(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118591556 A
(43)申请公布日 2024.09.03

(21)申请号 202280087148.6
(22)申请日 2022.11.10
(30)优先权数据
63/277,966 2021.11.10 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.07.01
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/079668 2022.11.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/086906 EN 2023.05.19
(71)申请人 依勒克拉疗法公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 S·潘尼克 A·D·罗森塔尔 E·L·罗斯 A·G·Y·蔡
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
C12N 5/0781(2010.01)
C12N 5/0783(2010.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)

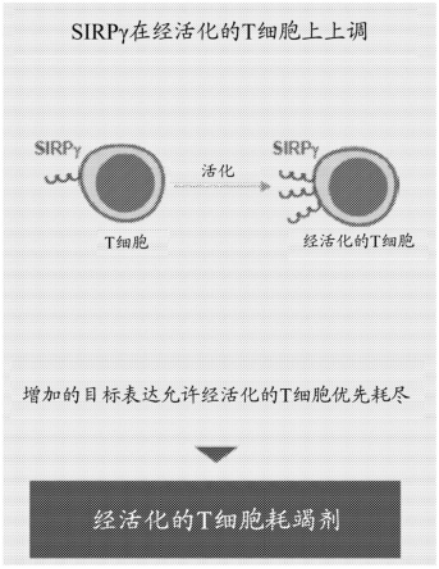
权利要求书14页 说明书98页
序列表（电子公布） 附图36页

(54)发明名称

SIRPγ抗体及其用途

(57)摘要

本文提供结合信号调节蛋白SIRPγ的抗体以及制造和使用这类抗体的方法。在一些实施方案中,该抗体包含Fc,并可用于选择性耗尽某些表达目标SIRPγ的细胞。在一些实施方案中,本文所提供的抗体可用于治疗与细胞失调(例如T细胞过度活化或异常增生)相关的疾病或病症。



CN 118591556 A

1.一种对SIRPγ具有特异性的含Fc的抗体,其中所述抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中所述抗体与表达SIRPγ的细胞的结合诱导效应子介导的所述表达SIRPγ的细胞的耗尽。

2.根据权利要求1所述的抗体,其中所述表达SIRPγ的细胞是T细胞、B细胞或NK细胞。

3.根据权利要求2所述的抗体,其中所述表达SIRPγ的细胞是T细胞。

4.根据权利要求3所述的抗体,其中所述表达SIRPγ的细胞是经刺激(经活化)的T细胞。

5.根据权利要求3所述的抗体,其中所述表达SIRPγ的细胞是经耗竭的T细胞。

6.根据权利要求3所述的抗体,其中所述T细胞是初始细胞、经活化的细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞或终末效应记忆细胞。

7.根据权利要求3所述的抗体,其中所述T细胞是细胞毒性T细胞、辅助T细胞、记忆T细胞、调节T细胞、自然杀伤T细胞、粘膜相关不变T细胞、αβT细胞或γδT细胞。

8.根据权利要求3所述的抗体,其中所述T细胞是Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞或T滤泡辅助细胞。

9.根据权利要求3所述的抗体,其中所述T细胞是CD3+T细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞、CD25+T细胞、CD69+T细胞和/或PD1+T细胞。

10.根据权利要求3所述的抗体,其中所述T细胞是CD4+/CD8+T细胞。

11.根据权利要求3所述的抗体,其中所述T细胞是CD69+/CD8+T细胞。

12.根据权利要求3所述的抗体,其中所述T细胞是CD25+/CD8+T细胞。

13.根据权利要求3所述的抗体,其中所述T细胞是PD1+T细胞。

14.根据权利要求3所述的抗体,其中相较于未经刺激的T细胞,所述抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先针对经刺激的T细胞。

15.根据权利要求14所述的方法,其中所展示的优先结合是至少1.5倍的优先结合。

16.根据权利要求3所述的抗体,其中所述抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的T细胞的耗尽。

17.根据权利要求16所述的方法,其中所展现的效应子介导的优先耗尽是至少1.5倍的效应子介导的优先耗尽。

18.根据权利要求3所述的抗体,其中所述抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的经刺激的T细胞的耗尽。

19.根据权利要求3所述的抗体,其中所述抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的经耗竭的T细胞的耗尽。

20.根据权利要求9所述的抗体,其中所述抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD8+T细胞的耗尽。

21.根据权利要求9所述的抗体,其中所述抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD4+T细胞的耗尽。

22.根据权利要求9所述的抗体,其中所述抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD8+/CD69+T细胞的耗尽。

23.根据权利要求9所述的抗体,其中所述抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD8+/CD25+T细胞的耗尽。

