(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113454123 A
(43)申请公布日 2021.09.28

(21)申请号 202080015060.4

(22)申请日 2020.01.16

(30)优先权数据
62/794,064 2019.01.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.08.18

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CA2020/050042 2020.01.16

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/146946 EN 2020.07.23

(71)申请人 大学保健网
地址 加拿大安大略

(72)发明人 R·布洛克斯 J·M·玛森 M·R·布雷

(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
代理人 张小勇

(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
C12P 21/08(2006.01)

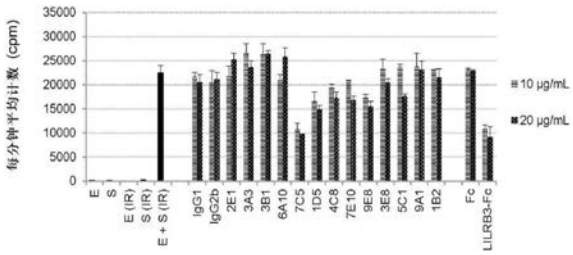
权利要求书3页 说明书30页
序列表43页 附图6页

(54)发明名称

LILRB3结合分子及其用途

(57)摘要

本发明提供新型的抗LILRB3抗体、包含此类抗体的药物组合物、以及使用此类抗体和药物组合物治疗诸如癌症、自身免疫疾病或过敏性炎症等疾病的治疗方法。本发明还可用于调节破骨细胞分化。



CN 113454123 A

1.一种抗体,其特征在于,包括:

a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的轻链可变区;

b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的轻链可变区;

c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的轻链可变区;

d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:8的轻链可变区;

e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:9的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:10的轻链可变区;

f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:11的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:12的轻链可变区;

g)包含氨基酸序列SEQ ID NO:13的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:14的轻链可变区;

8)包含氨基酸序列SEQ ID NO:15的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:16的轻链可变区;

h)包含氨基酸序列SEQ ID NO:17的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:18的轻链可变区;

i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:19的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:20的轻链可变区;

j)包含氨基酸序列SEQ ID NO:21的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:22的轻链可变区;

k)包含氨基酸序列SEQ ID NO:23的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:24的轻链可变区;

l)包含氨基酸序列SEQ ID NO:25的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:26的轻链可变区;

2.一种抗体,其特征在于,包括:

a)包含SEQ ID NO:27的vhCDR1、包含SEQ ID NO:28的vhCDR2、包含SEQ ID NO:29的vhCDR3、包含SEQ ID NO:30的vlCDR1、包含SEQ ID NO:31的vlCDR2,和包含SEQ ID NO:32的vlCDR3;

b)包含SEQ ID NO:33的vhCDR1、包含SEQ ID NO:34的vhCDR2、包含SEQ ID NO:35的vhCDR3、包含SEQ ID NO:36的vlCDR1、包含SEQ ID NO:37的vlCDR2,和包含SEQ ID NO:38的vlCDR3;

c)包含SEQ ID NO:39的vhCDR1、包含SEQ ID NO:40的vhCDR2、包含SEQ ID NO:41的vhCDR3、包含SEQ ID NO:42的vlCDR1、包含SEQ ID NO:43的vlCDR2,和包含SEQ ID NO:44的vlCDR3;

d)包含SEQ ID NO:45的vhCDR1、包含SEQ ID NO:46的vhCDR2、包含SEQ ID NO:47的vhCDR3、包含SEQ ID NO:48的vlCDR1、包含SEQ ID NO:49的vlCDR2,和包含SEQ ID NO:50的

vlCDR3；

e)包含SEQ ID NO:51的vhCDR1、包含SEQ ID NO:52的vhCDR2、包含SEQ ID NO:53的vhCDR3、包含SEQ ID NO:54的vlCDR1、包含SEQ ID NO:55的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:56的vlCDR3；

f)包含SEQ ID NO:57的vhCDR1、包含SEQ ID NO:58的vhCDR2、包含SEQ ID NO:59的vhCDR3、包含SEQ ID NO:60的vlCDR1、包含SEQ ID NO:61的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:62的vlCDR3；

g)包含SEQ ID NO:63的vhCDR1、包含SEQ ID NO:64的vhCDR2、包含SEQ ID NO:65的vhCDR3、包含SEQ ID NO:66的vlCDR1、包含SEQ ID NO:67的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:68的vlCDR3；

h)包含SEQ ID NO:69的vhCDR1、包含SEQ ID NO:70的vhCDR2、包含SEQ ID NO:71的vhCDR3、包含SEQ ID NO:72的vlCDR1、包含SEQ ID NO:73的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:74的vlCDR3；

i)包含SEQ ID NO:75的vhCDR1、包含SEQ ID NO:76的vhCDR2、包含SEQ ID NO:77的vhCDR3、包含SEQ ID NO:78的vlCDR1、包含SEQ ID NO:79的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:80的vlCDR3；

j)包含SEQ ID NO:81的vhCDR1、包含SEQ ID NO:82的vhCDR2、包含SEQ ID NO:83的vhCDR3、包含SEQ ID NO:84的vlCDR1、包含SEQ ID NO:85的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:86的vlCDR3；

k)包含SEQ ID NO:87的vhCDR1、包含SEQ ID NO:88的vhCDR2、包含SEQ ID NO:89的vhCDR3、包含SEQ ID NO:80的vlCDR1、包含SEQ ID NO:81的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:82的vlCDR3；

l)包含SEQ ID NO:93的vhCDR1、包含SEQ ID NO:94的vhCDR2、包含SEQ ID NO:95的vhCDR3、包含SEQ ID NO:96的vlCDR1、包含SEQ ID NO:97的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:98的vlCDR3；

m)包含SEQ ID NO:99的vhCDR1、包含SEQ ID NO:100的vhCDR2、包含SEQ ID NO:101的vhCDR3、包含SEQ ID NO:102的vlCDR1、包含SEQ ID NO:103的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:104的vlCDR3；

3.根据前述权利要求中任一项所述的抗体，其特征在于：所述抗体结合人LILRB3。

4.根据前述权利要求中任一项所述的抗体，其特征在于：所述抗体包含具有与人IgG至少90％相同的氨基酸序列的恒定区。

5.根据权利要求4所述的抗体，其特征在于：所述人IgG选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4组成的组。

6.根据权利要求5所述的抗体，其特征在于：所述IgG是IgG1。

7.根据权利要求5所述的抗体，其特征在于：所述IgG是IgG2。

8.一种编码根据前述权利要求中任一项所述的抗体的核酸组合物。

9.一种表达载体组合物，其特征在于：包含根据权利要求8所述的核酸组合物，其中所述第一核酸包含在第一表达载体中并且所述第二核酸包含在第二表达载体中。

10.一种表达载体组合物，其特征在于：包含根据权利要求8所述的核酸组合物，其中所

述第一核酸和所述第二核酸包含在单一表达载体中。

11.一种宿主细胞,其特征在于:包含根据权利要求9或权利要求10所述的表达载体组合物。

12.一种制备抗体的方法,其特征在于:包含在抗体表达的条件下培养权利要求11所述的宿主细胞,并回收该抗体。

13.一种组合物,其特征在于:包含根据权利要求1-7中任一项所述的抗体和药学上可接受的载体或稀释剂。

14.一种调节受试者免疫反应的方法,其特征在于:该方法包括向受试者施用有效量的根据权利要求1-7中任一项所述的抗体或根据权利要求13所述的组合物。

15.一种治疗受试者癌症的方法,其特征在于:包括向受试者施用有效量的根据权利要求1-7中任一项所述的抗体或根据权利要求13所述的组合物。

16.根据权利要求15所述的方法,其特征在于:所述癌症上调LILRB3。

17.根据权利要求15或权利要求16所述的方法,其特征在于:所述受试者在造血癌细胞上具有高水平的LILRB3。

18.根据权利要求15-17中任一项所述的方法,其特征在于:所述癌症是白血病。

19.根据权利要求15-17中任一项所述的方法,其特征在于:所述癌症是骨髓瘤。

20.根据权利要求15-19中任一项的方法,其特征在于:所述抗体与一种或多种附加治疗剂组合以治疗癌症。

21.根据权利要求20所述的方法,其特征在于:所述附加治疗剂是其他免疫检查点抑制剂。

22.根据权利要求21所述的方法,其特征在于:所述其他免疫检查点抑制剂选自由伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、阿维撸单抗、杜鲁伐单抗和阿替利珠单抗组成的组。

23.一种治疗受试者自身免疫疾病的方法,其特征在于:包括向受试者施用有效量的根据权利要求1-7中任一项所述的抗体或根据权利要求13所述的组合物。

24.根据权利要求23所述的方法,其特征在于:所述抗体与一种或多种附加治疗剂组合以治疗自身免疫疾病。

25.一种治疗受试者过敏性炎症的方法,其特征在于:包括向受试者施用有效量的根据权利要求1-7任一项所述的抗体或根据权利要求13所述的组合物。

26.根据权利要求25所述的方法,其特征在于:所述抗体与一种或多种附加治疗剂组合以治疗过敏性炎症。

27.一种调节受试者破骨细胞分化的方法,其特征在于:包括向受试者施用有效量的根据权利要求1-7中任一项所述的抗体或根据权利要求13所述的组合物。

28.根据权利要求27所述的方法,其特征在于:将所述抗体与一种或多种附加治疗剂组合以调节破骨细胞的分化。

LILRB3结合分子及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年1月18日提交的美国临时申请第62/794064号的优先权，出于所有目的将其全部内容明确并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含以ASCII格式以电子方式提交的序列表，并通过引用将其全部内容并入本申请。该ASCII副本创建于2020年1月15日，命名为011506-5022_ST25.txt，大小为72KB。

技术领域

[0005] 本公开内容涉及与LILRB3(例如人LILRB3(hLILRB3))特异性结合的抗体，以及包含其此类LILRB3结合抗体的药物组合物。本发明还涵盖了使用本发明的抗体检测人LILRB3或调节人LILRB3活性以治疗各种疾病，包括炎症性疾病、自身免疫疾病和癌症的方法。

[0006] 发明的背景技术

[0007] 人类白细胞Ig样受体(LILR)家族属于配对受体超家族，其具有根据其胞质尾区是否存在基于酪氨酸的信号基序而传递刺激或抑制信号的潜力。人LILR由五个刺激受体(

[0008] LILRA1-5)、六个抑制受体(LILRB1-6)和两个假基因组成。LILR在各种细胞上表达，如淋巴和骨髓细胞，表达模式因受体而异。多态性和拷贝数变异有助于人类内部的多样性。一般来说，LILR活性可导致先天性和适应性免疫功能的上调或下调，并对不同细胞类型产生一系列影响。最近的研究发现，几个LILRB家族成员由癌细胞，特别是造血癌细胞表达，可能支持癌症的发展和复发，以及癌症干细胞的活性。

[0009] 人LILRB3(也称为CD85A、ILT5、LIR3或HL9)包含4个细胞外免疫球蛋白结构域、一个跨膜结构域和4个基于细胞质免疫受体酪氨酸的抑制基序(ITIM)。据报道，LILRB3在单核细胞、单核细胞衍生的破骨细胞、粒细胞、树突细胞、破骨细胞和祖肥大细胞上表达。LILRB3的配体尚未确定，对LILRB3的功能知之甚少。总的来说，这些发现表明，用于调节来自LILRB3的信号传导的药剂的开发将对涉及免疫系统失调的疾病大有裨益，包括炎症性疾病、自身免疫性疾病和癌症。

发明内容

[0010] 一方面，本发明涉及新型抗LILRB3抗体。在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的轻链可变区。在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的轻链可变区。在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的轻链可变区。在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:8的轻链可变区。在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:9的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:10的轻链可变区。在一些实施例中，抗LILRB3抗体包

括包含氨基酸序列SEQ ID NO:11的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:12的轻链可变区。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:13的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:14的轻链可变区。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:15的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:16的轻链可变区。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:17的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:18的轻链可变区。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:19的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:20的轻链可变区。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:21的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:22的轻链可变区。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:23的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:24的轻链可变区。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:25的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:26的轻链可变区。

[0011] 在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:27的vhCDR1、包含SEQ ID NO:28的vhCDR2、包含SEQ ID NO:29的vhCDR3、包含SEQ ID NO:30的vlCDR1、包含SEQ ID NO:31的vlCDR2,和包含SEQ ID NO:32的vlCDR3。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:33的vhCDR1、包含SEQ ID NO:34的vhCDR2、包含SEQ ID NO:35的vhCDR3、包含SEQ ID NO:36的vlCDR1、包含SEQ ID NO:37的vlCDR2,和包含SEQ ID NO:38的vlCDR3。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:39的vhCDR1、包含SEQ ID NO:40的vhCDR2、包含SEQ ID NO:41的vhCDR3、包含SEQ ID NO:42的vlCDR1、包含SEQ ID NO:43的vlCDR2,和包含SEQ ID NO:44的vlCDR3。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:45的vhCDR1、包含SEQ ID NO:46的vhCDR2、包含SEQ ID NO:47的vhCDR3、包含SEQ ID NO:48的vlCDR1、包含SEQ ID NO:49的vlCDR2,和包含SEQ ID NO:50的vlCDR3。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:51的vhCDR1、包含SEQ ID NO:52的vhCDR2、包含SEQ ID NO:53的vhCDR3、包含SEQ ID NO:54的vlCDR1、包含SEQ ID NO:55的vlCDR2,和包含SEQ ID NO:56的vlCDR3。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:57的vhCDR1、包含SEQ ID NO:58的vhCDR2、包含SEQ ID NO:59的vhCDR3、包含SEQ ID NO:60的vlCDR1、包含SEQ ID NO:61的vlCDR2,和包含SEQ ID NO:62的vlCDR3。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:63的vhCDR1、包含SEQ ID NO:64的vhCDR2、包含SEQ ID NO:65的vhCDR3、包含SEQ ID NO:66的vlCDR1、包含SEQ ID NO:67的vlCDR2,和包含SEQ ID NO:68的vlCDR3。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:69的vhCDR1、包含SEQ ID NO:70的vhCDR2、包含SEQ ID NO:71的vhCDR3、包含SEQ ID NO:72的vlCDR1、包含SEQ ID NO:73的vlCDR2,和包含SEQ ID NO:74的vlCDR3。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:75的vhCDR1、包含SEQ ID NO:76的vhCDR2、包含SEQ ID NO:77的vhCDR3、包含SEQ ID NO:78的vlCDR1、包含SEQ ID NO:79的vlCDR2,和包含SEQ ID NO:80的vlCDR3。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:81的vhCDR1、包含SEQ ID NO:82的vhCDR2、包含SEQ ID NO:83的vhCDR3、包含SEQ ID NO:84的vlCDR1、包含SEQ ID NO:85的vlCDR2,和包含SEQ ID NO:86的vlCDR3。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:87的vhCDR1、包含SEQ ID NO:88的vhCDR2、包含SEQ ID NO:89的vhCDR3、包含SEQ ID NO:90的vlCDR1、包含SEQ ID NO:91的vlCDR2,和包含SEQ ID NO:92的vlCDR3。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含

SEQ ID NO:93的vhCDR1、包含SEQ ID NO:94的vhCDR2、包含SEQ ID NO:95的vhCDR3、包含SEQ ID NO:96的vlCDR1、包含SEQ ID NO:97的vlCDR2,和包含SEQ ID NO:98的vlCDR3。在一些实施例中,抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:99的vhCDR1、包含SEQ ID NO:100的vhCDR2、包含SEQ ID NO:101的vhCDR3、包含SEQ ID NO:102的vlCDR1、包含SEQ ID NO:103的vlCDR2,和包含SEQ ID NO:104的vlCDR3。

[0012] 在一些实施例中,本文所述的抗LILRB3抗体结合人LILRB3。

[0013] 在另一方面,本发明涉及编码本文所述的任何一种抗LILRB3抗体的核酸组合物。

[0014] 本发明的另一方面涉及一种表达载体组合物,其包括本文所述的任何一种核酸组合物。在一些实施例中,第一核酸包含在第一表达载体中并且第二核酸包含在第二表达载体中。在一些其他实施例中,第一核酸和第二核酸包含在单个的表达载体中。

[0015] 本发明的另一方面涉及一种宿主细胞,其包括本文所述的任何一种表达载体。还提供了制备抗LILRB3抗体的方法,该方法包括在表达抗体的条件下培养宿主细胞,并回收抗体。

[0016] 在另一方面,本发明涉及一种组合物,其包含本文所述的任何一种抗LILRB3抗体和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0017] 还描述了在受试者中调节免疫应答的方法,并且该方法包括向受试者施用有效量的本文所述的任何一种抗LILRB3抗体或本文所述的任何一种组合物。在一些实施例中,该方法包括向受试者施用有效量的用作LILRB3拮抗剂的抗LILRB3抗体或其药物组合物。在一些实施例中,该方法包括向受试者施用有效量的用作LILRB3激动剂的抗LILRB3抗体或其药物组合物。

[0018] 另一方面,本发明涉及治疗受试者癌症的方法,该方法包括向受试者施用有效量的本文所述的抗LILRB3抗体或本文所述的任何一种组合物。在一些实施例中,与相应的非癌组织相比,待治疗的癌症上调LILRB3。在一些实施例中,待治疗的受试者在造血细胞上表达高水平的LILRB3。待治疗的癌症可以是任何癌症。在一些实施例中,抗LILRB3抗体与一种或多种附加治疗剂组合使用以治疗癌症。在一些实施例中,此类抗癌治疗剂是其他免疫检查点抑制剂,例如伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、阿维撸单抗(Avelumab)、杜鲁伐单抗(Durvalumab)和阿替利珠单抗(Atezolizumab)。

[0019] 在另一方面,本发明涉及治疗受试者自身免疫疾病的方法,该方法包括向受试者施用有效量的本文所述的任何一种抗LILRB3抗体,或本文所述的任何一种组合物。

