	-	EGF-3+4 Hu DLL3	челове к	SGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSN CEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPR CE
261	-	EGF-5 Hu DLL3	челове к	DLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDRCR
262	-	EGF-6 Hu DLL3	челове к	RADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVACAPGYMGARCE
263	-	ECD DLL3 челов ека х ЕрСAM	Искусс твенна я	MVSPRMSGLLSQTVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFG PGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAESP CALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRD AWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRRRL AAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRL CRPRSAPSRGPGGLRPCAPLEDECEAPLVCRAGCSPEH GFCEQPGECCRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSA TTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGF YGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCP PGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCR

				AGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCA LGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACA PGYMGARCEFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYLSG GGGSGAGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYE KAEIKEMGEMHRELNA
264	-	V5 x hu DLL3- DSL x EpCAM	Искусс твенна я	MGWSCIIILFLVATATGVHSGKPIPNPLLGLDSTSGARC EPPAVGTACTRLCRPRSAPSRGPGGLRPCAPLEDECEA PLVCRAGCSPEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVST SSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSET PRSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGLCVGG ADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLC LDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTC VEGGGAHRCSCALGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRC YAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVHPDGASALPAAPP LRPGDPQRYLSGGGSGAGVIAVIVVVVIAIVAGIVVL VISRKKRMAKYEKAEIKEMGEMHRELNA
265	-	V5 x hu DLL3- EGF1 x EpCAM	Искусс твенна я	MGWSCIIILFLVATATGVHSGKPIPNPLLGLDSTSGAPL VCRAGCSPEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSS CLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPR SFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGLCVGGAD PDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLD LGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVE GGGAHRCSCALGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYA HFSGLVCACAPGYMGARCEFPVHPDGASALPAAPPGLR PGDPQRYLSGGGSGAGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVI SRKKRMAKYEKAEIKEMGEMHRELNA
266	-	V5 x hu DLL3- EGF2 x EpCAM	Искусс твенна я	MGWSCIIILFLVATATGVHSGKPIPNPLLGLDSTSGGPG PCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLRCEVSGV TCADGPCFNGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEK RVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEH DLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCRE RADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEF PVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYLSGGGSGAGVIA

				VIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAEIKEMGEMHRELNA
267	-	V5 x hu DLL3- EGF3 x EpCAM	Искус- ственная я	MGWSCIILFLVATATGVHSGKPIPNPLLGLDSTSGSGV TCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEK RVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEH DLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCE RADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEF PVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYLSGGGGSGAGVIA VIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAEIKEMGEMHRELNA
268	-	V5 x hu DLL3- EGF4 x EpCAM	Искус- ственная я	MGWSCIILFLVATATGVHSGKPIPNPLLGLDSTSGRVD RCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLD DCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCE RADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVH PDGASALPAAPPGLRPGDPQRYLSGGGGSGAGVIAVIV VVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAEIKEMGEMHRELNA
269	-	V5 x hu DLL3- EGF5 x EpCAM	Искус- ственная я	MGWSCIILFLVATATGVHSGKPIPNPLLGLDSTSGDLD DCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCE RADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVH PDGASALPAAPPGLRPGDPQRYLSGGGGSGAGVIAVIV VVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAEIKEMGEMHRELNA
270	-	V5 x hu DLL3- EGF6 x EpCAM	Искус- ственная я	MGWSCIILFLVATATGVHSGKPIPNPLLGLDSTSGRAD PCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVH PDGASALPAAPPGLRPGDPQRYLSGGGGSGAGVIAVIV VVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAEIKEMGEMHRELNA
271	-	DLL3 макак а	яванск ий макак	MVSPRMSRLLSQTVILALIFIPQARPAGVFELQIHSFG PGPGPGAPRSPCSARGPCRLFFRVCLKPGLSEEAESP CALGAALSARGPVYTEQPEAPAPDLPLPNGLLQVPFRD AWPGTFSLI IETWREELGDQIGGPAWSLLARVTRRRRL

				AAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCELPVGTACTRL CRPRSAPSRCPGLRPCAPLEDECEAPPVCRAGCSLEH GFCEQPGECRCLEGWTGPLCMVPASTSSCLGLRGPSSA TTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPGSFECTCPRGF YGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCP PGFQGSNCEKRVDRC SLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCR AGFAGPRCEHNLD CAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCA LGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLCVACA PGYMGSRCFEPVHPDGV SALPAAPPGLRPGDPQRYLLP PALGLLLVAAGVAGAALLLVHVRRRGHAQDAGSRLLAGT PEPSVHALPDALNNQRTQEGPGDVPSSSDWNRPEDVD SRGIYVISAPSIYAREA
272	-	ECD DLL3 макак а	яванск ий макак	MVSPRMSRLLSQTVILALIFIPQARPAGVFELQIHSFG PGPGPGAPRSPCSARGPCRLFFRVCLKPGLSEEAESP CALGAALSARGPVYTEQPEAPAPDLPLPNGLLQVPFRD AWPGTFSLI IETWREELGDQIGGPAWSLLARVTRRRRL AAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCELPVGTACTRL CRPRSAPSRCPGLRPCAPLEDECEAPPVCRAGCSLEH GFCEQPGECRCLEGWTGPLCMVPASTSSCLGLRGPSSA TTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPGSFECTCPRGF YGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCP PGFQGSNCEKRVDRC SLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCR AGFAGPRCEHNLD CAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCA LGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLCVACA PGYMGSRCFEPVHPDGV SALPAAPPGLRPGDPQRYL
273	-	N- конц. Ma DLL3	яванск ий макак	MVSPRMSRLLSQTVILALIFIPQARPAGVFELQIHSFG PGPGPGAPRSPCSARGPCRLFFRVCLKPGLSEEAESP CALGAALSARGPVYTEQPEAPAPDLPLPNGLLQVPFRD AWPGTFSLI IETWREELGDQIGGPAWSLLARVTRRRRL AAGGPWARDIQRAGAWELRFSYR
274	-	DSL- домен Ma	яванск ий макак	ARCELPVGTACTRLCRPRSAPSRCPGLRPCAPLEDE CE

		DLL3		
275	-	EGF-1 Ma DLL3	яванск ий макак	APPVCRAGCSLEHGFCEQPGECCRCLEGWTGPLCM
276	-	EGF-2 Ma DLL3	яванск ий макак	GPGPCDGNPCANGGSCSETPGSFECTCPRGFYGLRCE
277	-	EGF-3 Ma DLL3	яванск ий макак	SGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSN CE
278	-	EGF-4 Ma DLL3	яванск ий макак	RVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCE
279	-	EGF-3+4 Ma DLL3	яванск ий макак	SGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSN CEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPR CE
280	-	EGF-5 Ma DLL3	яванск ий макак	NLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDRCR
281	-	EGF-6 Ma DLL3	яванск ий макак	RADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVACAPGYMGSRCR
282	-	ECD Ma DLL3 x EpCAM	Искусс твенна я	MVSPRMSRLLSQTVILALIFIPQARPAGVFELQIHSFG PGPGPGAPRSPCSARGPCRLFFRVCLKPGLSEEAESP CALGAALSARGPVYTEQPEAPAPDLPLPNGLLQVPFRD AWPGTFSLIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVTRRRRL AAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCCLPAVGTACTRL CRPRSAPSRGPGGLRPCAPLEDECEAPPVCRAGCSLEH GFCEQPGECCRCLEGWTGPLCMVPASTSSCLGLRGPSSA TTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPGSFECTCPRGF YGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCP PGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCR

				AGFAGPRCEHNLLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCA LGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVACACA PGYMGSRCEFPVHPDGVSAALPAAPPGLRPGDPQRYLSG GGGSGAGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYE KAEIKEMGEMHRELNA
283	-	DLL1 челов ека	челове к	MGSRCALALAVLSALLCQVWSSGVFELKLQEFVNKKGL LGNRNCCRGAGPPPCACRTFFRVCLKHYQASVSPEPP CTYGSAVTPVLGVDSFSLPDGGGADSAFSNPIRFPFGF TWPGTFSLIIEALHTDSPDDLATENPERLISRATQRH LTVGEEWSQDLHSSGRTDLKYSYRFVCDEHYGEGCSV FCRPRDDAFGHFTCGERGEKVCNPGWKGPYCTEPICLP GCDEQHGFCDKPGECKCRVGWQGRYCDECIRYPGCLHG TCQQPWQCNCQEGWGGGLFCNQDLNYCTHHKPCNGATC TNTGQGSYTCSCRPGYTGATCELGIDECDPSPCKNGGS CTDLENSYSCTCPPGFYKICELSAMTCADGPCFNNGR CSDSPDGGYSCRCVPVGYSGFNCEKKIDYCSSSPCSNGA KCVDLGDAYLCRCQAGFSGRHCDDNVDDCASSPCANGG TCRDGVNDFSCTCPPGYTGRNCSAPVSRCEHAPCHNGA TCHERGHRYVCECARGYGGPNCQFLPELPPGPAVVDL TEKLEGQGGPFPWVAVCAGVILVLMLLGCAAVVVCVR LRLQKHRPPADPCRGETETMNNLANCQREKDISVSIIG ATQIKNTNKKADFHGDHSADKNGFKARYPAVDYNLVQD LKGDDTAVRDAHSKRDTKCQPQGSSEEGKGTPTTLRGG EASERKRPDSGCSTSKDTKYQSVYVISEEKDECVIATE V
284	-	DLL4 челов ека	челове к	MAAASRSASGWALLLLVALWQQRAGSGVFQLQLQEFI NERGVLASGRPCEPGCRTFFRVCLKHFQAVVSPGPCTF GTVSTPVLGTNSFAVRDDSSGGGRNPLQLPFNFTWPGT FSLIIEAWHAPGDDLRLPEALPPDALISKIAIQGSLAVG QNWLLDEQTSTLTRLRYSYRVICSDNYGDNCSRLCKK RNDHFGHYVCQPDGNLSCLPGWTGEYCQQPICLSGCH QNGYCSKPAECLCRPGWQGRLCNECIPHNGCRHGTCST PWQCTCDEGWGGGLFCDQDLNYCTHHS PCKNGATCSNSG

				QRSYTCTCRPGYTGVDCELELSECDSNPCRNGGSKDQ EDGYHCLCPPGYGLHCEHSTLSCADSPCFNGGSCRER NQGANYACECPPNFTGSNCEKKVDRCTSNPCANGGQCL NRGPSRMCRCPGFTGTyceLHVSDCARNPCAHHGGTCH DLNGLMCTCPAGFSGRRCEVRTSIDACASSPCFNRA CYTDLSTDTFVCNCPYGFVGSRCFFVGLPPSFPWVAV SLGVGLAVLLVLLGMVAVAVRQLRLRRPDDGSREAMNN LSDFQKDNLI PAAQLKNTNQQKELEVDCGLDKSNCGKQ QNHTLDYNLAPGPLGRGTMPGKFPHSDKSLGEKAPLRL HSEKPECRISAICSPRDSMYQSVCLISEERNECVIATE V
285	-	Линке р 1	Искусс твенна я	GGGG
286	-	Линке р 2	Искусс твенна я	GGGGS
287	-	Линке р 3	Искусс твенна я	GGGGQ
288	-	Линке р 4	Искусс твенна я	SGGGGS
289	-	Линке р 5	Искусс твенна я	PGGGGS
290	-	Линке р 6	Искусс твенна я	PGGDGS
291	-	Динке р 7	Искусс твенна я	GGGGSGGGS
292	-	Линке	Искусс	GGGGSGGGGS

		р 8	твенна я	
293		Линке р 9	Искусс твенна я	GGGSGGGSGGGGS
294	-	Гекса -His	Искусс твенна я	NNNNNN
295	-	Ab156	Искусс твенна я	RDWDFDVFGGGTPVGG
296	-	линей ный FcRn BP	Искусс твенна я	QRFVTGHFGGLXPANG
297	-	линей ный FcRn BP-Y	Искусс твенна я	QRFVTGHFGGLYPANG
298	-	линей ный FcRn BP-H	Искусс твенна я	QRFVTGHFGGLHPANG
299		коров ый FcRn BP-H	Искусс твенна я	TGHFGGLHP
300		ЦИКЛИ чески й FcRn BP-H	Искусс твенна я	QRFCTGHFGGLHPCNG
301	-	HALB	челове	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCPFED

			К	HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLRLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAE EGKKLVAASQAALGL
302	-	HALB вариант 1	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLRLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAGTFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAAMDDFAAFVEKCKADDKETCFAE EGKKLVAASQAALGL
303	-	HALB вариант 1	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCT

		нт 2	я	VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNCSELFELQGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETCFAE EGPKLVAASQAALGL
304	-	HALB вариант 3	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCPFED HVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNCSELFELQGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALDVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETCFAE EGPHLVAASKAALGL
305	-	HALB вариант 4	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCPFED HVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR

				LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALGVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAE EGPKLVAASQAALGL
306	-	HALB вариант 5	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFQHKDDNP NLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALDVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAE EGPKLVAASQAALGL
307	-	HALB вариант 6	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFQHKDDNP NLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP

				ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAE EGPHLVAASQAALGL
308	-	HALB вариант 7	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAE EGPHLVAASKAALGL
309	-	HALB вариант 8	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGK

				ASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLRLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNCSELFQGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAE EGPKLVAASKAALGL
310	-	HALB вариант 9	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLRLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNCSELFQGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALDVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAE EGPKLVAASKAALGL
311	-	HALB вариант 10	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEF

				AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQONLIKQNCSELFQELGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAE EGKKLVAASQAALGL
312	-	HALB вариант 11	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECF LQHKDDNP NLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQONLIKQNCSELFQELGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAGTFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAAMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAE EGKKLVAASQAALGL
313	-	HALB вариант 12	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECF LQHKDDNP NLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE

				NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQONLIKQNCSELFQGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAE EGPKLVAASQAALGL
314	-	HALB вариант 13	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFT ECCCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQONLIKQNCSELFQGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSA LDVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAE EGPHLVAASKAALGL
315	-	HALB вариант 14	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFT ECCCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS

				LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNCSELFELGELYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALGVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAE EGPKLVAASQAALGL
316	-	HALB вариант 15	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNCSELFELGELYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALDVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAE EGPKLVAASQAALGL
317	-	HALB вариант 16	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS

				VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQONLIKQNCSELFQGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAE EGPHLVAASQAALGL
318	-	HALB вариант 17	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRF PKAEF AEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQONLIKQNCSELFQGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAE EGPHLVAASKAALGL
319	-	HALB вариант 18	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRF PKAEF AEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL

				VEEPQNLIKQNCSELFQGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAE EGPKLVAASKAALGL
320	-	HALB вариант 19	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNCSELFQGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALDVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAE EGPKLVAASKAALGL
321	-	HALB вариант 20	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQAPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNCSELFQGEYKFQNALLVRYTKKVPQV

				STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAE EGKKLVAASQAALGL
322	-	HALB вариант 21	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQAPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECF LQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAGTFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAAMDDFAAFVEKCKADDKETCFAE EGKKLVAASQAALGL
323	-	HALB вариант 22	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQAPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECF LQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEF AEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVV

				LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKCKADDKETCFAE EGPKLVAAASQAALGL
324	-	HALB вариант 23	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQAPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQONLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSA LDVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKCKADDKETCFAE EGPHLVAAASKAALGL
325	-	HALB вариант 24	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQAPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQONLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSA LGVD

				ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAE EGPKLVAASQAALGL
326	-	HALB вариант 25	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQAPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNC ELFQ LGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALDVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKCKADDKETCFAE EGPKLVAASQAALGL
327	-	HALB вариант 26	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQAPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNC ELFQ LGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALDVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL

				VKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKCCCKADDKETCFAE EGPHLVAASQAALGL
328	-	HALB вариант 27	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQAPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNC ELFQ LGEYKFQNAL LVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMD DFAAFVEKCCCKADDKETCFAE EGPHLVAASKAALGL
329	-	HALB вариант 28	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQAPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNC ELFQ LGEYKFQNAL LVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKCCCKADDKETCFAE

				EGPKLVAASKAALGL
330	-	HALB вариант 29	Искусственная	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQAPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS VVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL VEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALDVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVEL VKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAE EGPKLVAASKAALGL
331	-	HC Cross body 1	Искусственная	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
332	-	LC Cross body 1	Искусственная	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYITLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

				WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
333	-	HC Cross body 2	Искусс твенна я	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNF GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVPEPKSSDKTHTCPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
334	-	LC Cross body 2	Искусс твенна я	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTP EQWKSHRSYSQCQVTHEGSTVEKTVAPTECSEPKSSDKT HTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
335	-	Гетер о-Fc- связы вающие й Fc	Искусс твенна я	DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
336	-	Гетер о-Fc- партн ер Fc	Искусс твенна я	DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
337	-	Maxi-	Искусс	EPKSSDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI

		body 1 целев ой Fc	твенна я	SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
338	-	Maxi- body 1 CD3 Fc	Искусс твенна я	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP CEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFF LYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
339	-	Maxi- body 2 целев ой Fc	Искусс твенна я	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
340	-	Maxi- body 2 CD3 Fc	Искусс твенна я	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFF LYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
341	-	Моно- Fc	Искусс твенна я	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVTTLPSPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