24.根据权利要求9所述的抗体,其中当与表达SIRPγ的CD4+T细胞相比较时,所述抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD8+T细胞的耗尽。

25.根据权利要求9所述的抗体,其中当与表达SIRPγ的CD8+T细胞相比较时,所述抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD4+T细胞的耗尽。

26.根据权利要求9所述的抗体,其中当与表达SIRPγ的CD8+/CD69-T细胞相比较时,所述抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD8+/CD69+T细胞的耗尽。

27.根据权利要求9所述的抗体,其中当与表达SIRPγ的CD8+/CD25-T细胞相比较时,所述抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD8+/CD25+T细胞的耗尽。

28.根据权利要求9所述的抗体,其中当与表达SIRPγ的PD1-T细胞相比较时,所述抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的PD1+T细胞的耗尽。

29.根据权利要求2所述的抗体,其中所述表达SIRPγ的细胞是B细胞。

30.根据权利要求2所述的抗体,其中所述表达SIRPγ的细胞是NK细胞。

31.根据权利要求1至30中任一项所述的抗体,其中所述表达SIRPγ的细胞经刺激(经活化)。

32.根据权利要求1至30中任一项所述的抗体,其中所述表达SIRPγ的细胞经耗竭。

33.根据权利要求1至32中任一项所述的抗体,其中由于某些SIRPγ同工型的表达增加,所述抗体优先耗尽某些表达SIRPγ的细胞。

34.根据权利要求1至32中任一项所述的抗体,其中由于表面SIRPγ表达相较于未经活化(未经刺激)的细胞增加,所述抗体优先耗尽经活化(经刺激)的细胞。

35.根据权利要求1至34中任一项所述的抗体,其中所述细胞耗尽涉及抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)。

36.根据权利要求1至34中任一项所述的抗体,其中所述细胞耗尽涉及抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。

37.根据权利要求1至34中任一项所述的抗体,其中所述细胞耗尽涉及补体依赖性细胞毒性(CDC)。

38.根据权利要求1至37中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含表1的组合中的任一者的CDR氨基酸序列,所述序列呈现于权利要求50中。

39.根据权利要求1至38中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含表2的组合中的任一者的VH和VL氨基酸序列,或包含与所述序列具有至少70%序列同一性的序列,所述序列呈现于权利要求51中。

40.一种SIRPγ抗体,所述SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中相较于未经刺激的T细胞,所述抗体展现与经活化(经刺激)的T细胞的优先结合。

41.一种SIRPγ抗体,所述SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中所述抗体展现与CD8+T细胞的优先结合。

42.一种SIRPγ抗体,所述SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中所述抗体展现与CD4+T细胞的优先结合。

43.一种SIRPγ抗体,所述SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中所述抗体展现与CD8+/CD69+T细胞的优先结合。

44.一种SIRPγ抗体,所述SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中所述抗体展现与CD8+/CD25+T细胞的优先结合。

45.一种SIRPγ抗体,所述SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中当与表达SIRPγ的CD4+T细胞相比较时,所述抗体展现与CD8+T细胞的优先结合。

46.一种SIRPγ抗体,所述SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中当与表达SIRPγ的CD8+T细胞相比较时,所述抗体展现与CD4+T细胞的优先结合。

47.一种SIRPγ抗体,所述SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中当与表达SIRPγ的CD8+/CD69-T细胞相比较时,所述抗体展现与CD8+/CD69+T细胞的优先结合。

48.一种SIRPγ抗体,所述SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中当与表达SIRPγ的CD8+/CD25-T细胞相比较时,所述抗体展现与CD8+/CD25+T细胞的优先结合。

49.一种SIRPγ抗体,所述SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中当与表达SIRPγ的PD1-T细胞相比较时,所述抗体展现与PD1+T细胞的优先结合。

50.一种SIRPγ特异性抗体:

(a)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:

138、SEQ ID NO:167的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:245和SEQ ID NO:277的氨基酸序列的三个VH CDR;

(b)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:168的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:246和SEQ ID NO:278的氨基酸序列的三个VH CDR;

(c)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:169的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:247和SEQ ID NO:279的氨基酸序列的三个VH CDR;

(d)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:170的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:248和SEQ ID NO:280的氨基酸序列的三个VH CDR;

(e)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:171的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:281的氨基酸序列的三个VH CDR;

(f)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:172的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:250和SEQ ID NO:282的氨基酸序列的三个VH CDR;

(g)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:173

的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:251和SEQ ID NO:283的氨基酸序列的三个VH CDR;

(h)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:174的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:252和SEQ ID NO:284的氨基酸序列的三个VH CDR;

(i)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:175的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:253和SEQ ID NO:285的氨基酸序列的三个VH CDR;