[0020] 在另一方面,本发明涉及治疗受试者自身免疫疾病的方法,该方法包括向受试者施用有效量的本文所述的抗LILRB3抗体,或本文所述的任何一种组合物。

[0021] 在另一方面,本发明涉及治疗受试者过敏性炎症的方法,该方法包括向受试者施用有效量的本文所述的任何一种抗LILRB3抗体,或本文所述的任何一种组合物。

[0022] 在另一方面,本发明涉及调节破骨细胞分化的方法,并且该方法包括向受试者施用有效量的本文所述的任何一种抗LILRB3抗体,或本文所述的任何一种组合物。

附图说明

[0023] 当与附图一起阅读时,可以从以下详细描述中最好地理解本发明。附图中包含以下图:

[0024] 图1A和图1B显示了使用流式细胞技术在各种造血亚群上的LILBR3表面表达。

[0025] 图2显示了LILRB3抗体或LILRB3-Fc蛋白对在初级混合淋巴细胞反应(MLR)中T细胞反应性的影响。

[0026] 图3显示了在与LILRB3 7C5抗体温育后,PBMC响应T细胞刺激而调节活化标志物表面表达的能力。

[0027] 图4显示了LILRB3 7C5抗体对响应T细胞刺激的PBMC产生细胞因子的影响。

[0028] 图5显示了当与LILRB3 7C5抗体一起孵育时未刺激血液的细胞因子释放。

具体实施方式

[0029] 本公开提供了新型的抗LILRB3抗体。在一些实施例中,抗LILRB3抗体用于调节受试者的免疫反应,并且例如用于治疗癌症或自身免疫疾病。在一些实施例中,抗LILRB3抗体用于治疗过敏性炎症。在一些实施例中,抗LILRB3抗体调节破骨细胞分化。

[0030] 为了便于理解本发明,下面定义了许多术语和短语。

[0031] 如本文所用,以下每个术语在本节中具有与其相关的含义。

[0032] 冠词“一”和“一个”在本文中用于指代冠词的语法对象中的一个或多个(即,至少一个)。举例来说,“一个元件”是指一个元件或一个以上元件。

[0033] 如本文所用,当提及诸如量、持续时间等可测量值时,“大约”意在涵盖指定值的±20%或±10%、更优选±5%、甚至更优选±1%,并且更优选地是±0.1%的变化,因为这样的变化适合于执行所公开的方法。

[0034] 本文中的“抗原结合结构域”或“ABD”意指一组六个互补决定区(CDR)在作为多肽序列的一部分存在时与如本文所讨论的靶抗原特异性地结合。因此,“抗原结合结构域”结合本文概述的靶抗原。如本领域中已知,这些CDR通常作为可变重CDR(vhCDR或VHCDR或CDR-HC)的第一组和可变轻CDR(vlCDR或VLCDR或CDR-LC)的第二组存在,其各自包括三个CDR:重链的vhCDR1、vhCDR2、vhCDR3和轻链的vlCDR1、vlCDR2和vlCDR3。CDR分别存在于可变重链结构域和可变轻链结构域中,并且一起形成Fv区。因此,在一些情况下,抗原结合结构域的六个CDR由可变重链和可变轻链提供。在“Fab”形式下,6个CDR的组由两条不同的多肽序列提供,可变重链结构域(vh或VH;包含vhCDR1、vhCDR2和vhCDR3)和可变轻链结构域(vl或VL;包含vlCDR1、vlCDR2和vlCDR3),其中vh结构域的C-末端连接到重链CH1结构域的N-末端,vl结构域的C-末端连接到轻链恒定结构域的N-末端(且因此形成轻链)。在scFv形式中,VH和VL结构域通常通过使用如本文所述的接头共价连接成单个多肽序列,其可以是(从N-末端开始)vh-接头-vl或vl-接头-vh,前者通常是优选的(包括每侧的可选结构域接头,这取决于使用的形式)。如本领域所理解的,CDR在每个可变重结构域和可变轻结构域中被框架区隔开:对于轻可变区,这些是FR1-vlCDR1-FR2-vlCDR2-FR3-vlCDR3-FR4,对于重可变区,它们是FR1-vhCDR1-FR2-vhCDR2-FR3-vhCDR3-FR4,框架区显示出与人类种系序列的高度同一性。本发明的抗原结合结构域包括Fab、Fv和scFv。

[0035] 术语“抗体”以最广泛的含义使用,包括例如完整的免疫球蛋白或抗原结合部分。抗原结合部分可以通过重组DNA技术或通过完整抗体的酶促或化学切割产生。因此,术语抗体包括两条重链和两条轻链的传统四聚抗体,以及抗原结合片段,例如Fv、Fab和scFv。在一些情况下,本发明提供包含至少一个本文概述的抗原结合结构域的双特异性抗体。

[0036] 本文中的“修饰”意指多肽序列中的氨基酸取代、插入和/或缺失或对与蛋白质化学连接的部分的更改。例如，修饰可以是附接于蛋白质的改变的碳水化合物或PEG结构。本文中通过“氨基酸修饰”意指多肽序列中的氨基酸取代、插入和/或缺失。为清楚起见，除非另外说明，否则氨基酸修饰总是针对由DNA编码的氨基酸，例如具有DNA和RNA中的密码子的20种氨基酸。

[0037] 本文中通过“氨基酸取代”或“取代”意指用不同的氨基酸替换亲本多肽序列中特定位置的氨基酸。特别地，在一些实施例中，取代是针对并非天然存在于特定位置、并非天然存在于生物体内或任何生物体中的氨基酸。例如，取代M252Y是指变体多肽，在这一情况下是指Fc变体，其中位置252处的蛋氨酸用酪氨酸代替。为清楚起见，已经被工程改造以改变核酸编码序列但不改变起始氨基酸(例如，将CGG(编码精氨酸)换成CGA(仍然编码精氨酸)以增加宿主生物体表达水平)的蛋白质不是“氨基酸取代”；也就是说，尽管产生对相同蛋白质进行编码的新基因，但是如果蛋白质在其开始的特定位置处具有相同氨基酸，则所述蛋白质不是氨基酸取代。

[0038] 如本文所用的“变体蛋白质”或“蛋白质变体”或“变体”意指凭借至少一个氨基酸修饰而不同于亲本蛋白质的蛋白质。蛋白质变体可以指蛋白质本身、包括蛋白质的组合物或编码其的氨基酸序列。优选地，蛋白变体与亲本蛋白相比具有至少一个氨基酸修饰，例如与亲本相比，具有约1个至约70个氨基酸修饰，优选约1个至约5个氨基酸修饰。如下文所描述的，在一些实施例中，亲本多肽，例如，Fc亲本多肽，是人类野生型序列，如来自人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的Fc区。本文的蛋白变体序列将优选与亲本蛋白序列具有至少约80％的同一性，并且最优选至少约90％的同一性，更优选至少约95％-98％-99％的同一性。变体蛋白质可以指变体蛋白质本身、包括蛋白质变体的组合物或编码其的DNA序列。

[0039] 因此，如本文所用的“抗体变体”或“变体抗体”意味着通过至少一个氨基酸修饰与亲本抗体不同的抗体，如本文所用的“IgG变体”或“变体IgG”意味着通过至少一个氨基酸修饰与亲本IgG(同样，在许多情况下，来自人类IgG序列)不同的抗体，并且如本文所用的“免疫球蛋白变体”或“变体免疫球蛋白”意味着通过至少一个氨基酸修饰与亲本免疫球蛋白序列不同的免疫球蛋白序列。如本文所用的“Fc变体”或“变体Fc”意味着包含Fc结构域中的氨基酸修饰的蛋白质。本发明的Fc变体根据构成它们的氨基酸修饰来定义。因此，例如，M252Y或252Y是相对于亲本Fc多肽，在位置252处具有取代丝氨酸的Fc变体，其中编号是根据EU索引。同样，M252Y/S254T/T256E定义了相对于亲本Fc多肽，具有取代M252Y、S254T和T256E的Fc变体。野生型氨基酸的实体可以是非特异性的，在此情况下前述变体被称为252Y/254T/256E。应注意，提供取代的顺序是任意的，也就是说，例如，252Y/254T/256E是与254T/252Y/256E相同的Fc变体，诸如此类。关于本发明中所讨论的与抗体有关的所有位置，除非另外指出，否则氨基酸位置编号根据可变区编号的Kabat，以及包括Fc区在内的恒定区的EU索引。EU索引或如Kabat或EU编号方案中的EU索引是指EU抗体的编号(Edelman等，1969，美国国家科学院院刊(Proc Natl Acad Sci USA)63:78-85，在此通过引用整体并入本文中)。修饰可以是添加、缺失或取代。取代可以包含天然存在的氨基酸，以及在一些情况下合成氨基酸。

[0040] 如本文所用，本文的“蛋白”意指至少两个共价附接的氨基酸，包含蛋白、多肽、寡肽和肽。肽基可包含天然存在的氨基酸和肽键。

[0041] 如本文所用的“Fab”或“Fab区”意指包含VH、CH1、VL和CL免疫球蛋白结构域的多

肽。Fab可以单独指代该区域，或者在全长抗体、抗体片段或Fab融合蛋白的背景下指代该区域。

[0042] 本文所用的“Fv”或“Fv片段”或“Fv区”是指包含单一抗原结合域(ABD)的VL和VH结构域的多肽。如本领域技术人员所理解的，这些通常由两条链组成，或者可以组合(通常与本文所述的接头)以形成scFv。

[0043] 如本文所用的“氨基酸”和“氨基酸实体”意指由DNA和RNA编码的20种天然存在的氨基酸之一。

[0044] 如本文所用的“亲本多肽”意指随后经过修饰以产生变体的起始多肽。亲本多肽可以是天然存在的多肽或者天然存在的多肽的变体或改造形式。亲本多肽可以指多肽本身、包含亲本多肽的组合物或编码它的氨基酸序列。因此，如本文所用的“亲本免疫球蛋白”意味着未修饰的免疫球蛋白多肽，其被修饰以产生变体，并且如本文所用的“亲本抗体”意味着未修饰的抗体，其被修饰以产生变体抗体。应注意“亲本抗体”包含如下文概述的已知的市售、以重组方式产生的抗体。

[0045] 本文中的“重链恒定区”意指抗体的CH1-铰链-CH2-CH3部分，通常来自人IgG1、IgG2或IgG4。

[0046] 如本文所用的“靶抗原”意味着由给定抗体的可变区特异性结合的分子。在本案中，靶抗原是LILRB3蛋白。

[0047] 如本文所使用的，“靶细胞”意指表达靶抗原的细胞。

[0048] 如本文所用的“可变区”意指免疫球蛋白的区域，其包含一个或多个基本上由分别构成κ、λ和重链免疫球蛋白基因座的V.κ、V.λ、和/或VH基因中的任一种编码的Ig结构域。

[0049] “野生型或WT”在本文中意指在自然界中发现的氨基酸序列或核苷酸序列，包括等位基因变体。WT蛋白质具有未经有意修饰的氨基酸序列或核苷酸序列。

[0050] 如本文所用的“位置”意指蛋白序列中的位置。位置可以顺序地编号，或根据确定的形式，例如用于抗体编号的EU索引来编号。

[0051] 如本文所用的“残基”意指蛋白质中的位置及其相关的氨基酸实体。例如，天冬酰胺297(也称为Asn297或N297)是蛋白质序列中位置297处的残基。

[0052] 本发明的抗体通常是重组的。“重组”意味着使用重组核酸技术在外源宿主细胞中产生抗体。

[0053] 相对于蛋白序列的“百分比(%)氨基酸序列同一性”定义为在对齐序列和在需要时引入缺口以实现最大序列同一性百分比之后，并且不考虑任何保守取代作为序列同一性的一部分，候选序列中与特定(亲本)序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。出于确定氨基酸序列同一性百分比的目的的比对可以以本领域的能力范围内的各种方式实现，例如使用可共开获得的计算机软件，如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件实现。本领域的技术人员可以确定用于测量比对的适当参数，包括在进行比较的序列的全长内实现最大比对所需的任何算法。一种特定程序是美国公开号20160244525的[0279]到[0280]段落中所概述的ALIGN-2程序，所述公开特此通过引用并入。核酸序列的另一种近似比对由Smith和Waterman《Advances in Applied Mathematics》,2:482-489(1981)的局部同源性算法提供。通过使用DayhoffDayhoff,Atlas of Protein Sequences and Structure,M.O.Dayhoff ed.,5suppl.3:353-358,National Biomedical Research

Foundation,Washington,D.C.,USA开发的评分矩阵,该算法可以应用于氨基酸序列,并由Gribskov,Nucl.Acids Res.14(6):6745-6763(1986)规范化。

[0054] 遗传学计算机组(麦迪逊,威斯康星州)在"BestFit"实用程序应用程序中提供了实施该算法以确定序列的百分比同一性的示例。该方法的默认参数在Wisconsin Sequence Analysis Package Program Manual,Version 8(1995)(可从Genetics Computer Group,Madison,WI获得)中有所描述。在本发明的上下文中建立百分比同一性的另一种方法是使用由爱丁堡大学版权所有、由John F.Collins和Shane S.Sturrok开发并由IntelliGenetics,Inc(Mountain View,CA)分发的MPSRCH程序包。从这套程序包中,可以使用史密斯-沃特曼算法,其中默认参数用于评分表(例如,空位开放罚分12、空位延伸罚分1和空位6)。从生成的数据中,"匹配"值反映了"序列同一性"。用于计算序列之间的百分比同一性或相似性的其他合适程序是本领域公知的,例如,另一种比对程序是BLAST,使用默认参数。例如,可以使用以下默认参数来使用BLASTN和BLASTP:遗传密码=标准;过滤器=无;链=两者;截止=60;期望=10;矩阵=BLOSUM62;描述=50个序列;排序方式=高分;数据库=非冗余,

[0055] GenBank+EMBL+DDBJ+PDB+GenBank CDS翻译+Swiss蛋白质+Spupdate+PIR。

[0056] 这些程序的详细信息可以通过将

[0057] http://放置在blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi.之前(也就是

[0058] http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi)的网址找到。

[0059] 本发明的氨基酸序列("发明序列")与亲本氨基酸序列之间的同一性的程度被计算为在两个序列的比对中精确匹配的数除以"发明序列"的长度或亲本序列的长度,以最短者为准。结果以同一性百分比表示。

[0060] 在一些实施例中,两个或更多个氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%或90%同一性。在一些实施例中,两个或更多个氨基酸序列具有至少95%、97%、98%、99%或甚至100%同一性。

[0061] "特异性结合"或"特异性结合于"特定抗原或表位,或"对"特定抗原或表位"具有特异性"意味着与非特异性相互作用可测量地不同的结合。特异性结合可以如下测量:例如相比于对照分子的结合来确定一种分子的结合,所述对照分子通常是不具有结合活性的类似结构分子。例如,可通过与类似于靶标的对照分子竞争来确定特异性结合。

[0062] 如本文所用,术语"Kassoc"或"Ka"旨在指特定抗体-抗原相互作用的结合率,而本文所用术语"Kdis"或"Kd"旨在指特定抗体-抗原相互作用的解离率。如本文所用,术语"K_D"旨在指解离常数,其由Kd与Ka的比率(即,Kd/Ka)获得并表示为摩尔浓度(M)。抗体的K_D值可以使用本领域中充分建立的方法来确定。在一些实施例中,确定抗体的K_D的方法是通过使用表面等离子共振,例如通过使用生物传感器系统如BIACORE®系统。在一些实施例中,抗体的K_D通过生物层干涉测量法确定。在一些实施例中,K_D值是用固定化的。在其他实施例中,K_D值是用固定的抗体(例如,亲本小鼠抗体、嵌合抗体或人源化抗体变体)测量的。在某些实施例中,K_D值以二价结合模式测量。在其他实施例中,K_D值以单价结合模式测量。

[0063] "疾病"包括动物(包括人)的健康状态,其中动物不能维持体内稳态,并且其中如果疾病没有改善,则动物的健康继续恶化。

[0064] 相比之下,动物(包括人类)的"疾患"包括动物能够维持体内稳态的健康状态,但

动物的健康状态不如没有疾患时的健康状态。如果不加以治疗，疾患不一定会导致动物健康状况进一步下降。

[0065] 术语“治疗(treatment/treating/treat)”和类似术语是指获得所需药理学和/或生理学效应。就完全或部分预防疾病或其症状或降低疾病或其症状的可能性而言，该效果可以是预防性的，和/或就部分或完全治愈疾病和/或可归因于该疾病的副作用而言，该效果可以是治疗性的。本文所使用的“治疗”涵盖对哺乳动物(特别是人)疾病的任何治疗，并且包括：(a)预防疾病在受试者发生，所述受试者可为易发生所述疾病但尚未被诊断为已患所述疾病者；(b)抑制疾病，即停止疾病的发展或进展；和(c)缓解疾病，即引起疾病消退和/或缓解一种或多种疾病症状。“治疗”也涵盖递送剂以提供药理学效应，甚至在疾病或病症不存在下。例如，“治疗”涵盖递送可在疾病病症不存在下(例如例如在疫苗的情况下)诱发免疫应答或赋予免疫力的组合物。

[0066] 如本文所用，术语“哺乳动物”是指任何哺乳动物，包括但不限于啮齿目哺乳动物，例如小鼠和仓鼠，以及兔形目(Logomorpha)哺乳动物，例如兔。在一些实施例中，哺乳动物来自食肉目，包括猫科动物(猫)和犬科动物(狗)。在一些实施例中，哺乳动物来自偶蹄目，包括牛科(牛)和猪科(swines)(猪)或来自奇蹄目的，包括马科(马)。最优选哺乳动物属于灵长类、新大陆猴科(Ceboids)或Simoids(猴子)目或类人猿目(人和猿)。在一些实施例中，哺乳动物是人类。在一些实施例中，哺乳动物是食蟹猴。

