



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116209676 A

(43) 申请公布日 2023. 06. 02

(21) 申请号 202180050298.5

(22) 申请日 2021.06.21

(30) 优先权数据

63/042,299 2020.06.22 US

63/122,877 2020.12.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.02.15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/038251 2021.06.21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/262597 EN 2021.12.30

(71) 申请人 恩格姆生物制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 苏珊妮·克里斯汀·克劳利 范斌

贝蒂·陈·李

李·本杰明·里韦拉

詹姆斯·罗伯特·西森斯

乔纳森·西特林 王艳 赵暄

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

专利代理师 徐爱文 张奎燕

(51) Int.Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书15页 说明书135页

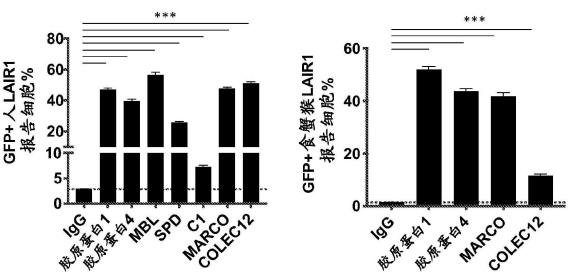
序列表113页 附图18页

(54) 发明名称

LAIR-1结合剂及其使用方法

(57) 摘要

本公开提供了特异性地结合LAIR-1,包括人LAIR-1的结合剂,诸如抗体,以及包含所述结合剂的组合物,和它们的使用方法。本公开还提供了编码所述结合剂的相关多核苷酸和载体以及包含所述结合剂的细胞。



1. 一种特异性地结合白细胞相关免疫球蛋白样受体1 (LAIR-1) 的细胞外结构域的结合剂, 其中: (i) 所述结合剂结合至人LAIR-1和食蟹猴LAIR-1, (ii) 所述结合剂以小于 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 的解离常数(K_D)结合至人LAIR-1, 并且/或者 (iii) 所述结合剂以小于 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 的 K_D 结合至食蟹猴LAIR-1; 并且其中所述结合剂是抗体或其抗原结合片段。

2. 一种特异性地结合白细胞相关免疫球蛋白样受体1 (LAIR-1) 的细胞外结构域的结合剂, 其中所述结合剂包含

(a) 重链可变区 (VH), 所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:117的VH互补决定区 (CDR) 1、VH CDR2和VH CDR3; 和轻链可变区 (VL), 所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:118的 (VL) CDR1、VL CDR2和VL CDR3; 或

(b) 重链可变区, 所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:119的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3; 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:120的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

3. 一种特异性地结合白细胞相关免疫球蛋白样受体1 (LAIR-1) 的细胞外结构域的结合剂, 其中所述结合剂包含:

(a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3; 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL CDR3;

(b) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3; 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL CDR3;

(c) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3; 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL CDR3;

(d) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3; 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL CDR3; 或

(e) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH CDR3; 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VL CDR3。

4. 如权利要求2所述的结合剂, 其中:

(a) 所述VH CDR1包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列, 所述VH CDR2包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列, 所述VH CDR3包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列, 所述VL CDR1包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列, 所述VL CDR2包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列, 并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;

(b)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;

(c)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;

(d)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;或

(e)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列。

5.如权利要求2或3所述的结合剂,其中所述重链可变区与SEQ ID NO:117的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,并且/或者所述轻链可变区与SEQ ID NO:118的氨基酸序列具有至少80%序列同一性。

6.如权利要求2或3所述的结合剂,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列,并且/或者所述轻链可变区包含SEQ ID NO:118的氨基酸序列。

7.如权利要求2或4所述的结合剂,其中所述重链可变区与SEQ ID NO:119的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,并且/或者所述轻链可变区与SEQ ID NO:120的氨基酸序列具有至少80%序列同一性。

8.如权利要求2或4所述的结合剂,其中所述重链可变区与SEQ ID NO:119的氨基酸序列具有至少90%序列同一性,并且/或者所述轻链可变区与SEQ ID NO:120的氨基酸序列具有至少90%序列同一性。

9.如权利要求2或4所述的结合剂,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO:119的氨基酸序列,或者所述轻链可变区包含SEQ ID NO:120的氨基酸序列。

10.一种特异性地结合LAIR-1的细胞外结构域的结合剂,其中所述结合剂包含含有SEQ ID NO:119的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:120的氨基酸序列的轻链可变区,其中所述结合剂是抗体或其抗原结合片段。

11.一种特异性地结合LAIR-1的细胞外结构域的结合剂,其中所述结合剂包含:

(a)重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:115的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:116的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

(b)重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:121的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:122的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

(c) 重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:123的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:124的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

(d) 重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:125的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:126的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

(e) 重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:127的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:128的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;或

(f) 重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:129的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:130的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

12. 如权利要求11所述的结合剂,其中:

(i) (a) 所述VH CDR1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列;

(b) 所述VH CDR1包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列;

(c) 所述VH CDR1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列;

(d) 所述VH CDR1包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列;或

(e) 所述VH CDR1包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;

(ii) (a) 所述VH CDR1包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列;

(b) 所述VH CDR1包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:49

的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列;

(c)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列;

(d)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列;或

(e)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列;

(iii) (a)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列;

(b)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列;

(c)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列;

(d)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列;或

(e)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列;

(iv) (a)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列;

(b)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:82的

氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列;

(c)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列;

(d)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列;或

(e)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列;或

(v) (a)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列;

(b)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列;

(c)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列;

(d)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列;或

(e)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列。

13. 如权利要求11或12所述的结合剂,其中:

(a) 所述重链可变区与SEQ ID NO:115的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,并且/或者所述轻链可变区与SEQ ID NO:116的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,

(b) 所述重链可变区与SEQ ID NO:121的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,并且/

或者所述轻链可变区与SEQ ID NO:122的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,

(c) 所述重链可变区与SEQ ID NO:123的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,并且/或者所述轻链可变区与SEQ ID NO:124的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,

(d) 所述重链可变区与SEQ ID NO:125的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,并且/或者所述轻链可变区与SEQ ID NO:126的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,

(e) 所述重链可变区与SEQ ID NO:127的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,并且/或者所述轻链可变区与SEQ ID NO:128的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,或

(f) 所述重链可变区与SEQ ID NO:129的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,并且/或者所述轻链可变区与SEQ ID NO:130的氨基酸序列具有至少80%序列同一性。

14. 如权利要求11或12所述的结合剂,其中:

(a) 所述重链可变区包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列,并且/或者所述轻链可变区包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列;

(b) 所述重链可变区包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列,并且/或者所述轻链可变区包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列;

(c) 所述重链可变区包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列,并且/或者所述轻链可变区包含SEQ ID NO:124的氨基酸序列;

(d) 所述重链可变区包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列,并且/或者所述轻链可变区包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列;

(e) 所述重链可变区包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列,并且/或者所述轻链可变区包含SEQ ID NO:128的氨基酸序列;或

(f) 所述重链可变区包含SEQ ID NO:129的氨基酸序列,并且/或者所述轻链可变区包含SEQ ID NO:130的氨基酸序列。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的结合剂,所述结合剂是抗体。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的结合剂,所述结合剂是单克隆抗体。

17. 如权利要求1-5和7-13中任一项所述的结合剂,所述结合剂是嵌合抗体或人源化抗体。

18. 如权利要求1-17中任一项所述的结合剂,所述结合剂是双特异性抗体或多特异性抗体。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的结合剂,所述结合剂是IgG1、IgG2抗体或IgG4抗体,任选地是人IgG1、人IgG2抗体或人IgG4抗体。

20. 如权利要求1-19中任一项所述的结合剂,所述结合剂包含 κ 轻链或 λ 轻链,任选地人 κ 轻链或人 λ 轻链。

21. 如权利要求1-18中任一项所述的结合剂,所述结合剂是包含至少一个抗原结合位点的抗体片段。

22. 如权利要求21所述的结合剂,其中所述抗体片段是Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFv、(scFv)₂、单链抗体、双可变区抗体、双体抗体或纳米抗体。

23. 如权利要求1至4和7至10中任一项所述的结合剂,其中所述结合剂是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含与SEQ ID NO:134至少90%同一的氨基酸序列,所述轻链包含与SEQ ID NO:136至少90%同一的氨基酸序列。

24. 如权利要求11至14中任一项所述的结合剂,其中所述结合剂是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含与SEQ ID NO:138至少90%同一的氨基酸序列,所述轻链包含与SEQ ID NO:140至少90%同一的氨基酸序列。

25. 如权利要求1-24中任一项所述的结合剂或抗体,所述结合剂或抗体具有以下性质中的一种或多种:

- (i) 结合人LAIR-1;
- (ii) 结合食蟹猴LAIR-1;
- (iii) 不结合小鼠LAIR-1;
- (iv) 不结合人LAIR-2;
- (v) 是LAIR-1拮抗剂;
- (vi) 抑制LAIR-1活性;
- (vii) 抑制表达LAIR-1的细胞中的LAIR-1信号传导;
- (viii) 抑制LAIR-1与胶原蛋白的结合;
- (ix) 抑制LAIR-1与MARCO的结合;
- (x) 抑制LAIR-1与COLEC12的结合;
- (xi) 抑制LAIR-1诱导的骨髓细胞抑制;
- (xii) 抑制LAIR-1诱导的骨髓细胞活性抑制;
- (xiii) 恢复骨髓细胞中的FcR激活;
- (xiv) 恢复骨髓细胞中的细胞因子和/或趋化因子产生;
- (xv) 抑制LAIR-1诱导的NK细胞抑制;
- (xvi) 抑制LAIR-1诱导的NK活性抑制;
- (xvii) 抑制LAIR-1诱导的T细胞活性抑制;和/或
- (xviii) 抑制MDSC活性。

26. 一种特异性地结合人LAIR-1的细胞外结构域的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的重链和含有SEQ ID NO:136的氨基酸序列的轻链。

27. 一种特异性地结合人LAIR-1的细胞外结构域的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的重链和含有SEQ ID NO:140的氨基酸序列的轻链。

28. 如权利要求1至25中任一项所述的结合剂或如权利要求26或27所述的抗体,所述结合剂或所述抗体连接至半衰期延长部分。

29. 一种抗体,所述抗体与如权利要求1至25中任一项所述的结合剂或如权利要求26或27所述的抗体竞争结合至LAIR-1。

30. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1至25中任一项所述的结合剂或如权利要求26或27所述的抗体和药学上可接受的载体。

31. 一种或多种分离的多核苷酸,所述分离的多核苷酸编码如权利要求1至25中任一项所述的结合剂或如权利要求26或27所述的抗体。

32. 一种或多种载体,所述载体包含如权利要求31所述的一种或多种多核苷酸。

33. 一种分离的细胞,所述分离的细胞包含如权利要求31所述的一种或多种多核苷酸。

34. 一种分离的细胞,所述分离的细胞包含如权利要求32所述的一种或多种载体。

35. 一种分离的细胞,所述分离的细胞产生如权利要求1至25中任一项所述的结合剂或

如权利要求26或27所述的抗体。

36. 一种破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与胶原蛋白的结合的方法,其中所述方法包括使所述细胞混合物与如权利要求1至25中任一项所述的结合剂或如权利要求26或27所述的抗体接触。

37. 一种破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与MARCO的结合的方法,其中所述方法包括使所述细胞混合物与如权利要求1至25中任一项所述的结合剂或如权利要求26或27所述的抗体接触。

38. 一种破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与COLEC12的结合的方法,其中所述方法包括使所述细胞混合物与如权利要求1至25中任一项所述的结合剂或如权利要求26或27所述的抗体接触。

39. 一种破坏、抑制或阻断细胞中胶原蛋白诱导的LAIR-1活性的方法,其中所述方法包括使所述细胞与如权利要求1至25中任一项所述的结合剂或如权利要求26或27所述的抗体接触。

40. 一种破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的骨髓细胞或骨髓细胞活性抑制的方法,其中所述方法包括使所述骨髓细胞与如权利要求1至25中任一项所述的结合剂或如权利要求26或27所述的抗体接触。

41. 如权利要求40所述的方法,其中所述骨髓细胞是单核细胞、巨噬细胞、树突细胞或APC。

42. 一种破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的自然杀伤细胞或自然杀伤细胞活性抑制的方法,其中所述方法包括使所述自然杀伤细胞与如权利要求1至25中任一项所述的结合剂或如权利要求26或27所述的抗体接触。

43. 一种破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的T细胞或T细胞活性抑制的方法,其中所述方法包括使所述T细胞与如权利要求1至25中任一项所述的结合剂或如权利要求26或27所述的抗体接触。

44. 如权利要求43所述的方法,其中所述T细胞是细胞毒性T细胞(CTL)。

45. 一种破坏、抑制或阻断骨髓源性抑制细胞(MDSC)的活性的方法,其中所述方法包括使所述MDSC与如权利要求1至25中任一项所述的结合剂或如权利要求26或27所述的抗体接触。

46. 一种破坏、抑制或阻断调控性T细胞(Treg)的活性的方法,其中所述方法包括使所述调控性T细胞与如权利要求1至25中任一项所述的结合剂或如权利要求26或27所述的抗体接触。

47. 一种破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1与胶原蛋白的结合的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的结合剂或如权利要求26或27所述的抗体。

48. 一种破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1与MARCO的结合的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的结合剂、如权利要求26或27所述的抗体或如权利要求30所述的药物组合物。

49. 一种破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1与COLEC12的结合的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的结合剂、如权利要求

26或27所述的抗体或如权利要求30所述的药物组合物。

50. 一种破坏、抑制或阻断受试者中胶原蛋白诱导的LAIR-1活性的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的结合剂、如权利要求26或27所述的抗体或如权利要求30所述的药物组合物。

51. 一种破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1诱导的骨髓细胞或骨髓细胞活性抑制的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的结合剂、如权利要求26或27所述的抗体或如权利要求30所述的药物组合物。

52. 如权利要求51所述的方法,其中所述骨髓细胞是单核细胞、巨噬细胞、树突细胞或APC。

53. 一种破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1诱导的自然杀伤细胞或自然杀伤细胞活性抑制的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的结合剂、如权利要求26或27所述的抗体或如权利要求30所述的药物组合物。

54. 一种破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1诱导的T细胞或T细胞活性抑制的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的结合剂、如权利要求26或27所述的抗体或如权利要求30所述的药物组合物。

55. 如权利要求54所述的方法,其中所述T细胞是细胞毒性T细胞(CTL)。

56. 一种破坏、抑制或阻断受试者中骨髓源性抑制细胞(MDSC)的活性的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的结合剂、如权利要求26或27所述的抗体或如权利要求30所述的药物组合物。

57. 一种破坏、抑制或阻断受试者中调控性T细胞(Treg)的活性的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的结合剂、如权利要求26或27所述的抗体或如权利要求30所述的药物组合物。

58. 一种治疗受试者的癌症的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的结合剂、如权利要求26或27所述的抗体或如权利要求30所述的药物组合物。

59. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌、乳腺癌、间皮瘤、胃癌、NSCLC、宫颈癌和子宫颈内癌、胆管癌、SCCHN、膀胱尿路上皮癌、CRC、食管癌、卵巢癌、RCC、前列腺癌或黑素瘤。

60. 一种抑制受试者的肿瘤生长的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的结合剂、如权利要求26或27所述的抗体或如权利要求30所述的药物组合物。

61. 一种增加或增强受试者中对肿瘤或肿瘤细胞的免疫反应的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的结合剂、如权利要求26或27所述的抗体或如权利要求30所述的药物组合物。

62. 一种激活或增强受试者中对肿瘤或肿瘤细胞的持久或长期免疫反应的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的结合剂、如权利要求26或27所述的抗体或如权利要求30所述的药物组合物。

63. 一种抑制受试者的肿瘤复发或肿瘤再生长的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的结合剂、如权利要求26或27所述的

抗体或如权利要求30所述的药物组合物。

64. 一种诱导受试者中的抑制肿瘤复发或肿瘤再生长的持久或长期免疫性的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的结合剂、如权利要求26或27所述的抗体或如权利要求30所述的药物组合物。

65. 如权利要求60-64中任一项所述的方法,其中所述肿瘤是胰腺癌、乳腺癌、间皮瘤、胃癌、NSCLC、宫颈癌和子宫颈内癌、胆管癌、SCCHN、膀胱尿路上皮癌、CRC、食管癌、卵巢癌、RCC、前列腺癌或黑色素瘤。

66. 一种激活患有肿瘤的受试者的肿瘤微环境中的骨髓细胞的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的结合剂、如权利要求26或27所述的抗体或如权利要求30所述的药物组合物。

67. 如权利要求66所述的方法,其中所述骨髓细胞是树突细胞。

68. 如权利要求67所述的方法,其中所述骨髓细胞是单核细胞或巨噬细胞。

69. 一种激活患有肿瘤的受试者的肿瘤微环境中的T细胞的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至25中任一项所述的结合剂、如权利要求26或27所述的抗体或如权利要求30所述的药物组合物。

70. 如权利要求69所述的方法,其中所述T细胞是细胞毒性T细胞(CTL)。

71. 如权利要求47-70中任一项所述的方法,其中所述结合剂或所述抗体作为组合疗法的一部分施用。

72. 如权利要求71所述的方法,其中所述组合疗法包含至少一种额外治疗剂。

73. 如权利要求72所述的方法,其中所述额外治疗剂是PD-1抑制剂。

74. 如权利要求47-72中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

75. 一种制备如权利要求1至25中任一项所述的结合剂或如权利要求26或27所述的抗体的方法,所述方法包括:

(a) 培养如权利要求33、34或35所述的细胞,以及

(b) 分离所述结合剂或抗体。

76. 如权利要求75所述的方法,所述方法进一步包括纯化所述结合剂或所述抗体,任选地进一步包括将所述结合剂或所述抗体配制为无菌药物组合物。

77. 一种特异性地结合小鼠LAIR-1的细胞外结构域的结合剂,其中所述结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:131的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:132的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

78. 如权利要求77所述的结合剂,其中:

(a) 所述VH CDR1包含SEQ ID NO:99的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列;

(b) 所述VH CDR1包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列;

(c)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:99的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列;

(d)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列;或

(e)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:110的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:111的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:112的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列。

79.如权利要求77或78所述的结合剂,其中所述重链可变区与SEQ ID NO:131的氨基酸序列具有至少90%同一性,并且/或者所述轻链可变区与SEQ ID NO:132的氨基酸序列具有至少90%同一性。

80.如权利要求77或78所述的结合剂,其中所述重链可变区具有SEQ ID NO:131的氨基酸序列,并且/或者所述轻链可变区具有SEQ ID NO:132的氨基酸序列。

81.一种特异性地结合MARCO的细胞外结构域的结合剂,其中所述结合剂包含:

(a)重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:160的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:161的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

(b)重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:162的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:163的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;或

(c)重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:164的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:165的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

82.如权利要求81所述的结合剂,其中

(i) (a)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:178的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:183的氨基酸序列;

(b)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:184的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:185的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:183的氨基酸序列;

(c)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:178的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:186的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包

含SEQ ID NO:183的氨基酸序列;

(d)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:183的氨基酸序列;或

(e)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:188的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:189的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:190的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:191的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:192的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:193的氨基酸序列;

(ii) (a)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:194的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:195的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:196的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:197的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:198的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:199的氨基酸序列;

(b)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:200的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:185的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:196的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:197的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:198的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:199的氨基酸序列;

(c)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:194的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:201的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:196的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:197的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:198的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:199的氨基酸序列;

(d)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:202的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:195的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:196的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:197的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:198的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:199的氨基酸序列;或

(e)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:203的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:204的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:205的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:206的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:207的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:208的氨基酸序列;或

(iii) (a)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:209的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:210的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:211的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:212的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:213的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:214的氨基酸序列;

(b)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:215的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:216的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:211的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:212的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:213的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:214的氨基酸序列;

(c)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:209的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:217的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:211的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID

NO:212的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:213的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:214的氨基酸序列;

(d)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:218的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:210的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:211的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:212的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:213的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:213的氨基酸序列;或

(e)所述VH CDR1包含SEQ ID NO:219的氨基酸序列,所述VH CDR2包含SEQ ID NO:220的氨基酸序列,所述VH CDR3包含SEQ ID NO:221的氨基酸序列,所述VL CDR1包含SEQ ID NO:222的氨基酸序列,所述VL CDR2包含SEQ ID NO:223的氨基酸序列,并且所述VL CDR3包含SEQ ID NO:224的氨基酸序列。

83.如权利要求81或82所述的结合剂,其中:

(a)所述重链可变区与SEQ ID NO:160的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,并且/或者所述轻链可变区与SEQ ID NO:161的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,

(b)所述重链可变区与SEQ ID NO:162的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,并且/或者所述轻链可变区与SEQ ID NO:163的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,或

(c)所述重链可变区与SEQ ID NO:164的氨基酸序列具有至少80%序列同一性,并且/或者所述轻链可变区与SEQ ID NO:165的氨基酸序列具有至少80%序列同一性。

84.如权利要求81或82所述的结合剂,其中:

(a)所述重链可变区包含SEQ ID NO:160的氨基酸序列,并且/或者所述轻链可变区包含SEQ ID NO:161的氨基酸序列;

(b)所述重链可变区包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列,并且/或者所述轻链可变区包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列;或

(c)所述重链可变区包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列,并且/或者所述轻链可变区包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列。

85.如权利要求81-84中任一项所述的结合剂,所述结合剂是抗体。

86.如权利要求81-85中任一项所述的结合剂,所述结合剂是单克隆抗体。

87.如权利要求81-83中任一项所述的结合剂,所述结合剂是嵌合抗体或人源化抗体。

88.如权利要求81-87中任一项所述的结合剂,所述结合剂是双特异性抗体或多特异性抗体。

89.如权利要求81-88中任一项所述的结合剂,所述结合剂是IgG1、IgG2抗体或IgG4抗体,任选地是人IgG1、人IgG2或人IgG4抗体。

90.如权利要求81-89中任一项所述的结合剂,所述结合剂包含 κ 轻链或 λ 轻链,任选地人 κ 轻链或人 λ 轻链。

91.如权利要求81-88中任一项所述的结合剂,所述结合剂是包含至少一个抗原结合位点的抗体片段。

92.如权利要求91所述的结合剂,其中所述抗体片段是Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFv、(scFv)₂、单链抗体、双可变区抗体、双体抗体或纳米抗体。

93.如权利要求81-92中任一项所述的结合剂,所述结合剂包含可检测部分。

94.如权利要求93所述的结合剂,其中所述可检测部分是荧光标记、生物发光标记、化

学发光标记、酶、小分子、放射性同位素或胶体金。

95. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求81-94中任一项所述的结合剂和药学上可接受的载体。

96. 一种或多种分离的多核苷酸,所述分离的多核苷酸编码如权利要求81-92中任一项所述的结合剂。

97. 一种或多种载体,所述载体包含如权利要求96所述的一种或多种多核苷酸。

98. 一种分离的细胞,所述分离的细胞包含如权利要求96所述的一种或多种多核苷酸。

99. 一种分离的细胞,所述分离的细胞包含如权利要求97所述的一种或多种载体。

100. 一种分离的细胞,所述分离的细胞产生如权利要求81-92中任一项所述的结合剂。

101. 一种制备如权利要求81-92中任一项所述的结合剂的方法,所述方法包括:

- (a) 培养如权利要求98、99或100所述的细胞,以及
- (b) 分离所述结合剂。

102. 如权利要求101所述的方法,所述方法进一步包括纯化所述结合剂,任选地进一步包括将所述结合剂配制为无菌药物组合物。

103. 一种检测生物样品中的MARCO的方法,所述方法包括:

- (a) 使所述生物样品与如权利要求81-94中任一项所述的结合剂接触;以及
- (b) 检测所述样品中所述结合剂与MARCO之间的结合。

104. 如权利要求103所述的方法,所述方法包括使用流式细胞术、免疫组织化学(IHC)、蛋白质印迹分析、ELISA或质谱法。

105. 一种抗体,所述抗体结合人LAIR-1并抑制LAIR-1与一种或多种LAIR配体的结合且任选地具有以下性质中的一种或多种:

- (i) 结合食蟹猴LAIR-1;
- (ii) 不结合小鼠LAIR-1;
- (iii) 不结合人LAIR-2;
- (iv) 是LAIR-1拮抗剂;
- (v) 抑制LAIR-1活性;
- (vi) 抑制表达LAIR-1的细胞中的LAIR-1信号传导;
- (vii) 抑制LAIR-1诱导的骨髓细胞抑制;
- (viii) 抑制LAIR-1诱导的骨髓细胞活性抑制;
- (ix) 恢复骨髓细胞中的FcR激活;
- (x) 恢复骨髓细胞中的细胞因子和/或趋化因子产生;
- (xi) 抑制LAIR-1诱导的NK细胞抑制;
- (xii) 抑制LAIR-1诱导的NK活性抑制;
- (xiii) 抑制LAIR-1诱导的T细胞活性抑制;和/或
- (xiv) 抑制MDSC活性,

任选地其中所述一种或多种LAIR配体选自由以下组成的组:胶原、MARCO、COLEC12、MBL、SPD和C1复合物。

106. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求105所述的抗体和药学上可接受的载体。

107. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:

- (a) 用于抑制LAIR1与LAIR-1配体之间的相互作用的剂;和
- (b) 药学上可接受的载体。

108. 如权利要求107所述的药物组合物,其中所述LAIR-1配体是胶原蛋白、MBL、SPD、C1复合物、MARCO或COLEC12。

109. 如权利要求108所述的药物组合物,其中所述胶原蛋白是胶原蛋白1、胶原蛋白4、肿瘤细胞胶原蛋白或聚合胶原蛋白基质。

110. 如权利要求107-109中任一项所述的药物组合物,其中所述用于抑制LAIR1与LAIR-1配体之间的相互作用的剂是抗LAIR-1抗体。

111. 如权利要求110所述的药物组合物,其中所述抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含Hz47H1.v4、Hz62G10.v1或57D12中的任一者的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和轻链可变区,所述轻链可变区包含Hz47H1.v4、Hz62G10.v1或57D12中的任一者的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

LAIR-1结合剂及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年6月22日提交的美国临时申请63/042,299和2020年12月8日提交的美国临时申请63/122,877的优先权权益;所述美国临时申请两者的内容以引用的方式整体并入本文中。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有已经以电子方式以ASCII格式提交并且特此以引用的方式整体并入的序列表。2021年6月8日创建的所述ASCII拷贝名称为47702-0095W01_SL.txt且大小为190,218字节。

技术领域

[0005] 本公开总体上涉及结合白细胞相关免疫球蛋白样受体1 (LAIR-1) 的剂,特别是结合人LAIR-1的抗体,以及包含所述LAIR-1结合剂的组合物。还公开了制备所述剂的方法以及使用所述剂和组合物的方法。

背景技术

[0006] 免疫疗法的基础是免疫系统的操纵和/或调节,包括先天性免疫反应和适应性免疫反应两者。免疫疗法的一般目的是通过控制对“外源剂”(例如病原体或肿瘤细胞)的免疫反应来治疗疾病。然而,在一些情况下,免疫疗法用于治疗自身免疫性疾病,所述自身免疫性疾病可由针对通常存在于体内的蛋白质、分子和/或组织的异常免疫反应引起。免疫疗法可包括诱导或增强特定免疫反应(例如,以加强抗肿瘤反应)或者抑制或减少特定免疫反应的方法。

[0007] 免疫系统是由众多种细胞类型构成的高度复杂的系统,包括但不限于T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞、抗原呈递细胞(APC)、树突细胞、单核细胞和巨噬细胞。这些细胞具有用于控制其相互作用和反应的复杂且精细的系统。所述细胞利用激活和抑制机制以及反馈回路来约束反应并且不允许不受控制的免疫反应(例如,自身免疫性疾病或细胞因子风暴)的负面结果。

[0008] 免疫系统的一些抑制机制依赖于含有ITIM(基于免疫受体酪氨酸的抑制基序)的信号传导蛋白质。这些蛋白质通常是在其胞质尾区中包含ITIM的细胞表面受体。免疫系统中的大多数细胞表达至少一种并且通常多种抑制性受体。抑制性受体(i)使用影响多种激活信号的特异性细胞内效应子途径,(ii)识别跨越细胞和组织的一系列位置的不同配体,和(iii)在细胞类型之间以及在细胞分化和激活过程中差异表达。这使得这些受体在全身的大量免疫反应中发挥重要作用。许多受体是Ig超家族的成员并且包括白细胞免疫球蛋白样受体亚家族B成员(例如,LILRB1、LILRB2、LILRB3、LILRB4和LILRB5)和白细胞相关免疫球蛋白样受体-1(LAIR-1;也称为CD305)和LAIR-2。(参见例如,Meyaard等人,1997,Immunity, 7:283-290;Meyaard,2008,J.Leukocyte Biol.,83:799-803)

[0009] 癌症免疫监视的概念是基于以下理论:免疫系统可识别肿瘤细胞,发动免疫反应,

并抑制肿瘤的发育和/或生长。然而,应清楚,许多癌性细胞已形成机制和/或劫持正常的抑制机制来逃避免疫系统,这可允许肿瘤不受抑制地生长。癌症/肿瘤免疫疗法(免疫肿瘤学)集中于开发新的和新颖的剂,所述剂可激活和/或加强免疫系统以实现针对癌细胞/肿瘤细胞的更有效攻击,从而增加癌细胞/肿瘤细胞的杀伤和/或对癌症/肿瘤生长的抑制。仍然需要加强对不受控制的细胞增殖(即,肿瘤生长或癌症)的免疫反应的新的和新颖的剂。

发明内容

[0010] 本公开提供了结合白细胞相关免疫球蛋白样受体(LAIR-1)的剂。所述剂包括但不限于多肽,如特异性地结合LAIR-1的抗体。所述剂可在本文中称为“LAIR-1结合剂”。本公开提供了制备LAIR-1结合剂的方法。本公开提供了使用LAIR-1结合剂的方法。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂抑制LAIR-1活性。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂增强免疫反应。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂逆转免疫细胞的抑制。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂用于组合疗法中。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂与至少一种额外治疗剂组合使用。

[0011] 本公开还提供组合物,所述组合物包含本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,本公开提供药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的LAIR-1结合剂。提供了编码所述LAIR-1结合剂的多核苷酸和/或载体。还提供了包含本文所述的多核苷酸和/或载体的细胞。提供了包含或产生本文所述的LAIR-1结合剂的细胞。还提供了制备本文所述的LAIR-1结合剂的方法。

[0012] 在一个方面,本公开提供了结合LAIR-1的剂。在一些实施方案中,剂结合人LAIR-1。在一些实施方案中,剂结合食蟹猴(“cyno”)LAIR-1。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合人LAIR-1和食蟹猴LAIR-1。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和/或SEQ ID NO:4。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和/或SEQ ID NO:8。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是结合人LAIR-1的抗体。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是结合食蟹猴LAIR-1的抗体。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是结合人LAIR-1和食蟹猴LAIR-1的抗体。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是结合人LAIR-1、但不结合小鼠LAIR-1的抗体。

[0013] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在LAIR-1的细胞外结构域内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在SEQ ID NO:1的氨基酸22-165内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在SEQ ID NO:1的氨基酸29-117内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合人LAIR-1的细胞外结构域内的构象表位。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合人LAIR-1的Ig样C2型结构域内的构象表位。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在SEQ ID NO:5的氨基酸22-165内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在SEQ ID NO:5的氨基酸29-117内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合食蟹猴LAIR-1的细胞外结构域内的构象表位。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合食蟹猴LAIR-1的Ig样C2型结构域内的构象表位。

[0014] 在一个方面,本公开提供了一种特异性地结合LAIR-1的细胞外结构域的LAIR-1结合剂,其中:(i)所述结合剂结合至人LAIR-1和食蟹猴LAIR-1,(ii)所述结合剂以小于 1×10^{-9} M的解离常数(K_D)结合至人LAIR-1,和/或(iii)所述结合剂以小于 1×10^{-8} M的 K_D 结合至食蟹猴LAIR-1;并且其中所述结合剂是抗体或其抗原结合片段。在一些情况下,所述结合剂是抗体(例如,免疫球蛋白)。在一些情况下,所述结合剂是抗原结合片段。在一些情况下,所述结

合剂以小于 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ (例如, 小于 $9 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $8 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $7 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $6 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $5 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $4 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $3 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $2 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $1 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-11} \text{M}$ 至 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $9 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $8 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $7 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $6 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $5 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $4 \times 10^{-10} \text{M}$ 或 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $3 \times 10^{-10} \text{M}$) 的解离常数结合至人LAIR-1。在一些情况下, 所述结合剂以小于 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ (例如, 小于 $9 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $8 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $7 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $6 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $5 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $4 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $3 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $2 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 至 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 至 $9 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 至 $8 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 至 $7 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 至 $6 \times 10^{-9} \text{M}$ 或 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 至 $5 \times 10^{-9} \text{M}$) 的 K_D 结合至食蟹猴LAIR-1。在一些情况下, 所述结合剂是抗原结合片段。在一些情况下, 所述结合剂以小于 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ (例如, 小于 $9 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $8 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $7 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $6 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $5 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $4 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $3 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $2 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $1 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-11} \text{M}$ 至 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $9 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $8 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $7 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $6 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $5 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $4 \times 10^{-10} \text{M}$ 或 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $3 \times 10^{-10} \text{M}$) 的解离常数结合至人LAIR-1, 并且以小于 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ (例如, 小于 $9 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $8 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $7 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $6 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $5 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $4 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $3 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $2 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 至 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 至 $9 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 至 $8 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 至 $7 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 至 $6 \times 10^{-9} \text{M}$ 或 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 至 $5 \times 10^{-9} \text{M}$) 的 K_D 结合至食蟹猴LAIR-1。在一些情况下, 使用Biacore测定所述KD。在一些情况下, 所述结合剂是包含人IgG1重链恒定区的抗体。在一些情况下, 所述结合剂是包含人 κ 轻链恒定区的抗体。在一些情况下, 所述结合剂是包含人IgG1重链恒定区和人 κ 轻链恒定区的抗体。在一些情况下, 所述结合剂是包含含有SEQ ID NO:145的氨基酸序列的重链恒定区的抗体。在一些情况下, 所述结合剂是包含SEQ ID NO:147的氨基酸序列的轻链恒定区的抗体。

[0015] 在一个方面, 本公开提供了剂, 所述剂具有以下性质中的至少一种或多种 (例如, 1种、2种、3种、4种、5种、6种、7种、8种、9种、10种、11种、12种、13种、14种、15种、16种、17种、18种): (i) 结合人LAIR-1; (ii) 结合食蟹猴LAIR-1; (iii) 不结合小鼠LAIR-1; (iv) 不结合人LAIR-2; (v) 是LAIR-1拮抗剂; (vi) 抑制LAIR-1活性; (vii) 抑制表达LAIR-1的细胞中的LAIR-1信号传导; (viii) 抑制LAIR-1与胶原蛋白的结合; (ix) 抑制LAIR-1与MARCO (具有胶原结构的巨噬细胞受体) 的结合; (x) 抑制LAIR-1与COLEC12 (胶原凝集素12) 的结合; (xi) 抑制LAIR-1诱导的骨髓细胞抑制; (xii) 抑制LAIR-1诱导的骨髓细胞活性抑制; (xiii) 恢复骨髓细胞中的FcR激活; (xiv) 恢复骨髓细胞中的细胞因子和/或趋化因子产生; (xv) 抑制LAIR-1诱导的自然杀伤(NK)细胞抑制; (xvi) 抑制LAIR-1诱导的NK活性抑制; (xvii) 抑制LAIR-1诱导的T细胞活性抑制; 和/或(xviii) 抑制骨髓源性抑制细胞(MDSC)活性。

[0016] 在另一个方面, 本公开提供了特异性地结合LAIR-1的剂。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含重链可变区, 所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:115的氨基酸序列的重链可变区CDR1(VH CDR1)、重链可变区CDR2(VH CDR2)和重链可变区CDR3(VH CDR3); 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:116的氨基酸序列的轻链可变区CDR1(VL CDR1)、轻链可变区CDR2(VL CDR2)和轻链可变区CDR3(VL CDR3)。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNTYAIH (SEQ ID NO:9) 的VH CDR1、含有氨基酸序列RIRSKSTNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:10) 的VH CDR2和含有

氨基酸序列ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11)的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12)的VL CDR1、含有氨基酸序列NAKTLED (SEQ ID NO:13)的VL CDR2和含有氨基酸序列QHFSTPFT (SEQ ID NO:14)的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的VL CDR3。

[0017] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)与SEQ ID NO:115的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区;和/或(b)与SEQ ID NO:116的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:115的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区,和/或与SEQ ID NO:116的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:115的重链可变区和/或氨基酸序列SEQ ID NO:116的轻链可变区。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:115的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:116的轻链可变区。

[0018] 在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体47A1。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体47A1的人源化型式。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体47A1的变体或47A1的人源化型式的变体。

[0019] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:117的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和/或轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:118的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的VH CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26)的VH CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻

链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28) 的VL CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 的VL CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30) 的VL CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的VH CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26) 的VH CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27) 的VH CDR3; 和/或 (b) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28) 的VL CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 的VL CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30) 的VL CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3; 和/或 (b) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3; 和/或 (b) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3; 和/或 (b) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH CDR3; 和/或 (b) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VL CDR3。在一些情况下, 所述LAIR-1结合剂包含含有所述VH CDR1、所述VH CDR2和所述VH CDR3的VH, 以及含有所述VL CDR1、所述VL CDR2和所述VL CDR3的VL。

[0020] 在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含重链可变区, 所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:119的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3; 和/或轻链可变区, 所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:120的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的VH CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41) 的VH CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27) 的VH CDR3; 和/或 (b) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28) 的VL CDR1、含有氨基酸序列AATSLAE (SEQ ID NO:42) 的VL CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30) 的VL CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3; 和/或 (b) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的VL CDR2和含有

SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:44的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:45的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VL CDR3。在一些情况下,所述LAIR-1结合剂包含含有所述VH CDR1、所述VH CDR2和所述VH CDR3的VH,以及含有所述VL CDR1、所述VL CDR2和所述VL CDR3的VL。

[0021] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)与SEQ ID NO:117的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区;和/或(b)与SEQ ID NO:118的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:117的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区,和/或与SEQ ID NO:118的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:117的重链可变区和/或氨基酸序列SEQ ID NO:118的轻链可变区。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:117的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:118的轻链可变区。

[0022] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)与SEQ ID NO:119的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区;和/或(b)与SEQ ID NO:120的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:119的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区,和/或与SEQ ID NO:120的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:119的重链可变区和/或氨基酸序列SEQ ID NO:120的轻链可变区。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:119的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:120的轻链可变区。

[0023] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含具有与SEQ ID NO:134至少80%(例如,至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%)同一的氨基酸序列的重链,和/或具有与SEQ ID NO:136至少80%(例如,至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%)同一的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体,所述抗体包含具有与SEQ ID NO:134至少80%(例如,至少85%、至少

90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%)同一的氨基酸序列的重链,和/或具有与SEQ ID NO:136至少80%(例如,至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%)同一的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的重链和/或含有SEQ ID NO:136的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体,所述抗体包含含有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的重链和/或含有SEQ ID NO:136的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体,所述抗体包含含有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的重链和含有SEQ ID NO:136的氨基酸序列的轻链。

[0024] 在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体47H1。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体47H1的人源化型式(例如,H_z47H1,例如,H_z47H1.v4)。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体47H1的变体或47H1的人源化型式的变体。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体H_z47H1.v4。

[0025] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:121的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和/或轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:122的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46)的VH CDR1、含有氨基酸序列EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47)的VH CDR2和含有氨基酸序列HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48)的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49)的VL CDR1、含有氨基酸序列RASNLAS (SEQ ID NO:50)的VL CDR2和含有氨基酸序列QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51)的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:52的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:51的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:54的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:51的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:51的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:56的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:58的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:59的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:60的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VL CDR3。在一些情况下,所述LAIR-1结合剂包含含有所述VH CDR1、所述VH CDR2和所述VH CDR3的VH,以及含有所述VL CDR1、所述VL CDR2和所述VL

CDR3的VL。

[0026] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)与SEQ ID NO:121的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区;和/或(b)与SEQ ID NO:122的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:121的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区,和/或与SEQ ID NO:122的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:121的重链可变区和/或氨基酸序列SEQ ID NO:122的轻链可变区。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:121的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:122的轻链可变区。

[0027] 在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体57D12。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体57D12的人源化型式。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体57D12的变体或57D12的人源化型式的变体。

[0028] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:123的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和/或轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:124的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYTFTDYIMN (SEQ ID NO:62)的VH CDR1、含有氨基酸序列YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63)的VH CDR2和含有氨基酸序列DGYSSNYTMDY (SEQ ID NO:64)的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列QASQGTSLN (SEQ ID NO:65)的VL CDR1、含有氨基酸序列GASNLED (SEQ ID NO:66)的VL CDR2和含有氨基酸序列LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67)的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:68的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VL CDR3。在一些情况下,所述LAIR-1结合剂包含含有所述VH

CDR1、所述VH CDR2和所述VH CDR3的VH,以及含有所述VL CDR1、所述VL CDR2和所述VL CDR3的VL。

[0029] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)与SEQ ID NO:123的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区;和/或(b)与SEQ ID NO:124的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:123的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区,和/或与SEQ ID NO:124的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:123的重链可变区和/或氨基酸序列SEQ ID NO:124的轻链可变区。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:123的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:124的轻链可变区。

[0030] 在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体61H4。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体61H4的人源化型式。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体61H4的变体或人源化抗体61H4的变体。

[0031] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:125或SEQ ID NO:127的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和/或轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:126或SEQ ID NO:128的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:127的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和/或轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:128的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN(SEQ ID NO:25)的VH CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNFATYYADSVKD(SEQ ID NO:78)的VH CDR2和含有氨基酸序列GPYFDY(SEQ ID NO:79)的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLA(SEQ ID NO:80)的VL CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD(SEQ ID NO:29)的VL CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPYT(SEQ ID NO:81)的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:82的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:83的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包

含含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:87的氨基酸序列的VL CDR3。在一些情况下,所述LAIR-1结合剂包含含有所述VH CDR1、所述VH CDR2和所述VH CDR3的VH,以及含有所述VL CDR1、所述VL CDR2和所述VL CDR3的VL。

[0032] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)与SEQ ID NO:125的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区;和/或(b)与SEQ ID NO:126的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:125的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区,和/或与SEQ ID NO:126的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:125的重链可变区和/或氨基酸序列SEQ ID NO:126的轻链可变区。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:125的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:126的轻链可变区。

[0033] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)与SEQ ID NO:127的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区;和/或(b)与SEQ ID NO:128的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:127的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区,和/或与SEQ ID NO:128的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:127的重链可变区和/或氨基酸序列SEQ ID NO:128的轻链可变区。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:127的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:128的轻链可变区。

[0034] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含具有与SEQ ID NO:138至少80%(例如,至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%)同一的氨基酸序列的重链,和/或具有与SEQ ID NO:140至少80%(例如,至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%)同一的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体,所述抗体包含具有与SEQ ID NO:138至少80%(例如,至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%)同一的氨基酸序列的重链,和/或具有与SEQ ID NO:140至少80%(例如,至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%)同一的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的重链和/或含有SEQ ID NO:140的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体,所述抗体包含含有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的重链和/或含有SEQ ID NO:140的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体,所述抗体包含含有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的重链和含有SEQ ID NO:140的氨基酸序列的轻链。

[0035] 在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体62G10。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体62G10的人源化型式(例如,H_z62G10,例如,H_z62G10.v1)。在一些实施

方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体62G10的变体或人源化抗体62G10的变体。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体Hz62G10.v1。

[0036] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:129的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和/或轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:130的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的VH CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88)的VH CDR2和含有氨基酸序列DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89)的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90)的VL CDR1、含有氨基酸序列SATSLET (SEQ ID NO:91)的VL CDR2和含有氨基酸序列QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92)的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:91的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:91的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:91的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:96的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:98的氨基酸序列的VL CDR3。在一些情况下,所述LAIR-1结合剂包含含有所述VH CDR1、所述VH CDR2和所述VH CDR3的VH,以及含有所述VL CDR1、所述VL CDR2和所述VL CDR3的VL。

[0037] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)与SEQ ID NO:129的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区;和/或(b)与SEQ ID NO:130的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:129的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区,和/或与SEQ ID NO:130的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:129的重链可变区和/或氨基酸序列SEQ ID NO:130的轻链可变区。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:129的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:130的轻链可变区。

[0038] 在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体108D10。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体108D10的人源化型式。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体108D10的变体或人源化抗体108D10的变体。

[0039] 在另一个方面,本公开提供了特异性地结合小鼠LAIR-1的剂。在一些实施方案中,小鼠LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:131的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和/或轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:132的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,小鼠LAIR-1结合剂包含(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFSNYGIH(SEQ ID NO:99)的VH CDR1、含有氨基酸序列SISPSGRSTYFRDSVKG(SEQ ID NO:100)的VH CDR2和含有氨基酸序列GINYSSFYD(SEQ ID NO:101)的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASQNVGSHVD(SEQ ID NO:102)的VL CDR1、含有氨基酸序列TASNRYT(SEQ ID NO:103)的VL CDR2和含有氨基酸序列MQSNSYPPT(SEQ ID NO:104)的VL CDR3。在一些实施方案中,小鼠LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:106的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,小鼠LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,小鼠LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:108的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,小鼠LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:109的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:111的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:112的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:113的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:114的氨基酸序列的VL CDR3。在一些情况下,所述小鼠LAIR-1结合剂包含含有所述VH CDR1、所述VH CDR2和所述VH CDR3的VH,以及含有所述VL CDR1、所述VL CDR2和所述VL CDR3的VL。

[0040] 在一些实施方案中,小鼠LAIR-1结合剂包含:(a)与SEQ ID NO:131的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区;和/或(b)与SEQ ID NO:132的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,小鼠LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:131的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区,和/或与SEQ ID NO:132的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,小鼠LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:131的重链可变区和/或

氨基酸序列SEQ ID NO:132的轻链可变区。在一些实施方案中,所述小鼠LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:131的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:132的轻链可变区。

[0041] 在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体43H2。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体43H2的人源化型式。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体43H2或人源化抗体43H2的变体。

[0042] 在本公开的另一个方面,本文提供了一种与本文所述的任一LAIR-1结合剂竞争结合至LAIR-1的结合剂。在一些实施方案中,本文提供了一种与参考抗体竞争结合至LAIR-1的剂,其中所述参考抗体包含:(a) 重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的VH CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26) 的VH CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27) 的VH CDR3;和(b) 轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28) 的VL CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 或AATSLAE (SEQ ID NO:42) 的VL CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30) 的VL CDR3。在一些实施方案中,所述参考抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:119的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:120的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0043] 在上述方面和实施方案以及本文所述的其他方面和实施方案中的每一者的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。在一些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体是人抗体。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是全抗体或完整抗体。在一些实施方案中,所述抗体是双特异性抗体或多特异性抗体。在一些实施方案中,所述抗体是包含至少一个抗原结合位点的抗体片段。在一些实施方案中,所述抗体或抗体片段是Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFv、(scFv)₂、单链抗体、双可变区抗体、单可变区抗体、线性抗体、双体抗体(diabody)、纳米抗体或V区抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体、IgG2抗体、IgG3抗体或IgG4抗体。在一些实施方案中,所述抗体包含κ轻链。在一些实施方案中,所述抗体包含λ轻链。

[0044] 在上述方面和实施方案以及本文所述的其他方面和实施方案中的每一者的一些实施方案中,LAIR-1结合剂连接(直接或间接)至半衰期延长部分。

[0045] 在上述方面和实施方案以及本文所述的其他方面和实施方案中的每一者的一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂是LAIR-1的拮抗剂。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂抑制LAIR-1活性。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是拮抗性抗体。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抑制LAIR-1诱导的免疫细胞抑制的抗体。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抑制LAIR-1诱导的骨髓细胞抑制的抗体。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抑制LAIR-1诱导的NK细胞抑制的抗体。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抑制LAIR-1诱导的T细胞(例如,CTL)抑制的抗体。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抑制MDSC的抗体。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抑制调控性T细胞(Treg)的抗体。

[0046] 在另一个方面,本公开提供了包含本文所述的LAIR-1结合剂的组合物。在一些实施方案中,组合物包含本文所述的抗LAIR-1抗体。在一些实施方案中,组合物包含本文所述

的单克隆抗LAIR-1抗体。在一些实施方案中,组合物包含选自由以下组成的组的抗LAIR-1抗体:47A1、47H1、Hz47H1.v4、57D12、61H4、62G10、Hz62G10.v1、108D10和43H2。

[0047] 在另一个方面,本公开提供了药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的LAIR-1结合剂和药学上可接受的载体。在一些实施方案中,药物组合物包含本文所述的抗LAIR-1抗体和药学上可接受的载体。在一些实施方案中,药物组合物包含本文所述的单克隆抗LAIR-1抗体和药学上可接受的载体。在一些实施方案中,药物组合物包含选自由以下组成的组的抗LAIR-1抗体:47A1、47H1、Hz47H1.v4、57D12、61H4、62G10、Hz62G10.v1、108D10和43H2,和药学上可接受的载体。在一些实施方案中,药物组合物包含抗LAIR-1抗体Hz47H1.v4和药学上可接受的载体。

[0048] 在上述方面以及本文别处所述的其他方面和/或实施方案中的每一者的一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是分离的。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是基本上纯的。

[0049] 在另一个方面,本公开提供了多核苷酸,所述多核苷酸包含编码本文所述的LAIR-1结合剂的多核苷酸。在另一个方面,本公开提供了一种或多种编码本文所述的LAIR-1结合剂的多核苷酸。在一些实施方案中,所述一种或多种多核苷酸编码本文所述的抗LAIR-1抗体。在一些实施方案中,所述一种或多种多核苷酸是分离的。在另一个方面,本公开提供了一种或多种载体,所述一种或多种载体包含一种或多种编码本文所述的LAIR-1结合剂的多核苷酸。在一些实施方案中,分离的细胞包含所述一种或多种编码本文所述的LAIR-1结合剂的多核苷酸。在一些实施方案中,分离的细胞包含一种或多种载体,所述一种或多种载体包含一种或多种编码本文所述的LAIR-1结合剂的多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,细胞产生本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,细胞产生本文所述的抗LAIR-1抗体。在一些实施方案中,细胞是单克隆细胞系。在一些实施方案中,细胞是杂交瘤。

[0050] 在另一个方面,本公开提供了使用本文所述的LAIR-1结合剂的方法。在一些实施方案中,方法包括使用包含本文所述的LAIR-1结合剂的组合物。在一些实施方案中,方法包括使用包含本文所述的LAIR-1结合剂的药物组合物。

[0051] 在一些实施方案中,提供了破坏、抑制或阻断LAIR-1与配体和/或结合配偶体的结合的方法。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与胶原蛋白的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR-1结合剂接触。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与MARCO的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR-1结合剂接触。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与COLEC12的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR-1结合剂接触。

[0052] 在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与胶原蛋白的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR结合剂接触。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与MARCO的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR结合剂接触。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与COLEC12的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR结合剂接触。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞中的胶原蛋白诱导的LAIR-1活性的方法包括使所述细胞与本文所述的LAIR结合剂接触。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的骨髓细胞或骨髓细胞

活性抑制的方法包括使所述骨髓细胞与本文所述的LAIR结合剂接触。在一些实施方案中,所述骨髓细胞可包括但不限于单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和/或APC。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的自然杀伤细胞或自然杀伤细胞活性抑制的方法包括使所述自然杀伤细胞与本文所述的LAIR结合剂接触。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的T细胞或T细胞活性抑制的方法包括使所述T细胞与本文所述的LAIR结合剂接触。在一些实施方案中,所述T细胞是细胞毒性T细胞(CTL)。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断骨髓源性抑制细胞(MDSC)的活性的方法包括使所述MDSC与本文所述的LAIR结合剂接触。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断调控性T细胞(Treg)的活性的方法包括使所述调控性T细胞与本文所述的LAIR结合剂接触。

[0053] 在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1与胶原蛋白的结合的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1与MARCO的结合的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1与COLEC12的结合的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中胶原蛋白诱导的LAIR-1活性的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1诱导的骨髓细胞或骨髓细胞活性抑制的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,所述骨髓细胞可包括但不限于单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和/或APC。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1诱导的自然杀伤细胞或自然杀伤细胞活性抑制的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1诱导的T细胞或T细胞活性抑制的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,所述T细胞是细胞毒性T细胞或CTL。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中MDSC的活性的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中调控性T细胞(Treg)的活性的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。

[0054] 在一些实施方案中,治疗受试者的癌症的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,所述癌症是实体瘤(例如,晚期实体瘤)。在一些实施方案中,所述癌症是胰腺癌、乳腺癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC))、头颈癌(例如,头颈部鳞状细胞癌(SCCHN))、结肠直肠癌(CRC)、前列腺癌、皮肤癌、黑素瘤、胃癌(stomach cancer)、胃癌(gastric cancer)、肠癌、卵巢癌、宫颈癌和子宫颈内癌、胆管癌、子宫癌、子宫内膜癌、膀胱癌、脑癌、间皮瘤、食管癌、肝癌、肾癌(例如,肾细胞癌(RCC))或睾丸癌。在一些实施方案中,所述癌症是胃癌。在一些实施方案中,所述癌症是胰腺癌。在一些实施方案中,所述癌症是膀胱癌。在一些实施方案中,所述癌症对用免疫检查点抑制剂(例如,抗PD-1抗体)治疗不敏感。在一些实施方案中,所述癌症对用免疫检查点抑制剂(例如,抗PD-1抗体)治疗产生耐药性。

[0055] 在一些实施方案中,抑制受试者中的肿瘤生长的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,增加或增强受试者中对肿瘤或肿瘤细胞的免疫反应的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。

在一些实施方案中,激活或增强受试者中对肿瘤或肿瘤细胞的持久或长期免疫反应的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,抑制受试者中的肿瘤复发或肿瘤再生的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,诱导受试者中的抑制肿瘤复发或肿瘤再生的持久或长期免疫性的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,所述肿瘤是胰腺癌、乳腺癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC))、头颈癌(例如,头颈部鳞状细胞癌(SCCHN))、结肠直肠癌(CRC)、前列腺癌、皮肤癌、黑素瘤、胃癌(stomach cancer)、胃癌(gastric cancer)、肠癌、卵巢癌、宫颈癌和子宫颈内癌、胆管癌、子宫癌、子宫内膜癌、膀胱癌、脑癌、间皮瘤、食管癌、肝癌、肾癌(例如,肾细胞癌(RCC))或睾丸癌。在一些实施方案中,所述肿瘤是胃肿瘤。在一些实施方案中,所述肿瘤是胰腺肿瘤。在一些实施方案中,所述肿瘤是膀胱肿瘤。

[0056] 在一些实施方案中,激活患有肿瘤的受试者的肿瘤微环境中的骨髓细胞的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,所述骨髓细胞是树突细胞。在一些实施方案中,所述骨髓细胞是单核细胞或巨噬细胞。在一些实施方案中,激活患有肿瘤的受试者的肿瘤微环境中的T细胞的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,所述T细胞是细胞毒性T细胞(CTL)。

[0057] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂或抗体作为组合疗法的一部分施用。在一些实施方案中,所述组合疗法包含至少一种额外治疗剂。在一些实施方案中,所述组合疗法包含至少一种免疫治疗剂。

[0058] 在上述方面和实施方案以及本文所述的其他方面和实施方案中的每一者的一些实施方案中,所述受试者是人。

[0059] 本公开还提供了结合具有胶原结构的巨噬细胞受体(MARCO)的剂。所述剂包括但不限于多肽,如特异性地结合MARCO的抗体。所述剂可在本文中称为“MARCO结合剂”。本公开提供了制备MARCO结合剂的方法。本公开提供了使用MARCO结合剂的方法。

[0060] 在一个方面,本公开提供了结合MARCO的剂。在一些实施方案中,MARCO结合剂结合人MARCO。在一些实施方案中,MARCO结合剂结合SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:156和/或SEQ ID NO:157。在一些实施方案中,MARCO结合剂是抗体。在一些实施方案中,MARCO结合剂是结合人MARCO的抗体。在一些实施方案中,MARCO结合剂在MARCO的细胞外结构域内结合。在一些实施方案中,MARCO结合剂在SEQ ID NO:154的氨基酸65-520内结合。在一些实施方案中,MARCO结合剂在SEQ ID NO:155内结合。在一些实施方案中,MARCO结合剂在SEQ ID NO:154的氨基酸147-419内结合。在一些实施方案中,MARCO结合剂在SEQ ID NO:156内结合。在一些实施方案中,MARCO结合剂在SEQ ID NO:154的氨基酸424-519内结合。在一些实施方案中,MARCO结合剂在SEQ ID NO:157内结合。在一些实施方案中,剂结合人MARCO的细胞外结构域内的构象表位。在一些实施方案中,剂结合MARCO的胶原蛋白样结构域内的构象表位。在一些实施方案中,剂结合MARCO的清除受体富含半胱氨酸(SRCR)的结构域内的构象表位。

[0061] 在另一个方面,本公开提供了特异性地结合MARCO的细胞外结构域的剂。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:160的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和/或轻链可变区,所述轻链可变区包含来自SEQ ID

NO:161的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFSLTNYAIS(SEQ ID NO:178)的VH CDR1、含有氨基酸序列VIWTGGGTNYNSTLKS(SEQ ID NO:179)的VH CDR2和含有氨基酸序列NSGDWYFDV(SEQ ID NO:180)的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KSSQSLLYSSNQKNYLA(SEQ ID NO:181)的VL CDR1、含有氨基酸序列WASTRES(SEQ ID NO:182)的VL CDR2和含有氨基酸序列QQYYDYPPT(SEQ ID NO:183)的VL CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:184的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:185的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:180的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:181的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:182的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:183的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:178的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:186的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:180的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:181的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:182的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:183的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:187的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:179的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:180的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:181的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:182的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:183的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:188的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:189的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:190的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:191的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:192的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:193的氨基酸序列的VL CDR3。在一些情况下,所述MARCO结合剂包含含有所述VH CDR1、所述VH CDR2和所述VH CDR3的VH,以及含有所述VL CDR1、所述VL CDR2和所述VL CDR3的VL。

[0062] 在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)与SEQ ID NO:160的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区;和/或(b)与SEQ ID NO:161的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:160的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区,和/或与SEQ ID NO:161的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:160的重链可变区和/或氨基酸序列SEQ ID NO:161的轻链可变区。在一些实施方案中,所述MARCO结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:160的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:161的轻链可变区。

[0063] 在一些实施方案中,所述MARCO结合剂是抗体6D8。在一些实施方案中,所述MARCO结合剂是抗体6D8的变体。

[0064] 在一些实施方案中,MARCO结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:162的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和/或轻链可变区,所述轻链可变

区包含来自SEQ ID NO:163的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFSLSSYPIS (SEQ ID NO:194)的VH CDR1、含有氨基酸序列IIWTGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO:195)的VH CDR2和含有氨基酸序列QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196)的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197)的VL CDR1、含有氨基酸序列TATNLAD (SEQ ID NO:198)的VL CDR2和含有氨基酸序列QHFVNAPWT (SEQ ID NO:199)的VL CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:200的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:185的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:196的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:197的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:198的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:199的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:194的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:201的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:196的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:197的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:198的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:199的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:202的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:195的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:196的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:197的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:198的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:199的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:203的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:204的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:205的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:206的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:207的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:208的氨基酸序列的VL CDR3。在一些情况下,所述MARCO结合剂包含含有所述VH CDR1、所述VH CDR2和所述VH CDR3的VH,以及含有所述VL CDR1、所述VL CDR2和所述VL CDR3的VL。

[0065] 在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)与SEQ ID NO:162的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区;和/或(b)与SEQ ID NO:163的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:162的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区,和/或与SEQ ID NO:163的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:162的重链可变区和/或氨基酸序列SEQ ID NO:163的轻链可变区。在一些实施方案中,所述MARCO结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:162的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:163的轻链可变区。

[0066] 在一些实施方案中,所述MARCO结合剂是抗体10G4。在一些实施方案中,所述MARCO结合剂是抗体10G4的变体。

[0067] 在一些实施方案中,MARCO结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:164的氨基酸序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和/或轻链可变区,所述轻链可变

区包含来自SEQ ID NO:165的氨基酸序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYSFTDYNMY (SEQ ID NO:209)的VH CDR1、含有氨基酸序列YIDPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO:210)的VH CDR2和含有氨基酸序列LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211)的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212)的VL CDR1、含有氨基酸序列LASNLES (SEQ ID NO:213)的VL CDR2和含有氨基酸序列QHSRELPLT (SEQ ID NO:214)的VL CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:215的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:216的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:211的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:212的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:213的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:214的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:209的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:217的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:211的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:212的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:213的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:214的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:218的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:210的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:211的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:212的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:213的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:214的氨基酸序列的VL CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有SEQ ID NO:219的氨基酸序列的VH CDR1、含有SEQ ID NO:220的氨基酸序列的VH CDR2和含有SEQ ID NO:221的氨基酸序列的VH CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有SEQ ID NO:222的氨基酸序列的VL CDR1、含有SEQ ID NO:223的氨基酸序列的VL CDR2和含有SEQ ID NO:224的氨基酸序列的VL CDR3。在一些情况下,所述MARCO结合剂包含含有所述VH CDR1、所述VH CDR2和所述VH CDR3的VH,以及含有所述VL CDR1、所述VL CDR2和所述VL CDR3的VL。

[0068] 在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)与SEQ ID NO:164的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区;和/或(b)与SEQ ID NO:165的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:164的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区,和/或与SEQ ID NO:165的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:164的重链可变区和/或氨基酸序列SEQ ID NO:165的轻链可变区。在一些实施方案中,所述MARCO结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:164的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:165的轻链可变区。

[0069] 在一些实施方案中,所述MARCO结合剂是抗体15A3。在一些实施方案中,所述MARCO结合剂是抗体15A3的变体。

[0070] 在上述方面和实施方案以及本文所述的其他方面和实施方案中的每一者的一些实施方案中,MARCO结合剂是抗体。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。在一些实施

方案中,所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体是人抗体。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是全抗体或完整抗体。在一些实施方案中,所述抗体是双特异性抗体或多特异性抗体。在一些实施方案中,所述抗体是包含至少一个抗原结合位点的抗体片段。在一些实施方案中,所述抗体或抗体片段是Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFv、(scFv)₂、单链抗体、双可变区抗体、单可变区抗体、线性抗体、双体抗体(diabody)、纳米抗体或V区抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体、IgG2抗体、IgG3抗体或IgG4抗体。在一些实施方案中,所述抗体包含κ轻链。在一些实施方案中,所述抗体包含λ轻链。

[0071] 在另一个方面,本公开提供了包含本文所述的MARCO结合剂的组合物。在一些实施方案中,组合物包含本文所述的抗MARCO抗体。在一些实施方案中,组合物包含本文所述的单克隆抗MARCO抗体。在一些实施方案中,组合物包含选自以下组成的组的抗MARCO抗体: 6D8、10G4和15A3。

[0072] 在上述方面以及本文别处所述的其他方面和/或实施方案中的每一者的一些实施方案中,所述MARCO结合剂是分离的。在一些实施方案中,所述MARCO结合剂是基本上纯的。