342	-	CDR- L1 F6A	Искусс твенна я	GSSTGAVTSGYYPN
343		CDR- L2 F6A	Искусс твенна я	GTKFLAP
344		CDR- L3 F6A	Искусс твенна я	ALWYSNRWV
345		CDR- H1 F6A	Искусс твенна я	IYAMN
346		CDR- H2 F6A	Искусс твенна я	RIRSKYNNYATYYADSVKS
347		CDR- H3 F6A	Искусс твенна я	HGNFGNSYVSFFAY
348		VH F6A	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAY WGQGTLLTVSS
349		VL F6A	Искусс твенна я	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
350		VH-VL из F6A	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
351		CDR-	Искусс	GSSTGAVTSGYYPN

		L1 H2C	твенна я	
352		CDR- L2 H2C	Искусс твенна я	GTKFLAP
353		CDR- L3 H2C	Искусс твенна я	ALWYSNRWV
354		CDR- H1 H2C	Искусс твенна я	KYAMN
355		CDR- H2 H2C	Искусс твенна я	RIRSKYNNYATYYADSVKD
356		CDR- H3 H2C	Искусс твенна я	HGNFGNSYISYWAY
357		VH H2C	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSS
358		VL H2C	Искусс твенна я	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
359		VH-VL из H2C	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
360		CDR- L1	Искусс твенна	GSSTGAVTSGYYPN

		H1E	я	
361		CDR- L2 H1E	Искусс твенна я	GTKFLAP
362		CDR- L3 H1E	Искусс твенна я	ALWYSNRWV
363		CDR- H1 H1E	Искусс твенна я	SYAMN
364		CDR- H2 H1E	Искусс твенна я	RIRSKYNNYATYYADSVKG
365		CDR- H3 H1E	Искусс твенна я	HGNFGNSYLSFWAY
366		VH H1E	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAY WGQGTLVTVSS
367		VL H1E	Искусс твенна я	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWV QOKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
368		VH-VL H1E	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQOKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
369		CDR- L1 G4H	Искусс твенна я	GSSTGAVTSGYYPN

370		CDR- L2 G4H	Искусс твенна я	GTKFLAP
371		CDR- L3 G4H	Искусс твенна я	ALWYSNRWV
372		CDR- H1 G4H	Искусс твенна я	RYAMN
373		CDR- H2 G4H	Искусс твенна я	RIRSKYNNYATYYADSVKG
374		CDR- H3 G4H	Искусс твенна я	HGNFGNSYLSYFAY
375		VH G4H	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAY WGQGTLVTVSS
376		VL G4H	Искусс твенна я	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
377		VH-VL G4H	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
378		CDR- L1 A2J	Искусс твенна я	RSSTGAVTSGYYPN
379		CDR-	Искусс	ATDMRPS

		L2 A2J	твенна я	
380		CDR- L3 A2J	Искусс твенна я	ALWYSNRWV
381		CDR- H1 A2J	Искусс твенна я	VYAMN
382		CDR- H2 A2J	Искусс твенна я	RIRSKYNNYATYYADSVKK
383		CDR- H3 A2J	Искусс твенна я	HGNFGNSYLSWWAY
384		VH A2J	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKKRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAY WGQGTLVTVSS
385		VL A2J	Искусс твенна я	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWV QQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFVGGGTKLTVL
386		VH-VL A2J	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKKRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLI GATDMRPSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCALWYSNRWVFVGGGTKLTVL
387		CDR- L1 E1L	Искусс твенна я	GSSTGAVTSGYYPN
388		CDR- L2	Искусс твенна	GTKFLAP

		E1L	я	
389		CDR- L3 E1L	Искусс твенна я	ALWYSNRWV
390		CDR- H1 E1L	Искусс твенна я	KYAMN
391		CDR- H2 E1L	Искусс твенна я	RIRSKYNNYATYYADSVKS
392		CDR- H3 E1L	Искусс твенна я	HGNFGNSYTSYYAY
393		VH E1L	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAY WGQGTLVTVSS
394		VL E1L	Искусс твенна я	QTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
395		VH-VL E1L	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
396		CDR- L1 E2M	Искусс твенна я	RSSTGAVTSGYYPN
397		CDR- L2 E2M	Искусс твенна я	ATDMRPS

398		CDR- L3 E2M	Искусс твенна я	ALWYSNRWV
399		CDR- H1 E2M	Искусс твенна я	GYAMN
400		CDR- H2 E2M	Искусс твенна я	RIRSKYNNYATYYADSVKE
401		CDR- H3 E2M	Искусс твенна я	HRNFGNSYLSWFAY
402		VH E2M	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKERFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAY WGQGTLLTVSS
403		VL E2M	Искусс твенна я	QTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWV QQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
404		VH-VL E2M	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKERFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLV SPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLI GATDMRPSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
405		CDR- L1 F70	Искусс твенна я	GSSTGAVTSGYYPN
406		CDR- L2 F70	Искусс твенна я	GTKFLAP
407		CDR-	Искусс	ALWYSNRWV

		L3 F7O	твенна я	
408		CDR- H1 F7O	Искусс твенна я	VYAMN
409		CDR- H2 F7O	Искусс твенна я	RIRSKYNNYATYYADSVKK
410		CDR- H3 F7O	Искусс твенна я	HGNFGNSYISWWAY
411		VH F7O	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKKRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAY WGQGTLLTVSS
412		VL F7O	Искусс твенна я	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
413		VH-VL F7O	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKKRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
414		CDR- L1 F12Q	Искусс твенна я	GSSTGAVTSGNYPN
415		CDR- L2 F12Q	Искусс твенна я	GTKFLAP
416		CDR- L3	Искусс твенна	VLWYSNRWV

		F12Q	я	
417		CDR- H1 F12Q	Искусс твенна я	SYAMN
418		CDR- H2 F12Q	Искусс твенна я	RIRSKYNNYATYYADSVKG
419		CDR- H3 F12Q	Искусс твенна я	HGNFGNSYVSWWAY
420		VH F12Q	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAY WGQGTLLTVSS
421		VL F12Q	Искусс твенна я	QTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
422		VH-VL F12Q	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
423		CDR- L1 I2C	Искусс твенна я	GSSTGAVTSGNYPN
424		CDR- L2 I2C	Искусс твенна я	GTKFLAP
425		CDR- L3 I2C	Искусс твенна я	VLWYSNRWV

426		CDR- H1 I2C	Искусс твенна я	KYAMN
427		CDR- H2 I2C	Искусс твенна я	RIRSKYN NYATYYADSVKD
428		CDR- H3 I2C	Искусс твенна я	HGNFGNSYISYWAY
429		VH I2C	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDD SKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSS
430		VL I2C	Искусс твенна я	QTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
431		VH-VL I2C	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDD SKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
432		VH F12q	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTAYLQMN SLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAY WGQGTLVTVSS
433		VL F12q	Искусс твенна я	QTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
434		VH-VL F12q	Искусс твенна я	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTAYLQMN SLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAY

				WGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
435		DLL3- 4-001 (G44C)	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKCLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYWGQGTLLV TVSS
436		DLL3- 4-001 (G234 C)	VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQ QRPQGAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT SRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIK
437		DLL3- 4-001 (G44C - G243C)	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKCLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYWGQGTLLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERV TLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGCGTKLEIK
438		DLL3- 4-001 (CC) xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKCLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYWGQGTLLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERV TLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGG SGGGGSQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYCVLWYSNRWVFGGGTKLT

				VL
439		DLL3- 14 - D55E	VH- CDR2	IINPSEGSTSYAQKFQG
440		DLL3- 14 - G56A	VH- CDR2	IINPSDASTSYAQKFQG
441		DLL3- 14 - D171E	VL- CDR1	RSSQSLVYREGNTYLS
442		DLL3- 14 - G172A	VL- CDR1	RSSQSLVYRDANTYLS
443		DLL3- 14 - N173Q	VL- CDR1	RSSQSLVYRDGQTYLS
444		DLL3- 14 - T174A	VL- CDR1	RSSQSLVYRDGNAYLS
445		DLL3- 14 - L43Q	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSS
446		DLL3- 14 - D55E	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSEGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSS
447		DLL3- 14 - G56A	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDASTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSS
448		DLL3- 14 -	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSEGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST

		L43Q- D55E		NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSS
449		DLL3- 14 - L43Q- G56A	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWR QAPGQGLEWMGIINPSDASTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVS
450		DLL3- 14 - G44C	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWR QAPGLCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSS
451		DLL3- 14 - L43Q- G44C	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWR QAPGQCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSS
452		DLL3- 14 - G44C- D55E	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWR QAPGLCLEWMGIINPSEGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSS
453		DLL3- 14 - G44C- G56A	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWR QAPGLCLEWMGIINPSDASTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSS
454		DLL3- 14 - L43Q- G44C- D55E	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWR QAPGQCLEWMGIINPSEGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSS
455		DLL3- 14 - L43Q- G44C- G56A	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWR QAPGQCLEWMGIINPSDASTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSS

456		DLL3- 14 - D171E	VL	DVVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYREGNTYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDF TLKISRVEAEDVGVIYCMQGTWHPPTFGQGTKVEIK
457		DLL3- 14 - G172A	VL	DVVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYRDANTYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDF TLKISRVEAEDVGVIYCMQGTWHPPTFGQGTKVEIK
458		DLL3- 14 - N173Q	VL	DVVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYRDGQTYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDF TLKISRVEAEDVGVIYCMQGTWHPPTFGQGTKVEIK
459		DLL3- 14 - T174A	VL	DVVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYRDGNAYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDF TLKISRVEAEDVGVIYCMQGTWHPPTFGQGTKVEIK
460		DLL3- 14 - G208S	VL	DVVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDF TLKISRVEAEDVGVIYCMQGTWHPPTFGQGTKVEIK
461		DLL3- 14 - D171E - G208S	VL	DVVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYREGNTYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDF TLKISRVEAEDVGVIYCMQGTWHPPTFGQGTKVEIK
462		DLL3- 14 G172A - G208S	VL	DVVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYRDANTYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDF TLKISRVEAEDVGVIYCMQGTWHPPTFGQGTKVEIK
463		DLL3- 14 - Q243C	VL	DVVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDF TLKISRVEAEDVGVIYCMQGTWHPPTFGCGTKVEIK
464		DLL3- 14 - D171E - Q243C	VL	DVVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYREGNTYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDF TLKISRVEAEDVGVIYCMQGTWHPPTFGCGTKVEIK

465		DLL3- 14 - G172A - Q243C	VL	DVVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYRDANTYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDF TLKISRVEAEDVGYYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIK
466		DLL3- 14 - N173Q Q243C	VL	DVVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYRDGQTYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDF TLKISRVEAEDVGYYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIK
467		DLL3- 14 - T174A - Q243C	VL	DVVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYRDGNAYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDF TLKISRVEAEDVGYYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIK
468		DLL3- 14 - G208S - Q243C	VL	DVVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYRDGNNTYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGYYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIK
469		DLL3- 14 - D171E - G208S - Q243C	VL	DVVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYREGNTYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGYYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIK
470		DLL3- 14 - G172A - G208S - Q243C	VL	DVVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYRDANTYL SWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGYYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIK

471		DLL3- 14 - 001	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYREGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHTWPPTFGQGTKVEIK
472		DLL3- 14 - 002	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDANTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHTWPPTFGQGTKVEIK
473		DLL3- 14 - 003	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGQTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHTWPPTFGQGTKVEIK
474		DLL3- 14 - 004	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNAYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHTWPPTFGQGTKVEIK
475		DLL3- 14 - 005	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL

				IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIK
476		DLL3- 14 - 006	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIK
477		DLL3- 14 - 007	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSEGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIK
478		DLL3- 14 - 008	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDASTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIK
479		DLL3- 14 - 009	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIK
480		DLL3- 14 - 010	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSEGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG

				QGT TVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYREGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGT HWPPTFGQGTKVEIK
481		DLL3- 14 - 011	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWR QAPGQGLEWMGIINPSDASTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGT TVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDANTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGT HWPPTFGQGTKVEIK
482		DLL3- 14 - 012 (CC)	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWR QAPGLCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGT TVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGT HWPPTFGCGTKVEIK
483		DLL3- 14 - 013	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWR QAPGLCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGT TVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYREGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGT HWPPTFGCGTKVEIK
484		DLL3- 14 - 014	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWR QAPGLCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGT TVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDANTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGT HWPPTFGCGTKVEIK
485		DLL3-	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWR

		14 - 015		QAPGLCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVT TVSSGGGGSGGGSGGGGSDVVM TQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGQTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQ GTHWPPTFGCGTKVEIK
486		DLL3- 14 - 016	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVT TVSSGGGGSGGGSGGGGSDVVM TQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNAYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQ GTHWPPTFGCGTKVEIK
487		DLL3- 14 - 017	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVT TVSSGGGGSGGGSGGGGSDVVM TQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQ GTHWPPTFGCGTKVEIK
488		DLL3- 14 - 018	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGQCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVT TVSSGGGGSGGGSGGGGSDVVM TQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQ GTHWPPTFGCGTKVEIK
489		DLL3- 14 - 019	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLCLEWMGIINPSEGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVT TVSSGGGGSGGGSGGGGSDVVM TQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV

				YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIK
490		DLL3- 14 - 020	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLCLEWMGIINPSDASTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDТАVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIK
491		DLL3- 14 - 021	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGQCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDТАVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIK
492		DLL3- 14 - 022	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGQCLEWMGIINPSEGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDТАVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYREGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIK
493		DLL3- 14 - 023	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGQCLEWMGIINPSDASTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDТАVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDANTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIK
494		DLL3- 14 - 001	Биспец ифичес кая	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDТАVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG

		xI2C	молекула	QGT TVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYREGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
495		DLL3- 14 - 002 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGT TVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDANTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
496		DLL3- 14 - 003 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGT TVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGQTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVS NWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWV

				ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
497		DLL3- 14 - 004 xI2C	Биспец ифичес кая молеку ла	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNAYLSWFQQRPQGSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
498		DLL3- 14 - 005 xI2C	Биспец ифичес кая молеку ла	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNAYLSWFQQRPQGSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW

				VFGGGTKLTVL
499		DLL3- 14 - 006 xI2C	Биспец ифичес кая молеку ла	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
500		DLL3- 14 - 007 xI2C	Биспец ифичес кая молеку ла	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSEGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
501		DLL3- 14 - 008 xI2C	Биспец ифичес кая молеку	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLGLEWMGIINPSDASTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT

			ла	LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
502		DLL3- 14 - 009 xI2C	Биспец ифичес кая молеку ла	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWR QAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
503		DLL3- 14 - 010 xI2C	Биспец ифичес кая молеку ла	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWR QAPGQGLEWMGIINPSEGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYREGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN

				NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
504		DLL3- 14 - 011 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGQGLEWMGIINPSDASTSYAQKFQGRVTMTTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDANTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
505		DLL3- 14 - 012 (CC) xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL

506		DLL3- 14 - 013 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYREGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
507		DLL3- 14 - 014 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDANTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
508		DLL3- 14 - 015 xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGQTYLSWFQQRPGQSPRRL

				IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
509		DLL3- 14 - 016 xI2C	Биспец ифичес кая молеку ла	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWR QAPGLCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGT TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVM TQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNAYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
510		DLL3- 14 - 017 xI2C	Биспец ифичес кая молеку ла	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWR QAPGLCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGT TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVM TQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGN TYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTS

				SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
511		DLL3- 14 - 018 xI2C	Биспец ифичес кая молеку ла	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGQCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDТАVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTТVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSНWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDТАVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTЛVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
512		DLL3- 14 - 019 xI2C	Биспец ифичес кая молеку ла	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLCLEWMGIINPSEGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDТАVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTТVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSНWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDТАVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTЛVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
513		DLL3-	Биспец	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR

		14 - 020 xI2C	ифичес кая молеку ла	QAPGLCLEWMGIINPSDASTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDТАVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTТVTVSSGGGSGGGSGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSНWQSGVPDRFSGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDТАVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGSGGGSGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
514		DLL3- 14 - 021 xI2C	Биспец ифичес кая молеку ла	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYMHWR QAPGQCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDТАVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTТVTVSSGGGSGGGSGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSНWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDТАVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGSGGGSGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
515		DLL3- 14 - 022 xI2C	Биспец ифичес кая молеку ла	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYMHWR QAPGQCLEWMGIINPSEGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDТАVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTТVTVSSGGGSGGGSGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYREGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSНWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV

				YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVTS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
516		DLL3- 14 - 023 xI2C	Биспец ифичес кая молеку ла	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGQCLEWMGIINPSDASTSYAQKFQGRVTMTTRDTST NTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDANTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVTS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
517		DLL3- 4 xI2C -scFc	Биспец ифичес кая молеку ла HLE	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERV TLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS

				GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKT HTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
518		DLL3- 4 xI2C - scFc_ delGK	Биспец ифичес кая молеку ла HLE	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYWGQGLTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERV TLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYDRS PLTFGGGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF

				FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
519		DLL3- 4-001 (CC) xI2C -scFc	Биспец ифичес кая молеку ла HLE	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKCLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYWGQGLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLISLSPGERV TLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYDRS PLTFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLGGGGDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD

				KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
520		DLL3- 4-001 (CC) xI2C -scFc _delG K	Биспецифическая молекула HLE	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKCLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYWGGQTLV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERV TLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGG SGGGGSQTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPQVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPQVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
521		DLL3- 6 xI2C -scFc	Биспецифическая молекула HLE	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGFFFDYWGGQTLV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS

				PLTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPVETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVETC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
522		DLL3- 6 xI2C - scFc_ delGK	Биспец ифичес кая молеку ла HLE	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGLTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYDRS PLTFGGGKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT

				VLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CFSVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
523		DLL3- 6-001 (CC) xI2C -scFc	Биспец ифичес кая молеку ла HLE	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKCLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLISLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKT

				HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
524		DLL3- 6-001 (CC) xI2C - scFc_ delGK	Биспец ифичес кая молеку ла HLE	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIR QPPGKCLEWIGYIYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGVAGFFFDYWGQGLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLISLSPGERA TLSCRASQSVNKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRS PLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGG SGGGGSQTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYR CVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
525		DLL3-	Биспец	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTNYYMHWVR

		14 xI2C -scFc	и фи чес кая молекула HLE	QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDТАVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTТVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMТQТPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPQGQSPRRL IYKVSНWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVG V YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDТАVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTЛVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGTТVVTQEPSЛTVSPGGTVTЛTC GSSTGAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTЛSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKЛTVLGGGGDKHTCPCPCAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPЕVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVЛTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKЛTVDKSRWQQGNVFSCSVMHЕALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSDKHTCPCPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPЕVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVЛTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SF FLYSKЛTVDKSRWQQGNVFSCSVMHЕALHNHYTQKSLS LSPGK
526		DLL3-14 xI2C -scFc_ delGK	Биспеци и фи чес кая молекула HLE	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWR QAPGLGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSEDТАVYYCARGGNSAFYSYYDMDVWG QGTТVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMТQТPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPQGQSPRRL IYKVSНWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVG V YYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG

				LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
527		DLL3- 14 - 012 (CC) xI2C -scFc	Биспец ифичес кая молеку ла HLE	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYDMDVWG QGT TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPPTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW

				VFGGGTKLTVLGGGGDKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG SGGGGSDKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
528		DLL3- 14 - 012 (CC) xI2C- scFc_ delGK	Биспец ифичес кая молеку ла HLE	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVR QAPGLCLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVTMTRDTST NTVYMDLSSLRSED TAVYYCARGGNSAFYSYDMDVWG QGT TVTVSSGGGGSGGGSGGGSDVMTQTPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYRDGNTYLSWFQQRPGQSPRRL IYKVSNWQSGVPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQGT HWPPTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVS SGGGSGGGSGGGSGGGSTVVTQEPSTVSPGGTVTLTC GSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH

				NHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFKNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
529		DLL3-6-001 (CC)	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIRQPPGKCLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGAGFFFDYWGQGTLVTVSS
530		DLL3-6-001 (CC)	VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVNKNYLAWYQOKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKVEIK
531		DLL3-6-001 (CC)	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIRQPPGKCLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGAGFFFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVNKNYLAWYQOKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKVEIK
532		DLL3-6-001 (CC) xI2C	Биспецифическая молекула	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGASISSFYWSWIRQPPGKCLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARIAGAGFFFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVNKNYLAWYQOKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS

				GNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VL
533		Fc- моном ep-1 +c/-g		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
534		Fc- моном ep-2 +c/- g/ delGK		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
535		Fc- моном ep-3 -c/+g		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
536		Fc- моном ep-4 - c/+g/ delGK		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
537		Fc- моном ep-5 -c/-g		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

538		Fc- MOHOM ep-6 -c/- g/ delGK		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP
539		Fc- MOHOM ep-7 +c/+g		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY NSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
540		Fc- MOHOM ep-8 +c/+g / delGK		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY NSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP
541		scFc- 1		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
542		scFc- 2		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY

				GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKHTCPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
543		scFc- 3		DKHTCPCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKHTCPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
544		scFc- 4		DKHTCPCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKHTCPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT

				VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
545		scFc- 5		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
546		scFc- 6		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG SGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
547		scFc- 7		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY NSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK

		p (G ₄ S) ₇		
553		Линке p (G ₄ S) ₈		GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG GS
554		DLL3- 22	Биспец ифичес кая молеку ла	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSISSYYWTWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDTSKS QFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVRGFFFDYWGQGLV TVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERA TLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRAT GIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGTS PLTFGGGTKVEIKRSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA VYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVT SGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Заявляется:

1. Способ лечения DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, содержащего аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 437 и 431, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе, составляющей от 3 мг до 200 мг, раз в две недели.
2. Способ по п. 1, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе, составляющей от 3 мг до 100, от 10 мг до 150 мг, от 30 мг до 200 мг, от 30 мг до 100 мг, от 50 мг до 150 мг, от 70 мг до 120 мг, от 90 мг до 120 мг или от 100 мг до 200 мг, раз в две недели.
3. Способ по п. 1, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе, составляющей 3 мг, 10 мг, 30 мг или 100 мг, раз в две недели.
4. Способ по любому из пп. 1-3, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в день 1 и день 15 из 28-суточного цикла.
5. Способ лечения DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, содержащего аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 437 и 431, где указанное средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии со следующим графиком: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг, в день 1, б) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 8 и с) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где вторая и последующие дозы являются одинаковыми и превышают первую дозу.
6. Способ по п. 5, где вторая и последующие дозы в по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере 5 раз, по меньшей мере 10 раз, по меньшей мере 20 раз, по меньшей мере 30 раз, по меньшей мере 40 раз, по меньшей мере 50 раз, по меньшей мере 60 раз, по меньшей мере 70 раз, по меньшей мере 80 раз, по меньшей мере 90 раз, по меньшей мере 100 раз, по меньшей мере 120 раз, по меньшей мере 150 раз или по меньшей мере 200 раз превышают первую дозу.
7. Способ по п. 5 или п. 6, где первая доза составляет от 0,5 мг до 8 мг, от 0,5 мг до 6 мг, от 0,5 мг до 4 мг, от 0,5 мг до 2 мг или 1 мг; и

где вторая доза или последующие дозы составляют от 3 мг до 100 мг, от 10 мг до 150 мг, от 30 мг до 200 мг, от 30 мг до 100 мг, от 50 мг до 150 мг, от 70 мг до 120 мг, от 90 мг до 120 мг или от 100 мг до 200 мг.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

8. Способ по любому из пп. 5-7, где первая доза составляет 1 мг, каждая из второй дозы и последующих доз составляет 3 мг, 10 мг, 30 мг или 100 мг.

9. Способ лечения DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, содержащего аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 437 и 431, где указанное средство на основе антитела к DLL3 вводят согласно одному из следующих двух графиков:

график I: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг, в день 1, б) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг, в день 4, с) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 8 и d) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, и третья и последующие дозы являются одинаковыми и превышают вторую дозу; или

график II: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг, в день 1, б) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг, в день 8, с) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 15 и с) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 29 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, и третья доза и последующие дозы являются одинаковыми и превышают вторую дозу.

10. Способ по п. 9, где первая доза из каждого графика составляет от 0,5 мг до 8 мг, от 0,5 мг до 6 мг, от 0,5 мг до 4 мг, от 0,5 мг до 2 мг или 1 мг;

вторая доза из каждого графика составляет от 3 мг до 10 мг, от 10 мг до 80 мг, от 10 мг до 60 мг, от 20 мг до 80 мг, от 20 мг до 60 мг, от 25 мг до 50 мг, от 30 мг до 80 мг, от 40 мг до 60 мг, 25 мг или 50 мг; и

третья доза и последующие дозы из каждого графика составляют от 3 мг до 100 мг, от 10 мг до 150 мг, от 30 мг до 200 мг, от 30 мг до 100 мг, от 50 мг до 150 мг, от 70 мг до 120 мг, от 90 мг до 120 мг, от 100 мг до 200 мг или 100 мг.

11. Способ по п. 9, где вторая доза в 20-90 раз, 20-70 раз или 25-50 раз превышает первую дозу, и где третья и последующие дозы в 2-10 раз превышают вторую дозу.

12. Способ лечения DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, содержащего аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 437 и 431, где указанное средство

на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии со следующим графиком: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг, в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг, в день 4, с) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг, в день 8, d) четвертая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 15 и е) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 29 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, третья доза превышает вторую дозу, и четвертая доза и последующие дозы являются одинаковыми и превышают третью дозу.