[0067] 如本文所用，术语“消退”以及源自其的词不一定意味着100％或完全回归。相反，存在不同程度的消退，本领域普通技术人员认识到其中具有潜在益处或治疗效果。在这方面，所公开的方法可以提供任何量的任何水平的哺乳动物癌症消退。此外，本发明方法提供的消退可以包括疾病(例如，癌症)的一种或多种病症或症状的消退。此外，出于本文的目的，“消退”可以包括延迟疾病的发作、延迟症状的发作和/或延迟其病症的发作。关于进行性疾病和病症，“消退”可以包括减缓疾病或疾患的进展、减缓疾病或疾患的症状的进展、和/或减缓其病症的进展。

[0068] 组合物的“有效量”或“治疗有效量”包括足以为施用组合物的受试者提供有益效果的组合物的量。递送载体的“有效量”包括足以有效结合或递送组合物的量。

[0069] “个体”或“宿主”或“受试者”或“患者”是指需要诊断、治疗或治疗的任何哺乳动物受试者，特别是人类。其他受试者可包括食蟹猴、牛、狗、猫、豚鼠、兔、大鼠、小鼠、马等。

[0070] 如本文所用，术语“与……组合”是指以下用途：其中例如在第二疗法的整个施用过程中施用第一疗法；其中第一种疗法的给药时间段与第二种疗法的给药重叠，例如，其中，第一疗法的施用在第二疗法的施用之前开始，并且第一疗法的施用在第二疗法的施用结束之前结束；其中，第二疗法的施用在第一疗法的施用之前开始，第二疗法的施用在第一疗法的施用结束之前结束；其中，第一治疗的施用在第二治疗的施用开始之前开始，并且第二治疗的施用在第一治疗的施用结束之前结束；其中，第二疗法的施用在第一疗法的施用开始之前开始，并且第一疗法的施用在第二疗法的施用结束之前结束。因此，“组合”也可以指涉及施用两种或更多种疗法的方案。如本文所用，“与……组合”还指两种或更多种疗法的施用，它们可以以相同或不同的制剂、通过相同或不同的途径以及以相同或不同的剂型类型施用。

[0071] 如本文所用，术语“过敏性炎症”是指对至少一种特定过敏原的局部或全身超敏反

应。“过敏性炎症”症状的影响和强度可能会有很大差异。

[0072] “编码”包括多核苷酸如基因、cDNA或mRNA中核苷酸的特定序列的固有性质，以在生物过程中作为合成其它聚合物和大分子的模板，所述聚合物和大分子具有确定的核苷酸序列(即rRNA、tRNA和mRNA)或确定的氨基酸序列和由此产生的生物学性质。因此，如果，例如对应于该基因的mRNA的转录和翻译在细胞或其他生物系统中产生该蛋白，则该基因编码该蛋白。两条编码链，与mRNA序列相同且通常在序列表中提供的核苷酸序列，以及用作基因或cDNA的转录模板的非编码链都可以称为编码该基因或cDNA的蛋白或其他产物。

[0073] 术语“核酸”包括具有多于一个核苷酸的任何形式的RNA或DNA分子，包括单链、双链、寡核苷酸或多核苷酸。术语“核苷酸序列”包括单链形式的核酸中寡核苷酸或多核苷酸中核苷酸的排序。

[0074] “核酸构建体”是指已被构建为包含一个或多个在自然界中未一起发现功能单元的核酸序列。实例包括环状、线性、双链、染色体外DNA分子(质粒)、粘粒(包含来自λ噬菌体的COS序列的质粒)、包括非天然核酸序列的病毒基因组等。

[0075] 如本文所用，术语“可操作地连接”包括与第二个多核苷酸具有功能关系的多核苷酸，例如，包含以这样的方式排列在核酸部分内的两个多核苷酸的单链或双链核酸部分，其方式为两个多核苷酸中的至少一个能够对另一个多核苷酸施加生理学效应。例如来说，与基因编码区可操作地连接的启动子能够促进编码区的转录。指示可操作连接时指定的顺序并不重要。例如，短语：“启动子与核苷酸序列可操作地连接”和“核苷酸序列与启动子可操作地连接”在本文中可互换使用并且被认为是等效的。在一些情况下，当编码所需蛋白质的核酸进一步包含启动子/调节序列时，该启动子/调节序列位于所需蛋白质编码序列的5’端，从而驱动所需蛋白质在细胞中的表达.

[0076] 术语“寡核苷酸”、“多核苷酸”和“核酸分子”在本文中可互换使用，是指任何长度的核苷酸的聚合形式，核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸。因此，该术语包括但不限于单链、双链或多链DNA或RNA、基因组DNA、cDNA、DNA-RNA杂交体，或包含嘌呤和嘧啶碱基或其他天然、化学或生化修饰的、非天然的或衍生的核苷酸碱基。多核苷酸的主链可包含糖和磷酸基团(如通常可在RNA或DNA中发现的)，或修饰或取代的糖或磷酸基团。

[0077] 如本文所用，术语“破骨细胞”是具有衍生自造血干细胞的丰富嗜酸细胞质的大多核细胞，其在骨组织的吸收和去除中起作用。

[0078] 如本文所用，术语“药物组合物”是指活性剂与惰性或活性载体的组合，使得该组合物特别适用于体内或离体的诊断或治疗用途。

[0079] 如本文所用，术语“药学上可接受的载体”是指任何标准药用载体，例如磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳剂(例如，例如油/水或水/油乳剂)和各种类型的润湿剂。组合物还可包括稳定剂和防腐剂。对于载体、稳定剂和佐剂的实例，参见例如，Martin，Remington’s Pharmaceutical Sciences，15th Ed.，Mack Publ.Co.，Easton，PA[1975]。

[0080] 在整个说明书中，当组合物被描述为具有、包括或包含特定组分时，或当过程和方法被描述为具有、包括或包含特定步骤时，预期另外存在基本上由所述组分组成或由所述组分组成的本发明的组合物，并且存在基本上由所述加工步骤组成或由所述加工步骤组成的根据本发明的过程和方法。

[0081] 本发明的各个方面在以下部分中阐述；然而，在一个特定部分中描述的本发明的

方面不限于任何特定部分。

[0082] I.抗体

[0083] 本公开提供了新型的抗LILRB3抗体。此类抗体结合和/或影响人LILRB3的功能特性。表1列出了重链可变区和轻链可变区的肽序列，它们如表1中指定的组合是LILRB3抗体。在一些实施例中，重链可变区和轻链可变区以Fab形式排列。在一些实施例中，重链可变区和轻链可变区融合在一起形成scFv。

[0084]

表 1		
克隆	重链可变区氨基酸序列	轻链可变区氨基酸序列
2E1	MEWPCIFLFLLSVTEGVHSQVQLQQS GPELVKPGASVKISCKASDYAFSSSW MNWVKQRPGKGLEWIGRIYPGDGDT NYNGKFKGKATLTADKSSSTAYMQL SSLTSEDSAVYFCAREIYYDYDGYFD VWGTGTTVTVSSAKTTPPSVYPLAPG SAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSS VTVPSSTWPSQTVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFP PKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDQ SEQ ID NO: 1 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO: 27)- DYAFSSSW CDR2 (SEQ ID NO: 28)- IYPGDGDT CDR3 (SEQ ID NO: 29)- AREIYYDYDGYFDV	MHFQVQIFSFLLISASVIMSRGQIVLT QSPAIMSASPGEKVTITCSASSSVNY MHWFQQKSGTSPKLWIYSTSNLAS GVPARFSGSGSGTSYSLTISRMEAED AATYYCQQRSSYPYTFGGGTKLEIK RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVV CFLNNFYPRDINVKWKIDGSERQNG VLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTK DEYERHNSYTCEATHKTSTSPR SEQ ID NO: 2 (κ) CDR1 (SEQ ID NO: 30)- SSVNY CDR2 (SEQ ID NO: 31)- STS CDR3 (SEQ ID NO: 32)- CQQRSSYPY

[0085]

3A3	MEWTWVFLFLLSVTAGVHSQVQLQQ SRTELMKPGASVKLSCKATGYTFTGY WIEWVKQRPGHGLEWIGEILPGSTNIN YNERFKGKATITADTSSNTAYMQLSS LTTEDSAIYYCARWASVVVGDYWGQ GATLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSG SLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVP SSTWPSQTVTCNVAHPASSTKVDKKI VPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPK DVLTITLTPKVTCVVVDISKDDQG SEQ ID NO: 3 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO: 33)- GYTFTGYW CDR2 (SEQ ID NO: 34)- ILPGSTNI CDR3 (SEQ ID NO: 35) ARWASVVVGDY	MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGQIVLT QSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVSS SYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLA SGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAE DAATYYCHQYHRSPPTFGGGTKLEI KRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASV VCFLNNFYPRDINVKWKIDGSERQN GVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLT KDEYERHNSYT SEQ ID NO: 4 (κ) CDR1 (SEQ ID NO: 36)- SSVSSSY CDR2 (SEQ ID NO: 37)- STS CDR3 (SEQ ID NO: 38)- HQYHRSPPT
3B1	MKVLSLLYLLTAIPGILSDVQLQESGP GLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSAYYW NWIRQFPENKLEWMGYISHDGSNTY NPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVT TEDTATYYCATFDSDEVYWGQGTLV TVSAAKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSS VTLGCLVKGYFPESVTVTWNSGSLSS SVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSST WPSQTVTCSVAHPASSTTVDKKLEPS GPISTINPCPPCKECHKCPAPNLEGGP SVFIFPPKG SEQ ID NO: 5 (IgG2b) CDR1 (SEQ ID NO: 39)- YSITSAYY CDR2 (SEQ ID NO: 40)- ISHDGSN CDR3 (SEQ ID NO: 41)- ATFDSDEVY	MSVLTQVLALLLLWLTGARCDIQM TQSPASLSASVGETVTITCRASGNIH NFLAWYQQKQGRSPQLLVYNAKTL ADGVPSRFSGSGSGAQYSLKVNSLQ PEDFGNYYCQHFWSTPFTFGSGTKL EAKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGA SVVCFLNNFYPRDINVKWKIDGSER QNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTL TLTKDEYERHNSYT SEQ ID NO: 6 (κ) CDR1 (SEQ ID NO: 42)- GNIHNF CDR2 (SEQ ID NO: 43)- NAK CDR3 (SEQ ID NO: 44)- QHFWSTPFT

[0086]

6A10	MGWSWIFLLFLSGTAGVLSEVQLQQ SGPELVKPGASVKIPCKASGYTFTDY NMDWVKQSHGKSLEWIGDINPNNG GTIYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYM ELRSLTSEDTAVYYCARRGIYYGSSY AMDYWGQGTSVTVSSAKTTPPSVYP LAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPE PVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDL YTLSSSVTVPSSTWPSQTVTCNVAHP ASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPE VSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVV VDISKDDQG SEQ ID NO: 7 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO: 45)- GYTFTDYN CDR2 (SEQ ID NO: 46)- INPNNGGT CDR3 (SEQ ID NO: 47)- ARRGIYYGSSYAMDY	MESQTQVFLSLLLWVSGTCGNIMM TQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSV LYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLI YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTL TISRVQAEDLAVYYCHQYLSPYTFG GGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQL TSGGASVVCFLNNFYPRDINVKWKI DGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYS MSSTLTLTKDEYERHNSYT SEQ ID NO: 8 (κ) CDR1 (SEQ ID NO: 48)- QSVLYSSNQKNY CDR2 (SEQ ID NO: 49)-WAS CDR3 (SEQ ID NO: 50)- HQYLSPYT
7C5	MEWELSLIFIFALLKDVQCDVQLLET GGGLVQPGGSRGLSCEGSGFTFSGF WMSWVRQTPGKTLEWIGDINSDGTA INYAPSIKDRFTIFRDNDKSTLYLQMS NVRSEDTATYFCMRSYGSGPWCFDV WGTGTTVTVSSAKTTAPSVYPLAPV CGGTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLT WNSGSLSSGVHTFPALLQSGLYTLSS SVTVTSNTWPSQTITCNVAHPASSTK VDKKIEPRVPITQNPCPPLKECPPCAA PDLLGGPSVFIFP SEQ ID NO: 9 (IgG2c) CDR1 (SEQ ID NO: 51)- GFTFSGF CDR2 (SEQ ID NO: 52)- INSDGTAI CDR3 (SEQ ID NO: 53)- MRSYGSGPWCFDV	MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGQIVLT QSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVSS AYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNL ASGVPTRFSGSGSGTSYSLTISSMEA EDAATYYCHQYHRSPFTFGAGTKLE LKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGAS VVCFLNNFYPKDKGEF SEQ ID NO: 10 (κ) CDR1 (SEQ ID NO: 54)- SSVSSAY CDR2 (SEQ ID NO: 55)- STS CDR3 (SEQ ID NO: 56)- QYHRSPFT

[0087]

1D5	MEWTWVFLFLLSVTAGVHSQVQLQ QSGAELMKPGASVKLSCKSTDYTFT GYWIEWVKQRPGHGLEWIGEILFGS GTNNYNEKFNGKATFTADTSSNTAY MQLSSLTTEDSAIYYCARRNNFYFDY WGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGS AAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSS SVTVPSSTWPSQTVTCNVAHPASSTK VDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKD DQG SEQ ID NO: 11 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO: 57)- DYTFTGYW CDR2 (SEQ ID NO: 58)- ILFGSGTN CDR3 (SEQ ID NO: 59)- CARRNNFYFDY	MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGQIVLT QSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVSS TYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLA SGVPARFSGSGSGTSYSLTITTMETE DAATYYCHQYHRSPFTFGSGTKLEI KRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASV VCFLNNFYPRDINVKWKIDGSERQN GVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLT KDEYERHNSYTCEATHKTSTSPR SEQ ID NO: 12 (κ) CDR1 (SEQ ID NO: 60)- SSVSST CDR2 (SEQ ID NO: 61)- STS CDR3 (SEQ ID NO: 62)- HQYHRSPFT
4C8	MEWTWVFLFLLSVTAGVHSQVQLQ QSGGELMKPGASVKLSCKATEYTFT GYWIEWIKQRPGHGLEWIGEILFGNG VTNYNENFKGKATFTADASSNTAYM QLSSLTTEDSAIYYCARRTYFYFDYW GQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSA AQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTW NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSS VTVPSSTWPSQTVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIF PPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKD DQG SEQ ID NO: 13 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO: 63)- EYTFTGYW CDR2 (SEQ ID NO: 64)- ILFGNGVT CDR3 (SEQ ID NO: 65)- ARRTYFYFDY	MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGQIVLT QSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVSS SYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLA SGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAE DAATYYCHQYHRSPFTFGSGTKLEI KRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASV VCFLNNFYPRDINVKWKIDGSERQN GVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLT KDEYERHNSYT SEQ ID NO: 14 (κ) CDR1 (SEQ ID NO: 66)- SSVSSSY CDR2 (SEQ ID NO: 67)- STS CDR3 (SEQ ID NO: 68)- HQYHRSPFT

[0088]

7E10	MEWTWVFLFLLSVTAGVHSQVQLQ QSGAELMKPGASVKLSCKASGYTFT GYWIEWVKQRPGHGLEWIGEILPGN GYTNYNEKFEGKATFTADTSSNTAYI QLNSLTTEDSAIYYCARRGSWTMDF WGQGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGS AAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSS SVTVPSSTWPSQTVTCNVAHPASSTK VDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKD DKG SEQ ID NO: 15 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO: 69)- GYTFTGYW CDR2 (SEQ ID NO: 70)- ILPGNGYT CDR3 (SEQ ID NO: 71)- ARRGSWTMDF	MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGQIVLT QSPAIMSASLEERVTMTCTASSSVSS SYLHWFQQKPGSSPKLWIYSTSNLA SGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAE DAATYYCHQYHRSPHTFGGGTKLEI KRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASV VCFLNNFYPRDINVKWKIDGSERQN GVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLT KDEYERHNSYT SEQ ID NO: 16 (κ) CDR1 (SEQ ID NO: 72)- SSVSSSY CDR2 (SEQ ID NO: 73)- STS CDR3 (SEQ ID NO: 74)- HQYHRSPHT
9E8	MEWIWILLFILSGTAGVQSQVQLQQS GAELARPGASVKLSCKASGYTFTSN GISWVKQTTGQGLEWIGLIYPRSGNT YYNERFKGKATLTADKSSSTAYMEL RRLTSEDSAVYFCLRERETGLFDFWG QGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAA QTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVT VPSSTWPSQTVTCNVAHPASSTKVD KKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPP KPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDQ G SEQ ID NO: 17 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO: 75)- GYTFTSNG CDR2 (SEQ ID NO: 76)- IYPRSGNT CDR3 (SEQ ID NO: 77)- LRERETGLFDF	MHFQVQIFSFLLISASVIMSRGQIVLT QSPAIMSASPGEKVTITCSASSSVSY MHWFQQKPGTSPKLWIYTTSNLAS GVPARFSGSGSGTSYSLTISRMEAED AATYYCQQRSSYPPTFGGGTKLEVK RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVV CFLNNFYPRDINVKWKIDGSERQNG VLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTK DEYERHNSYT SEQ ID NO: 18 (κ) CDR1 (SEQ ID NO: 78)- SSVSY CDR2 (SEQ ID NO: 79)- TTS CDR3 (SEQ ID NO: 80)- QQRSSYPPT

[0089]