(j)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:176的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:254和SEQ ID NO:286的氨基酸序列的三个VH CDR;

(k)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:171的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:255和SEQ ID NO:287的氨基酸序列的三个VH CDR;

(l)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:177的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:288的氨基酸序列的三个VH CDR;

(m)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:178的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:256和SEQ ID NO:289的氨基酸序列的三个VH CDR;

(n)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:179的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:290的氨基酸序列的三个VH CDR;

(o)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:180的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:257和SEQ ID NO:291的氨基酸序列的三个VH CDR;

(p)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:181的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:258和SEQ ID NO:292的氨基酸序列的三个VH CDR;

(q)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:150、SEQ ID NO:182的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:250和SEQ ID NO:293的氨基酸序列的三个VH CDR;

(r)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:183的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:259和SEQ ID NO:294的氨基酸序列的三个VH CDR;

(s)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:184的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:260和SEQ ID NO:295的氨基酸序列的三个VH CDR;

(t)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:185

的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:261和SEQ ID NO:296的氨基酸序列的三个VH CDR;

(u)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:186的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:262和SEQ ID NO:297的氨基酸序列的三个VH CDR;

(v)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:187的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:250和SEQ ID NO:298的氨基酸序列的三个VH CDR;

(w)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:188的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:263和SEQ ID NO:299的氨基酸序列的三个VH CDR;

(x)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:189的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:264和SEQ ID NO:300的氨基酸序列的三个VH CDR;

(y)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:190的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:301的氨基酸序列的三个VH CDR;

(z)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:186的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:265和SEQ ID NO:302的氨基酸序列的三个VH CDR;

(aa)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:191的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:266和SEQ ID NO:303的氨基酸序列的三个VH CDR;

(ab)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:192的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:230、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:304的氨基酸序列的三个VH CDR;

(ac)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:193的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:267和SEQ ID NO:305的氨基酸序列的三个VH CDR;

(ad)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:194的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:268和SEQ ID NO:306的氨基酸序列的三个VH CDR;

(ae)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:195的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:269和SEQ ID NO:307的氨基酸序列的三个VH CDR;

(af)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:196的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:234、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:308的氨基酸序列的三个VH CDR;

(ag)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:158、SEQ ID NO:197

的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:270和SEQ ID NO:309的氨基酸序列的三个VH CDR;

(ah)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:198的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:271和SEQ ID NO:310的氨基酸序列的三个VH CDR;

(ai)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:199的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:272和SEQ ID NO:311的氨基酸序列的三个VH CDR;

(aj)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:200的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:237、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:312的氨基酸序列的三个VH CDR;

(ak)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:201的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:238、SEQ ID NO:264和SEQ ID NO:313的氨基酸序列的三个VH CDR;

(al)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:202的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:273和SEQ ID NO:314的氨基酸序列的三个VH CDR;

(am)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:203的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:250和SEQ ID NO:315的氨基酸序列的三个VH CDR;

(an)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:191的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:241、SEQ ID NO:274和SEQ ID NO:316的氨基酸序列的三个VH CDR;

(ao)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:204的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:242、SEQ ID NO:275和SEQ ID NO:317的氨基酸序列的三个VH CDR;

(ap)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:189的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:318的氨基酸序列的三个VH CDR;

(aq)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:205的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:276和SEQ ID NO:319的氨基酸序列的三个VH CDR;

(ar)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:206的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:267和SEQ ID NO:320的氨基酸序列的三个VH CDR;

(as)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:207的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:321的氨基酸序列的三个VH CDR;

(at)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:208

的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:269和SEQ ID NO:322的氨基酸序列的三个VH CDR;或

(au)所述SIRPγ特异性抗体包含具有SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:

166、SEQ ID NO:169的氨基酸序列的三个VL CDR;和/或包含具有SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:256和SEQ ID NO:323的氨基酸序列的三个VH CDR。

51.一种抗体,其中:

(a)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:324的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:371的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;

(b)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:325的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:372的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;

(c)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:373的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;

(d)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:374的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;

(e)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:328的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:375的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;

(f)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:329的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:376的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;

(g)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:330的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:377的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;

(h)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:331的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:378的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;

(i)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:332的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:379的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;

(j)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:333的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:380的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;

(k)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:381的氨基酸序列或与所述序列具有至少70%序列同一性的氨基酸序列;