13. Способ по п. 12, где первая доза составляет от 0,5 мг до 8 мг, от 0,5 мг до 6 мг, от 0,5 мг до 4 мг, от 0,5 мг до 2 мг или 1 мг;

вторая доза составляет от 3 мг до 10 мг, от 10 мг до 80 мг, от 10 мг до 60 мг, от 20 мг до 80 мг, от 20 мг до 60 мг, от 20 мг до 40 мг или 25 мг;

третья доза составляет от 3 мг до 10 мг, от 10 мг до 80 мг, от 10 мг до 60 мг, от 20 мг до 80 мг, от 20 мг до 60 мг, от 30 мг до 80 мг, от 30 мг до 60 мг, от 40 мг до 80 мг, от 40 мг до 60 мг или 50 мг; и

четвертая доза и последующие дозы составляют от 3 мг до 100 мг, от 10 мг до 150 мг, от 30 мг до 200 мг, от 30 мг до 100 мг, от 50 мг до 150 мг, от 70 мг до 120 мг, от 90 мг до 120 мг, от 100 мг до 200 мг или 100 мг.

14. Способ по п. 12, где вторая доза в 5-30 раз, 20-70 раз или 25-50 раз превышает первую дозу, третья доза в 0,5-3 раза превышает вторую дозу, и четвертая доза и последующие дозы в 2-4 раза превышают третью дозу.

15. Способ по любому из пп. 1-14, где средство на основе антитела к DLL3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 438 или 520.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в 28-суточном цикле, и при этом способ дополнительно предусматривает введение субъекту солевого раствора, противовоспалительного средства, тоцилизумаба или этанерцепта в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3.

17. Способ по п. 16, где субъекту вводят один литр солевого раствора посредством IV инфузии после подготовительной дозы и доз поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3.

18. Способ по п. 16, где противовоспалительное средство представляет собой кортикостероид или ацетаминофен.

19. Способ по п. 18, где кортикостероид представляет собой дексаметазон.

20. Способ по п. 16, п. 18 или п. 19, где противовоспалительное средство или тоцилизумаб вводят субъекту до подготовительной дозы и доз поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3.
21. Способ по п. 20, где кортикостероид вводят субъекту за 6-16 часов до подготовительной дозы и доз поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3.
22. Способ по п. 20, где ацетаминофен или тоцилизумаб вводят субъекту за один час до подготовительной дозы и доз поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3.
23. Способ по п. 16, где этанерцепт вводят за 36-60 часов до подготовительной дозы и доз поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3, за исключением дозы поэтапного увеличения в день 4.
24. Способ по п. 23, где этанерцепт вводят за 2 дня до подготовительной дозы и доз поэтапного увеличения средства на основе антитела к DLL3, за исключением дозы поэтапного увеличения в день 4.
25. Способ лечения DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, содержащего аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 437 и 431, где указанное средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии со следующим графиком: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг, в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 4, c) третья доза (целевая доза), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 8 и d) одна или несколько последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 15 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, и третья и последующие дозы являются одинаковыми, и они являются одинаковыми со второй дозой.
26. Способ по п. 25, где первая доза составляет от 0,5 мг до 8 мг, от 0,5 мг до 6 мг, от 0,5 мг до 4 мг, от 0,5 мг до 2 мг или 1 мг, каждая из второй, третьей дозы и последующих доз составляет от 3 мг до 100 мг, от 10 мг до 150 мг, от 30 мг до 200 мг, от 30 мг до 100 мг, от 50 мг до 150 мг, от 70 мг до 120 мг, от 90 мг до 120 мг, от 100 мг до 200 мг или 100 мг.
27. Способ лечения DLL3-положительного рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, содержащего аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 437 и 431, где указанное средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии со следующим графиком: а) первая доза (подготовительная доза), составляющая от 0,5 мг до 10 мг, в день 1, b) вторая доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 100 мг, в день 4, c) третья доза (доза поэтапного увеличения), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 8, d) четвертая доза (целевая доза), составляющая от 3 мг до 200 мг, в день 15 и e) одна или несколько

последующих доз (целевая доза), составляющих от 3 мг до 200 мг, начиная с дня 29 и раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, третья доза превышает вторую дозу, и четвертая доза и последующие дозы являются одинаковыми, и они являются одинаковыми с третьей дозой.

28. Способ по п. 27, где первая доза составляет от 0,5 мг до 8 мг, от 0,5 мг до 6 мг, от 0,5 мг до 4 мг, от 0,5 мг до 2 мг или 1 мг, вторая доза составляет от 3 мг до 10 мг, от 10 мг до 80 мг, от 10 мг до 60 мг, от 20 мг до 80 мг, от 20 мг до 60 мг, от 20 мг до 40 мг, 25 мг или 50 мг, и каждая из третьей, четвертой и последующих доз составляет от 3 мг до 100 мг, от 10 мг до 150 мг, от 30 мг до 200 мг, от 30 мг до 100 мг, от 50 мг до 150 мг, от 70 мг до 120 мг, от 90 мг до 120 мг, от 100 мг до 200 мг или 100 мг.

29. Способ по любому из пп. 25-28, где средство на основе антитела к DLL3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 438 или 520.

30. Способ по любому из пп. 25-29, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в 28-суточном цикле, и при этом способ дополнительно предусматривает введение субъекту солевого раствора, ацетаминофена, дексаметазона, тоцилизумаба или этанерцепта в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3.

31. Способ по п. 25 или п. 26, где солевой раствор, ацетаминофен, дексаметазон или тоцилизумаб вводят субъекту в день 1 и день 4 или в день 1, день 4 и день 8 первого цикла введения средства на основе антитела к DLL3.

32. Способ по п. 25 или п. 26, где этанерцепт вводят субъекту за два дня до дня 1 и за два дня до дня 8 или за 2 дня до дня 1 первого цикла введения средства на основе антитела к DLL3.

33. Способ по п. 27 или п. 28, где солевой раствор, ацетаминофен, дексаметазон или тоцилизумаб вводят субъекту в день 1, день 4 и день 8 или в день 1, день 4, день 8 и день 15 первого цикла введения средства на основе антитела к DLL3.

34. Способ по п. 27 или п. 28, где этанерцепт вводят субъекту за два дня до дня 1, дня 8 и дня 15 или за два дня до дня 1 и дня 8 первого цикла введения средства на основе антитела к DLL3.

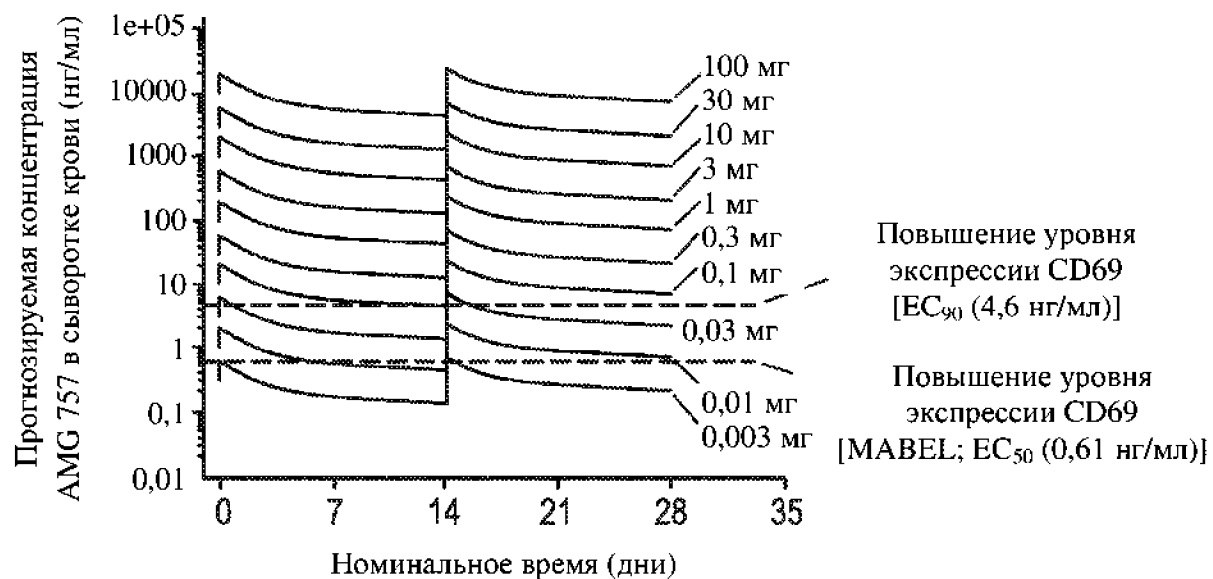
35. Способ по любому из пп. 1-34, где способ дополнительно предусматривает введение кортикостероида до введения средства на основе антитела к DLL3 в первом цикле.

36. Способ по п. 35, где кортикостероид представляет собой дексаметазон, вводимый посредством IV инфузии.