3E8	MEWTWVFLFLLSVTAGVHSQVQLQQ SGAELMKPGASVRLSCKATGYTFTGY WIEWVKQRPGHGLEWIGEILPGSGSS NYNEKFKGKATITADTSSNTSDMQLN SLTTEDSAIYYCARWGHPFDYWGLGT TLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNS MVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLS SGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSST WPSQTVTCNVAHPASSTKVDKKIVPR DCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVL TITLTPKVTCVVVDISKDDQG SEQ ID NO: 19 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO: 81)- GYTFTGYW CDR2 (SEQ ID NO: 82)- ILPGSGSS CDR3 (SEQ ID NO: 83)- RWGHPFDY	MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGQIVL TQSPAIMSASLGERVTMTCTASSSV SSSYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSN LASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSME AEDAATYYCHQYHRSPRTFGGGTK LEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGG ASVVCFLNNFYPRDINVKWKIDGSE RQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSST LTLTKDEYERHNSYT SEQ ID NO: 20 (κ) CDR1 (SEQ ID NO: 84)- SSVSSSY CDR2 (SEQ ID NO: 85)- STS CDR3 (SEQ ID NO: 86)- HQYHRSPRT
5C1	MEWTWVFLFLLSVTAGVHSQVQLQQ SGAELMKPGASVKLSCKATDYTFTGY WIEWVKQRPGHGLEWIGQILPGSAYS NYNEKFQGKATFTADTSSDTAFMQLS SLTAEDSAIYYCARRDYYTMDYWGQ GTSVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGGT TGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSG SLSSGVHTFPALLQSGLYTLSSSVTVT SNTWPSQTITCNVAHPASSTKVDKKIE PRVPITQNPCPPLKECPPCAAPDLLGG PSVFIFPPKIKDVLMISLSPMVTCVVV DVSEDDQG SEQ ID NO: 21 (IgG2c) CDR1 (SEQ ID NO: 87)- DYTFTGYW CDR2 (SEQ ID NO: 88)- ILPGSAYS CDR3 (SEQ ID NO: 89)- ARRDYYTMDY	MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGQIVL TQSPAIMSASLGERVTMTCTASSSV SSTYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSN LASGVPPRFSGSGSGTSYSLTISSME AEDAATYYCHQYHRSPFTFGSGTKL EIERADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGAS VVCFLNNFYPRDINVKWKIDGSERQ NGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLT LTKDEYERHNSYT SEQ ID NO: 22 (κ) CDR1 (SEQ ID NO: 90)- SSVSSTY CDR2 (SEQ ID NO: 91)- STS CDR3 (SEQ ID NO: 92)- HQYHRSPFT

[0090]

9A1	MEWTWVFLFLLSVTAGVHSQVQLQQ SGAELMKPGASVKLSCKATGSTFTGY WIEWVKQRPGHGLEWIGEILPGSGYT NYNENFKGKATITADTSSNTAYMQLS SLTTEDSAIYYCARREWYYFDYWGQ GTTLIVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSG SLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVP SSTWPSQTVTCNVAHPASSTKVDKKI VPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPK DVLTITLTPKVTCVVVDISKDDQG SEQ ID NO: 23 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO: 93)- STFTGYW CDR2 (SEQ ID NO: 94)- ILPGSGYT CDR3 (SEQ ID NO: 95)- ARREWYYFDY	MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGQIVLT QSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVSS SYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLA SGVPVRFSGSGSGTSYSLTISIMEAE DAATYYCHQYHRSPFTFGSGTKLDI KRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASV VCFLNNFYPRDINVKWKIDGSERQN GVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLT KDEYERHNSYT SEQ ID NO: 24 (κ) CDR1 (SEQ ID NO: 96)- SSVSSSY CDR2 (SEQ ID NO: 97)- STS CDR3 (SEQ ID NO: 98)- HQYHRSPFT
1B2	MEWTWVFLFLLSVTAGVHSQVQLQQ SGAELMKPGASVKLSCKATGYTFTVY WIEWVKQRPGHGLEWIGEILPGSGSIN YIEKFKGKATITADTSSNTAYMQLSSL TTEDSAIYYCARRTWYYFDYWGQGT TLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNS MVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLS SGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSST WPSQTVTCNVAHPASSTKVDKKIVPR DCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVL TITLTPKVTCVVVDISKDDQG SEQ ID NO: 25 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO: 99)- GYTFTVYW CDR2 (SEQ ID NO: 100)- ILPGSGSI CDR3 (SEQ ID NO; 101)- ARRTWYYFDY	MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGQIVLT QSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVSS SYLHWYQQKPGSSPQLWIYSTSNLA SGVPTRFSGSGSGTSYSLTISSMEAE DAATYYCHQYHRSPFTFGSGTKLEI KRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASV VCFLNNFYPRDINVKWKIDGSERQN GVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLT KDEYERHNSYT SEQ ID NO: 26 (κ) CDR1 (SEQ ID NO: 102)- SSVSSSY CDR2 (SEQ ID NO: 103)-STS CDR3 (SEQ ID NO: 104)- HQYHRSFT

[0091] 在一些实施例中，本公开中的抗LILRB3抗体包括具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:1相同的氨基酸序列的重链可变区和具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:2相同的氨基酸序列的轻链可变区。

[0092] 在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:27的vhCDR1、包含SEQ ID NO:28的vhCDR2、包含SEQ ID NO:29的vhCDR3、包含SEQ ID NO:30的vlCDR1、包含SEQ ID NO:31的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:32的vlCDR3。在一些实施例中，这样的6个CDR中的一个

或多个具有1、2、3、4或5个氨基酸修饰。在进一步的实施例中，单个CDR包含1或2个氨基酸取代，并且修饰的抗LILRB3抗体保持与人LILRB3结合。

[0093] 在一些实施例中，本公开中的抗LILRB3抗体包括具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:3相同的氨基酸序列的重链可变区和具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:4相同的氨基酸序列的轻链可变区。

[0094] 在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:33的vhCDR1、包含SEQ ID NO:34的vhCDR2、包含SEQ ID NO:35的vhCDR3、包含SEQ ID NO:36的vlCDR1、包含SEQ ID NO:37的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:38的vlCDR3。在进一步的实施例中，单个CDR包含1或2个氨基酸取代，并且修饰的抗LILRB3抗体保持与人LILRB3结合。

[0095] 在一些实施例中，本公开中的抗LILRB3抗体包括具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:5相同的氨基酸序列的重链可变区和具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:6相同的氨基酸序列的轻链可变区。

[0096] 在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:39的vhCDR1、包含SEQ ID NO:40的vhCDR2、包含SEQ ID NO:41的vhCDR3、包含SEQ ID NO:42的vlCDR1、包含SEQ ID NO:43的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:44的vlCDR3。在一些实施例中，这样的6个CDR中的一个或多个具有1、2、3、4或5个氨基酸修饰。在进一步的实施例中，单个CDR包含1或2个氨基酸取代，并且修饰的抗LILRB3抗体保持与人LILRB3结合。

[0097] 在一些实施例中，本公开中的抗LILRB3抗体包括具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:7相同的氨基酸序列的重链可变区和具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:8相同的氨基酸序列的轻链可变区。

[0098] 在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:45的vhCDR1、包含SEQ ID NO:46的vhCDR2、包含SEQ ID NO:47的vhCDR3、包含SEQ ID NO:48的vlCDR1、包含SEQ ID NO:49的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:50的vlCDR3。在一些实施例中，这样的6个CDR中的一个或多个具有1、2、3、4或5个氨基酸修饰。在进一步的实施例中，单个CDR包含1或2个氨基酸取代，并且修饰的抗LILRB3抗体保持与人LILRB3结合。

[0099] 在一些实施例中，本公开中的抗LILRB3抗体包括具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:9相同的氨基酸序列的重链可变区和具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:10相同的氨基酸序列的轻链可变

区。

[0100] 在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:51的vhCDR1、包含SEQ ID NO:52的vhCDR2、包含SEQ ID NO:53的vhCDR3、包含SEQ ID NO:54的vlCDR1、包含SEQ ID NO:55的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:56的vlCDR3。在一些实施例中，这样的6个CDR中的一个或多个具有1、2、3、4或5个氨基酸修饰。在进一步的实施例中，单个CDR包含1或2个氨基酸取代，并且修饰的抗LILRB3抗体保持与人LILRB3结合。

[0101] 在一些实施例中，本公开中的抗LILRB3抗体包括具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:11相同的氨基酸序列的重链可变区和具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:12相同的氨基酸序列的轻链可变区。

[0102] 在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:57的vhCDR1、包含SEQ ID NO:58的vhCDR2、包含SEQ ID NO:59的vhCDR3、包含SEQ ID NO:60的vlCDR1、包含SEQ ID NO:61，的vlCDR2和包含SEQ ID NO:62的vlCDR3。在一些实施例中，这样的6个CDR中的一个或多个具有1、2、3、4或5个氨基酸修饰。在进一步的实施例中，单个CDR包含1或2个氨基酸取代，并且修饰的抗LILRB3抗体保持与人LILRB3结合。

[0103] 在一些实施例中，本公开中的抗LILRB3抗体包括具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:13相同的氨基酸序列的重链可变区和具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:14相同的氨基酸序列的轻链可变区。

[0104] 在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:63的vhCDR1、包含SEQ ID NO:64的vhCDR2、包含SEQ ID NO:65的vhCDR3、包含SEQ ID NO:66的vlCDR1、包含SEQ ID NO:67，的vlCDR2和包含SEQ ID NO:68的vlCDR3。在一些实施例中，这样的6个CDR中的一个或多个具有1、2、3、4或5个氨基酸修饰。在进一步的实施例中，单个CDR包含1或2个氨基酸取代，并且修饰的抗LILRB3抗体保持与人LILRB3结合。

[0105] 在一些实施例中，本公开中的抗LILRB3抗体包括具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:15相同的氨基酸序列的重链可变区和具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:16相同的氨基酸序列的轻链可变区。

[0106] 在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:69的vhCDR1、包含SEQ ID NO:70的vhCDR2、包含SEQ ID NO:71的vhCDR3、包含SEQ ID NO:72的vlCDR1、包含SEQ ID NO:73，的vlCDR2和包含SEQ ID NO:74的vlCDR3。在一些实施例中，这样的6个CDR中的一个或多个具有1、2、3、4或5个氨基酸修饰。在进一步的实施例中，单个CDR包含1或2个氨基酸取代，并且修饰的抗LILRB3抗体保持与人LILRB3结合。

[0107] 在一些实施例中，本公开中的抗LILRB3抗体包括具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:17相同的氨基酸序列的重链可变区和具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:18相同的氨基酸序列的轻链可变区。

[0108] 在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:75的vhCDR1、包含SEQ ID NO:76的vhCDR2、包含SEQ ID NO:77的vhCDR3、包含SEQ ID NO:78的vlCDR1、包含SEQ ID NO:79的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:80的vlCDR3。在一些实施例中，这样的6个CDR中的一个或多个具有1、2、3、4或5个氨基酸修饰。在进一步的实施例中，单个CDR包含1或2个氨基酸取代，并且修饰的抗LILRB3抗体保持与人LILRB3结合。

[0109] 在一些实施例中，本公开中的抗LILRB3抗体包括具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:19相同的氨基酸序列的重链可变区和具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:20相同的氨基酸序列的轻链可变区。

[0110] 在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:81的vhCDR1、包含SEQ ID NO:82的vhCDR2、包含SEQ ID NO:83的vhCDR3、包含SEQ ID NO:84的vlCDR1、包含SEQ ID NO:85的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:86的vlCDR3。在一些实施例中，这样的6个CDR中的一个或多个具有1、2、3、4或5个氨基酸修饰。在进一步的实施例中，单个CDR包含1或2个氨基酸取代，并且修饰的抗LILRB3抗体保持与人LILRB3结合。

[0111] 在一些实施例中，本公开中的抗LILRB3抗体包括具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:21相同的氨基酸序列的重链可变区和具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:22相同的氨基酸序列的轻链可变区。

[0112] 在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:87的vhCDR1、包含SEQ ID NO:88的vhCDR2、包含SEQ ID NO:89的vhCDR3、包含SEQ ID NO:90的vlCDR1、包含SEQ ID NO:91的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:92的vlCDR3。在一些实施例中，这样的6个CDR中的一个或多个具有1、2、3、4或5个氨基酸修饰。在进一步的实施例中，单个CDR包含1或2个氨基酸取代，并且修饰的抗LILRB3抗体保持与人LILRB3结合。

[0113] 在一些实施例中，本公开中的抗LILRB3抗体包括具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:23相同的氨基酸序列的重链可变区和具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:24相同的氨基酸序列的轻链可变区。

[0114] 在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:93的vhCDR1、包含SEQ ID NO:94的vhCDR2、包含SEQ ID NO:95的vhCDR3、包含SEQ ID NO:96的vlCDR1、包含SEQ ID NO:97的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:98的vlCDR3。在一些实施例中，这样的6个CDR中的一个或多个具有1、2、3、4或5个氨基酸修饰。在进一步的实施例中，单个CDR包含1或2个氨基酸取代，并且修饰的抗LILRB3抗体保持与人LILRB3结合。

[0115] 在一些实施例中，本公开中的抗LILRB3抗体包括具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:25相同的氨基酸序列的重链可变区和具有至少80％(例如，80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)与SEQ ID NO:26相同的氨基酸序列的轻链可变区。

[0116] 在一些实施例中，抗LILRB3抗体包括包含SEQ ID NO:99的vhCDR1、包含SEQ ID NO:100的vhCDR2、包含SEQ ID NO:101的vhCDR3、包含SEQ ID NO:102的vlCDR1、包含SEQ ID NO:103的vlCDR2，和包含SEQ ID NO:104的vlCDR3。在一些实施例中，这样的6个CDR中的一个或多个具有1、2、3、4或5个氨基酸修饰。在进一步的实施例中，单个CDR包含1或2个氨基酸取代，并且修饰的抗LILRB3抗体保持与人LILRB3结合。

[0117] 除了本文所述的重链和轻链可变区和/或CDR中的序列变体之外，还可以对重链和/或轻链可变区的框架区进行改变。在一些实施例中，框架区中的变体(例如，不包括CDR)与种系序列保持至少约80、85、90或95％的同一性。可以制备变体以与轻链V-GENE、轻链J-GENE、重链V-GENE、重链J-GENE和重链D-GENE等位基因中的任一项保持至少约80、85、90或95％的同一性。

[0118] 在一些实施例中，在保持与种系基因序列至少80、85、90或95％同一性的框架区中进行变异，同时保持6个CDR不变。

[0119] 在一些实施例中，在保持与种系基因序列至少80、85、90或95％同一性的两个框架区中进行变异。或者，CDR可具有氨基酸修饰(例如来自所述组的CDR中的1、2、3、4或5个氨基酸修饰(即，CDR可为经修饰的，只要所述组6个CDR中的改变的总数小于6个氨基酸修饰，其中改变CDR的任何组合；例如，vlCDR1中可存在一个变化，vhCDR2中可存在两个变化，vhCDR3中可不存在变化等)。

[0120] 通过从本文所述的那些中选择CDR和/或重链和轻链的可变区的氨基酸序列并适当地将它们与抗体的框架区和/或重链和轻链的恒定区的氨基酸序列组合时，本领域技术人员将能够设计根据本发明的抗LILRB3抗体。本发明中描述的抗体框架区和/或恒定区(Fc结构域)可以来源于任何物种的抗体，例如来源于人、兔、狗、猫、小鼠、马或猴。

[0121] 在一些实施例中，恒定区源自人，并且包括源自IgG、IgA、IgM、IgE和IgD亚型或其变体的重链恒定区，以及源自κ或λ亚型或其变体的轻链恒定区。在一些实施例中，重链恒定区源自人IgG，包括IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。在一些实施例中，重链恒定区的氨基酸序列与人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4恒定区至少80％、85％、90％或95％相同。在一些其他实施例中，恒定区的氨基酸序列与另一种哺乳动物(如兔子、狗、猫、小鼠、马或猴)的抗体恒定区至少80％、85％、90％或95％相同。在一些实施例中，抗体恒定区包括铰链、CH2结构域、CH3结构域和任选的CH1结构域。

[0122] 在一些实施例中，本文的抗体可源自来自不同物种的混合物，例如嵌合抗体和/或人源化抗体。通常，“嵌合抗体”和“人源化抗体”都是指组合来自超过一种物种的区域的抗体。举例来说，“嵌合抗体”传统上包含来自小鼠(或在一些情况下为大鼠)的可变区和来自人类的恒定区。“人源化抗体”通常是指非人类抗体，其具有与人类抗体中发现的序列交换的可变结构域框架区。通常，在人源化抗体中，除CDR之外的整个抗体由人类来源的多核苷酸编码或除了在其CDR内之外，与这种抗体相同。CDR(部分或全部由源自非人类生物体的核酸编码)被移植到人类抗体可变区的β-折叠框架中以形成抗体，其特异性由移植的CDR决定。这类抗体的形成描述于例如WO 92/11018,Jones,1986,Nature 321:522-525,Verhoeyen et al.,1988,Science 239:1534-1536中，其以引用的方式整体并入本文中。所选择的受体框架残基“回复突变”到相应的供体残基通常需要重新获得在初始移植构筑体中丧失的亲和力(US 5530101;US 5585089;US 5693761;US 5693762;US 6180370;US 5859205;US 5821337;US 6054297;US 6407213,其以引用的方式整体并入本文中)。人类化抗体最佳还包含免疫球蛋白恒定区的至少一部分，通常是人类免疫球蛋白的至少一部分，并且因此通常将包含人类Fc区。使用具有基因工程改造的免疫系统的小鼠也可以产生人源化抗体。如Roque等人.,2004,Biotechnol.Prog.20:639-654中所述，其以引用的方式整体并入本文中。用于人源化和重塑非人类抗体的多种技术和方法是本领域熟知的(参见Tsurushita和Vasquez,2004,《单克隆抗体的人源化(Humanization of Monoclonal Antibodies)》,《B细胞分子生物学(Molecular Biology of B Cells)》,533-545,爱思唯尔科学公司(Elsevier Science)(美国)和其中引用的参考文献，其以引用的方式整体并入本文中)。人源化方法包括但不限于以下文献中所述的方法：Jones等人,1986,《自然》321:522-525;Riechmann等人,1988,《自然》332:323-329;Verhoeyen等人,1988,《科学》239:1534-1536;Queen等人,1989,《美国国家科学院院刊》86:10029-33;He等人,1998,《免疫学杂志(J.Immunol.)》160:1029-1035;Carter等人,1992,《美国国家科学院院刊》89:4285-9;Presta等人,1997,《癌症研究(Cancer Res.)》57(20):4593-9;Gorman等人,1991,《美国国家科学院院刊》88:4181-4185;O'Connor等人,1998,《蛋白质工程(Protein Eng)》11:321-8,所有这些文献以引用的方式整体并入本文中。降低非人类抗体可变区免疫原性的人源化或其它方法可以包括表面再塑方法，如例如Roguska等人,1994,《美国国家科学院院刊》91:969-973中所述，其以引用的方式整体并入本文中。其它人源化方法可涉及仅移植部分CDR，包括但不限于以下文献中所述的方法：Tan等人,2002,《免疫学杂志》.169:1119-1125;De Pascalis等人,2002,《免疫学杂志》.169:3076-3084，所有所述文献都以引用的方式整体并入本文中。