(l)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:382的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(m)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(n)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:384的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(o)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:385的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(p)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:386的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(q)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:340的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:387的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(r)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:341的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:388的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(s)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:389的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(t)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:390的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(u)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:344的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:391的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(v)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:345的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:392的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(w)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:393的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(x)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:394的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(y)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:348的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:395的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(z)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:349的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:396的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(aa)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:350的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:397的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(ab)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:351的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:398的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(ac)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:352的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:399的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(ad)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:353的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:400的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(ae)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:354的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:401的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(af)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:355的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:402的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(ag)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:356的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:403的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(ah)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:357的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:404的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(ai)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:358的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:405的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(aj)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:359的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:406的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(ak)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:360的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:407的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(al)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:361的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:408的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(am)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:362的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:409的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(an)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:363的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:410的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(ao)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:364的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:411的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(ap)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:365的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:412的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(aq)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:366的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:413的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(ar)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:367的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:414的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(as)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:368的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:415的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;

(at)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:369的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:416的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;或

(au)所述抗体的VH结构域包含SEQ ID NO:370的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列;和/或所述抗体的VL包含SEQ ID NO:417的氨基酸序列或与所述序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列。

52.根据权利要求1至51中任一项所述的抗体,其中所述抗体是抗体片段。

53.根据权利要求1至52中任一项所述的方法,其中所述抗体是人类抗体。

54.根据权利要求1至52中任一项所述的抗体,其中所述抗体是人源化抗体。

55.根据权利要求1至52中任一项所述的抗体,其中所述抗体是嵌合抗体。

56.根据权利要求1至52中任一项所述的抗体,其中所述抗体是全长抗体。

57.根据权利要求1至56中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含Fc结构域,并且所述Fc结构域选自由以下组成的组:人类IgG1、IgG2、IgG3和IgG4重链序列。

58.根据权利要求57所述的抗体,其中所述Fc结构域来自SEQ ID NO:5或SEQ ID NO:28的重链IgG氨基酸序列,任选地具有一个或多个Fc氨基酸取代。

59.根据权利要求58所述的抗体,其中所述Fc结构域来自SEQ ID NO:5-36中的任一者的重链IgG氨基酸序列。

60.根据权利要求58所述的抗体,其中所述重链Fc结构域相对于SEQ ID NO:5或SEQ ID NO:28在选自由以下组成的组的位置处包含一个或多个氨基酸取代:215、221、222、228、234、235、236、239、240、241、243、244、245、247、250、252、254、256、262、263、264、265、266、267、268、269、270、292、296、297、298、299、300、305、313、324、325、326、327、328、329、330、332、333、334、345、396、428、430、433、434和440,其中氨基酸残基的位置编号是根据EU编号方案的。

61.根据权利要求1至60中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含轻链恒定区,所述轻链恒定区来自SEQ ID NO:38-42中的任一者的氨基酸序列。

62.根据权利要求1至61中任一项所述的抗体,其中所述抗体的结合不会破坏CD47与SIRPγ之间的相互作用。

63.根据权利要求1至61中任一项所述的抗体,其中所述抗体的结合破坏CD47与SIRPγ之间的相互作用。

64.根据权利要求1至61中任一项所述的抗体,其中所述抗体的结合稳定或促进CD47与SIRPγ之间的相互作用。

65.根据权利要求1至61中任一项所述的抗体,其中所述抗体结合人类SIRPγ和食蟹猕猴SIRPγ。

66.根据权利要求1至61中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含对SIRPγ的小于约500nM的结合亲和力。

67.一种医药组合物,所述医药组合物包含根据权利要求1至66中任一项所述的抗体和任选的药学上可接受的载剂。

68.一种核酸,所述核酸编码根据权利要求1至66中任一项所述的抗体。

69.一种载体,所述载体包含根据权利要求68所述的核酸。

70.一种诱导表达SIRPγ的细胞的群体优先耗尽的方法,所述方法包括使所述群体与根据权利要求1至66中任一项所述的抗体接触。

71.根据权利要求70所述的方法,其中所述表达SIRPγ的细胞是T细胞、B细胞和/或NK细胞。

72.根据权利要求70所述的方法,其中所述表达SIRPγ的细胞是T细胞。

73.根据权利要求72所述的方法,其中所述T细胞是经活化(经刺激)的。

74.根据权利要求72所述的方法,其中所述T细胞是经活化(经刺激)的,并且所述耗尽优先针对经活化(经刺激)的T细胞。

75.根据权利要求72所述的方法,其中所述T细胞是经耗竭的。

76.根据权利要求72所述的方法,其中所述T细胞是经耗竭的,并且所述耗尽优先针对经耗竭的T细胞。

77.根据权利要求72所述的方法,其中所述T细胞是初始细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞、经耗竭的细胞或终末效应记忆细胞。