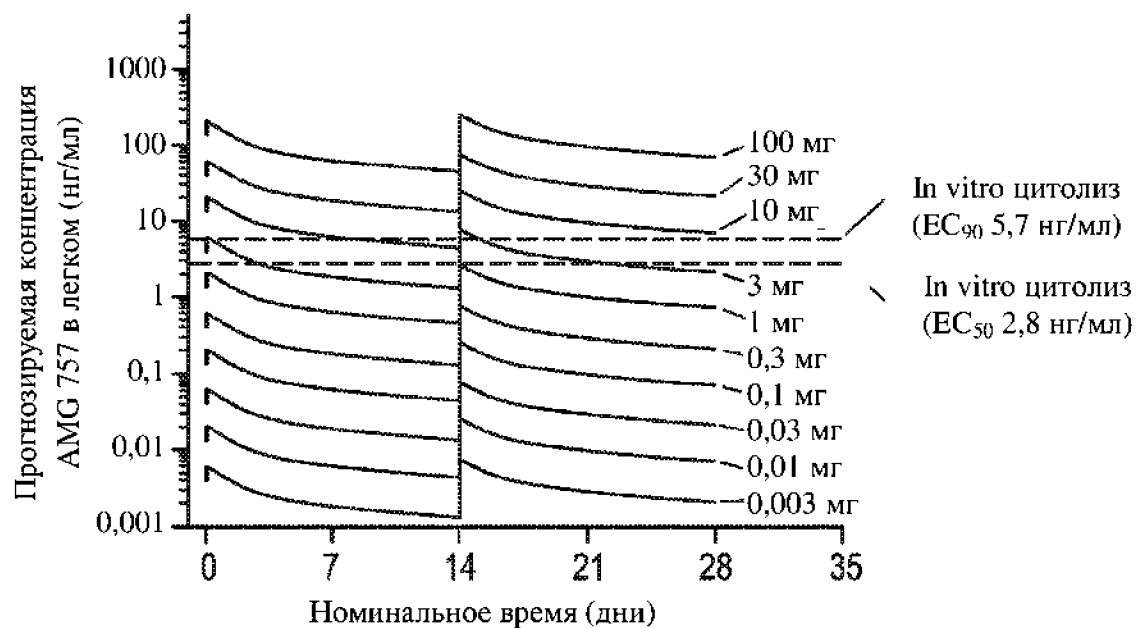
37. Способ по любому из пп. 1-36, где рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого (SCLC).

38. Способ по любому из пп. 1-37, где рак представляет собой рецидивирующий/рефрактерный SCLC (RR SCLC) или диссеминированный патологический SCLC (ED SCLC).
39. Способ по любому из пп. 1-38, где средство на основе антитела к DLL3 вводят посредством IV инфузии.
40. Способ по любому из пп. 1-39, где субъектом является человек.