[0123] 在一些实施例中，本发明的抗体包含源自特定种系重链免疫球蛋白基因的重链可变区和/或源自特定种系轻链免疫球蛋白基因的轻链可变区。例如，由于自然发生的体细胞的突变或定点突变的有意引入，与人类种系序列相比，此类抗体可能包含氨基酸差异。然而，人源化抗体通常与由人类种系免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列在氨基酸序列上具有至少80％相同，并且在与其它物种的种系免疫球蛋白氨基酸序列(例如，鼠种系序列)进行比较时，包含将抗体鉴定为源自人类序列的氨基酸残基。在某些情况下，人源化抗体可以与由种系免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列在氨基酸序列上至少95％、96％、97％、98％或99％，或甚至至少96％、97％、98％或99％相同。通常，衍生自特定人类种系序列的人源化抗

体将显示与人类种系免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列不超过10-20个氨基酸差异。在某些情况下，人源化抗体可显示与种系免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列不超过5个，或甚至不超过4个、3个、2个或1个氨基酸差异。

[0124] 在一些实施例中，如本领域已知的，本公开的抗体是人源化的并且是亲和力成熟的。基于结构的方法可用于人源化和亲和力成熟，例如美国专利号No 7657380中所述。基于选择的方法可以用于人源化和/或亲和成熟抗体可变区，包括但不限于以下文献中所述的方法：Wu等人，1999，《分子生物学杂志》294:151-162；

[0125] Baca等人，1997，《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》272(16):10678-10684；

[0126] Rosok等人，1996，《生物化学杂志》271(37):22611-22618；

[0127] Rader等人，1998，《美国国家科学院院刊》95:8910-8915；

[0128] Krauss等人，2003，《蛋白质工程化(Protein Engineering)》16(10):753-759，所有所述文献都以引用的方式整体并入本文中。

[0129] II.抗体的特性

[0130] 在一些实施例中，本文所述的抗LILRB3抗体结合人LILRB3。在一些实施例中，抗LILBR3抗体与人LILRB3的结合通过流式细胞技术测量，例如实施例1中描述的示例性测定。

[0131] 在一些实施例中，抗LILRB3抗体在施用于人类受试者时表现出低免疫原性。这些抗体可以包含源自人IgG1、人IgG2或人IgG3的Fc结构域。在一些实施例中，这些抗体使用源自人免疫球蛋白的框架区来被人源化。

[0132] 在一些实施例中，抗LILRB3抗体影响T细胞的反应性。在一些实施例中，抗LILRB3抗体响应于不同类型的T细胞刺激而调节活化标志物的表面表达，例如实施例3中描述的示例性测定。在一些实施例中，抗LILRB3抗体调节PBMC响应T细胞刺激的细胞因子产生，例如实施例4中描述的示例性测定。

[0133] 在一些实施例中，所述抗LILRB3抗体作为LILRB3拮抗剂。结果，此类抗LILRB3抗体抑制LILRB3的活性。

[0134] 在一些其他实施例中，本文所述的抗LIRB3抗体充当LILRB3激动剂。结果为，这种抗LILRB3抗体促进了LILRB3的活性。

[0135] 抗LILRB3抗体对T细胞功能的影响可以使用本领域已知的和本文描述的多种方法来测定。因此，抗LILRB3抗体可用作LILRB3拮抗剂或LILRB3激动剂。

[0136] III.本发明的核酸

[0137] 本公开还涵盖编码本文所述的抗LILRB3抗体的核酸，以及包含此类核酸的表达载体和用此类核酸和/或表达载体转化的宿主细胞。如本领域技术人员将理解的，由于遗传代码的简并性，本文所述的蛋白质序列可以由任意数量的可能核酸序列编码，并且本领域技术人员可以基于本文所提供的氨基酸序列容易地识别此类核酸序列。

[0138] 在一些实施例中，本发明还涵盖编码抗LILRB3抗体和/或LILRB3结合结构域的核酸组合物。本领域技术人员将理解，在抗原结合结构域的情况下，核酸组合物通常包括编码重链可变区的第一核酸和编码轻链可变区的第二核酸。在scFv的情况下，可以制备编码重链可变区和轻链可变区的单个核酸，由本文所述的接头分开。在传统抗体的情况下，核酸组合物通常包括编码重链的第一核酸和编码轻链的第二核酸，它们将在细胞中表达时自发组装成“传统”四聚体形式的两条重链和两条轻链。

[0139] 在一些实施例中，编码抗LILRB3抗体和/或LILRB3结合结构域的核酸组合物是密码子优化的版本或变体。

[0140] 如本领域所知，编码本发明组分的核酸可并入表达载体中，并取决于宿主细胞，用于产生本发明抗体。这两种核酸可以并入单个表达载体或两个不同的表达载体中。通常，核酸可操作地连接到任何数量的位于表达载体上的调节元件(启动子、复制起点、可选择标记、核糖体结合位点、诱导剂等)。表达载体可以是染色体外的或整合的载体。

[0141] 本发明的核酸和/或表达载体可以引入本领域公知的任何类型的宿主细胞，包括哺乳动物、细菌、酵母、昆虫和真菌细胞。转染后，可以使用本领域已知的方法，例如有限稀释、ELISA、FACS、显微镜检查或Clonepix，分离单细胞克隆用于细胞库生成。克隆可以在适合生物反应器放大和保持抗体表达的条件下培养。可以使用本领域已知的方法分离和纯化抗体，包括离心、深度过滤、细胞裂解、匀浆、冻融、亲和纯化、凝胶过滤、离子交换层析、疏水相互作用交换层析和混合模式层析。

[0142] IV.治疗应用

[0143] 本公开提供了一种在受试者中调节免疫应答的方法，该方法包括向受试者施用有效量的本文所述的抗LILRB3抗体或含有抗LILRB3抗体的药物组合物。

[0144] 在一些实施例中，本公开涵盖的调节免疫应答的方法包括抑制受试者的LILRB3活性，并且在进一步的实施例中，此类方法包括向受试者施用有效量的作为LILRB3拮抗剂的抗LILRB3抗体，或通过施用含有拮抗性抗LILRB3抗体的药物组合物。

[0145] 在一些实施例中，本公开所涵盖的调节免疫应答的方法包括促进受试者的LILRB3活性，并且在进一步的实施例中，此类方法包括向受试者施用有效量的作为LILRB3激动剂的抗LILRB3抗体，或通过施用含有激动性抗LILRB3抗体的药物组合物。

[0146] 在一些实施例中，拮抗剂可刺激免疫应答。在其他实施例中，拮抗剂可以抑制免疫应答。在一些实施例中，激动剂可以刺激免疫应答。在其他实施例中，激动剂可以抑制免疫应答。

[0147] 本公开还提供了治疗受试者的癌症的方法，并且此类方法包括向受试者施用有效量的抗LILRB3抗体或含有此类抗LILRB3抗体的药物组合物。在一些实施例中，待治疗的癌症在癌细胞表面上表达LILRB3。在一些实施例中，与相应的非癌组织相比，待治疗的癌症上调LILRB3。在一些实施例中，待治疗的受试者在一种或多种类型的免疫细胞上表达LILRB3，所述免疫细胞包括淋巴细胞、骨髓细胞、单核细胞、单核细胞衍生的破骨细胞、粒细胞、树突细胞、破骨细胞和祖肥大细胞。在一些实施例中，待治疗的受试者在一种或多种类型的免疫细胞上表达高水平的LILRB3，所述免疫细胞包括单核细胞、单核细胞衍生的破骨细胞、粒细胞、树突细胞、破骨细胞和祖肥大细胞。在一些实施例中，待治疗的受试者在造血癌细胞上表达高水平的LILRB3。在一些实施例中，待治疗的癌症对现有的靶向其他免疫检查点(例如CTLA-4、PD-1或PD-L1)的免疫调节抗体无反应。

[0148] 在一些实施例中，癌症是骨髓性白血病、B淋巴细胞性白血病或骨髓瘤。

[0149] 在一些其他实施例中，癌症是脑癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、食道癌、白血病、肺癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌、睾丸癌或子宫癌。在其他实施例中，癌症是血管化肿瘤、鳞状细胞癌、腺癌、小细胞癌、神经母细胞瘤、肉瘤(例如血管肉瘤或软骨肉瘤)、喉癌、腮腺癌、胆道癌、甲状腺癌、肢端黑色素瘤、光化性角化病、

急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、腺样囊性癌、腺瘤、腺肉瘤、腺鳞癌、肛管癌、肛门癌、肛门直肠癌、星形细胞瘤、前庭大腺癌、基底细胞癌、胆道癌、骨癌、骨髓癌、支气管癌、支气管腺癌、类癌、胆管癌、软骨肉瘤、脉络丛乳头状瘤/癌、慢性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、透明细胞癌、结缔组织癌、囊腺瘤、消化系统癌症、十二指肠癌、内分泌系统癌症、内胚窦瘤、子宫内膜增生、子宫内膜间质肉瘤、子宫内膜样瘤腺癌、内皮细胞癌、室管膜癌、上皮细胞癌、尤文氏肉瘤、眼眶癌、女性生殖器癌、局灶性结节性增生、胆囊癌、胃窦癌、胃底癌、胃泌素瘤、胶质母细胞瘤、胰高血糖素瘤、心脏病、血管母细胞瘤、血管内皮瘤、血管瘤、肝腺瘤、肝腺瘤病、肝胆癌、肝细胞癌、霍奇金病、回肠癌、胰岛素瘤、上皮内瘤变、上皮间鳞状细胞瘤、肝内胆管癌、浸润性鳞状细胞癌、空肠癌、关节癌卡波西肉瘤、盆腔癌、大细胞癌、大肠癌、平滑肌肉瘤、恶性痣黑色素瘤、淋巴瘤、男性生殖器癌、恶性黑色素瘤、恶性间皮肿瘤、髓母细胞瘤、髓上皮瘤、脑膜癌、间皮癌、转移性癌、口腔癌、粘膜表皮癌、多发性骨髓瘤、肌肉癌、鼻道癌、神经系统癌、神经上皮腺癌结节性黑色素瘤、非上皮性皮肤癌、燕麦细胞癌、少突胶质细胞癌、口腔癌、骨肉瘤、乳头状浆液性腺癌、阴茎癌、咽癌、垂体瘤、浆细胞瘤、假肉瘤、肺母细胞瘤、直肠癌、肾细胞癌、呼吸系统癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、浆液性癌、鼻窦癌、皮肤癌、小细胞癌、小肠癌、平滑肌癌、软组织癌、生长抑素分泌肿瘤、脊柱癌、鳞状细胞癌、横纹肌癌、间皮下癌、浅表扩散性黑色素瘤、T细胞白血病、舌癌、未分化癌、输尿管癌、尿道癌、膀胱癌、泌尿系统癌、子宫颈癌、子宫体癌症、葡萄膜黑色素瘤、阴道癌、疣状癌、血管活性肠肽瘤、外阴癌、高分化癌(well-differentiated carcinoma)或肾母细胞瘤。

[0150] 在一些其他实施例中，待治疗的癌症是非霍奇金淋巴瘤，例如B细胞淋巴瘤或T细胞淋巴瘤。在某些实施例中，非霍奇金淋巴瘤是B细胞淋巴瘤，例如弥漫性大B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤、毛细胞白血病或原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤。在某些其他实施例中，非霍奇金淋巴瘤是T细胞淋巴瘤，例如前体T淋巴细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤、结外自然杀伤细胞/T-细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤或外周T细胞淋巴瘤。

[0151] 本公开还提供了治疗受试者的自身免疫性或炎性病症的方法，并且该方法包括向受试者施用有效量的作为LILRB3调节剂的抗LILRB3抗体。在一些实施例中，待治疗的受试者在一种或多种类型的免疫细胞上表达LILRB3，所述免疫细胞包括淋巴细胞、骨髓细胞、单核细胞、单核细胞衍生的破骨细胞、粒细胞、树突细胞、破骨细胞和祖肥大细胞。在一些实施例中，待治疗的受试者在一种或多种类型的免疫细胞上表达高水平的LILRB3，所述免疫细胞包括淋巴细胞、骨髓细胞、单核细胞、单核细胞衍生的破骨细胞、粒细胞、树突细胞、破骨细胞和祖肥大细胞。在一些实施例中，LILRB3在受试者的自身反应性免疫细胞(例如，T细胞、B细胞、自然杀伤细胞、树突细胞、内皮细胞和巨噬细胞在自身免疫疾病发展的部位，例如，患有多发性硬化症的受试者的淋巴结和中枢神经系统、患有类风湿性关节炎的受试者的关节和患有乳糜泻的受试者的胃肠道)上以高水平来表达。施用作为LILRB3拮抗剂的抗LILRB3抗体可以抑制LILRB3活性。施用作为LILRB3激动剂的抗LILRB3抗体可以促进LILRB3

活性。

[0152] 在一些实施例中，待治疗的自身免疫性或炎性病症是哮喘、多发性硬化、艾迪生病、肌萎缩侧索硬化、克罗恩病、库欣综合征、I型糖尿病、移植物抗宿主病、格雷夫斯病、格林-巴利综合征、红斑狼疮病、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、结节病、硬皮病、系统性红斑狼疮、移植排斥或血管炎。

[0153] 在一些其他实施例中，待治疗的自身免疫性疾病包括但不限于急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、无丙种球蛋白血症、斑秃、强直性脊柱炎、抗磷脂综合征、抗合成酶综合征、特应性过敏、特应性皮炎、自身免疫性再生障碍性贫血、自身免疫性心肌病、自身免疫性肠病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳病、自身免疫性淋巴增生综合征、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性周围神经病变、自身免疫性多内分泌综合征、自身免疫性孕酮皮炎、自身免疫性血小板减少性紫癜、自身免疫性荨麻疹、自身免疫性葡萄膜炎、Balo病/Balo同心硬化、白塞病、，伯格氏病、比克斯塔夫脑炎、Blau综合征、大疱性类天疱疮、癌症、Castleman病、腹腔疾病、恰加斯病、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、慢性阻塞性肺疾病、慢性复发性多灶性骨髓炎、Churg-Strauss综合征、瘢痕性类天疱疮、Cogan综合征、冷凝集素病、补体成分2缺乏(Complement component 2 deficiency)、接触性皮炎、颅动脉炎、CREST综合征、皮肤白细胞增生性血管炎、Dego病、Dercum病、疱疹样皮炎、皮肌炎、弥漫性皮肤系统性硬化、盘状红斑狼疮、Dressler综合征、药物性狼疮、湿疹、子宫内膜异位症、嗜酸性筋膜炎、嗜酸性胃肠炎、嗜酸性肺炎、获得性大疱性表皮松解症、结节性红斑、胎儿红细胞增多症、原发性混合冷球蛋白血症、埃文综合征、进行性骨化性纤维发育不良、纤维性肺泡炎(或特发性肺纤维化)、胃炎、胃肠道类天疱疮、肾小球肾炎、Goodpaster综合征、桥本脑病、桥本甲状腺炎、过敏性紫癜、妊娠疱疹(又名妊娠类天疱疮)、化脓性汗腺炎、休斯-斯托文综合征、低丙种球蛋白血症、特发性炎性脱髓鞘疾病、特发性肺纤维化、特发性血小板减少性紫癜、IgA肾病、包涵体肌炎、间质性膀胱炎、幼年特发性关节炎又称幼年类风湿性关节炎、川崎病、兰伯特-伊顿肌无力综合征、白细胞增生性血管炎、扁平苔藓、硬化性苔藓、线性IgA病、狼疮性肝炎又名自身免疫性肝炎、马吉德综合征、显微镜下结肠炎、显微镜下多血管炎、米勒-费舍尔综合征、混合结缔组织病、Morphea、Mucha-Habermann病又名苔藓样糠疹和尖锐湿疹、多发性硬化、重症肌无力、肌炎、梅尼埃病、发作性睡病、视神经脊髓炎、神经肌强直、隐匿性瘢痕性类天疱疮、眼阵挛肌阵挛综合征、Ord甲状腺炎、复发性风湿病、PANDAS(与链球菌相关的儿童自身免疫性神经精神病)、副肿瘤性小脑变性、阵发性夜间血红蛋白尿(PNH)、帕里-隆伯格综合征、扁平部炎、特纳综合征、寻常型天疱疮、静脉周围脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS综合征、结节性多动脉炎、风湿性多肌痛、多发性肌炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、进行性炎性神经病、纯红细胞再生障碍、坏疽性脓皮病、拉斯穆森脑炎、雷诺现象、雷特综合征、复发性多软骨炎、不宁腿综合征、腹膜后纤维化、风湿热、精神分裂症、施密特综合征、施尼茨勒综合征、巩膜炎、血清病、舍格伦综合征、脊椎关节病、僵硬人综合征、斯蒂尔氏病、，亚急性细菌性心内膜炎(SBE)、Susac综合征、Sweet综合征、Sydenham舞蹈病、交感眼炎、Takayasu动脉炎、颞动脉炎、血小板减少症、Tolosa-Hunt综合征、横纹肌炎、溃疡性结肠炎、未分化脊柱关节病、荨麻疹性血管炎、白癜风、韦格纳肉芽肿。

[0154] 本公开还提供治疗受试者的过敏性炎症的方法，并且该方法包括向受试者施用有

效量的本文所述的任何一种抗LILRB3抗体或本文所述的任何一种组合物。

[0155] 在一些实施例中，待治疗的过敏性炎症可能与过敏性哮喘、特应性皮炎、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎有关。