[0073] 在另一个方面,本公开提供了多核苷酸,所述多核苷酸包含编码本文所述的MARCO结合剂的多核苷酸。在另一个方面,本公开提供了一种或多种编码本文所述的MARCO结合剂的多核苷酸。在一些实施方案中,所述一种或多种多核苷酸编码本文所述的抗MARCO抗体。在一些实施方案中,所述一种或多种多核苷酸是分离的。在另一个方面,本公开提供了一种或多种载体,所述一种或多种载体包含一种或多种编码本文所述的MARCO结合剂的多核苷酸。在一些实施方案中,载体包含所述一种或多种编码本文所述的MARCO结合剂的多核苷酸。在一些实施方案中,分离的细胞包含所述一种或多种编码本文所述的MARCO结合剂的多核苷酸。在一些实施方案中,分离的细胞包含一种或多种载体,所述一种或多种载体包含一种或多种编码本文所述的MARCO结合剂的多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含本文所述的MARCO结合剂。在一些实施方案中,细胞产生本文所述的MARCO结合剂。在一些实施方案中,细胞产生本文所述的抗MARCO抗体。在一些实施方案中,细胞是单克隆细胞系。在一些实施方案中,细胞是杂交瘤。

[0074] 在另一个方面,本公开提供了使用本文所述的MARCO结合剂的方法。在一些实施方案中,方法包括使用包含本文所述的MARCO结合剂的组合物。在一些实施方案中,本文所述的MARCO结合剂用于流式细胞术中。在一些实施方案中,本文所述的MARCO结合剂用于免疫组织化学测定中。

[0075] 在一个方面,本公开的特征在于一种抗体,所述抗体结合人LAIR-1并抑制LAIR-1与一种或多种LAIR配体(例如,胶原蛋白1、胶原蛋白4、肿瘤细胞胶原蛋白、聚合胶原蛋白基质、MARCO、COLEC12、MBL、SPD和C1复合物)的结合。在一些情况下,这种抗体也具有呈任一组合或排列的以下性质中的一种或多种(例如,1种、2种、3种、4种、5种、6种、7种、8种、9种、10种、11种或12种): (i) 结合食蟹猴LAIR-1; (ii) 不结合小鼠LAIR-1; (iii) 不结合人LAIR-2; (iv) 是LAIR-1拮抗剂; (v) 抑制LAIR-1活性; (vi) 抑制表达LAIR-1的细胞中的LAIR-1信号传导; (vii) 抑制LAIR-1诱导的骨髓细胞抑制; (viii) 抑制LAIR-1诱导的骨髓细胞活性抑制; (ix) 恢复骨髓细胞中的FcR激活; (x) 恢复骨髓细胞中的细胞因子和/或趋化因子产生; (xi) 抑制LAIR-1诱导的NK细胞抑制; (xii) 抑制LAIR-1诱导的NK活性抑制; (xiii) 抑制LAIR-1诱

导的T细胞活性抑制;和/或(xiv)抑制MDSC活性。

[0076] 在另一个方面,本公开的特征是一种药物组合物,所述药物组合物包含如上所述的抗体和药学上可接受的载体。

[0077] 在另一个方面,本公开的特征是一种药物组合物,所述药物组合物包含:(a)用于抑制LAIR1与LAIR1配体之间的相互作用的剂(means);和(b)药学上可接受的载体。在一些情况下,所述LAIR-1配体是胶原蛋白、MBL、SPD、C1复合物、MARCO或COLEC12。在一些情况下,所述胶原蛋白是胶原蛋白1、胶原蛋白4、肿瘤细胞胶原蛋白或聚合胶原蛋白基质。在一些情况下,其中所述用于抑制LAIR1与LAIR-1配体之间的相互作用的剂是抗LAIR-1抗体。在一些情况下,所述抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含Hz47H1.v4、Hz62G10.v1或57D12中的任一者的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和轻链可变区,所述轻链可变区包含Hz47H1.v4、Hz62G10.v1或57D12中的任一者的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0078] 当根据马库西群组(Markush group)或其他替代分组方案来描述公开的方面或实施方案时,本公开不仅涵盖作为整体列出的整个组,并且还涵盖单独地所述组的每个成员和主要组的所有可能子组,以及不存在一个或多个组成员的主要组。本公开还设想在要求保护的公开中明确排除任一组成员中的一者或多者。

附图说明

[0079] 图1.LAIR-1配体的表征。将96孔Maxisorp板用1 μ g/mL人1型胶原蛋白、1 μ g/mL人4型胶原蛋白、2 μ g/mL重组人MARCO-his蛋白、1 μ g/mL重组人COLEC12蛋白、2 μ g/mL重组MBL蛋白、2 μ g/mL重组SP-D蛋白或3 μ g/mL C1蛋白包被。将人LAIR-1-CD3 ζ -NFAT-GFP报告细胞或食蟹猴LAIR-1-CD3 ζ -NFAT-GFP报告细胞添加至经包被的板。通过流式细胞术测量GFP表达并使用FlowJo软件进行分析。***=p<0.001

[0080] 图2.LAIR-1-Fc和LAIR-2-Fc与细胞表达的配体的结合。将亲本721.221细胞(白色条)或表达MARCO(黑色条)或COL17A1(灰色条)的721.221细胞与10 μ g/mL的人LAIR-1-Fc和LAIR-2-Fc蛋白混合,然后用PE标记的抗Fc第二抗体检测结合。通过流式细胞术测量LAIR-1-Fc和LAIR-2-Fc蛋白与细胞的结合,并使用FlowJo软件进行分析。

[0081] 图3.抗LAIR-1抗体与表达LAIR-1的细胞的结合。将人LAIR1-CD3 ζ -NFAT-GFP报告细胞、食蟹猴LAIR-1-CD3 ζ -NFAT-GFP报告细胞或人LAIR-1b-CD3 ζ -NFAT-GFP报告细胞与一定浓度范围内的抗LAIR-1抗体ch47H1、Hz47H1.v4或对照抗KLH抗体一起孵育。通过流式细胞术测量GFP表达并使用FlowJo软件进行分析。

[0082] 图4.抗LAIR-1抗体与原代人免疫细胞的结合。将PBMC用标记的抗体混合物染色,以区分不同的免疫细胞类型。将标记的细胞与抗LAIR-1抗体ch47H1一起孵育。通过流式细胞术测量LAIR-1阳性细胞的百分比并使用FlowJo软件进行分析。

[0083] 图5.通过抗LAIR-1抗体抑制LAIR-1与LAIR-1配体之间的相互作用。将96孔Maxisorp板用5 μ g/mL人1型胶原包被。将一定浓度范围的抗LAIR-1抗体和抗KLH对照抗体添加至板:ch47H1、Hz47H1.v4、ch57D12、ch62G10、Hz62G10.v1、抗KLH抗体。将1 μ g/mL生物素化人LAIR-1-Fc蛋白或食蟹猴LAIR-1-Fc蛋白添加至板。将板与HRP缀合的链霉抗生物素蛋白一起孵育。用TMB色原体溶液使信号显色,并在Spectramax酶标仪上测定650nm处测量结合信号。

[0084] 图6.通过抗LAIR-1抗体抑制LAIR-1与LAIR-1配体之间的相互作用。将96孔Maxisorp板用1μg/mL人1型胶原、1μg/mL人4型胶原或2μg/mL重组人MARCO-his蛋白包被。将一定浓度范围的抗LAIR-1抗体添加至板:ch47H1、ch62G10、ch47A1、ch108D10、ch57D12和ch61H4。将人LAIR1-CD3ζ-NFAT-GFP报告细胞添加至板。通过流式细胞术测量GFP表达并使用FlowJo软件进行分析。

[0085] 图7.通过抗LAIR-1抗体抑制LAIR-1与LAIR-1配体之间的相互作用。将96孔Maxisorp板用1μg/mL人1型胶原蛋白、1μg/mL人4型胶原蛋白、2μg/mL重组人MARCO-his蛋白、1μg/mL人COLEC12、2μg/mL MBL、2μg/mL SP-D或3μg/mL C1复合物包被。将一定浓度范围的抗LAIR-1抗体添加至板:ch47H1、Hz47H1.v4、ch47A1、ch108D10和抗KLH抗体。将人LAIR1-CD3ζ-NFAT-GFP报告细胞添加至板。通过流式细胞术测量GFP表达并使用FlowJo软件进行分析。

[0086] 图8.通过抗LAIR-1抗体抑制LAIR-1与LAIR-1配体之间的相互作用。将96孔Maxisorp板用1μg/mL人1型胶原、1μg/mL人4型胶原或2μg/mL重组人MARCO-his蛋白包被。将一定浓度范围的抗LAIR-1抗体添加至板:ch47H1、Hz47H1.v4、ch62G10、Hz62G10.v1、ch57D12和抗KLH抗体。将人LAIR1-CD3ζ-NFAT-GFP报告细胞或食蟹猴LAIR1-CD3ζ-NFAT-GFP报告细胞添加至板。通过流式细胞术测量GFP表达并使用FlowJo软件进行分析。

[0087] 图9.通过抗LAIR-1抗体抑制LAIR-1与LAIR-1配体之间的相互作用。将bEnd.3细胞与人LAIR1-CD3ζ-NFAT-GFP报告细胞或食蟹猴LAIR1-CD3ζ-NFAT-GFP报告细胞一起孵育。将一定浓度范围的抗LAIR-1抗体添加至板:ch47H1、Hz47H1.v4、ch62G10和抗KLH抗体。通过流式细胞术测量GFP表达并使用FlowJo软件进行分析。

[0088] 图10.通过抗LAIR-1抗体抑制LAIR-1与LAIR-1配体之间的相互作用。将板用高密度聚合胶原蛋白包被。将人LAIR1-CD3ζ-NFAT-GFP报告细胞或食蟹猴LAIR1-CD3ζ-NFAT-GFP报告细胞添加至板。将一定浓度范围的抗LAIR-1抗体添加至板:ch47H1、Hz47H1.v4、ch62G10、Hz62G10.v1、ch57D12和抗KLH抗体。通过流式细胞术测量GFP表达并使用FlowJo软件进行分析。

[0089] 图11.抗LAIR-1抗体单核细胞功能的影响。将96孔Maxisorp板用5μg/mL抗KLH抗体单独包被或抗KLH抗体与5μg/mL人MARCO的组合包被。将THP1-双NF-κB-SEAP报告细胞或THP1-LAIR-1-KO-双NF-κB-SEAP报告细胞添加至板。在一些样品中,将抗LAIR-1抗体ch47H1、ch62G10和ch47A1(5μg/mL)添加至板。使用Quanti-Blue SEAP底物并阅读620nm处的吸光度来测量报告细胞活性。 $*=p<0.05$

[0090] 图12.抗LAIR-1抗体单核细胞功能的影响。将96孔Maxisorp板用5μg/mL抗KLH抗体单独包被或抗KLH抗体与1μg/mL胶原蛋白的组合包被。将THP1-双NF-κB-SEAP报告细胞添加至板。κ在一些样品中,将一定浓度范围的抗LAIR-1抗体ch47H1、Hz47H1.v4或抗KLH对照抗体添加至板。使用Quanti-Blue SEAP底物并阅读620nm处的吸光度来测量报告细胞活性。

[0091] 图13.抗LAIR-1抗体对树突细胞FcR激活的影响。将96孔Maxisorp板在存在或不存在5μg/mL人1型胶原蛋白的情况下用5μg/mL抗KLH抗体包被。将单核细胞来源的树突细胞添加至板。在一些样品中,将一定浓度范围的抗LAIR-1抗体ch47H、Hz47H1.v4或抗KLH对照抗体添加至板。收集上清液,并使用Luminex测量TNF-α产生。

[0092] 图14.抗LAIR-1抗体对原代人骨髓细胞激活的影响。将96孔Maxisorp板用5μg/mL

人1型胶原包被。将单核细胞来源的树突细胞或巨噬细胞添加至板。将抗LAIR-1抗体ch47H1或抗KLH对照抗体(10 μ g/mL)添加至板。收集上清液并使用Luminex测量细胞因子/趋化因子产生。 $^{**}p<0.05^{**}=p<0.01^{***}=p<0.001$

[0093] 图15. 抗LAIR-1抗体对树突细胞的影响。将96孔Maxisorp板用5 μ g/mL人1型胶原蛋白、5 μ g/mL纤连蛋白或5 μ g/mL层粘连蛋白包被。将单核细胞来源的树突细胞添加至板。将一定浓度范围的抗LAIR-1抗体ch47H1、ch62G10、ch108D10、ch47A1或抗KLH抗体添加至板。收集上清液,并使用Luminex测量MIP α /CCL3产生。

[0094] 图16. 抗LAIR-1抗体对树突细胞的影响。将96孔Maxisorp板用5 μ g/mL人1型胶原包被。将单核细胞来源的树突细胞添加至板。将一定浓度范围的抗LAIR-1抗体hz47H1.v4或抗KLH抗体添加至板。收集上清液,并使用Luminex测量分泌的MIP α /CCL3和MIP β /CCL4的水平。

[0095] 图17. 抗LAIR-1抗体对MLR测定的影响。将96孔板用5 μ g/mL人1型胶原蛋白包被。将树突细胞和同种异体T细胞添加至板。在一些样品中,将一定浓度范围的抗LAIR-1抗体ch47H1、ch62G10、ch47A1或抗KLH对照抗体添加至板。3-4天后,添加1 μ Ci/mL浓度的含氘化胸苷的新鲜培养基。过夜孵育后,将细胞收获到过滤器上,并在MicroBeta2酶标仪上对 ^{3} H-胸苷掺入进行计数。

[0096] 图18. 抗LAIR-1抗体对MLR测定的影响。将96孔板用5 μ g/mL人1型胶原蛋白包被。将树突细胞和同种异体T细胞添加至板。将一定浓度范围的抗LAIR-1抗体ch47H1、Hz47H1.v4或抗KLH对照抗体添加至板。3-4天后,添加1 μ Ci/mL浓度的含氘化胸苷的新鲜培养基。过夜孵育后,将细胞收获到过滤器上,并在MicroBeta2酶标仪上对 ^{3} H-胸苷掺入进行计数。

[0097] 图19A-19B. 抗LAIR-1抗体对T细胞激活的影响。将96孔板用10 μ g/mL来自小牛皮肤的胶原蛋白包被。随后将一定浓度范围的抗CD3抗体添加至板。将T细胞与抗LAIR-1抗体ch47H1或Hz47H1.v4或抗KLH对照抗体添加至板。3-4天后,收集上清液用于细胞因子分析。将1 μ Ci/mL浓度的含氘化胸苷的新鲜培养基添加至板。过夜孵育后,将细胞收获到过滤器上,并在MicroBeta2酶标仪上对 ^{3} H-胸苷掺入进行计数。

[0098] 图20. 抗小鼠LAIR-1抗体对小鼠LAIR-1与LAIR-1配体之间的相互作用的影响。将384孔板用2 μ g/mL小鼠1型胶原蛋白包被。将抗体43H2或对照抗体与小鼠LAIR-1-hFc蛋白一起孵育,并添加至板。添加HRP标记的抗人Fc第二抗体。添加TMB色原体溶液,并在Spectramax酶标仪上在650nm处读取板。

[0099] 图21. 抗小鼠LAIR-1抗体对小鼠LAIR-1与LAIR-1配体之间的相互作用的影响。将96孔板用2 μ g/mL小鼠1型胶原、10 μ g/mL小鼠4型胶原或2 μ g/mL人MARCO-his包被。将小鼠-LAIR-1-PILR β -GFP报告细胞添加至具有一定浓度范围的抗体43H2或对照抗体的板。通过流式细胞术测量GFP表达并使用FlowJo软件进行分析。

[0100] 图22. 抗小鼠LAIR-1抗体对小鼠LAIR-1与LAIR-1配体之间的相互作用的影响。将bEnd.3细胞添加至板。将小鼠-LAIR-1-PILR β -GFP报告细胞添加至具有一定浓度范围的抗体43H2或对照抗体的板。通过流式细胞术测量GFP表达并使用FlowJo软件进行分析。

[0101] 图23. 抗MARCO抗体与表达MARCO的细胞的结合。将721.221细胞用人MARCO稳定转染。将293T细胞用CD163L、MSR1或SCARA5瞬时转染。将721.221亲本细胞、721.221-MARCO细胞、293T亲本细胞、293T-CD163L细胞、293T-MSR1细胞和293T-SCARA5细胞添加至板。将抗MARCO抗体6D8、10G4和15A3添加至板。将Alexa647标记的抗小鼠IgG第二抗体添加至板。通

过流式细胞术测量阳性结合,并使用FlowJo软件进行分析。

[0102] 图24.MLR测定中抗LAIR-1抗体和抗PD1抗体对T细胞增殖的协同作用。将96孔板用人1型胶原蛋白包被。将树突细胞和同种异体T细胞添加至板。将Hz47H1.v4、派姆单抗、Hz47H1.v4与派姆单抗的组合或抗KLH对照抗体添加至板。通过 3^H -胸苷掺入测量T细胞增殖。

具体实施方式

[0103] 本公开提供了结合白细胞相关免疫球蛋白样受体1 (LAIR-1) 的新颖的剂,包括但不限于多肽,诸如抗体。LAIR-1结合剂包括但不限于多肽、抗体及其抗原结合片段、支架蛋白和异二聚体分子。LAIR-1结合剂包括但不限于LAIR-1活性的拮抗剂、LAIR-1活性的抑制剂和/或抑制LAIR-1抑制活性的剂。还提供了相关多肽、多核苷酸、载体、包含所述剂的组合物、包含所述相关多核苷酸或载体的细胞和制备所述剂的方法。还提供了使用新颖LAIR-1结合剂的方法。

[0104] 本公开还提供了结合具有胶原结构的巨噬细胞受体 (MARCO) 的新颖的剂,包括但不限于多肽,诸如抗体。MARCO结合剂包括但不限于多肽、抗体及其抗原结合片段、支架蛋白和异二聚体分子。还提供了相关多肽、多核苷酸、载体、包含所述剂的组合物、包含所述相关多核苷酸或载体的细胞和制备所述剂的方法。还提供了使用新颖MARCO结合剂的方法。

[0105] I. 定义

[0106] 除非本文另有定义,否则本说明书中所用的技术和科学术语具有本领域技术人员通常所理解的含义。只要合适,以单数形式使用的术语也将包括复数形式,并且反之亦然。在所述术语的任何描述与以引用的方式并入本文中的任何文件冲突的情况下,应以下文所述术语的描述为准。

[0107] 如本文所用的术语“结合剂”是指结合特定抗原或靶标(例如LAIR-1)的分子。结合剂可包含蛋白质、肽、核酸、碳水化合物、脂质或小分子量化合物。在一些实施方案中,结合剂包含全长抗体。在一些实施方案中,结合剂是抗体的抗原结合片段。在一些实施方案中,结合剂包含替代性蛋白质支架或人工支架(例如非免疫球蛋白骨架)。在一些实施方案中,结合剂是包含抗原结合位点的融合蛋白。在一些实施方案中,结合剂是包含至少一个抗原结合位点的双特异性或多特异性分子。

[0108] 术语“抗体”在本文中是以最广泛含义使用并且涵盖多种抗体结构,包括但不限于经由至少一个抗原结合位点识别并结合靶标的免疫球蛋白分子、多克隆抗体、重组抗体、单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体、人抗体、双特异性抗体、多特异性抗体、双体抗体、三体抗体、四体抗体、单链Fv(scFv)抗体和抗体片段,只要其展现期望抗原结合活性即可。

[0109] 术语“完整抗体”或“全长抗体”是指具有大体上类似于天然抗体结构的结构的抗体。这包括例如包含以下的抗体:各自包含可变区和轻链恒定区(CL)的两条轻链和各自包含可变区和至少重链恒定区CH1、CH2和CH3的两条重链。取决于抗体的同型,完整抗体可包括CH1区与CH2区之间的铰链区(或其一部分)。

[0110] 如本文所用的术语“抗体片段”是指包含抗体的一部分并且通常包含抗原结合位点的并非完整抗体的分子。抗体片段的实例包括但不限于Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、单链抗体分子(例如scFv)、sc(Fv)₂、二硫键连接的scFv(dsscFv)、双体抗体、三体抗体、四体抗体、微

小抗体、双重可变结构域抗体(DVD)、单一可变结构域抗体(例如骆驼科抗体)和由抗原结合抗体片段形成的多特异性抗体。

[0111] 如本文所用的术语“单克隆抗体”是指参与单一抗原决定子或表位的高度特异性识别和结合的大体上同源的抗体群体。术语“单克隆抗体”涵盖完整和全长抗体以及抗体片段(例如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv)、单链抗体、scFv、包含抗原结合抗体片段的融合蛋白和包含至少一个抗原结合位点的任何其他经修饰免疫球蛋白分子。另外,“单克隆抗体”是指通过多种技术制造的此类抗体,所述技术包括但不限于杂交瘤产生、噬菌体文库展示、重组表达和转基因动物。

[0112] 术语“嵌合抗体”是指其中重链和/或轻链的一部分衍生自第一来源或物种、而重链和/或轻链的剩余部分衍生自不同来源或物种的抗体。

[0113] 如本文所用的术语“人源化抗体”是指包含人重链可变区和轻链可变区的抗体,其中天然CDR氨基酸残基被非人抗体(例如小鼠、大鼠、兔或非人灵长类动物)的相应CDR的残基置换,其中非人抗体具有所需特异性、亲和力和/或活性。在一些实施方案中,人重链或轻链可变区的一个或多个框架区氨基酸残基被非人抗体的相应残基置换。另外,人源化抗体可包含未在人抗体或非人抗体中发现的氨基酸残基。在一些实施方案中,进行这些修饰以进一步细化和/或优化抗体特征。在一些实施方案中,人源化抗体包含人免疫球蛋白恒定区的至少一部分(例如CH1、CH2、CH3、Fc和/或铰链区)。

[0114] 如本文所用的术语“人抗体”是指具有对应于由人产生的抗体的氨基酸序列的抗体,和/或已使用本领域技术人员已知用于制造人抗体的任一技术制造的抗体。这些技术包括但不限于噬菌体展示文库、酵母展示文库、转基因动物、重组蛋白产生和B细胞杂交瘤技术。

[0115] 术语“表位”和“抗原决定子”在本文中可互换使用并且是指抗原或靶标中能够由特定抗体识别并结合的部分。当抗原或靶标是多肽时,表位可由通过蛋白质的三级折叠并置的连续氨基酸和不连续氨基酸形成。由连续氨基酸形成的表位(还称作线性表位)通常在蛋白质变性后得以保留,而通过三级折叠形成的表位(还称作构象表位)通常在蛋白质变性后丢失。在独特空间构象中,表位通常包括至少3个、并且更通常至少5个、6个、7个或8-10个氨基酸。表位可使用众多可公开获得的生物信息学软件工具中的任一者来预测。可使用X射线结晶学通过分析抗原/抗体复合物的氨基酸残基相互作用来表征靶蛋白上的表位。

[0116] 如本文所用的术语“特异性结合”是指与替代性物质对特定抗原、表位、蛋白质或靶分子的相互作用相比,对特定抗原、表位、蛋白质或靶分子的相互作用更频繁、更快速、具有更长持续时间、具有更大亲和力或具有上述性质的一些组合的剂。特异性结合抗原的结合剂可例如通过免疫测定、ELISA、表面等离子体共振(SPR)或本领域技术人员已知的其他技术来鉴定。在一些实施方案中,特异性结合抗原(例如人LAIR-1)的剂可结合相关抗原(例如食蟹猴LAIR-1)。一般而言,特异性结合抗原的结合剂将以高于其对不同抗原的亲和力的亲和力结合靶抗原。不同抗原可为相关抗原。在一些实施方案中,特异性结合抗原的结合剂可以比其对不同抗原的亲和力大至少20倍、大至少30倍、大至少40倍、大至少50倍、大至少60倍、大至少70倍、大至少80倍、大至少90倍或大至少100倍的亲和力结合靶抗原。在一些实施方案中,特异性结合特定抗原的结合剂以低亲和力结合不同抗原,以致于无法使用本文所述的测定或本领域中已知的其他测定来检测结合。在一些实施方案中,亲和力是在如本

文所述或如本领域技术人员已知的Biacore系统中使用SPR技术来测量。

[0117] 术语“多肽”和“肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用并且是指任一长度的氨基酸的聚合物。聚合物可为直链或支化的,其可包含经修饰氨基酸,并且其可杂有非氨基酸。所述术语还涵盖已经天然地或通过干预修饰的氨基酸聚合物;例如,二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何其他操纵或修饰。在所述定义内还包括例如含有氨基酸(包括但不限于非天然氨基酸)的一种或多种类似物以及本领域中已知的其他修饰的多肽。应理解,由于本公开的多肽可基于抗体,术语“多肽”涵盖呈单链形式的多肽和两条或更多条相关链的多肽。

[0118] 术语“多核苷酸”和“核酸”和“核酸分子”在本文中可互换使用并且是指任一长度的核苷酸的聚合物,并包括DNA和RNA。核苷酸可为脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、经修饰核苷酸或碱基和/或其类似物或可通过DNA或RNA聚合酶并入聚合物中的任何底物。

[0119] 术语“同一的”或“同一性”%在两个或更多个核酸或多肽的情况下是指,在比较并比对(必要时,引入间隙)以获得最大对应性时,两个或更多个序列或子序列相同或具有指定百分比的相同核苷酸或氨基酸残基,其中不将任何保守氨基酸取代视为序列同一性的一部分。同一性%可使用序列比较软件或算法或通过目视检查来测量。可用于获得氨基酸或核苷酸序列的比对的多种算法和软件为本领域中已知的。所述算法和软件包括但不限于BLAST、ALIGN、Megalign、BestFit、GCG Wisconsin包和其变化形式。在一些实施方案中,本公开的两个核酸或多肽是大体上同一的,意指在比较并比对以获得最大对应性时,其具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%并且在一些实施方案中至少95%、96%、97%、98%、99%的核苷酸或氨基酸同一性,如使用序列比较算法或通过目视检查所测量。在一些实施方案中,同一性存在于长度为至少约10个、至少约20个、至少约20-40个、至少约40-60个、至少约60-80个核苷酸或氨基酸或其间的任何整数值的序列区域内。在一些实施方案中,同一性存在于长于60-80个核苷酸或氨基酸(如至少约80-100个核苷酸或氨基酸)的区域内,并且在一些实施方案中,序列在所比较序列(例如(i)核苷酸序列的编码区或(ii)氨基酸序列)的全长内是大体上同一的。

[0120] 如本文所用的短语“保守氨基酸取代”是指其中一个氨基酸残基被具有相似侧链的另一氨基酸残基置换的取代。本领域中通常已定义具有相似侧链的氨基酸残基的家族,包括碱性侧链(例如赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、酸性侧链(例如天冬氨酸、谷氨酸)、不带电的极性侧链(例如甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸)、非极性侧链(例如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸)、 β -分支侧链(例如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和芳族侧链(例如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。举例来说,用丙氨酸取代缬氨酸被视为保守取代。鉴定不会消除结合的核苷酸和氨基酸保守取代的方法是本领域中众所周知的。

[0121] 如本文所用的术语“载体”意指能够在宿主细胞中递送、并且通常表达一种或多种目标基因或序列的构建体。载体的实例包括但不限于病毒载体、裸DNA或RNA表达载体、质粒、粘粒或噬菌体载体、与阳离子缩合剂相关的DNA或RNA表达载体和囊封于脂质体中的DNA或RNA表达载体。

[0122] 如本文所用的术语“分离的”是指呈在自然界中未发现的形式或多肽、可溶性蛋白质、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物。“分离的”抗体是大体上不含其所来源的细胞来源

的材料。在一些实施方案中,分离的多肽、可溶性蛋白质、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物是已纯化至其不再呈在自然界中发现其的形式的程度的那些。在一些实施方案中,分离的多肽、可溶性蛋白质、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物是大体上纯的。多肽、可溶性蛋白质、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物可从天然来源(例如组织)或从诸如工程化细胞系的来源分离。

[0123] 如本文所用的术语“大体上纯的”是指至少50%纯(即不含污染物)、至少90%纯、至少95%纯、至少98%纯或至少99%纯的材料。

[0124] 术语“受试者”是指任一动物(例如哺乳动物),包括但不限于人、非人灵长类动物、犬、猫、兔、啮齿动物等。

[0125] 如本文所用的术语“药学上可接受的”是指已被管理机构批准或可被批准或列于美国药典(U.S.Pharmacopeia)、欧洲药典或其他公认药典中的用于动物(包括人)的物质。

[0126] 如本文所用的术语“药学上可接受的赋形剂、载体或佐剂”或“可接受的药物载体”是指可与至少一种治疗剂一起施用于受试者并且通常是安全、无毒并对治疗剂的药理学活性没有影响的赋形剂、载体或佐剂。一般说来,本领域技术人员和政府机构认为药学上可接受的赋形剂、载体或佐剂是任何制剂或任何药物组合物的无活性成分。

[0127] 如本文所用的术语“药物制剂”或“药物组合物”是指呈允许剂的生物活性有效的形式的制剂。药物制剂或组合物通常包含额外组分,如药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂、缓冲剂等。

[0128] 如本文所用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以减轻和/或改善(i)受试者的疾病、病症或疾患和/或(ii)受试者症状的严重程度和/或持续时间的剂的量。所述术语还涵盖(i)减轻或改善给定疾病、病症或疾患的推进或进展、(ii)减轻或改善给定疾病、病症或疾患的复发、发展或发作和/或(iii)改进或增强另一剂或疗法(例如除本文所提供的结合剂外的剂)的预防或治疗效应所需的剂的量。

[0129] 如本文所用的术语“治疗效应”是指剂减轻和/或改善(i)受试者的疾病、病症或疾患和/或(ii)受试者症状的严重程度和/或持续时间的效应和/或能力。所述术语还涵盖剂(i)减轻或改善给定疾病、病症或疾患的推进或进展、(ii)减轻或改善给定疾病、病症或疾患的复发、发展或发作和/或(iii)改进或增强另一剂或疗法(例如除本文所提供的结合剂外的剂)的预防或治疗效应的能力。

[0130] 如本文所用的术语“治疗(treat)”或“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”或“治疗(to treat)”或“缓和(alleviate)”或“缓和(alleviation)”或“缓和(alleviating)”或“缓和(to alleviate)”是指旨在治愈、减缓、减轻病理性疾患或病症的症状和/或停止病理性疾患或病症的进展的治疗措施。因此,需要治疗的那些包括已患有病症的那些。

[0131] 如本文所用的术语“预防(prevent)”或“预防(prevention)”或“预防(preventing)”是指部分或完全抑制受试者的疾病、病症或疾患或其症状的发展、复发、发作或扩散。

[0132] 如本文所用的术语“免疫反应”包括来自先天性免疫系统和适应性免疫系统两者的反应。其包括细胞介导的免疫反应和/或体液性免疫反应两者。其包括T细胞反应和B细胞反应两者以及来自免疫系统的其他细胞(例如自然杀伤(NK)细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突细胞等)的反应。

[0133] 如本文所用,对“约”或“大约”值或参数的提及包括(并且阐述)针对所述值或参数的实施方案。举例来说,提及“约X”的描述包括“X”的描述。

[0134] 除非上下文另有明确说明,否则如本公开和权利要求书中所用的单数形式“(a)”、“一(an)”和“所述(the)”包括复数形式。

[0135] 应理解,每当本文用术语“包含”阐述实施方案时,还提供以“由……组成”和/或“基本上由……组成”阐述的其他类似实施方案。还应理解,每当本文用短语“基本上由……组成”阐述实施方案时,还提供以“由……组成”阐述的其他类似实施方案。

[0136] 如本文短语(诸如“A和/或B”)中所用的术语“和/或”意图包括A和B;A或B;A(单独);和B(单独)。同样,如短语(诸如“A、B和/或C”)中所用的术语“和/或”意图涵盖以下实施方案中的每一者:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0137] II.LAIR-1配体

[0138] 胶原蛋白已知是LAIR-1的高亲和力配体(参见例如,Lebbink等人,2006,Journal of Exp.Med.,203:1419-1425)。本公开提供MARCO(具有胶原结构的巨噬细胞受体)作为LAIR-1的新鉴定的配体。此外,存在COLEC12也是新鉴定的LAIR-1的配体的初步证据。

[0139] 如本文所公开,MARCO被鉴定为LAIR-1的配体。在一些实施方案中,LAIR-1结合MARCO。在一些实施方案中,LAIR-1结合SEQ ID NO:154。在一些实施方案中,LAIR-1结合MARCO的细胞外结构域。在一些实施方案中,LAIR-1在SEQ ID NO:154的氨基酸65-520内结合。在一些实施方案中,LAIR-1在SEQ ID NO:155内结合。在一些实施方案中,LAIR-1在MARCO的胶原蛋白样结构域内结合。在一些实施方案中,LAIR-1在SEQ ID NO:154的氨基酸147-419内结合。在一些实施方案中,LAIR-1在SEQ ID NO:156内结合。在一些实施方案中,LAIR-1在MARCO的SRCR内结合。在一些实施方案中,LAIR-1在SEQ ID NO:154的氨基酸424-519内结合。在一些实施方案中,LAIR-1在SEQ ID NO:157内结合。

[0140] 在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制、破坏或阻断LAIR-1与胶原蛋白的结合。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂阻断LAIR-1与胶原蛋白的相互作用。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制LAIR-1与胶原蛋白的结合。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂阻断或抑制LAIR-1与胶原蛋白之间的功能性相互作用。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制、破坏或阻断LAIR-1与MARCO的结合。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂阻断LAIR-1与MARCO的相互作用。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制LAIR-1与MARCO的结合。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂阻断或抑制LAIR-1与MARCO之间的功能性相互作用。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制、破坏或阻断LAIR-1与COLEC12的结合。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂阻断LAIR-1与COLEC12的相互作用。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制LAIR-1与COLEC12的结合。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂阻断或抑制LAIR-1与COLEC12之间的功能性相互作用。

[0141] 在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制胶原蛋白诱导的LAIR-1活性。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制胶原蛋白诱导的LAIR-1抑制活性。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制胶原蛋白诱导的LAIR-1骨髓细胞抑制。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制胶原蛋白诱导的LAIR-1骨髓细胞活性抑制。

在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制胶原蛋白诱导的LAIR-1APC抑制。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制胶原蛋白诱导的LAIR-1APC活性抑制。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制胶原蛋白诱导的LAIR-1树突细胞抑制。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制胶原蛋白诱导的LAIR-1树突细胞活性抑制。在一些实施方案中,骨髓细胞、树突细胞或APC是肿瘤相关细胞。在一些实施方案中,骨髓细胞、树突细胞或APC驻留于肿瘤微环境中。在一些实施方案中,骨髓细胞、树突细胞或APC驻留于肿瘤内。

[0142] 在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制MARCO诱导的LAIR-1活性。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制MARCO诱导的LAIR-1抑制活性。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制MARCO诱导的LAIR-1骨髓细胞抑制。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制MARCO诱导的LAIR-1骨髓细胞活性抑制。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制MARCO诱导的LAIR-1APC抑制。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制MARCO诱导的LAIR-1APC活性抑制。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制MARCO诱导的LAIR-1树突细胞抑制。在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂抑制MARCO诱导的LAIR-1树突细胞活性抑制。在一些实施方案中,骨髓细胞、树突细胞或APC是肿瘤相关细胞。在一些实施方案中,骨髓细胞、树突细胞或APC驻留于肿瘤微环境中。在一些实施方案中,骨髓细胞、树突细胞或APC驻留于肿瘤内。

[0143] III.LAIR-1结合剂

[0144] 人LAIR-1(UniProtKB号Q6GTX8)、食蟹猴(“cyno”)LAIR-1(UniProtKB号A0A2K5TN26)和小鼠LAIR-1(UniProtKB号Q8BG84)的氨基酸(aa)序列分别在本文提供为SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:149。如本文所用,对LAIR-1的氨基酸位置的提及是指包括信号序列的氨基酸序列的编号。

[0145] LAIR-1是预测分子量大约为32kDa的单次I型跨膜蛋白。如在UniProtKB内所表征,人LAIR-1是287个氨基酸(aa)的蛋白质,信号序列是aa 1-21,细胞外结构域是aa 22-165,跨膜区是aa 166-186,并且细胞质结构域是aa 187-287。在细胞外结构域内,Ig样C2型结构域是aa 29-117,并且“干区”是aa 118-165。在细胞质结构域内,ITIM位于aa 249-254和279-284处。LAIR-1在几乎所有免疫细胞,包括NK细胞、T细胞、B细胞、单核细胞、树突细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞上表达。LAIR-1的特征在于包含一个Ig样C2型结构域的细胞外结构域、跨膜结构域和含有2个ITIM结构域的细胞质结构域(参见例如,Meyaard等人,1997,Immunity,7:283-290;Meyaard等人,2008,J.Leuk.Biol.,83:799-803)。LAIR-1已知结合至多种跨膜和细胞外基质胶原蛋白。如本文所述,MARCO和COLEC12被鉴定为LAIR-1的新的且新颖的配体。

[0146] 食蟹猴LAIR-1与人LAIR-1具有88%的氨基酸同一性。如在UniProtKB内所表征,食蟹猴LAIR-1是287个氨基酸的蛋白质,并且据信食蟹猴LAIR-1的结构特征与人LAIR-1类似。因此,对于食蟹猴LAIR-1,预测信号序列是aa 1-21,预测细胞外结构域是aa22-165,预测跨膜区是aa 166-186,并且预测细胞质结构域是aa187-287。在细胞外结构域内,预测Ig样C2型结构域是aa 29-117,并且预测“干区”是aa 118-165。在细胞质结构域内,ITIM位于aa249-254和279-284处。

[0147] 小鼠LAIR-1与人LAIR-1具有42%的氨基酸同一性。如在UniProtKB内所表征,小鼠

LAIR-1是263个氨基酸的蛋白质,并且具有与人LAIR-1类似的结构特征。因此,对于小鼠LAIR-1,信号序列是aa 1-21,细胞外结构域是aa 22-144,跨膜区是aa 145-165,并且细胞质结构域是aa 166-263。在细胞外结构域内,Ig样C2型结构域是aa 27-114,并且“干区”是aa 115-144。在细胞质结构域内,ITIM位于aa 226-231和255-260处。

[0148] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合LAIR-1或LAIR-1的片段。在一些实施方案中,LAIR-1的片段包含细胞外结构域。在一些实施方案中,LAIR-1的片段包含Ig样C2型结构域(D1)。在一些实施方案中,LAIR-1的片段包含Ig样C2型结构域和干区(D1-干)。在一些实施方案中,人LAIR-1的细胞外结构域包含SEQ ID NO:1的氨基酸22-165。在一些实施方案中,人LAIR-1的D1包含SEQ ID NO:1的氨基酸29-117。在一些实施方案中,人LAIR-1的D1-干包含SEQ ID NO:1的氨基酸29-165。在一些实施方案中,人LAIR-1的片段包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。在一些实施方案中,人LAIR-1的片段包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。在一些实施方案中,食蟹猴LAIR-1的细胞外结构域包含SEQ ID NO:5的氨基酸22-165。在一些实施方案中,食蟹猴LAIR-1的D1包含SEQ ID NO:5的氨基酸29-117。在一些实施方案中,食蟹猴LAIR-1的D1-干包含SEQ ID NO:5的氨基酸29-165。在一些实施方案中,食蟹猴LAIR-1的片段包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列。在一些实施方案中,食蟹猴LAIR-1的片段包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在一些实施方案中,小鼠LAIR-1的细胞外结构域包含SEQ ID NO:149的氨基酸22-144。在一些实施方案中,小鼠LAIR-1的D1包含SEQ ID NO:149的氨基酸27-114。在一些实施方案中,小鼠LAIR-1的D1-干包含SEQ ID NO:149的氨基酸27-144。在一些实施方案中,小鼠LAIR-1的片段包含SEQ ID NO:151的氨基酸序列。在一些实施方案中,小鼠LAIR-1的片段包含SEQ ID NO:152的氨基酸序列。

[0149] 应理解,LAIR-1(例如人LAIR-1、食蟹猴LAIR-1或小鼠LAIR-1)的区域和/或结构域可由本领域技术人员不同地定义,因此任一LAIR-1结构域或区域的N末端氨基酸和C末端氨基酸可相差1个、2个、3个、4个、5个或更多个氨基酸残基。

[0150] 本公开提供了结合LAIR-1的剂。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合LAIR-1的片段。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在LAIR-1的特定区域内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在LAIR-1的细胞外结构域内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在LAIR-1的D1结构域内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在LAIR-1的D1-干结构域内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合LAIR-1上的表位。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合LAIR-1上的构象表位。

[0151] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合人LAIR-1。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合食蟹猴LAIR-1。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合小鼠LAIR-1。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合人LAIR-1和食蟹猴LAIR-1。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合人LAIR-1和食蟹猴LAIR-1,但不结合小鼠LAIR-1。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合SEQ ID NO:1。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合SEQ ID NO:2。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在SEQ ID NO:1的氨基酸22-165内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在SEQ ID NO:1的氨基酸29-117内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在SEQ ID NO:1的氨基酸29-165内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合SEQ ID NO:3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合SEQ ID NO:4。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合SEQ ID NO:5。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合SEQ ID NO:6。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在SEQ

ID NO:5的氨基酸22-165内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在SEQ ID NO:5的氨基酸29-117内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在SEQ ID NO:5的氨基酸29-165内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合SEQ ID NO:7。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合SEQ ID NO:8。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合SEQ ID NO:149。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合SEQ ID NO:150。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在SEQ ID NO:149的氨基酸22-144内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在SEQ ID NO:149的氨基酸27-114内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在SEQ ID NO:149的氨基酸27-144内结合。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合SEQ ID NO:151。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合SEQ ID NO:152。

[0152] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:150的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:151的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:152的氨基酸序列的多肽。

[0153] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:2内的氨基酸的表位。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:3内的氨基酸的表位。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:4内的氨基酸的表位。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:1的氨基酸70-80内的至少一个氨基酸的表位。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:1的氨基酸61-80内的至少一个氨基酸的表位。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:6内的氨基酸的表位。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:7内的氨基酸的表位。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:8内的氨基酸的表位。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:150内的氨基酸的表位。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:151内的氨基酸的表位。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合包含SEQ ID NO:152内的氨基酸的表位。

[0154] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体。在一些实施方案中,抗体是重组抗体。在一些实施方案中,抗体是单克隆抗体。在一些实施方案中,抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,抗体是人抗体。在一些实施方案中,抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中,抗体是IgG2抗体。在一些实施方案中,抗体是IgG3抗体。在一些实施方案中,抗体是IgG4抗体。在一些实施方案中,抗体包含IgG重链。在一些实施方案中,抗体包含IgG1重链。在一些实施方案中,抗体包含IgG2重链。在一些实施方案中,抗体包含IgG4重链。在一些实施方案中,抗体包含人IgG1重链。在一些实施方案中,抗体包含人IgG2重链。在一些实施方案中,抗体包含人IgG4重链。在一些实施方案中,抗体包含κ轻链。在一些实施方案中,抗体包含κ轻链恒定区。在一些实施方案中,抗体包含人κ轻链恒定区。在一些实施方案中,抗体包含λ轻链。在一些实施方案中,

抗体包含 λ 轻链恒定区。在一些实施方案中,抗体包含人 λ 轻链恒定区。

[0155] 在一些实施方案中,抗体是包含抗原结合位点的抗体片段。在一些实施方案中,抗体是scFv。在一些实施方案中,抗体是二硫键连接的scFv。在一些实施方案中,抗体是二硫键连接的sc(Fv)₂。在一些实施方案中,抗体是Fab、Fab'或F(ab)₂抗体。在一些实施方案中,抗体是双体抗体。在一些实施方案中,抗体是纳米抗体。

[0156] 在一些实施方案中,抗体是单特异性抗体。在一些实施方案中,抗体是双特异性抗体。在一些实施方案中,抗体是多特异性抗体。在一些实施方案中,抗体是单价抗体。在一些实施方案中,抗体是二价抗体。在一些实施方案中,抗体是四价抗体。

[0157] 在一些实施方案中,抗体是分离的。在一些实施方案中,抗体是大体上纯的。

[0158] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是多克隆抗体。多克隆抗体可通过本领域技术人员已知的任一方法制备。在一些实施方案中,多克隆抗体是通过使用多次皮下或腹膜内注射用目标抗原(例如经纯化肽片段、重组蛋白或融合蛋白)使动物(例如兔、大鼠、小鼠、山羊、驴)免疫来产生。在一些实施方案中,抗原缀合至载体,如钥孔戚血蓝蛋白(KLH)、血清白蛋白、牛甲状腺球蛋白或大豆胰蛋白酶抑制剂。将抗原(含或不含载体蛋白)稀释于无菌生理盐水中并且通常与佐剂(例如完全或不完全弗氏佐剂(Complete or Incomplete Freund's Adjuvant))组合以形成稳定乳液。一段时间后,从经免疫动物(例如从血液或腹水)回收多克隆抗体。在一些实施方案中,根据本领域中的标准方法从血清或腹水纯化多克隆抗体,所述标准方法包括但不限于亲和色谱、离子交换色谱、凝胶电泳和/或透析。

[0159] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是单克隆抗体。单克隆抗体可通过本领域技术人员已知的任一方法制备。在一些实施方案中,单克隆抗体是使用本领域技术人员已知的杂交瘤方法来制备。举例来说,使用杂交瘤方法,如上文所述使小鼠、大鼠、兔、仓鼠或其他合适宿主动物免疫。在一些实施方案中,在体外使淋巴细胞免疫。在一些实施方案中,免疫抗原是人蛋白质或其片段。在一些实施方案中,免疫抗原是小鼠蛋白质或其片段。在一些实施方案中,免疫抗原是食蟹猴蛋白质或其片段。在一些实施方案中,免疫抗原是两种或更多种(例如2种、3种、4种)相关蛋白质或其片段的组合。

[0160] 免疫后,分离淋巴细胞并且使用例如聚乙二醇或电融合与合适的骨髓瘤细胞系融合。使用如本领域中已知的专门培养基来选择杂交瘤细胞,并且未融合的淋巴细胞和骨髓瘤细胞无法在选择过程中存活。产生特异性地针对所选抗原的单克隆抗体的杂交瘤可通过多种方法来鉴定,包括但不限于免疫沉淀、免疫印迹和体外结合测定(例如流式细胞术、FACS、ELISA、SPR(例如Biacore)和放射性免疫测定)。一旦鉴定出产生具有所需特异性、亲和力和/或活性的抗体的杂交瘤细胞,就可通过限制性稀释技术对克隆进行亚克隆。在一些实施方案中,使用高通量方法将单细胞杂交瘤细胞分布至板中。在一些实施方案中,使用高通量方法直接将单细胞从原始融合分布至板中。杂交瘤可使用标准方法在体外培养物中繁殖或作为动物腹水肿瘤在体内繁殖。可根据本领域中的标准方法从培养基或腹水纯化单克隆抗体,所述标准方法包括但不限于亲和色谱、离子交换色谱、凝胶电泳和透析。

[0161] 在一些实施方案中,单克隆抗体是使用如本领域技术人员已知的重组DNA技术制造。举例来说,例如通过RT-PCR使用特异性扩增编码抗体重链和轻链的基因的寡核苷酸引物从成熟B细胞或杂交瘤细胞分离编码抗体的多核苷酸,并且使用标准技术测定其序列。接着将编码重链和轻链的分离的多核苷酸克隆至合适表达载体中,所述合适表达载体在转染

至原本不产生免疫球蛋白的宿主细胞(如大肠杆菌(E.coli)、猿猴COS细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或骨髓瘤细胞)中时产生单克隆抗体。

[0162] 在一些实施方案中,从表达所需物种的可变结构域或CDR的噬菌体展示文库分离重组单克隆抗体。噬菌体文库的筛选可通过本领域中已知的多种技术来完成。

[0163] 在一些实施方案中,通过使用重组DNA技术来修饰单克隆抗体以生成替代性抗体。在一些实施方案中,用小鼠单克隆抗体的轻链和重链的恒定结构域取代人抗体的恒定区以生成嵌合抗体。在一些实施方案中,恒定区经截短或去除以生成单克隆抗体的所需抗体片段。在一些实施方案中,使用可变区的定点诱变或高密度诱变来优化单克隆抗体的特异性和亲和力。

[0164] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是人源化抗体。用于生成人源化抗体的多种方法是本领域中已知的。在一些实施方案中,人源化抗体包含一个或多个氨基酸残基,所述一个或多个氨基酸残基从非人来源引入其中。在一些实施方案中,人源化是通过用一个或多个非人CDR序列取代人抗体的相应CDR序列来实施。在一些实施方案中,人源化抗体是通过用非人抗体(例如小鼠抗体)的所有六个CDR取代人抗体的相应CDR来构建。

[0165] 用于生成人源化抗体的人重链可变区和/或轻链可变区的选择可基于多种因素并且通过本领域中已知的多种方法来进行。在一些实施方案中,使用“最佳拟合”方法,其中针对已知人可变区序列的整个文库筛选非人(例如啮齿动物)抗体的可变区的序列。选择与非人序列最相似的人序列作为人源化抗体的人可变区框架。在一些实施方案中,选择源自轻链或重链的特定子组的所有人抗体的共有序列的特定可变区框架作为可变区框架。在一些实施方案中,可变区框架序列源自最丰富的人子类的共有序列。在一些实施方案中,使用人种系基因作为可变区框架序列的来源。

[0166] 其他人源化方法包括但不限于称为“超人源化”的方法(所述方法被阐述为将CDR直接转移至人种系框架)、基于“抗体人性”度量的称为人序列含量(Human String Content,HSC)的方法、基于生成大的人源化变体文库(包括噬菌体、核糖体和酵母展示文库)的方法和基于框架区改组的方法。

[0167] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是人抗体。人抗体可使用本领域中已知的多种技术来制备。在一些实施方案中,人抗体是从体外免疫的永生化人B淋巴细胞生成。在一些实施方案中,人抗体是由从经免疫个体分离的淋巴细胞生成。在任一情况下,可生成并分离产生针对靶抗原的抗体的细胞。在一些实施方案中,人抗体选自噬菌体文库,其中所述噬菌体文库表达人抗体。替代地,可使用噬菌体展示技术由未免疫的人供体的免疫球蛋白可变区基因谱在体外产生人抗体和抗体片段。用于生成和使用抗体噬菌体文库的技术是本领域中众所周知的。一旦鉴定出抗体,就可采用本领域中已知的亲和突变策略(包括但不限于链改组和定点诱变)来生成更高亲和力的人抗体。在一些实施方案中,人抗体是在含有人免疫球蛋白基因座的转基因小鼠中产生的。免疫后,这些小鼠能够在不产生内源性免疫球蛋白的情况下产生全人抗体谱。

[0168] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体片段。抗体片段的实例包括但不限于Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、单链抗体分子、scFv、二硫键连接的scFv(dsscFv)、纳米抗体、双体抗体、三体抗体、四体抗体、微小抗体、双重可变结构域抗体(DVD)和单一可变结构域抗体。

[0169] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是scFv抗体。在一些实施方案中,scFv是二硫键

连接的scFv(dsscFv)。DsscFv抗体包含scFv的轻链可变区与重链可变区之间的工程化二硫键。在一些实施方案中,二硫键增加scFv分子的稳定性。在一些实施方案中,二硫键增加scFv分子的热稳定性。

[0170] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是Fv。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是Fab。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是F(ab')₂。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是F(ab')。

[0171] 抗体片段可通过多种技术来制造,包括但不限于完整抗体的蛋白水解消化。在一些实施方案中,抗体片段是使用本领域中已知的重组技术(例如大肠杆菌或噬菌体表达)来产生。

[0172] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是双特异性抗体。双特异性抗体能够识别并结合至少两种不同的抗原或表位。不同的表位可在同一分子内(例如LAIR-1上的两个表位)或不同分子上(例如LAIR-1上的一个表位和不同靶标上的第二表位)。在一些实施方案中,双特异性抗体与个别抗体或与一种以上抗体的组合相比具有增强的效力。在一些实施方案中,双特异性抗体与个别抗体或与一种以上抗体的组合相比具有降低的毒性。本领域技术人员已知,任一治疗剂可具有独特的药物动力学(PK)(例如循环半衰期)。在一些实施方案中,双特异性抗体具有同步化两种活性结合剂的PK的能力,其中两种个别结合剂具有不同的PK概况。在一些实施方案中,双特异性抗体具有使两种剂的作用集中在受试者的共同区域(例如组织)的能力。在一些实施方案中,双特异性抗体具有使两种剂的作用集中于共同靶标(例如特定细胞类型)的能力。在一些实施方案中,双特异性抗体具有使两种剂的作用靶向一种以上的生物途径或功能的能力。在一些实施方案中,双特异性抗体具有靶向两种不同细胞并且使其靠在一起的能力。

[0173] 在一些实施方案中,双特异性抗体具有减小的毒性和/或副作用。在一些实施方案中,双特异性抗体与两种个别抗体的混合物或呈单一剂的抗体相比具有减小的毒性和/或副作用。在一些实施方案中,双特异性抗体具有增加的治疗指数。在一些实施方案中,双特异性抗体与两种个别抗体的混合物或呈单一剂的抗体相比具有增加的治疗指数。

[0174] 许多制造双特异性抗体的技术为本领域技术人员已知的。在一些实施方案中,双特异性抗体包含具有氨基酸修饰的重链恒定区,所述氨基酸是两条重链之间的界面的一部分。进行这些修饰以增强异二聚体形成并且通常降低或消除同二聚体形成。在一些实施方案中,双特异性抗体是使用杵臼(KIH)策略来生成。在一些实施方案中,双特异性抗体包含无法在相同重链之间形成二硫键的变体铰链区(例如减少同二聚体形成)。在一些实施方案中,双特异性抗体包含具有产生改变的静电相互作用的氨基酸变化的重链。在一些实施方案中,双特异性抗体包含具有产生改变的疏水/亲水相互作用的氨基酸变化的重链。

[0175] 双特异性抗体可为完整抗体或包含抗原结合位点的抗体片段。

[0176] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是结合LAIR-1的抗体。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合人LAIR-1。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合食蟹猴LAIR-1。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合小鼠LAIR-1。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合人LAIR-1和食蟹猴LAIR-1。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合人LAIR-1和食蟹猴LAIR-1,并且不结合小鼠LAIR-1。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合LAIR-1表位。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合人LAIR-1的细胞外结构域内的LAIR-1表位。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合食蟹猴LAIR-1的细胞外结构域内的LAIR-1表位。

[0177] 在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合包含SEQ ID NO:1的氨基酸22-165内的至少一个氨基酸(例如1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个)的表位。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合包含SEQ ID NO:1的氨基酸22-117内的至少一个氨基酸的表位。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合包含SEQ ID NO:1的氨基酸29-117内的至少一个氨基酸的表位。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合包含SEQ ID NO:3内的氨基酸的表位。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合包含SEQ ID NO:4内的氨基酸的表位。

[0178] 在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合包含SEQ ID NO:5的氨基酸22-165内的至少一个氨基酸(例如1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个)的表位。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合包含SEQ ID NO:5的氨基酸22-117内的至少一个氨基酸的表位。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合包含SEQ ID NO:5的氨基酸29-117内的至少一个氨基酸的表位。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合包含SEQ ID NO:7内的氨基酸的表位。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合包含SEQ ID NO:8内的氨基酸的表位。

[0179] 在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合包含SEQ ID NO:149的氨基酸22-144内的至少一个氨基酸(例如1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个)的表位。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合包含SEQ ID NO:149的氨基酸22-114内的至少一个氨基酸的表位。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合包含SEQ ID NO:149的氨基酸27-114内的至少一个氨基酸的表位。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合包含SEQ ID NO:151内的氨基酸的表位。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体结合包含SEQ ID NO:152内的氨基酸的表位。

[0180] 在一些实施方案中,表位是构象表位。在一些实施方案中,表位是线性表位。

[0181] 在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体与第二剂竞争在人LAIR-1的细胞外结构域内结合。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体与第二剂竞争在食蟹猴LAIR-1的细胞外结构域内结合。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体与第二剂竞争在SEQ ID NO:1的氨基酸22-165内结合。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体与第二剂竞争在SEQ ID NO:1的氨基酸22-117内结合。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体与第二剂竞争在氨基酸序列SEQ ID NO:3内结合。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体与第二剂竞争在氨基酸序列SEQ ID NO:4内结合。

[0182] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是本文所述的抗LAIR-1抗体。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是本文所述的抗LAIR-1抗体的变体。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体的变体包含1至30个氨基酸取代。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体的变体包含1至25个氨基酸取代。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体的变体包含1至20个氨基酸取代。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体的变体包含1至15个氨基酸取代。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体的变体包含1至10个氨基酸取代。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体的变体包含1至5个氨基酸取代。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体的变体包含1至3个氨基酸取代。在一些实施方案中,氨基酸取代处于抗体的CDR中。在一些实施方案中,氨基酸取代并非处于抗体的CDR中。在一些实施方案中,氨基酸取代处于抗体的框架区中。在一些实施方案中,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

[0183] 抗体的CDR是由本领域技术人员使用多种方法/系统来定义。所述系统和/或定义已经经过多年的发展和细化并且包括Kabat、Chothia、IMGT、AbM和Contact。Kabat定义是基于序列可变性并且是常用的。Chothia定义是基于结构环区的位置。IMGT系统是基于可变结构域的结构内的序列可变性和位置。AbM定义是Kabat与Chothia之间的折衷。Contact定义是

基于可获得抗体晶体结构的分析。示例性系统是Kabat和Chothia的组合。软件程序(例如abYsis)可由本领域技术人员获得并且已知用于分析抗体序列和测定CDR。

[0184] 本文所定义的特定CDR序列通常是基于Kabat和Chothia定义的组合(示例性定义)。然而,应理解,对特定抗体的一个或多个重链可变区CDR和/或一个或多个轻链可变区CDR的提及将涵盖如本领域技术人员已知的所有CDR定义。

[0185] 在一些实施方案中,基于Kabat定义,本文所述的抗LAIR-1抗体包含抗体47A1、47H1、Hz47H1.v4、57D12、61H4、62G10、108D10或43H2的六个CDR。在一些实施方案中,基于Chothia定义,本文所述的抗LAIR-1抗体包含抗体47A1、47H1、Hz47H1.v4、57D12、61H4、62G10、108D10或43H2的六个CDR。在一些实施方案中,基于AbM定义,本文所述的抗LAIR-1抗体包含抗体47A1、47H1、Hz47H1.v4、57D12、61H4、62G10、108D10或43H2的六个CDR。在一些实施方案中,基于IMGT定义,本文所述的抗LAIR-1抗体包含抗体47A1、47H1、Hz47H1.v4、57D12、61H4、62G10、108D10或43H2的六个CDR。在一些实施方案中,基于Contact定义,本文所述的抗LAIR-1抗体包含抗体47A1、47H1、Hz47H1.v4、57D12、61H4、62G10、108D10或43H2的六个CDR。在一些实施方案中,基于示例性定义,本文所述的抗LAIR-1抗体包含抗体47A1、47H1、Hz47H1.v4、57D12、61H4、62G10、108D10或43H2的六个CDR。

[0186] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是包含本文所述的抗体中任一者的一个、两个、三个、四个、五个和/或六个CDR的抗LAIR-1抗体。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体包含(i)含有一个、两个和/或三个来自表1的重链可变区CDR的重链可变区,和/或(ii)含有一个、两个和/或三个来自表1的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体包含(i)含有一个、两个和/或三个来自表2A的重链可变区CDR的重链可变区,和/或(ii)含有一个、两个和/或三个来自表2A的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体包含(i)含有一个、两个和/或三个来自表2B的重链可变区CDR的重链可变区,和/或(ii)含有一个、两个和/或三个来自表2B的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体包含(i)含有一个、两个和/或三个来自表3的重链可变区CDR的重链可变区,和/或(ii)含有一个、两个和/或三个来自表3的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体包含(i)含有一个、两个和/或三个来自表4的重链可变区CDR的重链可变区,和/或(ii)含有一个、两个和/或三个来自表4的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体包含(i)含有一个、两个和/或三个来自表5的重链可变区CDR的重链可变区,和/或(ii)含有一个、两个和/或三个来自表5的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体包含(i)含有一个、两个和/或三个来自表6的重链可变区CDR的重链可变区,和/或(ii)含有一个、两个和/或三个来自表6的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体包含(i)含有一个、两个和/或三个来自表7的重链可变区CDR的重链可变区,和/或(ii)含有一个、两个和/或三个来自表7的轻链可变区CDR的轻链可变区。

[0187] 在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体包含(i)含有三个来自表1的重链可变区CDR的重链可变区,和(ii)含有三个来自表1的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体包含(i)含有三个来自表2A的重链可变区CDR的重链可变区,和(ii)含有三个来自表2A的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体包含(i)含有三个来自表2B的重链可变区CDR的重链可变区,和(ii)含有三个来自表2B的轻链可变区CDR

的轻链可变区。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体包含(i)含有三个来自表3的重链可变区CDR的重链可变区,和(ii)含有三个来自表3的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体包含(i)含有三个来自表4的重链可变区CDR的重链可变区,和(ii)含有三个来自表4的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体包含(i)含有三个来自表5的重链可变区CDR的重链可变区,和(ii)含有三个来自表5的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体包含(i)含有三个来自表6的重链可变区CDR的重链可变区,和(ii)含有三个来自表6的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体包含(i)含有三个来自表7的重链可变区CDR的重链可变区,和(ii)含有三个来自表7的轻链可变区CDR的轻链可变区。

[0188]

表 1: 抗体 47A1 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
VH	GFTFNTYAIH (SEQ ID NO:9)	GFTFNTY (SEQ ID NO:15)	GFTFNTYAIH (SEQ ID NO:9)	TYAIH (SEQ ID NO:18)	NTYAIH (SEQ ID NO:19)
CDR1	RIRSKSTNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:10)	RSKSTNYA (SEQ ID NO:16)	RIRSKSTNYATY (SEQ ID NO:17)	RIRSKSTNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:10)	WVARIRSKSTNYATY (SEQ ID NO:20)
VH	ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11)	ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11)	ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11)	ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11)	VRENWYYYALD (SEQ ID NO:21)
CDR3	RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12)	RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12)	RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12)	RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12)	HNYLTWY (SEQ ID NO:22)
VL	NAKTLED (SEQ ID NO:13)	NAKTLED (SEQ ID NO:13)	NAKTLED (SEQ ID NO:13)	NAKTLED (SEQ ID NO:13)	VLVYNAKTLE (SEQ ID NO:23)
CDR2	QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14)	QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14)	QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14)	QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14)	QHFWSTPFT (SEQ ID NO:24)
CDR3					
47A1 重链可变区 (SEQ ID NO:115)	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAIHWVRQAPGKGLEWVARIRSKSTNYAT YYADSVKDRFTISRDDSQSMVFLQMNNLKTEDTAMYYCVRENWYYYALDYWGQGTSTVTVSS				
47A1 轻链可变区 (SEQ ID NO:116)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLTWYQQKQKGKSPQVLVYNAKTLEDGVPS RFGSGESGTQYSLKINSIQPEDFGSYQCQHFWSPTFTFGSGTKLEIK				

表 2A: 抗体 47H1 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
VH	GFTFNINAMN	GFTFNIN	GFTFNINAMN	INAMN	NINAMN

[0189]