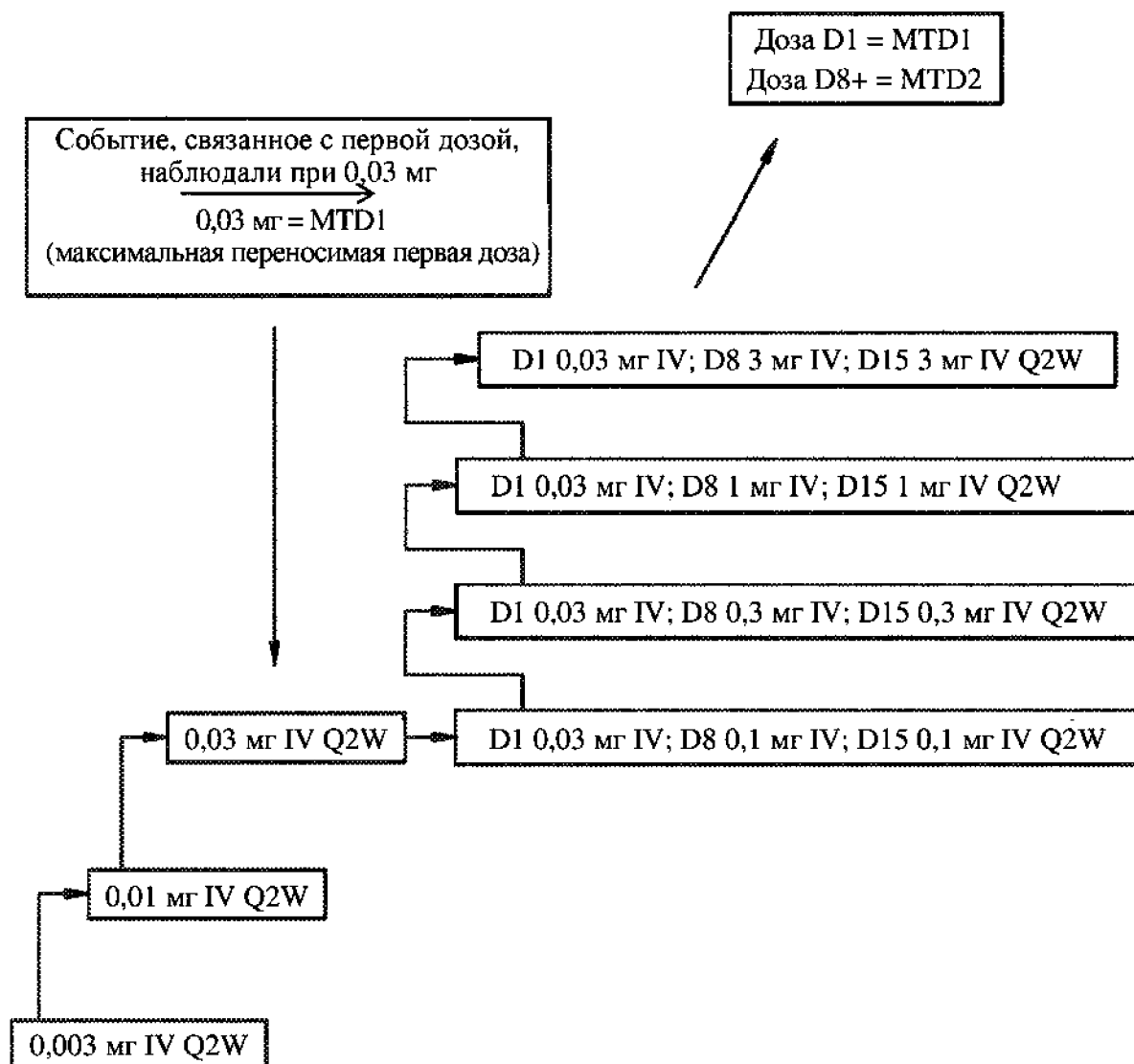
Фиг. 1

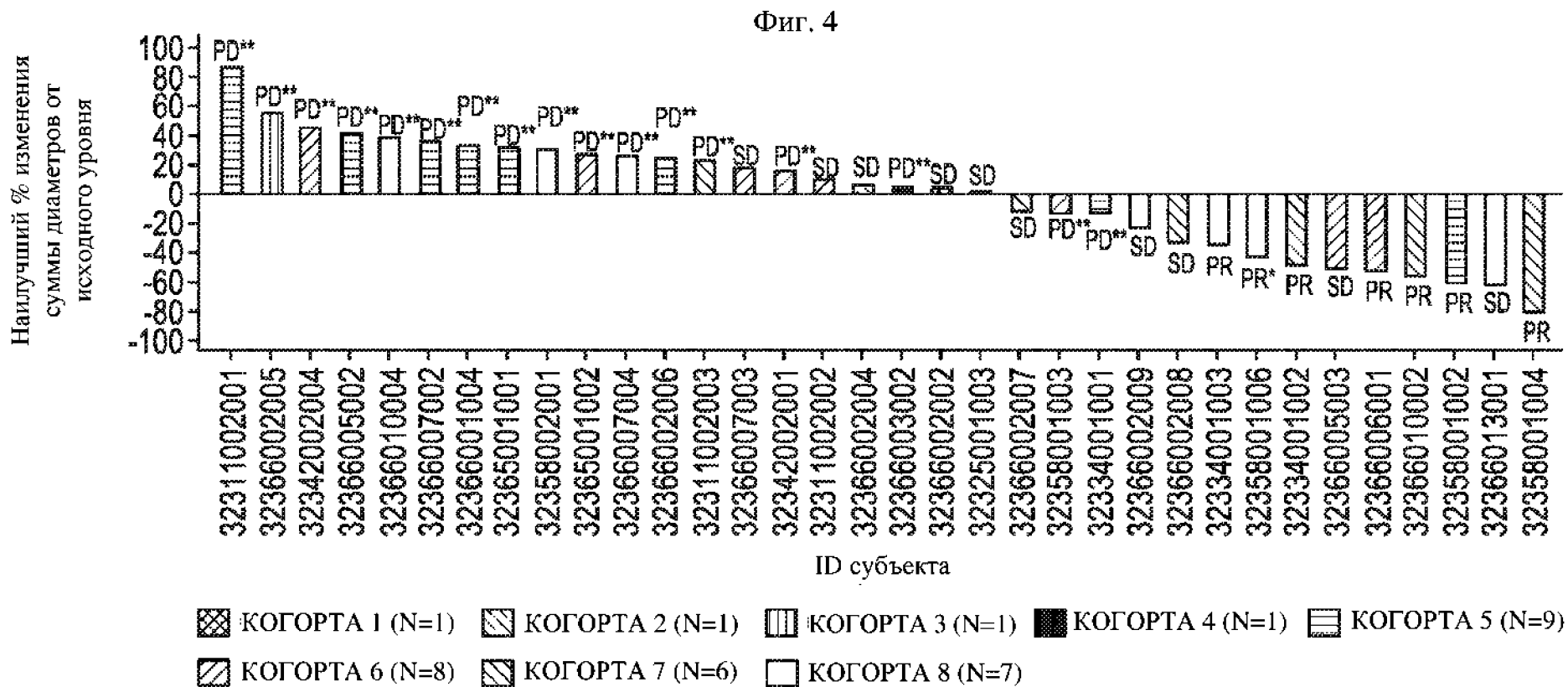


Фиг. 2



Фиг. 3





Популяция для анализа безопасности включает всех субъектов, которые получили по меньшей мере одну дозу AMG 757.

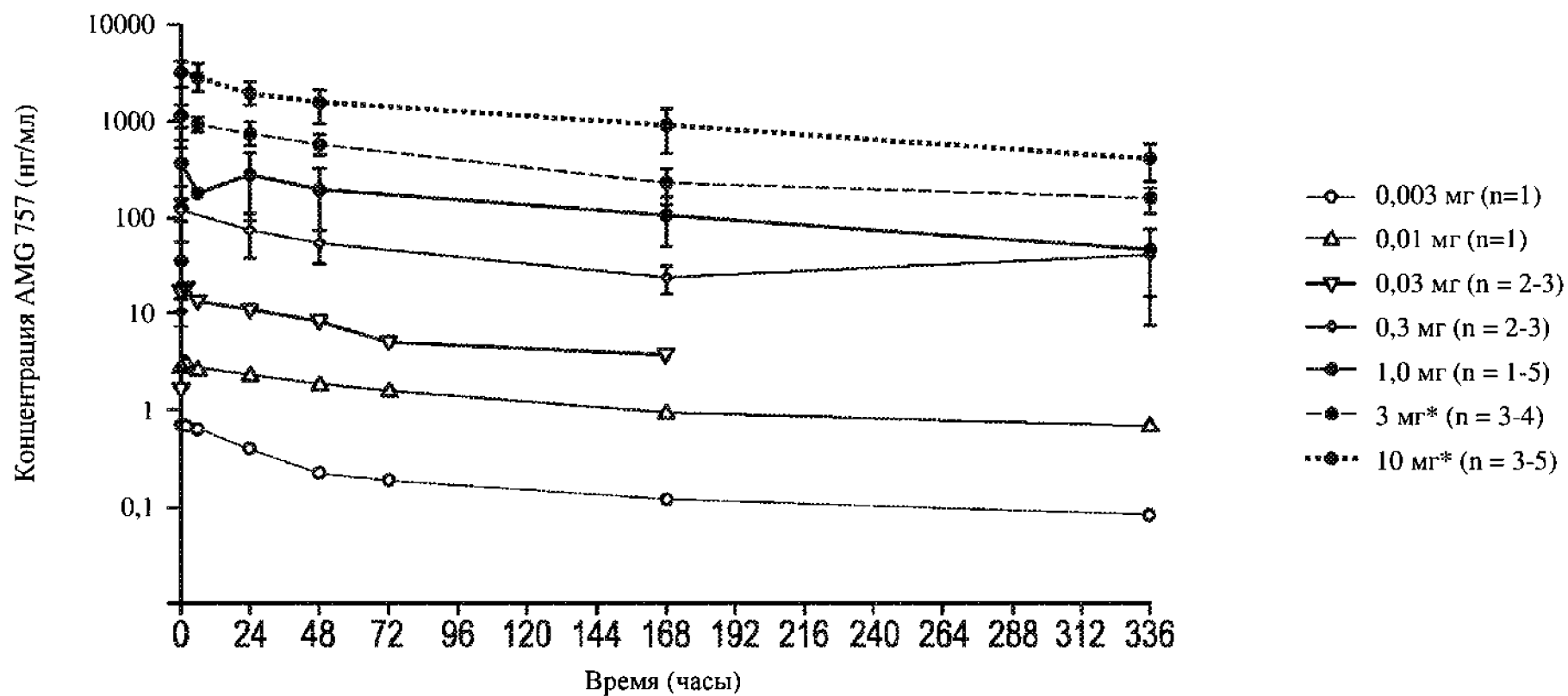
N = число субъектов с оцениваемой оценкой после исходного уровня.

PR* указывает на то, что PR не подтвержден.

PD** классифицирует субъектов, у которых имеется PD на сканограмме после исходного уровня и которые выбыли из исследования без дополнительной подтверждающей сканограммы.

Фиг. 5

Профили зависимости средней (+SD) концентрации AMG 757 в равновесном состоянии в сыворотке крови от времени



Фиг. 6

	Когорта 1 0,003 мг IV Q2S (N=1) n (%)	Когорта 2 0,01 мг IV Q2S (N=1) n (%)	Когорта 3 0,003 мг IV Q2S (N=1) n (%)	Когорта 4 0,1 мг IV Q2S (N=1) n (%)	Когорта 5 0,3 мг IV Q2S (N=12) n (%)	Когорта 6 1 мг IV Q2S (N=8) n (%)	Когорта 7 1-3 мг IV Q2S (N=7) n (%)	Когорта 8 1-10 мг IV Q2S (N=10) n (%)	Когорта 9 1-30 мг IV Q2S (N=7) n (%)	Все субъекты (N=48) n(%)
Наилучший общий ответ ^a -n(%)										
Подтвержденный общий ответ (CR)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Подтвержденный частичный ответ (PR)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(8,3)	1(12,5)	3(42,9)	2(20,0)	0(0,0)	7(14,6)
Стабилизация заболевания (SD)	1(100,0)	1(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(8,3)	3(37,5)	2(28,6)	2(20,0)	2(28,6)	12(25,0)
Прогрессирование заболевания (PD)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Не оцениваемые (NE)	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	1(100,0)	8(66,7)	4(50,0)	1(14,3)	4(40,0)	4(57,1)	23(47,9)
Неподтвержденное PD ^b	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	1(100,0)	7(58,3)	4(50,0)	1(14,3)	4(40,0)	3(42,9)	21(43,8)
Не выполнено	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	2(16,7)	0(0,0)	1(14,3)	2(20,0)	1(14,3)	6(12,5)
Частота объективного ответа (ORR) A*-n (%)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(8,3)	1(12,5)	3(42,9)	2(20,0)	0(0,0)	7(14,6)
95% CI ^d ORR	(0,0, 97,5)	(0,0, 97,5)	(0,0, 97,5)	(0,0, 97,5)	(0,2, 38,5)	(0,3, 52,7)	(9,9, 81,6)	(2,5, 55,6)	(0,0, 41,0)	(6,1, 27,8)
Наилучший неподтвержденный ^c общий ответ-n(%)										
Неподтвержденный общий ответ (CR)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Неподтвержденный частичный ответ (PR)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(8,3)	1(12,5)	3(42,9)	3(30,0)	1(14,3)	9(18,8)
Стабилизация заболевания (SD)	1(100,0)		0(0,0)	0(0,0)	1(8,3)	3(37,5)	2(28,6)	1(10,0)	1(14,3)	10(20,8)
Прогрессирование заболевания (PD)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Не оцениваемые (NE)	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	1(100,0)	8(66,7)	4(50,0)	1(14,3)	4(40,0)	4(57,1)	23(47,9)
Неподтвержденное PD ^b	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	1(100,0)	7(58,3)	4(50,0)	1(14,3)	4(40,0)	3(42,9)	21(43,8)
Не выполнено	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	2(16,7)	0(0,0)	1(14,3)	2(20,0)	1(14,3)	6(12,5)
Частота неподтвержденного ^c объективного ответа (ORR) A*-n (%)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(8,3)	1(12,5)	3(42,9)	3(30,0)	1(14,3)	9(18,8)
95% CI ^d ORR	(0,0, 97,5)	(0,0, 97,5)	(0,0, 97,5)	(0,0, 97,5)	(0,2, 38,5)	(0,3, 52,7)	(9,9, 81,6)	(6,7, 65,2)	(0,4, 57,9)	(8,9, 32,6)