[0156] 本公开还提供了调节破骨细胞分化的方法，并且该方法包括向受试者施用有效量的本文所述的任何一种抗LILRB3抗体或本文所述的任何一种组合物。

[0157] 在一些实施例中，调节破骨细胞分化对于治疗患有或易患有病症特别有用，所述病症选自骨质疏松症、骨营养不良、骨质减少症、骨软化症、甲状旁腺功能亢进症、甲状腺功能亢进症、性腺功能减退症、甲状腺毒症、全身肥大细胞增多症、成人磷酸酶过低症、肾上腺皮质功能亢进症、成骨不全症、佩吉特病、库欣病/综合征、图默综合征、高切病、埃勒斯-丹洛综合征、马凡氏综合征、Menkes综合征、Fanconi综合征、多发性骨髓瘤、高钙血症、低钙血症、关节炎、牙周病、佝偻病(包括维生素D依赖型、I型和II型以及x连锁低磷血症性佝偻病)或其他形式的维生素D缺乏症，如与慢性肾病或肾衰竭相关的维生素D缺乏症，骨纤维形成不全、骨硬化疾病(如骨密质发育不全(pycnodysostosis)和巨噬细胞介导的炎症过程引起的损伤)所组成的组。

[0158] V.联合疗法(Combination therapy)

[0159] 本文所述的抗LILRB3抗体可与附加治疗剂联合使用，以治疗癌症、自身免疫性疾病和过敏性炎症。抗LILRB3抗体还可与附加治疗剂联合使用以调节破骨细胞分化。

[0160] 可用作治疗癌症的联合疗法的一部分的示例性治疗剂包括，例如，放射、丝裂霉素、维甲酸、核莫司汀(ribomustin)、吉西他滨、长春新碱、依托泊苷、克拉屈滨、米溴醇、甲氨蝶呤、多柔比星、碳醌、喷司他丁、硝基苯、齐诺他汀、西曲瑞克、来曲唑、雷替曲塞、柔红霉素、法卓唑、福替莫司汀、胸腺法新、索布唑烷、奈达铂、阿糖胞苷、比卡鲁胺、长春瑞滨、维纳里酮、氨基鲁米特、氨嘧啶、醋酸丁内酯、氟哌啶醇酯、氟他胺、屈罗尼、布托辛、卡莫夫、雷佐生(razoxane)、sizofilan、卡铂、米托内酯、替加氟、异环磷酰胺、泼尼莫司汀、哌替巴尼、左旋咪唑、替尼泊苷、丙磺胺、依西他滨、麦角乙脲、羟甲烯龙、甲氧咪唑、甲氧吡酮、干扰素-2α、干扰素-β、干扰素-γ、集落刺激因子-1、集落刺激因子-2、地尼白介素(denileukin diftitox)、白细胞介素-2、促黄体激素释放因子和上述药剂的变体，可能表现出与其同源受体的不同结合，并增加或减少血清半衰期。

[0161] 可用作治疗癌症的联合疗法的一部分的另一类药剂是免疫检查点抑制剂。示例性免疫检查点抑制剂包括抑制一种或多种(i)细胞毒性T-淋巴细胞相关抗原4(CTLA4)、(ii)程序性细胞死亡蛋白1(PD1)、(iii)PDL1、(iv)LAG3、(v)B7-H3、(vi)B7-H4和(vii)TIM3，例如伊普利单抗、纳武单抗OPDIVO(Nivolumab)、帕博利珠单抗(Pembrolizumab)、阿维鲁单抗、杜瓦鲁单抗和阿替利珠单抗。

[0162] 可用作治疗癌症的联合疗法的一部分的其他药剂是靶向非检查点靶标(例如赫赛汀)和非细胞毒性药剂(例如酪氨酸激酶抑制剂)的单克隆抗体药剂。

[0163] 其他类别的抗癌剂包括，例如：(i)选自ALK抑制剂、ATR抑制剂、A2A拮抗剂、碱基切除修复抑制剂、Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂、布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂、CDC7抑制剂、CHK1抑制剂、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、DNA-PK抑制剂、DNA-PK和mTOR抑制剂、DNMT1抑制剂、DNMT1抑制剂加2-氯脱氧腺苷、HDAC抑制剂、刺猬信号通路抑制剂、IDO抑制剂，JAK抑制剂、mTOR抑制剂、MEK抑制剂、MELK抑制剂、MTH1抑制剂、PARP抑制剂、磷酸肌醇3-激酶抑制

剂、PARP1和DHODH抑制剂、蛋白酶体抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、VEGFR抑制剂和WEE1抑制剂；(ii)OX40、CD137、CD40、GITR、CD27、HVEM、TNFRSF25或ICOS的激动剂；(iii)选自IL-12、IL-15、GM-CSF和G-CSF的细胞因子。本发明的抗体还可用作从原发病变手术切除癌症的辅助手段。

[0164] 可用作与抗LILRB3抗体联合治疗的一部分用于治疗自身免疫性或炎性病症、延迟其进展、预防其复发或减轻其症状的示例性治疗剂包括例如任何多种已知的抗炎和/或免疫抑制疗法。在一些实施例中，抗炎和/或免疫抑制疗法包括但不限于甲氨蝶呤、环孢菌素A(包括例如环孢菌素微乳)、他克莫司、皮质类固醇、他汀类药物、干扰素β、非甾体抗炎药和6-MP(巯基嘌呤，也称为6-巯基嘌呤或嘌呤醇)。

[0165] 在一些实施例中，用于与抗LILRB3抗体组合的抗炎和/或免疫抑制疗法包括但不限于TOPK抑制剂(例如OTS964((R)-9-(4-(1-(二甲氨基)丙烷-2-基)苯基)-8-羟基-6-甲基噻吩[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮)(肿瘤治疗科学))、酪氨酸激酶抑制剂(例如阿西替尼、达沙替尼、伊可替尼)、拓扑异构酶抑制剂(例如拓扑替康)、鞘氨醇-1-磷酸受体激动剂(例如芬戈利莫、KRP-203)，抗T细胞免疫球蛋白(如AtGam)、抗IL-2受体抗体(如达利珠单抗)、酰胺类(CTX)、异环磷酰胺(IFO)、阿霉素(ADM)、柔红霉素(DNR)、长春新碱(VCR)、长春花碱(VBL)、依托泊苷(VP16)、维米尔(Vumon)、卡铂(CBP)、他克莫司、西罗莫司、依维莫司、硫唑嘌呤、布雷奎那、来氟米特、LEA-29Y、抗CD3抗体(如OKT3)、阿司匹林、B7-CD28阻断分子(如belatacept、abatacept)、CD40-CD154阻断分子(抗CD40抗体)、醋氨酚、布洛芬、萘普生、吡罗昔康和抗炎类固醇(如泼尼松龙或地塞米松)。

[0166] 在一些实施例中，用于与抗LILRB3抗体联合的抗炎和/或免疫抑制疗法包括消融自身免疫细胞，例如通过施用TNF-α、CFA、白介素-1(IL-1)、蛋白酶体抑制剂、NFκB抑制剂、抗炎药、组织纤溶酶原激活剂(TPA)、脂多糖、紫外线和TNF-α信号通路的细胞内介质。此类药剂通过阻断TNF-α受体信号传导下游的途径或在TNF-α受体结合的下游起作用，从而诱导自身反应性淋巴细胞的凋亡。(Baldwin et al.,Ann.Rev.Immunol.(1996)12:141；Baltimore,Cell(1996)87:13)。

[0167] 在一些实施例中，抗LILRB3抗体与治疗或以其他方式减轻自身免疫疾病的手术方法结合使用。

[0168] 可用作与抗LILRB3抗体联合治疗的一部分用于治疗过敏性炎症、延缓其进展、预防其复发或减轻过敏性炎症症状的示例性治疗剂包括，例如，多种已知的抗炎和/或免疫抑制疗法。在一些实施例中，与抗LILRB3抗体联合的抗炎和/或免疫抑制疗法包括但不限于：短效β2-激动剂、长效β2-激动剂、抗胆碱能药、皮质类固醇、全身性皮质类固醇、肥大细胞稳定剂、白三烯调节剂、甲基黄嘌呤、β2-激动剂、沙丁胺醇、左旋沙丁胺醇、吡布特罗、阿特福莫特罗(artformoterol)、福莫特罗(formoterol)、沙美特罗、抗胆碱能药，包括异丙托溴铵和噻托溴铵；皮质类固醇包括倍氯米松、布地奈德、氟尼缩松、氟替卡松、莫米松、曲安西龙、甲泼尼龙、泼尼松龙、泼尼松；白三烯调节剂，包括孟鲁司特、扎鲁司特和齐留通；肥大细胞稳定剂，包括色甘酸和奈多罗米；甲基黄嘌呤，包括茶碱；联合药物包括异丙托溴铵和沙丁胺醇、氟替卡松和沙美特罗、布地奈德和福莫特罗；抗组胺药，包括羟嗪、苯海拉明、氯雷他定、西替利嗪和氢化可的松；免疫系统调节药物，包括他克莫司和吡美莫司；环孢素；硫唑嘌呤；吗替麦考酚酯；及其组合。

[0169] 在其他实施例中，可用作与抗LILRB3抗体联合治疗的一部分用于治疗过敏性炎症、延缓其进展、预防其复发或减轻过敏性炎症症状的治疗剂，也可包括那些治疗剂专用于自身免疫性疾病或炎症性疾病。

[0170] 可用作与抗LILRB3抗体联合治疗的一部分以调节破骨细胞活性的示例性治疗剂包括但不限于双膦酸盐、降钙素、雌激素替代物、硬化素抗体、RANKL抗体、甲状旁腺肽、锶盐、TNFα抑制剂、集落刺激因子-1抑制剂、集落刺激因子-1受体抑制剂、组织蛋白酶K抑制剂、V-ATPase抑制剂和胰高血糖素样肽2。

[0171] 可以选择抗体和附加治疗剂的量以及相对的给药时间，以获得期望的联合治疗效果。例如，当对需要这种施用的患者施用联合疗法时，组合中的治疗剂或包含治疗剂的药物组合物或组合物可以以任何顺序施用，例如顺序、同时施用，一起，同时等等。此外，例如，多特异性结合蛋白可以在附加治疗剂发挥其预防或治疗作用的时间期间给药，反之亦然。

[0172] 六、药物组合物和给药

[0173] 本公开的特征还在于包含治疗有效量的本文所述的抗LILRB3抗体的药物组合物/制剂。该组合物可以配制用于多种药物递送系统。一种或多种生理学上可接受的赋形剂或载体也可包含在组合物中以用于适当的制剂。在Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company,Philadelphia,Pa.,17th ed.,1985中可以找到用于本公开的合适的制剂。此外，药物递送的方法的简要评述参见Langer,《科学(Science)》249:1527-1533(1990)，其以引入的方式并入本文中。

[0174] 本公开的抗体可以存在于冻干制剂或液体水性药物制剂中。本文有关的水性载体是一种药学上可接受的(对人体给药安全且无毒)并且可用于制备液体制剂。示例性载体包括无菌注射用水(SWFI)、抑菌注射用水(BWFI)、pH缓冲溶液(例如磷酸盐缓冲盐水)、无菌盐水溶液、林格氏溶液或葡萄糖溶液。

[0175] 本公开的抗体可以存在于包含蛋白质和冻干保护剂的冻干制剂中。冻干保护剂可以是糖，例如二糖。在某些实施例中，冻干保护剂是蔗糖或麦芽糖。冻干制剂还可包括缓冲剂、表面活性剂、填充剂和/或防腐剂中的一种或多种。

[0176] 本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平可以变化，以获得有效实现特定患者、组合物和给药方式的所需治疗反应的活性成分的量，而不对患者有毒。对于成人，其可以以0.1mg至1g的范围并且优选地在0.5mg至500mg的活性抗体的范围内每次施用来施用。或者，可以根据患者的大致体重或表面积调整患者的剂量。确定合适剂量的其他因素可包括待治疗或预防的疾病或病症、疾病的严重程度、给药途径以及患者的年龄、性别和医学病症。本领域技术人员通常根据本文公开的剂量信息和测定对确定适当治疗剂量所需的计算进行进一步细化。剂量也可以通过使用已知的测定结合适当的剂量反应数据来确定剂量来确定。当监测疾病的进展时，可以调整个体患者的剂量。可以测量患者体内可靶向构建体或复合物的血液水平，以确定是否需要调整剂量以达到或维持有效浓度。药物基因组学可用于确定哪些可靶向构建体和/或复合物及其剂量最有可能对特定个体有效(Schmitz等，Clinica Chimica Acta 308:43-53,2001;Steimer等,临床化学学报308:33-41,2001)。

[0177] 剂量可以每天、每周、每月或每年给药一次或多次，甚至每2至20年给药一次。本领域普通技术人员可以基于测量的停留时间和可靶向构建体或复合物在体液或组织中的浓度容易地估计给药的重复率。本发明的给药可以是静脉内、动脉内、腹膜内、肌肉内、皮下、

胸膜内、鞘内、腔内、通过导管灌注或通过直接病灶内注射。这可以每天给药一次或多次、每周一次或多次、每月一次或多次、以及每年一次或多次。

[0178] 实例

[0179] 现在对本发明进行一般性描述，通过参考以下实施例将更容易理解，包括这些实施例仅用于说明本发明的某些方面和实施例，并不旨在限制本发明。

[0180] 实例1-LILRB3在造血细胞亚群上的表面表达

[0181] LILRB3表面表达以二维流式细胞技术(FCM)表示形式在各种造血亚群上测量，称为分位数等高线图(概率图)。来自健康人类供体的外周血单核细胞(PBMC)用LILRB3 3A3抗体以及对指定细胞亚群特异的抗体染色。图1A图描绘了门控CD3+CD4+T细胞、CD3+CD8+T细胞或CD11b+单核细胞的LILRB3表达。在图1B中，来自健康人类供体的新鲜全血被染色，如图1A所示。图描绘了门控CD3+CD4+T细胞、CD3+CD8+T细胞、CD11b+单核细胞或CD11b+粒细胞的LILRB3表达。图内描绘了门控细胞和LILRB3+细胞在门控群体中的百分比(分别为第一个和第二个数字)。LILRB3在单核细胞和粒细胞上表达，在CD4+或CD8+T细胞上显示低LILRB3表达。LILRB3染色的特异性通过用IgG1同种型对照抗体染色所有上述细胞亚群来确定。数据代表使用不同人血样本的几个独立实验。

[0182] 实例2-LILRB3抗体或LILRB3-Fc蛋白对原代混合淋巴细胞反应(MLR)中T细胞反应性的影响

[0183] 来自健康人类供体的CD3+ T细胞[$1x10^5$个细胞，效应(E)群体]和辐射(IR)同种异体CD14+单核细胞[$2x10^5$个细胞，刺激物(S)群体]在存在或不存在指定数量的IgG1或IgG2b同种型对照抗体、LILRB3抗体、Fc蛋白或Fc-LILRB3蛋白情况下共培养。3天后，将细胞用3H-胸苷再标记18小时以测量T细胞增殖。LILRB3 7C5抗体和LILRB3 Fc蛋白抑制T细胞增殖(图2)。显示的数据代表使用不同效应器/刺激器对的几个独立实验，并报告为每分钟平均计数(cpm)±三个重复试验孔的标准误差。

[0184] 实例3-与LILRB3 7C5抗体一起孵育的PBMC无法完全调节响应T细胞刺激的活化标志物的表面表达

[0185] 在存在或不存在7C5或同种型对照抗体(20μg/mL)以及指定数量的抗CD3和抗CD28抗体的情况下，培养来自健康人类供体的PBMC($2x10^5$个细胞)。24小时后，细胞用对指定细胞亚群和活化标志物特异的抗体染色。在A组中，图描绘了门控CD3+CD4+T细胞的CD69、CD25和CD62L表达(图3A)。在B组中，图描绘了门控CD3+CD8+T细胞的CD69、CD25和CD62L表达(图3B)。LILRB3 7C5抗体通过抗CD3和抗CD28抗体抑制CD4+和CD8+T细胞的激活，如CD69(II型C-凝集素受体)和CD25(IL-2受体)的表达减少以及CD62L(L-选择素)的脱落减少所示。数据代表使用不同人类PBMC样本的几个独立实验，并报告为平均荧光强度(MFI)±三个重复试验孔的标准误差。

[0186] 实例4-LILRB3抗体通过PBMC响应T细胞刺激改变细胞因子的产生。

[0187] 在存在或不存在7C5或同种型对照抗体(20μg/mL)、抗CD3(1ng/mL)和抗CD28(100ng/mL)的情况下培养来自健康人类供体的PBMC($2x10^5$个细胞)抗体。24小时后，培养物上清液中的细胞因子水平由BioLegend LEGENDplex Human Th Cytokine Panel根据制造商的说明确定。在7C5存在下，某些细胞因子的水平，包括IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、IL-17和IFNγ水平降低，而IL-6、IL-10和TNF水平增加(图4)。数据代表使用不同人PBMC样品的几个

独立实验,并报告为7C5相对于双孔的同种型对照抗体的倍数变化。

[0188] 实例5-LILRB3 7C5抗体不会导致未受刺激的全血中细胞因子的显着释放。

[0189] 用RPMI 1640培养基按4:1稀释来自健康人类供体(n=4)的新鲜血液,并在7C5或同种型对照抗体(50μg/mL)存在下培养4小时。脂多糖(1μg/mL)作为阳性对照。血清样品中的细胞因子水平由BioLegend LEGENDplex Human Th Cytokine Panel根据制造商的说明确定。在没有T细胞受体刺激的情况下,LILRB3 7C5抗体没有显示出显着的刺激作用(图5)。数据代表几个独立实验,并报告为7C5相对于重复孔同种型对照抗体的平均倍数变化。

[0190] 通过引用结合

[0191] 在此提及的每篇专利文件和科学文章的全部公开内容均以引用方式并入用于所有目的。

[0192] 等同物

[0193] 在不脱离本发明的精神或基本特征的情况下,本公开可以以其它特定形式来体现。因此,前述实施例在所有方面都应被认为是说明性的,而不是对本公开的限制。因此,本发明的范围由所附权利要求而不是前述描述来指示,并且在权利要求的含义和等效范围内的所有变化都旨在包含在其中。

序列表

<110> 大学健康网络 University Health Network

布罗克斯,理查德 Brokx, Richard

梅森,杰奎琳 M. Mason, Jacqueline M.