CDR1	(SEQ ID NO:25)	(SEQ ID NO:31)	(SEQ ID NO:25)	(SEQ ID NO:34)	(SEQ ID NO:35)
VH	RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26)	RTKNNYA (SEQ ID NO:32)	RIRTKNNNYATF (SEQ ID NO:33)	RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26)	WVARIRTKNNNYATF (SEQ ID NO:36)
VH	DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)	DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)	DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)	DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)	VRDRAGFFA (SEQ ID NO:37)
VL	LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)	LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)	LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)	LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)	GTWLGWY (SEQ ID NO:38)
VL	AATSLAD (SEQ ID NO:29)	AATSLAD (SEQ ID NO:29)	AATSLAD (SEQ ID NO:29)	AATSLAD (SEQ ID NO:29)	LLIYAATSLA (SEQ ID NO:39)
VL	QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)	QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)	QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)	QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)	QQLYSTPL (SEQ ID NO:40)
47H1 重链可变区 (SEQ ID NO:117)					
EVQLVETGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKLEWVARIRTKNNNYAT FYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQMNNLKTDDTAMYCYCVRDRAGFFAYWGQGPVTVSA					
47H1 轻链可变区 (SEQ ID NO:118)					
DIQMTQSPASQSASLGESVTITCLASQTIGTWLGWYRQKPGKSPQLLIYAATSLADGVPS RFGSGSGTKFSFKISLQAEDFVIYYCQQLYSTPLTFGSGTKLEIK					

表 2B: 抗体 Hz47H1.v4 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
VH	GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)	GFTFNIN (SEQ ID NO:31)	GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)	INAMN (SEQ ID NO:34)	NINAMN (SEQ ID NO:35)
VH	RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41)	RTKNNYA (SEQ ID NO:43)	RIRTKNNNYATF (SEQ ID NO:44)	RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41)	WVARIRTKNNNYATF (SEQ ID NO:45)
VH	DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)	DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)	DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)	DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)	VRDRAGFFA (SEQ ID NO:37)

[0190]

VL CDR1	LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)	LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)	LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)	LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)	GTWLGWY (SEQ ID NO:38)
VL CDR2	AATSLAE (SEQ ID NO:42)	AATSLAE (SEQ ID NO:42)	AATSLAE (SEQ ID NO:42)	AATSLAE (SEQ ID NO:42)	LLIYAATSLA (SEQ ID NO:39)
VL CDR3	QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)	QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)	QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)	QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)	QQLYSTPL (SEQ ID NO:40)
H _z 47H1.v4 重链可变区(SEQ ID NO:119)					
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNYYAT FYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRDRAGFFAYWGQGTTVTVSS					
H _z 47H1.v4 轻链可变区(SEQ ID NO:120)					
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQTIGTWLGWYQQKPGKAPKLLIYAATSLAEGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQLYSTPLTFGGGKVEIK					

表 3: 抗体 57D12 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
VHCDR1	GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46)	GYSFTSF (SEQ ID NO:52)	GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46)	SFGIS (SEQ ID NO:55)	TSFGIS (SEQ ID NO:56)
VHCDR2	EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47)	YPRSDN (SEQ ID NO:53)	EIYPRSDNTF (SEQ ID NO:54)	EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47)	WIGEYPRSDNTF (SEQ ID NO:57)
VHCDR3	HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48)	HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48)	HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48)	HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48)	ARHFGSSSFD (SEQ ID NO:58)
VL CDR1	SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49)	SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49)	SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49)	SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49)	SSIYFHWY (SEQ ID NO:59)
VL CDR2	RASNLAS (SEQ ID NO:50)	RASNLAS (SEQ ID NO:50)	RASNLAS (SEQ ID NO:50)	RASNLAS (SEQ ID NO:50)	PLIHRASNLA (SEQ ID NO:60)
VL CDR3	QQWSGYPLT	QQWSGYPLT	QQWSGYPLT	QQWSGYPLT	QQWSGYPL

[0191]

	(SEQ ID NO:51)	(SEQ ID NO:51)	(SEQ ID NO:51)	(SEQ ID NO:51)	(SEQ ID NO:61)
57D12 重链可变区(SEQ ID NO:121)					
QVQLQQSGAELARPGASVNLSCRASGYFTSFGISWVKQRTGGQLEWIGEIYPRSDNTFY					
NEKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARHFGSSSFDYWGGGTTLVSS					
57D12 轻链可变区(SEQ ID NO:122)					
ENVLTQSPPIMAASLGQKVTMTCSASSSVSSYFHWYQQKSGTSPKPLIHRASNLASGVP					
ARFSGSGGTSLTISSTVEAEDDATYYCQQWSGYPLTFGGGKLEIK					

表 4: 抗体 61H4 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
VH CDR1	GYTFTDY YMN (SEQ ID NO:62)	GYTFTDY (SEQ ID NO:68)	GYTFTDY YMN (SEQ ID NO:62)	DY YMN (SEQ ID NO:71)	TDY YMN (SEQ ID NO:72)
VH CDR2	YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63)	YPNNGA (SEQ ID NO:69)	YIYPNNGATS (SEQ ID NO:70)	YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63)	WIGYIYPNNGATS (SEQ ID NO:73)
VH CDR3	DGYSSNYTMDY (SEQ ID NO:64)	DGYSSNYTMDY (SEQ ID NO:64)	DGYSSNYTMDY (SEQ ID NO:64)	DGYSSNYTMDY (SEQ ID NO:64)	ARDGYSSNYTMD (SEQ ID NO:74)
VL CDR1	QASQGTSLN (SEQ ID NO:65)	QASQGTSLN (SEQ ID NO:65)	QASQGTSLN (SEQ ID NO:65)	QASQGTSLN (SEQ ID NO:65)	SINL NWF (SEQ ID NO:75)
VL CDR2	GASNLED (SEQ ID NO:66)	GASNLED (SEQ ID NO:66)	GASNLED (SEQ ID NO:66)	GASNLED (SEQ ID NO:66)	LLIYGASNLE (SEQ ID NO:76)
VL CDR3	LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67)	LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67)	LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67)	LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67)	LQHTYLPY (SEQ ID NO:77)
61H4 重链可变区(SEQ ID NO:123)					
EVQLQQSGPEVLKPGASVKISCKASGYFTDY YMNWVKQSHGKSLWIGYIYPNNGATS					
YNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARDGYSSNYTMDYWGGGTSVTSS					
61H4 轻链可变区(SEQ ID NO:124)					

[0192]

DVQMIQSPSSLASLGDIVTMTCCASQGTSLNWNFQQKPKAPKLLIYGASNLEDGVPS RFSGSRYGTDFTLTISSELEDEDMATYFCLQHTYLPYTFGGGKLEIK
--

表 5: 抗体 62G10 和 Hz62G10.v1 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
VH CDR1	GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)	GFTFNIN (SEQ ID NO:31)	GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)	INAMN (SEQ ID NO:34)	NINAMN (SEQ ID NO:35)
VH CDR2	RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78)	RTKNNFA (SEQ ID NO:82)	RIRTKNNNFATY (SEQ ID NO:83)	RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78)	WVARIRTKNNNFATY (SEQ ID NO:84)
VH CDR3	GPYFDY (SEQ ID NO:79)	GPYFDY (SEQ ID NO:79)	GPYFDY (SEQ ID NO:79)	GPYFDY (SEQ ID NO:79)	VRGPYFD (SEQ ID NO:85)
VL CDR1	LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80)	LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80)	LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80)	LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80)	GTWLAWY (SEQ ID NO:86)
VL CDR2	AATSLAD (SEQ ID NO:29)	AATSLAD (SEQ ID NO:29)	AATSLAD (SEQ ID NO:29)	AATSLAD (SEQ ID NO:29)	LLIYAATSLA (SEQ ID NO:39)
VL CDR3	QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81)	QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81)	QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81)	QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81)	QQLYSTPY (SEQ ID NO:87)
62G10 重链可变区 (SEQ ID NO:125)					
EVQLVETGGGLVQPKGSLKLSCATSGFTFNINAMNWRQAPGKGLEWVARIRTKNNNFAT YYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQMNNLKTEDTAMYYCVRGPYFDYWGGGTTLVSS					
62G10 轻链可变区 (SEQ ID NO:126)					
DIQMTQSPASQSASLGESVTTITCLASQTIGTWLAWYQQKPKSPQLLIYAATSLADGVPS RFSGSGSGTKFSEKISNLAEDFVYYCCQLYSTPYTFGGGKLEIK					
Hz62G10.v1 重链可变区 (SEQ ID NO:127)					
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNINAMNWRQAPGKGLEWVARIRTKNNNFAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRGPYFDYWGGGTTLVTVSS					

[0193]

Hz62G10.v1 轻链可变区(SEQ ID NO:128)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCLASQTIGTWLAWYQQKPKAPKLLIYAATSLADGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLYSTPYTFGGGTKVEIK

表 6: 抗体 108D10 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
VH CDR1	GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)	GFTFNIN (SEQ ID NO:31)	GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)	INAMN (SEQ ID NO:34)	NINAMN (SEQ ID NO:35)
VH CDR2	RIRTKNNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88)	RTKNNYA (SEQ ID NO:32)	RIRTKNNNYATY (SEQ ID NO:93)	RIRTKNNNYATYY ADSVKD (SEQ ID NO:88)	WVARIRTKNNNYATY (SEQ ID NO:94)
VH CDR3	DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89)	DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89)	DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89)	DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89)	VRDRYGGAMA (SEQ ID NO:95)
VL CDR1	KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90)	KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90)	KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90)	KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90)	YNRLAWY (SEQ ID NO:96)
VL CDR2	SATSLET (SEQ ID NO:91)	SATSLET (SEQ ID NO:91)	SATSLET (SEQ ID NO:91)	SATSLET (SEQ ID NO:91)	LLISSATSLE (SEQ ID NO:97)
VL CDR3	QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92)	QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92)	QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92)	QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92)	QQYWTIPY (SEQ ID NO:98)
108D10 重链可变区(SEQ ID NO:129)					
EVQLVETGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSESMLYLQMNNLKTEDTAMYYCVRDRYGGAMAYWGQGTSTVTVSS					
108D10 轻链可变区(SEQ ID NO:130)					
DIQMTQSSSSFSVSLGDRVTTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNVPRLISSATSLETGVPS RFSGSGSGKDYTLSTLSLQSEDVATYYCQQYWTIPYTFGGGTKLEIK					

[0194]

表 7: 抗体 43H2 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
VH CDR1	GFTFSNYGIH (SEQ ID NO:99)	GFTFSNY (SEQ ID NO:105)	GFTFSNYGIH (SEQ ID NO:99)	NYGIH (SEQ ID NO:108)	SNYGIH (SEQ ID NO:109)
VH CDR2	SISPSGRSTYFRDSVKG (SEQ ID NO:100)	SPSGRS (SEQ ID NO:106)	SISPSGRSTY (SEQ ID NO:107)	SISPSGRSTYFRDSVKG (SEQ ID NO:100)	WVASISPSGRSTY (SEQ ID NO:110)
VH CDR3	GINYSSFDY (SEQ ID NO:101)	GINYSSFDY (SEQ ID NO:101)	GINYSSFDY (SEQ ID NO:101)	GINYSSFDY (SEQ ID NO:101)	ATGINYSSFD (SEQ ID NO:111)
VL CDR1	KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102)	KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102)	KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102)	KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102)	GSHVDWY (SEQ ID NO:112)
VL CDR2	TASNRYT (SEQ ID NO:103)	TASNRYT (SEQ ID NO:103)	TASNRYT (SEQ ID NO:103)	TASNRYT (SEQ ID NO:103)	LLISTASNRY (SEQ ID NO:113)
VL CDR3	MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104)	MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104)	MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104)	MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104)	MQSNSYPP (SEQ ID NO:114)
43H2 重链可变区 (SEQ ID NO:131)					
EVQLVESGGGLVQPGRSLKVSCAAASGFTFSNYGIHWIRQAPTKGLEWVASISPSGRSTYF					
RDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLDSLRSDDTATYYCATGINYSSFDYWGQGMVTVSS					
43H2 轻链可变区 (SEQ ID NO:132)					
DIVMTQSPTSMISVGDVRVTMNCCKASQNVGSHVDWYQQKTGQSPKLLISTASNRYTGVPD					
RFTGSGSGTDFTFITNNMQTEDLAVYYCMQSNSYPPTFGGKLELK					

[0195] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含来自本文所述的抗体的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3和/或轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含来

自本文所述的抗体的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3和轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含重链可变区CDR1、CDR2和CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3,所述CDR来自本文所述的抗体。

[0196] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是本文所述的LAIR-1结合剂的变体。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂变体包含与本文所述的LAIR-1结合剂相比,重链可变区和/或轻链可变区中的氨基酸取代。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂变体包含与本文所述的LAIR-1结合剂相比,重链可变区CDR1、CDR2和/或CDR3和/或轻链可变区CDR1、CDR2和/或CDR3中的氨基酸取代。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含本文所述的抗体的CDR中的一个或多个(例如1个、2个、3个、4个等)氨基酸取代。在一些实施方案中,氨基酸取代是保守取代。在一些实施方案中,CDR包含一个氨基酸取代。在一些实施方案中,CDR包含两个氨基酸取代。在一些实施方案中,CDR包含三个氨基酸取代。在一些实施方案中,CDR包含四个氨基酸取代。在一些实施方案中,CDR是重链可变区CDR1。在一些实施方案中,CDR是重链可变区CDR2。在一些实施方案中,CDR是重链可变区CDR3。在一些实施方案中,CDR是轻链可变区CDR1。在一些实施方案中,CDR是轻链可变区CDR2。在一些实施方案中,CDR是轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,取代是作为人源化过程的一部分来进行。在一些实施方案中,取代是作为种系人源化过程的一部分来进行。在一些实施方案中,取代是作为亲和突变过程的一部分来进行。在一些实施方案中,取代是作为优化过程的一部分来进行。

[0197] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含一个或多个已经修饰以减少CDR序列内的脱酰胺化的重链可变区CDR或轻链可变区CDR。脱酰胺化是其中氨基酸天冬酰胺(Asn或N)或谷氨酰胺(Gln或Q)侧链中的酰胺官能团被去除或转化成另一官能团的化学反应。通常,天冬酰胺转化成天冬氨酸或异天冬氨酸并且谷氨酰胺转化成谷氨酸或聚谷氨酸。在一些情况下,脱酰胺化可改变多肽的结构、功能和/或稳定性,这可能导致降低的生物活性。在一些实施方案中,本文所述的抗体的重链可变区CDR1、CDR2和/或CDR3经修饰以减少脱酰胺化。在一些实施方案中,本文所述的抗体的轻链可变区CDR1、CDR2和/或CDR3经修饰以减少脱酰胺化。

[0198] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含一个或多个已经修饰以减少异构化的重链可变区CDR或轻链可变区CDR。异构化是化学过程,化合物通过所述化学过程转化成它的异构物形式(即,具有相同化学组成但具有不同结构或构型并且可能具有不同物理和化学性质的形式)中的任一者。研究已显示,CDR内的天冬酰胺(Asp或D)异构化可影响抗体结合和/或稳定性。在一些实施方案中,本文所述抗体的重链可变区CDR1、CDR2和/或CDR3经修饰以减少异构化。在一些实施方案中,轻链可变区CDR1、CDR2和/或CDR3经修饰以减少异构化。

[0199] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含一个或多个已经修饰以减少氧化的重链可变区CDR或轻链可变区CDR。氧化是化学过程,氧通过所述化学过程添加至原子,例如甲硫氨酸通过将氧添加至硫原子转化成甲硫氨酸亚砷。一个或多个氨基酸的氧化可潜在地影响蛋白质的物理和化学性质。研究已显示,氧化CDR内的甲硫氨酸(Met或M)具有影响抗体结合和/或稳定性的潜力。在一些实施方案中,本文所述的抗体的重链可变区CDR1、CDR2和/或CDR3经修饰以减少氧化。在一些实施方案中,本文所述的抗体的轻链可变区CDR1、CDR2和/或CDR3经修饰以减少氧化。

[0200] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含在氨基酸序列内含有修饰的重链可变区和/或轻链可变区,其中所述修饰消除糖基化位点。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含一个或多个已经修饰以消除糖基化位点的重链可变区CDR或轻链可变区CDR。N-连接聚糖的共有糖基化位点是N-X-S/T,其中X可以是除脯氨酸以外的任何氨基酸。一般而言,可变区内和/或CDR内的糖基化位点将影响抗体结构、结合和/或稳定性。

[0201] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含来自抗体47A1、其人源化形式或其变体的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3和/或轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自抗体47A1的重链可变区CDR1、重链可变区CDR2和重链可变区CDR3。在其他实施方案中,LAIR-1结合剂包含轻链可变区,所述轻链可变区包含来自抗体47A1的轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含重链可变区CDR1、重链可变区CDR2、重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3,所述CDR来自抗体47A1。

[0202] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)包含氨基酸序列GFTFNTYAIH(SEQ ID NO:9)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列RIRSKSTNYATYYADSVKD(SEQ ID NO:10)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列ENWYYYALDY(SEQ ID NO:11)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列RASGNIHNYLT(SEQ ID NO:12)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列NAKTLED(SEQ ID NO:13)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QHFWSPTFT(SEQ ID NO:14)的轻链可变区CDR3;(b)包含氨基酸序列GFTFNTY(SEQ ID NO:15)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列RSKSTNYA(SEQ ID NO:16)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列ENWYYYALDY(SEQ ID NO:11)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列RASGNIHNYLT(SEQ ID NO:12)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列NAKTLED(SEQ ID NO:13)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QHFWSPTFT(SEQ ID NO:14)的轻链可变区CDR3;(c)包含氨基酸序列GFTFNTYAIH(SEQ ID NO:9)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列RIRSKSTNYATY(SEQ ID NO:17)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列ENWYYYALDY(SEQ ID NO:11)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列RASGNIHNYLT(SEQ ID NO:12)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列NAKTLED(SEQ ID NO:13)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QHFWSPTFT(SEQ ID NO:14)的轻链可变区CDR3;(d)包含氨基酸序列TYAIH(SEQ ID NO:18)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列RIRSKSTNYATYYADSVKD(SEQ ID NO:10)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列ENWYYYALDY(SEQ ID NO:11)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列RASGNIHNYLT(SEQ ID NO:12)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列NAKTLED(SEQ ID NO:13)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QHFWSPTFT(SEQ ID NO:14)的轻链可变区CDR3;或(e)包含氨基酸序列NTYAIH(SEQ ID NO:19)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列WVARIRSKSTNYATY(SEQ ID NO:20)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列VRENWYYYALD(SEQ ID NO:21)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列HNYLTWY(SEQ ID NO:22)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列VLVYNAKTLE(SEQ ID NO:23)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QHFWSPTF(SEQ ID NO:24)的轻链可变区CDR3。

[0203] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNTYAIH(SEQ ID NO:9)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRSKSTNYATYYADSVKD(SEQ ID NO:10)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列ENWYYYALDY

(SEQ ID NO:11)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASGNIHNYLT(SEQ ID NO:12)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列NAKTLED(SEQ ID NO:13)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWSTPFT(SEQ ID NO:14)的轻链可变区CDR3; (b)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNTY(SEQ ID NO:15)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RSKSTNYA(SEQ ID NO:16)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列ENWYYYALDY(SEQ ID NO:11)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASGNIHNYLT(SEQ ID NO:12)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列NAKTLED(SEQ ID NO:13)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWSTPFT(SEQ ID NO:14)的轻链可变区CDR3; (c)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNTYAIH(SEQ ID NO:9)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRSKSTNYATY(SEQ ID NO:17)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列ENWYYYALDY(SEQ ID NO:11)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASGNIHNYLT(SEQ ID NO:12)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列NAKTLED(SEQ ID NO:13)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWSTPFT(SEQ ID NO:14)的轻链可变区CDR3; (d)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列TYAIH(SEQ ID NO:18)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRSKSTNYATYYADSVKD(SEQ ID NO:10)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列ENWYYYALDY(SEQ ID NO:11)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASGNIHNYLT(SEQ ID NO:12)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列NAKTLED(SEQ ID NO:13)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWSTPFT(SEQ ID NO:14)的轻链可变区CDR3;或(e)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列NTYAIH(SEQ ID NO:19)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列WVARIRSKSTNYATY(SEQ ID NO:20)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列VRENWYYYALD(SEQ ID NO:21)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列HNYLTWY(SEQ ID NO:22)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列VLVYNKTL(SEQ ID NO:23)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWSTPF(SEQ ID NO:24)的轻链可变区CDR3。

[0204] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNTYAIH(SEQ ID NO:9)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRSKSTNYATYYADSVKD(SEQ ID NO:10)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列ENWYYYALDY(SEQ ID NO:11)的重链可变区CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASGNIHNYLT(SEQ ID NO:12)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列NAKTLED(SEQ ID NO:13)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWSTPFT(SEQ ID NO:14)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNTYAIH(SEQ ID NO:9)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRSKSTNYATYYADSVKD(SEQ ID NO:10)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列ENWYYYALDY(SEQ ID NO:11)的重链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASGNIHNYLT(SEQ ID NO:12)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列NAKTLED(SEQ ID NO:13)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWSTPFT(SEQ ID NO:14)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNTYAIH(SEQ ID NO:9)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRSKSTNYATYYADSVKD(SEQ ID NO:10)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列ENWYYYALDY

(SEQ ID NO:11)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASGNIHNYLT(SEQ ID NO:12)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列NAKTLED(SEQ ID NO:13)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWSPTFT(SEQ ID NO:14)的轻链可变区CDR3。

[0205] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:115的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的重链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:115的氨基酸序列的重链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:116的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:116的氨基酸序列的轻链可变区。

[0206] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:115的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:116的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:115的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:116的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:115的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:116的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:115的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:116的氨基酸序列的轻链可变区。

[0207] 在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体47A1。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体47A1的人源化型式。在一些实施方案中,所述LAIR-1结合剂是抗体47A1的变体或47A1的人源化型式的变体。

[0208] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含来自抗体47H1、其人源化形式或其变体的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3和/或轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自抗体47H1的重链可变区CDR1、重链可变区CDR2和重链可变区CDR3。在其他实施方案中,LAIR-1结合剂包含轻链可变区,所述轻链可变区包含来自抗体47H1的轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含重链可变区CDR1、重链可变区CDR2、重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3,所述CDR来自抗体47H1。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自抗体H_z47H1.v4的重链可变区CDR1、重链可变区CDR2和重链可变区CDR3。在其他实施方案中,LAIR-1结合剂包含轻链可变区,所述轻链可变区包含来自抗体H_z47H1.v4的轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含重链可变区CDR1、重链可变区CDR2、重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3,所述CDR来自抗体H_z47H1.v4。

[0209] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)包含氨基酸序列GFTFNINAMN(SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列RIRTKNNYATFYADSVKD(SEQ ID NO:26)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列DRAGFFAY(SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列LASQTIGTWLG(SEQ ID NO:28)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列AATSLAD(SEQ ID NO:

29) 或AATSLAE (SEQ ID NO:42) 的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30) 的轻链可变区CDR3; (b) 包含氨基酸序列GFTFNIN (SEQ ID NO:31) 的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列RTKNNYA (SEQ ID NO:32) 或RTKNYNYA (SEQ ID NO:43) 的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27) 的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28) 的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 或AATSLAE (SEQ ID NO:42) 的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30) 的轻链可变区CDR3; (c) 包含氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列RIRTKNNYATF (SEQ ID NO:33) 或RIRTKNYNYATF (SEQ ID NO:44) 的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27) 的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28) 的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 或AATSLAE (SEQ ID NO:42) 的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30) 的轻链可变区CDR3; (d) 包含氨基酸序列INAMN (SEQ ID NO:34) 的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列RIRTKNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26) 或RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41) 的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27) 的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28) 的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 或AATSLAE (SEQ ID NO:42) 的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30) 的轻链可变区CDR3; 或 (e) 包含氨基酸序列NINAMN (SEQ ID NO:35) 的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列WVARIRTKNNYATF (SEQ ID NO:36) 或WVARIRTKNYNYATF (SEQ ID NO:45) 的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列VRDRAGFFA (SEQ ID NO:37) 的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列GTWLGWY (SEQ ID NO:38) 的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列LLIYAATSLA (SEQ ID NO:39) 的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQLYSTPL (SEQ ID NO:40) 的轻链可变区CDR3。

[0210] 在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26) 或RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 或AATSLAE (SEQ ID NO:42) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30) 的轻链可变区CDR3; (b) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNIN (SEQ ID NO:31) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RTKNNYA (SEQ ID NO:32) 或RTKNYNYA (SEQ ID NO:43) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 或AATSLAE (SEQ ID NO:42) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30) 的轻链可变区CDR3; (c) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATF (SEQ ID NO:33) 或RIRTKNYNYATF (SEQ ID NO:44) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29)

或AATSLAE (SEQ ID NO:42)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3; (d) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列INAMN (SEQ ID NO:34)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26) 或RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 或AATSLAE (SEQ ID NO:42)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3; 或 (e) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列NINAMN (SEQ ID NO:35)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列WVARIRTKNNNYATF (SEQ ID NO:36) 或WVARIRTKNNNYATF (SEQ ID NO:45)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列VRDRAGFFA (SEQ ID NO:37)的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列GTWLGWY (SEQ ID NO:38)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列LLIYAATSLA (SEQ ID NO:39)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPL (SEQ ID NO:40)的轻链可变区CDR3。

[0211] 在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26) 或RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3; 和/或 (b) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 或AATSLAE (SEQ ID NO:42)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAE (SEQ ID NO:42)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3; 和 (b) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID

NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNYYNYATFYADSVKD(SEQ ID NO:41)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY(SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG(SEQ ID NO:28)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAE(SEQ ID NO:42)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT(SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3。

[0212] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)包含氨基酸序列GFTFNINAMN(SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1或其包含1个、2个、3个或4个氨基酸取代的变体、包含氨基酸序列RIRTKNNYATFYADSVKD(SEQ ID NO:26)、RIRTKNYYNYATFYADSVKD(SEQ ID NO:41)的重链可变区CDR2或其包含1个、2个、3个或4个氨基酸取代的变体和包含氨基酸序列DRAGFFAY(SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3或其包含1个、2个、3个或4个氨基酸取代的变体;和(b)包含氨基酸序列LASQTIGTWLG(SEQ ID NO:28)的轻链可变区CDR1或其包含1个、2个、3个或4个氨基酸取代的变体、包含氨基酸序列AATSLAD(SEQ ID NO:29)、AATSLAE(SEQ ID NO:42)的轻链可变区CDR2或其包含1个、2个、3个或4个氨基酸取代的变体和包含氨基酸序列QQLYSTPLT(SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3或其包含1个、2个、3个或4个氨基酸取代的变体。

[0213] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含一个或多个已经修饰以减少CDR序列内的脱酰胺化的重链可变区CDR或轻链可变区CDR。在一些实施方案中,抗体47H1或Hz47H1的重链可变区CDR2经修饰以减少脱酰胺化。

[0214] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含一个或多个已经修饰以减少异构化的重链可变区CDR或轻链可变区CDR。在一些实施方案中,抗体47H1或Hz47H1的轻链可变区CDR2经修饰以减少异构化。

[0215] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:117的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的重链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:118的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:119的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的重链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:120的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的轻链可变区。

[0216] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:117的氨基酸序列的重链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:118的氨基酸序列的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:119的氨基酸序列的重链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:120的氨基酸序列的轻链可变区。

[0217] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:117的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:118的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:117的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:118的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:117的氨基酸序列

具有至少95%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:118的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:117的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:118的氨基酸序列的轻链可变区。

[0218] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:119的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:120的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:119的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:120的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:119的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:120的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:119的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:120的氨基酸序列的轻链可变区。

[0219] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:118的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%序列同一性。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3,其中所述重链可变区包含与SEQ ID NO:117的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%序列同一性;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:118的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%序列同一性。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:117的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%序列同一性;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:117的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%序列同一性;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3,其中所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:118的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%序列同一性。

[0220] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ

ID NO:27)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:120的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%序列同一性。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3,其中所述重链可变区包含与SEQ ID NO:119的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%序列同一性;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:120的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%序列同一性。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:119的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%序列同一性;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAE (SEQ ID NO:42)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:119的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%序列同一性;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAE (SEQ ID NO:42)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3,其中所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:120的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%序列同一性。

[0221] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链,所述重链包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3;和(b)轻链,所述轻链包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAE (SEQ ID NO:42)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3,其中所述重链包含与SEQ ID NO:134的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列同一性,并且其中所述轻链包含与SEQ ID NO:136的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列同一性。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链,所述重链包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3;和(b)轻链,所述轻链包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAE (SEQ ID NO:42)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3,其中所述重链包含与SEQ ID NO:134的氨基酸序列的至少95%序列同一性,并且其中所述轻链包含与SEQ ID NO:136的氨基酸序列的至少95%序列同一性。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链,所述重链包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列;和(b)轻链,所述轻链包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ

ID NO:28)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAE (SEQ ID NO:42)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3,其中所述轻链包含与SEQ ID NO:136的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%序列同一性。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链,所述重链包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3,其中所述重链包含与SEQ ID NO:134的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%序列同一性;和(b)轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:136的氨基酸序列。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体,所述抗体包含含有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的重链和含有SEQ ID NO:136的氨基酸序列的轻链。

[0222] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体47H1。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体47H1的人源化型式(例如,H_z47H1.v4)。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体47H1的变体或47H1的人源化型式的变体。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体H_z47H1.v4。

[0223] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含来自抗体57D12、其人源化型式或其变体的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3和/或轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自抗体57D12的重链可变区CDR1、重链可变区CDR2和重链可变区CDR3。在其他实施方案中,LAIR-1结合剂包含轻链可变区,所述轻链可变区包含来自抗体57D12的轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含重链可变区CDR1、重链可变区CDR2、重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3,所述CDR来自抗体57D12。

[0224] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)包含氨基酸序列GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列HFGSSSFYD (SEQ ID NO:48)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列RASNLAS (SEQ ID NO:50)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51)的轻链可变区CDR3;(b)包含氨基酸序列GYSFTSF (SEQ ID NO:52)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列YPRSDN (SEQ ID NO:53)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列HFGSSSFYD (SEQ ID NO:48)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列RASNLAS (SEQ ID NO:50)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51)的轻链可变区CDR3;(c)包含氨基酸序列GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列EIYPRSDNTF (SEQ ID NO:54)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列HFGSSSFYD (SEQ ID NO:48)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列RASNLAS (SEQ ID NO:50)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51)的轻链可变区CDR3;(d)包含氨基酸序列SFGIS (SEQ ID NO:55)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列HFGSSSFYD (SEQ ID NO:48)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序

列SASSSVSSIYFH(SEQ ID NO:49)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列RASNLAS(SEQ ID NO:50)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQWSGYPLT(SEQ ID NO:51)的轻链可变区CDR3;或(e)包含氨基酸序列TSFGIS(SEQ ID NO:56)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列WIGEIYPRSDNTF(SEQ ID NO:57)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列ARHFGSSSFD(SEQ ID NO:58)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列SSIYFHWY(SEQ ID NO:59)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列PLIHRASNLA(SEQ ID NO:60)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQWSGYPL(SEQ ID NO:61)的轻链可变区CDR3。

[0225] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYSFTSFGIS(SEQ ID NO:46)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列EIYPRSDNTFYNEKFKG(SEQ ID NO:47)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列HFGSSSFDY(SEQ ID NO:48)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列SASSSVSSIYFH(SEQ ID NO:49)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列RASNLAS(SEQ ID NO:50)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQWSGYPLT(SEQ ID NO:51)的轻链可变区CDR3;(b)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYSFTSF(SEQ ID NO:52)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列YPRSDN(SEQ ID NO:53)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列HFGSSSFDY(SEQ ID NO:48)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列SASSSVSSIYFH(SEQ ID NO:49)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列RASNLAS(SEQ ID NO:50)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQWSGYPLT(SEQ ID NO:51)的轻链可变区CDR3;(c)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYSFTSFGIS(SEQ ID NO:46)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列EIYPRSDNTF(SEQ ID NO:54)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列HFGSSSFDY(SEQ ID NO:48)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列SASSSVSSIYFH(SEQ ID NO:49)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列RASNLAS(SEQ ID NO:50)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQWSGYPLT(SEQ ID NO:51)的轻链可变区CDR3;(d)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列SFGIS(SEQ ID NO:55)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列EIYPRSDNTFYNEKFKG(SEQ ID NO:47)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列HFGSSSFDY(SEQ ID NO:48)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列SASSSVSSIYFH(SEQ ID NO:49)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列RASNLAS(SEQ ID NO:50)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQWSGYPLT(SEQ ID NO:51)的轻链可变区CDR3;或(e)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列TSFGIS(SEQ ID NO:56)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列WIGEIYPRSDNTF(SEQ ID NO:57)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列ARHFGSSSFD(SEQ ID NO:58)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列SSIYFHWY(SEQ ID NO:59)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列PLIHRASNLA(SEQ ID NO:60)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQWSGYPL(SEQ ID NO:61)的轻链可变区CDR3。

[0226] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYSFTSFGIS(SEQ ID NO:46)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列EIYPRSDNTFYNEKFKG(SEQ ID NO:47)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列HFGSSSFDY(SEQ ID NO:48)的重链可变区CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列SASSSVSSIYFH(SEQ ID NO:49)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列RASNLAS(SEQ ID NO:

50)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列HFGSSSFYD (SEQ ID NO:48)的重链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列RASNLAS (SEQ ID NO:50)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列HFGSSSFYD (SEQ ID NO:48)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列RASNLAS (SEQ ID NO:50)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51)的轻链可变区CDR3。

[0227] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:121的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:121的氨基酸序列的重链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:122的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:122的氨基酸序列的轻链可变区。

[0228] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:121的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:122的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:121的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:122的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:121的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:122的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:121的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:122的氨基酸序列的轻链可变区。

[0229] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体57D12。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体57D12的人源化型式。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体57D12的变体或抗体57D12的人源化型式的变体。

[0230] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含来自抗体61H4、其人源化型式或其变体的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3和/或轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自抗体61H4的重链可变区CDR1、重链可变区CDR2和重链可变区CDR3。在其他实施方案中,LAIR-1结合剂包含轻链可变区,所述轻链可变区包含来自抗体61H4的轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含重链可变区CDR1、重链可变区CDR2、重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3,所述CDR来自抗体61H4。

[0231] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)包含氨基酸序列GYTFTDYMYN(SEQ ID NO:62)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列YIYPNNGATSYNQKFKG(SEQ ID NO:63)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列DGYSSNYTMDY(SEQ ID NO:64)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列QASQGTSINLN(SEQ ID NO:65)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列GASNLED(SEQ ID NO:66)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列LQHTYLPYT(SEQ ID NO:67)的轻链可变区CDR3;(b)包含氨基酸序列GYTFTDYY(SEQ ID NO:68)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列YPNNGA(SEQ ID NO:69)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列DGYSSNYTMDY(SEQ ID NO:64)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列QASQGTSINLN(SEQ ID NO:65)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列GASNLED(SEQ ID NO:66)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列LQHTYLPYT(SEQ ID NO:67)的轻链可变区CDR3;(c)包含氨基酸序列GYTFTDYMYN(SEQ ID NO:62)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列YIYPNNGATS(SEQ ID NO:70)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列DGYSSNYTMDY(SEQ ID NO:64)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列QASQGTSINLN(SEQ ID NO:65)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列GASNLED(SEQ ID NO:66)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列LQHTYLPYT(SEQ ID NO:67)的轻链可变区CDR3;(d)包含氨基酸序列DYMYN(SEQ ID NO:71)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列YIYPNNGATSYNQKFKG(SEQ ID NO:63)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列DGYSSNYTMDY(SEQ ID NO:64)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列QASQGTSINLN(SEQ ID NO:65)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列GASNLED(SEQ ID NO:66)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列LQHTYLPYT(SEQ ID NO:67)的轻链可变区CDR3;或(e)包含氨基酸序列TDYMYN(SEQ ID NO:72)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列WIGYIYPNNGATS(SEQ ID NO:73)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列ARDGYSSNYTMDY(SEQ ID NO:74)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列SINLNWF(SEQ ID NO:75)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列LLIYGASNLE(SEQ ID NO:76)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列LQHTYLPY(SEQ ID NO:77)的轻链可变区CDR3。

[0232] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYTFTDYMYN(SEQ ID NO:62)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列YIYPNNGATSYNQKFKG(SEQ ID NO:63)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DGYSSNYTMDY(SEQ ID NO:64)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列QASQGTSINLN(SEQ ID NO:65)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列GASNLED(SEQ ID NO:66)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列LQHTYLPYT(SEQ ID NO:67)的轻链可变区CDR3;(b)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYTFTDYY(SEQ ID NO:68)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列YPNNGA(SEQ ID NO:69)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DGYSSNYTMDY(SEQ ID NO:64)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列QASQGTSINLN(SEQ ID NO:65)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列GASNLED(SEQ ID NO:66)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列LQHTYLPYT(SEQ ID NO:67)的轻链可变区CDR3;(c)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYTFTDYMYN(SEQ ID NO:62)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列YIYPNNGATS(SEQ ID NO:70)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DGYSSNYTMDY(SEQ ID NO:64)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列QASQGTSINLN(SEQ ID NO:65)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列GASNLED(SEQ ID NO:66)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列LQHTYLPYT(SEQ ID

NO:67)的轻链可变区CDR3;(d)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列DYIYYMN (SEQ ID NO:71)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DGYSSNYITMDY (SEQ ID NO:64)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列GASNLED (SEQ ID NO:66)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67)的轻链可变区CDR3;或(e)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列TDYIYYMN (SEQ ID NO:72)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列WIGYIYPNNGATS (SEQ ID NO:73)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列ARDGYSSNYITMD (SEQ ID NO:74)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列SINLWNF (SEQ ID NO:75)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列LLIYGASNLE (SEQ ID NO:76)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列LQHTYLPY (SEQ ID NO:77)的轻链可变区CDR3。

[0233] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYTFTDYIYYMN (SEQ ID NO:62)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DGYSSNYITMDY (SEQ ID NO:64)的重链可变区CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列GASNLED (SEQ ID NO:66)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYTFTDYIYYMN (SEQ ID NO:62)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DGYSSNYITMDY (SEQ ID NO:64)的重链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列GASNLED (SEQ ID NO:66)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYTFTDYIYYMN (SEQ ID NO:62)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DGYSSNYITMDY (SEQ ID NO:64)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列GASNLED (SEQ ID NO:66)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67)的轻链可变区CDR3。

[0234] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:123的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:123的氨基酸序列的重链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:124的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:124的氨基酸序列的轻链可变区。

[0235] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:123的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:124的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:123的氨基酸序列具有

至少90%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:124的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:123的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:124的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:123的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:124的氨基酸序列的轻链可变区。

[0236] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体61H4。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体61H4的人源化型式。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体61H4的变体或人源化抗体61H4的变体。

[0237] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含来自抗体62G10、其人源化型式或其变体的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3和/或轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自抗体62G10的重链可变区CDR1、重链可变区CDR2和重链可变区CDR3。在其他实施方案中,LAIR-1结合剂包含轻链可变区,所述轻链可变区包含来自抗体62G10的轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含重链可变区CDR1、重链可变区CDR2、重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3,所述CDR来自抗体62G10。

[0238] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)包含氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列GPYFDY (SEQ ID NO:79)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81)的轻链可变区CDR3;(b)包含氨基酸序列GFTFNIN (SEQ ID NO:31)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列RTKNNNFA (SEQ ID NO:82)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列GPYFDY (SEQ ID NO:79)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81)的轻链可变区CDR3;(c)包含氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列RIRTKNNNFATY (SEQ ID NO:83)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列GPYFDY (SEQ ID NO:79)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81)的轻链可变区CDR3;(d)包含氨基酸序列INAMN (SEQ ID NO:34)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列GPYFDY (SEQ ID NO:79)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81)的轻链可变区CDR3;或(e)包含氨基酸序列NINAMN (SEQ ID NO:35)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列WVARIRTKNNNFATY (SEQ ID NO:84)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列VRGPYFD (SEQ ID NO:85)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列GTWLAWY (SEQ ID NO:86)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列LLIYAATSLA (SEQ ID NO:39)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQLYSTPY (SEQ ID NO:87)的轻链可变区CDR3。

[0239] 在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GPYFDY (SEQ ID NO:79) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81) 的轻链可变区CDR3; (b) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNIN (SEQ ID NO:31) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RTKNNNFA (SEQ ID NO:82) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GPYFDY (SEQ ID NO:79) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81) 的轻链可变区CDR3; (c) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNFATY (SEQ ID NO:83) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GPYFDY (SEQ ID NO:79) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81) 的轻链可变区CDR3; (d) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列INAMN (SEQ ID NO:34) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GPYFDY (SEQ ID NO:79) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81) 的轻链可变区CDR3; 或(e) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列NINAMN (SEQ ID NO:35) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列WVARIRTKNNNFATY (SEQ ID NO:84) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列VRGPYFD (SEQ ID NO:85) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列GTWLAWY (SEQ ID NO:86) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列LLIYAATSLA (SEQ ID NO:39) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPY (SEQ ID NO:87) 的轻链可变区CDR3。

[0240] 在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GPYFDY (SEQ ID NO:79) 的重链可变区CDR3; 和/或(b) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81) 的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GPYFDY (SEQ ID NO:79) 的重链可变区CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81) 的轻链可变区

CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GPYFDY (SEQ ID NO:79)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81)的轻链可变区CDR3。

[0241] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:125的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的重链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:127的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:127的氨基酸序列的重链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:126的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:126的氨基酸序列的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:128的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:128的氨基酸序列的轻链可变区。

[0242] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:125的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:126的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:125的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:126的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:125的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:126的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:126的氨基酸序列的轻链可变区。

[0243] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:127的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:128的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:127的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:128的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:127的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:128的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:127的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:128的氨基酸序列的轻链可变区。

[0244] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链,所述重链包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GPYFDY (SEQ ID NO:79)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:

80)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD(SEQ ID NO:29)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPYT(SEQ ID NO:81)的轻链可变区CDR3,其中所述重链包含与SEQ ID NO:138的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列同一性,并且其中所述轻链包含与SEQ ID NO:140的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列同一性。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链,所述重链包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN(SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNFATYYADSVKD(SEQ ID NO:78)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GPYFDY(SEQ ID NO:79)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLA(SEQ ID NO:80)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD(SEQ ID NO:29)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPYT(SEQ ID NO:81)的轻链可变区CDR3,其中所述重链包含与SEQ ID NO:138的氨基酸序列的至少95%序列同一性,并且其中所述轻链包含与SEQ ID NO:140的氨基酸序列的至少95%序列同一性。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链,所述重链包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列;和(b)轻链,所述轻链包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLA(SEQ ID NO:80)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD(SEQ ID NO:29)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPYT(SEQ ID NO:81)的轻链可变区CDR3,其中所述轻链包含与SEQ ID NO:140的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%序列同一性。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链,所述重链包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN(SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNFATYYADSVKD(SEQ ID NO:78)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GPYFDY(SEQ ID NO:79)的重链可变区CDR3,其中所述重链包含与SEQ ID NO:138的氨基酸序列的至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%序列同一性;和(b)轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:140的氨基酸序列。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体,所述抗体包含含有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的重链和含有SEQ ID NO:140的氨基酸序列的轻链。

[0245] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体62G10。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体62G10的人源化型式(例如,H_z62G10.v1)。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体62G10的变体或人源化抗体62G10的变体。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体H_z62G10.v1。

[0246] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含来自抗体108D10、其人源化型式或其变体的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3和/或轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自抗体108D10的重链可变区CDR1、重链可变区CDR2和重链可变区CDR3。在其他实施方案中,LAIR-1结合剂包含轻链可变区,所述轻链可变区包含来自抗体108D10的轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含重链可变区CDR1、重链可变区CDR2、重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3,所述CDR来自抗体108D10。

[0247] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)包含氨基酸序列GFTFNINAMN(SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列RIRTKNNYATYYADSVKD(SEQ ID NO:88)的重链

可变区CDR2、包含氨基酸序列DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89) 的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90) 的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列SATSLET (SEQ ID NO:91) 的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92) 的轻链可变区CDR3; (b) 包含氨基酸序列GFTFNIN (SEQ ID NO:31) 的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列RTKNNYA (SEQ ID NO:32) 的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89) 的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90) 的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列SATSLET (SEQ ID NO:91) 的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92) 的轻链可变区CDR3; (c) 包含氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列RIRTKNNYATY (SEQ ID NO:93) 的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89) 的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90) 的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列SATSLET (SEQ ID NO:91) 的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92) 的轻链可变区CDR3; (d) 包含氨基酸序列INAMN (SEQ ID NO:34) 的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列RIRTKNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88) 的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89) 的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90) 的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列SATSLET (SEQ ID NO:91) 的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92) 的轻链可变区CDR3; 或 (e) 包含氨基酸序列NINAMN (SEQ ID NO:35) 的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列WVARIRTKNNYATY (SEQ ID NO:94) 的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列VRDRYGGAMA (SEQ ID NO:95) 的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列YNRLAWY (SEQ ID NO:96) 的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列LLISSATSLE (SEQ ID NO:97) 的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQYWTIPY (SEQ ID NO:98) 的轻链可变区CDR3。

[0248] 在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列SATSLET (SEQ ID NO:91) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92) 的轻链可变区CDR3; (b) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNIN (SEQ ID NO:31) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RTKNNYA (SEQ ID NO:32) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列SATSLET (SEQ ID NO:91) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92) 的轻链可变区CDR3; (c) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATY (SEQ ID NO:93) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列SATSLET (SEQ ID NO:91) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92) 的轻链可变区CDR3; (d) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列INAMN (SEQ ID NO:34) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88) 的重链

可变区CDR2和含有氨基酸序列DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列SATSLET (SEQ ID NO:91) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92) 的轻链可变区CDR3; 或 (e) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列NINAMN (SEQ ID NO:35) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列WVARIRTKNNYATY (SEQ ID NO:94) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列VRDRYGGAMA (SEQ ID NO:95) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列YNRLAWY (SEQ ID NO:96) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列LLISSATSLE (SEQ ID NO:97) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYWTIPY (SEQ ID NO:98) 的轻链可变区CDR3。

[0249] 在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89) 的重链可变区CDR3; 和/或 (b) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列SATSLET (SEQ ID NO:91) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92) 的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89) 的重链可变区CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列SATSLET (SEQ ID NO:91) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92) 的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89) 的重链可变区CDR3; 和 (b) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列SATSLET (SEQ ID NO:91) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92) 的轻链可变区CDR3。

[0250] 在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:129的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的重链可变区。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:130的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的轻链可变区。

[0251] 在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:129的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:130的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:129的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:130的氨基酸序列具有至少90%序列同

一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:129的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:130的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的轻链可变区。

[0252] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体108D10。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体108D10的人源化型式。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体108D10的变体或人源化抗体108D10的变体。

[0253] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合小鼠LAIR-1。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含来自抗体43H2或其变体的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3和/或轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自抗体43H2的重链可变区CDR1、重链可变区CDR2和重链可变区CDR3。在其他实施方案中,LAIR-1结合剂包含轻链可变区,所述轻链可变区包含来自抗体43H2的轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含重链可变区CDR1、重链可变区CDR2、重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3,所述CDR来自抗体43H2。

[0254] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)包含氨基酸序列GFTFSNYGIH(SEQ ID NO:99)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列SISPSGRSTYFRDSVKG(SEQ ID NO:100)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列GINYSSFDY(SEQ ID NO:101)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列KASQNVGSHVD(SEQ ID NO:102)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列TASNRYT(SEQ ID NO:103)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列MQSNSYPPT(SEQ ID NO:104)的轻链可变区CDR3;(b)包含氨基酸序列GFTFSNY(SEQ ID NO:105)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列SPSGRS(SEQ ID NO:106)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列GINYSSFDY(SEQ ID NO:101)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列KASQNVGSHVD(SEQ ID NO:102)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列TASNRYT(SEQ ID NO:103)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列MQSNSYPPT(SEQ ID NO:104)的轻链可变区CDR3;(c)包含氨基酸序列GFTFSNYGIH(SEQ ID NO:99)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列SISPSGRSTY(SEQ ID NO:107)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列GINYSSFDY(SEQ ID NO:101)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列KASQNVGSHVD(SEQ ID NO:102)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列TASNRYT(SEQ ID NO:103)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列MQSNSYPPT(SEQ ID NO:104)的轻链可变区CDR3;或(e)包含氨基酸序列SNYGIH(SEQ ID NO:109)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列WVASISPSGRSTY(SEQ ID NO:110)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列ATGINYSSFDY(SEQ ID NO:111)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列GSHVDWY(SEQ ID NO:112)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列LLISTASNYR(SEQ ID NO:113)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列MQSNSYPP(SEQ ID NO:114)的轻链可变区CDR3。

[0255] 在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFSNYGIH (SEQ ID NO:99) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列SISPSGRSTYFRDSVKG (SEQ ID NO:100) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GINYSSFDY (SEQ ID NO:101) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列TASNRYT (SEQ ID NO:103) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104) 的轻链可变区CDR3; (b) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFSNY (SEQ ID NO:105) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列SPSGRS (SEQ ID NO:106) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GINYSSFDY (SEQ ID NO:101) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列TASNRYT (SEQ ID NO:103) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104) 的轻链可变区CDR3; (c) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFSNYGIH (SEQ ID NO:99) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列SISPSGRSTY (SEQ ID NO:107) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GINYSSFDY (SEQ ID NO:101) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列TASNRYT (SEQ ID NO:103) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104) 的轻链可变区CDR3; (d) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列NYGIH (SEQ ID NO:108) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列SISPSGRSTYFRDSVKG (SEQ ID NO:100) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GINYSSFDY (SEQ ID NO:101) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列TASNRYT (SEQ ID NO:103) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104) 的轻链可变区CDR3; 或(e) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列SNYGIH (SEQ ID NO:109) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列WVASISPSGRSTY (SEQ ID NO:110) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列ATGINYSSFD (SEQ ID NO:111) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列GSHVDWY (SEQ ID NO:112) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列LLISTASNRY (SEQ ID NO:113) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列MQSNSYPPT (SEQ ID NO:114) 的轻链可变区CDR3。

[0256] 在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFSNYGIH (SEQ ID NO:99) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列SISPSGRSTYFRDSVKG (SEQ ID NO:100) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GINYSSFDY (SEQ ID NO:101) 的重链可变区CDR3; 和/或 (b) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列TASNRYT (SEQ ID NO:103) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104) 的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFSNYGIH (SEQ ID NO:99) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列SISPSGRSTYFRDSVKG (SEQ ID NO:100) 的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GINYSSFDY (SEQ ID NO:101) 的重链可变区CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列TASNRYT (SEQ ID NO:103) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104) 的轻链可变区

CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFSNYGIIH(SEQ ID NO:99)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列SISPSGRSTYFRDSVKG(SEQ ID NO:100)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GINYSSFDY(SEQ ID NO:101)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASQNVGSHVD(SEQ ID NO:102)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列TASNRYT(SEQ ID NO:103)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列MQSNSYPPT(SEQ ID NO:104)的轻链可变区CDR3。

[0257] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:131的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:131的氨基酸序列的重链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:132的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:132的氨基酸序列的轻链可变区。

[0258] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:131的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:132的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:131的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:132的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含与SEQ ID NO:131的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:132的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含含有SEQ ID NO:131的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:132的氨基酸序列的轻链可变区。

[0259] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体43H2。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体43H2的人源化型式。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体43H2的变体或人源化抗体43H2的变体。

[0260] 本文提供与一种或多种本文所述的结合剂竞争结合至LAIR-1的剂。在一些实施方案中,剂与一种或多种本文所述的结合剂竞争结合至LAIR-1。在一些实施方案中,剂与一种或多种本文所述的结合剂竞争结合至人LAIR-1。在一些实施方案中,与一种或多种本文所述的结合剂竞争的剂是抗体。在一些实施方案中,剂与本文所述的LAIR-1结合剂中的一种结合相同的表位。在一些实施方案中,剂结合与本文所述的LAIR-1结合剂中的一种所结合的表位重叠的表位。预期与本文所述的LAIR-1结合剂竞争或结合相同表位的抗体和抗原结合片段显示相似的功能性质。

[0261] 在一些实施方案中,剂与参考抗体竞争结合至人LAIR-1,其中所述参考抗体包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN(SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNYATFYADSVKD(SEQ ID NO:26)或RIRTKNNNYATFYADSVKD(SEQ ID NO:41)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY(SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3;和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG(SEQ ID NO:28)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD(SEQ ID NO:29)或AATSLAE(SEQ ID NO:42)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT(SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,参考抗体是抗体47H1或Hz47H1.v4。

[0262] 在一些实施方案中,剂与参考抗体竞争结合至人LAIR-1,其中所述参考抗体包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNTYAIH(SEQ ID NO:9)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRSKSTNYATYYADSVKD(SEQ ID NO:10)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列ENWYYYALDY(SEQ ID NO:11)的重链可变区CDR3;和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASGNIHNYLT(SEQ ID NO:12)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列NAKTLED(SEQ ID NO:13)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWSPTFT(SEQ ID NO:14)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,参考抗体是抗体47A1。

[0263] 在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂包含抗体,其中所述抗体的至少一个或多个恒定区已经修饰或缺失。在一些实施方案中,抗体包含对重链恒定区(CH1、CH2、CH3或CH4)中的一者或多者和/或对轻链恒定区(CL)的一种或多种修饰。在一些实施方案中,抗体包含对铰链区的一种或多种修饰。在一些实施方案中,经修饰抗体的重链恒定区包含至少一个人恒定区。在一些实施方案中,经修饰抗体的重链恒定区包含一个以上的人恒定区。在一些实施方案中,对恒定区的修饰包含一个或多个区域中的一个或多个氨基酸的添加、缺失或取代。在一些实施方案中,一个或多个区域从经修饰抗体的恒定区部分或完全缺失。在一些实施方案中,整个CH2结构域已从抗体去除(Δ CH2构建体)。在一些实施方案中,一个或多个区域从经修饰抗体的铰链区部分或完全缺失。在一些实施方案中,缺失的恒定区被短氨基酸间隔区替代,所述间隔区提供通常由缺失的恒定区赋予的一定分子柔性。在一些实施方案中,缺失的铰链区被短氨基酸间隔区替代,所述间隔区提供通常由缺失的铰链区赋予的一定分子柔性。在一些实施方案中,经修饰抗体包含直接融合至抗体铰链区的CH3结构域。在一些实施方案中,经修饰抗体包含插入铰链区与经修饰CH2和/或CH3结构域之间的肽间隔区。

[0264] 本领域中已知,抗体的恒定区介导若干效应功能,并且这些效应功能可取决于抗体的同型而变化。举例来说,补体的C1q组分与IgG或IgM抗体(在所述抗体结合至抗原时)的Fc区的结合激活补体系统。补体的激活在细胞病原体的调理作用(opsonization)和溶解方面至关重要。补体的激活还刺激炎症免疫反应并且可参与自身免疫性超敏反应。此外,抗体的Fc区可结合表达Fc受体(FcR)的细胞。存在多种对不同类别的抗体具有特异性的Fc受体,包括IgG(γ 受体)、IgE(ϵ 受体)、IgA(α 受体)和IgM(μ 受体)。抗体与细胞表面上的Fc受体的结合触发多种重要并且多样的生物反应,包括但不限于吞没和破坏抗体包被的粒子、清除免疫复合物、通过杀手细胞溶解抗体包被的靶细胞(即,抗体依赖性细胞毒性或ADCC)、释放炎症介质、胎盘转移和控制免疫球蛋白产生。

[0265] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含变体恒定区或Fc区。人IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的恒定区或Fc区的氨基酸序列是本领域普通技术人员已知的(例如,代表性人IgG1恒定区是SEQ ID NO:141)。在一些情况下,已在天然抗体中鉴定出具有氨基酸变化的恒定区或Fc区。在一些实施方案中,利用与天然恒定区或Fc区相比在特定氨基酸位置的取代来工程化变体恒定区或Fc区。变体恒定区或Fc区是本领域中众所周知的并且包括但不限于SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:158和SEQ ID NO:159。

[0266] 在一些实施方案中,经修饰抗体提供改变的效应功能,其进而影响抗体的生物概况。举例来说,在一些实施方案中,恒定区的缺失或失活(经由点突变或其他方式)减少经修

饰抗体与Fc受体的结合。在一些实施方案中,恒定区修饰增加抗体的血清半衰期。在一些实施方案中,恒定区修饰缩短抗体的血清半衰期。在一些实施方案中,恒定区修饰降低或去除抗体的ADCC和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)。在一些实施方案中,具有对应于IgG2或IgG4残基的特定氨基酸取代的人IgG1 Fc区降低经修饰抗体中的效应功能(例如,ADCC和CDC)。在一些实施方案中,经修饰抗体不具有一种或多种效应功能。在一些实施方案中,经修饰抗体不具有ADCC活性和/或不具有CDC活性。在一些实施方案中,经修饰抗体不结合Fc受体和/或补体因子。在一些实施方案中,经修饰抗体不具有任何可检测的效应功能(例如“无效应”抗体)。在一些实施方案中,恒定区修饰增加或增强抗体的ADCC和/或CDC。在一些实施方案中,恒定区经修饰以消除二硫键联或寡糖部分。在一些实施方案中,恒定区经修饰以添加/取代一个或多个氨基酸以提供一个或多个细胞毒素、寡糖或碳水化合物连接位点。

[0267] 可使用众所周知的生物化学或分子工程化技术对本文所述的抗体的恒定区进行修饰。在一些实施方案中,通过将适当的核苷酸变化引入编码DNA中和/或通过合成所需抗体或多肽来制备抗体变体。使用这些工程化技术来修饰抗体有可能破坏特定序列或区域所提供的活性或效应功能,同时大体上维持经修饰抗体的结构、结合活性和其他所需特征。

[0268] 本公开进一步包括与本文所述的重组、单克隆、嵌合、人源化和人抗体或其抗体片段大体上同源的额外变体和等效物。在一些实施方案中,期望改进抗体的结合亲和力。在一些实施方案中,期望调节抗体的生物性质,包括但不限于特异性、热稳定性、表达水平、效应功能、糖基化、免疫原性和/或溶解度。本领域技术人员应了解,氨基酸变化可改变抗体的翻译后过程,如改变糖基化位点的数目或位置或改变膜锚定特征。

[0269] 变体可以是编码抗体或多肽的一个或多个核苷酸的取代、缺失或插入,其导致与天然抗体或多肽序列相比氨基酸序列的变化。在一些实施方案中,氨基酸取代是用具有相似结构和/或化学性质的另一氨基酸置换一个氨基酸、如用丝氨酸置换亮氨酸(即,保守氨基酸置换)的结果。在一些实施方案中,取代、缺失或插入包括相对于母体分子少于25个氨基酸的取代、少于20个氨基酸的取代、少于15个氨基酸的取代、少于10个氨基酸的取代、少于5个氨基酸的取代、少于4个氨基酸的取代、少于3个氨基酸的取代或少于2个氨基酸的取代。在一些实施方案中,氨基酸序列的生物有用和/或相关的变化是通过与亲本抗体相比系统在序列中制造插入、缺失或取代并测试所得变体蛋白的活性来测定。

[0270] 在一些实施方案中,变体可包括在抗体或多肽的氨基和/或羧基末端添加氨基酸残基。额外氨基酸残基的长度可在1个残基至100个或更多个残基的范围内。在一些实施方案中,变体包含N末端甲硫氨酰基残基。在一些实施方案中,变体包含额外多肽/蛋白质以产生融合蛋白。在一些实施方案中,变体被工程化为可检测的并且可包含可检测标记和/或蛋白质(例如荧光标签、荧光蛋白或酶)。

[0271] 在一些实施方案中,不参与维持抗体的正确构象的半胱氨酸残基被取代或缺失以调节抗体的特征,例如以改进氧化稳定性和/或防止异常二硫化物交联。相反,在一些实施方案中,添加一个或多个半胱氨酸残基以产生二硫键以改进稳定性。

[0272] 在一些实施方案中,本公开的抗体为“去免疫化的”。抗体的去免疫化通常由引入可去除T细胞表位(已知或预测)而不显著降低抗体的结合亲和力或其他所需活性的特定氨基酸突变(例如,取代、缺失、添加)组成。

[0273] 本文所述的变体抗体或多肽可使用本领域中已知的方法产生,包括但不限于定点

诱变、丙氨酸扫描诱变和PCR诱变。

[0274] 在一些实施方案中,对本文所述的LAIR-1结合剂进行化学修饰。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗LAIR-1抗体,所述抗体通过糖基化、乙酰化、聚乙二醇化、磷酸化、酰胺化、利用已知保护/阻断基团衍生、蛋白水解裂解和/或与细胞配体或其他蛋白质的键联进行化学修饰。多种化学修饰中的任一种均可通过已知技术来实施。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂连接(直接或间接)至半衰期延长部分,包括但不限于聚乙二醇(PEG)、PEG模拟物、XTEN®、血清白蛋白、聚唾液酸、N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺或葡聚糖。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体,其中所述抗体连接(直接或间接)至半衰期延长部分,包括但不限于聚乙二醇(PEG)、PEG模拟物、XTEN®、血清白蛋白、聚唾液酸、N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺或葡聚糖。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体片段(例如scFv、Fv、Fab、F(ab')₂或F(ab')) ,其中抗体片段连接(直接或间接)至半衰期延长部分,包括但不限于聚乙二醇(PEG)、PEG模拟物、XTEN®、血清白蛋白、聚唾液酸、N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺或葡聚糖。

[0275] 本公开涵盖在非免疫球蛋白主链上构建的LAIR-1结合剂,其中所述剂与本文所公开的抗LAIR-1抗体结合相同的表位或基本上相同的表位。在一些实施方案中,基于非免疫球蛋白的结合剂是在竞争性结合测定中与本文所述的LAIR-1结合剂竞争的剂。在一些实施方案中,替代性LAIR-1结合剂包含支架蛋白。通常,支架蛋白可基于它们的主链的架构被分配至三组中的一者:(1)由 α -螺旋组成的支架;(2)具有极少二级结构或 α -螺旋和 β -折叠的不规则架构的小支架;和(3)主要由 β -折叠组成的支架。支架蛋白包括但不限于(i)抗运载蛋白,它们是基于脂质运载蛋白支架;(ii)adnectin,它们是基于人3型纤连蛋白的第10结构域;(iii)亲和体,它们是基于金黄色葡萄球菌蛋白A的Ig结合区中的B结构域;(iv)darpin,它们是基于锚蛋白重复结构域蛋白;(v)fynomer,它们是基于人Fyn蛋白激酶的SH3结构域;(vi)affitin,它们是基于来自嗜酸热硫化叶菌(*Sulfolobus acidocaldarius*)的Sac7d;(vii)affilin,它们是基于人 γ -B-晶体蛋白或人泛素;(viii)avimer,它们是基于膜受体蛋白的A-结构域;(ix)打结素(knottin)(半胱氨酸结小蛋白),它们是基于稳定的30氨基酸反平行 β -链蛋白质折叠;和(x)Kunitz结构域抑制剂支架,它们是基于含有三个二硫键和三个环的结构。

[0276] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白,所述工程化的支架蛋白包含表1中所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白,所述工程化的支架蛋白包含含有氨基酸序列GFTFNTYAIH(SEQ ID NO:9)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRSKSTNYATYYADSVKD(SEQ ID NO:10)的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列ENWYYYALDY(SEQ ID NO:11)的重链可变区CDR3、含有氨基酸序列RASGNIHNYLT(SEQ ID NO:12)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列NAKTLED(SEQ ID NO:13)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWSPTFT(SEQ ID NO:14)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白,所述工程化的支架蛋白包含来自抗体47A1的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