78.根据权利要求72所述的方法,其中所述T细胞是细胞毒性T细胞、辅助T细胞、记忆T细胞、调节T细胞、自然杀伤T细胞、粘膜相关不变T细胞、αβT细胞或γδT细胞。

79.根据权利要求72所述的方法,其中所述T细胞是Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞或T滤泡辅助细胞。

80.根据权利要求72所述的方法,其中所述T细胞是CD3+T细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞、CD25+T细胞、CD69+T细胞和/或PD1+T细胞。

81.根据权利要求80所述的方法,其中所述T细胞是CD4+/CD8+T细胞。

82.根据权利要求80所述的方法,其中所述T细胞是CD69+/CD8+T细胞。

83.根据权利要求80所述的方法,其中所述T细胞是CD25+/CD8+T细胞。

84.根据权利要求80所述的方法,其中所述T细胞是PD1+T细胞。

85.根据权利要求80所述的方法,其中相较于未经刺激的T细胞,所述耗尽优先针对经刺激的T细胞。

86.根据权利要求80所述的方法,其中所述耗尽优先针对表达SIRPγ的CD8+T细胞。

87.根据权利要求80所述的方法,其中所述耗尽优先针对表达SIRPγ的CD4+T细胞。

88.根据权利要求80所述的方法,其中所述耗尽优先针对表达SIRPγ的CD8+/CD69+T细胞。

89.根据权利要求80所述的方法,其中所述耗尽优先针对表达SIRPγ的CD8+/CD25+T细胞。

90.根据权利要求80所述的方法,其中当与表达SIRPγ的CD4+T细胞相比较时,所述耗尽优先针对表达SIRPγ的CD8+T细胞。

91.根据权利要求80所述的方法,其中当与表达SIRPγ的CD8+T细胞相比较时,所述耗尽优先针对表达SIRPγ的CD4+T细胞。

92.根据权利要求80所述的方法,其中当与表达SIRPγ的CD8+/CD69-T细胞相比较时,所述耗尽优先针对表达SIRPγ的CD8+/CD69+T细胞。

93.根据权利要求80所述的方法,其中当与表达SIRPγ的CD8+/CD25-T细胞相比较时,所述耗尽优先针对表达SIRPγ的CD8+/CD25+T细胞。

94.根据权利要求70所述的方法,其中所述表达SIRPγ的细胞是B细胞。

95.根据权利要求70所述的方法,其中所述表达SIRPγ的细胞是NK细胞。

96.根据权利要求70至95中任一项所述的方法,其中所述表达SIRPγ的细胞是经活化的。

97.根据权利要求70至96中任一项所述的方法,其中所述方法是在体外进行的。

98.根据权利要求70至96中任一项所述的方法,其中所述方法是在体内进行的。

99.根据权利要求70至98中任一项所述的方法,其中所述表达SIRPγ的细胞的群体包含组织常驻细胞。

100.根据权利要求70至99中任一项所述的方法,其中所述表达SIRPγ的细胞的群体包含循环细胞。

101.根据权利要求70至100中任一项所述的方法,其中所述耗尽涉及ADCC、ADCP和CDC中的一者或多者。

102.一种治疗对其有需要的受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至66中任一项所述的抗体或根据权利要求67所述的医药组合物。

103.根据权利要求102所述的方法,其中所述疾病或病症涉及表达SIRPγ的细胞。

104.根据权利要求103所述的方法,其中所述表达SIRPγ的细胞是T细胞、B细胞或NK细胞。

105.根据权利要求104所述的方法,其中所述表达SIRPγ的细胞是T细胞。

106.根据权利要求105所述的方法,其中所述T细胞是经刺激(经活化)的。

107.根据权利要求105所述的方法,其中所述T细胞是经耗竭的。

108.根据权利要求104至107中任一项所述的方法,其中所述T细胞是细胞毒性T细胞、辅助T细胞、记忆T细胞、调节T细胞、自然杀伤T细胞、粘膜相关不变T细胞或γδT细胞。

109.根据权利要求104至107中任一项所述的方法,其中所述T细胞是初始细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞或终末效应记忆细胞。

110.根据权利要求104至107中任一项所述的方法,其中所述T细胞是CD3+T细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞、CD25+T细胞、CD69+T细胞和/或PD1+T细胞。

111.根据权利要求110所述的方法,其中所述T细胞是CD4+/CD8+T细胞。

112.根据权利要求110所述的方法,其中所述T细胞是CD69+/CD8+T细胞。

113.根据权利要求110所述的方法,其中所述T细胞是CD25+/CD8+T细胞。

114.根据权利要求110所述的方法,其中所述T细胞是PD1+T细胞。

115.根据权利要求110所述的方法,其中相较于未经刺激的T细胞,所述抗体的结合优先针对经刺激的T细胞。

116.根据权利要求110所述的方法,其中所述抗体的结合优先针对表达SIRPγ的CD8+T细胞。

117.根据权利要求110所述的方法,其中所述抗体的结合优先针对表达SIRPγ的CD4+T细胞。

118.根据权利要求110所述的方法,其中所述抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD8+/CD69+T细胞的耗尽。