布雷,马克 R.Bray, Mark R.

<120> LILRB3结合分子及其用途

LILRB3-BINDING MOLECULES AND USES THEREFOR

<130> 08944779WO

<150> US 62/794,064

<151> 2019-01-18

<160> 104

<170> 专利版本 PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 288

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LILRB3重链可变区 (2E1)

<400> 1

Met Glu Trp Pro Cys Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Glu Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Ala Phe
35 40 45

Ser Ser Ser Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn
65 70 75 80

Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Ile Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Phe Asp
115 120 125

Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr
130 135 140

Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn

145 150 155 160
Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175
Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
180 185 190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
195 200 205
Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val
210 215 220
Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
225 230 235 240
Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
245 250 255
Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
260 265 270
Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Gln
275 280 285

<210> 2
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 (2E1)
<400> 2

Met His Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
20 25 30
Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser
35 40 45
Ser Ser Val Asn Tyr Met His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser
50 55 60
Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
65 70 75 80
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
85 90 95
Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg
100 105 110
Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
130 135 140
Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160
Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
165 170 175
Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190
Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
195 200 205
Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
210 215 220
Pro Arg
225

<210> 3
<211> 286
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 (3A3)
<400> 3

Met Glu Trp Thr Trp Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
1 5 10 15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Arg Thr Glu Leu Met Lys
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Gly Tyr Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Thr Asn Ile Asn Tyr Asn
65 70 75 80
Glu Arg Phe Lys Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95
Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Thr Glu Asp Ser Ala Ile
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Ala Ser Val Val Val Gly Asp Tyr Trp Gly
115 120 125
Gln Gly Ala Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser

130 135 140

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
145 150 155 160
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
195 200 205
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
210 215 220
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
225 230 235 240
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
245 250 255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
260 265 270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Gln Gly
275 280 285

<210> 4
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 (3A3)
<400> 4

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
20 25 30
Met Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser
35 40 45
Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60
Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80
Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
85 90 95
Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His

100 105 110

Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
165 170 175

Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
195 200 205

Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
210 215

<210> 5

<211> 270

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LILRB3重链可变区 (3B1)

<400> 5

Met Lys Val Leu Ser Leu Leu Tyr Leu Leu Thr Ala Ile Pro Gly Ile
1 5 10 15

Leu Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr
35 40 45

Ser Ala Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Glu Asn Lys Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser His Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Asn Pro
65 70 75 80

Ser Leu Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95

Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Thr Phe Asp Ser Asp Glu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro

130 135 140

Leu Ala Pro Gly Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly
145 150 155 160
Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Ser Val Thr Val Thr Trp Asn
165 170 175
Ser Gly Ser Leu Ser Ser Ser Val His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln
180 185 190
Ser Gly Leu Tyr Thr Met Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr
195 200 205
Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Ser Val Ala His Pro Ala Ser Ser
210 215 220
Thr Thr Val Asp Lys Lys Leu Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile
225 230 235 240
Asn Pro Cys Pro Pro Cys Lys Glu Cys His Lys Cys Pro Ala Pro Asn
245 250 255
Leu Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Gly
260 265 270

<210> 6
<211> 212
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 (3B1)
<400> 6

Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr Gly
1 5 10 15
Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala
20 25 30
Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile
35 40 45
His Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Arg Ser Pro Gln
50 55 60
Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Gln Tyr Ser Leu Lys Val Asn Ser
85 90 95
Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser
100 105 110
Thr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ala Lys Arg Ala

115 120 125

Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn
165 170 175

Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
180 185 190

Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His
195 200 205

Asn Ser Tyr Thr
210

<210> 7

<211> 290

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LILRB3重链可变区 (6A10)

<400> 7

Met Gly Trp Ser Trp Ile Phe Leu Leu Phe Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Ile Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
130 135 140

Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr

145 150 155 160
Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
165 170 175
Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
180 185 190
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
195 200 205
Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn
210 215 220
Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
225 230 235 240
Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
245 250 255
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
260 265 270
Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
275 280 285
Gln Gly
290

<210> 8
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 (6A10)
<400> 8
Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Phe Leu Ser Leu Leu Leu Trp Val Ser
1 5 10 15
Gly Thr Cys Gly Asn Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala
20 25 30
Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
35 40 45
Val Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
50 55 60
Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
65 70 75 80
Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr

100 105 110
Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
115 120 125
Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro
130 135 140
Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
145 150 155 160
Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp
165 170 175
Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp
180 185 190
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys
195 200 205
Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
210 215

<210> 9
<211> 271
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 (7C5)
<400> 9

Met Glu Trp Glu Leu Ser Leu Ile Phe Ile Phe Ala Leu Leu Lys Asp
1 5 10 15
Val Gln Cys Asp Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30
Pro Gly Gly Ser Arg Gly Leu Ser Cys Glu Gly Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45
Ser Gly Phe Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Thr Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Ser Asp Gly Thr Ala Ile Asn Tyr Ala
65 70 75 80
Pro Ser Ile Lys Asp Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Asp Lys Ser
85 90 95
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Asn Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr
100 105 110
Tyr Phe Cys Met Arg Ser Tyr Gly Ser Gly Pro Trp Cys Phe Asp Val
115 120 125
Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala

130 135 140

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Gly Thr Thr Gly Ser
145 150 155 160
Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175
Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190
Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
195 200 205
Val Thr Ser Asn Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val Ala
210 215 220
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Val
225 230 235 240
Pro Ile Thr Gln Asn Pro Cys Pro Pro Leu Lys Glu Cys Pro Pro Cys
245 250 255
Ala Ala Pro Asp Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
260 265 270

<210> 10
<211> 170
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 (7C5)
<400> 10

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
20 25 30
Met Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser
35 40 45
Ser Ser Val Ser Ser Ala Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60
Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80
Val Pro Thr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
85 90 95
Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His
100 105 110
Gln Tyr His Arg Ser Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu

115 120 125

Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Lys Gly Glu Phe
165 170

<210> 11

<211> 285

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LILRB3重链可变区 (1D5)

<400> 11

Met Glu Trp Thr Trp Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ser Thr Asp Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Gly Tyr Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Leu Phe Gly Ser Gly Thr Asn Asn Tyr Asn
65 70 75 80

Glu Lys Phe Asn Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Thr Glu Asp Ser Ala Ile
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asn Asn Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val
130 135 140

Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr
145 150 155 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr
165 170 175

Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
180 185 190

Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser

195 200 205

Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
210 215 220

Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys
225 230 235 240

Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe
245 250 255

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
260 265 270

Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Gln Gly
275 280 285

<210> 12

<211> 228

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LILRB3轻链可变区 (1D5)

<400> 12

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
20 25 30

Met Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser
35 40 45

Ser Ser Val Ser Ser Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
85 90 95

Thr Ile Thr Thr Met Glu Thr Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His
100 105 110

Gln Tyr His Arg Ser Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser

165 170 175
Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
180 185 190
Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
195 200 205
Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser
210 215 220
Thr Ser Pro Arg
225

<210> 13
<211> 285
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 (4C8)
<400> 13
Met Glu Trp Thr Trp Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
1 5 10 15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Glu Leu Met Lys
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Thr Glu Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Gly Tyr Trp Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Leu Phe Gly Asn Gly Val Thr Asn Tyr Asn
65 70 75 80
Glu Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Ala Ser Ser Asn
85 90 95
Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Thr Glu Asp Ser Ala Ile
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Thr Tyr Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val
130 135 140
Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr
145 150 155 160
Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr
165 170 175
Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

180 185 190

Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser
195 200 205

Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
210 215 220

Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys
225 230 235 240

Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe
245 250 255

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
260 265 270

Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Gln Gly
275 280 285

<210> 14

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LILRB3轻链可变区 (4C8)

<400> 14

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
20 25 30

Met Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser
35 40 45

Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His
100 105 110

Gln Tyr His Arg Ser Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn

145 150 155 160
Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
165 170 175
Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
180 185 190
Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
195 200 205
Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
210 215

<210> 15
<211> 285
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 (7E10)
<400> 15

Met Glu Trp Thr Trp Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
1 5 10 15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Gly Tyr Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Leu Pro Gly Asn Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn
65 70 75 80
Glu Lys Phe Glu Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95
Thr Ala Tyr Ile Gln Leu Asn Ser Leu Thr Thr Glu Asp Ser Ala Ile
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Ser Trp Thr Met Asp Phe Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val
130 135 140
Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr
145 150 155 160
Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr
165 170 175
Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

180 185 190

Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser
195 200 205

Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
210 215 220

Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys
225 230 235 240

Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe
245 250 255

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
260 265 270

Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Lys Gly
275 280 285

<210> 16

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LILRB3轻链可变区 (7E10)

<400> 16

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
20 25 30

Met Ser Ala Ser Leu Glu Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser
35 40 45

Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His
100 105 110

Gln Tyr His Arg Ser Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn

145 150 155 160
Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
165 170 175
Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
180 185 190
Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
195 200 205
Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
210 215

<210> 17
<211> 286
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 (9E8)
<400> 17

Met Glu Trp Ile Trp Ile Leu Leu Phe Ile Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15
Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Ser Asn Gly Ile Ser Trp Val Lys Gln Thr Thr Gly Gln Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Leu Ile Tyr Pro Arg Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
65 70 75 80
Glu Arg Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110
Tyr Phe Cys Leu Arg Glu Arg Glu Thr Gly Leu Phe Asp Phe Trp Gly
115 120 125
Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
130 135 140
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
145 150 155 160
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

180 185 190

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
195 200 205

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
210 215 220

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
225 230 235 240

Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Gln Gly
275 280 285

<210> 18

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LILRB3轻链可变区 (9E8)

<400> 18

Met His Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
20 25 30

Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser
35 40 45

Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser
50 55 60

Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg
100 105 110

Ser Ser Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys
115 120 125

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
130 135 140

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe

145 150 155 160
Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
165 170 175
Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190
Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
195 200 205
Arg His Asn Ser Tyr Thr
210

<210> 19
<211> 284
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 (3E8)
<400> 19

Met Glu Trp Thr Trp Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
1 5 10 15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Gly Tyr Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn
65 70 75 80
Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95
Thr Ser Asp Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Thr Glu Asp Ser Ala Ile
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly His Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Leu Gly
115 120 125
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr
130 135 140
Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu
145 150 155 160
Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp
165 170 175
Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

180 185 190

Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser
195 200 205

Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
210 215 220

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys
225 230 235 240

Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro
245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr
260 265 270

Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Gln Gly
275 280

<210> 20

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LILRB3轻链可变区 (3E8)

<400> 20

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
20 25 30

Met Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser
35 40 45

Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His
100 105 110

Gln Tyr His Arg Ser Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn

145 150 155 160
Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
165 170 175
Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
180 185 190
Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
195 200 205
Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
210 215

<210> 21
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 (5C1)
<400> 21

Met Glu Trp Thr Trp Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
1 5 10 15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Thr Asp Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Gly Tyr Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Gln Ile Leu Pro Gly Ser Ala Tyr Ser Asn Tyr Asn
65 70 75 80
Glu Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asp
85 90 95
Thr Ala Phe Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ala Glu Asp Ser Ala Ile
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Tyr Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val
130 135 140
Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Gly Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr
145 150 155 160
Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr
165 170 175
Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Leu

180 185 190

Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser
195 200 205

Asn Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
210 215 220

Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Val Pro Ile Thr
225 230 235 240

Gln Asn Pro Cys Pro Pro Leu Lys Glu Cys Pro Pro Cys Ala Ala Pro
245 250 255

Asp Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys
260 265 270

Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285

Asp Val Ser Glu Asp Asp Gln Gly
290 295

<210> 22

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LILRB3轻链可变区 (5C1)

<400> 22

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
20 25 30

Met Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser
35 40 45

Ser Ser Val Ser Ser Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His
100 105 110

Gln Tyr His Arg Ser Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Glu Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser

130 135 140

Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
145 150 155 160
Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
165 170 175
Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
180 185 190
Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
195 200 205
Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
210 215

<210> 23
<211> 285
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 (9A1)
<400> 23

Met Glu Trp Thr Trp Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
1 5 10 15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Thr Gly Ser Thr Phe
35 40 45
Thr Gly Tyr Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn
65 70 75 80
Glu Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95
Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Thr Glu Asp Ser Ala Ile
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Glu Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Thr Leu Ile Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val
130 135 140
Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr
145 150 155 160
Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr

165 170 175

Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
180 185 190

Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser
195 200 205

Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
210 215 220

Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys
225 230 235 240

Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe
245 250 255

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
260 265 270

Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Gln Gly
275 280 285

<210> 24

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LILRB3轻链可变区 (9A1)

<400> 24

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
20 25 30

Met Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser
35 40 45

Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ile Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His
100 105 110

Gln Tyr His Arg Ser Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Asp
115 120 125

Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser

130 135 140

Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
145 150 155 160
Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
165 170 175
Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
180 185 190
Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
195 200 205
Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
210 215

<210> 25
<211> 285
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 (1B2)
<400> 25

Met Glu Trp Thr Trp Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
1 5 10 15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Val Tyr Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Ile Asn Tyr Ile
65 70 75 80
Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95
Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Thr Glu Asp Ser Ala Ile
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Thr Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val
130 135 140
Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr
145 150 155 160
Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr

165 170 175
Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
180 185 190
Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser
195 200 205
Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
210 215 220
Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys
225 230 235 240
Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe
245 250 255
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
260 265 270
Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Gln Gly
275 280 285

<210> 26
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 (1B2)
<400> 26

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
20 25 30
Met Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser
35 40 45
Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60
Ser Ser Pro Gln Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80
Val Pro Thr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
85 90 95
Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His
100 105 110
Gln Tyr His Arg Ser Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125
Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser

130 135 140

Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
145 150 155 160
Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
165 170 175
Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
180 185 190
Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
195 200 205
Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
210 215

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR1 (2E1)
<400> 27
Asp Tyr Ala Phe Ser Ser Ser Trp
1 5
<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR2 (2E1)
<400> 28
Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr
1 5
<210> 29
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR3 (2E1)
<400> 29
Ala Arg Glu Ile Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Phe Asp Val
1 5 10
<210> 30

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR1 (2E1)
<400> 30
Ser Ser Val Asn Tyr
1 5
<210> 31
<400> 31
000
<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR3 (2E1)
<400> 32
Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Tyr
1 5
<210> 33
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR1 (3A3)
<400> 33
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Trp
1 5
<210> 34
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR2 (3A3)
<400> 34
Ile Leu Pro Gly Ser Thr Asn Ile
1 5
<210> 35

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR3 (3A3)
<400> 35
Ala Arg Trp Ala Ser Val Val Val Gly Asp Tyr
1 5 10
<210> 36
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR1 (3A3)
<400> 36
Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5
<210> 37
<400> 37
000
<210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR3 (3A3)
<400> 38
His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr
1 5
<210> 39
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR1 (3B1)
<400> 39
Tyr Ser Ile Thr Ser Ala Tyr Tyr
1 5
<210> 40

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR2 (3B1)
<400> 40
Ile Ser His Asp Gly Ser Asn
1 5
<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR3 (3B1)
<400> 41
Ala Thr Phe Asp Ser Asp Glu Val Tyr
1 5
<210> 42
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR1 (3B1)
<400> 42
Gly Asn Ile His Asn Phe
1 5
<210> 43
<400> 43
000
<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR3 (3B1)
<400> 44
Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Phe Thr
1 5
<210> 45

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR1 (6A10)
<400> 45
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn
1 5
<210> 46
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR2 (6A10)
<400> 46
Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr
1 5
<210> 47
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR3 (6A10)
<400> 47
Ala Arg Arg Gly Ile Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15
<210> 48
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR1 (6A10)
<400> 48
Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr
1 5 10
<210> 49
<400> 49
000
<210> 50

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR3 ((6A10)
<400> 50
His Gln Tyr Leu Ser Pro Tyr Thr
1 5
<210> 51
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR1 (7C5)
<400> 51
Gly Phe Thr Phe Ser Gly Phe
1 5
<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR2 (7C5)
<400> 52
Ile Asn Ser Asp Gly Thr Ala Ile
1 5
<210> 53
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR3 (7C5)
<400> 53
Met Arg Ser Tyr Gly Ser Gly Pro Trp Cys Phe Asp Val
1 5 10
<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR1 (7C5)
<400> 54
Ser Ser Val Ser Ser Ala Tyr
1 5
<210> 55
<400> 55
000
<210> 56
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR3 (7C5)
<400> 56
Gln Tyr His Arg Ser Pro Phe Thr
1 5
<210> 57
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR1 (1D5)
<400> 57
Asp Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Trp
1 5
<210> 58
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR2 (1D5)
<400> 58
Ile Leu Phe Gly Ser Gly Thr Asn
1 5
<210> 59
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR3 (1D5)
<400> 59
Cys Ala Arg Arg Asn Asn Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 60
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR1 (1D5)
<400> 60
Ser Ser Val Ser Ser Thr
1 5
<210> 61
<400> 61
000
<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR3 (1D5)
<400> 62
His Gln Tyr His Arg Ser Pro Phe Thr
1 5
<210> 63
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR1 (4C8)
<400> 63
Glu Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Trp
1 5
<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR2 (4C8)
<400> 64
Ile Leu Phe Gly Asn Gly Val Thr
1 5
<210> 65
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR3 (4C8)
<400> 65
Ala Arg Arg Thr Tyr Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR1 (4C8)
<400> 66
Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5
<210> 67
<400> 67
000
<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR3 (4C8)
<400> 68
His Gln Tyr His Arg Ser Pro Phe Thr
1 5
<210> 69
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR1 (7E10)
<400> 69
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Trp
1 5
<210> 70
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR2 (7E10)
<400> 70
Ile Leu Pro Gly Asn Gly Tyr Thr
1 5
<210> 71
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR3 (7E10)
<400> 71
Ala Arg Arg Gly Ser Trp Thr Met Asp Phe
1 5 10
<210> 72
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR1 (7E10)
<400> 72
Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5
<210> 73
<400> 73
000
<210> 74
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR3 (7E10)
<400> 74
His Gln Tyr His Arg Ser Pro His Thr
1 5
<210> 75
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR1 (9E8)
<400> 75
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn Gly
1 5
<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR2 (9E8)
<400> 76
Ile Tyr Pro Arg Ser Gly Asn Thr
1 5
<210> 77
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR3 (9E8)
<400> 77
Leu Arg Glu Arg Glu Thr Gly Leu Phe Asp Phe
1 5 10
<210> 78
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR1 (9E8)
<400> 78