[0277] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白,所述工程化的支架蛋白包含表2A或2B中所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白,所述工程化的支架蛋白包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26) 或RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41) 的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列DRAGFFAY (SEQ ID NO:27) 的重链可变区CDR3、含有氨基酸序列LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 或AATSLAE (SEQ ID NO:42) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30) 的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白,所述工程化的支架蛋白包含来自抗体47H1或Hz47H1.v4的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

[0278] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白,所述工程化的支架蛋白包含表3中所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白,所述工程化的支架蛋白包含含有氨基酸序列GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47) 的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48) 的重链可变区CDR3、含有氨基酸序列SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列RASNLAS (SEQ ID NO:50) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51) 的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白,所述工程化的支架蛋白包含来自抗体57D12的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

[0279] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白,所述工程化的支架蛋白包含表4中所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白,所述工程化的支架蛋白包含含有氨基酸序列GYTFTDYIYMN (SEQ ID NO:62) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63) 的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列DGYSSNYTMDY (SEQ ID NO:64) 的重链可变区CDR3、含有氨基酸序列QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列GASNLED (SEQ ID NO:66) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67) 的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白,所述工程化的支架蛋白包含来自抗体61H4的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

[0280] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白,所述工程化的支架蛋白包含表5中所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白,所述工程化的支架蛋白包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78) 的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列GPYFDY (SEQ ID NO:79) 的重链可变区CDR3、含有氨基酸序列LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81) 的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白,所述工程化的支架蛋白包含来自抗体62G10或Hz62G10.v1的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

[0281] 在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白, 所述工程化的支架蛋白包含表6中所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白, 所述工程化的支架蛋白包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88) 的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89) 的重链可变区CDR3、含有氨基酸序列KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列SATSLET (SEQ ID NO:91) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92) 的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂包含工程化的支架蛋白, 所述工程化的支架蛋白包含来自抗体108D10的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

[0282] 在一些实施方案中, 组合物包含本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中, 组合物包含本文所述的抗LAIR-1抗体。在一些实施方案中, 组合物包含本文所述的单克隆抗LAIR-1抗体。在一些实施方案中, 组合物包含选自以下组成的组的抗体: 抗体47A1、抗体47H1、抗体57D12、抗体61H4、抗体62G10或抗体108D10或其人源化型式。在一些实施方案中, 组合物包含抗体47A1、抗体47H1、抗体Hz47H1.v4、抗体57D12、抗体61H4、抗体62G10、抗体Hz62G10.v1或抗体108D10。

[0283] 在一些实施方案中, 药物组合物包含本文所述的LAIR-1结合剂和药学上可接受的载体。在一些实施方案中, 药物组合物包含本文所述的抗LAIR-1抗体和药学上可接受的载体。在一些实施方案中, 药物组合物包含本文所述的单克隆抗LAIR-1抗体和药学上可接受的载体。在一些实施方案中, 药物组合物包含选自以下组成的组的抗体: 抗体47A1、抗体47H1、抗体57D12、抗体61H4、抗体62G10或抗体108D10或其人源化型式, 以及药学上可接受的载体。在一些实施方案中, 药物组合物包含抗体47A1、抗体47H1、抗体Hz47H1.v4、抗体57D12、抗体61H4、抗体62G10、抗体Hz62G10.v1或抗体108D10, 以及药学上可接受的载体。在一些实施方案中, 药物组合物包含抗体Hz47H1.v4和药学上可接受的载体。在一些实施方案中, 药物组合物包含抗体Hz62G10.v1和药学上可接受的载体。

[0284] 在一些实施方案中, LAIR-1结合剂是分离的。在一些实施方案中, LAIR-1结合剂是基本上纯的。

[0285] 一般说来, 抗原-抗体相互作用是非共价并且可逆的, 由氢键、疏水相互作用和、静电以及范德华力(van der Waals force)的组合形成。当描述抗原-抗体复合物的强度时, 通常使用术语亲和力和/或亲合力。抗体与其抗原的结合是可逆过程, 并且结合的亲和力通常报告为平衡解离常数(K_D)。 K_D 是抗体解离速率($k_{解离}$) (其从其抗原解离有多快)与抗体缔合速率($k_{缔合}$) (其与其抗原结合有多快)的比率。在一些实施方案中, K_D 值是通过测量特定抗体/抗原相互作用的 $k_{缔合}$ 和 $k_{解离}$ 速率并且接着使用这些值的比率计算 K_D 值来确定。 K_D 值可用于评价个别抗体/抗原相互作用的强度并且将其排列等级。抗体的 K_D 越低, 抗体对其靶标的亲和力越高。在一些实施方案中, 亲和力是在Biacore系统中使用SPR技术来测量。亲合力给出抗体-抗原复合物的总强度的量度。它取决于三个主要参数: (i) 抗体对靶标的亲和力, (ii) 抗体和抗原两者的化合价, 和(iii) 相互作用的部分的结构排列。

[0286] 在一些实施方案中, LAIR-1结合剂以1 μ M或更小、100nM或更小、40nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、1nM或更小、0.1nM或更小、50pM或更小、10pM或更小、或1pM或更小的解

离常数 (K_D) 结合 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以约 20nM 或更小的 K_D 结合 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 10nM 或更小的 K_D 结合 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 5nM 或更小的 K_D 结合 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 3nM 或更小的 K_D 结合 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 2nM 或更小的 K_D 结合 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 1nM 或更小的 K_D 结合 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 0.5nM 或更小的 K_D 结合 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 0.1nM 或更小的 K_D 结合 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 50pM 或更小的 K_D 结合 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 25pM 或更小的 K_D 结合 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 10pM 或更小的 K_D 结合 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 1pM 或更小的 K_D 结合 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 0.01nM 至 2.5nM 的 K_D 结合 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 0.1nM 至 5nM 的 K_D 结合 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 1nM 至 5nM 的 K_D 结合 LAIR-1。在一些实施方案中, 结合剂对 LAIR-1 的解离常数是使用固定在 Biacore 芯片上的 LAIR-1 蛋白和流过芯片的结合剂测定的解离常数。在一些实施方案中, 结合剂对 LAIR-1 的解离常数是使用由 Biacore 芯片上的抗人 IgG 抗体捕获的结合剂和流过芯片的可溶性 LAIR-1 测定的解离常数。

[0287] 在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 1 μ M 或更小、100nM 或更小、40nM 或更小、20nM 或更小、10nM 或更小、1nM 或更小、或 0.1nM 或更小的半最大有效浓度 (EC₅₀) 结合 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 1 μ M 或更小、100nM 或更小、40nM 或更小、20nM 或更小、10nM 或更小、1nM 或更小、或 0.1nM 或更小的 EC₅₀ 结合人 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 40nM 或更小、20nM 或更小、10nM 或更小、1nM 或更小、或 0.1nM 或更小的 EC₅₀ 结合食蟹猴 LAIR-1 和/或人 LAIR-1。在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂以 0.1nM 至约 3nM、0.1nM 至 2nM、0.1nM 至 1nM、0.5nM 至 3nM、0.5nM 至 2nM、或 0.5nM 至 1nM 的 EC₅₀ 结合 LAIR-1。

[0288] 在一些实施方案中, LAIR-1 结合剂具有至少一种或多种以下性质: (i) 结合人 LAIR-1; (ii) 结合食蟹猴 LAIR-1; (iii) 不结合小鼠 LAIR-1; (iv) 不结合人 LAIR-2; (v) 是 LAIR-1 拮抗剂; (vi) 抑制 LAIR-1 活性; (vii) 抑制表达 LAIR-1 的细胞中的 LAIR-1 信号传导; (viii) 抑制 LAIR-1 与胶原蛋白的结合; (ix) 抑制 LAIR-1 与 MARCO 的结合; (x) 抑制 LAIR-1 与 COLEC12 的结合; (xi) 抑制 LAIR-1 诱导的骨髓细胞抑制; (xii) 抑制 LAIR-1 诱导的骨髓细胞活性抑制; (xiii) 恢复骨髓细胞中的 FcR 激活; (xiv) 恢复骨髓细胞中的细胞因子和/或趋化因子产生; (xv) 抑制 LAIR-1 诱导的 NK 细胞抑制; (xvi) 抑制 LAIR-1 诱导的 NK 活性抑制; (xvii) 抑制 LAIR-1 诱导的 T 细胞活性抑制; 和/或 (xviii) 抑制 MDSC 活性。在一些实施方案中, 骨髓细胞是单核细胞。在一些实施方案中, 骨髓细胞是巨噬细胞。在一些实施方案中, 骨髓细胞是树突细胞。在一些实施方案中, 骨髓细胞是抗原呈递细胞 (APC)。

[0289] 本文所描述的 LAIR-1 结合剂可通过本领域已知的任何合适的方法来产生。此类方法在从直接蛋白质合成方法至构建编码多肽序列的 DNA 序列并且在合适宿主中表达那些序列的范围内。在一些实施方案中, DNA 序列是使用重组技术通过分离或合成编码目标野生型蛋白的 DNA 序列来构建。任选地, 可通过位点特异性诱变对序列进行诱变以提供其功能变体。在一些实施方案中, 使用寡核苷酸合成器通过化学合成来构建编码目标多肽的 DNA 序列。可基于所需多肽的氨基酸序列并选择其中将产生目标重组多肽的宿主细胞所青睐的那些密码子来设计寡核苷酸。标准方法可应用于合成编码目标分离多肽的多核苷酸序列。举

例来说,可使用完整氨基酸序列来构建反向翻译基因。另外,可合成含有编码特定分离多肽的核苷酸序列的DNA寡聚物。举例来说,可合成编码所需多肽的部分的若干小寡核苷酸并且然后使其连接。个别寡核苷酸通常含有用于互补组装的5'或3'突出端。

[0290] 一旦组装完成(通过合成、定点诱变或另一方法),编码目标特定多肽的多核苷酸序列即可插入表达载体中并且可操作地连接至适于在所需宿主中表达蛋白质的表达控制序列。可通过核苷酸测序、限制酶切作图和/或合适宿主中生物活性多肽的表达来确认正确组装。

[0291] 在一些实施方案中,使用重组表达载体来扩增和表达编码本文所述的LAIR-1结合剂的DNA。举例来说,重组表达载体可以是可复制DNA构建体,所述构建体具有编码LAIR-1结合剂(如抗LAIR-1抗体或其抗原结合片段)的多肽链的合成或cDNA源性DNA片段,所述合成或cDNA源性DNA片段可操作地连接至源自哺乳动物、微生物、病毒或昆虫基因的合适转录和/或翻译调控元件。转录单元通常包含以下的组装:(i)一种或多种在基因表达中具有调控作用的遗传元件,例如转录启动子或增强子,(ii)转录成mRNA并且翻译成蛋白质的结构或编码序列,和(iii)适当转录和翻译起始和终止序列。调控元件可包括控制转录的操纵子序列。可另外并入通常由复制起点赋予的在宿主中复制的能力和帮助识别转化体的选择基因。DNA区域在其彼此功能相关时是“可操作地连接的”。举例来说,如果信号肽(分泌性前导序列)表达为参与多肽的分泌的前体,则所述信号肽的DNA可操作地连接至所述多肽的DNA;如果启动子控制编码序列的转录,则所述启动子可操作地连接至所述编码序列;或者如果核糖体结合位点经定位以允许翻译,则所述核糖体结合位点可操作地连接至编码序列。在一些实施方案中,意图用于酵母表达系统中的结构元件包括使得宿主细胞能够细胞外分泌翻译的蛋白质的前导序列。在一些实施方案中,在其中重组蛋白在没有前导序列或转运序列时表达的情况下,多肽可包括N末端甲硫氨酸残基。这一残基随后可任选地从所表达的重组蛋白裂解以提供最终产物。

[0292] 表达控制序列和表达载体的选择通常取决于宿主的选择。可采用众多种表达宿主/载体组合。可用于真核宿主的表达载体包括例如包含来自SV40、牛乳头瘤病毒、腺病毒和巨细胞病毒的表达控制序列的载体。可用于细菌宿主的表达载体包括已知细菌质粒(如来自大肠杆菌的质粒,包括pCR1、pBR322、pMB9和它们的衍生物)和更宽宿主范围的质粒(如M13和其他丝状单链DNA噬菌体)。

[0293] 适于在适当启动子控制下表达LAIR-1结合剂或LAIR-1蛋白或其片段以用作抗原或免疫原的宿主细胞包括原核生物、酵母细胞、昆虫细胞或更高级真核细胞。原核生物包括革兰氏阴性或革兰氏阳性生物体,例如大肠杆菌或芽孢杆菌。更高级真核细胞包括如本文所述的哺乳动物起源的已建立细胞系。也可采用无细胞翻译系统。适用于细菌、真菌、酵母和哺乳动物细胞宿主的克隆载体和表达载体以及蛋白质产生(包括抗体产生)的方法是本领域中众所周知的。

[0294] 可使用多种哺乳动物培养系统来表达重组多肽。在哺乳动物细胞中表达重组蛋白可能合乎需要的原因在于,这些蛋白质通常正确折叠,经适当修饰,并且具有生物功能。合适哺乳动物宿主细胞系的实例包括但不限于COS-7(猴肾脏源性)、L-929(鼠类纤维母细胞源性)、C127(鼠类乳房肿瘤源性)、3T3(鼠类纤维母细胞源性)、CHO(中国仓鼠卵巢源性)、HeLa(人宫颈癌源性)、BHK(仓鼠肾脏纤维母细胞源性)、HEK-293(人胚胎肾脏源性)细胞系

及其变体。哺乳动物表达载体可包含非转录元件,如复制起点、连接至待表达基因的合适启动子和增强子和其他5'或3'侧接非转录序列和5'或3'非翻译序列,如必需核糖体结合位点、多腺苷酸化位点、剪接供体和受体位点以及转录终止序列。

[0295] 在昆虫细胞培养系统(例如杆状病毒)中表达重组蛋白还提供用于产生正确折叠并且具有生物功能的蛋白质的稳健方法。用于在昆虫细胞中产生异源蛋白质的杆状病毒系统是本领域技术人员众所周知的。

[0296] 由宿主细胞产生的蛋白质可根据任一合适方法纯化。标准方法包括色谱(例如离子交换色谱、亲和色谱和分级柱色谱)、离心、差异溶解度或通过任何其他标准蛋白质纯化技术。可将亲和标签如六组氨酸(His6;SEQ ID NO:153)、麦芽糖结合结构域、流感外壳序列和谷胱甘肽-S-转移酶连接至蛋白质以允许通过穿过合适的亲和柱容易地纯化。用于纯化免疫球蛋白的亲和色谱方法可包括但不限于蛋白A、蛋白G和蛋白L色谱。分离的蛋白质可使用包括但不限于以下的技术进行物理表征:蛋白溶解、尺寸排阻色谱(SEC)、质谱法(MS)、核磁共振(NMR)、等电聚焦(IEF)、高效液相色谱(HPLC)和x射线结晶学。分离的蛋白质的纯度可使用本领域技术人员已知的技术来测定,包括但不限于SDS-PAGE、SEC、毛细管凝胶电泳、IEF和毛细管等电聚焦(cIEF)。

[0297] 在一些实施方案中,首先使用市售蛋白质浓缩过滤器(例如Amicon®或Millipore Pellicon®超滤单元)来浓缩将重组蛋白分泌至培养基中的表达系统的上清液。在浓缩步骤后,可将浓缩物施加至合适的纯化基质。在一些实施方案中,采用阴离子交换树脂,例如具有侧链二乙基氨基乙基(DEAE)的基质或底物。基质可以是丙烯酰胺、琼脂糖、葡聚糖、纤维素或常用于蛋白质纯化的其他类型。在一些实施方案中,采用阳离子交换步骤。合适的阳离子交换剂包括多种包含磺丙基或羧甲基的不溶性基质。在一些实施方案中,采用羟基磷灰石介质,包括但不限于陶瓷羟基磷灰石(CHT)。在一些实施方案中,采用一个或多个采用疏水性RP-HPLC介质(例如具有侧链甲基或其他脂族基团的硅胶)的反相HPLC步骤来进一步纯化重组蛋白。在一些实施方案中,使用疏水相互作用色谱(HIC)基于重组蛋白的疏水性来分离重组蛋白。HIC是可用于纯化蛋白质、同时维持生物活性的分离技术,这是由于使用的条件和基质是在与一些其他技术相比更少变性的条件下操作的。可采用呈多种组合的一些或所有前述纯化步骤以提供均质重组蛋白。

[0298] 可通过本领域中已知的多种测定来分析本公开的LAIR-1结合剂的物理/化学性质和/或生物活性。在一些实施方案中,测试LAIR-1结合剂结合LAIR-1的能力。结合测定包括但不限于SPR(例如Biacore)、ELISA和FACS。在一些实施方案中,测试LAIR-1结合剂抑制、减少或阻断与胶原蛋白、MARCO和/或COLEC12结合的能力。另外,可评价结合剂的溶解度、稳定性、热稳定性、粘度、表达水平、表达品质和/或纯化效率。

[0299] 在一些实施方案中,基于每一个别抗体识别的表位对针对LAIR-1产生的单克隆抗体进行分组,所述过程称为“表位分仓”。通常,以成对组合方式测试抗体并且将彼此竞争的抗体一起分组至多个仓中。举例来说,在预混合分仓测定中,将第一抗体固定在表面上并且使第二抗体和抗原的预混合溶液流过固定的第一抗体。协力地,将抗原固定在表面上并且使两种抗体流过固定的抗原并竞争结合。使用这些技术,可鉴定出彼此阻断的抗体。创建每一抗体相对于另一抗体的竞争性阻断概况。阻断结果确定每一抗体所处的仓。表位分仓的高通量方法为本领域中已知的并且允许在短时间段内筛选和表征大量抗体。结合相似表位

的抗体通常共享相似的功能和/或能力。相反,结合不同表位的抗体可具有不同的功能活性。

[0300] 在一些实施方案中,表位仓包含至少一种来自以下组成的组的抗体:47A1、47H1、57D12、61H4、62G10和108D10。在一些实施方案中,表位仓包含至少抗体47A1、57D12和61H4。在一些实施方案中,表位仓包含抗体47A1、57D12和61H4。在一些实施方案中,表位仓包含至少抗体47H1、62G10和108D10。在一些实施方案中,表位仓包含抗体47H1、62G10和108D10。

[0301] 表位定位是鉴定在靶蛋白/抗原上抗体(或其他结合剂)结合的结合位点或表位的过程。本领域中已知用于定位靶蛋白上的表位的多种方法。这些方法包括(i)诱变,包括但不限于鸟枪诱变、定点诱变和丙氨酸扫描;(ii)结构域或片段扫描;(iii)肽扫描(例如Pepscan技术);(iv)展示方法,包括但不限于噬菌体展示、微生物展示和核糖体/mRNA展示;(v)涉及蛋白溶解和质谱的方法;(vi)涉及酰胺氢/氘交换的方法;和(vii)结构测定,包括但不限于x射线结晶学和NMR。

[0302] 在一些实施方案中,经纯化抗LAIR-1抗体通过包括但不限于以下的测定进行表征:N末端测序、氨基酸分析、HPLC、质谱、差示扫描荧光测定(DSF)、nanoDSF、毛细管等电聚焦(cIEF)、离子交换色谱和木瓜酶消化。

[0303] 在一些实施方案中,提供用于鉴定影响LAIR-1活性的LAIR-1结合剂的测定。在一些实施方案中,提供用于鉴定影响LAIR-1活性的抗LAIR-1抗体的测定。这些测定可包括但不限于细胞激活测定(例如细胞增殖测定)、细胞毒性T细胞(CTL)测定、NK细胞测定、混合淋巴细胞反应(MLR)测定、细胞因子/趋化因子产生测定、FcR结合测定和细胞迁移测定。“影响(Affect/affecting)LAIR-1活性”可包括例如抑制(inhibiting)、降低、阻断、拮抗、抑制(suppressing)和/或干扰LAIR-1活性。由于LAIR-1通常用作负调控剂/抑制分子,所以在一些实施方案中,抑制、降低、阻断、拮抗、抑制和/或干扰LAIR-1活性导致释放LAIR-1诱导的生物功能抑制(例如,激活信号)。如本文所述,LAIR-1在T细胞、B细胞、NK细胞和骨髓细胞上表达。骨髓细胞可包括但不限于单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和APC。LAIR-1活性或LAIR-1信号传导活性包括但不限于骨髓细胞的抑制、骨髓细胞活性的抑制、肿瘤相关骨髓细胞的抑制、NK细胞的抑制、NK细胞活性的抑制、T细胞的抑制和T细胞活性的抑制。在一些实施方案中,抑制、降低、阻断、拮抗、抑制和/或干扰LAIR-1活性导致释放LAIR-1诱导的激活信号抑制。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体抑制LAIR-1信号传导。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体抑制LAIR-1信号传导,从而逆转LAIR-1诱导的抑制效应。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体抑制LAIR-1诱导的消光信号。

[0304] 在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体破坏LAIR-1信号传导途径。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体破坏LAIR-1信号传导途径并激活骨髓细胞。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体破坏LAIR-1信号传导途径并激活APC。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体破坏LAIR-1信号传导途径并激活树突细胞。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体破坏LAIR-1信号传导途径并激活NK细胞。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体破坏LAIR-1信号传导途径并激活T细胞。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体破坏LAIR-1信号传导途径并激活CTL。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体破坏LAIR-1信号传导途径并激活肿瘤相关T细胞。

[0305] 在一些实施方案中,术语“抑制(inhibiting)”、“降低”、“阻断”、“拮抗”、“抑制

(suppressing)”和“干扰”是相对于不用LAIR-1结合剂治疗时的水平和/或活性。在一些实施方案中,术语“抑制”、“降低”、“阻断”、“拮抗”、“抑制”和“干扰”是相对于用LAIR-1结合剂治疗前的水平和/或活性。

[0306] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂抑制人LAIR-1活性。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体抑制人LAIR-1活性。在一些实施方案中,抑制人LAIR-1活性的抗LAIR-1抗体是抗体47A1。在一些实施方案中,抑制人LAIR-1活性的抗LAIR-1抗体是抗体47H1。在一些实施方案中,抑制人LAIR-1活性的抗LAIR-1抗体是抗体Hz47H1.v4。在一些实施方案中,抑制人LAIR-1活性的抗LAIR-1抗体是抗体57D12。在一些实施方案中,抑制人LAIR-1活性的抗LAIR-1抗体是抗体61H4。在一些实施方案中,抑制人LAIR-1活性的抗LAIR-1抗体是抗体62G10。在一些实施方案中,抑制人LAIR-1活性的抗LAIR-1抗体是抗体Hz62H10.v1。在一些实施方案中,抑制人LAIR-1活性的抗LAIR-1抗体是抗体108D10。

[0307] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂抑制小鼠LAIR-1活性。在一些实施方案中,抗LAIR-1抗体抑制小鼠LAIR-1活性。在一些实施方案中,抑制小鼠LAIR-1活性的抗LAIR-1抗体是抗体43H2。

[0308] 本公开还提供缀合物,所述缀合物包含本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,缀合物包含本文所述的抗LAIR-1抗体。在一些实施方案中,抗体连接至第二分子。在一些实施方案中,抗体缀合至细胞毒性剂或部分。在一些实施方案中,抗体缀合至细胞毒性剂以形成抗体-药物缀合物(ADC)。在一些实施方案中,细胞毒性剂是化学治疗剂,包括但不限于甲氨蝶呤(methotrexate)、阿霉素(adriamycin)/多柔比星(doxorubicin)、美法仑(melphalan)、丝裂霉素C(mitomycin C)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、多卡米星(duocarmycin)、柔红霉素(daunorubicin)、吡咯并苯并二氮杂卓(PBD)或其他嵌入剂。在一些实施方案中,细胞毒性剂是微管抑制剂,包括但不限于奥瑞斯他汀(auristatin)、类美登素(maytansinoid,例如DM1和DM4)和微管溶素(tubulysin)。在一些实施方案中,细胞毒性剂是细菌、真菌、植物或动物起源的酶活性毒素或其片段,包括但不限于白喉A链、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素A链、蓖麻毒素(ricin)A链、相思子素(abrin)A链、莫迪素(modeccin)A链、 α -八叠球菌、油桐(Aleurites fordii)蛋白、石竹素(dianthin)蛋白、美洲商陆(Phytolaca americana)蛋白(PAPI、PAPII和PAP-S)、苦瓜(Momordica charantia)抑制剂、泻果素(curcin)、巴豆素(crotonin)、肥皂草(Saponaire officinalis)抑制剂、白树毒蛋白(gelonin)、迈托毒素(mitogellin)、局限曲菌素(restrictocin)、酚霉素(phenomycin)、依诺霉素(enomycin)和单端孢霉烯类(tricothecene)。在一些实施方案中,抗体缀合至一种或多种小分子毒素,如卡奇霉素(calicheamicin)、类美登素、新月毒素(trichothene)和CC1065。可使用这些毒素中的任一者的衍生物,只要所述衍生物保留母体分子的细胞毒性活性即可。

[0309] 包含LAIR-1结合剂(例如,本文所述的抗LAIR-1抗体)的缀合物可使用本领域中已知的任一合适方法来制造。在一些实施方案中,缀合物是使用诸如以下的多种双官能蛋白质偶联剂来制造:3-(2-吡啶基二硫醇)丙酸N-琥珀酰亚胺酯(SPDP)、亚氨基硫烷(IT)、亚氨酸酯的双官能衍生物(如己二酰亚胺二甲酯HC1)、活性酯(如辛二酸二琥珀酰亚胺酯)、醛(如戊二醛)、双叠氮基化合物(如双(对叠氮基苯甲酰基)己二胺)、双重氮衍生物(如双-(对重氮苯甲酰基)-乙二胺)、二异氰酸酯(如甲苯2,6-二异氰酸酯)和双活性氟化合物(如1,5-

二氟-2,4-二硝基苯)。

[0310] 在一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂缀合至允许所述剂用于诊断和/或检测的可检测物质或分子。在一些实施方案中,本文所述的抗LAIR-1抗体缀合至允许所述抗体用于诊断和/或检测的可检测物质或分子。在一些实施方案中,使用经标记的抗LAIR-1抗体来监测肿瘤或肿瘤微环境中的免疫细胞。在一些实施方案中,使用经标记的抗LAIR-1抗体来监测治疗后肿瘤或肿瘤微环境中的免疫细胞。可检测物质可包括但不限于酶,如辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶和乙酰胆碱酯酶;辅基,如生物素和黄素;荧光材料,如伞形酮、荧光素、荧光素异硫氰酸酯(FITC)、罗丹明(rhodamine)、四甲基罗丹明异硫氰酸酯(TRITC)、二氯三嗪基胺荧光素、丹磺酰氯、酞菁(Cy3)和藻红素;生物发光材料,如荧光素酶;放射性材料,诸如 ^{212}Bi 、 ^{14}C 、 ^{57}Co 、 ^{51}Cr 、 ^{67}Cu 、 ^{18}F 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{153}Gd 、 ^{159}Gd 、 ^{68}Ge 、 ^3H 、 ^{166}Ho 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{121}I 、 ^{115}In 、 ^{113}In 、 ^{112}In 、 ^{111}In 、 ^{140}La 、 ^{177}Lu 、 ^{54}Mn 、 ^{99}Mo 、 ^{32}P 、 ^{103}Pd 、 ^{149}Pm 、 ^{142}Pr 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{105}Rh 、 ^{97}Ru 、 ^{35}S 、 ^{47}Sc 、 ^{75}Se 、 ^{153}Sm 、 ^{113}Sn 、 ^{117}Sn 、 ^{85}Sr 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{201}Ti 、 ^{133}Xe 、 ^{90}Y 、 ^{69}Yb 、 ^{175}Yb 、 ^{65}Zn ;正电子发射金属;和磁性金属离子。

[0311] 本文所述的抗LAIR-1抗体也可缀合至第二抗体以形成抗体异源缀合物。

[0312] 如本文所述的LAIR-1结合剂可连接至固体载体。在一些实施方案中,如本文所述的抗LAIR-1抗体连接至固体载体。此类固体载体包括但不限于玻璃、纤维素、聚丙烯酰胺、尼龙、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。在一些实施方案中,将固定的抗LAIR-1抗体用于免疫测定中。在一些实施方案中,将固定的抗LAIR-1抗体用于纯化靶抗原。

[0313] 在一些实施方案中,本文所述的抗LAIR-1抗体用于免疫测定中。免疫测定是本领域技术人员已知的并且包括但不限于ELISA、SPR(例如Biacore)、FACS和免疫组织化学(IHC)。在一些实施方案中,本文所述的抗LAIR-1抗体用于组织样品或肿瘤样品上。

[0314] IV.MARCO结合剂

[0315] 人MARCO(UniProtKB号Q9UEW3)的氨基酸(aa)序列在本文提供为SEQ ID NO:154。如本文所用,对这些蛋白质的氨基酸位置的提及是指包括信号序列的氨基酸序列的编号。

[0316] MARCO是预测分子量大约为44kDa的单次II型跨膜蛋白。如在UniProtKB内所表征,人MARCO是520个氨基酸(aa)的蛋白质,细胞质区是aa 1-43,信号-锚定跨膜结构域是aa 44-64,并且细胞外结构域是aa 65-520。在细胞外结构域内,存在胶原蛋白样结构域-aa147-419和SRCR(清道夫受体富含半胱氨酸)结构域-aa 424-519。MARCO在巨噬细胞,包括肿瘤相关巨噬细胞上表达。

[0317] 在一些实施方案中,MARCO结合剂结合MARCO或MARCO的片段。在一些实施方案中,MARCO的片段包含细胞外结构域。在一些实施方案中,MARCO的片段包含胶原蛋白样结构域。在一些实施方案中,MARCO的片段包含SRCR结构域。在一些实施方案中,人MARCO的细胞外结构域包含SEQ ID NO:154的氨基酸65-520。在一些实施方案中,人MARCO的胶原蛋白样结构域包含SEQ ID NO:154的氨基酸147-419。在一些实施方案中,人MARCO的SRCR结构域包含SEQ ID NO:154的氨基酸424-519。在一些实施方案中,人MARCO的片段包含SEQ ID NO:155的氨基酸序列。在一些实施方案中,人MARCO的片段包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列。

[0318] 应理解,MARCO的区域和/或结构域可由本领域技术人员不同地定义,因此任一MARCO结构域或区域的N末端氨基酸和C末端氨基酸可相差1个、2个、3个、4个、5个或更多个氨基酸残基。

[0319] 在一些实施方案中, MARCO结合剂是抗体。在一些实施方案中, 抗体是重组抗体。在一些实施方案中, 抗体是单克隆抗体。在一些实施方案中, 抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中, 抗体是人源化抗体。在一些实施方案中, 抗体是人抗体。在一些实施方案中, 抗体是IgG抗体。在一些实施方案中, 抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中, 抗体是IgG2抗体。在一些实施方案中, 抗体是IgG3抗体。在一些实施方案中, 抗体是IgG4抗体。在一些实施方案中, 抗体包含IgG重链。在一些实施方案中, 抗体包含IgG1重链。在一些实施方案中, 抗体包含IgG2重链。在一些实施方案中, 抗体包含IgG4重链。在一些实施方案中, 抗体包含人IgG1重链。在一些实施方案中, 抗体包含人IgG2重链。在一些实施方案中, 抗体包含人IgG4重链。在一些实施方案中, 抗体包含κ轻链。在一些实施方案中, 抗体包含κ轻链恒定区。在一些实施方案中, 抗体包含人κ轻链恒定区。在一些实施方案中, 抗体包含λ轻链。在一些实施方案中, 抗体包含λ轻链恒定区。在一些实施方案中, 抗体包含人λ轻链恒定区。

[0320] 在一些实施方案中, 基于Kabat定义, 本文所述的抗MARCO抗体包含抗体6D8、10G4或15A3的六个CDR。在一些实施方案中, 基于Chothia定义, 本文所述的抗MARCO抗体包含抗体6D8、10G4或15A3的六个CDR。在一些实施方案中, 基于AbM定义, 本文所述的抗MARCO抗体包含抗体6D8、10G4或15A3的六个CDR。在一些实施方案中, 基于IMGT定义, 本文所述的抗MARCO T抗体包含抗体6D8、10G4或15A3的六个CDR。在一些实施方案中, 基于Contact定义, 本文所述的抗MARCO抗体包含抗体6D8、10G4或15A3的六个CDR。在一些实施方案中, 基于示例性定义, 本文所述的抗MARCO抗体包含抗体6D8、10G4或15A3的六个CDR。

[0321] 在一些实施方案中, MARCO结合剂是包含本文所述的抗MARCO抗体中任一者的一个、两个、三个、四个、五个和/或六个CDR的抗MARCO抗体。在一些实施方案中, 抗MARCO抗体包含(i)含有一个、两个和/或三个来自表8的重链可变区CDR的重链可变区, 和/或(ii)含有一个、两个和/或三个来自表8的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中, 抗MARCO抗体包含(i)含有一个、两个和/或三个来自表9的重链可变区CDR的重链可变区, 和/或(ii)含有一个、两个和/或三个来自表9的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中, 抗MARCO抗体包含(i)含有一个、两个和/或三个来自表10的重链可变区CDR的重链可变区, 和/或(ii)含有一个、两个和/或三个来自表10的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中, 抗MARCO抗体包含(i)含有三个来自表8的重链可变区CDR的重链可变区, 和(ii)含有三个来自表8的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中, 抗MARCO抗体包含(i)含有三个来自表9的重链可变区CDR的重链可变区, 和(ii)含有三个来自表9的轻链可变区CDR的轻链可变区。在一些实施方案中, 抗MARCO抗体包含(i)含有三个来自表10的重链可变区CDR的重链可变区, 和(ii)含有三个来自表10的轻链可变区CDR的轻链可变区。

[0322]

表 8: 抗 MARCO 抗体 6D8 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
VH CDR1	GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178)	GFSLTNY (SEQ ID NO:184)	GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178)	NYAIS (SEQ ID NO:187)	TNYAIS (SEQ ID NO:188)
VH CDR2	VIWTGGGTNYS TLKS (SEQ ID NO:179)	WTGG (SEQ ID NO:185)	VIWTGGGTN (SEQ ID NO:186)	VIWTGGGTNYS TLKS (SEQ ID NO:179)	WLGVIWTGGGTN (SEQ ID NO:189)
VH CDR3	NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)	NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)	NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)	NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)	ARNSGDWYFD (SEQ ID NO:190)
VL CDR1	KSSQSLLYSSNQK NYLA (SEQ ID NO:181)	KSSQSLLYSSNQ KNYLA (SEQ ID NO:181)	KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181)	KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181)	LYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:191)
VL CDR2	WASTRES (SEQ ID NO:182)	WASTRES (SEQ ID NO:182)	WASTRES (SEQ ID NO:182)	WASTRES (SEQ ID NO:182)	LLIYWASTRE (SEQ ID NO:192)
VL CDR3	QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)	QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)	QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)	QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)	QQYYDYPPT (SEQ ID NO:193)
6D8 重链可变区(SEQ ID NO:160)					
QVQLKESGPGLVAPSQSLIACTVSGFSLTNYAISWVRQPPGKGLEWLGVIWTGGGTNYN					
STLKSRLSISKDNSKQVFLKMNSLQTDITARYNCARNSGDWYFDVWGPGTTTVSS					
6D8 轻链可变区(SEQ ID NO:161)					
DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNYLA WYQQKPGQSPHLLIYWASTR					
ESGVDPDRFIGSGTDFTLTISVKAEDLAVYCYQQYDYPPTFGSGTKLEIK					

表 9: 抗 MARCO 抗体 10G4 序列

[0323]

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
VH CDR1	GFSLSSYPIS (SEQ ID NO:194)	GFSLSSY (SEQ ID NO:200)	GFSLSSYPIS (SEQ ID NO:194)	SYPIS (SEQ ID NO:202)	SSYPIS (SEQ ID NO:203)
VH CDR2	IIWTGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO:195)	WTGGG (SEQ ID NO:185)	IIWTGGGTN (SEQ ID NO:201)	IIWTGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO:195)	WLGIHWTGGGTN (SEQ ID NO:204)
VH CDR3	QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196)	QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196)	QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196)	QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196)	ASQNWDVNSALD (SEQ ID NO:205)
VL CDR1	RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197)	RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197)	RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197)	RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197)	YSNLAWY (SEQ ID NO:206)
VL CDR2	TATNLAD (SEQ ID NO:198)	TATNLAD (SEQ ID NO:198)	TATNLAD (SEQ ID NO:198)	TATNLAD (SEQ ID NO:198)	LLVYTATNLA (SEQ ID NO:207)
VL CDR3	QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199)	QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199)	QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199)	QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199)	QHFWNAPW (SEQ ID NO:208)
10G4 重链可变区(SEQ ID NO:162)					
QVQLKESGPGLVAPQSLSITCTVSGFSLSSYPISWVRQPPGKGLEWLGIIWTGGGTNYN					
SALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDTTARYYCASNWDVNSALDYWGQGTSVTVSS					
10G4 轻链可变区(SEQ ID NO:163)					
DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYSNLAWYQQKQKSPQLLVYTATNLADGVPS					
RFSGSGSGTQYSLRINRLQSEDFGNYYCQHFWNAPWTFGGGKLEIK					

表 10: 抗 MARCO 抗体 15A3 序列

	示例性	Chothia	AbM	Kabat	Contact
VH CDR1	GYSFTDYNMY (SEQ ID NO:209)	GYSFTDY (SEQ ID NO:215)	GYSFTDYNMY (SEQ ID NO:209)	DYNMY (SEQ ID NO:218)	TDYNMY (SEQ ID NO:219)
VH CDR2	YIDPYNGGTSYN QKFKG	DPYNGG (SEQ ID NO:216)	YIDPYNGGTS (SEQ ID NO:217)	YIDPYNGGTSYNQKF KG	WIGYIDPYNGGTS (SEQ ID NO:220)

[0324]

	(SEQ ID NO:210)	LRSPYDYDRGDY VMDY (SEQ ID NO:211)	LRSPYDYDRGDYVM DY (SEQ ID NO:211)	(SEQ ID NO:210)	LRSPYDYDRGDYVM DY (SEQ ID NO:211)	ARLRSPYDYDRGDY VMD (SEQ ID NO:221)
VH CDR3						
VL CDR1	RASKSVSTSGYT YMH (SEQ ID NO:212)	RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212)	RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212)	RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212)	RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212)	STSGYTYMHWY (SEQ ID NO:222)
VL CDR2	LASNLES (SEQ ID NO:213)	LASNLES (SEQ ID NO:213)	LASNLES (SEQ ID NO:213)	LASNLES (SEQ ID NO:213)	LASNLES (SEQ ID NO:213)	LLIYLASNLE (SEQ ID NO:223)
VL CDR3	QHSRELPLT (SEQ ID NO:214)	QHSRELPLT (SEQ ID NO:214)	QHSRELPLT (SEQ ID NO:214)	QHSRELPLT (SEQ ID NO:214)	QHSRELPLT (SEQ ID NO:214)	QHSRELPL (SEQ ID NO:224)
15A3 重链可变区 (SEQ ID NO:164)						
EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYSTFDYNNMYWVKQSHGKSLEWIGYIDPYNGGTSY NQKFKGKATLTVDKSSSTAFMHLNSLTSEDSAVYYCARLRSPYDYDRGDYVMDYWGQGTSTVSS						
15A3 轻链可变区 (SEQ ID NO:165)						
DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYTYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLES GVPARFSGSGGTDFTLNIHPVEEEDAAITYYCQHSRELPLTFGAGTKLELK						

[0325] 在一些实施方案中, MARCO结合剂包含来自抗体6D8、其人源化型式或其变体的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3和/或轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中, MARCO

结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自抗体6D8的重链可变区CDR1、重链可变区CDR2和重链可变区CDR3。在其他实施方案中,MARCO结合剂包含轻链可变区,所述轻链可变区包含来自抗体6D8的轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含重链可变区CDR1、重链可变区CDR2、重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3,所述CDR来自抗体6D8。

[0326] 在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)包含氨基酸序列GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列VIWTGGGTNYNSTLKS (SEQ ID NO:179)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列WASTRES (SEQ ID NO:182)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)的轻链可变区CDR3;(b)包含氨基酸序列GFSLTNY (SEQ ID NO:184)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列WTGGG (SEQ ID NO:185)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列WASTRES (SEQ ID NO:182)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)的轻链可变区CDR3;(c)包含氨基酸序列GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列VIWTGGGTN (SEQ ID NO:186)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列WASTRES (SEQ ID NO:182)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)的轻链可变区CDR3;或(e)包含氨基酸序列TNYAIS (SEQ ID NO:188)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列WLGVIWTGGGTN (SEQ ID NO:189)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列ARNSGDWYFD (SEQ ID NO:190)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列LYSSNQKNYLAWY (SEQ ID NO:191)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列LLIYWASTRE (SEQ ID NO:192)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QQYYDYPP (SEQ ID NO:193)的轻链可变区CDR3。

[0327] 在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列VIWTGGGTNYNSTLKS (SEQ ID NO:179)的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列WASTRES (SEQ ID NO:182)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)的轻链可变区CDR3;(b)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFSLTNY (SEQ ID NO:184)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列WTGGG (SEQ ID NO:185)的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含

有氨基酸序列KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列WASTRES (SEQ ID NO:182)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)的轻链可变区CDR3; (c)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列VIWTGGGTN (SEQ ID NO:186)的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列WASTRES (SEQ ID NO:182)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)的轻链可变区CDR3; (d)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列NYAIS (SEQ ID NO:187)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列VIWTGGGTNYNSTLKS (SEQ ID NO:179)的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列WASTRES (SEQ ID NO:182)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)的轻链可变区CDR3;或(e)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列TNYAIS (SEQ ID NO:188)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列WLGVIWTGGGTN (SEQ ID NO:189)的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列ARNSGDWYFD (SEQ ID NO:190)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LYSSNQKNYLAWY (SEQ ID NO:191)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列LLIYWASTRE (SEQ ID NO:192)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYYDYPP (SEQ ID NO:193)的轻链可变区CDR3。

[0328] 在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列VIWTGGGTNYNSTLKS (SEQ ID NO:179)的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)的重链可变区CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列WASTRES (SEQ ID NO:182)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列VIWTGGGTNYNSTLKS (SEQ ID NO:179)的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)的重链可变区CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列WASTRES (SEQ ID NO:182)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列VIWTGGGTNYNSTLKS (SEQ ID NO:179)的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列WASTRES (SEQ ID NO:182)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)的轻链可变区CDR3。

[0329] 在一些实施方案中,MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:160的氨基酸序列具有至少

80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含含有SEQ ID NO:160的氨基酸序列的重链可变区。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:161的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含含有SEQ ID NO:161的氨基酸序列的轻链可变区。

[0330] 在一些实施方案中,MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:160的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:161的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:160的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:161的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:160的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:161的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含含有SEQ ID NO:160的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:161的氨基酸序列的轻链可变区。

[0331] 在一些实施方案中,MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:167的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链和与SEQ ID NO:169的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:167的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的重链和与SEQ ID NO:169的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的轻链。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:167的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的重链和与SEQ ID NO:169的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的轻链。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含含有SEQ ID NO:167的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:169的氨基酸序列的轻链可变区。

[0332] 在一些实施方案中,MARCO结合剂是抗体6D8。在一些实施方案中,MARCO结合剂是抗体6D8的人源化型式。在一些实施方案中,MARCO结合剂是抗体6D8的变体或人源化抗体6D8的变体。

[0333] 在一些实施方案中,MARCO结合剂包含来自抗体10G4、其人源化型式或其变体的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3和/或轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自抗体10G4的重链可变区CDR1、重链可变区CDR2和重链可变区CDR3。在其他实施方案中,MARCO结合剂包含轻链可变区,所述轻链可变区包含来自抗体10G4的轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含重链可变区CDR1、重链可变区CDR2、重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3,所述CDR来自抗体10G4。

[0334] 在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)包含氨基酸序列GFSLSSYPIS (SEQ ID NO:194)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列IIWTGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO:195)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列TATNLAD (SEQ ID NO:198)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199)的轻链可变区CDR3;(b)包含氨基酸序列GFSLSSY (SEQ ID NO:200)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列

WTGGG (SEQ ID NO:185) 的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196) 的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197) 的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列TATNLAD (SEQ ID NO:198) 的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199) 的轻链可变区CDR3; (c) 包含氨基酸序列GFSLSYPIS (SEQ ID NO:194) 的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列IIWTGGGTN (SEQ ID NO:201) 的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196) 的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197) 的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列TATNLAD (SEQ ID NO:198) 的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199) 的轻链可变区CDR3; (d) 包含氨基酸序列SYPIS (SEQ ID NO:202) 的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列IIWTGGGTNYSALKS (SEQ ID NO:195) 的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196) 的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197) 的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列TATNLAD (SEQ ID NO:198) 的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199) 的轻链可变区CDR3; 或 (e) 包含氨基酸序列SSYPIS (SEQ ID NO:203) 的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列WLGIIWTGGGTN (SEQ ID NO:204) 的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列ASQNWDVNSALD (SEQ ID NO:205) 的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列YSNLAWY (SEQ ID NO:206) 的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列LLVYTATNLA (SEQ ID NO:207) 的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QHFWNAPW (SEQ ID NO:208) 的轻链可变区CDR3。

[0335] 在一些实施方案中, MARCO结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFSLSYPIS (SEQ ID NO:194) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列IIWTGGGTNYSALKS (SEQ ID NO:195) 的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列TATNLAD (SEQ ID NO:198) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199) 的轻链可变区CDR3; (b) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFSLSY (SEQ ID NO:200) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列WTGGG (SEQ ID NO:185) 的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列TATNLAD (SEQ ID NO:198) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199) 的轻链可变区CDR3; (c) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFSLSYPIS (SEQ ID NO:194) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列IIWTGGGTN (SEQ ID NO:201) 的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列TATNLAD (SEQ ID NO:198) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199) 的轻链可变区CDR3; (d) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列SYPIS (SEQ ID NO:202) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列IIWTGGGTNYSALKS (SEQ ID NO:195) 的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列TATNLAD (SEQ ID NO:198) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199) 的轻链可变区CDR3; 或 (e) 重链可变区, 所述重链可变

区包含含有氨基酸序列SSYPIS (SEQ ID NO:203) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列WLGIWTGGGTN (SEQ ID NO:204) 的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列ASQNWDVNSALD (SEQ ID NO:205) 的重链可变区CDR3, 和轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列YSNLAWY (SEQ ID NO:206) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列LLVYTATNLA (SEQ ID NO:207) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWNAPW (SEQ ID NO:208) 的轻链可变区CDR3。

[0336] 在一些实施方案中, MARCO结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFSLSSYPIS (SEQ ID NO:194) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列IIWTGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO:195) 的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196) 的重链可变区CDR3; 和/或 (b) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列TATNLAD (SEQ ID NO:198) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199) 的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFSLSSYPIS (SEQ ID NO:194) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列IIWTGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO:195) 的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196) 的重链可变区CDR3。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列TATNLAD (SEQ ID NO:198) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199) 的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFSLSSYPIS (SEQ ID NO:194) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列IIWTGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO:195) 的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196) 的重链可变区CDR3; 和 (b) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列TATNLAD (SEQ ID NO:198) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199) 的轻链可变区CDR3。

[0337] 在一些实施方案中, MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:162的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含含有SEQ ID NO:162的氨基酸序列的重链可变区。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:163的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含含有SEQ ID NO:163的氨基酸序列的轻链可变区。

[0338] 在一些实施方案中, MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:162的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:163的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:162的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:163的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:162的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:163的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含含有SEQ ID NO:162的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:163的氨基酸序列的轻链可变区。

[0339] 在一些实施方案中, MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:171的氨基酸序列具有至少

80%序列同一性的重链和与SEQ ID NO:173的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:171的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的重链和与SEQ ID NO:173的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的轻链。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:171的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的重链和与SEQ ID NO:173的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的轻链。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含含有SEQ ID NO:171的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:173的氨基酸序列的轻链可变区。

[0340] 在一些实施方案中,MARCO结合剂是抗体10G4。在一些实施方案中,MARCO结合剂是抗体10G4的人源化型式。在一些实施方案中,MARCO结合剂是抗体10G4的变体或人源化抗体10G4的变体。

[0341] 在一些实施方案中,MARCO结合剂包含来自抗体15A3、其人源化型式或其变体的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3和/或轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含来自抗体15A3的重链可变区CDR1、重链可变区CDR2和重链可变区CDR3。在其他实施方案中,MARCO结合剂包含轻链可变区,所述轻链可变区包含来自抗体15A3的轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含重链可变区CDR1、重链可变区CDR2、重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链可变区CDR1、轻链可变区CDR2和轻链可变区CDR3,所述CDR来自抗体15A3。

[0342] 在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)包含氨基酸序列GYSFTDYNMY (SEQ ID NO:209)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列YIDPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO:210)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列LASNLES (SEQ ID NO:213)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QHSRELPLT (SEQ ID NO:214)的轻链可变区CDR3;(b)包含氨基酸序列GYSFTDY (SEQ ID NO:215)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列DPYNGG (SEQ ID NO:216)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列LASNLES (SEQ ID NO:213)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QHSRELPLT (SEQ ID NO:214)的轻链可变区CDR3;(c)包含氨基酸序列GYSFTDYNMY (SEQ ID NO:209)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列YIDPYNGGTS (SEQ ID NO:217)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列LASNLES (SEQ ID NO:213)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QHSRELPLT (SEQ ID NO:214)的轻链可变区CDR3;(d)包含氨基酸序列DYNMY (SEQ ID NO:218)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列YIDPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO:210)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列LASNLES (SEQ ID NO:213)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QHSRELPLT (SEQ ID NO:214)的轻链可变区CDR3;或(e)包含氨基酸序列TDYNMY (SEQ ID NO:219)的重链可变区CDR1、包含氨基酸序列WIGYIDPYNGGTS (SEQ ID NO:220)的重链可变区CDR2、包含氨基酸序列ARLRSPYDYDRGDYVMD

(SEQ ID NO:221)的重链可变区CDR3、包含氨基酸序列STSGYTYMHWY(SEQ ID NO:222)的轻链可变区CDR1、包含氨基酸序列LLIYLASNLE(SEQ ID NO:223)的轻链可变区CDR2和包含氨基酸序列QHSRELPL(SEQ ID NO:224)的轻链可变区CDR3。

[0343] 在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYSFTDYNMY(SEQ ID NO:209)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列YIDPYNGGTSYNQKFKG(SEQ ID NO:210)的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列LRSPYDYDRGDYVMDY(SEQ ID NO:211)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASKSVSTSGYTYMH(SEQ ID NO:212)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列LASNLES(SEQ ID NO:213)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHSRELPLT(SEQ ID NO:214)的轻链可变区CDR3;(b)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYSFTDY(SEQ ID NO:215)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列DPYNGG(SEQ ID NO:216)的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列LRSPYDYDRGDYVMDY(SEQ ID NO:211)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASKSVSTSGYTYMH(SEQ ID NO:212)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列LASNLES(SEQ ID NO:213)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHSRELPLT(SEQ ID NO:214)的轻链可变区CDR3;(c)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYSFTDYNMY(SEQ ID NO:209)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列YIDPYNGGTS(SEQ ID NO:217)的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列LRSPYDYDRGDYVMDY(SEQ ID NO:211)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASKSVSTSGYTYMH(SEQ ID NO:212)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列LASNLES(SEQ ID NO:213)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHSRELPLT(SEQ ID NO:214)的轻链可变区CDR3;(d)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列DYNMY(SEQ ID NO:218)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列YIDPYNGGTSYNQKFKG(SEQ ID NO:210)的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列LRSPYDYDRGDYVMDY(SEQ ID NO:211)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASKSVSTSGYTYMH(SEQ ID NO:212)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列LASNLES(SEQ ID NO:213)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHSRELPLT(SEQ ID NO:214)的轻链可变区CDR3;或(e)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列TDYNMY(SEQ ID NO:219)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列WIGYIDPYNGGTS(SEQ ID NO:220)的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列ARLRSPYDYDRGDYVMD(SEQ ID NO:221)的重链可变区CDR3,和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列STSGYTYMHWY(SEQ ID NO:222)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列LLIYLASNLE(SEQ ID NO:223)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHSRELPL(SEQ ID NO:224)的轻链可变区CDR3。

[0344] 在一些实施方案中,MARCO结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYSFTDYNMY(SEQ ID NO:209)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列YIDPYNGGTSYNQKFKG(SEQ ID NO:210)的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列LRSPYDYDRGDYVMDY(SEQ ID NO:211)的重链可变区CDR3;和/或(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASKSVSTSGYTYMH(SEQ ID NO:212)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列LASNLES(SEQ ID NO:213)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHSRELPLT(SEQ ID NO:214)的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中,MARCO结合剂包含重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYSFTDYNMY(SEQ ID NO:209)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序

列YIDPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO:210) 的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211) 的重链可变区CDR3。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列LASNLES (SEQ ID NO:213) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHSRELPLT (SEQ ID NO:214) 的轻链可变区CDR3。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含: (a) 重链可变区, 所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYSFTDYNMY (SEQ ID NO:209) 的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列YIDPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO:210) 的重链可变区CDR2、含有氨基酸序列LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211) 的重链可变区CDR3; 和(b) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212) 的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列LASNLES (SEQ ID NO:213) 的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHSRELPLT (SEQ ID NO:214) 的轻链可变区CDR3。

[0345] 在一些实施方案中, MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:164的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的重链可变区。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含含有SEQ ID NO:164的氨基酸序列的重链可变区。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:165的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含含有SEQ ID NO:165的氨基酸序列的轻链可变区。

[0346] 在一些实施方案中, MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:164的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:165的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:164的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:165的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:164的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:165的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含含有SEQ ID NO:164的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:165的氨基酸序列的轻链可变区。

[0347] 在一些实施方案中, MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:175的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的重链和与SEQ ID NO:177的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的轻链。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:175的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的重链和与SEQ ID NO:177的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的轻链。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含与SEQ ID NO:175的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的重链和与SEQ ID NO:177的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的轻链。在一些实施方案中, MARCO结合剂包含含有SEQ ID NO:175的氨基酸序列的重链可变区和含有SEQ ID NO:177的氨基酸序列的轻链可变区。

[0348] 在一些实施方案中, MARCO结合剂是抗体15A3。在一些实施方案中, MARCO结合剂是抗体15A3的人源化型式。在一些实施方案中, MARCO结合剂是抗体15A3的变体或人源化抗体15A3的变体。

[0349] 在一些实施方案中, 本文所述的MARCO结合剂包含可检测部分。可检测部分, 也称为可检测标记或可检测标签, 是本领域技术人员已知的。在一些实施方案中, 可检测部分是

荧光标记、生物发光标记、化学发光标记、酶、小分子、放射性同位素或胶体金。在一些实施方案中,可检测部分是荧光标记。

[0350] 在一些实施方案中,本文所述的MARCO结合剂在用于检测生物样品中的MARCO的方法中使用。在一些实施方案中,一种检测生物样品中的MARCO的方法包括:(a)使所述生物样品与本文所述的MARCO结合剂接触;以及(b)检测所述结合剂与样品中的MARCO之间的结合。在一些实施方案中,所述方法包括使用流式细胞术、免疫组织化学(IHC)、蛋白质印迹分析、ELISA或质谱法。在一些实施方案中,样品是新鲜样品、冷冻样品或福尔马林固定的石蜡包埋的样品。在一些实施方案中,样品是组织样品、组织活检物、细胞团块、血液样品或胸膜渗出液。

[0351] V. 多核苷酸、载体和细胞

[0352] 在一些实施方案中,本公开涵盖多核苷酸,所述多核苷酸包含编码本文所述的多肽(例如LAIR-1结合剂或MARCO结合剂)的多核苷酸。在一些实施方案中,本公开涵盖一种或多种多核苷酸,所述一种或多种多核苷酸编码本文所述的结合剂(例如LAIR-1结合剂或MARCO结合剂)。术语“编码多肽的多核苷酸”涵盖仅包括多肽的编码序列的多核苷酸以及包括其他编码和/或非编码序列的多核苷酸。本公开的多核苷酸可呈RNA形式或呈DNA形式。DNA包括cDNA、基因组DNA和合成DNA;并且可为双链或单链,并且如果为单链,则可为编码链或非编码(反义)链。

[0353] 在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本文所述的LAIR-1结合剂的重链可变区和/或轻链可变区的多核苷酸。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本文所述的LAIR-1结合剂的重链可变区的多核苷酸。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本文所述的LAIR-1结合剂的轻链可变区的多核苷酸。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本文所述的LAIR-1结合剂的重链可变区的多核苷酸和编码LAIR-1结合剂的轻链可变区的多核苷酸。

[0354] 在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本文所述的LAIR-1结合剂的重链和/或轻链的多核苷酸。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本文所述的LAIR-1结合剂的重链的多核苷酸。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本文所述的LAIR-1结合剂的轻链的多核苷酸。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本文所述的LAIR-1结合剂的重链的多核苷酸和编码LAIR-1结合剂的轻链的多核苷酸。

[0355] 在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本文所述的MARCO结合剂的重链可变区和/或轻链可变区的多核苷酸。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本文所述的MARCO结合剂的重链可变区的多核苷酸。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本文所述的MARCO结合剂的轻链可变区的多核苷酸。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本文所述的MARCO结合剂的重链可变区的多核苷酸和编码MARCO结合剂的轻链可变区的多核苷酸。

[0356] 在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本文所述的MARCO结合剂的重链和/或轻链的多核苷酸。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本文所述的MARCO结合剂的重链的多核苷酸。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本文所述的MARCO结合剂的轻链的多核苷酸。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本文所述的MARCO结合剂的重链的多核苷酸和编码MARCO结合剂的轻链的多核苷酸。

[0357] 在一些实施方案中,多核苷酸包含编码多肽的多核苷酸,所述多肽包含选自以下组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:115-140。

[0358] 在一些实施方案中,多核苷酸包含编码多肽的多核苷酸,所述多肽包含一个以上的选自由以下组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:115-132。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i) 包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列的多肽和(ii) 包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i) 包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列的多肽和(ii) 包含SEQ ID NO:118的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i) 包含SEQ ID NO:119的氨基酸序列的多肽和(ii) 包含SEQ ID NO:120的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i) 包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列的多肽和(ii) 包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i) 包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列的多肽和(ii) 包含SEQ ID NO:124的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i) 包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列的多肽和(ii) 包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i) 包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列的多肽和(ii) 包含SEQ ID NO:128的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i) 包含SEQ ID NO:129的氨基酸序列的多肽和(ii) 包含SEQ ID NO:130的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i) 包含SEQ ID NO:131的氨基酸序列的多肽和(ii) 包含SEQ ID NO:132的氨基酸序列的多肽。

[0359] 在一些实施方案中,多核苷酸包含编码多肽的多核苷酸,所述多肽包含一个以上的选自由以下组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:133-140。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i) 包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列的多肽和(ii) 包含SEQ ID NO:135的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i) 包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列的多肽和(ii) 包含SEQ ID NO:136的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i) 包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列的多肽和(ii) 包含SEQ ID NO:139的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i) 包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列的多肽和(ii) 包含SEQ ID NO:140的氨基酸序列的多肽。

[0360] 在一些实施方案中,多核苷酸包含编码多肽的多核苷酸,所述多肽包含选自由以下组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:160-177。

[0361] 在一些实施方案中,多核苷酸包含编码多肽的多核苷酸,所述多肽包含一个以上的选自由以下组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:160-165。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i) 包含SEQ ID NO:160的氨基酸序列的多肽和(ii) 包含SEQ ID NO:161的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i) 包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的多肽和(ii) 包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i) 包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列的多肽和(ii) 包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的多肽。

[0362] 在一些实施方案中,多核苷酸包含编码多肽的多核苷酸,所述多肽包含一个以上的选自由以下组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:166-177。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i) 包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的多肽和(ii) 包含

SEQ ID NO:168的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i)包含SEQ ID NO:167的氨基酸序列的多肽和(ii)包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i)包含SEQ ID NO:170的氨基酸序列的多肽和(ii)包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i)包含SEQ ID NO:171的氨基酸序列的多肽和(ii)包含SEQ ID NO:173的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i)包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的多肽和(ii)包含SEQ ID NO:176的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多核苷酸包含编码以下多肽的多核苷酸:(i)包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的多肽和(ii)包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列的多肽。

[0363] 本公开还提供本文所述的多核苷酸的变体,其中所述变体编码例如多肽的片段、类似物和/或衍生物。在一些实施方案中,本公开提供多核苷酸,所述多核苷酸包含具有与编码本文所述的多肽的多核苷酸至少80%同一、至少85%同一、至少90%同一、至少95%同一并且在一些实施方案中至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一的核苷酸序列的多核苷酸。

[0364] 在一些实施方案中,多核苷酸包含具有与编码选自以下组成的组的氨基酸序列的多核苷酸至少80%同一、至少85%同一、至少90%同一、至少95%同一并且在一些实施方案中至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一的核苷酸序列的多核苷酸:SEQ ID NO:115-140。还提供多核苷酸,所述多核苷酸包含与编码选自以下组成的组的氨基酸序列的多核苷酸杂交的多核苷酸:SEQ ID NO:115-140。在一些实施方案中,杂交是在如本领域技术人员已知的高严格度条件下进行。

[0365] 在一些实施方案中,多核苷酸包含具有与编码选自以下组成的组的氨基酸序列的多核苷酸至少80%同一、至少85%同一、至少90%同一、至少95%同一并且在一些实施方案中至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一的核苷酸序列的多核苷酸:SEQ ID NO:160-177。还提供多核苷酸,所述多核苷酸包含与编码选自以下组成的组的氨基酸序列的多核苷酸杂交的多核苷酸:SEQ ID NO:160-177。在一些实施方案中,杂交是在如本领域技术人员已知的高严格度条件下进行。

[0366] 如本文所用,短语“具有与多核苷酸序列至少95%同一的核苷酸序列的多核苷酸”意图指所述多核苷酸的核苷酸序列与参考序列同一,除了所述多核苷酸序列可包括参考核苷酸序列的每100个核苷酸至多5个点突变。换句话说,为获得具有与参考核苷酸序列至少95%同一的核苷酸序列的多核苷酸,参考序列中至多5%的核苷酸可缺失或被另一核苷酸取代,或可将参考序列中至多5%的总核苷酸的数目的核苷酸插入参考序列中。本领域技术人员应理解,将对其他“同一%”陈述(例如90%同一或85%同一)进行适当计算。参考序列的突变可发生在参考核苷酸序列的5'或3'末端位置或那些末端位置之间的任何处,单独地散布于参考序列中的核苷酸之间或参考序列内的一个或多个相邻组中。

[0367] 多核苷酸变体可含有编码区、非编码区或两者的变化。在一些实施方案中,多核苷酸变体含有产生沉默取代、添加或缺失但不改变所编码多肽的性质或活性的变化。在一些实施方案中,多核苷酸变体包含不引起多肽的氨基酸序列变化的沉默取代(由于遗传密码的简并性)。在一些实施方案中,多核苷酸变体包含一个或多个突变的密码子,所述一个或