119.根据权利要求110所述的方法,其中所述抗体的结合优先针对表达SIRPγ的CD8+/CD25+T细胞。

120.根据权利要求110所述的方法,其中当与表达SIRPγ的CD4+T细胞相比较时,所述抗体的结合优先针对表达SIRPγ的CD8+T细胞。

121.根据权利要求110所述的方法,其中当与表达SIRPγ的CD8+T细胞相比较时,所述抗体的结合优先针对表达SIRPγ的CD4+T细胞。

122.根据权利要求110所述的方法,其中当与表达SIRPγ的CD8+/CD69-T细胞相比较时,所述抗体的结合优先针对表达SIRPγ的CD8+/CD69+T细胞。

123.根据权利要求110所述的方法,其中当与表达SIRPγ的CD8+/CD25-T细胞相比较时,所述抗体的结合优先针对表达SIRPγ的CD8+/CD25+T细胞。

124.根据权利要求104所述的方法,其中所述表达SIRPγ的细胞是B细胞。

125.根据权利要求124所述的方法,其中所述B细胞是经活化的。

126.根据权利要求104所述的方法,其中所述表达SIRPγ的细胞是NK细胞。

127.根据权利要求126所述的方法,其中所述NK细胞是经活化的。

128.根据权利要求102至127中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症包括自身免疫

障碍、肿瘤学障碍或炎性障碍。

129.根据权利要求128所述的方法,其中所述疾病或病症包括T细胞介导的自身免疫疾病、T细胞介导的炎性疾病或T细胞介导的肿瘤学疾病。

130.根据权利要求102至127中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是由CD8+T细胞驱动的。

131.根据权利要求102至127中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是由CD4+T细胞驱动的。

132.根据权利要求102至127中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是由CD8+T细胞和CD4+T细胞驱动的。

133.根据权利要求102至132中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症选自:急性和慢性嗜酸性粒细胞性肺炎、急性播散性脑脊髓炎、急性播散性脑脊髓炎、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、艾迪森氏病(Addison's disease)、成年发病型斯蒂尔氏病(Adult-onset Still's disease,AOSD)、再生障碍性贫血、共济失调毛细血管扩张、异位性皮肤炎、自身免疫淋巴增生综合征、中轴型脊柱关节炎(AxSpA)、鸟枪弹样视网膜脉络膜病变、卡斯尔曼氏病(Castleman disease)、乳糜泻、薛迪克-东氏综合征(Chediak-Higashisyndrome)、冠状动脉疾病/外周动脉疾病、克罗恩氏病(Crohn'sDisease)、阵发性血管性水肿伴嗜酸性粒细胞增多/格莱希氏综合征(Gleich syndrome)、巨细胞-淋巴细胞动脉炎、HSCT后移植失败、移植物抗宿主病(GvHD)、格雷夫氏病(Graves'disease)、肝脾淋巴瘤、甲状腺机能减退症、特发性间质性肺炎、IgA肾病变、包涵体肌炎(IBM)、炎性肠病(IBD)、大颗粒淋巴细胞性白血病、淋巴细胞变异性嗜酸性粒细胞过多、多发性硬化、骨髓增生异常综合征(MDS)、心肌炎、视神经脊髓炎谱系障碍、副肿瘤综合征、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、罗斯苗逊氏脑炎(Rasmussen'sEncephalitis)、类风湿性关节炎(RA)、肉样瘤病、施密特氏综合征(Schmidt syndrome)/II型自身免疫多内分泌综合征、僵人综合征、苏萨克氏综合征(Susac syndrome)、交感神经性眼炎、全身型幼年特发性关节炎(sJIA)、全身性红斑狼疮(SLE)、T淋巴细胞介导的实体器官移植排斥反应、T细胞前淋巴细胞性白血病(TPLL)、1型糖尿病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风、X连锁高IgM综合征、自身免疫肝炎和X连锁淋巴增生性疾病。