Ser Ser Val Ser Tyr
1 5
<210> 79
<400> 79
000
<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR3 (9E8)
<400> 80
Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5
<210> 81
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR1 (3E8)
<400> 81
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Trp
1 5
<210> 82
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR2 (3E8)
<400> 82
Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Ser
1 5
<210> 83
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR3 (3E8)
<400> 83

Arg Trp Gly His Pro Phe Asp Tyr
1 5
<210> 84
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR1 (3E8)
<400> 84
Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5
<210> 85
<400> 85
000
<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR3 (3E8)
<400> 86
His Gln Tyr His Arg Ser Pro Arg Thr
1 5
<210> 87
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR1 (5C1)
<400> 87
Asp Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Trp
1 5
<210> 88
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR2 (5C1)
<400> 88

Ile Leu Pro Gly Ser Ala Tyr Ser
1 5
<210> 89
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR3 (5C1)
<400> 89
Ala Arg Arg Asp Tyr Tyr Thr Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 90
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR1 (5C1)
<400> 90
Ser Ser Val Ser Ser Thr Tyr
1 5
<210> 91
<400> 91
000
<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR3 (5C1)
<400> 92
His Gln Tyr His Arg Ser Pro Phe Thr
1 5
<210> 93
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR1 (9A1)
<400> 93

Ser Thr Phe Thr Gly Tyr Trp
1 5
<210> 94
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR2 (9A1)
<400> 94
Ile Leu Pro Gly Ser Gly Tyr Thr
1 5
<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR3 (9A1)
<400> 95
Ala Arg Arg Glu Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 96
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR1 (9A1)
<400> 96
Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5
<210> 97
<400> 97
000
<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR3 (9A1)
<400> 98

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Phe Thr
1 5
<210> 99
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR1 (1B2)
<400> 99
Gly Tyr Thr Phe Thr Val Tyr Trp
1 5
<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR2 (1B2)
<400> 100
Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Ile
1 5
<210> 101
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3重链可变区 CDR3 (1B2)
<400> 101
Ala Arg Arg Thr Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR1 (1B2)
<400> 102
Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5
<210> 103

<400> 103
000
<210> 104
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LILRB3轻链可变区 CDR3 (1B2)
<400> 104
His Gln Tyr His Arg Ser Pro Phe Thr
1 5

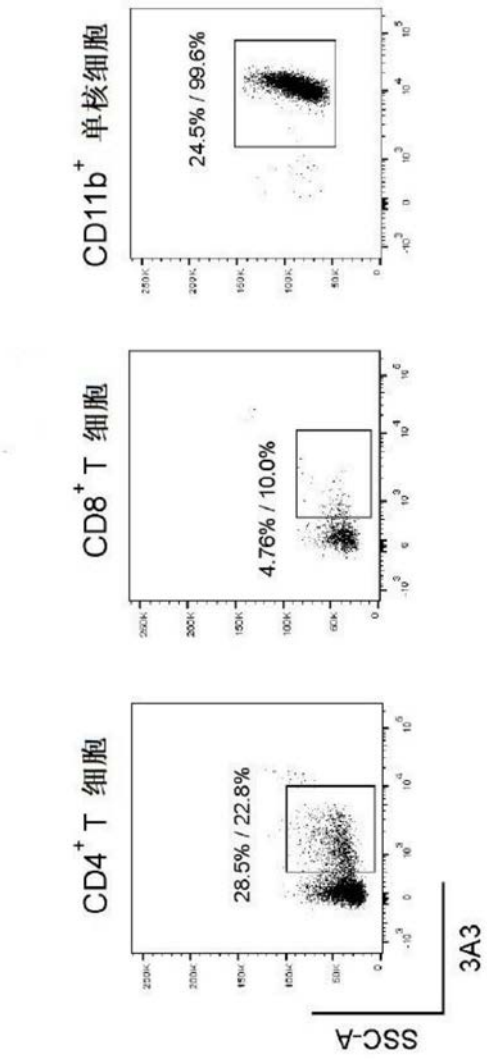


图1A

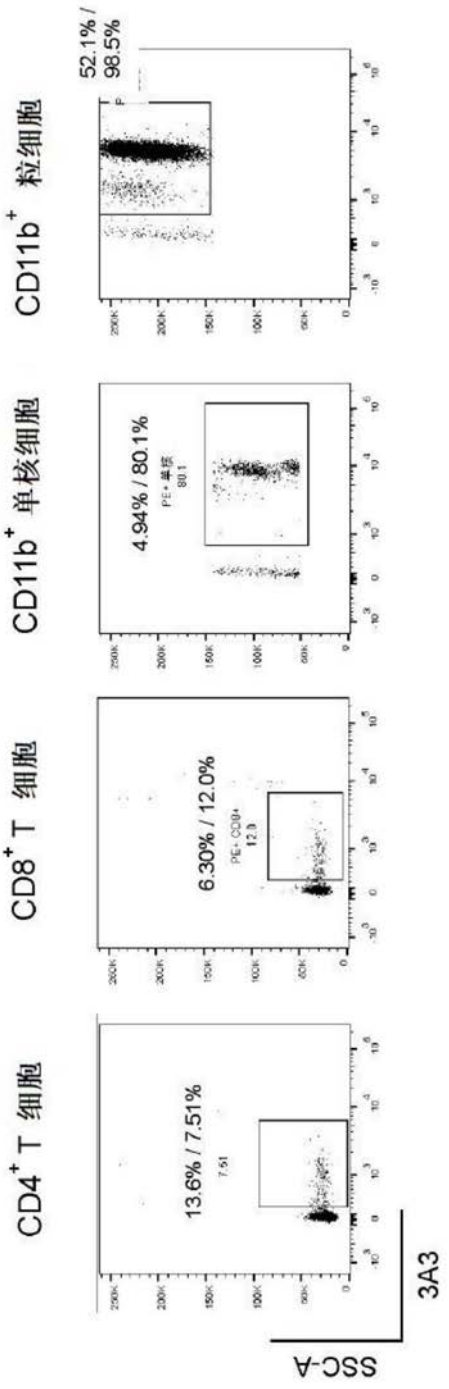

CD4+ T 细胞
13.6% / 7.51%
CD8+ T 细胞
6.30% / 12.0%
CD11b+ 单核细胞
4.94% / 80.1%
CD11b+ 粒细胞
52.1% / 98.5%
SSC-A
3A3

图1B

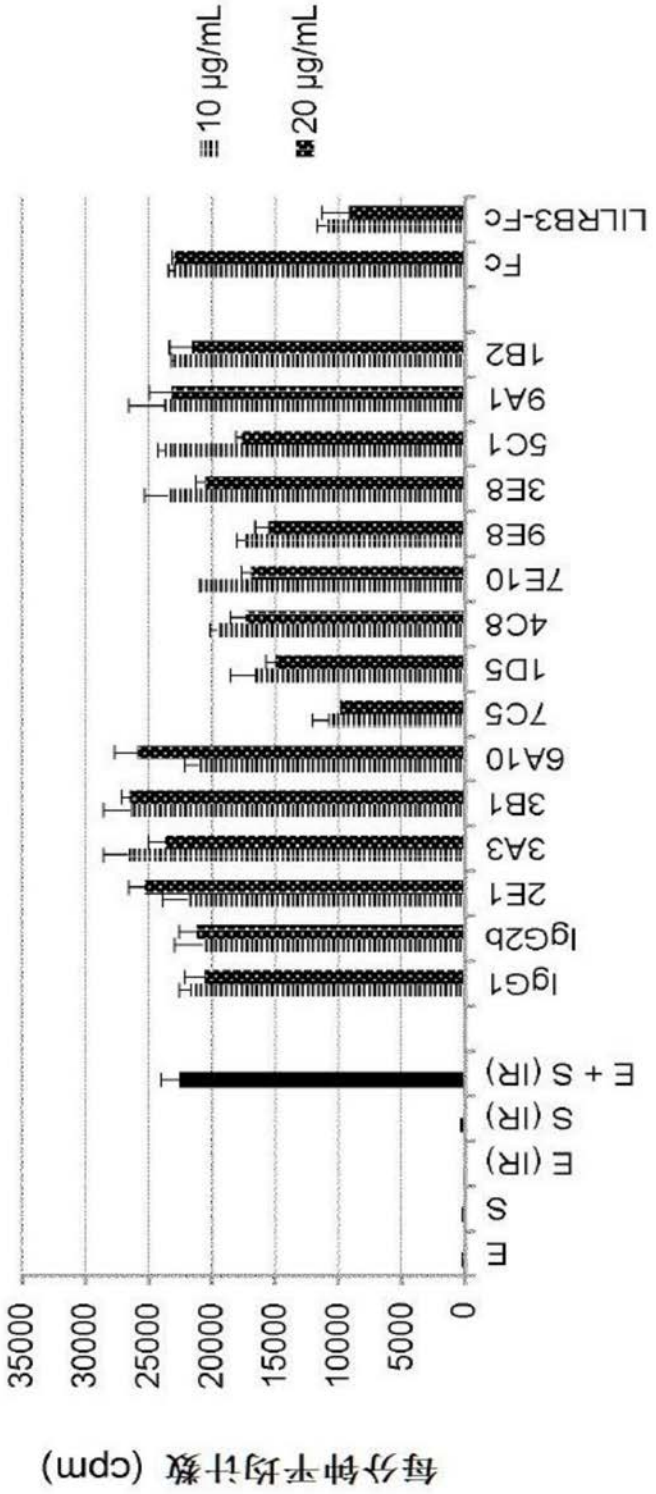

10 μg/mL
20 μg/mL
LILRB3-Fc
Fc
1B2
9A1
5C1
3E8
9E8
7E10
4C8
1D5
7C5
6A10
3B1
3A3
2E1
IgG2b
IgG1
E + S (IR)
S (IR)
E (IR)
S
E
0
5000
10000
15000
20000
25000
30000
35000
每分钟平均计数 (cpm)

图2

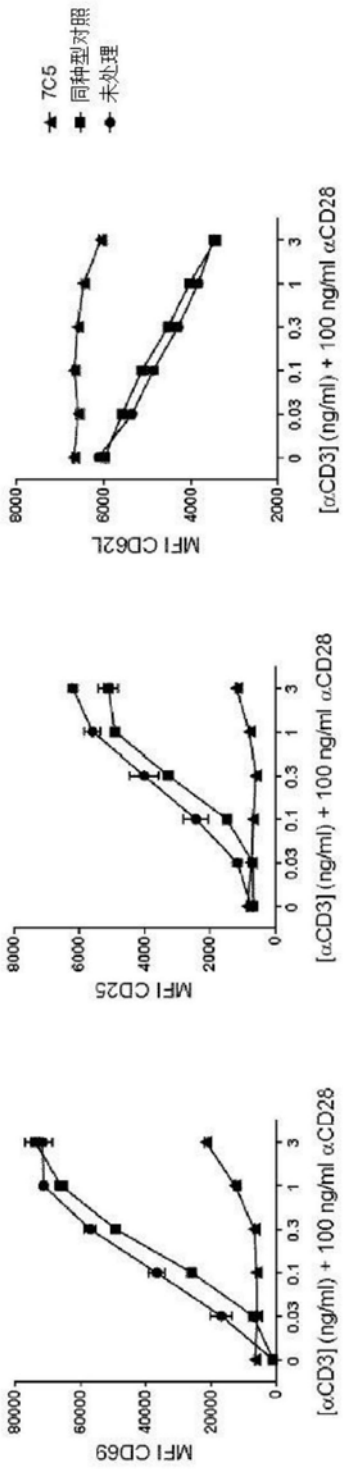

7C5
同种型对照
未处理
MFI CD62L
MFI CD25
MFI CD69
[αCD3] (ng/ml) + 100 ng/ml αCD28
0
0.03
0.1
0.3
1
3
2000
4000
6000
8000
20000
40000
60000
80000

图3A

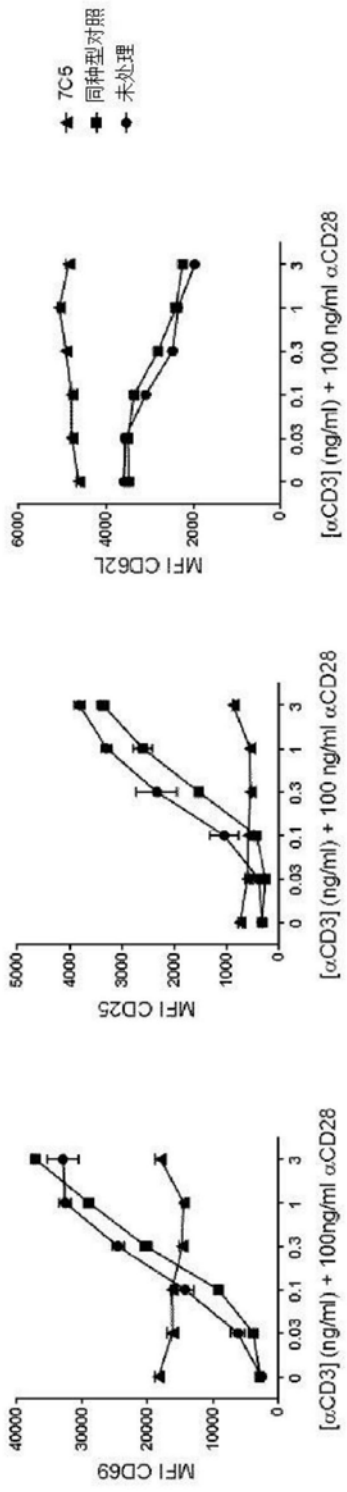

7C5
同种型对照
未处理
MFI CD62L
6000
4000
2000
0
0 0.03 0.1 0.3 1 3
[αCD3] (ng/ml) + 100 ng/ml αCD28
MFI CD25
5000
4000
3000
2000
1000
0
0 0.03 0.1 0.3 1 3
[αCD3] (ng/ml) + 100 ng/ml αCD28
MFI CD69
40000
30000
20000
10000
0
0 0.03 0.1 0.3 1 3
[αCD3] (ng/ml) + 100ng/ml αCD28

图3B

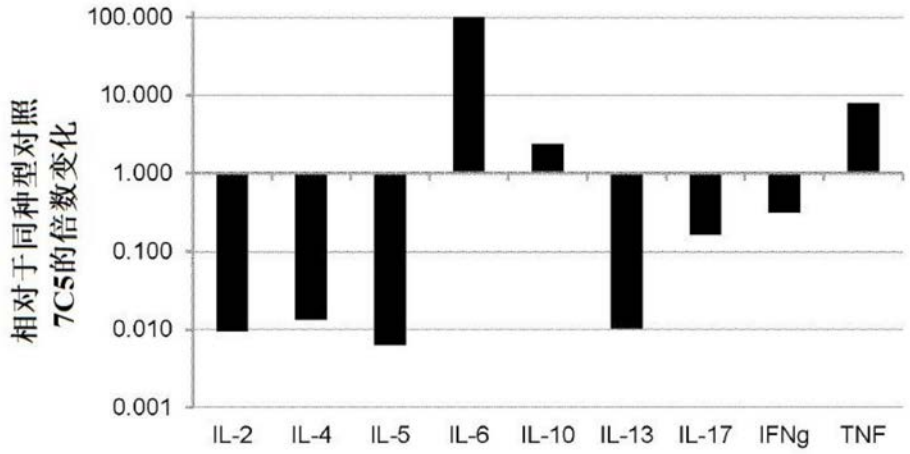

相对于同种型对照
7C5的倍数变化
100.000
10.000
1.000
0.100
0.010
0.001
IL-2
IL-4
IL-5
IL-6
IL-10
IL-13
IL-17
IFNg
TNF

图4

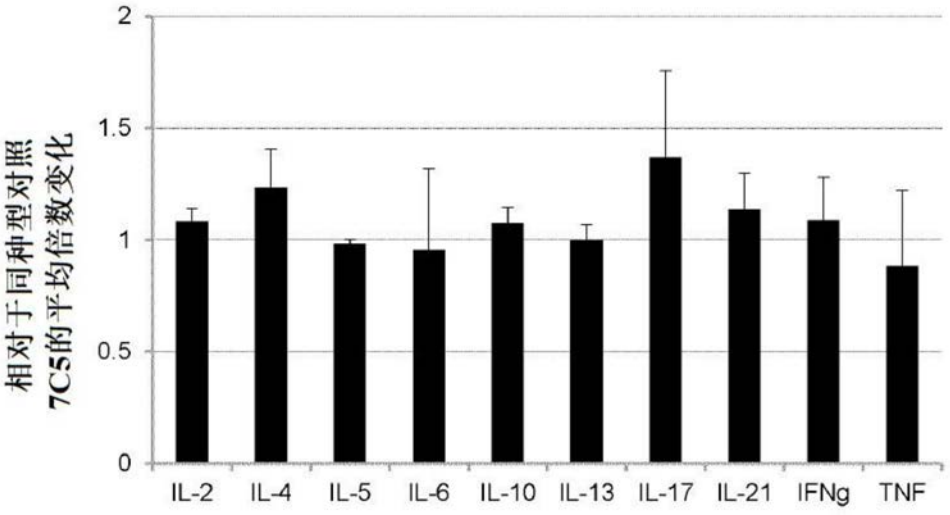

相对于同种型对照
7C5的平均倍数变化
2
1.5
1
0.5
0
IL-2
IL-4
IL-5
IL-6
IL-10
IL-13
IL-17
IL-21
IFNg
TNF

图5