多个突变的密码子包含一个或多个(例如1个、2个或3个)密码子取代,所述取代改变由所述密码子编码的氨基酸。将一个或多个取代引入密码子的方法为本领域中已知的,包括但不限于PCR诱变和定点诱变。可出于多种原因产生多核苷酸变体,例如为优化特定宿主的密码子表达(例如使人mRNA的密码子变成细菌宿主如大肠杆菌所偏好的那些密码子)。在一些实施方案中,多核苷酸变体包含序列的非编码区或编码区中的至少一个沉默突变。

[0368] 在一些实施方案中,产生多核苷酸变体以调节或改变所编码多肽的表达(或表达水平)。在一些实施方案中,产生多核苷酸变体以增加所编码多肽的表达。在一些实施方案中,产生多核苷酸变体以减少所编码多肽的表达。在一些实施方案中,与亲本多核苷酸序列相比,多核苷酸变体具有增加的所编码多肽的表达。在一些实施方案中,与亲本多核苷酸序列相比,多核苷酸变体具有减少的所编码多肽的表达。

[0369] 在一些实施方案中,多核苷酸包含在同一阅读框中融合至多核苷酸的多肽的编码序列,所述多核苷酸帮助从宿主细胞表达和分泌多肽。在一些实施方案中,帮助表达和分泌的多核苷酸是用作控制多肽转运的分泌序列的前导序列。在一些实施方案中,多肽具有由宿主细胞裂解以形成多肽的“成熟”形式的前导序列。

[0370] 在一些实施方案中,多核苷酸包含在同一阅读框中融合至标志物或标签序列的多肽的编码序列。举例来说,在一些实施方案中,标志物序列是允许融合至标志物的多肽的有效纯化的六组氨酸标签(HIS标签;SEQ ID NO:153)。在一些实施方案中,在使用哺乳动物宿主时,标志物序列是源自流感血凝素蛋白的血凝素(HA)标签。在一些实施方案中,标志物序列是FLAGTM标签。在一些实施方案中,标志物可与其他标志物或标签结合使用。

[0371] 在一些实施方案中,多核苷酸是分离的。在一些实施方案中,多核苷酸是大体上纯的。

[0372] 还提供包含本文描述的任何多核苷酸的载体。在一些实施方案中,载体包含编码本文所述的LAIR-1结合剂的多核苷酸。在一些实施方案中,载体包含编码作为本文所述的LAIR-1结合剂的一部分的多肽的多核苷酸。在一些实施方案中,载体包含编码本文所述的抗LAIR-1抗体的多核苷酸。在一些实施方案中,载体包含编码本文所述的重链可变区的多核苷酸。在一些实施方案中,载体包含编码本文所述的轻链可变区的多核苷酸。在一些实施方案中,载体包含编码重链可变区的第一多核苷酸和编码轻链可变区的第二多核苷酸。在一些实施方案中,载体包含编码本文所述的抗LAIR抗体的重链的多核苷酸。在一些实施方案中,载体包含编码本文所述的抗LAIR抗体的轻链的多核苷酸。在一些实施方案中,载体包含编码本文所述的抗LAIR抗体的重链的多核苷酸和编码所述抗体的轻链的多核苷酸。

[0373] 在一些实施方案中,载体包含编码本文所述的MARCO结合剂的多核苷酸。在一些实施方案中,载体包含编码作为本文所述的MARCO结合剂的一部分的多肽的多核苷酸。在一些实施方案中,载体包含编码本文所述的抗MARCO抗体的多核苷酸。在一些实施方案中,载体包含编码本文所述的重链可变区的多核苷酸。在一些实施方案中,载体包含编码本文所述的轻链可变区的多核苷酸。在一些实施方案中,载体包含编码本文所述的重链可变区的第一多核苷酸和编码本文所述的轻链可变区的第二多核苷酸。在一些实施方案中,载体包含编码本文所述的抗MARCO抗体的重链的多核苷酸。在一些实施方案中,载体包含编码本文所述的抗MARCO抗体的轻链的多核苷酸。在一些实施方案中,载体包含编码本文所述的抗MARCO抗体的重链的多核苷酸和编码所述抗体的轻链的多核苷酸。

[0374] 提供了包含本文所述的任何多核苷酸的细胞。在一些实施方案中,细胞包含一种或多种编码本文所述的LAIR-1结合剂的多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含一种或多种编码作为本文所述的LAIR-1结合剂的一部分的多肽的多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含一种或多种编码本文所述的抗LAIR-1抗体的多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的重链可变区的多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的轻链可变区的多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的重链可变区的第一多核苷酸和编码本文所述的轻链可变区的第二多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的重链可变区和轻链可变区的单一多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的抗LAIR抗体的重链的多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的抗LAIR抗体的轻链的多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的抗LAIR抗体的重链的第一多核苷酸和编码所述抗体的轻链的第二多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的抗LAIR抗体的重链和轻链的单一多核苷酸。

[0375] 在一些实施方案中,细胞包含一种或多种编码本文所述的MARCO结合剂的多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含一种或多种编码作为本文所述的MARCO结合剂的一部分的多肽的多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含一种或多种编码本文所述的抗MARCO抗体的多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的重链可变区的多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的轻链可变区的多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的重链可变区的第一多核苷酸和编码本文所述的轻链可变区的第二多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的重链可变区和轻链可变区的单一多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的抗MARCO抗体的重链的多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的抗MARCO抗体的轻链的多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的抗MARCO抗体的重链的第一多核苷酸和编码所述抗体的轻链的第二多核苷酸。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的抗MARCO抗体的重链和轻链的单一多核苷酸。

[0376] 此外,提供了包含本文所述的载体的细胞。在一些实施方案中,细胞包含一种或多种表达本文所述的LAIR-1结合剂的载体。在一些实施方案中,细胞包含一种或多种表达作为本文所述的LAIR-1结合剂的一部分的多肽的载体。在一些实施方案中,细胞包含一种或多种表达本文所述的抗LAIR-1抗体的载体。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的LAIR-1结合剂的载体。在一些实施方案中,细胞包含表达本文所述的重链可变区的第一载体和表达本文所述的轻链可变区的第二载体。在一些实施方案中,细胞包含表达本文所述的重链可变区和轻链可变区的单一载体。在一些实施方案中,细胞包含表达本文所述的抗LAIR-1抗体的重链的第一载体和表达本文所述的抗LAIR-1抗体的轻链的第二载体。在一些实施方案中,细胞包含表达本文所述的抗LAIR-1抗体的重链和轻链的单一载体。

[0377] 在一些实施方案中,细胞包含一种或多种表达本文所述的MARCO结合剂的载体。在一些实施方案中,细胞包含一种或多种表达作为本文所述的MARCO结合剂的一部分的多肽的载体。在一些实施方案中,细胞包含一种或多种表达本文所述的抗MARCO抗体的载体。在一些实施方案中,细胞包含编码本文所述的MARCO结合剂的载体。在一些实施方案中,细胞包含表达本文所述的重链可变区的第一载体和表达本文所述的轻链可变区的第二载体。在一些实施方案中,细胞包含表达本文所述的重链可变区和轻链可变区的单一载体。在一些

实施方案中,细胞包含表达本文所述的抗MARCO抗体的重链的第一载体和表达本文所述的抗MARCO抗体的轻链的第二载体。在一些实施方案中,细胞包含表达本文所述的抗MARCO抗体的重链和轻链的单一载体。

[0378] 在一些实施方案中,细胞产生本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,细胞产生本文所述的抗LAIR-1抗体。在一些实施方案中,细胞产生选自以下组成的组的抗体:47A1、47H1、Hz47H1.v4、57D12、61H4、62G10、Hz62G10.v1、108D10和43H2。在一些实施方案中,细胞是原核细胞。在一些实施方案中,细胞是真核细胞。在一些实施方案中,细胞是哺乳动物细胞。在一些实施方案中,细胞是分离的。在一些实施方案中,细胞是杂交瘤。在一些实施方案中,杂交瘤产生选自以下组成的组的抗体:47A1、47H1、Hz47H1.v4、57D12、61H4、62G10、Hz62G10.v1、108D10和43H2。

[0379] 在一些实施方案中,细胞产生本文所述的MARCO结合剂。在一些实施方案中,细胞产生本文所述的抗MARCO抗体。在一些实施方案中,细胞产生选自以下组成的组的抗体:6D8、10G4和15A3。在一些实施方案中,细胞是原核细胞。在一些实施方案中,细胞是真核细胞。在一些实施方案中,细胞是哺乳动物细胞。在一些实施方案中,细胞是分离的。在一些实施方案中,细胞是杂交瘤。在一些实施方案中,杂交瘤产生选自以下组成的组的抗体:6D8、10G4和15A3。

[0380] VI. 制造结合剂的方法

[0381] 本公开提供了用于制造本文所述的LAIR-1结合剂和MARCO结合剂的方法。在一些实施方案中,方法包括提供包含本文所述的LAIR-1结合剂的细胞,在允许表达所述结合剂的条件培养所述细胞,以及分离所述结合剂。在一些实施方案中,方法包括提供包含一种或多种编码本文所述的LAIR-1结合剂的多核苷酸的细胞,在允许表达所述结合剂的条件培养所述细胞,以及分离所述结合剂。在一些实施方案中,方法包括提供包含本文所述的抗LAIR-1抗体的重链和轻链的细胞,在允许表达所述抗体的条件下培养所述细胞,以及分离所述抗体。在一些实施方案中,方法还包括纯化结合剂或抗体。在一些实施方案中,方法还包括将结合剂或抗体配制为药物组合物(例如,无菌药物组合物)。

[0382] 在一些实施方案中,方法包括提供包含本文所述的MARCO结合剂的细胞,在允许表达所述结合剂的条件培养所述细胞,以及分离所述结合剂。在一些实施方案中,方法包括提供包含一种或多种编码本文所述的MARCO结合剂的多核苷酸的细胞,在允许表达所述结合剂的条件培养所述细胞,以及分离所述结合剂。在一些实施方案中,方法包括提供包含本文所述的抗MARCO抗体的重链和轻链的细胞,在允许表达所述抗体的条件下培养所述细胞,以及分离所述抗体。在一些实施方案中,方法还包括纯化结合剂或抗体。在一些实施方案中,方法还包括将结合剂或抗体配制为药物组合物。

[0383] 在一些实施方案中,将编码本文所述的LAIR-1结合剂的多核苷酸瞬时转染至细胞中。在一些实施方案中,将编码本文所述的LAIR-1结合剂的多核苷酸稳定转染至细胞中。在一些实施方案中,将包含编码本文所述的LAIR-1结合剂的多核苷酸的载体瞬时转染至细胞中。在一些实施方案中,将包含编码本文所述的LAIR-1结合剂的多核苷酸的载体稳定转染至细胞中。

[0384] 在一些实施方案中,将编码本文所述的MARCO结合剂的多核苷酸瞬时转染至细胞中。在一些实施方案中,将编码本文所述的MARCO结合剂的多核苷酸稳定转染至细胞中。在

一些实施方案中,将包含编码本文所述的MARCO结合剂的多核苷酸的载体瞬时转染至细胞中。在一些实施方案中,将包含编码本文所述的MARCO结合剂的多核苷酸的载体稳定转染至细胞中。

[0385] 在一些实施方案中,用于制造LAIR-1结合剂或MARCO结合剂的细胞是细菌细胞。在一些实施方案中,用于制造LAIR-1结合剂或MARCO结合剂的细胞是酵母细胞。在一些实施方案中,用于制造LAIR-1结合剂或MARCO结合剂的细胞是哺乳动物细胞。在一些实施方案中,用于制造LAIR-1结合剂或MARCO结合剂的细胞是CHO细胞。在其他实施方案中,用于制造LAIR-1结合剂或MARCO结合剂的细胞是HEK-293细胞。

[0386] VII. 使用方法和药用组合物

[0387] 本公开的LAIR-1结合剂可用于多种应用中,包括但不限于治疗性治疗方法(诸如治疗癌症)。在一些实施方案中,治疗性治疗方法包括癌症的免疫疗法。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂可用于激活、促进、增加和/或增强对癌症或癌细胞的免疫反应。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂可用于激活、促进、增加和/或增强对肿瘤或肿瘤细胞的免疫反应。使用方法可以是体外、离体或体内方法。

[0388] 本公开提供破坏、抑制或阻断LAIR-1与胶原蛋白的结合的方法。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与胶原蛋白的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR-1结合剂接触。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与胶原蛋白的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR-1结合剂接触,其中所述方法导致破坏、抑制或阻断胶原蛋白诱导的LAIR-1活性。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与胶原蛋白的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR-1结合剂接触,其中所述方法导致破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的骨髓细胞抑制。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与胶原蛋白的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR-1结合剂接触,其中所述方法导致破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的骨髓细胞活性抑制。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与胶原蛋白的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR-1结合剂接触,其中所述方法导致破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的NK细胞或NK细胞活性抑制。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与胶原蛋白的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR-1结合剂接触,其中所述方法导致破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的T细胞或T细胞活性抑制。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断LAIR-1与胶原蛋白的结合的方法:(i)恢复骨髓细胞中的FcR信号传导活性;(ii)恢复骨髓细胞产生细胞因子和/或趋化因子;和/或(iii)恢复免疫细胞(例如,T细胞)增殖和/或活性。在一些实施方案中,骨髓细胞是单核细胞。在一些实施方案中,骨髓细胞是巨噬细胞。在一些实施方案中,骨髓细胞是树突细胞。在一些实施方案中,骨髓细胞是APC。

[0389] 本公开提供破坏、抑制或阻断LAIR-1与MARCO的结合的方法。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与MARCO的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR-1结合剂接触。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与MARCO的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR-1结合剂接触,其中所述方法导致破坏、抑制或阻断MARCO诱导的LAIR-1活性。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与MARCO的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR-1结合

剂接触,其中所述方法导致破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的骨髓细胞抑制。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与MARCO的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR-1结合剂接触,其中所述方法导致破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的骨髓细胞活性抑制。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与MARCO的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR-1结合剂接触,其中所述方法导致破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的NK细胞或NK细胞活性抑制。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与MARCO的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR-1结合剂接触,其中所述方法导致破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的T细胞或T细胞活性抑制。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断LAIR-1与MARCO的结合的方法:(i)恢复骨髓细胞中的FcR信号传导活性;(ii)恢复骨髓细胞产生细胞因子和/或趋化因子;和/或(iii)恢复免疫细胞(例如,T细胞)增殖和/或活性。在一些实施方案中,骨髓细胞是单核细胞。在一些实施方案中,骨髓细胞是巨噬细胞。在一些实施方案中,骨髓细胞是树突细胞。在一些实施方案中,骨髓细胞是APC。

[0390] 本公开提供破坏、抑制或阻断LAIR-1与COLEC12的结合的方法。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞混合物中LAIR-1与COLEC12的结合的方法包括使所述细胞混合物与本文所述的LAIR-1结合剂接触。

[0391] 在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断细胞中的胶原蛋白诱导的LAIR-1活性的方法包括使所述细胞与本文所述的LAIR-1结合剂接触。在一些实施方案中,破坏和/或抑制细胞中的LAIR-1信号传导的方法包括使所述细胞与本文所述的LAIR-1结合剂接触。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的骨髓细胞抑制的方法包括使所述骨髓细胞与本文所述的LAIR-1结合剂接触。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的骨髓细胞活性抑制的方法包括使所述细胞与本文所述的LAIR-1结合剂接触。在一些实施方案中,骨髓细胞是单核细胞、巨噬细胞、树突细胞或APC。

[0392] 在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的自然杀伤细胞或自然杀伤细胞活性抑制的方法包括使所述自然杀伤细胞与本文所述的LAIR-1结合剂接触。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断LAIR-1诱导的T细胞或T细胞活性抑制的方法包括使所述T细胞与本文所述的LAIR-1结合剂接触。在一些实施方案中,T细胞是细胞毒性T细胞(CTL)。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断骨髓源性抑制细胞(MDSC)的活性的方法包括使所述MDSC与本文所述的LAIR-1结合剂接触。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断调控性T细胞(Treg)的活性的方法包括使所述调控性T细胞与本文所述的LAIR-1结合剂接触。

[0393] 本公开提供破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1与胶原蛋白、MARCO和/或COLEC12的结合的方法。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1与胶原蛋白的结合的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1与MARCO的结合的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1与COLEC12的结合的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。

[0394] 在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中胶原蛋白诱导的LAIR-1活性的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1诱导的骨髓细胞抑制的方法包括向所述受试者施用治疗有

效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1诱导的骨髓细胞活性抑制的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1诱导的骨髓细胞或骨髓细胞活性抑制的方法(i)恢复骨髓细胞中的FcR活性;(ii)恢复骨髓细胞产生细胞因子和/或趋化因子;和/或(iii)恢复免疫细胞(例如,T细胞)增殖和/或活性。在一些实施方案中,骨髓细胞是单核细胞。在一些实施方案中,骨髓细胞是巨噬细胞。在一些实施方案中,骨髓细胞是树突细胞。在一些实施方案中,骨髓细胞是APC。

[0395] 在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1诱导的自然杀伤细胞或自然杀伤细胞活性抑制的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中LAIR-1诱导的T细胞或T细胞活性抑制的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,T细胞是细胞毒性T细胞(CTL)。在一些实施方案中,T细胞是肿瘤相关T细胞。

[0396] 在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中MDSC的活性的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,破坏、抑制或阻断受试者中调控性T细胞(Treg)的活性的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。

[0397] 本公开提供使用本文所述的LAIR-1结合剂来激活受试者的免疫反应的方法。在一些实施方案中,本公开提供使用本文所述的LAIR-1结合剂来促进受试者的免疫反应的方法。在一些实施方案中,本公开提供使用本文所述的LAIR-1结合剂来增加受试者的免疫反应的方法。在一些实施方案中,本公开提供使用本文所述的LAIR-1结合剂来增强受试者的免疫反应的方法。在一些实施方案中,激活、促进、增加和/或增强免疫反应包括刺激骨髓细胞。在一些实施方案中,激活、促进、增加和/或增强免疫反应包括刺激单核细胞。在一些实施方案中,激活、促进、增加和/或增强免疫反应包括刺激巨噬细胞。在一些实施方案中,激活、促进、增加和/或增强免疫反应包括刺激树突细胞。在一些实施方案中,激活、促进、增加和/或增强免疫反应包括刺激APC。在一些实施方案中,激活、促进、增加和/或增强免疫反应包括增加细胞介导的免疫性。在一些实施方案中,激活、促进、增加和/或增强免疫反应包括增加效应T细胞活性。在一些实施方案中,激活、促进、增加和/或增强免疫反应包括增加CTL活性。在一些实施方案中,激活、促进、增加和/或增强免疫反应包括抑制或降低Treg的抑制活性。在一些实施方案中,激活、促进、增加和/或增强免疫反应包括抑制或降低MDSC的抑制活性。在一些实施方案中,免疫反应是抗原刺激的结果。在一些实施方案中,抗原刺激是肿瘤细胞。在一些实施方案中,抗原刺激是癌症。

[0398] 本公开还提供使用本文所述的LAIR-1结合剂来抑制肿瘤生长的方法。在一些实施方案中,抑制肿瘤生长的方法包括使细胞混合物与LAIR-1结合剂在体外接触。举例来说,在添加有结合LAIR-1的测试剂的培养基中培养与免疫细胞(例如,T细胞或骨髓细胞)混合的永生化细胞系或癌细胞系。在一些实施方案中,从患者样品(诸如,例如组织活检、胸膜渗出液或血液样品)分离肿瘤细胞,与免疫细胞(例如,T细胞或骨髓细胞)混合,并且在添加有结合LAIR-1的测试剂的培养基中培养。在一些实施方案中,本公开提供本文所述的LAIR-1结合剂在制造或制备用于抑制肿瘤或肿瘤细胞生长的药物中的用途。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂增加、促进和/或增强效应免疫细胞的活性。在一些实施方案中,LAIR-1结合

剂抑制肿瘤细胞生长。

[0399] 在一些实施方案中,抑制肿瘤生长的方法包括使肿瘤和/或肿瘤微环境在体内与本文所述的LAIR-1结合剂接触。在一些实施方案中,使肿瘤和/或肿瘤微环境与LAIR-1结合剂接触在动物模型(例如,小鼠模型)中进行。在一些实施方案中,测试剂可施用于患有肿瘤的小鼠。在一些实施方案中,测试剂是结合小鼠LAIR-1的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,测试剂是结合小鼠LAIR-1的替代抗体。在一些实施方案中,测试剂是本文所述的抗小鼠LAIR-1抗体。在一些实施方案中,测试剂是抗小鼠LAIR-1抗体43H2。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂增加、促进和/或增强小鼠中的免疫细胞的活性。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂抑制肿瘤生长。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂使肿瘤消退。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂与将肿瘤细胞引入动物中同时或在其之后不久施用以防肿瘤生长(“预防模型”)。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在肿瘤已生长至指定大小或已变得“建立”之后施用以用于治疗(“治疗模型”)。在一些实施方案中,将LAIR-1结合剂施用于表达人LAIR-1的转基因动物(例如转基因小鼠),其中所述转基因动物患有源自人细胞的肿瘤。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是本文所述的抗小鼠LAIR-1抗体。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗小鼠LAIR-1抗体43H2。

[0400] 在一些实施方案中,抑制受试者中的肿瘤生长的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,增加或增强受试者中对肿瘤或肿瘤细胞的免疫反应的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,激活或增强受试者中对肿瘤或肿瘤细胞的持久或长期免疫反应的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,抑制受试者中的肿瘤复发或肿瘤再生的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,诱导受试者中的抑制肿瘤复发或肿瘤再生的持久或长期免疫性的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。

[0401] 在一些实施方案中,本公开提供本文所述的LAIR-1结合剂在制造或制备用于抑制肿瘤或肿瘤细胞生长的药物中的用途。

[0402] 在本文所述的方法的一些实施方案中,肿瘤是实体瘤。在一些实施方案中,肿瘤是胰腺癌、乳腺癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC))、头颈癌(例如,头颈部鳞状细胞癌(SCCHN))、结肠直肠癌(CRC)、前列腺癌、皮肤癌、黑色素瘤、胃癌(stomach cancer)、胃癌(gastric cancer)、肠癌、卵巢癌、宫颈癌和子宫颈内癌、胆管癌、子宫癌、子宫内膜癌、膀胱癌、脑癌、间皮瘤、食管癌、肝癌、肾癌(例如,肾细胞癌(RCC))或睾丸癌。在一些实施方案中,肿瘤是胰腺肿瘤。在一些实施方案中,肿瘤是卵巢肿瘤。在一些实施方案中,肿瘤是乳腺肿瘤。在一些实施方案中,肿瘤是子宫肿瘤。在一些实施方案中,受试者患有肿瘤或受试者患有至少部分去除的肿瘤。

[0403] 本公开提供治疗癌症的方法。在一些实施方案中,治疗受试者的癌症的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合LAIR-1并且抑制或减少癌症的生长。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合表达LAIR-1的细胞,增强对癌症的免疫反应,并且抑制或减少癌症的生长。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂结合表达LAIR-1的细胞,激活骨髓细胞,增强对癌症的免疫反应,并且抑制或减少癌症的生长。在一些实施方案中,受试者患有癌性肿瘤。在一些实施方案中,受试者患

有至少部分去除的肿瘤。

[0404] 在一些实施方案中,本公开提供本文所述的LAIR-1结合剂在制造或制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0405] 在本文所述的方法的一些实施方案中,癌症是胰腺癌、乳腺癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC))、头颈癌(例如,头颈部鳞状细胞癌(SCCHN))、结肠直肠癌(CRC)、前列腺癌、皮肤癌、黑色素瘤、胃癌(stomach cancer)、胃癌(gastric cancer)、肠癌、卵巢癌、宫颈癌和子宫颈内癌、胆管癌、子宫癌、子宫内膜癌、膀胱癌、脑癌、间皮瘤、食管癌、肝癌、肾癌(例如,肾细胞癌(RCC))或睾丸癌。在一些实施方案中,癌症是胰腺癌。在一些实施方案中,癌症是卵巢癌。在一些实施方案中,癌症是乳腺癌。在一些实施方案中,癌症是子宫癌。

[0406] 在一些实施方案中,癌症是血液癌症。在一些实施方案中,癌症是髓细胞性白血病。在一些实施方案中,髓细胞性癌症是急性骨髓性白血病(AML)。在一些实施方案中,髓细胞性癌症是慢性骨髓性白血病。

[0407] 在一些实施方案中,癌症是骨髓发育不良综合征。骨髓发育不良综合征(MDS)是其中骨髓中的不成熟血细胞不会成熟并且因此不会变成健康血细胞的一组癌症。在一些实施方案中,骨髓发育不良综合征发展成AML。

[0408] 在一些实施方案中,本公开提供激活肿瘤微环境中的骨髓细胞的方法。在一些实施方案中,激活患有肿瘤的受试者的肿瘤微环境中的骨髓细胞的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,骨髓细胞是树突细胞。在一些实施方案中,骨髓细胞是单核细胞。在一些实施方案中,骨髓细胞是巨噬细胞。在一些实施方案中,骨髓细胞是APC。

[0409] 在一些实施方案中,本公开提供激活肿瘤微环境中的T细胞的方法。在一些实施方案中,激活患有肿瘤的受试者的肿瘤微环境中的T细胞的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,T细胞是CTL。在一些实施方案中,T细胞是肿瘤相关T细胞。

[0410] 在本文所述的方法的一些实施方案中,方法是包括使细胞与本文所述的LAIR结合剂接触的体外方法。在本文所述的方法的一些实施方案中,方法是包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的LAIR-1结合剂的体内方法。

[0411] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是选自由以下组成的组的抗体:Hz47H1.v4、Hz62G10.v1、47A1、47H1、57D12、61H4、62G10和108D10。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体Hz47H1.v4。

[0412] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含抗体47H1的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含抗体Hz47H1.v4的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

[0413] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN(SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATFYADSVKD(SEQ ID NO:26)或RIRTKNNYATFYADSVKD(SEQ ID NO:41)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY(SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG(SEQ ID NO:28)的轻链可变

区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD(SEQ ID NO:29)或AATSLAE(SEQ ID NO:42)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT(SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN(SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATFYADSVKD(SEQ ID NO:26)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY(SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG(SEQ ID NO:28)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD(SEQ ID NO:29)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT(SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN(SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNYATFYADSVKD(SEQ ID NO:41)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRAGFFAY(SEQ ID NO:27)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLG(SEQ ID NO:28)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAE(SEQ ID NO:42)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPLT(SEQ ID NO:30)的轻链可变区CDR3。

[0414] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:117的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:118的轻链可变区。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:117的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:118的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:117的多肽和氨基酸序列SEQ ID NO:118的多肽。

[0415] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:119的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:120的轻链可变区。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:119的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:120的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:119的多肽和氨基酸序列SEQ ID NO:120的多肽。

[0416] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:134的重链。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:136的轻链。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:134的重链和氨基酸序列SEQ ID NO:136的轻链。

[0417] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是包含氨基酸序列SEQ ID NO:134的重链的抗LAIR-1抗体。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是包含氨基酸序列SEQ ID NO:136的轻链的抗LAIR-1抗体。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是包含氨基酸序列SEQ ID NO:134的重链和氨基酸序列SEQ ID NO:136的轻链的抗LAIR-1抗体。

[0418] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体47H1。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体47H1的人源化型式(例如,H_z47H1.v4)。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体47H1的变体或人源化47H1的变体。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体H_z47H1.v4。

[0419] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含抗体47A1的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

[0420] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNTYAIH(SEQ ID NO:9)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRSKSTNYATYYADSVKD(SEQ ID NO:10)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列ENWYYYALDY(SEQ ID NO:11)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列RASGNIHNYLT(SEQ ID NO:12)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列NAKTLED(SEQ ID NO:13)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QHFWSTPFT(SEQ ID NO:14)的轻链可变区CDR3。

[0421] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:115的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:116的轻链可变区。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:115的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:116的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:115的多肽和氨基酸序列SEQ ID NO:116的多肽。

[0422] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体47A1。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体47A1的人源化型式。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体47A1的变体或人源化47A1的变体。

[0423] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含抗体57D12的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

[0424] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GYSFTSFGIS(SEQ ID NO:46)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列EIYPRSDNTFYNEKFKG(SEQ ID NO:47)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列HFGSSSFYD(SEQ ID NO:48)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列SASSSVSSIYFH(SEQ ID NO:49)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列RASNLAS(SEQ ID NO:50)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQWSGYPLT(SEQ ID NO:51)的轻链可变区CDR3。

[0425] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:121的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:122的轻链可变区。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:121的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:122的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:121的多肽和氨基酸序列SEQ ID NO:122的多肽。

[0426] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体57D12。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体57D12的人源化型式。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体57D12的变体或人源化抗体57D12的变体。

[0427] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含抗体61H4的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

[0428] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述

重链可变区包含含有氨基酸序列GYTFTDYIYMN (SEQ ID NO:62)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DGYSSNYITMDY (SEQ ID NO:64)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列GASNLED (SEQ ID NO:66)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67)的轻链可变区CDR3。

[0429] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:123的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:124的轻链可变区。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:123的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:124的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:123的多肽和氨基酸序列SEQ ID NO:124的多肽。

[0430] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体61H4。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体61H4的人源化型式。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体61H4的变体或人源化抗体61H4的变体。

[0431] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含抗体62G10或抗体62G10的人源化型式(例如Hz62G10.v1)的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

[0432] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GPYFDY (SEQ ID NO:79)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列AATSLAD (SEQ ID NO:29)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81)的轻链可变区CDR3。

[0433] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:125的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:126的轻链可变区。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:125的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:126的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:125的多肽和氨基酸序列SEQ ID NO:126的多肽。

[0434] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:127的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:128的轻链可变区。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:127的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:128的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:127的多肽和氨基酸序列SEQ ID NO:128的多肽。

[0435] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体62G10。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体62G10的人源化型式(例如,Hz62G10)。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体62G10的变体或人源化抗体62G10的变

体。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体Hz62G10.v1。

[0436] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含抗体108D10的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

[0437] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFNINAMN(SEQ ID NO:25)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列RIRTKNNNYATYYADSVKD(SEQ ID NO:88)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列DRYGGAMAY(SEQ ID NO:89)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASEDIYNRLA(SEQ ID NO:90)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列SATSLET(SEQ ID NO:91)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列QQYWTIPYT(SEQ ID NO:92)的轻链可变区CDR3。

[0438] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:129的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:130的轻链可变区。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:129的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,抗LAIR-1抗体包含氨基酸序列SEQ ID NO:130的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:129的多肽和氨基酸序列SEQ ID NO:130的多肽。

[0439] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体108D10。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体108D10的人源化型式。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体108D10的变体或人源化抗体108D10的变体。

[0440] 在本文所述的方法的一些实施方案中,受试者是人。

[0441] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含抗体43H2的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3以及轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

[0442] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含:(a)重链可变区,所述重链可变区包含含有氨基酸序列GFTFSNYGIH(SEQ ID NO:99)的重链可变区CDR1、含有氨基酸序列SISPSGRSTYFRDSVKG(SEQ ID NO:100)的重链可变区CDR2和含有氨基酸序列GINYSSFYD(SEQ ID NO:101)的重链可变区CDR3;和(b)轻链可变区,所述轻链可变区包含含有氨基酸序列KASQNVGSHVD(SEQ ID NO:102)的轻链可变区CDR1、含有氨基酸序列TASNRYT(SEQ ID NO:103)的轻链可变区CDR2和含有氨基酸序列MQSNSYPPT(SEQ ID NO:104)的轻链可变区CDR3。

[0443] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:131的重链可变区和氨基酸序列SEQ ID NO:132的轻链可变区。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:131的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:132的多肽。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂包含氨基酸序列SEQ ID NO:131的多肽和氨基酸序列SEQ ID NO:132的多肽。

[0444] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体43H2。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体43H2的人源化型式。在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂是抗体43H2的变体或人源化抗体43H2的变体。

[0445] 为治疗疾病,本公开的LAIR-1结合剂的适当剂量取决于待治疗的病症或疾病、病

症或疾病的严重程度和过程、病症或疾病的反应性、剂的施用是用于治疗还是预防目的、先前疗法、患者的临床病史等。LAIR-1结合剂可一次性施用,或在持续数天至数月的一系列治疗内施用,或直至实现治愈或实现疾病状态的减少。

[0446] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂的剂量是0.01 μ g/kg至100mg/kg体重、0.1 μ g/kg至100mg/kg体重、1 μ g/kg至100mg/kg体重、1mg/kg至100mg/kg体重、1mg/kg至80mg/kg体重、1mg/kg至50mg/kg体重、1mg/kg至25mg/kg体重、1mg/kg至15mg/kg体重、10mg/kg至100mg/kg体重、10mg/kg至75mg/kg体重或10mg/kg至50mg/kg体重。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂的剂量是约0.1mg至约20mg/kg体重。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂的剂量是约0.5mg/kg体重。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂的剂量是约1mg/kg体重。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂的剂量是约1.5mg/kg体重。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂的剂量是约2mg/kg体重。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂的剂量是约2.5mg/kg体重。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂的剂量是约5mg/kg体重。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂的剂量是约7.5mg/kg体重。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂的剂量是约10mg/kg体重。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂的剂量是约12.5mg/kg体重。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂的剂量是约15mg/kg体重。

[0447] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂每天、每周、每月或每年一次或多次给药。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次给药。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂每周一次给药。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂每两周一次给药。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂每三周一次给药。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂每四周一次给药。

[0448] 在本文所述的方法的一些实施方案中,方法包括施用本文所述的LAIR-1结合剂与至少一种额外治疗剂或治疗性疗法的组合。使用两种或更多种治疗剂的治疗通常使用通过不同作用机制起作用的剂,不过这并非必需的。使用具有不同作用机制的剂的组合疗法可产生相加或协同效应。组合疗法可允许每一剂的剂量低于单一疗法中所用的剂量,由此减少剂的毒性副作用和/或增加剂的治疗指数。组合疗法可降低将对剂产生抗性的可能性。

[0449] 在所述方法的一些实施方案中,本文所述的LAIR-1结合剂和至少一种额外治疗剂的组合产生相加或协同结果。在一些实施方案中,组合疗法使得增加LAIR-1结合剂的治疗指数。在一些实施方案中,组合疗法使得增加额外治疗剂的治疗指数。在一些实施方案中,组合疗法使得减小LAIR-1结合剂的毒性和/或副作用。在一些实施方案中,组合疗法使得减小额外治疗剂的毒性和/或副作用。在一些实施方案中,组合疗法包含影响免疫反应(例如增强或激活反应)的治疗剂和影响(例如抑制或杀伤)肿瘤/癌细胞的治疗剂。

[0450] 在本文所述的方法的一些实施方案中,组合治疗包含一种额外治疗剂。在本文所述的方法的一些实施方案中,组合治疗包含两种或更多种额外治疗剂。

[0451] 有用的治疗剂类别包括但不限于抗微管蛋白剂、奥瑞斯他汀、DNA小沟结合剂、DNA复制抑制剂、烷化剂(例如,铂复合物,诸如顺铂、单(铂)、双(铂)和三核铂复合物和卡铂(carboplatin))、蒽环类、抗生素、抗叶酸剂、抗代谢剂、化学疗法敏化剂、多卡米星(duocarmycin)、依托泊苷(etoposide)、氟化嘧啶、离子载体、来红菌素(lexitropsin)、亚硝基脲、顺铂(platinol)、嘌呤抗代谢物、嘌呤霉素(puromycin)、辐射敏化剂、类固醇、紫杉烷(taxane)、拓扑异构酶抑制剂、长春花生物碱(vinca alkaloid)等。在一些实施方案中,

第二治疗剂是烷化剂、抗代谢物、抗有丝分裂剂、拓扑异构酶抑制剂或血管生成抑制剂。

[0452] 可与本文所述的LAIR-1结合剂组合施用的治疗剂包括化学治疗剂。因此,在一些实施方案中,所述方法或治疗涉及施用本公开的LAIR-1结合剂与化学治疗剂的组合或与化学治疗剂混合物的组合。

[0453] 可用于本公开中的化学治疗剂包括但不限于烷化剂,例如噻替派(thiotepa)和环磷酰胺(CYTOXAN);磺酸烷基酯,如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶,如苯佐替派(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa);乙烯亚胺和甲基蜜胺,包括六甲蜜胺(altretamine)、三亚乙基三聚氰胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺;氮芥,例如苯丁酸氮芥、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷酰胺、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、二氯甲基二乙胺氧化物盐酸盐、美法仑、新恩比兴(novembichin)、胆固醇苯乙酸氮芥、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲,例如卡莫司汀(carmustine)、氯脲霉素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine);抗生素,例如阿克拉霉素(aclacinomycin)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、偶氮丝氨酸、博来霉素(bleomycin)、放线菌素c、卡奇霉素、卡柔比星(carabycin)、洋红霉素(caminomycin)、嗜癌霉素(carzinophilin)、色霉素(chromomycin)、放线菌素d、柔红霉素、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-氧代基-L-正亮氨酸、多柔比星、泛艾霉素(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺拉霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑菌素(streptonigrin)、链脲霉素(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢物,例如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,例如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,例如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤(thioguanine);嘧啶类似物,例如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-阿扎尿苷、卡莫氟(carmofur)、胞嘧啶阿拉伯糖苷、二脱氧尿苷、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)、5-FU;雄激素,例如卡普睾酮(calusterone)、丙酸曲他雄酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺素,例如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,例如亚叶酸;乙酰格雷酮(aceglatone);醛磷酰胺糖苷;氨基乙酰丙酸;安吡啶(amsacrine);阿莫斯汀(bestrabucil);比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺(demecolcine);地吡醌(diaziquone);依氟鸟苷酸(elformithine);依利醋铵(elliptinium acetate);依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明(lonidamine);米托胍脲(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫哌达醇(mopidamol);硝胺吡啶(nitracrine);喷司他丁(pentostatin);蛋氨酸(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙基酰肼;丙卡巴肼(procarbazine);PSK;雷佐生

(razoxane); 西佐呋喃(sizofuran); 锗螺胺; 替奴佐酸(tenuazonic acid); 三亚胺醌(triaziquone); 2,2',2"-三氯三乙胺; 乌拉坦(urethan); 长春地辛(vindesine); 达卡巴嗪(dacarbazine); 甘露莫司汀(mannomustine); 二溴甘露醇(mitobronitol); 二溴卫矛醇; 哌血生(pipobroman); 加赛特辛(gacytosine); 阿拉伯糖苷(Ara-C); 类紫杉醇, 例如紫杉醇(paclitaxel, TAXOL) 和多西他赛(docetaxel, TAXOTERE); 苯丁酸氮芥; 吉西他滨(gemcitabine); 6-硫鸟嘌呤; 巯基嘌呤; 铂类似物, 例如顺铂和卡铂; 长春碱(vinblastine); 铂; 依托泊苷(VP-16); 异环磷酰胺; 丝裂霉素C; 米托蒽醌; 长春新碱(vincristine); 长春瑞滨(vinorelbine); 诺维本(navelbine); 迈杜蒽酮(novantrone); 替尼泊苷(teniposide); 道诺霉素(daunomycin); 氨基喋呤(aminopterin); 伊班膦酸盐(ibandronate); CPT 11; 拓扑异构酶抑制剂RFS 2000; 二氟甲基鸟苷酸(DMFO); 视黄酸; 埃斯培拉霉素(esperamicin); 卡培他滨(capecitabine, XELODA); 和上述任一者的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0454] 化学治疗剂还包括用于调控或抑制肿瘤上的激素作用的抗激素剂, 例如抗雌激素, 包括例如他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、抑制芳香酶的4(5)-咪唑、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、可莫昔芬(keoxifene)、LY117018、奥那司酮(onapristone) 和托瑞米芬(toremifene, FARESTON); 和抗雄激素, 例如氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide) 和戈舍瑞林(goserelin); 和上述任一者的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0455] 在本文所述的方法的一些实施方案中, 化学治疗剂是拓扑异构酶抑制剂。拓扑异构酶抑制剂是干扰拓扑异构酶(例如, 拓扑异构酶I或II)的作用的化学治疗剂。拓扑异构酶抑制剂包括但不限于多柔比星HC1、柠檬酸柔红霉素、米托蒽醌HC1、放线菌素D、依托泊苷、托泊替康(topotecan)HC1、替尼泊苷(VM-26) 和伊立替康(irinotecan) 以及这些中的任一者的药学上可接受的盐、酸或衍生物。在一些实施方案中, 额外治疗剂是伊立替康。

[0456] 在一些实施方案中, 化学治疗剂是抗代谢物。抗代谢物是结构类似于正常生物化学反应所需的代谢物、但不同之处足以干扰细胞的一种或多种正常功能(例如细胞分裂)的化学品。抗代谢物包括但不限于吉西他滨、氟尿嘧啶、卡培他滨、甲氨蝶呤钠、雷替曲塞(ralitrexed)、培美曲塞(pemetrexed)、替加氟(tegafur)、胞嘧啶阿拉伯糖苷、硫鸟嘌呤、5-氮胞苷、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、6-硫鸟嘌呤、喷司他丁、磷酸氟达拉滨和克拉屈滨(cladribine) 以及这些中的任一者的药学上可接受的盐、酸或衍生物。在一些实施方案中, 额外治疗剂是吉西他滨。

[0457] 在本文所述的方法的一些实施方案中, 化学治疗剂是抗有丝分裂剂, 包括但不限于结合微管蛋白的剂。在一些实施方案中, 剂是紫杉烷。在一些实施方案中, 剂是紫杉醇或多西他赛或紫杉醇或多西他赛的药学上可接受的盐、酸或衍生物。在一些实施方案中, 剂是紫杉醇(TAXOL)、多西他赛(TAXOTERE)、结合白蛋白的紫杉醇(nab-紫杉醇; ABRAXANE)、DHA-紫杉醇或PG-紫杉醇。在某些替代性实施方案中, 抗有丝分裂剂包含长春花生物碱, 如长春新碱、长春碱、长春瑞滨或长春地辛或其药学上可接受的盐、酸或衍生物。在一些实施方案中, 抗有丝分裂剂是驱动蛋白Eg5的抑制剂或有丝分裂激酶(例如Aurora A或Plk1)的抑制剂。在一些实施方案中, 额外治疗剂是紫杉醇。在一些实施方案中, 额外治疗剂是nab-紫杉醇。

[0458] 在本文所述的方法的一些实施方案中,额外治疗剂包含诸如小分子的剂。举例来说,治疗可涉及组合施用本公开的LAIR-1结合剂与用作针对肿瘤相关抗原(包括但不限于EGFR、HER2(ErbB2)和/或VEGF)的抑制剂的小分子。在一些实施方案中,本公开的LAIR-1结合剂与选自以下组成的组的蛋白激酶抑制剂组合施用:吉非替尼(IRESSA)、埃罗替尼(TARCEVA)、舒尼替尼(SUTENT)、拉帕替尼、凡德他尼(ZACTIMA)、AEE788、CI-1033、西地尼布(RECENTIN)、索拉非尼(NEXAVAR)和帕唑帕尼(GW786034B)。在一些实施方案中,额外治疗剂包含mTOR抑制剂。

[0459] 在本文所述的方法的一些实施方案中,额外治疗剂包含生物分子,如抗体。举例来说,治疗可涉及组合施用本公开的LAIR-1结合剂与针对肿瘤相关抗原的抗体,包括但不限于结合EGFR、HER2/ErbB2和/或VEGF的抗体。

[0460] 在一些实施方案中,额外治疗剂是作为血管生成抑制剂的抗体(例如,抗VEGF或VEGF受体抗体)。在一些实施方案中,额外治疗剂是贝伐单抗(AVASTIN)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN)、帕妥珠单抗(OMNITARG)、帕尼单抗(VECTIBIX)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、扎鲁木单抗(zalutumumab)或西妥昔单抗(ERBITUX)。

[0461] 在本文所述的方法的一些实施方案中,额外治疗剂是调节免疫反应的抗体。在一些实施方案中,额外治疗剂是抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CTLA-4抗体或抗TIGIT抗体。

[0462] 此外,使用本文所述的LAIR-1结合剂的治疗可包括与其他生物分子,如一种或多种细胞因子(例如,淋巴因子、白细胞介素、肿瘤坏死因子和/或生长因子)的组合治疗,或者可伴随使用外科手术切除肿瘤、癌细胞去除或任何其他主治医师认为必要的疗法。在一些实施方案中,额外治疗剂是免疫治疗剂。

[0463] 在本文所述的方法的一些实施方案中,LAIR-1结合剂与选自以下组成的组的生长因子组合:肾上腺髓质素(AM)、血管生成素(Ang)、BMP、BDNF、EGF、促红细胞生成素(EPO)、FGF、GDNF、G-CSF、GM-CSF、GDF9、HGF、HDGF、IGF、迁移刺激因子、肌肉生长抑制素(GDF-8)、NGF、神经生长蛋白、PDGF、促血小板生成素、TGF- α 、TGF- β 、TNF- α 、VEGF、PIGF、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-12、IL-15和IL-18。

[0464] 在本文所述的方法的一些实施方案中,额外治疗剂是免疫治疗剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂选自以下组成的组:粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、白细胞介素3(IL-3)、白细胞介素12(IL-12)、白细胞介素1(IL-1)、白细胞介素2(IL-2)、B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、4-1BB配体、抗CD3抗体、抗CTLA4抗体、抗TIGIT抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗LAG-3抗体和抗TIM-3抗体。

[0465] 在本文所述的方法的一些实施方案中,免疫治疗剂选自以下组成的组:PD-1活性调节剂、PD-L1活性调节剂、PD-L2活性调节剂、CTLA-4活性调节剂、CD28活性调节剂、CD80活性调节剂、CD86活性调节剂、4-1BB活性调节剂、OX40活性调节剂、KIR活性调节剂、Tim-3活性调节剂、LAG3活性调节剂、CD27活性调节剂、CD40活性调节剂、GITR活性调节剂、TIGIT活性调节剂、CD20活性调节剂、CD96活性调节剂、IDO1活性调节剂、细胞因子、趋化因子、干扰素、白细胞介素、淋巴因子、肿瘤坏死因子家族(TNF)成员和免疫刺激性寡核苷酸。

[0466] 在本文所述的方法的一些实施方案中,免疫治疗剂选自以下组成的组:PD-1拮

抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂、CTLA-4拮抗剂、CD80拮抗剂、CD86拮抗剂、KIR拮抗剂、Tim-3拮抗剂、LAG3拮抗剂、TIGIT拮抗剂、CD20拮抗剂、CD96拮抗剂和/或IDO1拮抗剂。

[0467] 在本文所述的方法的一些实施方案中，PD-1拮抗剂是特异性结合PD-1的抗体。在一些实施方案中，结合PD-1的抗体是派姆单抗 (KEYTRUDA, MK-3475)、匹地利珠单抗 (CT-011)、纳武单抗 (OPDIVO, BMS-936558, MDX-1106)、MEDI0680 (AMP-514)、REGN2810、BGB-A317、PDR-001或STI-A1110。在一些实施方案中，结合PD-1的抗体描述于PCT公布WO 2014/179664中，例如鉴定为APE2058、APE1922、APE1923、APE1924、APE 1950或APE1963的抗体或含有这些抗体中的任一者的CDR区的抗体。在其他实施方案中，PD-1拮抗剂是包括PD-L2的融合蛋白，例如AMP-224。在其他实施方案中，PD-1拮抗剂是肽抑制剂，例如AU P-12。

[0468] 在一些实施方案中，PD-L1拮抗剂是特异性结合PD-L1的抗体。在一些实施方案中，结合PD-L1的抗体是阿特殊单抗 (TECENTRIQ, RG7446, MPDL3280A)、MEDI4736、BMS-936559 (MDX-1105)、阿维鲁单抗 (BAVENCIO, MSB0010718C)、德瓦鲁单抗 (IMFINZI)、KD033、KD033的抗体部分或STI-A1014。在一些实施方案中，结合PD-L1的抗体描述于PCT公布WO 2014/055897中，例如Ab-14、Ab-16、Ab-30、Ab-31、Ab-42、Ab-50、Ab-52或Ab-55或含有这些抗体中的任一者的CDR区的抗体。

[0469] 在一些实施方案中，CTLA-4拮抗剂是特异性结合CTLA-4的抗体。在一些实施方案中，结合CTLA-4的抗体是伊匹单抗 (YERVOY)或曲美木单抗 (CP-675,206)。在一些实施方案中，CTLA-4拮抗剂是CTLA-4融合蛋白，例如KAHR-102。

[0470] 在一些实施方案中，LAG3拮抗剂是特异性结合LAG3的抗体。在一些实施方案中，结合LAG3的抗体是IMP 701、IMP731、BMS-986016、LAG525和GSK2831781。在一些实施方案中，LAG3拮抗剂包括可溶性LAG3受体，例如IMP321。

[0471] 在一些实施方案中，KIR拮抗剂是特异性结合KIR的抗体。在一些实施方案中，结合KIR的抗体是利利单抗 (lirilumab)。

[0472] 在一些实施方案中，免疫治疗剂选自以下组成的组：CD28激动剂、4-1BB激动剂、OX40激动剂、CD27激动剂、CD80激动剂、CD86激动剂、CD40激动剂和GITR激动剂。

[0473] 在一些实施方案中，OX40激动剂包括OX40配体或其OX40结合部分。举例来说，OX40激动剂可以是MEDI6383。在一些实施方案中，OX40激动剂是特异性结合OX40的抗体。在一些实施方案中，结合OX40的抗体是MEDI6469、MEDI0562或MOXR0916 (RG7888)。在一些实施方案中，OX40激动剂是能够表达OX40配体的载体 (例如，表达载体或病毒，如腺病毒)。在一些实施方案中，表达OX40的载体是tasadenoturev (DNX-2401)。

[0474] 在一些实施方案中，4-1BB (CD137) 激动剂是结合分子，如抗运载蛋白。在一些实施方案中，抗运载蛋白是PRS-343。在一些实施方案中，4-1BB激动剂是特异性结合4-1BB的抗体。在一些实施方案中，结合4-1BB的抗体是PF-2566 (PF-05082566) 或乌瑞鲁单抗 (BMS-663513)。

[0475] 在一些实施方案中，CD27激动剂是特异性结合CD27的抗体。在一些实施方案中，结合CD27的抗体是伐立鲁单抗 (CDX-1127)。

[0476] 在一些实施方案中，GITR激动剂包含GITR配体或其GITR结合部分。在一些实施方案中，GITR激动剂是特异性结合GITR的抗体。在一些实施方案中，结合GITR的抗体是TRX518、MK-4166或INBRX-110。

[0477] 在一些实施方案中,免疫治疗剂包括但不限于,细胞因子如趋化因子、干扰素、白细胞介素、淋巴因子和肿瘤坏死因子(TNF)家族成员。在一些实施方案中,免疫治疗剂包括免疫刺激性寡核苷酸,如CpG二核苷酸。

[0478] 在一些实施方案中,免疫治疗剂包括但不限于抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CTLA-4抗体、抗CD28抗体、抗CD80抗体、抗CD86抗体、抗4-1BB抗体、抗OX40抗体、抗KIR抗体、抗Tim-3抗体、抗LAG3抗体、抗CD27抗体、抗CD40抗体、抗GITR抗体、抗TIGIT抗体、抗CD20抗体、抗CD96抗体或抗IDO1抗体。

[0479] 应了解,本文所述的LAIR-1结合剂与至少一种额外治疗剂的组合可以任何顺序或同时施用。在一些实施方案中,将LAIR-1结合剂施用于先前已经历用治疗剂治疗的受试者。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂和第二治疗剂是大体上同时或同步施用。举例来说,受试者可在经历用第二治疗剂(例如化学治疗剂)治疗的过程的同时服用LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在用第二治疗剂治疗的1年内施用。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在使用第二治疗剂的任何治疗的10个月、8个月、6个月、4个月或2个月内施用。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在使用第二治疗剂的任何治疗的4周、3周、2周或1周内施用。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂在使用第二治疗剂的任何治疗的5天、4天、3天、2天或1天内施用。应进一步了解,两种(或更多种)剂或治疗可在几小时或几分钟内(即大体上同时)施用于受试者。

[0480] 在一些实施方案中,用LAIR-1结合剂治疗可在施用额外治疗剂之前、同时或随后发生。在一些实施方案中,组合施用包括以单一药物制剂形式或使用单独制剂共同施用,或以任一顺序但通常在一定时间段内连续施用,使得所有活性剂均可发挥其生物活性。在一些实施方案中,剂的制备和/或额外治疗剂的给药时间表是根据制造商的说明书或由本领域技术人员凭经验确定。

[0481] 本公开提供组合物,所述组合物包含本文所述的LAIR-1结合剂。在一些实施方案中,组合物包含选自由以下组成的组的抗体:47A1、47H1、Hz47H1.v4、57D11、61H4、62G10、Hz62G10.v1、108D10和43H2。在一些实施方案中,组合物包含抗体Hz47H1.v4。在一些实施方案中,组合物包含抗体Hz62G10.v1。

[0482] 本公开提供药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的LAIR-1结合剂和药学上可接受的媒介物。在一些实施方案中,药物组合物包含选自由以下组成的组的抗体:47A1、47H1、Hz47H1.v4、57D11、61H4、62G10、Hz62G10.v1、108D10和43H2,以及药学上可接受的媒介物。在一些实施方案中,药物组合物包含抗体Hz47H1.v4和药学上可接受的媒介物。在一些实施方案中,药物组合物包含抗体Hz62G10.v1和药学上可接受的媒介物。

[0483] 通过组合本公开的经纯化抗体或剂与药学上可接受的媒介物(例如载体或赋形剂)来制备制剂用于存储和使用。本领域技术人员通常认为药学上可接受的载体、赋形剂和/或稳定剂是制剂或药物组合物的无活性成分。

[0484] 合适的药学上可接受的媒介物包括但不限于无毒缓冲剂,如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;盐,如氯化钠;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂,如十八烷基二甲基苄基氯化铵、氯化六甲双铵、氯化苄烷铵、氯化苄铵松宁、苯酚、丁醇或苄醇、对羟基苯甲酸烷基酯,如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯、儿茶酚、间苯二酚、环己醇、3-戊醇和间甲酚;低分子量多肽;蛋白质,如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,如聚乙

烯吡咯烷酮;氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;碳水化合物,如单糖、二糖、葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,如EDTA;糖,如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;成盐抗衡离子,如钠;金属复合物,如Zn-蛋白质复合物;和非离子表面活性剂,如TWEEN或聚乙二醇。(Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版,2012, Pharmaceutical Press,London.)。在一些实施方案中,制剂呈水溶液形式。在一些实施方案中,制剂是以冻干形式或以替代性干燥形式进行存储。

[0485] 本公开的结合剂可以任一适于递送至靶细胞/组织的形式配制。在一些实施方案中,LAIR-1结合剂可被配制为脂质体、微粒、微胶囊、白蛋白微球、微乳液、纳米粒子、纳米胶囊或粗乳液。

[0486] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂是用脂质体制配。产生脂质体的方法是本领域技术人员已知的。举例来说,一些脂质体可通过用包含磷脂酰胆碱、胆固醇和PEG衍生的磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)的脂质组合物反相蒸发来产生。

[0487] 在一些实施方案中,LAIR-1结合剂被配制为持续释放制剂。持续释放制剂的合适实例包括含有剂的固体疏水性聚合物的半透性基质,其中所述基质呈成形物品(例如,膜或微胶囊)的形式。持续释放基质包括但不限于聚酯、水凝胶如聚(甲基丙烯酸2-羟基乙酯)或聚(乙烯醇)、聚丙交酯、L-谷氨酸和L-谷氨酸7乙酯的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和乙酸亮丙瑞林组成的可注射微球)、蔗糖乙酸异丁酸酯和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0488] 本公开的药物组合物或制剂可以多种方式施用以用于局部或全身性治疗。施用可以是表皮或透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末局部施用;通过吸入或吹入粉末或气雾剂(包括通过雾化器、气管内和鼻内)的肺部施用;口服;或肠胃外,包括静脉内、动脉内、肿瘤内、皮下、腹膜内、肌肉内(例如注射或输注)或颅内(例如鞘内或脑室内)。

[0489] 实施例

[0490] 实施例1

[0491] 抗LAIR-1抗体的产生

[0492] 使用人LAIR-1的细胞外结构域作为免疫原产生了抗LAIR-1抗体。在哺乳动物细胞中产生并表达了包含人LAIR-1(SEQ ID NO:1的aa 22-165)和食蟹猴LAIR-1(SEQ ID NO:5的aa 22-165)的细胞外区的重组构建体。将小鼠用LAIR-1-ECD蛋白质进行免疫并且加强数次以诱导高滴度。从经免疫小鼠抽血并通过ELISA和FACS测定抗体滴度。从已确定具有合适高抗体滴度的经免疫小鼠的脾和淋巴结获得淋巴细胞的单细胞悬浮液。通过标准方法(例如电融合)使淋巴细胞与鼠类骨髓瘤细胞融合。将细胞分散至含HAT选择培养基中的96孔板中。

[0493] ELISA和FACS测定用于筛选针对人LAIR-1、食蟹猴LAIR-1和人LAIR-2的抗体。选择了结合至人LAIR-1和食蟹猴LAIR-1、但不结合至人LAIR-2的抗体。

[0494] 实施例2

[0495] 抗人LAIR-1抗体的结合特征

[0496] 使用Biacore系统(GE Healthcare LifeSciences)来测量纯化的抗LAIR-1抗体对人LAIR-1和食蟹猴LAIR-1的结合亲和力。简言之,使用胺偶联试剂(GE Healthcare

LifeSciences) 将抗Fc抗体(Sigma-Aldrich)固定在CM5芯片的所有四个流动池上。使用流动池1作为参考,将抗体捕获在流动池2、3和4上。在25℃下将浓度在3.3-10nM范围内的人或食蟹猴LAIR-1-ECD以530μL/min的流速注射。随时间推移收集动力学数据并使用同时全拟合方程进行拟合以产生每种抗体的亲和常数(K_D 值)。

[0497] 结合数据在表11中示出:

[0498] 表11

抗体	人 LAIR-1			食蟹猴 LAIR-1		
	$k_{\text{结合}}$ $M^{-1}s^{-1}$	$K_{\text{解离}}$ s^{-1}	K_D M	$k_{\text{结合}}$ $M^{-1}s^{-1}$	$K_{\text{解离}}$ s^{-1}	K_D M
47A1	5.9×10^5	5.5×10^{-4}	9.2×10^{-10}	3.2×10^5	5.7×10^{-3}	1.8×10^{-8}
47H1	1.2×10^6	1.0×10^{-4}	8.7×10^{-11}	1.8×10^5	4.4×10^{-4}	2.5×10^{-9}
57D12	1.7×10^5	4.5×10^{-5}	2.7×10^{-10}	1.1×10^5	7.8×10^{-4}	7.3×10^{-9}
61H4	1.1×10^5	4.9×10^{-5}	4.6×10^{-10}	8.0×10^4	7.7×10^{-4}	9.6×10^{-9}
62G10	5.5×10^5	1.8×10^{-4}	3.2×10^{-10}	2.0×10^5	1.0×10^{-3}	5.1×10^{-9}
108D10	1.1×10^6	4.3×10^{-4}	4.0×10^{-10}	1.9×10^5	3.9×10^{-3}	2.1×10^{-8}

[0500] 实施例3

[0501] 抗LAIR-1抗体的序列分析

[0502] 对代表性抗LAIR-1抗体47A1、47H1、57D12、61H4、62G10和108D10进行测序,并且重链可变区和轻链可变区氨基酸序列公开于本文中并汇总于表12中。

[0503] 表12

抗体	重链可变区	轻链可变区
47A1	SEQ ID NO:115	SEQ ID NO:116
47H1	SEQ ID NO:117	SEQ ID NO:118
57D12	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:122
61H4	SEQ ID NO:123	SEQ ID NO:124
62G10	SEQ ID NO:125	SEQ ID NO:126
108D10	SEQ ID NO:129	SEQ ID NO:130

[0505] 个别抗体的重链和轻链可变区CDR公开于表1-6中并且公开为SEQ ID NO:9-98。

[0506] 实施例4

[0507] 人源化抗体的产生

[0508] 通过本领域技术人员已知的方法将两种抗LAIR-1抗体47H1和62G10人源化。这些人源化抗体在本文中分别称为Hz47H1和Hz62G10。抗体47H1被发现在重链可变区的CDR2, RIRTKNNYATFYADSVKD(SEQ ID NO:26)中具有潜在脱酰胺化位点。此外,抗体47H1被发现在轻链可变区的CDR2, AATSLAD(SEQ ID NO:29)中具有潜在异构化位点。在人源化过程中,将重链可变区CDR2进行重新工程化以除去所述脱酰胺化位点,从而产生包含RIRTKNNYATFYADSVKD(SEQ ID NO:41)的重链可变区CDR2。还将轻链可变区CDR2进行重新工程化以除去所述异构化位点,从而产生包含AATSLAE(SEQ ID NO:42)的轻链可变区CDR2。包含这两种修饰的Hz47H1变体被称为Hz47H1.v4。Hz47H1.v4的重链可变序列包含氨基酸序列SEQ ID NO:119,并且Hz47H1.v4的轻链可变序列包含氨基酸序列SEQ ID NO:120;CDR公开于表2B中。

[0509] 与野生型IgG1恒定区相比,抗体Hz47H1.v4的重链序列在恒定区中包含四个突变。抗体Hz47H1.v4的重链序列列出为SEQ ID NO:133和SEQ ID NO:134(分别有和没有信号序列),并且抗体Hz47H1.v4的轻链序列列出为SEQ ID NO:135和SEQ ID NO:136(分别有和没有信号序列)。

[0510] 与野生型IgG1恒定区相比,抗体Hz62G10.v1的重链序列在恒定区中包含四个突变。抗体Hz62G10.v1的重链序列列出为SEQ ID NO:137和SEQ ID NO:138(分别有和没有信号序列),并且抗体Hz62G10.v1的轻链序列列出为SEQ ID NO:139和SEQ ID NO:140(分别有和没有信号序列)。

[0511] 使用如本文所述的Biacore系统来测量人源化抗体对人LAIR-1的结合亲和力。与亲本抗体相比,抗体Hz47H1.v4和Hz62G10的结合亲和力显示于表13中。

[0512] 表13

	抗体	人 LAIR-1			食蟹猴 LAIR-1		
		$k_{\text{结合}}$ $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$K_{\text{解离}}$ s^{-1}	K_D M	$k_{\text{结合}}$ $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$K_{\text{解离}}$ s^{-1}	K_D M
[0513]	ch47H1	1.5×10^6	5.1×10^{-4}	3.4×10^{-10}	2.2×10^5	1.0×10^{-3}	4.6×10^{-9}
	Hz47H1.v4	2.3×10^6	6.0×10^{-4}	2.6×10^{-10}	3.9×10^5	1.6×10^{-3}	4.3×10^{-9}
	ch62G10	7.7×10^5	6.9×10^{-4}	9.0×10^{-10}	2.8×10^5	4.3×10^{-3}	1.6×10^{-8}
	Hz62G10.v1	7.0×10^5	7.9×10^{-4}	1.1×10^{-9}	3.9×10^5	1.6×10^{-3}	4.3×10^{-8}