134.根据权利要求102至133中任一项所述的方法,其中所述受试者是人类。

135.一种表达SIRPγ的细胞,其中所述细胞将与根据权利要求1至66中任一项所述的抗体结合,其中所述抗体与所述SIRPγ结合。

136.一种试剂盒或制品,所述试剂盒或制品包括根据权利要求1至66中任一项所述的抗体或根据权利要求67所述的医药组合物。

137.根据权利要求1至66中任一项所述的抗体或根据权利要求67所述的医药组合物用于治疗对其有需要的受试者的疾病或障碍的用途。

138.根据权利要求1至66中任一项所述的抗体或根据权利要求67所述的医药组合物用于制造供治疗对其有需要的受试者的疾病或障碍用的药剂的用途。

SIRPγ抗体及其用途

[0001] 背景

[0002] 本申请要求保护2021年11月10日提交的美国临时专利申请63/277,966号的优先权。本申请的内容以全文引用的方式并入本文中。

[0003] 以引用的方式并入序列表

[0004] 电子序列表(ELTH_003_01TW_SeqList_ST26.xml;大小:459,345个位组;和创建日期:2022年11月8日)的内容以全文引用的方式并入本文中。

背景技术

[0005] 信号调节蛋白(SIRP)是具有Ig样细胞外结构域的一系列细胞表面免疫受体并且包括三个成员,即SIRPα、SIRPβ1和SIRPγ。SIRPα和SIRPβ1见于包括单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞在内的骨髓细胞以及例如嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞的粒细胞上。不同于SIRPα和SIRPβ1,SIRPγ(又称为CD172抗原样家族成员B、CD172γ、SIRPβ2和SIRP-β-2)并非由骨髓细胞表达,而是实际上主要由T细胞表达并且还见于经活化的NK细胞和B细胞亚群上。与SIRPα相同,已发现SIRPγ结合至广泛表达的细胞表面蛋白CD47,但当与SIRPα相比较时,其亲和力较低。不同于SIRPα,SIRPγ不具有已知的信号传导机制。实际上,经显示,SIRPγ介导细胞-细胞粘附,在此情况下,确定其促进T细胞抗原呈现细胞相互作用以实现免疫突触稳定化和免疫活化(Blood(2005)105(6):2421-2427)。

[0006] 需要可用于多种疾病和病症的靶向治疗的药剂,这些药剂结合至特定细胞群体,同时避开其它细胞。这类药剂将提供一种安全并且有效的治疗由某些细胞群体的病理活性驱动的自身免疫障碍和炎性障碍的方法。本文提供可用于多种疾病和病症的靶向治疗的这类药剂,它们靶向特定的表达SIRPγ的细胞群体。

发明内容

[0007] 本文提供对SIRPγ具有特异性的抗体,这些抗体可用于靶向耗尽某些细胞群体。在一些实施方案中,SIRPγ可在细胞活化/刺激后上调,并且使用本公开的抗体将诱导这类经活化/经刺激的细胞的优先耗尽。在一些实施方案中,不同的SIRPγ同工型可在不同T细胞亚群上表达,并且使用本公开的抗体将诱导这类不同T细胞亚群的优先耗尽。本文还提供SIRPγ抗体的制造方法和使用方法。

[0008] 示例性抗体氨基酸序列于表1与表2中提供。

[0009] 更确切的说,在一个方面中,本文提供一种对SIRPγ具有特异性的含Fc的抗体,其中该抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中该抗体与表达SIRPγ的细胞的结合诱导效应子介导的表达SIRPγ的细胞的耗尽。

[0010] 在另一方面中,本文提供一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中相较于未经刺激的T细胞,该抗体展现优先结合和耗尽经活化(经刺激)的T细胞。在相关方面中,本文提供:(a)这样一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中该抗体展现优先结合和耗

尽CD8+ T细胞;(b)这样一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中该抗体展现优先结合和耗尽CD4+ T细胞;(c)这样一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中该抗体展现优先结合和耗尽CD8+/CD69+ T细胞;(d)这样一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中该抗体展现优先结合和耗尽CD8+/CD25+ T细胞;(e)这样一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中当与表达SIRPγ的CD4+ T细胞相比较时,该抗体展现优先结合和耗尽CD8+ T细胞;(f)这样一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中当与表达SIRPγ的CD8+ T细胞相比较时,该抗体展现优先结合和耗尽CD4+ T细胞;(g)这样一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中当与表达SIRPγ的CD8+/CD69-T细胞相比较时,该抗体展现优先结合和耗尽CD8+/CD69+ T细胞;(h)这样一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中当与表达SIRPγ的CD8+/CD25-T细胞相比较时,该抗体展现优先结合和耗尽CD8+/CD25+ T细胞;或(i)这样一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中当与表达SIRPγ的PD1-T细胞相比较时,该抗体展现优先结合和耗尽PD1+ T细胞。