[0514] 这些结果证明,示例性抗LAIR-1抗体的人源化过程对抗体与人或食蟹猴LAIR-1的结合能力不具显著影响。

[0515] 实施例5

[0516] LAIR-1配体的表征

[0517] 已经鉴定了LAIR-1的几种潜在新颖结合配偶体。为了表征这些蛋白质并评估它们是否是LAIR-1的功能配体,使用了报告细胞系统。在这种嵌合受体系统中,将潜在配体包被到板上并与表达(i)稳定报告基因系统和(ii)目标细胞表面受体的“报告细胞”一起孵育。将目标受体的细胞外结构域与人CD3 ζ 链的跨膜/细胞内结构域融合。当嵌合受体通过与配体结合而被激活时,CD3 ζ 变得磷酸化并且激活驱动GFP表达的NFAT反应性启动子(参见例如Arase等人,2002,Science,296:1323-1326)。对于这些实验,产生了人LAIR-1-CD3 ζ -NFAT-GFP细胞系和食蟹猴LAIR-1-CD3 ζ -NFAT-GFP细胞系。

[0518] 将96孔Maxisorp(Nunc)板与PBS中的以下蛋白质一起孵育过夜:1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 人1型胶原蛋白(Millipore Sigma)、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 人4型胶原蛋白(Millipore Sigma)、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 重组人MARCO-his蛋白(R&D Systems或内部)、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 重组人COLEC12(R&D Systems)、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 重组甘露糖结合凝集素(MBL)(R&D Systems)、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 重组表面蛋白D(SP-D)(R&D Systems)或3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 补体组分C1复合物(C1;Complement Technologies)。将板用PBS洗涤,之后添加含10%热灭活FBS(ThermoFisher Scientific)的80 μL RPMI 1640(Corning)中的 4×10^5 个报告细胞,随后在37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜。在LSRFortessaTM(BD Biosciences)上通过流式细胞术测量GFP表达并通过FlowJo软件进行分析。阴性和阳性GFP信号是分别基于非特异性抗体或抗LAIR-1抗体(克隆DX26或内部抗体)激活报告细胞的能力设置。

[0519] 如图1所示,在将人LAIR-1报告细胞与胶原蛋白1和4、MBL、SP-D和C1复合物(其全

部在之前据报告结合LAIR-1)一起孵育时诱导GFP表达。此外,通过MARCO和COLEC12强烈诱导GFP表达。如所预期,在食蟹猴LAIR-1报告细胞中通过胶原蛋白1和4诱导GFP表达。此外,通过MARCO和COLEC12在较小程度上强烈诱导GFP表达。

[0520] 这些数据表明,MARCO和COLEC12(其已被鉴定为人LAIR-1的新颖结合配偶体)是LAIR-1的生物功能性配体。

[0521] 实施例6

[0522] LAIR-1-Fc和LAIR-2-Fc与细胞表达的配体的结合

[0523] 为了研究LAIR-1与细胞表达的MARCO之间的结合相互作用,产生了包含与Fc区(分别LAIR-1-Fc和LAIR-2-Fc)融合的LAIR-1细胞外结构域(SEQ ID NO:1的aa 22-165)或LAIR-2可溶性蛋白(SEQ ID NO:225的aa 22-152)的构建体。LAIR-1-Fc和LAIR-2-Fc蛋白用于评价与表达(i) MARCO或(ii) 含跨膜结构域的胶原蛋白17A1(COL17A1;用作阳性对照)的结合。通过将含有COL17A1或MARCO的完整编码序列的构建体慢病毒转导至LCL 721.221细胞(ATCC)中产生了稳定细胞系。将细胞与10 μ g/mL的LAIR-1-Fc或LAIR2-Fc蛋白一起在冰上孵育50分钟并洗涤。用PE标记的抗Fc第二抗体检测结合。使用LSRFortessaTM仪器(BD Biosciences)通过流式细胞术测量结合并通过FlowJo软件进行分析。

[0524] 如图2所示,LAIR-1-Fc和LAIR2-Fc强烈地结合至表达MARCO和COL17A1的721.221细胞,但不结合至亲本未转导的721.221细胞系。

[0525] 这些结果证明当MARCO在细胞表面上表达时,LAIR-1与其结合。

[0526] 实施例7

[0527] 抗LAIR-1抗体与表达LAIR-1的细胞的结合

[0528] 通过流式细胞术分析评价了示例性抗LAIR-1抗体ch47H1和人源化型式Hz47H1.v4与表达LAIR-1的细胞的结合。使用了人LAIR-1-CD3 ζ -NFAT-GFP或食蟹猴LAIR-1-CD3 ζ -NFAT-GFP报告细胞(本文所述)。将细胞在染色缓冲液(PBS/1% BSA/0.1%叠氮化钠)中洗涤,之后与抗体ch47H1、Hz47H1.v4或对照抗KLH抗体一起在室温下在剂量反应范围内孵育。将细胞洗涤并在4 $^{\circ}$ C下用PE-抗人Fc第二抗体(Jackson ImmunoResearch)染色30分钟。将细胞在染色缓冲液中洗涤并在Intellicyt仪器(Sartorius)上通过流式细胞术进行分析。

[0529] 如图3所示,在表达人LAIR-1的细胞和表达食蟹猴LAIR-1的细胞上在递增浓度的抗体ch47H1和抗体Hz47H1.v4下观察到荧光强度的增加。相比之下,同型对照抗体展示在递增浓度的抗体下没有额外信号强度。

[0530] 已经描述了人LAIR-1(LAIR-1b)的替代同种型,其在细胞外结构域中在Ig样结构域与跨膜结构域之间缺乏17个氨基酸的区域(缺失SEQ ID NO:1的aa 122-138)。为了测试与这种独特同种型的结合,产生了含有截短序列的LAIR-1b构建体并使用标准方法将其转染至293T细胞中。将这些细胞以如上所述的类似方法进行染色。

[0531] 在表达LAIR-1的替代同种型(LAIR-1b)的细胞上,在递增浓度的抗体ch47H1和抗体Hz47H1.v4下以与全长LAIR-1类似的模式观察到荧光强度的增加(图3)。同型对照抗体显示没有可检测的结合。抗体与表达人LAIR-1的细胞和表达食蟹猴LAIR-1的细胞的结合是相当的。

[0532] 这些结果证明,示例性抗LAIR-1抗体识别完整细胞上的人LAIR-1的多种同种型,并且与人和食蟹猴LAIR-1的结合相当,从而表明猴将是未来研究的合适模型。

[0533] 实施例8

[0534] 抗LAIR-1抗体与原代人免疫细胞的结合

[0535] 通过流式细胞术分析评价了示例性抗LAIR-1抗体47H1与人外周血单核细胞(PBMC)免疫细胞亚群的结合。简言之,使用Ficoll® Paque Plus (GE Healthcare) 梯度法由Leukopaks (AllCells) 制备了人PBMC (来自9个供体)。将细胞冷冻保存在CryoStor®培养基 (StemCell/Sigma) 中,并维持在液氮中。用Alexa Fluor 488抗体标记试剂盒 (Invitrogen) 标记抗体ch47H1和对照抗KLH抗体。将细胞在温培养基(RPMI、10% FBS、L-谷氨酰胺、pen/strep) 中解冻,洗涤并重悬于PBS中。将PBMC用活/死可固定蓝色染料 (ThermoFisher Scientific) 染色,在含Fc Block™ (BD Biosciences) 的培养基中洗涤,并用经标记的抗体混合物染色,以区分不同免疫细胞类型。用荧光标记的ch47H1抗体(或对照抗体) 将 1×10^6 个细胞/孔染色,并在冰上孵育至少20分钟。将细胞洗涤,并立即在LSRFortessa™分析仪 (BD Biosciences) 上通过流式细胞术并使用FlowJo软件进行分析。活细胞在分析前进行门控。对于每个供体计算每个亚群中由抗体结合的活细胞的百分比 (LAIR-1+) 和每个阳性亚群 (在LAIR-1+细胞上门控) 的几何平均荧光强度 (gMFI) 并计算平均值。

[0536] 如图4所示,抗体ch47H1结合至全谱免疫细胞,包括淋巴和骨髓谱系细胞。具有最高相对表达的亚群被确定为CD14+单核细胞。

[0537] 实施例9

[0538] 通过抗LAIR-1抗体抑制LAIR-1与LAIR-1配体之间的相互作用

[0539] 为了研究抗LAIR-1抗体的结合是否阻断LAIR-1与胶原蛋白之间的相互作用,进行了ELISA阻断测定。简言之,在4℃下将96孔Maxisorp (Nunc) 板用50μL PBS中的5μg/mL 1型人胶原蛋白 (Millipore Sigma) 包被过夜。将板用PBS洗涤并在室温下在封闭缓冲液 (PBS中的1% BSA) 中封闭1小时。向板中添加抗LAIR-1抗体ch47H1、Hz47H1.v4、ch57D12、ch62G10、Hz62G10.v1和抗KLH对照抗体15分钟。向板中添加1μg/mL生物素化人LAIR-1-Fc和食蟹猴LAIR-1-Fc,并在室温下孵育60分钟。将板洗涤并在室温下与HRP缀合的链霉亲和素 (Biorad) 一起孵育60分钟。将板洗涤并用TMB显色液 (Life Technologies) 使可检测信号显色5分钟。在Spectramax酶标仪 (Molecular Devices) 上在650nm下测量信号强度。

[0540] 如图5所示,抗LAIR-1抗体ch47H1、Hz47H1.v4、ch57D12、ch62G10和Hz62G10都以剂量依赖性方式阻断人LAIR-1-Fc和食蟹猴LAIR-1-Fc蛋白与胶原蛋白的结合。

[0541] 这些结果证明本文所述的示例性抗LAIR-1抗体强烈抑制LAIR-1与胶原蛋白的结合。人LAIR-1与胶原蛋白的结合和食蟹猴LAIR-1与胶原蛋白的结合被抑制/阻断至相似水平,从而表明猴将是未来研究的合适模型。

[0542] 使用如本文所述的报告细胞测定评价了抗LAIR-1抗体抑制LAIR-1与胶原蛋白之间的功能性相互作用以及LAIR-1与MARCO之间的相互作用的能力。在4℃下将96孔Maxisorp (Nunc) 板用50μL PBS中的1μg/mL人1型胶原蛋白 (Millipore Sigma)、1μg/mL人4型胶原蛋白 (Millipore Sigma) 或2μg/mL重组人MARCO-his蛋白 (R&D Systems) 包被过夜。在添加抗体ch47A1、ch47H1、ch57D12、ch61H4、ch62G10和ch108D10之前,将板洗涤两次。随后,向孔中添加80μL含10%热灭活FBS的RPMI 1640培养基中的 4×10^5 个LAIR-1-CD3ζ-NFAT-GFP细胞,然后在37℃下过夜孵育。使用LSRFortessa™仪器 (BD Biosciences) 通过流式细胞术测量

GFP表达,并通过FlowJo软件进行分析。使用来自非特异性免疫球蛋白(阴性对照)和参考抗LAIR-1抗体(阳性对照)的活性测量值对阴性和阳性GFP信号进行门控以激活报告细胞。

[0543] 如图6所示,当将报告细胞与胶原蛋白1、胶原蛋白4和MARCO一起孵育时,诱导了GFP表达(GFP+细胞%)。如通过GFP表达所评估,示例性抗LAIR-1抗体以剂量依赖性方式强烈抑制了LAIR-1与所有三种配体之间的相互作用。

[0544] 进行了另一项研究以评价本文所述的示例性抗LAIR-1抗体抑制LAIR-1与所有先前报告的LAIR-1配体(包括胶原蛋白1、胶原蛋白4、MBL、SP-D和C1)以及新鉴定的配体MARCO和COLEC12之间的功能性相互作用的能力。在4℃下将96孔Maxisorp(Nunc)板用50μL PBS中的1μg/mL人1型胶原蛋白(Millipore Sigma)、1μg/mL人4型胶原蛋白(Millipore Sigma)、2μg/mL重组人MARCO-his蛋白(R&D Systems)、1μg/mL重组人COLEC12(R&D Systems)、2μg/mL重组MBL(R&D Systems)、2μg/mL重组SP-D(R&D Systems)或3μg/mL C1复合物(Complement Technologies)包被过夜。在添加抗体ch47A1、ch47H1、Hz47H1.v4、ch108D10和抗KLH对照抗体之前,将板洗涤两次。随后,向孔中添加80μL含10%热灭活FBS的RPMI 1640培养基中的 4×10^5 个LAIR-1-CD3ζ-NFAT-GFP细胞,然后在37℃下过夜孵育。如上所述在Fortessa Analyzer(BD Biosciences)上通过流式细胞术测量GFP表达。

[0545] 如图7所示,当将报告细胞与LAIR-1的所有已知配体(胶原蛋白1、胶原蛋白4、MBL、SP-D和C1)以及新鉴定的配体MARCO和COLEC12一起孵育时,诱导了GFP表达。如通过GFP表达所评估,抗LAIR-1抗体以剂量依赖性方式强烈抑制了LAIR-1与所有已知配体以及MARCO和COLEC12之间的相互作用。重要的是,此研究表明人源化抗体Hz47H1.v4具有与亲本抗体相似的阻断作用。

[0546] 进行另外的研究以测试抗LAIR-1抗体抑制人LAIR-1与纯化的胶原蛋白和MARCO之间的功能性相互作用的能力,并将其与抑制食蟹猴LAIR-1与纯化的胶原蛋白和MARCO之间的功能性相互作用的能力进行比较。使用抗LAIR-1抗体ch47H1、Hz47H1.v4、ch57D12、ch62G10和Hz62G10,在与本文所述相同的条件下建立研究。

[0547] 如图8所示,当将人LAIR-1CD3ζ-NFAT-GFP报告细胞或食蟹猴LAIR-1CD3ζ-NFAT-GFP报告细胞在纯化的胶原蛋白1、胶原蛋白4或MARCO上孵育时,诱导了GFP表达。如通过GFP表达所评估,抗LAIR-1抗体以剂量依赖性方式强烈抑制了人LAIR-1和食蟹猴LAIR-1与配体胶原蛋白1、胶原蛋白4和MARCO之间的相互作用。人LAIR-1与配体之间的相互作用以及食蟹猴LAIR-1与配体之间的相互作用被抑制/阻断至相似水平。

[0548] 在真实生理环境中,胶原蛋白通常存在于细胞外基质蛋白的复合物中。进行了研究以测试抗LAIR-1抗体抑制LAIR-1与由细胞天然产生的配体之间的功能性相互作用的能力。bEnd.3细胞系(ATCC®)最初由小鼠大脑皮质内皮细胞产生,所述细胞通过用多瘤病毒中T抗原转化而永生化。已显示bEnd.3细胞表达细胞外基质蛋白和细胞表面粘附分子。使用这些细胞建立了先前描述的报告细胞测定的修改版本。将 1×10^5 个bEnd.3细胞与 4×10^5 个人LAIR-1-CD3ζ-NFAT-GFP细胞或食蟹猴LAIR-1-CD3ζ-NFAT-GFP细胞在96孔组织培养物处理的板中在含10%热灭活FBS的RPMI 1640培养基中混合。将报告细胞用CellTrace Violet(ThermoFisher Scientific)标记以将它们与bEnd.3细胞区分开。向共培养的细胞中添加抗体ch47H1、Hz47H1.v4、ch62G10或对照抗KLH抗体,并将板在37℃下孵育过夜。通过流式细胞术在Fortessa分析仪(BD Bioscience)上测量GFP表达。

[0549] 如图9所示,通过bEnd.3细胞与LAIR-1报告细胞的相互作用诱导了GFP的表达。基于细胞系基因表达数据(来自Harmonizome的CCLE),这显示bEnd.3细胞表达功能性LAIR-1配体,可能但不限于胶原蛋白。如通过来自表达LAIR-1的报告细胞的GFP表达减少所证明,抗LAIR-1抗体ch47H1、Hz47H1.v4和ch62G10抑制和/或阻断了bEnd.3细胞与LAIR-1的相互作用。所述抑制呈剂量依赖性方式,其中人LAIR-1和食蟹猴LAIR-1显示出相似的抑制水平。对LAIR-1与bEnd.3配体相互作用的抑制与人LAIR-1和食蟹猴LAIR-1相似。

[0550] 进行了另一项研究以测试抗LAIR-1抗体抑制LAIR-1与生理密度的胶原蛋白基质之间的功能性相互作用的能力。胶原蛋白通常存在于三维致密细胞外基质中。为了复制这种环境,产生了高度浓缩和致密聚合的胶原蛋白基质,并进行了报告细胞测定的修改版本。简言之,冷(在冰上)制备稀释于含10%热灭活FBS的RPMI 1640中的4mg/mL大鼠尾胶原蛋白(Corning)和50mM HEPES缓冲液的混合物,并且轻轻混合以避免气泡。向96孔组织培养物处理的板的孔中添加75μL胶原蛋白混合物、然后将板在37℃下孵育30分钟来使胶原蛋白混合物聚合。然后,向孔中添加含10%热灭活FBS的RPMI 1640中的 1×10^5 个人LAIR-1-CD3ζ-NFAT-GFP或食蟹猴LAIR-1-CD3ζ-NFAT-GFP报告细胞。然后添加抗LAIR-1抗体ch47H1、Hz47H1.v4、ch57D12、ch62G10、Hz62G10.v1和抗KLH抗体。将细胞和抗体在胶原蛋白基质上在37℃下孵育过夜,然后通过吸移液体轻轻地从板中移除,但不扰动基质。在Fortessa分析仪(BD)上通过流式细胞术测量GFP表达。

[0551] 如图10所示,致密聚合胶原蛋白基质在LAIR-1报告细胞中诱导了GFP的表达,从而证明了三维胶原蛋白基质中功能性LAIR-1配体的可用性。如通过来自表达LAIR-1的报告细胞的GFP表达减少所证明,抗LAIR-1抗体ch47H1、Hz47H1.v4、ch57D12、ch62G10和Hz62G10.v1抑制和/或阻断了LAIR-1与胶原蛋白基质的相互作用。所述抑制呈剂量依赖性方式,其中人LAIR-1和食蟹猴LAIR-1显示出相似的抑制水平。

[0552] 总的来说,这些结果证明抗LAIR-1抗体可阻断LAIR-1与呈几种相关形式的LAIR-1配体之间的功能性相互作用:纯化的蛋白质、细胞表达的蛋白质和高浓度三维聚合基质。人与食蟹猴LAIR-1抑制之间的相似性程度支持食蟹猴用于未来研究。表14中显示Hz47H1.v4抗体的示例性IC₅₀,所述抗体阻断LAIR-1与LAIR-1配体之间的功能性相互作用。

[0553] 表14

IC ₅₀ (M)	Hz47H1.v4
胶原蛋白1	3.2×10^{-11}
胶原蛋白4	3.2×10^{-11}
肿瘤细胞胶原蛋白	1.6×10^{-11}
聚合胶原蛋白基质	3.0×10^{-11}
MBL	4.3×10^{-11}
SPD	2.0×10^{-11}
C1复合物	1.5×10^{-11}
MARCO	3.2×10^{-11}
COLEC12	1.2×10^{-11}

[0555] 实施例10

[0556] 抗LAIR-1抗体对MARCO和胶原蛋白依赖性单核细胞功能的影响

[0557] THP1是从急性单核细胞白血病细胞建立的人单核细胞系。这些细胞已被广泛用于研究单核细胞/巨噬细胞功能、机制、信号传导途径以及营养物和药物转运(关于综述,参见Chanput等人,2014,Int.Immunopharmacol.,23:37-45)。单核细胞的激活可通过细胞表面上的Fc受体(FcR)的交联来实现,这导致NF- κ B信号传导的激活,并最终导致炎性细胞因子产生。使用含有NF- κ B-SEAP报告基因(InvivoGen)的THP1-DualTM细胞研究了LAIR-1与胶原蛋白或MARCO相互作用的影响。通过抗体的Fc区与THP-1细胞表面上的FcR的相互作用激活报告基因,从而导致FcR信号传导途径的激活和分泌型胚胎碱性磷酸酶(SEAP)的产生。在这些研究中,当THP-1细胞表面上的LAIR-1与其配体(即胶原蛋白或MARCO)相互作用时,FcR信号传导被抑制并且SEAP产生减少。此外,产生了LAIR-1敲除THP1细胞系(THP1-LAIR-1-KO)以用于与THP1野生型细胞(THP1-WT)比较。

[0558] 为了确定MARCO是否能够抑制THP1细胞的基于FcR的激活,使用报告细胞和MARCO建立了一项研究。将96孔Maxisorp(Nunc)板在有或没有5 μ g/mL人MARCO-his蛋白的情况下用5 μ g/mL抗KLH抗体包被,并在37 $^{\circ}$ C下在室温下孵育1.5小时。将板在X-VIVOTM15培养基(Lonza)中洗涤,并添加1 $\times$ 10⁵个THP1-DualTMNF- κ B-SEAP报告细胞/孔。将板在37 $^{\circ}$ C下孵育过夜。通过添加Quanti-Blue SEAP底物(InvivoGen)、将板在37 $^{\circ}$ C下孵育2小时并读取620nm处的吸光度来测量报告基因活性。

[0559] 如图11所示,抗KLH抗体激活了THP1-WT和THP-1-LAIR-1-KO报告细胞两者中的报告细胞活性。相比之下,MARCO本身没有任何影响。当将MARCO与抗KLH抗体共包被时,FcR激活在THP1-WT细胞中被抑制,但在THP1-LAIR-1-KO报告细胞中不被抑制。

[0560] 这些数据证明MARCO能够抑制单核细胞中的FcR激活,并且所述抑制依赖于LAIR-1的存在。

[0561] 进行后续研究以评估抗LAIR-1抗体恢复MARCO抑制细胞中的FcR活性的能力。如上所述,将96孔Maxisorp(Nunc)板在有或没有5 μ g/mL人MARCO-his蛋白的情况下用5 μ g/mL抗KLH抗体包被,并在37 $^{\circ}$ C下在室温下孵育1.5小时。将板在X-VIVOTM15培养基(Lonza)中洗涤,并每孔添加1 $\times$ 10⁵个THP1-DualTMNF- κ B-SEAP报告细胞。将抗LAIR1抗体ch47A1、ch47H1、ch62G10或对照抗体以5 μ g/mL添加至适当的孔中。应注意,抗LAIR-1抗体ch47A1、ch47H1和ch62G10在Fc区中含有突变,所述突变使得为FcR结合缺陷型。将板在37 $^{\circ}$ C下孵育过夜。通过添加Quanti-BlueTMSEAP底物(InvivoGen)、将板在37 $^{\circ}$ C下孵育2小时并读取620nm处的吸光度来测量报告基因活性。

[0562] 抗LAIR-1抗体的存在能够逆转LAIR-1/MARCO诱导的抑制THP1-WT细胞。在不存在LAIR-1(THP1-LAIR1-KO细胞)的情况下,MARCO没有抑制作用并且因此抗LAIR-1抗体没有影响。

[0563] 这些数据证明LAIR-1对FcR激活的MARCO介导的抑制。重要的是,这些结果表明示例性抗LAIR-1抗体能够抑制和/或逆转所述抑制。

[0564] 还在同一测定的修改版本中测试了胶原蛋白抑制FcR激活的能力。将96孔Maxisorp(Nunc)板在有或没有1 μ g/mL人1型胶原蛋白(Millipore Sigma)的情况下用5 μ g/mL抗KLH抗体包被。将板在X-VIVOTM15培养基(Lonza)中洗涤,并每孔添加1 $\times$ 10⁵个THP1-DualTMNF- κ B-SEAP报告细胞。将抗LAIR1抗体ch47H1、Hz47H1.v4或对照抗体以5 μ g/mL添加至适当的孔中。将板在37 $^{\circ}$ C下孵育过夜。通过添加Quanti-BlueTMSEAP底物(InvivoGen)、将板

在37℃下孵育2小时并读取620nm处的吸光度来测量报告基因活性。

[0565] 如图12所示,如通过报告基因活性所证明,抗KLH抗体诱导了THP1细胞中的Fc激活,并且当胶原蛋白和抗KLH同时存在时观察到了抑制作用。抗LAIR-1抗体的存在能够以剂量依赖性方式逆转胶原蛋白诱导的THP1细胞中的抑制。

[0566] 总之,这些数据证明MARCO和胶原蛋白能够以LAIR-1依赖性方式抑制单核细胞系中的FcR激活。重要的是,这些结果表明示例性抗LAIR-1抗体能够抑制和/或逆转所述抑制。

[0567] 实施例11

[0568] 抗LAIR-1抗体对树突细胞FcR激活的影响

[0569] 已经确定LAIR-1能够通过MARCO或胶原蛋白的相互作用抑制单核细胞THP1细胞系中的FcR激活,用原代人树突细胞进行了类似的研究。使用人泛单核细胞分离试剂盒(Miltenyi)纯化了来自PBMC的人单核细胞。通过将单核细胞在含有50ng/mL重组人GM-CSF(Peprotech)和50ng/mL重组人IL-4(Peprotech)的X-VIVO™15培养基(Lonza)中培养5-7天,产生了单核细胞来源的树突细胞(DC)。在室温下将96孔MaxiSorp(Nunc)板在存在或不存在5μg/mL人I型胶原蛋白(Millipore Sigma)的情况下在40μL PBS/孔中用5μg/mL抗KLH抗体包被1小时,然后是洗涤步骤。向含有抗LAIR-1抗体ch47H1和Hz47H1.v4或对照抗体的板中添加 1×10^5 个DC,并在37℃下孵育过夜。第二天收集上清液,使用Luminex(ProcartaPlex system,ThermoFisher Scientific)测量TNF-α产生。

[0570] 如图13所示,抗KLH抗体诱导了单核细胞来源的DC中的TNF-α分泌。相比之下,当存在胶原蛋白时,TNF-α分泌减少。单独胶原蛋白对TNF-α分泌没有影响,但胶原蛋白能抑制通过抗KLH抗体诱导的TNF-α分泌。重要的是,在示例性抗LAIR-1抗体ch47H1和Hz47H1.v4存在下,对TNF-α分泌的抑制以剂量依赖性方式逆转;而对照抗体没有影响。

[0571] 这些数据支持以下假设:LAIR-1和胶原蛋白相互作用抑制FcR介导的原代人DC的激活,并且抗LAIR-1抗体能够恢复这些细胞中的激活。

[0572] 实施例12

[0573] 抗LAIR-1抗体对胶原蛋白极化的原代人骨髓细胞的影响

[0574] 理论上,由于LAIR-1和胶原蛋白的相互作用,胶原蛋白极化的原代人骨髓细胞活性将预期受到抑制。为了评价LAIR-1在胶原蛋白极化的骨髓细胞中的作用,在不存在或存在抗LAIR-1抗体的情况下进行了测定,并测定由原代人骨髓细胞产生的炎性细胞因子的量作为激活的标志物。使用人泛单核细胞分离试剂盒(Miltenyi)纯化了来自PBMC的人单核细胞。为了产生树突细胞,将纯化的单核细胞在含有50ng/mL重组人GM-CSF和50ng/mL重组人IL-4(Peprotech)的X-VIVO™15培养基(Lonza)中进行培养。为了产生巨噬细胞,将纯化的单核细胞在含50ng/mL重组人M-CSF的X-VIVO™15培养基(Lonza)中进行培养。将细胞培养5-7天。在4℃下将96孔组织培养物处理的板(Corning)用PBS中的5μg/mL人I型胶原蛋白(Millipore Sigma)包被过夜。在添加细胞之前将板用PBS洗涤。在存在抗LAIR-1抗体ch47H1或抗KLH对照抗体(10μg/mL)的情况下,向板中添加 5×10^4 个树突细胞或巨噬细胞。在2-3天孵育后,收集细胞上清液并使用Luminex(ProcartaPlex system;ThermoFisher Scientific)进行细胞因子/趋化因子分析。

[0575] 如图14所示,当在胶原蛋白存在下孵育时,树突细胞不展示CCL3/MIP1α、M-CSF(巨噬细胞集落刺激因子)、GM-CSF(粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)或IL-1β分泌的变化。在存

在抗LAIR-1抗体ch47H1的情况下,这些代表性细胞因子/趋化因子的产生显著增加。在巨噬细胞中观察到相似的结果。

[0576] 在后续实验中,如上所述产生了树突细胞。在4℃下将96孔组织培养物处理的板(Corning)用在PBS中各自5μg/mL的人I型胶原蛋白(Millipore Sigma)、纤连蛋白(Millipore Sigma)、层粘连蛋白(Millipore Sigma)包被过夜。在存在抗LAIR-1抗体ch47A1、ch47H1、ch62G10、ch108D10或抗KLH对照抗体(10μg/mL)的情况下,向板中添加 5×10^4 个树突细胞。在2-3天孵育后,收集细胞上清液并使用Luminex (ProcartaPlex system; ThermoFisher Scientific)进行细胞因子/趋化因子分析。用抗LAIR-1抗体Hz47H1.v4建立了类似的实验。

[0577] 如图15所示,抗LAIR-1抗体ch47A1、ch47H1、ch62G10和ch108D10在胶原蛋白存在下以剂量依赖性方式诱导了树突细胞分泌CCL3/MIP1α。在存在纤连蛋白或层粘连蛋白的情况下或在不存在基质蛋白的情况下,没有可检测的CCL3/MIP1α产生。如图16所示,人源化Hz47H1.v4抗体产生了与嵌合抗体ch47H1非常相似的结果。Hz47H1.v4抗体在胶原蛋白存在下以剂量依赖性方式诱导树突细胞分泌CCL3/MIP1α和CCL4/MIP1β。

[0578] 总的来说,这些数据表明胶原蛋白极化的骨髓细胞可被示例性抗LAIR-1抗体激活,并且这些激活的细胞产生炎性细胞因子/趋化因子。

[0579] 实施例13

[0580] 抗LAIR-1抗体对同种异体混合淋巴细胞反应的影响

[0581] 混合淋巴细胞反应(MLR)是用于研究MHC-错配免疫细胞之间的相互作用的经典免疫学测定。通过进行MLR测定研究了LAIR-1途径在MHC错配免疫细胞混合物背景下的贡献。

[0582] 如本文所述产生了单核细胞来源的树突细胞。使用人泛T分离试剂盒(Miltenyi)从PBMC中纯化了同种异体MHC错配人T细胞。对供体细胞的MLR相容性/不相容性和胶原蛋白反应性进行了预筛选。在4℃下将96孔板用PBS中的5μg/mL人I型胶原蛋白(Millipore Sigma)包被过夜。将板洗涤并将 2.5×10^4 个树突细胞和 1×10^5 个T细胞添加至每个孔。在一些孔中添加了抗LAIR-1抗体ch47A1、ch47H1、ch62G10或抗KLH对照抗体。将板在37℃下培养3-4天。为了测量增殖,以1μCi/mL的浓度添加了含有氘化胸苷(^3H -胸苷;Perkin-Elmer)的新鲜培养基。在额外过夜孵育后,使用Harvester96™(Tomtec)将细胞收获到过滤器上,并在MicroBeta²酶标仪(PerkinElmer)上对 ^3H -胸苷掺入进行计数。在类似条件下但在抗LAIR-1抗体ch47H1和人源化Hz47H1.v4存在下建立了后续实验。

[0583] 如图17所示,同种异体树突细胞/T细胞对引发了强烈增殖反应。与胶原蛋白不存在下相比,在胶原蛋白存在下增殖反应较弱(增殖少大约50%)。抗LAIR-1抗体的存在以剂量依赖性方式增加增殖。如图18所示,抗LAIR-1抗体ch47H1和Hz47H1.v4在MLR测定中产生了相似的结果。

[0584] 进一步开发了本文所述的MLR测定,以评价在胶原蛋白存在下将LAIR1阻断与PD-1阻断组合对DC-T细胞MLR的潜在协同作用。在此组实验中,在存在单剂量(1)同型对照抗体、(2)Hz47H1.v4、(3)抗PD-1抗体派姆单抗或(4)Hz47H1.v4与抗PD-1抗体(派姆单抗)组合的情况下孵育MLR。所有抗体各自以5μg/mL添加。如图24所示,抗PD1抗体没有影响,单独Hz47H1.v4增强了T细胞增殖。两种处理的组合使增殖进一步增加高于单独Hz47H1.v4。这些数据证明,Hz47H1.v4与抗PD1抗体的组合协同作用以在胶原蛋白存在下在DC-T细胞MLR测

定中促进T细胞增殖。

[0585] 这些结果表明,如在体外MLR测定中所证明,LAIR-1与胶原蛋白的相互作用能够抑制免疫细胞的激活,并且示例性抗LAIR-1抗体能够抑制这种抑制。这些观察结果支持以下观点:抗LAIR-1抗体能够在存在对LAIR-1-配体相互作用的抑制的微环境中增强免疫反应。这些数据还表明抗LAIR-1抗体促进与免疫检查点抑制剂的协同效应以在存在对LAIR-1-配体相互作用的抑制的微环境中增强免疫反应的能力。

[0586] 实施例14

[0587] 抗LAIR-1抗体对T细胞激活的影响

[0588] 为了研究在存在胶原蛋白的情况下LAIR1对T细胞激活的作用,在抗CD3抗体诱导的T细胞激活测定中评价了抗LAIR1抗体(例如,ch47H1和Hz47H1.v4)的影响。将96孔Maxisorp(Nunc)板用水中的10 μ g/mL来自小牛皮肤(Sigma)的胶原蛋白包被,并在4 $^{\circ}$ C下孵育过夜。使用人泛T细胞分离试剂盒(Miltenyi)从PBMC制备人T细胞。将板洗涤,将抗CD3抗体克隆OKT3(Biolegend)以一系列浓度包被在PBS中的板上,并在37 $^{\circ}$ C下孵育3小时。将板洗涤,并在抗LAIR1抗体或抗KLH对照抗体(5 μ g/mL)存在下将1 $\times$ 10⁵个T细胞添加至含10%热灭活FBS(ThermoFisher Scientific)的RPMI 1640(Corning)中的板中。将板在37 $^{\circ}$ C下孵育3天,收集细胞上清液,并使用Luminex(ProcartaPlex system;ThermoFisher Scientific)或细胞因子测定试剂盒(MesoScale Diagnostics)进行细胞因子分析。为了测量增殖,添加含有氘化胸苷(3^H-胸苷;Perkin-Elmer)的新鲜培养基。在过夜孵育后,使用Harvester96TM(Tomtec)将细胞收获到过滤器上,并在MicroBeta2酶标仪(PerkinElmer)上对³H-胸苷掺入进行计数。

[0589] 如图19A所示,抗CD3抗体刺激了T细胞增殖和IL-2产生。在抗LAIR1抗体ch47H1存在下,在抗CD3抗体刺激的范围,内,T细胞的增殖和IL-2产生相对于对照抗体增加。如图19B所示,抗CD3抗体刺激了T细胞增殖和干扰素 γ (IFN- γ)产生。在抗LAIR1抗体Hz47H1.v4存在下,在抗CD3抗体刺激的范围,内,T细胞的增殖和IFN- γ 产生相对于对照抗体增加。

[0590] 这些结果表明LAIR-1与胶原蛋白的相互作用能够在胶原蛋白存在下抑制T细胞的激活,并且本文所述的示例性抗LAIR-1抗体能够抑制这种抑制。这些观察结果支持以下观点:抗LAIR-1抗体能够在存在对LAIR-1-配体相互作用的抑制的微环境中增强免疫反应,包括T细胞增殖和细胞因子产生。

[0591] 实施例15

[0592] 结合小鼠LAIR-1的抗体的产生和筛选

[0593] 本文描述的示例性抗LAIR-1抗体结合人LAIR-1和食蟹猴LAIR-1,但不结合小鼠LAIR-1。特异性地结合小鼠LAIR-1的抗体可以是小鼠模型中的研究所需的。

[0594] 使用小鼠LAIR-1的片段作为免疫原产生抗小鼠LAIR-1抗体。产生了包含小鼠LAIR-1的片段(SEQ ID NO:149的aa 22-133)的重组构建体,并在哺乳动物细胞中表达。用小鼠LAIR-1蛋白对大鼠进行免疫并加强数次以诱导高滴度。从经免疫大鼠抽血并测定抗体滴度。从已确定具有合适高抗体滴度的经免疫大鼠的脾和淋巴结获得淋巴细胞的单细胞悬浮液。通过标准方法(例如电融合)使淋巴细胞与鼠类骨髓瘤细胞融合。将细胞分散至含HAT选择培养基中的96孔板中。

[0595] 筛选抗小鼠LAIR-1抗体与本文所述的示例性抗人LAIR-1抗体相似的结合和功能

特征。类似的特征对于替代抗体是所期望的。“替代抗体”通常被描述为与治疗性抗体候选物功能上等效的抗体(例如,抗人LAIR-1抗体),同时特异性结合至在预期动物物种中表达的靶直向同源物(例如,小鼠LAIR-1)。

[0596] ELISA和FACS测定用于针对与小鼠LAIR-1的结合筛选抗体。选择示例性抗体43H2,并将重链和轻链可变区克隆到小鼠IgG2a主链(ch43H2)中。

[0597] 使用Biacore系统(GE Healthcare LifeSciences)测量纯化的ch43H2与小鼠LAIR-1的结合亲和力。结合数据在表15中示出:

[0598] 表15

[0599]	小鼠 LAIR-1		
	抗体	$k_{\text{结合}}$ $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$K_{\text{解离}}$ s^{-1}
	ch43H2	5.3×10^5	5.7×10^{-4}
			1.1×10^{-9}

[0600] 对抗体43H2进行测序,并且重链可变区和轻链可变区氨基酸序列在本文中分别公开为SEQ ID NO:131和SEQ ID NO:132。抗体43H2的CDR序列总结在表7中。

[0601] 实施例16

[0602] 抗小鼠LAIR-1抗体对小鼠LAIR-1与LAIR-1配体之间的相互作用的影响

[0603] 为了检查抗小鼠LAIR-1抗体43H2是否能够抑制或阻断小鼠LAIR-1与胶原蛋白的结合,进行了ELISA测定。在4℃下将小鼠1型胶原蛋白(BioRad)以在PBS中2μg/mL包被到384孔MaxiSorp(Nunc)板上过夜。将板用PBS/0.05% Tween®20洗涤,并在室温下用测定缓冲液(PBS/1% BSA)封闭1小时。将抗体43H2与2μg/mL小鼠LAIR-1-hFc(Sino Biological)在室温下预孵育20分钟,添加至板中,并在室温下孵育1小时。将板洗涤,并在室温下与HRP缀合的抗人Fc第二试剂(Jackson ImmunoResearch)一起孵育1小时。将板洗涤并用TMB显色液(Life Technologies)显色5分钟。在Spectramax酶标仪(Molecular Devices)上在650nm处读取板。

[0604] 为了检查抗小鼠LAIR-1抗体43H2是否能够抑制或阻断小鼠LAIR-1与细胞上表达的小鼠MARCO的结合,进行了流式细胞术测定。使用标准方法,用10μg质粒DNA转染HEK-293T(ATCC)。将细胞在37℃下孵育2天,然后在染色缓冲液(PBS/1% BSA/0.1%叠氮化钠)中洗涤。将抗体43H2与2μg/mL小鼠LAIR-1-hFc(Sino Biological)在室温下预孵育20分钟。然后在室温下将抗体-蛋白质混合物与 1×10^5 个细胞/孔一起孵育1小时。将细胞用染色缓冲液洗涤,并在4℃下向细胞添加Alexa Fluor 647缀合的抗人Fc第二试剂(Jackson ImmunoResearch)持续30分钟。将细胞在染色缓冲液中洗涤,并在Intellicyt仪器(Sartorius)上通过流式细胞术检测信号。

[0605] 如图20所示,抗小鼠LAIR-1抗体43H2抑制小鼠LAIR-1-Fc与胶原蛋白的结合,而大鼠免疫球蛋白(IgG)没有影响。类似地,抗小鼠LAIR-1抗体43H2以剂量依赖性方式抑制了小鼠LAIR-1-Fc与细胞上表达的MARCO的结合。相比之下,大鼠IgG没有影响。

[0606] 实施例17

[0607] 抗小鼠LAIR-1抗体对LAIR-1与LAIR-1配体之间的相互作用的抑制

[0608] 为了表征43H2抑制LAIR-1与细胞外基质蛋白以及MARCO之间的相互作用的能力,

进行了报告细胞测定。

[0609] 以与本文所述的人和食蟹猴LAIR-1报告细胞的产生相似的方式产生了小鼠LAIR-1报告细胞。然而,小鼠LAIR-1的细胞外结构域与PILRB的跨膜/细胞内结构域融合。当嵌合受体通过与配体(例如,胶原蛋白)结合而激活时,DAP12变得磷酸化并激活驱动GFP表达的NFAT反应性启动子。

[0610] 在4℃下将96孔Maxisorp(Nunc)板用2μg/mL小鼠1型胶原蛋白(YoProteins)、10μg/mL小鼠4型胶原蛋白(Corning)或2μg/mL重组人MARCO-his蛋白(内部)包被过夜。在添加一定浓度范围的抗LAIR-1抗体43H2或抗KLH对照抗体之前洗涤板。添加含10%热灭活FBS(Gibco)的80μL RPMI 1640中的 4×10^5 个小鼠LAIR-1-PILRB-GFP报告细胞,并将板在37℃下孵育过夜。在LSRFortessa™仪器(BD Biosystems)上通过流式细胞术测量GFP表达,并通过FlowJo软件进行分析。使用报告细胞上来自非特异性免疫球蛋白(阴性对照)和抗LAIR-1抗体(阳性对照,ThermoFisher Scientific)的活性测量值来对阴性和阳性GFP信号进行门控。

[0611] 如图21所示,当将小鼠LAIR-1报告细胞与胶原蛋白1、胶原蛋白4或MARCO一起孵育时,诱导了GFP表达。抗LAIR-1抗体43H2以剂量依赖性方式抑制了所有三种蛋白质的GFP表达,而对照抗体没有影响。

[0612] 进行了另一项研究以测试抗LAIR-1 43H2抗体抑制小鼠LAIR-1与由bEnd.3细胞产生的蛋白质之间的功能性相互作用的能力,如本文所述。进行上述报告细胞测定的修改版本。将 1×10^5 个bEnd.3肿瘤细胞(ATCC)与 4×10^5 个小鼠LAIR-1-PILRB-GFP报告细胞和一定浓度范围的抗LAIR-1抗体43H2或抗KLH对照抗体一起孵育。将小鼠LAIR-1-PILRB-GFP报告细胞用CellTrace Violet(Thermo)标记,以区分它们与bEnd.3细胞。将板在37℃下孵育过夜。在Fortessa分析仪(BD)上通过流式细胞术测量GFP表达。使用报告细胞上来自非特异性免疫球蛋白(阴性对照)和抗LAIR-1抗体(阳性对照,ThermoFisher Scientific)的活性测量值来对阴性和阳性GFP信号进行门控。

[0613] 如图22所示,bEnd.3细胞诱导了小鼠LAIR-1报告细胞中的GFP表达,从而证明至少一种功能性LAIR-1配体(可能是胶原蛋白)的表达。抗LAIR-1抗体43H2以剂量依赖性方式抑制了来自报告细胞的GFP表达。

[0614] 总之,这些结果证明抗小鼠LAIR-1抗体43H2具有与本文所述的示例性抗人LAIR-1抗体相似的特征。重要的是,抗体43H2似乎是未来小鼠研究的良好替代抗体。

[0615] 实施例18

[0616] 抗人MARCO抗体的产生和筛选

[0617] 使用人MARCO的细胞外结构域作为免疫原(SEQ ID NO:154的aa 79-520;R&D Systems)产生了抗MARCO抗体。将小鼠用MARCO-ECD-His蛋白进行免疫并且加强数次以诱导高滴度。从经免疫小鼠抽血并通过ELISA和FACS测定抗体滴度。从已确定具有合适高抗体滴度的经免疫小鼠的脾和淋巴结获得淋巴细胞的单细胞悬浮液。通过标准方法(例如电融合)使淋巴细胞与鼠类骨髓瘤细胞融合。将细胞分散至含HAT选择培养基中的96孔板中。

[0618] ELISA、FACS和IHC测定用于针对与人MARCO的结合筛选抗体。选择与人MARCO结合但不与其他SCARA(A类清道夫受体)家族蛋白或胶原蛋白结合的抗体用于纯化和进一步分析。

[0619] 实施例19

[0620] 抗人MARCO抗体的表征

[0621] 对代表性抗MARCO抗体6D8、10G4和15A3进行测序,并且重链可变区和轻链可变区氨基酸序列在本文中公开并总结在表16中。

[0622] 表16

抗体	重链可变区	轻链可变区
6D8	SEQ ID NO:160	SEQ ID NO:161
10G4	SEQ ID NO:162	SEQ ID NO:163
15A3	SEQ ID NO:164	SEQ ID NO:165

[0624] 个别抗体的重链和轻链可变区CDR公开于表8-10中并且公开为SEQ ID NO:178-224。

[0625] 通过流式细胞术评价示例性抗MARCO抗体6D8、10G4和15A3与表达MARCO的细胞的结合。使用标准方法将包括稳定表达MARCO(本文所述的721.221-MARCO)的721.221细胞和293T细胞的细胞用MARCO或其他清道夫受体家族成员蛋白(CD163L、MSR1和SCARA5)瞬时转染。将721.221亲本细胞、721.221-MARCO细胞、293T亲本细胞、293T-CD163细胞、293T-MSR1细胞、293T-SCARA5细胞和293T-MARCO细胞(2×10^5 个细胞/孔)在PBS中洗涤,用活/死可固定蓝色染料(ThermoFisher Scientific)标记,在含Fc Block™(BD Biosciences)的染色缓冲液(PBS/2% FBS/0.1%叠氮化钠)中洗涤,并与2.5μg/mL的抗MARCO抗体6D8、10G4或15A3一起在室温下孵育30分钟。使用Alexa 647标记的抗小鼠IgG第二抗体(Jackson ImmunoResearch)检测结合。将细胞在LSRFortessa™仪器(BD Biosciences)上通过流式细胞术并使用FlowJo软件进行分析。活细胞在分析前进行门控。计算在每个亚群中由抗体结合的活细胞的百分比(mAb结合+%)和平均荧光强度(MFI)。用单独第二抗体测定非特异性背景染色。

[0626] 如图23所示,抗MARCO抗体6D8、10G4和15A3与721.221-MARCO细胞和293T-MARCO细胞结合。相比之下,抗体不与表达CD163L、MSR1或SCARA5的293T细胞或任一亲本细胞系结合。这些数据证明这些抗MARCO抗体用于流式细胞术目的的实用性和特异性。

[0627] 接下来,通过免疫组织化学(IHC)评价抗MARCO抗体6D8、10G4和15A3与表达MARCO的细胞的结合。这些细胞包括721.221-MARCO、721.221-COL17A1、亲本721.221、293T-MARCO、293T-SCARA5、293T-COL13A1和亲本293T。

[0628] 对于293T转染的细胞,将细胞通过离心沉淀,将细胞沉淀在4℃下在10%福尔马林中固定过夜,包封在Histogel™(Richard-Allan Scientific)中,使用Leica组织加工器在石蜡中加工过夜,并使用Leica HistoCore Arcadia包埋在不锈钢组织模具中。使用活检穿孔器来制作细胞沉淀组织微阵列,从中切割切片并制备载玻片。将抗MARCO抗体6D8、10G4和15A3在抗体稀释剂(Biocare Medical)中1:1稀释,并使用两步小鼠HRP-聚合物检测进行IHC染色。将样品用Diva Decloake预处理,并用intelliPATH FLX™过氧化物酶封闭溶液和背景Punisher(Biocare Medical)封闭。添加抗体6D8、10G4和15A3,然后添加intelliPATH™小鼠第二试剂、HRP第三试剂、DAB色原体和苏木精复染剂(全部来自Biocare Medical)。洗涤组织并添加蓝化试剂(Ventana)。

[0629] 使用Leica BOND RX全自动研究染色平台测定721.221细胞。将抗MARCO抗体6D8、

10G4和15A3在bond第一抗体稀释液(Leica)中1:1稀释或以10 μ g/mL制备,并用bond聚合物精细检测试剂盒(Leica)进行IHC染色。将样品用Diva Decloake预处理,并用intelliPATH FLX™过氧化物酶封闭溶液封闭。添加抗体6D8、10G4和15A3,然后添加兔抗小鼠IgG第二试剂、抗兔Plot-HRP第三试剂、DAB Refine色原体和苏木精复染剂。

[0630] 如表17所示,所有三种抗MARCO抗体都特异性地染色MARCO细胞,而在表达其他蛋白质,即COL13A1、SCARA或COL17A1的细胞中没有可检测的信号。这些数据证明这些抗MARCO抗体克隆用于IHC目的的实用性和特异性。

[0631] 表17

抗体	293T-转染的细胞			721.221 稳定细胞系		
	COL13A1	SCARA	MARCO	亲本	COL17A1	MARCO
[0632] 6D8	-	-	+++	-	-	+++
10G4	-	-	+++	-	-	+++
15A3	-	-	+++	-	-	+++

[0633] 尽管已出于清楚理解的目的通过说明和实施例较详细地阐述了前述本公开,但所述描述和实施例不应解释为限制本公开的范围。本文所述的本公开的实施方案意图仅具有示例性,并且本领域技术人员应认识到本文所述的特定程序的许多等效物。所有此类等效物均被视为在本公开的范围之内并且由实施方案涵盖。

[0634] 本文所引用的所有出版物、专利、专利申请、互联网网站和包括多核苷酸和多肽序列两者的登录号/数据库序列的全文出于所有目的皆以引用的方式并入本文中,其并入程度就如同每个个别出版物、专利、专利申请、互联网网站或登录号/数据库序列具体地并且单独地经指示以引用的方式并入一般。

[0635] 下文是本申请中所公开的序列。CDR序列在表1-10中作为SEQ ID NO:9-114和178-224列出。

[0636] 预测信号序列加下划线的人LAIR-1氨基酸序列(SEQ ID NO:1)

[0637] MSPHPTALLGLVLCLAQTIHTQEEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKETSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYILIGVSVVFLFCLLLLVLFLCLHRQNQIKQGPPRSKDEEQKPQQRPD LAVDVLERTADKATVNGLPK DRETDT SALAAGSSQEVTYAQLDHWALTQRTARAVSPQSTKPM AESITYAAVARH

[0638] 不含预测信号序列的人LAIR-1氨基酸序列(SEQ ID NO:2)

[0639] QEEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKETSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYILIGVSVVFLFCLLLLVLFLCLHRQNQIKQGPPRSKDEEQKPQQRPD LAVDVLERTADKATVNGLPK DRETDT SALAAGSSQEVTYAQLDHWALTQRTARAVSPQSTKPM AESITYAAVARH

[0640] 人LAIR-1细胞外结构域(aa 22-165)(SEQ ID NO:3)

[0641] QEEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKETSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLY

[0642] 人LAIR-1Ig样C2型结构域氨基酸序列(aa 29-117)(SEQ ID NO:4)

[0643] PSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLE

- [0644] 预测信号序列加下划线的食蟹猴LAIR-1氨基酸序列(SEQ ID NO:5)
[0645] MSPHPTALLGLVLCLAQTIHAQEGPLPRPSISAEPGTVIPPGRPVTIVCRGPVGVDQFRLEREDRSKFN
DTKDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGHYRCLYVKSTRWSEHSDYLDLVVKETSGDTPVTEPDSSAGPTQRPSD
NSHNEHAPASQGLSAEHLIILIGSVVFLFCLLLLVLFFLHRQNQMKQGPPRSKDEEQKLQQRPD LAVDVLERTADK
ATVNGLPKDRDTSAPAAGSSQEVTYAQLDHWALTWRTAQAVSPQSTEPMAESSTYAAVARH
[0646] 不含预测信号序列的食蟹猴LAIR-1氨基酸序列(SEQ ID NO:6)
[0647] QEGPLPRPSISAEPGTVIPPGRPVTIVCRGPVGVDQFRLEREDRSKFNDTKDVSQASPSESEARFRIDS
VSEGNAGHYRCLYVKSTRWSEHSDYLDLVVKETSGDTPVTEPDSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLSAEHLIIL
IGSVVFLFCLLLLVLFFLHRQNQMKQGPPRSKDEEQKLQQRPD LAVDVLERTADKATVNGLPKDRDTSAPAAG
SSQEVTYAQLDHWALTWRTAQAVSPQSTEPMAESSTYAAVARH
[0648] 食蟹猴LAIR-1细胞外结构域(aa 22-165) (SEQ ID NO:7)
[0649] QEGPLPRPSISAEPGTVIPPGRPVTIVCRGPVGVDQFRLEREDRSKFNDTKDVSQASPSESEARFRIDS
VSEGNAGHYRCLYVKSTRWSEHSDYLDLVVKETSGDTPVTEPDSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLSAEH
[0650] 食蟹猴LAIR-1Ig样C2型结构域氨基酸序列(aa 29-117) (SEQ ID NO:8)
[0651] EPGTVIPPGRPVTIVCRGPVGVDQFRLEREDRSKFNDTKDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGHYRCL
YVKSTRWSEHSDYLDLVVK
[0652] 47A1重链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:115)
[0653] EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSAASGFTFNTYAIHWVRQAPGKGLEWVARIRSKSTNYATYYADSVKDR
FTISRDDSQSMVFLQMN LKTEDTAMY YCVRENWY YALDYWGQGTSTVTVSS
[0654] 47A1轻链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:116)
[0655] DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLTWYQQKQKSPQVLVYNAKTLEDGVPSRFSGSGSGT
QYSLKINSLQPEDFGSY YCQHFWSPTFTFGSGTKLEIK
[0656] 47H1重链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:117)
[0657] EVQLVETGGGLVQPKGSLKLSAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNNNYATFYADSVKDR
FTISRDDSQSM LYLQMN LKTD TAMY YCVRDRAGFFAYWGQGTPTVTVSA
[0658] 47H1轻链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:118)
[0659] DIQMTQSPASQSASLGESVTITCLASQTIGTWLGWYRQKPGKSPQLLIYAATSLADGVPSRFSGSGSGT
KFSFKISSLQAEDFVIYYCQQLYSTPLTFGSGTKLEIK
[0660] Hz47H1.v4重链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:119)
[0661] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNNYATFYADSVKDR
FTISRDDSKNSLYLQMN LKTEDTAVYYCVRDRAGFFAYWGQGTPTVTVSS
[0662] Hz47H1.v4轻链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:120)
[0663] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCLASQTIGTWLGWYQQKPGKAPKLLIYAATSLAEGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSTPLTFGGGKVEIK
[0664] 57D12重链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:121)
[0665] QVQLQQSGAELARPGASVNLSCRASGYSFTSFGISWVKQRTGQGLEWIGEIYPRSDNTFYNEKFKGKAT
LTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARHFGSSSFQDYWGQGTTLTVSS
[0666] 57D12轻链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:122)
[0667] ENVLTQSPPIMAASLGQKVTMTCSASSSVSSIYFHWYQQKSGTSPKPLIHRASNLASGVPARFSGSGSG

TSYSLTISSVEAEDDATYYCQQWSGYPLTFGGGTKLEIK

[0668] 61H4重链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:123)

[0669] EVQLQQSGPEVLKPGASVKISCKASGYTFTDYYYNWVKQSHGKSLEWIGYIYPNNGATSYNQKFKGKA
TLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARDGYSSNYTMDYWGQGTSTVTVSS

[0670] 61H4轻链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:124)

[0671] DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCCASQGTSLNLFQKPGKAPKLLIYGASNLEDGVPSRFSGSGRYGT
DFTLTISLSEDEDMATYFCLQHTYLPYTFGGGTKLEIK

[0672] 62G10重链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:125)

[0673] EVQLVETGGGLVQPKGSLKLSCATSGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNNNFATYYADSVKDR
FTISRDDSQSMYLYQMNNLKTEDTAMYYCVRGPYFDYWGQGTTLTVSS

[0674] 62G10轻链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:126)

[0675] DIQMTQSPASQSASLGESVTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKSPQLLIYAATSLADGVPSRFSGSGSGT
KFSFKISNLQAEDFVITYCQQLYSTPYTFGGGTKLEIK

[0676] Hz62G10.v1重链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:127)

[0677] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNNNFATYYADSVKDR
FTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRGPYFDYWGQGTTLTVTVSS

[0678] Hz62G10.v1轻链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:128)

[0679] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKAPKLLIYAATSLADGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQLYSTPYTFGGGTKVEIK

[0680] 108D10重链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:129)

[0681] EVQLVETGGGLVQPKGSLKLSAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNNNYATYYADSVKDR
FTISRDDSESMLYLYQMNNLKTEDTAMYYCVRDRYGGAMAYWGQGTSTVTVSS

[0682] 108D10轻链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:130)

[0683] DIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNVPRLISSATSLETGVPSRFSGSGSGK
DYTLSTLSQSEDVATYYCQYWTIPYTFGGGTKLEIK

[0684] 43H2重链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:131)

[0685] EVQLVESGGGLVQPGSLKVSASGFTFSNYGIHWIRQAPTKGLEWVASISPSGRSTYFRDSVKGRFT
ISRDNANTLYLQLDSLRSDDTATYYCATGINYSFDYWGQGMVTVSS

[0686] 43H2轻链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:132)

[0687] DIVMTQSPTSMSISVGDRTMNCASQNVGSHVDWYQQKTGQSPKLLISTASNRYTGVPDRFTGSGSGT
DFTFTINMQTEDLAVYYCMQSNYPPTFGGGTKLELK

[0688] 信号序列加下划线的Hz47H1.v4重链氨基酸序列(SEQ ID NO:133)

[0689] MDMRVPAQLLGLLLWLRGARCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEW
VARIRTKNNYATFYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRDRAGFFAYWGQGTITVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGK

[0690] 不含信号序列的Hz47H1.v4重链氨基酸序列(SEQ ID NO:134)

[0691] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNYNYATFYADSVKDR
FTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRDRAGFFAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0692] 信号序列加下划线的Hz47H1.v4轻链氨基酸序列(SEQ ID NO:135)

[0693] MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQTIGTWLGWYQQKPGKAPKLL
IYAATSLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC

[0694] 不含信号序列的Hz47H1.v4轻链氨基酸序列(SEQ ID NO:136)

[0695] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQTIGTWLGWYQQKPGKAPKLLIYAATSLAEGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0696] 信号序列加下划线的Hz62G10.v1重链氨基酸序列(SEQ ID NO:137)

[0697] MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEW
VARIRTKNNNFATYYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRGPYFDYWGGTLTVTVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

[0698] 不含信号序列的Hz62G10.v1重链氨基酸序列(SEQ ID NO:138)

[0699] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNNNFATYYADSVKDR
FTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRGPYFDYWGGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0700] 信号序列加下划线的Hz62G10.v1轻链氨基酸序列(SEQ ID NO:139)

[0701] MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKAPKLL
IYAATSLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSTPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC

[0702] 不含信号序列的Hz62G10.v1轻链氨基酸序列(SEQ ID NO:140)

[0703] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKAPKLLIYAATSLADGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSTPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV

QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0704] 人IgG1恒定区-CH1、铰链、CH2和CH3 (SEQ ID NO:141)

[0705] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0706] 人IgG1恒定区E233A/L235A (SEQ ID NO:142)

[0707] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPALAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0708] 人IgG1恒定区L234A/L235A (SEQ ID NO:143)

[0709] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0710] 人IgG1恒定区L234A/L235A/P329G (SEQ ID NO:144)

[0711] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0712] 人IgG1恒定区N297G (SEQ ID NO:145)

[0713] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0714] 人IgG1恒定区N297G/H310A (SEQ ID NO:146)

[0715] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLAQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0716] 人κ轻链恒定区 (SEQ ID NO:147)

[0717] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLS

STLTLSKADYEHKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0718] 人 λ 轻链恒定区 (SEQ ID NO:148)

[0719] GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAAS
SYLSLTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0720] 预测信号序列加下划线的小鼠LAIR-1氨基酸序列 (SEQ ID NO:149)

[0721] MSLHPVILLVLVLCLGWKINTQEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGST
FMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLELKVIKENVIQTPAPGPTS DTSWLKTYSIYIF
TVVSVIFLLCLSALLFCFLRHRQKKQGLPNNKRQQQRPEERLNLATNGLEMPDIVADDRLPEDRWTTETWTPVAGDL
QEVTYIQLDHHSALTQRAVGAVTSQSTDMAESSTYAAIIRH

[0722] 不含预测信号序列的小鼠LAIR-1氨基酸序列 (SEQ ID NO:150)

[0723] QEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVN
ETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLELKVIKENVIQTPAPGPTS DTSWLKTYSIYIFTVVSVIFLLCLSALLFCFLRH
RQKKQGLPNNKRQQQRPEERLNLATNGLEMPDIVADDRLPEDRWTTETWTPVAGDLQEVTYIQLDHHSALTQRAVGAV
TSQSTDMAESSTYAAIIRH

[0724] 小鼠LAIR-1细胞外结构域 (aa 22-144) (SEQ ID NO:151)

[0725] QEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVN
ETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLELKVIKENVIQTPAPGPTS DTSWLKTYSIY

[0726] 小鼠LAIR-1Ig样C2型结构域氨基酸序列 (aa 27-114) (SEQ ID NO:152)

[0727] PDITIFPNSSLMISQGTFTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITG
HYSCIYSKGITWSERSKTL

[0728] 六组氨酸肽标签 (SEQ ID NO:153)

[0729] HHHHHH

[0730] 人MARCO (SEQ ID NO:154)

[0731] MRNKKILKEDELLSETQQAAPHQIAMEPFEINVPKPKRRNGVNFSLAVVVIYLILLTAGAGLLVVQVLN
LQARLRVLEMYFLNDTLAAEDSPSFSLLQSAHPGEHLAQGASRLQVLQAQLTWVRVSHEHLLQRVDNFTQNPGMFRI
KGEQGAPGLQGHKGAMGMPGAPGPPGPPAEKGAKGAMGRDGATGPSGPQGPVGKGEAGLQGPQGAPGKQGATGTPG
PQGEKGSKGDGGLIGPKGETGTKGEKDLGLPGSKGDRGMKGDAGVMGPPGAQGSKGDFGRPGPPGLAGFPGAKGDQ
GQPGLQGVPPGAVGHPGAKGEPGSAGSPGRAGLPSPGSPGATGLKGSKGDGLQGGQGRKGESGVPGPAGVKGE
QGSPGLAGPKGAPGQAGQKGDQGVKGSSGEQGVKGEKGERGENSVSVRIVGSSNRGRAEVYYS GTWGTICDDEWQNS
DAIVFCRMLGYSKGRALYKVGAGTGQIWLDNVQCRGTESTLWSCTKNSWGHHDCSHEEDAGVECSV

[0732] 人MARCO细胞外结构域 (aa 65-520) (SEQ ID NO:155)

[0733] VQVLNLQARLRVLEMYFLNDTLAAEDSPSFSLLQSAHPGEHLAQGASRLQVLQAQLTWVRVSHEHLLQR
VDNFTQNPGMFRIKGEQGAPGLQGHKGAMGMPGAPGPPGPPAEKGAKGAMGRDGATGPSGPQGPVGKGEAGLQGPQ
GAPGKQGATGTPGPQGEKGSKGDGGLIGPKGETGTKGEKDLGLPGSKGDRGMKGDAGVMGPPGAQGSKGDFGRPGP
PGLAGFPGAKGDQGPGLQGVPPGAVGHPGAKGEPGSAGSPGRAGLPSPGSPGATGLKGSKGDGLQGGQGRKG
ESGVPGPAGVKGEQGSPGLAGPKGAPGQAGQKGDQGVKGSSGEQGVKGEKGERGENSVSVRIVGSSNRGRAEVYYS
GTWGTICDDEWQNSDAIVFCRMLGYSKGRALYKVGAGTGQIWLDNVQCRGTESTLWSCTKNSWGHHDCSHEEDAGVEC
SV

[0734] 人MARCO胶原蛋白样结构域 (aa 147-419) (SEQ ID NO:156)

- [0735] KGEQGAPGLQGHKGAMGMPGAPGPPGPPAEKGAKGAMGRDGATGPSGPQGGPGVKGEAGLQGPQGAPGK
QGATGTPGPQGEKSGSKDGGGLIGPKGETGTKGEKGDGLPGSKGDRGMKGDAGVMGPPGAQSGKGDGFRPGPPGLAG
FPGAQGDQGGPGLQGVPPGAVGHPGAKGEPGSAGSPGRAGLPGSPGSPGATGLKSGKDTGLQGGQGRKGESGVP
GPAGVKGEQGSPGLAGPKGAPGQAGQKGDQGVKGSSGEQGVKGEKGERGE
- [0736] 人MARCO SRCR结构域(aa 424-519) (SEQ ID NO:157)
- [0737] VRIVGSSNRGRAEVYYSGTWGTICDDEWQNSDAIVFCRMLGYSKGRALYKVGAGTGQIWL DNVQCRGTE
STLWSCTKNSWGHHDCSHEEDAGVECS
- [0738] 人IgG1恒定区L234F/L235E/P331G (SEQ ID NO:158)
- [0739] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAGIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0740] 人IgG1恒定区L234A/L235A/P331G (SEQ ID NO:159)
- [0741] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAGIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0742] 6D8重链可变区氨基酸序列 (SEQ ID NO:160)
- [0743] QVQLKESGPGLVAPSQSLSIACITVSGFSLTNYAISWVRQPPGKGLEWLGVIWTGGGTNYNSTLKSRLSI
SKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYNCARNSGDWYFDVWPGTTVTVSS
- [0744] 6D8轻链可变区氨基酸序列 (SEQ ID NO:161)
- [0745] DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPHLLIYWASTRESGVPDRFI
GSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYDYPPTFGSGTKLEIK
- [0746] 10G4重链可变区氨基酸序列 (SEQ ID NO:162)
- [0747] QVQLKESGPGLVAPSQSLSICTVSGFSLSSYPISWVRQPPGKGLEWLGIIWTGGGTNYNSALKSRLSI
SKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYNCASQNWVDVNSALDYWGQGTSTVTVSS
- [0748] 10G4轻链可变区氨基酸序列 (SEQ ID NO:163)
- [0749] DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYSNLAWYQQKQKGKSPQLLVYTATNLADGVPSRFSGSGSGT
QYSLRINRLQSEDFGNYYCQHFVNAPWTFGGGTLEIK
- [0750] 15A3重链可变区氨基酸序列 (SEQ ID NO:164)
- [0751] EIQLQQSGPELVKPGASVKVSKASGYSFTDYNMYWVKQSHGKSLEWIGYIDPYNGGTSYNQKFKGKAT
LTVDKSSSTAFMHLNSLTSEDSAVYYCARLRSPYDYDRGDYVMDYWGQGTSTVTVSS
- [0752] 15A3轻链可变区氨基酸序列 (SEQ ID NO:165)
- [0753] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYTMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGS
GSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPLTFGAGTKLELK
- [0754] 信号序列加下划线的6D8重链氨基酸序列 (SEQ ID NO:166)
- [0755] MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQLKESGPGLVAPSQSLSIACITVSGFSLTNYAISWVRQPPGKLEW

LGVIWTGGGTNYNSTLKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYNCARNSGDWYFDVWGP GTTVTVSSAKTTAPS
VYPLAPVCGD TTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNV
AHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVL MISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWF
VNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPE
EEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGL
HNHHTTKSFSRTPGK

[0756] 不含信号序列的6D8重链氨基酸序列 (SEQ ID NO:167)

[0757] QVQLKESGPGLVAPSQSLSIACTVSGFSLTNYAISWVRQPPGKGLEWLGVIWTGGGTNYNSTLKSRLSISK
DNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYNCARNSGDWYFDVWGP GTTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGD TTGSSVTLGCLV
KGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKP
CPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVL MISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTL
RVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDI
YVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

[0758] 信号序列加下划线的6D8轻链氨基酸序列 (SEQ ID NO:168)

[0759] MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPG
QSPHLLIYWASTRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTIS SVKAEDLAVYYCQQYYDYPPTFGSGTKLEIKRADAAPT VSI
PPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDG SERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLT LTKDEYERHNSYTCE
ATHKTSTSPIVKSFN RNEC

[0760] 不含信号序列的6D8轻链氨基酸序列 (SEQ ID NO:169)

[0761] DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPHLLIYWASTRESGVPDRFI
GSGSGTDFTLTIS SVKAEDLAVYYCQQYYDYPPTFGSGTKLEIKRADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY
PKDINVKWKIDG SERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLT LTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFN RNEC

[0762] 信号序列加下划线的10G4重链氨基酸序列 (SEQ ID NO:170)

[0763] MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLSSYPISWVRQPPGKGLEW
LGIIWTGGGTNYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCASQNWDVNSALDYWGQGT SVTVSSAKTTA
PSVYPLAPVCGD TTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITC
NVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVL MISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS
W FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLP
PEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHE
GLHNHHTTKSFSRTPGK

[0764] 不含信号序列的10G4重链氨基酸序列 (SEQ ID NO:171)

[0765] QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLSSYPISWVRQPPGKGLEWLGIIWTGGGTNYNSALKSRLSISK
DNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCASQNWDVNSALDYWGQGT SVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGD TTGSSVTLGC
LVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTI
KPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVL MISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW FVNNVEVHTAQTQTHREDYNS
TLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPE
DIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

[0766] 信号序列加下划线的10G4轻链氨基酸序列 (SEQ ID NO:172)

[0767] MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYSNLAWYQQKQKSPQLL

VYTATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLRINRLQSEDFGNYCQHFWNAPWTFGGGKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQ
LTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKKIDGSRQNGVLNSWTDQDSKDYSTYMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTS
TSPIVKSFNRENC

[0768] 不含信号序列的10G4轻链氨基酸序列(SEQ ID NO:173)

[0769] DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYSNLAWYQQKQKGKSPQLLVYTATNLADGVPSRFSGSGSGT
QYSLRINRLQSEDFGNYCQHFWNAPWTFGGGKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINV
KWKIDGSRQNGVLNSWTDQDSKDYSTYMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSSTSPIVKSFNRENC

[0770] 信号序列加下划线的15A3重链氨基酸序列(SEQ ID NO:174)

[0771] MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEIQLQQSGPELVKPGASVKVSKASGYSFTDYNMYWVKQSHGKSLEW
IGYIDPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAFMHLNSLTSEDSAVYYCARLRSPYDIDRGDYVMDYWGQGTSTVTS
SAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWP
SQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISSLPIVTCVVVDVSEDD
PDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQ
VYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSGYSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYS
CSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

[0772] 不含信号序列的15A3重链氨基酸序列(SEQ ID NO:175)

[0773] EIQLQQSGPELVKPGASVKVSKASGYSFTDYNMYWVKQSHGKSLEWIGYIDPYNGGTSYNQKFKGKAT
LTVDKSSSTAFMHLNSLTSEDSAVYYCARLRSPYDIDRGDYVMDYWGQGTSTVTS
SAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWP
SQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISSLPIVTCVVVDVSEDD
PDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQ
VYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSGYSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYS
CSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

[0774] 信号序列加下划线的15A3重链氨基酸序列(SEQ ID NO:176)

[0775] MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYTYMHYQQKPGQP
PKLLIYLASNLESGVPARFSGSGGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPLTFGAGTKLEIKRADAAPTVSIFPP
SSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKKIDGSRQNGVLNSWTDQDSKDYSTYMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEAT
HKTSTSPIVKSFNRENC

[0776] 不含信号序列的15A3轻链氨基酸序列(SEQ ID NO:177)

[0777] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYTYMHYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGS
GSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPLTFGAGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK
DINVKKIDGSRQNGVLNSWTDQDSKDYSTYMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSSTSPIVKSFNRENC

[0778] 预测信号序列加下划线的人LAIR-2氨基酸序列(SEQ ID NO:225)

[0779] MSPHLTALLGLVLCLAQTIHTQEGALPRPSISAEPGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYK
DSYNVFRLLGPSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVKESSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEA
SGFDAP

[0780] 不含预测信号序列的人LAIR-2氨基酸序列(SEQ ID NO:226)

[0781] QEGALPRPSISAEPGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLLGPSESEARFHIDS
VSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVKESSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAP

[0782] 人LAIR-2氨基酸序列Ig样C2型结构域(aa 29-177) (SEQ ID NO:227)

[0783] PSISAEPGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLGPSESEARFHIDSVSEGNA
GLYRCLYYKPPGWSEHSDFLE。

序列表

<110> 恩格姆生物制药公司 (NGM BIOPHARMACEUTICALS, INC.)

<120> LAIR-1结合剂及其使用方法

<130> 47702-0095W01

<140>

<141>

<150> 63/122,877

<151> 2020-12-08

<150> 63/042,299

<151> 2020-06-22

<160> 227

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 287

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 1

```

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

```

				165				170				175			
Cys	Leu	Leu	Leu	Leu	Val	Leu	Phe	Cys	Leu	His	Arg	Gln	Asn	Gln	Ile
				180				185				190			
Lys	Gln	Gly	Pro	Pro	Arg	Ser	Lys	Asp	Glu	Glu	Gln	Lys	Pro	Gln	Gln
				195				200				205			
Arg	Pro	Asp	Leu	Ala	Val	Asp	Val	Leu	Glu	Arg	Thr	Ala	Asp	Lys	Ala
				210				215				220			
Thr	Val	Asn	Gly	Leu	Pro	Glu	Lys	Asp	Arg	Glu	Thr	Asp	Thr	Ser	Ala
225				230				235				240			
Leu	Ala	Ala	Gly	Ser	Ser	Gln	Glu	Val	Thr	Tyr	Ala	Gln	Leu	Asp	His
				245				250				255			
Trp	Ala	Leu	Thr	Gln	Arg	Thr	Ala	Arg	Ala	Val	Ser	Pro	Gln	Ser	Thr
				260				265				270			
Lys	Pro	Met	Ala	Glu	Ser	Ile	Thr	Tyr	Ala	Ala	Val	Ala	Arg	His	
				275				280				285			
<210> 2															
<211> 266															
<212> PRT															
<213> 智人(Homo sapiens)															
<400> 2															
Gln	Glu	Glu	Asp	Leu	Pro	Arg	Pro	Ser	Ile	Ser	Ala	Glu	Pro	Gly	Thr
1				5				10				15			
Val	Ile	Pro	Leu	Gly	Ser	His	Val	Thr	Phe	Val	Cys	Arg	Gly	Pro	Val
				20				25				30			
Gly	Val	Gln	Thr	Phe	Arg	Leu	Glu	Arg	Glu	Ser	Arg	Ser	Thr	Tyr	Asn
				35				40				45			
Asp	Thr	Glu	Asp	Val	Ser	Gln	Ala	Ser	Pro	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Arg
				50				55				60			
Phe	Arg	Ile	Asp	Ser	Val	Ser	Glu	Gly	Asn	Ala	Gly	Pro	Tyr	Arg	Cys
65				70				75				80			
Ile	Tyr	Tyr	Lys	Pro	Pro	Lys	Trp	Ser	Glu	Gln	Ser	Asp	Tyr	Leu	Glu
				85				90				95			
Leu	Leu	Val	Lys	Glu	Thr	Ser	Gly	Gly	Pro	Asp	Ser	Pro	Asp	Thr	Glu
				100				105				110			
Pro	Gly	Ser	Ser	Ala	Gly	Pro	Thr	Gln	Arg	Pro	Ser	Asp	Asn	Ser	His
				115				120				125			
Asn	Glu	His	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	Gly	Leu	Lys	Ala	Glu	His	Leu	Tyr
				130				135				140			
Ile	Leu	Ile	Gly	Val	Ser	Val	Val	Phe	Leu	Phe	Cys	Leu	Leu	Leu	Leu

145	150	155	160
Val Leu Phe Cys Leu His Arg Gln Asn Gln Ile Lys Gln Gly Pro Pro			
	165	170	175
Arg Ser Lys Asp Glu Glu Gln Lys Pro Gln Gln Arg Pro Asp Leu Ala			
	180	185	190
Val Asp Val Leu Glu Arg Thr Ala Asp Lys Ala Thr Val Asn Gly Leu			
	195	200	205
Pro Glu Lys Asp Arg Glu Thr Asp Thr Ser Ala Leu Ala Ala Gly Ser			
	210	215	220
Ser Gln Glu Val Thr Tyr Ala Gln Leu Asp His Trp Ala Leu Thr Gln			
225	230	235	240
Arg Thr Ala Arg Ala Val Ser Pro Gln Ser Thr Lys Pro Met Ala Glu			
	245	250	255
Ser Ile Thr Tyr Ala Ala Val Ala Arg His			
	260	265	
<210> 3			
<211> 144			
<212> PRT			
<213> 智人(Homo sapiens)			
<400> 3			
Gln Glu Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr			
1	5	10	15
Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val			
	20	25	30
Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn			
	35	40	45
Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg			
	50	55	60
Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys			
65	70	75	80
Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu			
	85	90	95
Leu Leu Val Lys Glu Thr Ser Gly Gly Pro Asp Ser Pro Asp Thr Glu			
	100	105	110
Pro Gly Ser Ser Ala Gly Pro Thr Gln Arg Pro Ser Asp Asn Ser His			
	115	120	125
Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Lys Ala Glu His Leu Tyr			
	130	135	140
<210> 4			

<211> 89

<212> PRT

<213> 智人(*Homo sapiens*)

<400> 4

```

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

```

<210> 5

<211> 287

<212> PRT

<213> 食蟹猕猴(*Macaca fascicularis*)

<400> 5

```

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

```

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

<210> 6

<211> 266

<212> PRT

<213> 食蟹猕猴(Macaca fascicularis)

<400> 6

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

Asn	Glu	His	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	Gly	Leu	Ser	Ala	Glu	His	Leu	Tyr
130						135					140				
Ile	Leu	Ile	Gly	Val	Ser	Val	Val	Phe	Leu	Phe	Cys	Leu	Leu	Leu	Leu
145					150					155					160
Val	Leu	Phe	Phe	Leu	His	Arg	Gln	Asn	Gln	Met	Lys	Gln	Gly	Pro	Pro
				165					170					175	
Arg	Ser	Lys	Asp	Glu	Glu	Gln	Lys	Leu	Gln	Gln	Arg	Pro	Asp	Leu	Ala
			180					185					190		
Val	Asp	Val	Leu	Glu	Arg	Thr	Ala	Asp	Lys	Ala	Thr	Val	Asn	Gly	Leu
	195						200					205			
Pro	Glu	Lys	Asp	Arg	Glu	Thr	Asp	Thr	Ser	Ala	Pro	Ala	Ala	Gly	Ser
	210					215				220					
Ser	Gln	Glu	Val	Thr	Tyr	Ala	Gln	Leu	Asp	His	Trp	Ala	Leu	Thr	Trp
225					230					235					240
Arg	Thr	Ala	Gln	Ala	Val	Ser	Pro	Gln	Ser	Thr	Glu	Pro	Met	Ala	Glu
			245					250						255	
Ser	Ser	Thr	Tyr	Ala	Ala	Val	Ala	Arg	His						
			260					265							

<210> 7

<211> 142

<212> PRT

<213> 食蟹猕猴(Macaca fascicularis)

<400> 7

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

Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Ser Ala Glu His
130 135 140

<210> 8

<211> 88

<212> PRT

<213> 食蟹猕猴(Macaca fascicularis)

<400> 8

Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Pro Gly Arg Pro Val Thr Ile Val Cys
1 5 10 15

Arg Gly Pro Val Gly Val Asp Gln Phe Arg Leu Glu Arg Glu Asp Arg
20 25 30

Ser Lys Phe Asn Asp Thr Lys Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu
35 40 45

Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly
50 55 60

His Tyr Arg Cys Leu Tyr Val Lys Ser Thr Arg Trp Ser Glu His Ser
65 70 75 80

Asp Tyr Leu Asp Leu Val Val Lys
85

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 9

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Ile His
1 5 10

<210> 10

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 10

Arg Ile Arg Ser Lys Ser Thr Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15
Val Lys Asp
<210> 11
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"
<400> 11
Glu Asn Trp Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10
<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"
<400> 12
Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Thr
1 5 10
<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"
<400> 13
Asn Ala Lys Thr Leu Glu Asp
1 5
<210> 14
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 14
Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Phe Thr
1 5
<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 15
Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
1 5
<210> 16
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 16
Arg Ser Lys Ser Thr Asn Tyr Ala
1 5
<210> 17
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 17

Arg Ile Arg Ser Lys Ser Thr Asn Tyr Ala Thr Tyr

1 5 10

<210> 18

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 18

Thr Tyr Ala Ile His

1 5

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 19

Asn Thr Tyr Ala Ile His

1 5

<210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 20

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Ser Thr Asn Tyr Ala Thr Tyr

1 5 10 15

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 21

Val Arg Glu Asn Trp Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp

1 5 10

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 22

His Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr

1 5

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 23

Val Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Glu

1 5 10

<210> 24

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 24

Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Phe

1 5
<210> 25
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 25
Gly Phe Thr Phe Asn Ile Asn Ala Met Asn
1 5 10
<210> 26
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 26
Arg Ile Arg Thr Lys Asn Asn Asn Tyr Ala Thr Phe Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15
Val Lys Asp
<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 27
Asp Arg Ala Gly Phe Phe Ala Tyr
1 5
<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 28
Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp Leu Gly
1 5 10
<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 29
Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp
1 5
<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 30
Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 31
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 31
Gly Phe Thr Phe Asn Ile Asn

1 5
<210> 32
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 32
Arg Thr Lys Asn Asn Asn Tyr Ala
1 5
<210> 33
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 33
Arg Ile Arg Thr Lys Asn Asn Asn Tyr Ala Thr Phe
1 5 10
<210> 34
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 34
Ile Asn Ala Met Asn
1 5
<210> 35
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 35

Asn Ile Asn Ala Met Asn

1 5

<210> 36

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 36

Trp Val Ala Arg Ile Arg Thr Lys Asn Asn Asn Tyr Ala Thr Phe

1 5 10 15

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 37

Val Arg Asp Arg Ala Gly Phe Phe Ala

1 5

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 38

Gly Thr Trp Leu Gly Trp Tyr

1 5

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 39

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 40

Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Leu

1 5

<210> 41

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 41

Arg Ile Arg Thr Lys Asn Tyr Asn Tyr Ala Thr Phe Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 42

Ala Ala Thr Ser Leu Ala Glu

1 5

<210> 43

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 43

Arg Thr Lys Asn Tyr Asn Tyr Ala

1 5

<210> 44

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 44

Arg Ile Arg Thr Lys Asn Tyr Asn Tyr Ala Thr Phe

1 5 10

<210> 45

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 45

Trp Val Ala Arg Ile Arg Thr Lys Asn Tyr Asn Tyr Ala Thr Phe

1 5 10 15

<210> 46

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 46

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Phe Gly Ile Ser

1 5 10

<210> 47

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 47

Glu Ile Tyr Pro Arg Ser Asp Asn Thr Phe Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 48

His Phe Gly Ser Ser Ser Phe Asp Tyr

1 5

<210> 49

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 49

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile Tyr Phe His
1 5 10

<210> 50

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 50

Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 51

Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 52

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 52

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Phe
1 5

<210> 53
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 53
Tyr Pro Arg Ser Asp Asn
1 5
<210> 54
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 54
Glu Ile Tyr Pro Arg Ser Asp Asn Thr Phe
1 5 10
<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 55
Ser Phe Gly Ile Ser
1 5
<210> 56
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 56

Thr Ser Phe Gly Ile Ser

1 5

<210> 57

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 57

Trp Ile Gly Glu Ile Tyr Pro Arg Ser Asp Asn Thr Phe

1 5 10

<210> 58

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 58

Ala Arg His Phe Gly Ser Ser Ser Phe Asp

1 5 10

<210> 59

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 59

Ser Ser Ile Tyr Phe His Trp Tyr

1 5

<210> 60

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 60
Pro Leu Ile His Arg Ala Ser Asn Leu Ala
1 5 10
<210> 61
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 61
Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro Leu
1 5
<210> 62
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 62
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Tyr Met Asn
1 5 10
<210> 63
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

肽”

<400> 63

Tyr Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Ala Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 64

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释=”人工序列的描述:合成

肽”

<400> 64

Asp Gly Tyr Ser Ser Asn Tyr Tyr Thr Met Asp Tyr

1

5

10

<210> 65

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释=”人工序列的描述:合成

肽”

<400> 65

Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn

1

5

10

<210> 66

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释=”人工序列的描述:合成

肽”

<400> 66

Gly Ala Ser Asn Leu Glu Asp

1

5

<210> 67

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 67
Leu Gln His Thr Tyr Leu Pro Tyr Thr
1 5
<210> 68
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 68
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr
1 5
<210> 69
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 69
Tyr Pro Asn Asn Gly Ala
1 5
<210> 70
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成

肽”

<400> 70

Tyr Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Ala Thr Ser

1 5 10

<210> 71

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释=”人工序列的描述:合成

肽”

<400> 71

Asp Tyr Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 72

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释=”人工序列的描述:合成

肽”

<400> 72

Thr Asp Tyr Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 73

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释=”人工序列的描述:合成

肽”

<400> 73

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Ala Thr Ser

1 5 10

<210> 74

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 74

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Asn Tyr Tyr Thr Met Asp

1 5 10

<210> 75

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 75

Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe

1 5

<210> 76

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 76

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu

1 5 10

<210> 77

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 77

Leu Gln His Thr Tyr Leu Pro Tyr

1 5

<210> 78

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 78

Arg Ile Arg Thr Lys Asn Asn Asn Phe Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 79

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 79

Gly Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 80

Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 81

<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 81
Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5
<210> 82
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 82
Arg Thr Lys Asn Asn Asn Phe Ala
1 5
<210> 83
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 83
Arg Ile Arg Thr Lys Asn Asn Asn Phe Ala Thr Tyr
1 5 10
<210> 84
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 84

Trp Val Ala Arg Ile Arg Thr Lys Asn Asn Asn Phe Ala Thr Tyr

1 5 10 15

<210> 85

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 85

Val Arg Gly Pro Tyr Phe Asp

1 5

<210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 86

Gly Thr Trp Leu Ala Trp Tyr

1 5

<210> 87

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 87

Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Tyr

1 5

<210> 88

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 88

Arg Ile Arg Thr Lys Asn Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 89

Asp Arg Tyr Gly Gly Ala Met Ala Tyr

1 5

<210> 90

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 90

Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala

1 5 10

<210> 91

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 91

Ser Ala Thr Ser Leu Glu Thr

1 5

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 92

Gln Gln Tyr Trp Thr Ile Pro Tyr Thr

1 5

<210> 93

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 93

Arg Ile Arg Thr Lys Asn Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr

1 5 10

<210> 94

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 94

Trp Val Ala Arg Ile Arg Thr Lys Asn Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr

1 5 10 15

<210> 95

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 95

Val Arg Asp Arg Tyr Gly Gly Ala Met Ala

1 5 10

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 96

Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr

1 5

<210> 97

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 97

Leu Leu Ile Ser Ser Ala Thr Ser Leu Glu

1 5 10

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 98

Gln Gln Tyr Trp Thr Ile Pro Tyr

1 5

<210> 99

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 99

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Ile His

1 5 10

<210> 100

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 100

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Arg Ser Thr Tyr Phe Arg Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 101

Gly Ile Asn Tyr Ser Ser Phe Asp Tyr

1 5

<210> 102

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 102

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Ser His Val Asp

1 5 10

<210> 103

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 103

Thr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 104

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 104

Met Gln Ser Asn Ser Tyr Pro Pro Thr

1 5

<210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 105

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

1 5

<210> 106

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 106

Ser Pro Ser Gly Arg Ser

1 5

<210> 107

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 107

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Arg Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 108

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 108

Asn Tyr Gly Ile His

1 5

<210> 109

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 109

Ser Asn Tyr Gly Ile His

1 5

<210> 110

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 110

Trp Val Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Arg Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 111

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 111

Ala Thr Gly Ile Asn Tyr Ser Ser Phe Asp

1 5 10

<210> 112

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 112

Gly Ser His Val Asp Trp Tyr

1 5
 <210> 113
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
 <400> 113
 Leu Leu Ile Ser Thr Ala Ser Asn Arg Tyr
 1 5 10
 <210> 114
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
 <400> 114
 Met Gln Ser Asn Ser Tyr Pro Pro
 1 5
 <210> 115
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <400> 115
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Ser Thr Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

〈223〉 /注释="人工序列的描述:合成

多肽”

<400> 117

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

<210> 118

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成

多肽”

<400> 118

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 119

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"

<400> 119

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

<210> 120

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"

<400> 120

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp

20	25	30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
35	40	45
Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Leu		
85	90	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
100	105	

<210> 121

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 121

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

<210> 122

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 122

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

<210> 123

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 123

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

Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Asn Tyr Tyr Thr Met Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 124

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
 多肽"

<400> 124

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

<210> 125

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
 多肽"

<400> 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly

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

<210> 126

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 126

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

<210> 127

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"

<400> 127

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

<210> 128

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"

<400> 128

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Leu	Ala	Ser	Gln	Thr	Ile	Gly	Thr	Trp
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
			35				40					45			

Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 129

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
 多肽"

<400> 129

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

<210> 130

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"

<400> 130

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

<210> 131

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"

<400> 131

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

100	105	110
Met Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 132		
<211> 107		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"		
<400> 132		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Met Ser Ile Ser Val Gly		
1 5 10 15		
Asp Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Ser His		
20 25 30		
Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile		
35 40 45		
Ser Thr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly		
50 55 60		
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Asn Asn Met Gln Thr		
65 70 75 80		
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Ser Tyr Pro Pro		
85 90 95		
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys		
100 105		
<210> 133		
<211> 471		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"		
<400> 133		
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp		
1 5 10 15		
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly		
20 25 30		

Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly
35				40				45							
Phe	Thr	Phe	Asn	Ile	Asn	Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly
50				55				60							
Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Arg	Ile	Arg	Thr	Lys	Asn	Tyr	Asn	Tyr
65				70				75				80			
Ala	Thr	Phe	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg
85				90				95							
Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr
100				105				110							
Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	Arg	Asp	Arg	Ala	Gly	Phe	Phe
115				120				125							
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
130				135				140							
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
145				150				155				160			
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
165				170				175							
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
180				185				190							
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
195				200				205							
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
210				215				220							
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu
225				230				235				240			
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
245				250				255							
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
260				265				270							
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
275				280				285							
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
290				295				300							
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr
305				310				315				320			
Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
325				330				335							
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu

340	345	350
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
355	360	365
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
370	375	380
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
385	390	395
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
405	410	415
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
420	425	430
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
435	440	445
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
450	455	460
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
465	470	
<210> 134		
<211> 449		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"		
<400> 134		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1 5 10 15		
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ile Asn		
20 25 30		
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35 40 45		
Ala Arg Ile Arg Thr Lys Asn Tyr Asn Tyr Ala Thr Phe Tyr Ala Asp		
50 55 60		
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser		
65 70 75 80		
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85 90 95		
Tyr Cys Val Arg Asp Arg Ala Gly Phe Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly		

100	105	110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys
 <210> 135
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成
 多肽"
 <400> 135
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser
 35 40 45
 Gln Thr Ile Gly Thr Trp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Glu Gly Val
 65 70 75 80
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85 90 95
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 100 105 110
 Leu Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 115 120 125
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

195	200	205
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser		
210	215	220
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
225	230	235
<210> 136		
<211> 214		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"		
<400> 136		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1 5 10 15		
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp		
20 25 30		
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
35 40 45		
Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50 55 60		
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65 70 75 80		
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Leu		
85 90 95		
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
100 105 110		
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
115 120 125		
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130 135 140		
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145 150 155 160		
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165 170 175		
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
180 185 190		
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		

210	215	220
Asn His Lys Pro Ser	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys	
225	230	235
Ser Cys Asp Lys Thr	His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu	240
	245	250
Leu Gly Gly Pro Ser	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	255
	260	265
Leu Met Ile Ser Arg	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	270
	275	280
Ser His Glu Asp Pro	Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	285
290	295	300
Glu Val His Asn Ala	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser	
305	310	315
Thr Tyr Arg Val Val	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu	320
	325	330
Asn Gly Lys Glu Tyr	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala	335
	340	345
Pro Ile Glu Lys Thr	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	350
	355	360
Gln Val Tyr Thr Leu	Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln	365
370	375	380
Val Ser Leu Thr Cys	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala	
385	390	395
Val Glu Trp Glu Ser	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr	400
	405	410
Pro Pro Val Leu Asp	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu	415
	420	425
Thr Val Asp Lys Ser	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser	430
	435	440
Val Met His Glu Ala	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser	445
450	455	460

Leu Ser Pro Gly Lys

465

<210> 138

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"

<400> 138

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Ile	Asn
			20					25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Arg	Ile	Arg	Thr	Lys	Asn	Asn	Asn	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
	50					55				60					
Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
65					70				75					80	
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
			85					90					95		
Tyr	Cys	Val	Arg	Gly	Pro	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
		100						105				110			
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
		115						120				125			
Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
		130					135				140				
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
145					150				155					160	
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
			165					170				175			
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
		180						185				190			
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
		195					200					205			
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
		210				215					220				
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
225					230				235					240	
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
			245					250				255			
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
		260						265				270			
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
		275					280					285			

Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
290						295					300				
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
305					310					315					320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
				325					330					335	
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
			340					345					350		
Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
		355					360					365			
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
370					375						380				
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
385					390					395					400
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
				405					410					415	
Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
			420					425					430		
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
		435					440					445			

<210> 139

<211> 236

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 139

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

Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
				85					90					95	
Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
			100					105					110		
Leu	Tyr	Ser	Thr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
			115				120					125			
Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp
			130				135				140				
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn
145					150					155				160	
Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu
				165				170					175		
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp
			180					185					190		
Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr
			195				200					205			
Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser
			210			215					220				
Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys				
225					230					235					

<210> 140
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
 <400> 140

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Tyr		
85	90	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210> 141		
<211> 330		
<212> PRT		
<213> 智人(Homo sapiens)		
<400> 141		
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
1	5	10
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
115	120	125

Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
130						135					140				
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145					150					155					160
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
				165					170					175	
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			180					185						190	
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
		195					200					205			
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	210					215					220				
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
225					230					235					240
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
				245					250					255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
			260					265						270	
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
		275					280					285			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290					295					300				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305					310				315						320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
			325					330							

<210> 142

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 142

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
1				5				10					15		
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20				25					30			

Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
35				40				45							
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
50				55				60							
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
65				70				75				80			
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
85				90				95							
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
100				105				110							
Pro	Ala	Pro	Ala	Leu	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
115				120				125							
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
130				135				140							
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145				150				155				160			
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
165				170				175							
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
180				185				190							
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
195				200				205							
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
210				215				220							
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
225				230				235				240			
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
245				250				255							
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
260				265				270							
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
275				280				285							
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
290				295				300							
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305				310				315				320			
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
325				330											

<210> 143

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 143

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
1				5				10						15	
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
			35				40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
		50				55				60					
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70				75					80	
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85					90					95		
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
			100					105					110		
Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
			115				120					125			
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
		130				135					140				
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145					150				155					160	
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
			165					170					175		
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			180					185				190			
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
		195				200					205				
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
		210				215				220					
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
225					230				235					240	
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr

245																250																255																															
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn																																																
260																265																270																															
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe																																																
275																280																285																															
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn																																																
290																295																300																															
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr																																																
305																310																315																320															
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys																																																						
325																330																																															
<210> 144																																																															
<211> 330																																																															
<212> PRT																																																															
<213> 人工序列(Artificial Sequence)																																																															
<220>																																																															
<221> 来源																																																															
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"																																																															
<400> 144																																																															
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys																																																
1	5			10			15																																																								
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr																																																
20			25			30																																																									
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser																																																
35			40			45																																																									
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser																																																
50			55			60																																																									
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr																																																
65	70			75			80																																																								
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys																																																
85			90			95																																																									
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys																																																
100			105			110																																																									
Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro																																																
115			120			125																																																									
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys																																																
130			135			140																																																									
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp																																																

145	150	155	160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
	165	170	175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
	180	185	190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
	195	200	205
Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
	210	215	220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
225	230	235	240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
	245	250	255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
	260	265	270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
	275	280	285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
	290	295	300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
305	310	315	320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	325	330	

<210> 145

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 145

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys			
1	5	10	15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
	20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
	35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			

50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		80
	85	90
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		95
	100	105
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		110
	115	120
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		125
	130	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
	165	170
Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		175
	180	185
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		190
	195	200
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		205
	210	220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
225	230	235
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
	245	250
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		255
	260	265
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		270
	275	280
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		285
	290	295
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		300
305	310	315
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		320
	325	330

<210> 146

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"

<400> 146

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
1				5					10					15	
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
			35				40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
			50				55					60			
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70				75					80	
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85					90						95	
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
			100					105					110		
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
			115				120					125			
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
			130				135					140			
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145					150					155				160	
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
			165					170						175	
Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			180					185					190		
Ala	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
			195				200					205			
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
			210				215					220			
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
225					230				235					240	
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
			245					250					255		
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
			260					265					270		

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 147

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 147

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

<210> 148

<211> 106

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 148

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 20 25 30
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
 35 40 45
 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

50	55	60
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys		
65	70	75
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val		
85	90	95
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser		
100	105	
<210> 149		
<211> 263		
<212> PRT		
<213> 家鼠属 (Mus sp.)		
<400> 149		
Met Ser Leu His Pro Val Ile Leu Leu Val Leu Val Leu Cys Leu Gly		
1	5	10
Trp Lys Ile Asn Thr Gln Glu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Thr Ile Phe		
20	25	30
Pro Asn Ser Ser Leu Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val		
35	40	45
Cys Ser Tyr Ser Asp Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu		
50	55	60
Lys Asp Gly Ser Thr Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr		
65	70	75
Glu Asp Glu Phe Glu Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His		
85	90	95
Tyr Ser Cys Ile Tyr Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser Lys		
100	105	110
Thr Leu Glu Leu Lys Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala		
115	120	125
Pro Gly Pro Thr Ser Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr		
130	135	140
Ile Phe Thr Val Val Ser Val Ile Phe Leu Leu Cys Leu Ser Ala Leu		
145	150	155
Leu Phe Cys Phe Leu Arg His Arg Gln Lys Lys Gln Gly Leu Pro Asn		
165	170	175
Asn Lys Arg Gln Gln Gln Arg Pro Glu Glu Arg Leu Asn Leu Ala Thr		
180	185	190
Asn Gly Leu Glu Met Thr Pro Asp Ile Val Ala Asp Asp Arg Leu Pro		
195	200	205
Glu Asp Arg Trp Thr Glu Thr Trp Thr Pro Val Ala Gly Asp Leu Gln		

210	215	220
Glu Val Thr Tyr Ile Gln Leu Asp His His Ser Leu Thr Gln Arg Ala		
225	230	235
Val Gly Ala Val Thr Ser Gln Ser Thr Asp Met Ala Glu Ser Ser Thr		240
	245	250
Tyr Ala Ala Ile Ile Arg His		255
260		
<210> 150		
<211> 242		
<212> PRT		
<213> 家鼠属 (Mus sp.)		
<400> 150		
Gln Glu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Thr Ile Phe Pro Asn Ser Ser Leu		
1	5	10
Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val Cys Ser Tyr Ser Asp		15
	20	25
Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly Ser Thr		30
	35	40
Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu Phe Glu		45
	50	55
Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys Ile Tyr		60
65	70	75
Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser Lys Thr Leu Glu Leu Lys		80
	85	90
Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro Thr Ser		95
	100	105
Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr Ile Phe Thr Val Val		110
	115	120
Ser Val Ile Phe Leu Leu Cys Leu Ser Ala Leu Leu Phe Cys Phe Leu		125
130	135	140
Arg His Arg Gln Lys Lys Gln Gly Leu Pro Asn Asn Lys Arg Gln Gln		
145	150	155
Gln Arg Pro Glu Glu Arg Leu Asn Leu Ala Thr Asn Gly Leu Glu Met		160
	165	170
Thr Pro Asp Ile Val Ala Asp Asp Arg Leu Pro Glu Asp Arg Trp Thr		175
	180	185
Glu Thr Trp Thr Pro Val Ala Gly Asp Leu Gln Glu Val Thr Tyr Ile		190
	195	200
Gln Leu Asp His His Ser Leu Thr Gln Arg Ala Val Gly Ala Val Thr		205

210	215	220
Ser Gln Ser Thr Asp Met Ala Glu Ser Ser Thr Tyr Ala Ala Ile Ile		
225	230	235
240		
Arg His		
<210> 151		
<211> 123		
<212> PRT		
<213> 家鼠属(Mus sp.)		
<400> 151		
Gln Glu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Thr Ile Phe Pro Asn Ser Ser Leu		
1	5	10
15		
Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val Cys Ser Tyr Ser Asp		
20	25	30
Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly Ser Thr		
35	40	45
Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu Phe Glu		
50	55	60
Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys Ile Tyr		
65	70	75
80		
Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser Lys Thr Leu Glu Leu Lys		
85	90	95
Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro Thr Ser		
100	105	110
Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr		
115	120	
<210> 152		
<211> 88		
<212> PRT		
<213> 家鼠属(Mus sp.)		
<400> 152		
Pro Asp Ile Thr Ile Phe Pro Asn Ser Ser Leu Met Ile Ser Gln Gly		
1	5	10
15		
Thr Phe Val Thr Val Val Cys Ser Tyr Ser Asp Lys His Asp Leu Tyr		
20	25	30
Asn Met Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly Ser Thr Phe Met Glu Lys Ser		
35	40	45
Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu Phe Glu Ile Gly Pro Val Asn		
50	55	60
Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys Ile Tyr Ser Lys Gly Ile Thr		

65	70	75	80
Trp Ser Glu Arg	Ser Lys Thr Leu		
	85		
<210> 153			
<211> 6			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<221> 来源			
<223> /注释="人工序列的描述:合成 6xHis标签"			
<400> 153			
His His His His His His			
1	5		
<210> 154			
<211> 520			
<212> PRT			
<213> 智人(Homo sapiens)			
<400> 154			
Met Arg Asn Lys Lys Ile Leu Lys Glu Asp Glu Leu Leu Ser Glu Thr			
1	5	10	15
Gln Gln Ala Ala Phe His Gln Ile Ala Met Glu Pro Phe Glu Ile Asn			
	20	25	30
Val Pro Lys Pro Lys Arg Arg Asn Gly Val Asn Phe Ser Leu Ala Val			
	35	40	45
Val Val Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Thr Ala Gly Ala Gly Leu Leu Val			
	50	55	60
Val Gln Val Leu Asn Leu Gln Ala Arg Leu Arg Val Leu Glu Met Tyr			
65	70	75	80
Phe Leu Asn Asp Thr Leu Ala Ala Glu Asp Ser Pro Ser Phe Ser Leu			
	85	90	95
Leu Gln Ser Ala His Pro Gly Glu His Leu Ala Gln Gly Ala Ser Arg			
	100	105	110
Leu Gln Val Leu Gln Ala Gln Leu Thr Trp Val Arg Val Ser His Glu			
	115	120	125
His Leu Leu Gln Arg Val Asp Asn Phe Thr Gln Asn Pro Gly Met Phe			
	130	135	140
Arg Ile Lys Gly Glu Gln Gly Ala Pro Gly Leu Gln Gly His Lys Gly			
145	150	155	160

Ala Met Gly Met Pro Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Ala Glu		
165	170	175
Lys Gly Ala Lys Gly Ala Met Gly Arg Asp Gly Ala Thr Gly Pro Ser		
180	185	190
Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Val Lys Gly Glu Ala Gly Leu Gln Gly		
195	200	205
Pro Gln Gly Ala Pro Gly Lys Gln Gly Ala Thr Gly Thr Pro Gly Pro		
210	215	220
Gln Gly Glu Lys Gly Ser Lys Gly Asp Gly Gly Leu Ile Gly Pro Lys		
225	230	235
240		
Gly Glu Thr Gly Thr Lys Gly Glu Lys Gly Asp Leu Gly Leu Pro Gly		
245	250	255
Ser Lys Gly Asp Arg Gly Met Lys Gly Asp Ala Gly Val Met Gly Pro		
260	265	270
Pro Gly Ala Gln Gly Ser Lys Gly Asp Phe Gly Arg Pro Gly Pro Pro		
275	280	285
Gly Leu Ala Gly Phe Pro Gly Ala Lys Gly Asp Gln Gly Gln Pro Gly		
290	295	300
Leu Gln Gly Val Pro Gly Pro Pro Gly Ala Val Gly His Pro Gly Ala		
305	310	315
320		
Lys Gly Glu Pro Gly Ser Ala Gly Ser Pro Gly Arg Ala Gly Leu Pro		
325	330	335
Gly Ser Pro Gly Ser Pro Gly Ala Thr Gly Leu Lys Gly Ser Lys Gly		
340	345	350
Asp Thr Gly Leu Gln Gly Gln Gln Gly Arg Lys Gly Glu Ser Gly Val		
355	360	365
Pro Gly Pro Ala Gly Val Lys Gly Glu Gln Gly Ser Pro Gly Leu Ala		
370	375	380
Gly Pro Lys Gly Ala Pro Gly Gln Ala Gly Gln Lys Gly Asp Gln Gly		
385	390	395
400		
Val Lys Gly Ser Ser Gly Glu Gln Gly Val Lys Gly Glu Lys Gly Glu		
405	410	415
Arg Gly Glu Asn Ser Val Ser Val Arg Ile Val Gly Ser Ser Asn Arg		
420	425	430
Gly Arg Ala Glu Val Tyr Tyr Ser Gly Thr Trp Gly Thr Ile Cys Asp		
435	440	445
Asp Glu Trp Gln Asn Ser Asp Ala Ile Val Phe Cys Arg Met Leu Gly		
450	455	460
Tyr Ser Lys Gly Arg Ala Leu Tyr Lys Val Gly Ala Gly Thr Gly Gln		

465	470	475	480
Ile Trp Leu Asp Asn Val Gln Cys Arg Gly Thr Glu Ser Thr Leu Trp			
	485	490	495
Ser Cys Thr Lys Asn Ser Trp Gly His His Asp Cys Ser His Glu Glu			
	500	505	510
Asp Ala Gly Val Glu Cys Ser Val			
	515	520	
<210> 155			
<211> 456			
<212> PRT			
<213> 智人(Homo sapiens)			
<400> 155			
Val Gln Val Leu Asn Leu Gln Ala Arg Leu Arg Val Leu Glu Met Tyr			
1	5	10	15
Phe Leu Asn Asp Thr Leu Ala Ala Glu Asp Ser Pro Ser Phe Ser Leu			
	20	25	30
Leu Gln Ser Ala His Pro Gly Glu His Leu Ala Gln Gly Ala Ser Arg			
	35	40	45
Leu Gln Val Leu Gln Ala Gln Leu Thr Trp Val Arg Val Ser His Glu			
	50	55	60
His Leu Leu Gln Arg Val Asp Asn Phe Thr Gln Asn Pro Gly Met Phe			
65	70	75	80
Arg Ile Lys Gly Glu Gln Gly Ala Pro Gly Leu Gln Gly His Lys Gly			
	85	90	95
Ala Met Gly Met Pro Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Ala Glu			
	100	105	110
Lys Gly Ala Lys Gly Ala Met Gly Arg Asp Gly Ala Thr Gly Pro Ser			
	115	120	125
Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Val Lys Gly Glu Ala Gly Leu Gln Gly			
	130	135	140
Pro Gln Gly Ala Pro Gly Lys Gln Gly Ala Thr Gly Thr Pro Gly Pro			
145	150	155	160
Gln Gly Glu Lys Gly Ser Lys Gly Asp Gly Gly Leu Ile Gly Pro Lys			
	165	170	175
Gly Glu Thr Gly Thr Lys Gly Glu Lys Gly Asp Leu Gly Leu Pro Gly			
	180	185	190
Ser Lys Gly Asp Arg Gly Met Lys Gly Asp Ala Gly Val Met Gly Pro			
	195	200	205
Pro Gly Ala Gln Gly Ser Lys Gly Asp Phe Gly Arg Pro Gly Pro Pro			

210	215	220
Gly Leu Ala Gly Phe Pro Gly Ala Lys Gly Asp Gln Gly Gln Pro Gly		
225	230	235
Leu Gln Gly Val Pro Gly Pro Pro Gly Ala Val Gly His Pro Gly Ala		240
	245	250
Lys Gly Glu Pro Gly Ser Ala Gly Ser Pro Gly Arg Ala Gly Leu Pro		255
	260	265
Gly Ser Pro Gly Ser Pro Gly Ala Thr Gly Leu Lys Gly Ser Lys Gly		270
	275	280
Asp Thr Gly Leu Gln Gly Gln Gln Gly Arg Lys Gly Glu Ser Gly Val		285
290	295	300
Pro Gly Pro Ala Gly Val Lys Gly Glu Gln Gly Ser Pro Gly Leu Ala		
305	310	315
Gly Pro Lys Gly Ala Pro Gly Gln Ala Gly Gln Lys Gly Asp Gln Gly		320
	325	330
Val Lys Gly Ser Ser Gly Glu Gln Gly Val Lys Gly Glu Lys Gly Glu		335
	340	345
Arg Gly Glu Asn Ser Val Ser Val Arg Ile Val Gly Ser Ser Asn Arg		350
	355	360
Gly Arg Ala Glu Val Tyr Tyr Ser Gly Thr Trp Gly Thr Ile Cys Asp		365
370	375	380
Asp Glu Trp Gln Asn Ser Asp Ala Ile Val Phe Cys Arg Met Leu Gly		
385	390	395
Tyr Ser Lys Gly Arg Ala Leu Tyr Lys Val Gly Ala Gly Thr Gly Gln		400
	405	410
Ile Trp Leu Asp Asn Val Gln Cys Arg Gly Thr Glu Ser Thr Leu Trp		415
	420	425
Ser Cys Thr Lys Asn Ser Trp Gly His His Asp Cys Ser His Glu Glu		430
	435	440
Asp Ala Gly Val Glu Cys Ser Val		445
450	455	
<210> 156		
<211> 273		
<212> PRT		
<213> 智人(Homo sapiens)		
<400> 156		
Lys Gly Glu Gln Gly Ala Pro Gly Leu Gln Gly His Lys Gly Ala Met		
1	5	10
Gly Met Pro Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Ala Glu Lys Gly		15

			20						25						30		
Ala	Lys	Gly	Ala	Met	Gly	Arg	Asp	Gly	Ala	Thr	Gly	Pro	Ser	Gly	Pro		
			35						40						45		
Gln	Gly	Pro	Pro	Gly	Val	Lys	Gly	Glu	Ala	Gly	Leu	Gln	Gly	Pro	Gln		
			50						55						60		
Gly	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Gly	Ala	Thr	Gly	Thr	Pro	Gly	Pro	Gln	Gly		
65						70						75			80		
Glu	Lys	Gly	Ser	Lys	Gly	Asp	Gly	Gly	Leu	Ile	Gly	Pro	Lys	Gly	Glu		
			85						90						95		
Thr	Gly	Thr	Lys	Gly	Glu	Lys	Gly	Asp	Leu	Gly	Leu	Pro	Gly	Ser	Lys		
			100						105						110		
Gly	Asp	Arg	Gly	Met	Lys	Gly	Asp	Ala	Gly	Val	Met	Gly	Pro	Pro	Gly		
			115						120						125		
Ala	Gln	Gly	Ser	Lys	Gly	Asp	Phe	Gly	Arg	Pro	Gly	Pro	Pro	Gly	Leu		
130						135						140					
Ala	Gly	Phe	Pro	Gly	Ala	Lys	Gly	Asp	Gln	Gly	Gln	Pro	Gly	Leu	Gln		
145						150						155			160		
Gly	Val	Pro	Gly	Pro	Pro	Gly	Ala	Val	Gly	His	Pro	Gly	Ala	Lys	Gly		
			165						170						175		
Glu	Pro	Gly	Ser	Ala	Gly	Ser	Pro	Gly	Arg	Ala	Gly	Leu	Pro	Gly	Ser		
			180						185						190		
Pro	Gly	Ser	Pro	Gly	Ala	Thr	Gly	Leu	Lys	Gly	Ser	Lys	Gly	Asp	Thr		
			195						200						205		
Gly	Leu	Gln	Gly	Gln	Gln	Gly	Arg	Lys	Gly	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Gly		
210						215						220					
Pro	Ala	Gly	Val	Lys	Gly	Glu	Gln	Gly	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Gly	Pro		
225						230						235			240		
Lys	Gly	Ala	Pro	Gly	Gln	Ala	Gly	Gln	Lys	Gly	Asp	Gln	Gly	Val	Lys		
			245						250						255		
Gly	Ser	Ser	Gly	Glu	Gln	Gly	Val	Lys	Gly	Glu	Lys	Gly	Glu	Arg	Gly		
			260						265						270		
Glu																	
<210> 157																	
<211> 96																	
<212> PRT																	
<213> 智人(Homo sapiens)																	
<400> 157																	
Val	Arg	Ile	Val	Gly	Ser	Ser	Asn	Arg	Gly	Arg	Ala	Glu	Val	Tyr	Tyr		
1			5						10						15		

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

<210> 158

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 158

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

Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
					165				170					175	
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
					180				185					190	
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
					195				200					205	
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Gly	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
					210				215					220	
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
					225				230					235	
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
					245				250					255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
					260				265					270	
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
					275				280					285	
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
					290				295					300	
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
					305				310					315	
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
					325				330						

<210> 159

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 159

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
1				5				10						15	
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
				20				25						30	
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
				35				40						45	
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
				50				55						60	

Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70					75					80
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85							90					95
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
			100							105					110
Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
			115							120					125
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
			130							135					140
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145										150					155
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
										165					170
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
										180					185
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
										195					200
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Gly	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
										210					215
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
225										230					235
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
										245					250
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
										260					265
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
										275					280
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
										285					290
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305										310					315
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
										325					330

<210> 160

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"

<400> 160

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

<210> 161

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"

<400> 161

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

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Asp Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 162

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"

<400> 162

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

<210> 163

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"

<400> 163

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

<210> 164

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"

<400> 164

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

<210> 165

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 165

```

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

```

<210> 166

<211> 469

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 166

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1           5           10           15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly
          20           25           30
Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Ala Cys Thr Val Ser Gly
          35           40           45
Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly

```

50	55	60													
Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Val	Ile	Trp	Thr	Gly	Gly	Gly	Thr	Asn
65					70					75					80
Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser
				85					90					95	
Lys	Ser	Gln	Val	Phe	Leu	Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr
			100					105					110		
Ala	Arg	Tyr	Asn	Cys	Ala	Arg	Asn	Ser	Gly	Asp	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val
		115					120					125			
Trp	Gly	Pro	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	Asp	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	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr
		195					200				205				
Val	Thr	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Ser	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala
210					215					220					
His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly
225					230				235					240	
Pro	Thr	Ile	Lys	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Ala
				245					250					255	
Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val
			260					265					270		
Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
		275					280						285		
Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val
290					295					300					
Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser
305				310					315					320	
Thr	Leu	Arg	Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met
				325					330					335	
Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Gly	Ala
			340					345					350		
Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Lys	Gly	Ser	Val	Arg	Ala	Pro
		355					360						365		

Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln
 370 375 380
 Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
 405 410 415
 Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
 420 425 430
 Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser
 450 455 460

Arg Thr Pro Gly Lys
 465

<210> 167

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
 多肽"

<400> 167

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

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys		
130	135	140
Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser		
145	150	155
Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
	165	170
Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp		
	180	185
Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr		
	195	200
Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys		
	210	215
Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser		
	245	250
Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp		
	260	265
Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln		
	275	280
Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser		
	290	295
Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile		
	325	330
Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro		
	340	345
Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met		
	355	360
Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn		
	370	375
Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser		
385	390	395
Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn		
	405	410
Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu		
	420	425
His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys		

225	230	235	240
Glu Cys			
<210> 169			
<211> 220			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<221> 来源			
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"			
<400> 169			
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly			
1 5 10 15			
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser			
20 25 30			
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
35 40 45			
Ser Pro His Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val			
50 55 60			
Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr			
65 70 75 80			
Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln			
85 90 95			
Tyr Tyr Asp Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile			
100 105 110			
Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser			
115 120 125			
Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn			
130 135 140			
Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu			
145 150 155 160			
Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp			
165 170 175			
Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr			
180 185 190			
Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr			
195 200 205			
Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys			
210 215 220			

<210> 170

<211> 471

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"

<400> 170

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1           5           10           15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly
          20           25           30
Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly
          35           40           45
Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly
          50           55           60
Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn
65           70           75           80
Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser
          85           90           95
Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr
          100          105          110
Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Ser Gln Asn Trp Asp Val Asn Ser Ala Leu
          115          120          125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
          130          135          140
Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr
145          150          155          160
Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
          165          170          175
Pro Val Thr Leu 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 Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn
          210          215          220
Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro
225          230          235          240

```

Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro		
245	250	255
Asn Ala Ala 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 Ile Val Thr Cys Val Val Val		
275	280	285
Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn		
290	295	300
Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr		
305	310	315
Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp		
325	330	335
Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu		
340	345	350
Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg		
355	360	365
Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys		
370	375	380
Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp		
385	390	395
Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys		
405	410	415
Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser		
420	425	430
Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser		
435	440	445
Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser		
450	455	460
Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys		
465	470	
<210> 171		
<211> 449		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"		
<400> 171		

Gln	Val	Gln	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala	Pro	Ser	Gln
1				5					10					15	
Ser	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Ser	Tyr
			20					25				30			
Pro	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu
		35					40					45			
Gly	Ile	Ile	Trp	Thr	Gly	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Lys
	50					55					60				
Ser	Arg	Leu	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Phe	Leu
65				70						75					80
Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Arg	Tyr	Tyr	Cys	Ala
			85						90					95	
Ser	Gln	Asn	Trp	Asp	Val	Asn	Ser	Ala	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
		100						105					110		
Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Tyr
	115						120					125			
Pro	Leu	Ala	Pro	Val	Cys	Gly	Asp	Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	Leu
	130					135					140				
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Trp
145				150					155						160
Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
			165						170					175	
Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Ser
		180						185					190		
Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Ser	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser
	195					200						205			
Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr	Ile	Lys
	210					215					220				
Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro
225				230						235					240
Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser
			245						250				255		
Leu	Ser	Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp
		260					265					270			
Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr
	275					280						285			
Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val
	290					295					300				
Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu

305	310	315	320
Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg			
	325	330	335
Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val			
	340	345	350
Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr			
	355	360	365
Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr			
	370	375	380
Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu			
385	390	395	400
Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys			
	405	410	415
Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu			
	420	425	430
Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly			
	435	440	445
Lys			
<210> 172			
<211> 236			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<221> 来源			
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"			
<400> 172			
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp			
1	5	10	15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser			
	20	25	30
Leu Ser Val Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser			
	35	40	45
Glu Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys			
	50	55	60
Ser Pro Gln Leu Leu Val Tyr Thr Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val			
65	70	75	80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Arg			
	85	90	95

Ile Asn Arg Leu Gln Ser Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His		
100	105	110
Phe Trp Asn Ala Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile		
115	120	125
Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser		
130	135	140
Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn		
145	150	155
Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu		
165	170	175
Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp		
180	185	190
Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr		
195	200	205
Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr		
210	215	220
Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys		
225	230	235

<210> 173

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"

<400> 173

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

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

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 174

<211> 477

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"

<400> 174

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

Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr Asp		
115	120	125
Arg Gly Asp Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr		
130	135	140
Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro		
145	150	155
Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val		
165	170	175
Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser		
180	185	190
Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu		
195	200	205
Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser		
210	215	220
Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val		
225	230	235
Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro		
245	250	255
Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile		
260	265	270
Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile		
275	280	285
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln		
290	295	300
Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln		
305	310	315
Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu		
325	330	335
Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys		
340	345	350
Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys		
355	360	365
Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro		
370	375	380
Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr		
385	390	395
Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys		
405	410	415
Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		

420	425	430
Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val		
435	440	445
Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn		
450	455	460
His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys		
465	470	475
<210> 175		
<211> 455		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"		
<400> 175		
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala		
1 5 10 15		
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr		
20 25 30		
Asn Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile		
35 40 45		
Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe		
50 55 60		
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe		
65 70 75 80		
Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
85 90 95		
Ala Arg Leu Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr Asp Arg Gly Asp Tyr Val Met		
100 105 110		
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr		
115 120 125		
Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr		
130 135 140		
Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu		
145 150 155 160		
Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His		
165 170 175		
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser		

〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"

<400> 176

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1           5           10           15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser
           20           25           30
Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser
           35           40           45
Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Thr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln
           50           55           60
Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu
65           70           75           80
Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
           85           90           95
Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
           100          105          110
Tyr Cys Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr
           115          120          125
Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe
           130          135          140
Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys
145          150          155          160
Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile
           165          170          175
Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln
           180          185          190
Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr
           195          200          205
Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His
           210          215          220
Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225          230          235          240

```

<210> 177

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"

<400> 177

Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	
Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Val	Ser	Thr	Ser
			20					25					30		
Gly	Tyr	Thr	Tyr	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro
		35					40					45			
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ala
	50					55				60					
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Asn	Ile	His
65					70				75					80	
Pro	Val	Glu	Glu	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Ser	Arg
				85				90				95			
Glu	Leu	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg
		100					105				110				
Ala	Asp	Ala	Ala	Pro	Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Gln
	115						120				125				
Leu	Thr	Ser	Gly	Gly	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
	130					135				140					
Pro	Lys	Asp	Ile	Asn	Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln
145				150				155				160			
Asn	Gly	Val	Leu	Asn	Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
			165					170				175			
Tyr	Ser	Met	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg
		180					185					190			
His	Asn	Ser	Tyr	Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro
	195					200					205				
Ile	Val	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys						
	210					215									

<210> 178

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 178

Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 179

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 179

Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Thr Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 180

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 180

Asn Ser Gly Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 181

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 181

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 182
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 182
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5
<210> 183
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 183
Gln Gln Tyr Tyr Asp Tyr Pro Pro Thr
1 5
<210> 184
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 184
Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
1 5
<210> 185
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 185
Trp Thr Gly Gly Gly
1 5
<210> 186
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 186
Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn
1 5
<210> 187
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 187
Asn Tyr Ala Ile Ser
1 5
<210> 188
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 188
Thr Asn Tyr Ala Ile Ser
1 5
<210> 189

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 189

Trp Leu Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn

1 5 10

<210> 190

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 190

Ala Arg Asn Ser Gly Asp Trp Tyr Phe Asp

1 5 10

<210> 191

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 191

Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr

1 5 10

<210> 192

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成"

肽”

<400> 192

Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu

1 5 10

<210> 193

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释=”人工序列的描述:合成

肽”

<400> 193

Gln Gln Tyr Tyr Asp Tyr Pro Pro

1 5

<210> 194

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释=”人工序列的描述:合成

肽”

<400> 194

Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Pro Ile Ser

1 5 10

<210> 195

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释=”人工序列的描述:合成

肽”

<400> 195

Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 196

<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 196
Gln Asn Trp Asp Val Asn Ser Ala Leu Asp Tyr
1 5 10
<210> 197
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 197
Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
1 5 10
<210> 198
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 198
Thr Ala Thr Asn Leu Ala Asp
1 5
<210> 199
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 199

Gln His Phe Trp Asn Ala Pro Trp Thr

1 5

<210> 200

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 200

Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

1 5

<210> 201

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 201

Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn

1 5

<210> 202

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 202

Ser Tyr Pro Ile Ser

1 5

<210> 203

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 203
Ser Ser Tyr Pro Ile Ser
1 5
<210> 204
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 204
Trp Leu Gly Ile Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn
1 5 10
<210> 205
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 205
Ala Ser Gln Asn Trp Asp Val Asn Ser Ala Leu Asp
1 5 10
<210> 206
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
<400> 206

Tyr Ser Asn Leu Ala Trp Tyr

1 5

<210> 207

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 207

Leu Leu Val Tyr Thr Ala Thr Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 208

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 208

Gln His Phe Trp Asn Ala Pro Trp

1 5

<210> 209

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 209

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn Met Tyr

1 5 10

<210> 210

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 210

Tyr	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asn	Gly	Gly	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 211

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 211

Leu	Arg	Ser	Pro	Tyr	Asp	Tyr	Asp	Arg	Gly	Asp	Tyr	Val	Met	Asp	Tyr
1				5					10					15	

<210> 212

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 212

Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Val	Ser	Thr	Ser	Gly	Tyr	Thr	Tyr	Met	His
1				5					10					15

<210> 213

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 213

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 214

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 214

Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 215

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 215

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 216

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 216

Asp Pro Tyr Asn Gly Gly

1 5

<210> 217

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 217

Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser
1 5 10

<210> 218

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 218

Asp Tyr Asn Met Tyr
1 5

<210> 219

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 219

Thr Asp Tyr Asn Met Tyr
1 5

<210> 220

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"

<400> 220

Trp Ile Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser

1	5	10
<210> 221		
<211> 17		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"		
<400> 221		
Ala Arg Leu Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr Asp Arg Gly Asp Tyr Val Met		
1	5	10 15
Asp		
<210> 222		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"		
<400> 222		
Ser Thr Ser Gly Tyr Thr Tyr Met His Trp Tyr		
1	5	10
<210> 223		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"		
<400> 223		
Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu		
1	5	10
<210> 224		
<211> 8		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<400> 224

Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Leu

1 5

<210> 225

<211> 152

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 225

Met Ser Pro His Leu Thr Ala Leu Leu Gly Leu Val Leu Cys Leu Ala

1 5 10 15

Gln Thr Ile His Thr Gln Glu Gly Ala Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser

20 25 30

Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Ser Pro Gly Ser His Val Thr Phe Met

35 40 45

Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Asp

50 55 60

Arg Ala Lys Tyr Lys Asp Ser Tyr Asn Val Phe Arg Leu Gly Pro Ser

65 70 75 80

Glu Ser Glu Ala Arg Phe His Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala

85 90 95

Gly Leu Tyr Arg Cys Leu Tyr Tyr Lys Pro Pro Gly Trp Ser Glu His

100 105 110

Ser Asp Phe Leu Glu Leu Leu Val Lys Glu Ser Ser Gly Gly Pro Asp

115 120 125

Ser Pro Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Thr Val Pro Gly Thr

130 135 140

Glu Ala Ser Gly Phe Asp Ala Pro

145 150

<210> 226

<211> 131

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 226

Gln Glu Gly Ala Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr

1 5 10 15

Val	Ile	Ser	Pro	Gly	Ser	His	Val	Thr	Phe	Met	Cys	Arg	Gly	Pro	Val
20				25				30							
Gly	Val	Gln	Thr	Phe	Arg	Leu	Glu	Arg	Glu	Asp	Arg	Ala	Lys	Tyr	Lys
35				40				45							
Asp	Ser	Tyr	Asn	Val	Phe	Arg	Leu	Gly	Pro	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Arg
50				55				60							
Phe	His	Ile	Asp	Ser	Val	Ser	Glu	Gly	Asn	Ala	Gly	Leu	Tyr	Arg	Cys
65				70				75				80			
Leu	Tyr	Tyr	Lys	Pro	Pro	Gly	Trp	Ser	Glu	His	Ser	Asp	Phe	Leu	Glu
85				90				95							
Leu	Leu	Val	Lys	Glu	Ser	Ser	Gly	Gly	Pro	Asp	Ser	Pro	Asp	Thr	Glu
100				105				110							
Pro	Gly	Ser	Ser	Ala	Gly	Thr	Val	Pro	Gly	Thr	Glu	Ala	Ser	Gly	Phe
115				120				125							
Asp	Ala	Pro													
130															
<210> 227															
<211> 89															
<212> PRT															
<213> 智人(Homo sapiens)															
<400> 227															
Pro	Ser	Ile	Ser	Ala	Glu	Pro	Gly	Thr	Val	Ile	Ser	Pro	Gly	Ser	His
1				5				10				15			
Val	Thr	Phe	Met	Cys	Arg	Gly	Pro	Val	Gly	Val	Gln	Thr	Phe	Arg	Leu
20				25				30							
Glu	Arg	Glu	Asp	Arg	Ala	Lys	Tyr	Lys	Asp	Ser	Tyr	Asn	Val	Phe	Arg
35				40				45							
Leu	Gly	Pro	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Arg	Phe	His	Ile	Asp	Ser	Val	Ser
50				55				60							
Glu	Gly	Asn	Ala	Gly	Leu	Tyr	Arg	Cys	Leu	Tyr	Tyr	Lys	Pro	Pro	Gly
65				70				75				80			
Trp	Ser	Glu	His	Ser	Asp	Phe	Leu	Glu							
85															

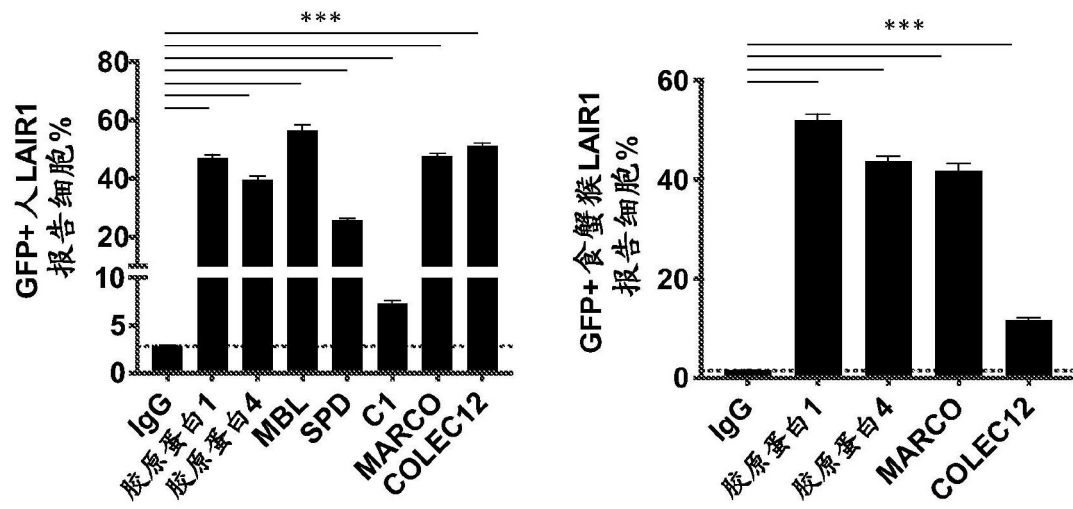


图1

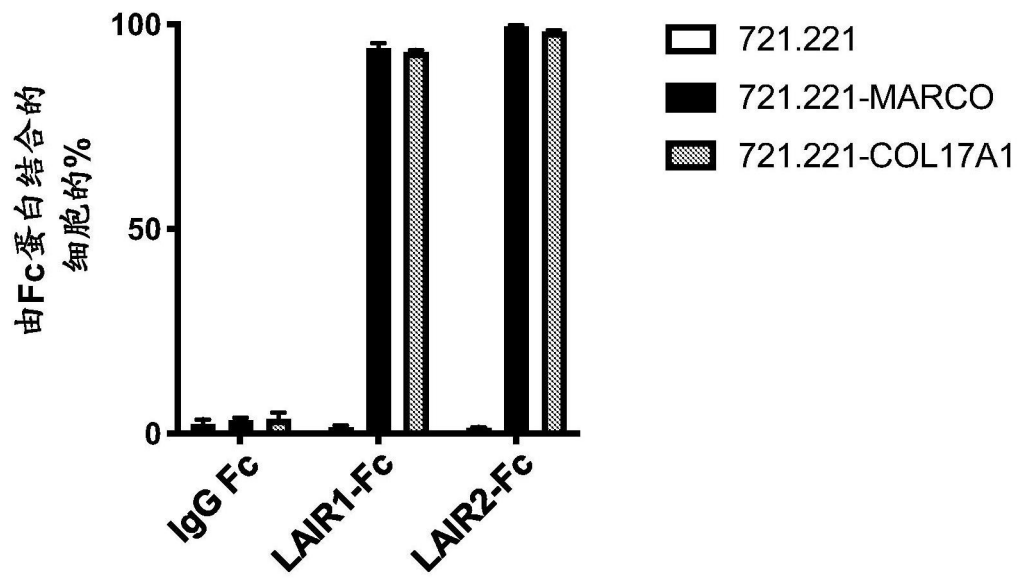


图2

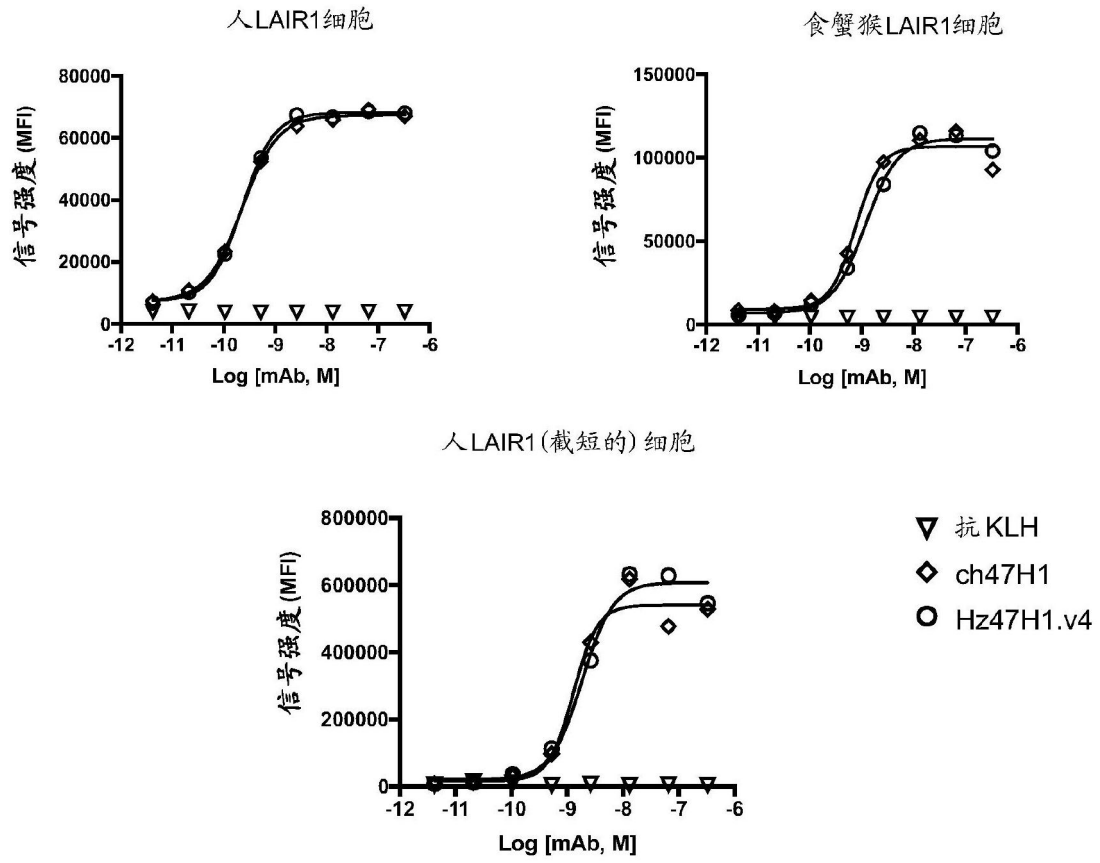


图3

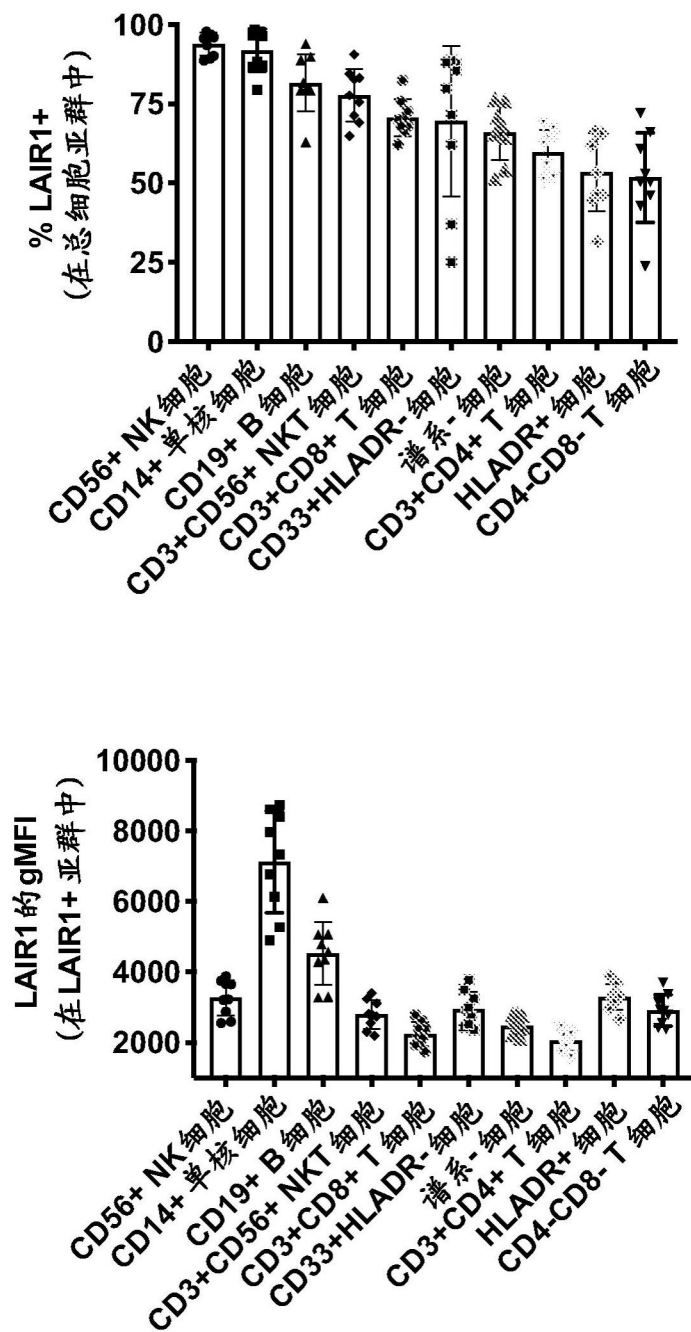


图4

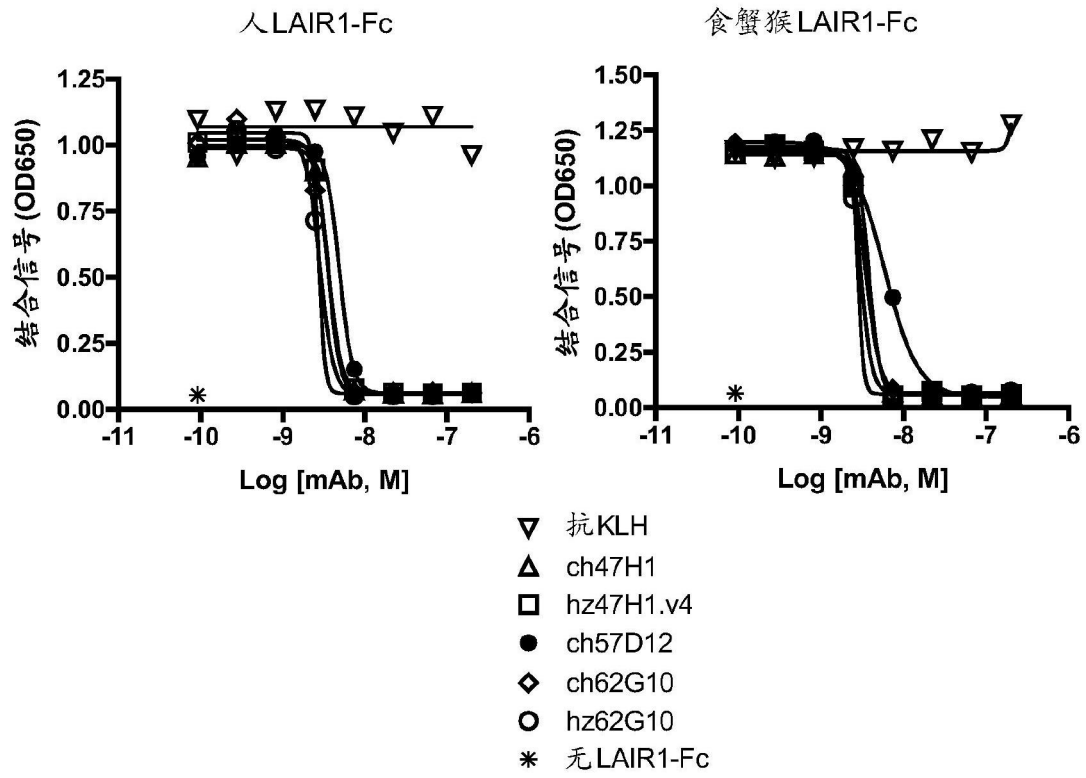


图5

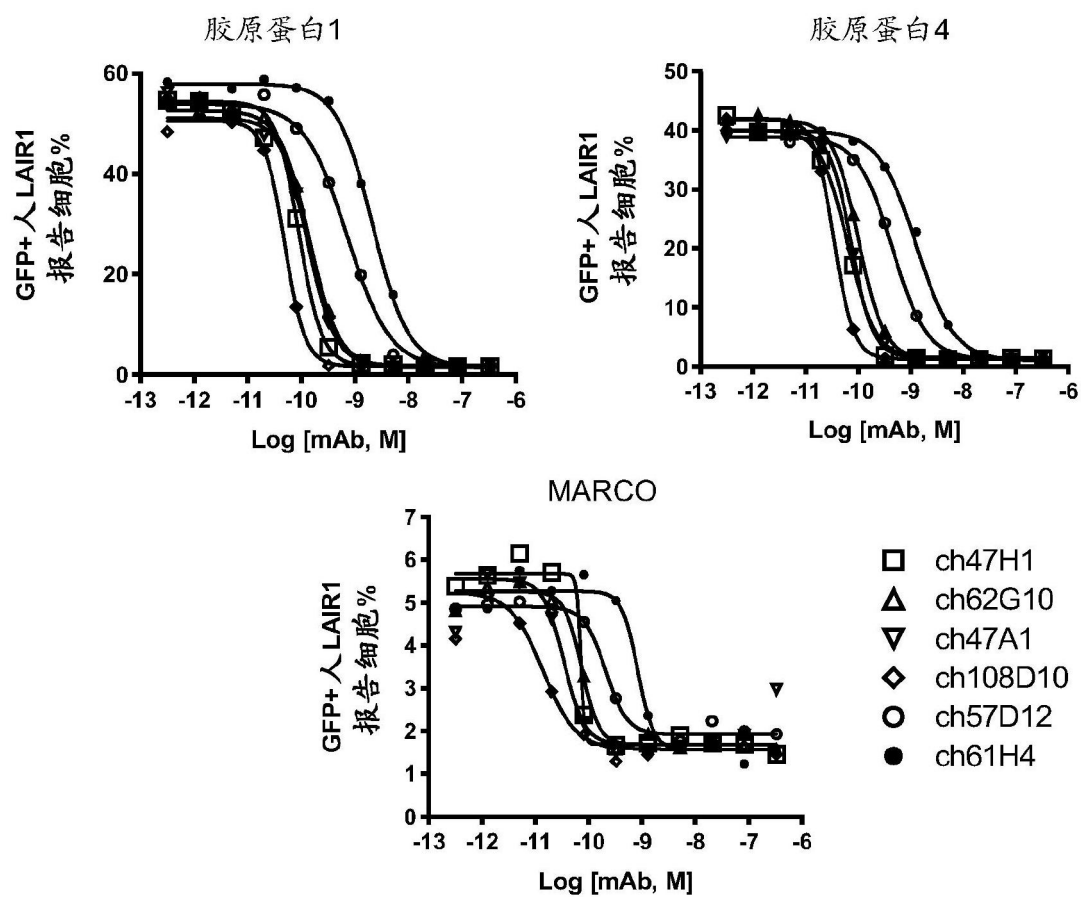


图6

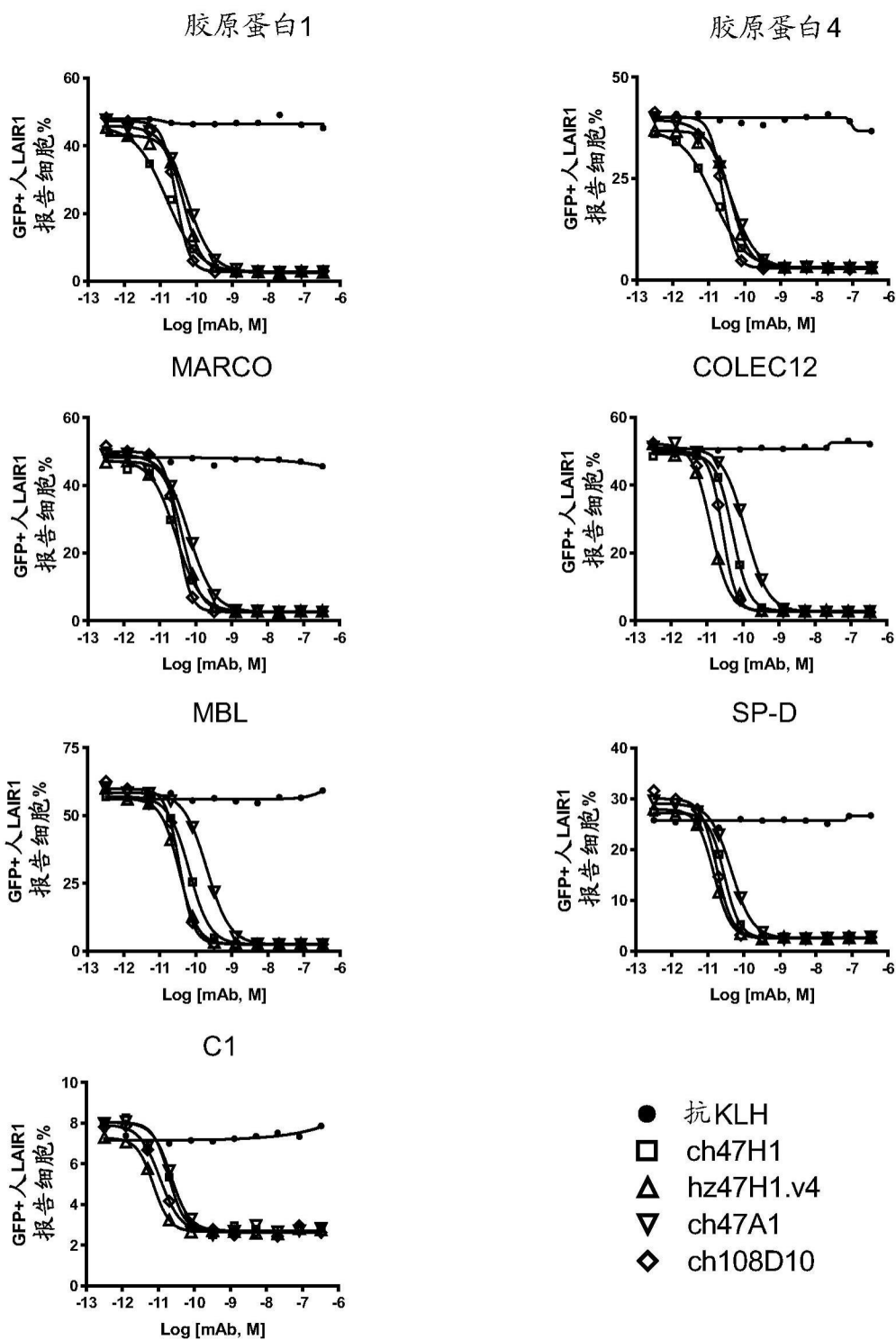


图7

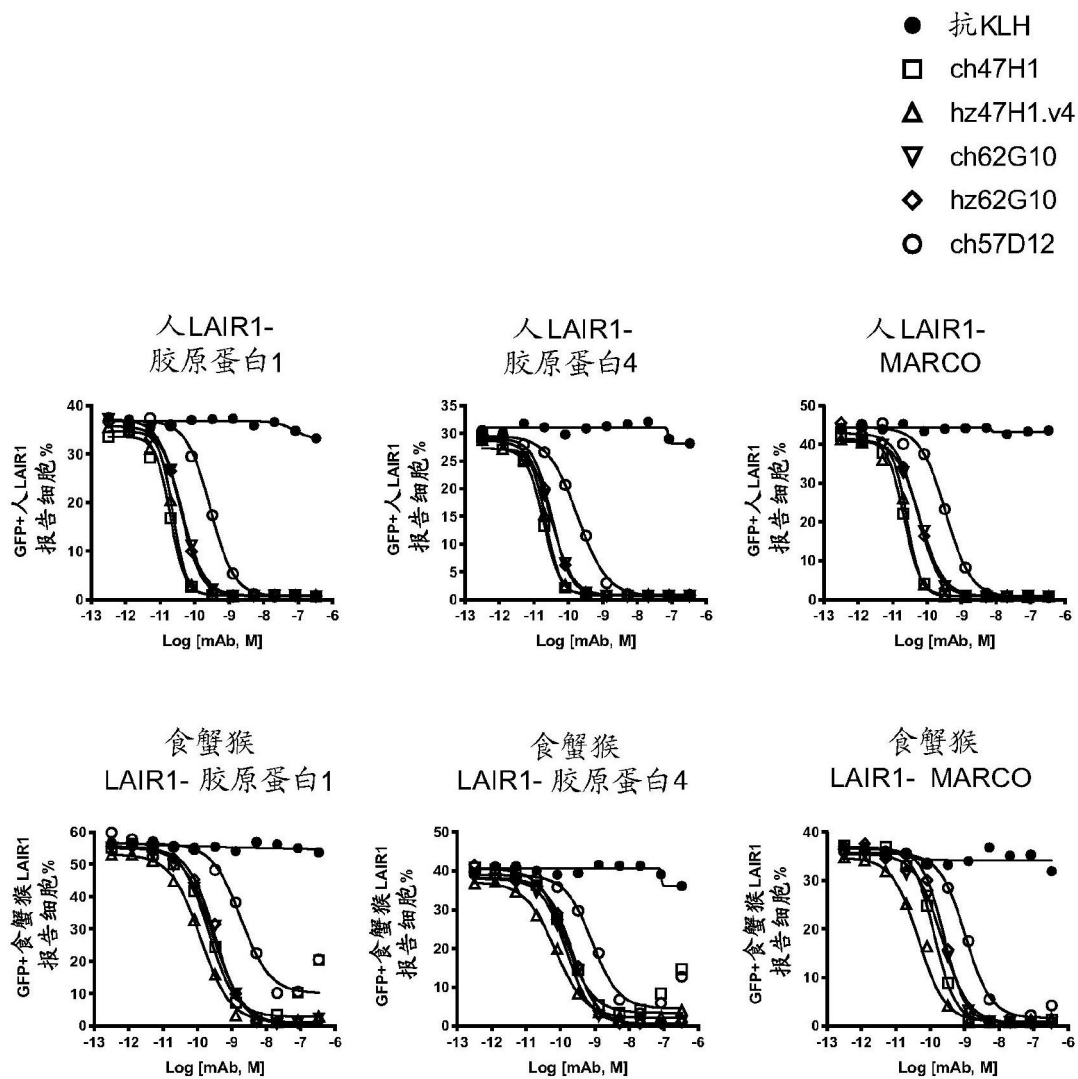


图8

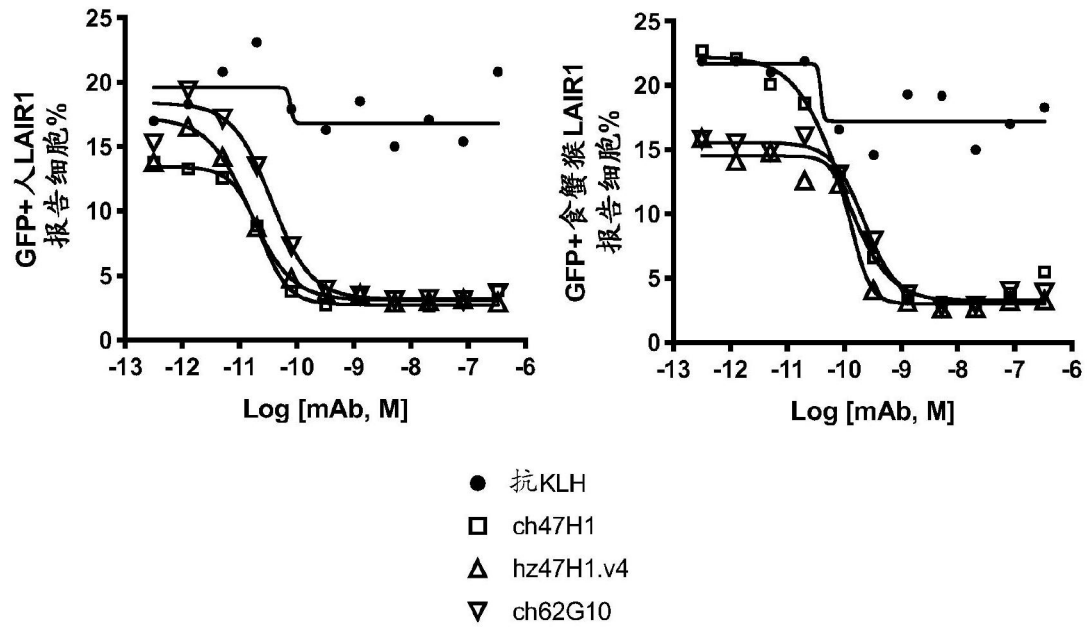


图9

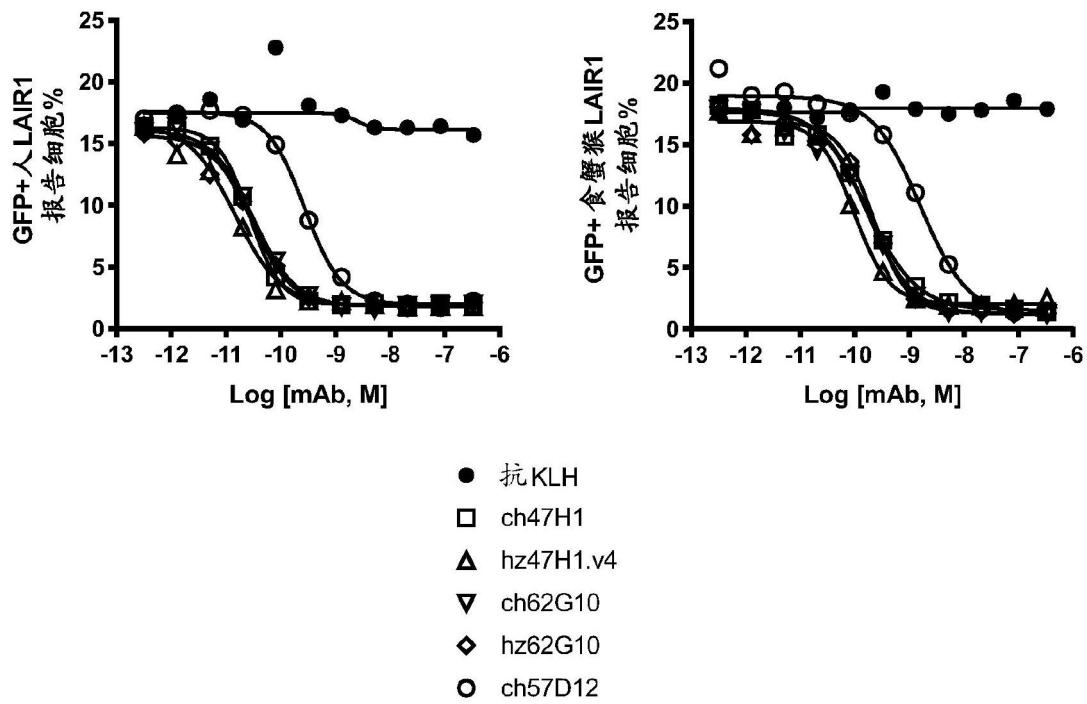


图10

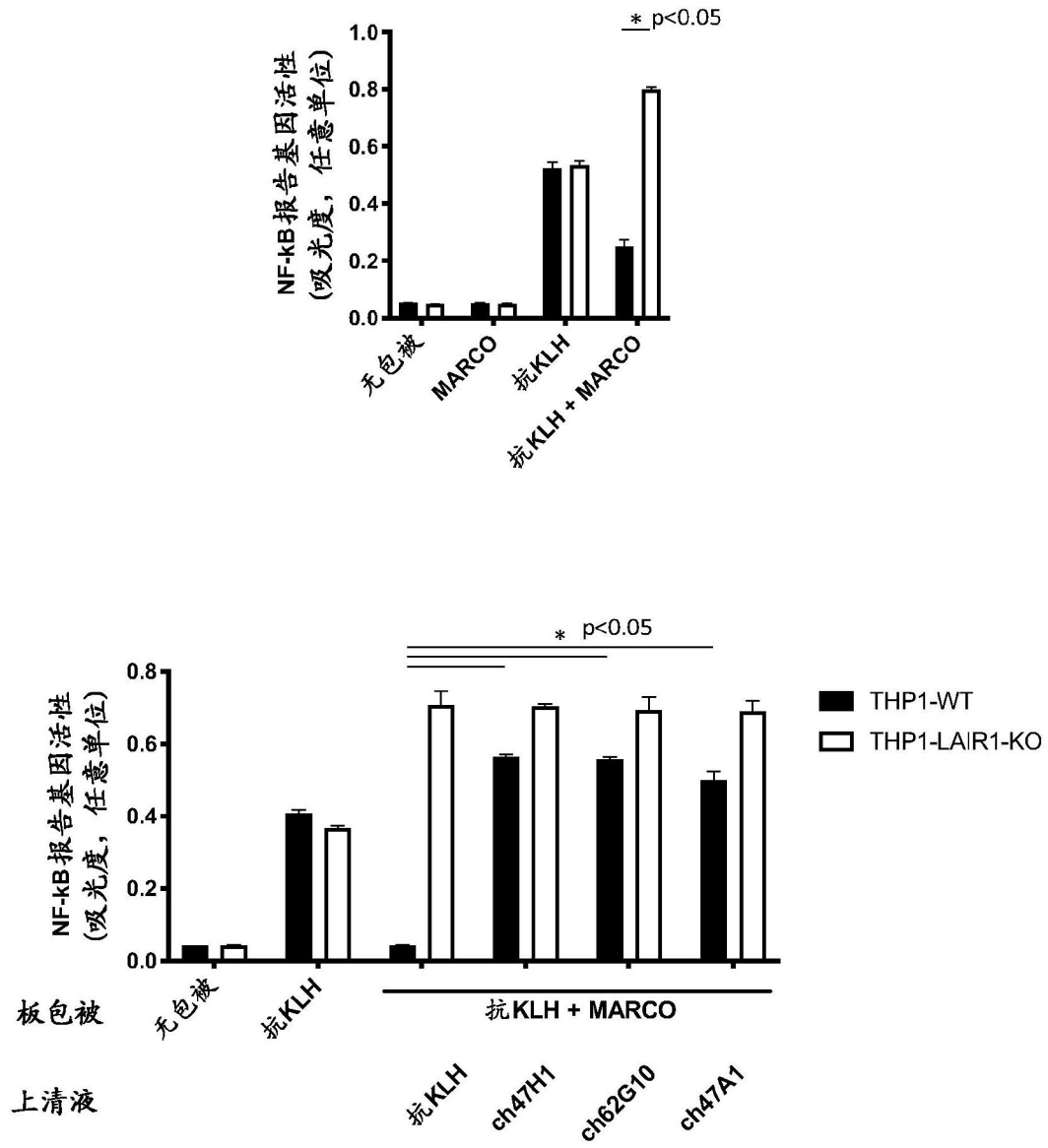


图11

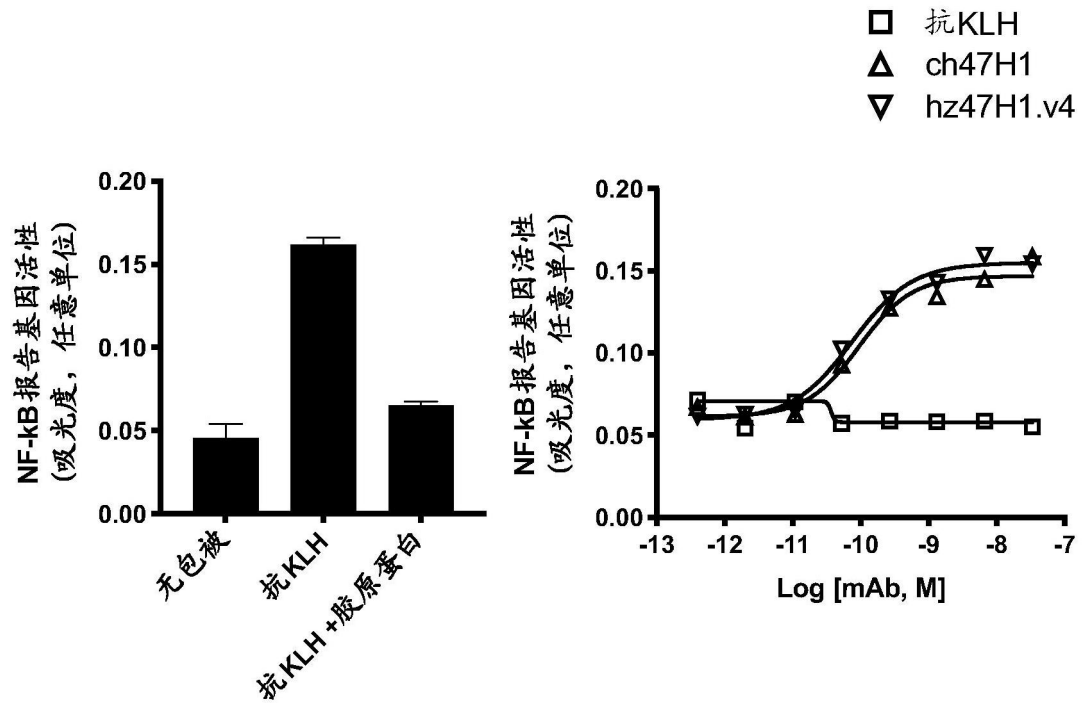


图12

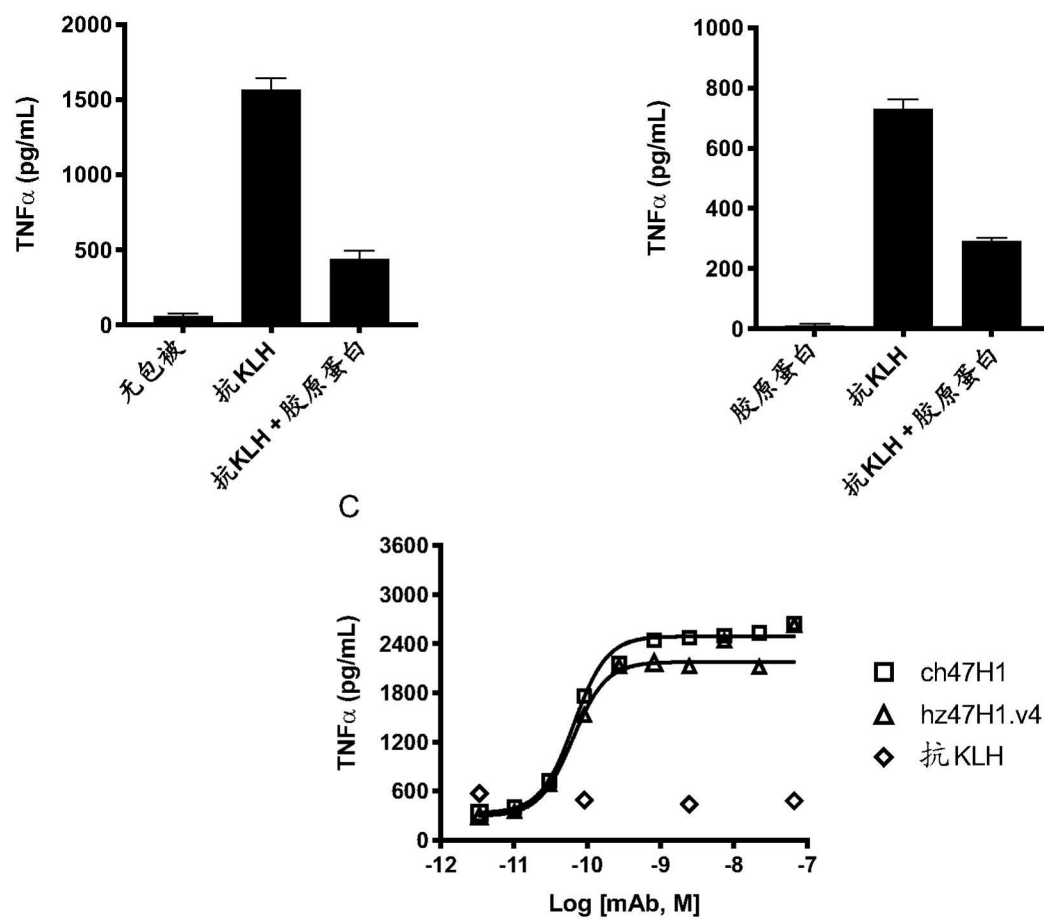


图13

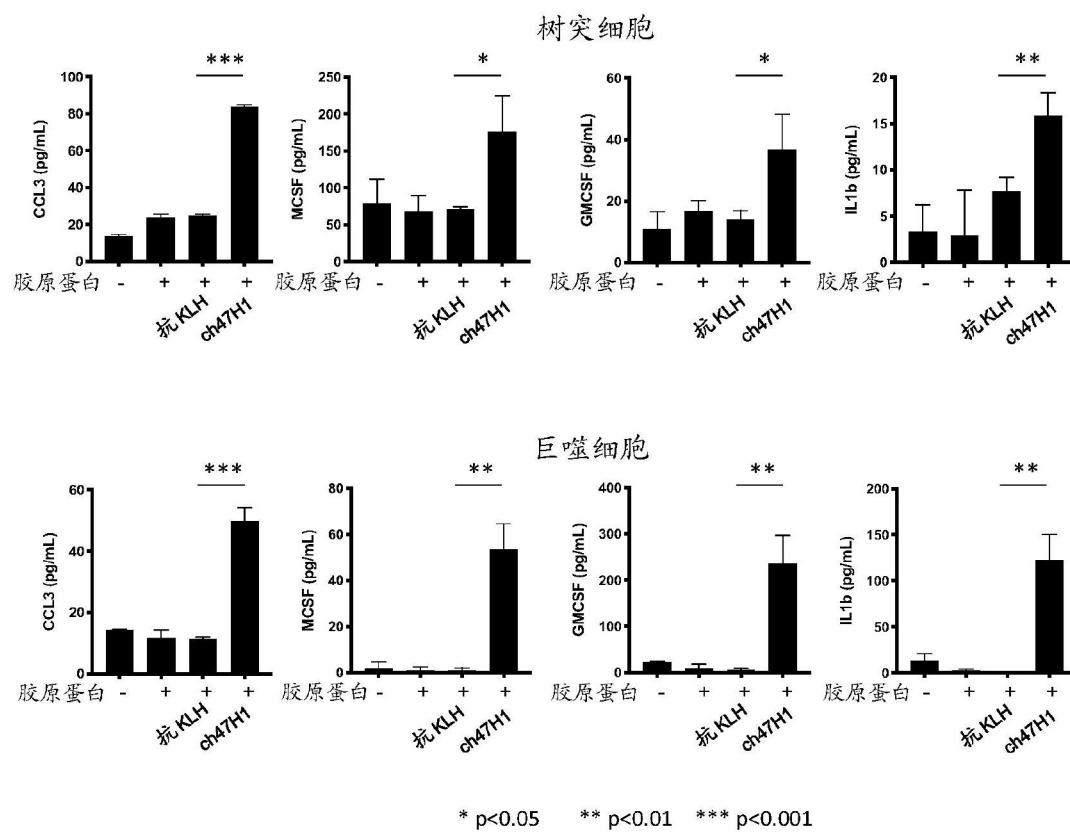


图14

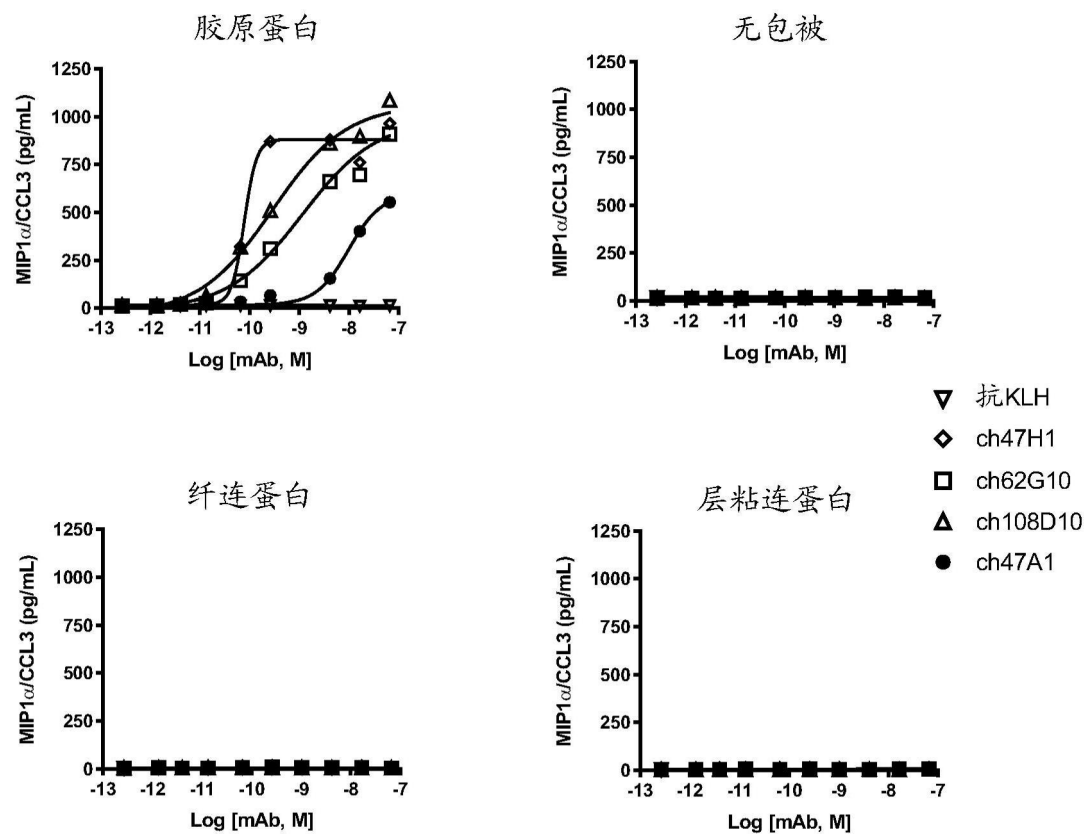


图15

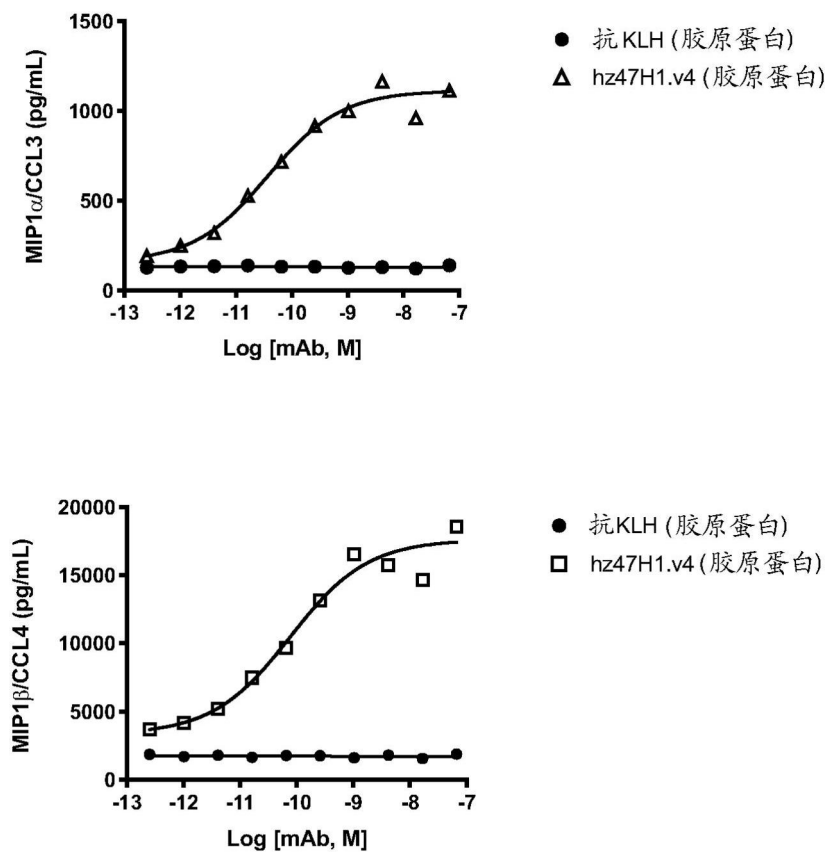


图16

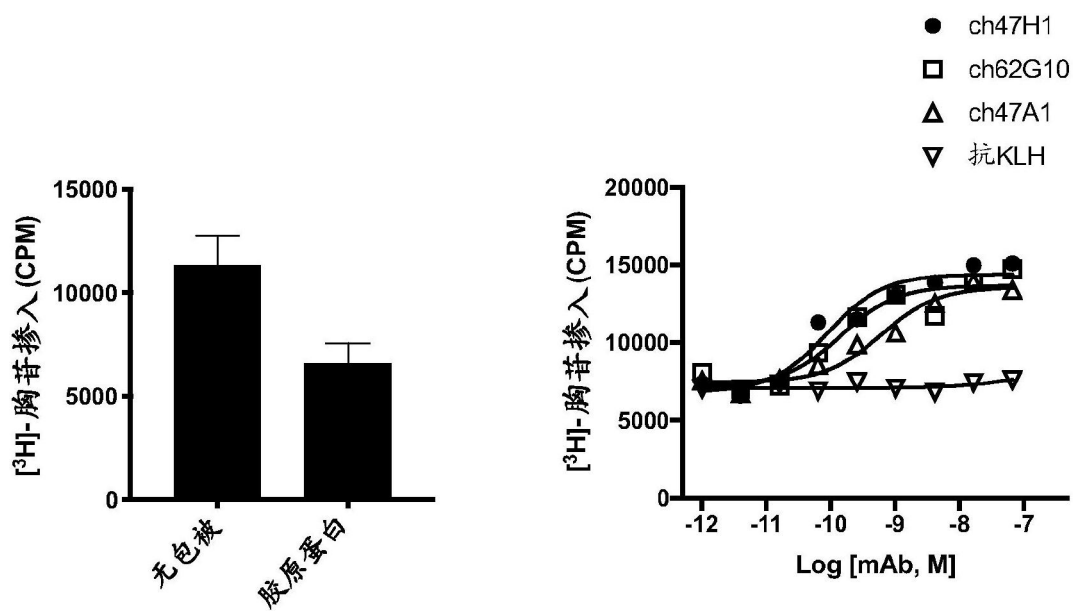


图17

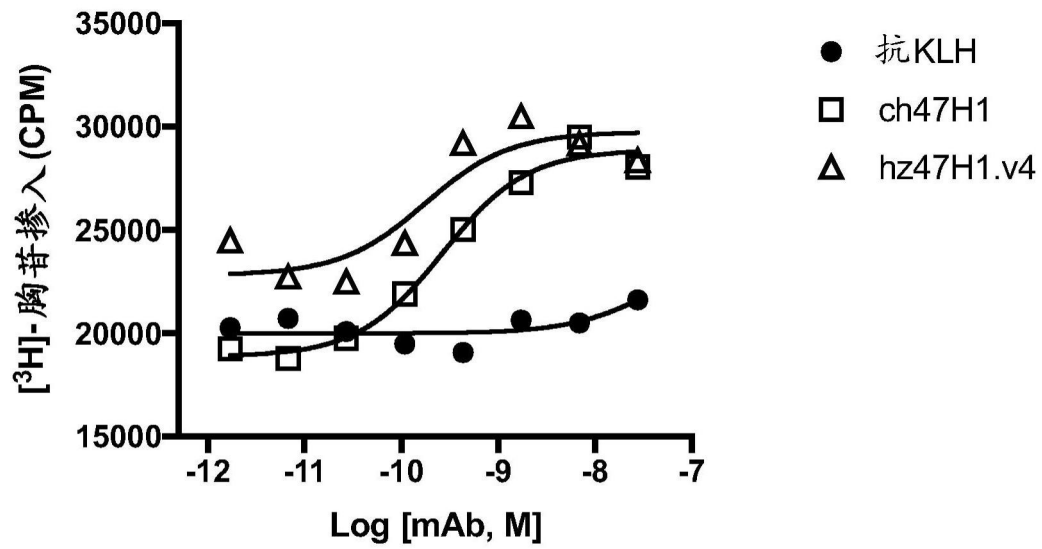


图18

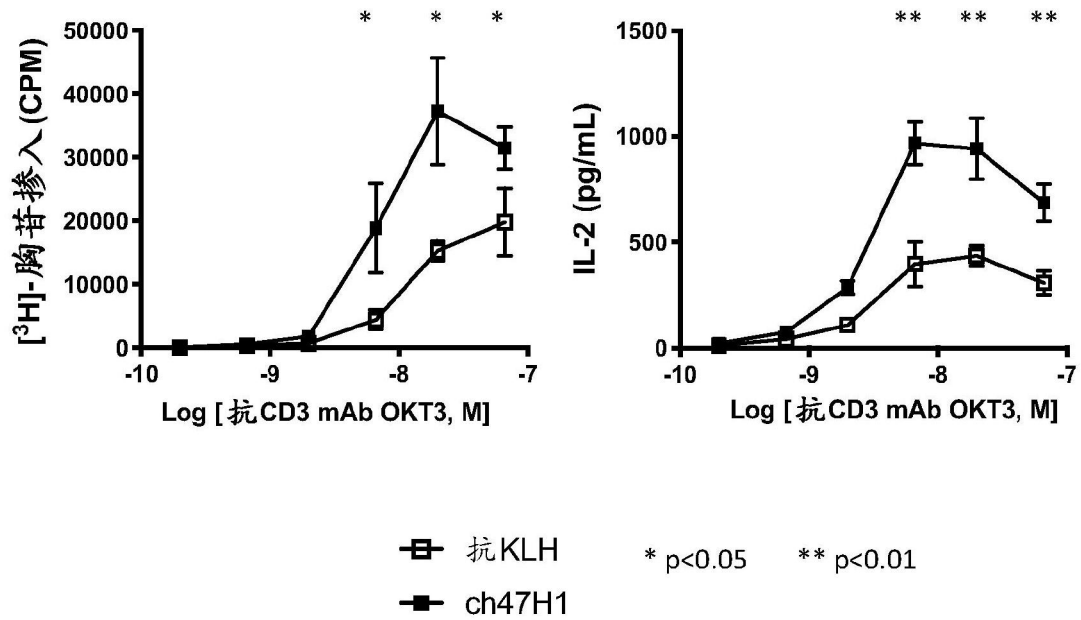


图19A

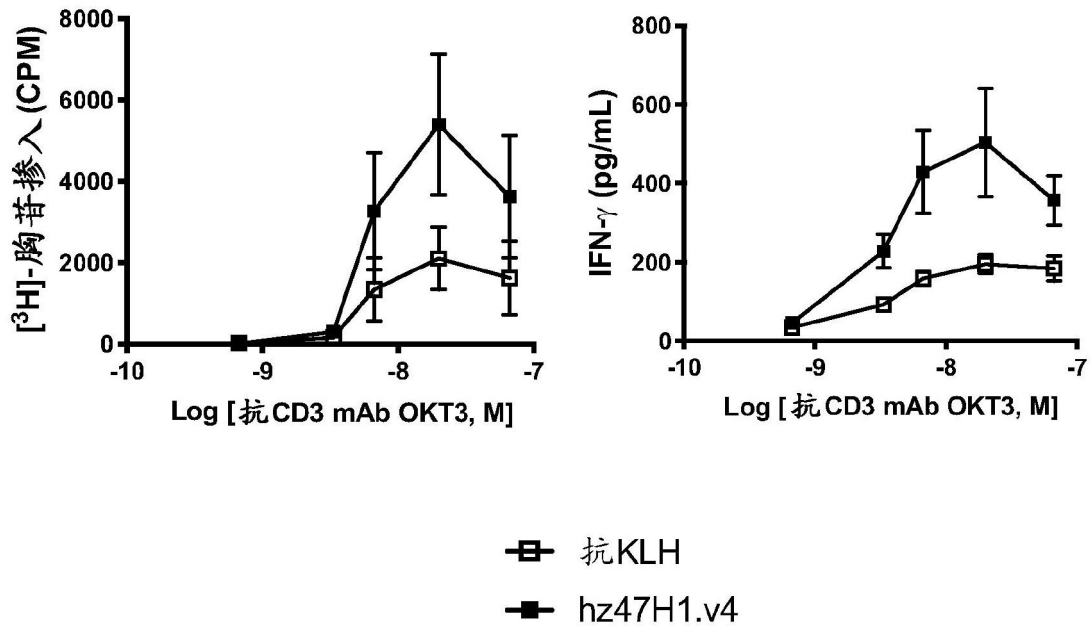


图19B

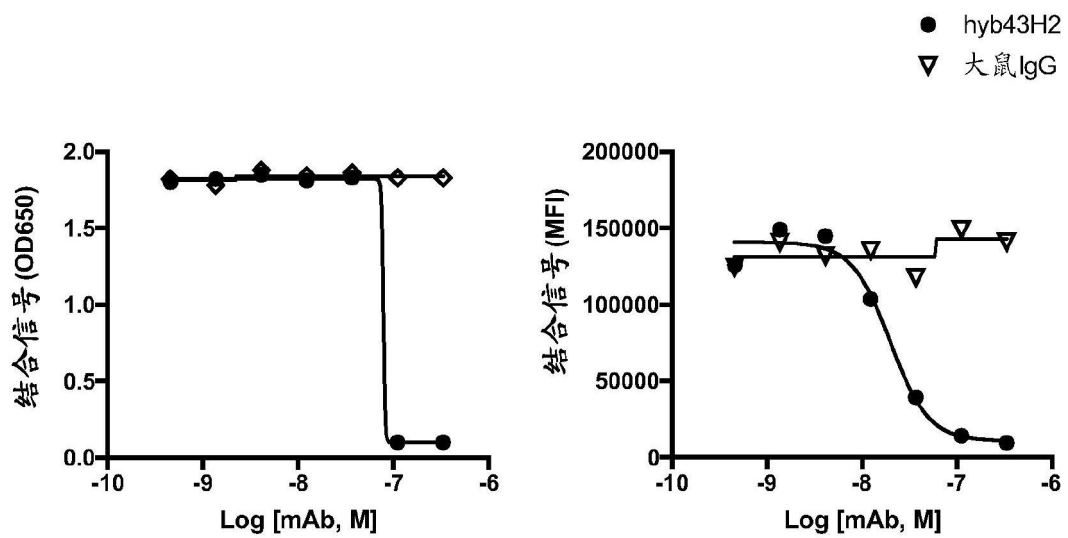


图20

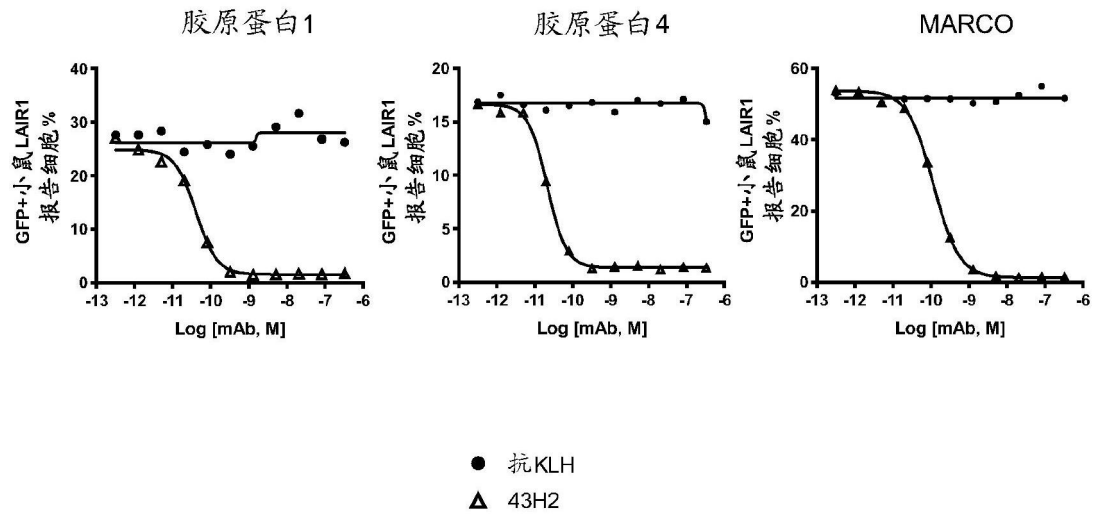


图21

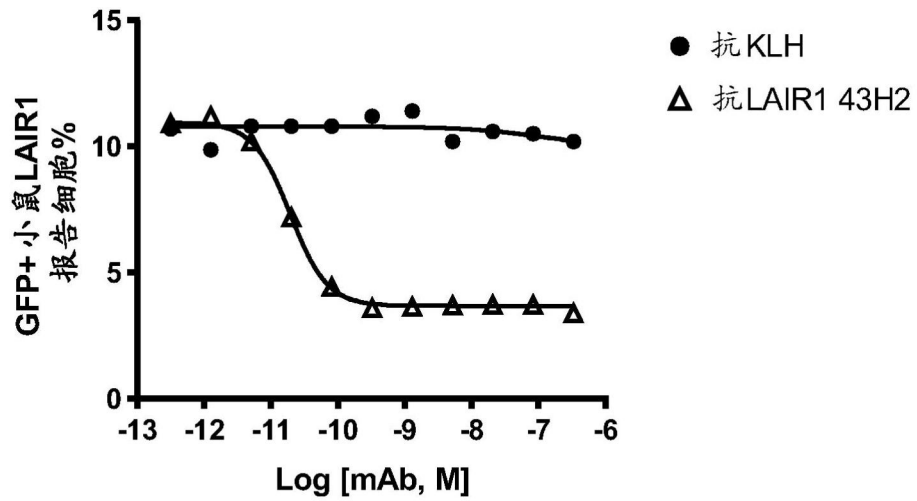


图22

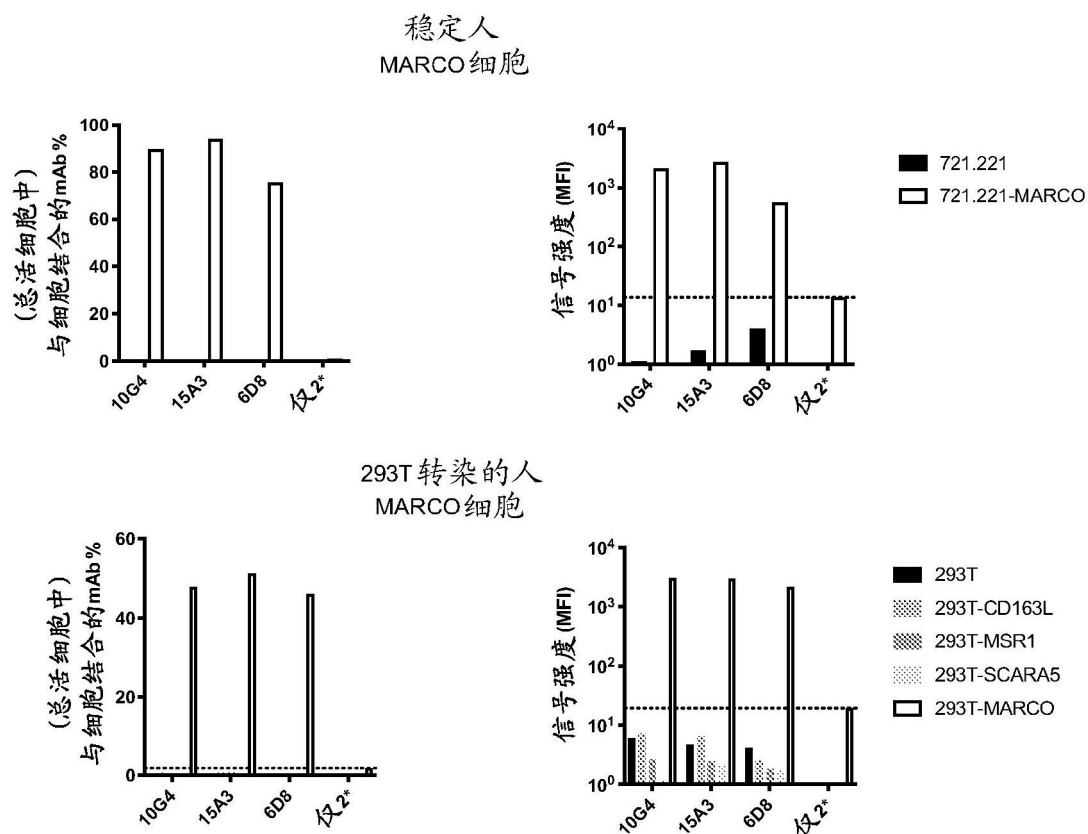


图23

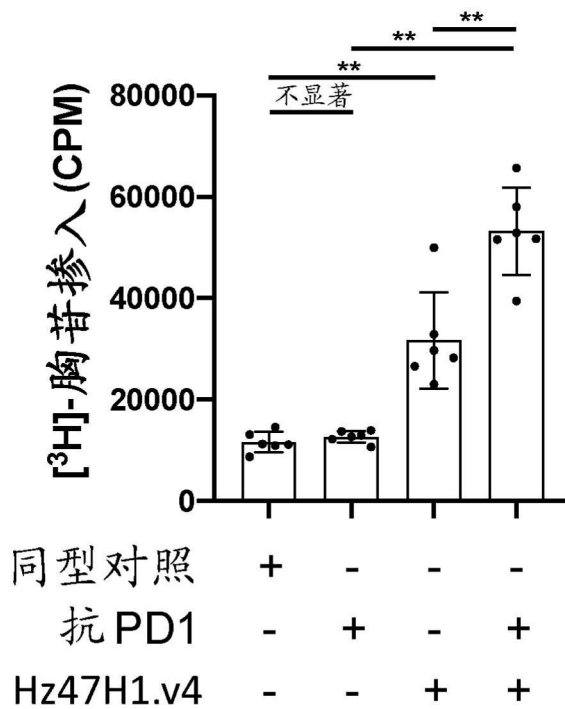


图24