[0011] 在另一方面中,本文提供一种诱导表达SIRPγ的细胞的群体优先耗尽的方法,该方法包括使该群体与本公开的SIRPγ抗体中的任一者接触。

[0012] 在另一方面中,本文提供一种治疗对其有需要的受试者的疾病或病症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的本公开的SIRPγ抗体中的任一者。在一些实施方案中,本文所提供的含Fc的SIRPγ抗体适用于治疗自身免疫、炎性或肿瘤疾病或病症。

[0013] 本文还提供医药组合物,该医药组合物包含本公开的SIRPγ抗体中的任一者和任选的药学上可接受的载剂。本文还提供核酸,该核酸编码本公开的SIRPγ抗体,以及制备该抗体的方法。示例性核酸于表3中提供。

附图说明

[0014] 图1显示通过酶联结免疫吸附分析法(ELISA)测定的抗体1和抗体2与人类和食蟹猕猴(cyno)SIRPγ、SIRPα和SIRPβ1的结合。

[0015] 图2A显示通过ELISA测定的选定抗体与人类和食蟹猕猴SIRPγ的结合曲线。

[0016] 图2B显示通过ELISA测定的选定抗体与人类SIRPαV1、SIRPαV2和SIRPβ1的结合曲线。

[0017] 图2C至图2G显示通过ELISA测定的选定抗体与人类和食蟹猕猴SIRPγ、人类SIRPαV1和人类SIRPβ1的结合曲线。

[0018] 图3A显示通过流式细胞分析技术测定的选定抗体与人类全血中的人类CD3+ T细胞、CD20+B细胞和CD56+NK细胞的结合曲线。

[0019] 图3B和图3C显示通过流式细胞分析技术测定的选定抗体与人类全血中的人类CD14+单核细胞和粒细胞的结合曲线。

[0020] 图3D显示通过流式细胞分析技术测定的选定抗体与人类全血中的人类CD4+ T细胞、CD8+ T细胞、CD20+B细胞和CD56+NK细胞的结合曲线。

[0021] 图4A至图4C显示T细胞活化引起细胞表面SIRPγ表达的差异调节,并且SIRPγ特异性抗体能够增加与这类经活化的T细胞的结合。使用抗CD3抗体和抗CD28抗体离体活化健康供体T细胞引起表面SIRPγ表达相较于其未经刺激的对应物上调。

[0022] 图4D是一个模型,即在T细胞活化后,SIRPγ表达增加,并且这类增加的目标表达允许经活化的T细胞的优先耗尽。

[0023] 图5A至图5F显示通过流式细胞分析技术测定的选定SIRPγ抗体与人类表达SIRPγ的CHO细胞和食蟹猕猴表达SIRPγ的CHO细胞的结合曲线。

[0024] 图5G至图5L显示通过流式细胞分析技术测定的选定SIRPγ抗体与人类和食蟹猕猴表达SIRPα的CHO细胞以及人类和食蟹猕猴表达SIRPβ1的CHO细胞的结合曲线。

[0025] 图6A至图6C显示选定抗体对体外人类CD3+静止T细胞(左图)和经刺激的T细胞(右图)的ADCC的影响。

[0026] 图7显示选定抗体对体外人类CD3+静止T细胞(左图)和经刺激的T细胞(右图)的ADCP的影响。

[0027] 图8A至图8B显示评估选定抗体破坏CD47与人类SIRPγ的结合的能力的ELISA实验的结果。

[0028] 图9显示评估选定抗体对T细胞增生的影响的混合淋巴细胞反应(MLR)实验的结果。

[0029] 图10显示选定抗体对体内人类CD3+ T细胞耗尽的影响。

具体实施方式

[0030] 本文提供结合至SIRPγ的抗体。还提供制造和使用这类抗体的方法。鉴于SIRPγ表达的限制性和独特模式,这些抗体可用于靶向特定细胞类型和治疗涉及表达SIRPγ的细胞(例如经活化的细胞)或细胞状态的疾病或病症。举例来说,在一些实施方案中,这些抗体可以用于治疗涉及表达SIRPγ的细胞的功能障碍、失调、过度活化和/或过度增生作为其病理学的一部分的疾病或病症。

[0031] 在要素以列表型式(例如以马库西组(Markush group)形式)呈现的情况下,应理解,还公开了这些要素的每个可能的子组,并且任一种或多种要素均可自该列表或组去除。

[0032] 应理解,除非在包括超过一个动作的本文所描述或公开的任何方法中明确指示,否则动作的次序不必限制于所陈述方法的动作的次序,但本公开涵盖动作的次序如此限制的示例性实施方案。

[0033] 除非在特定情况下另外限制,否则在整个说明书中使用的术语定义如下。除非上下文另外明确规定,否则如在本说明书和权利要求书中所使用,单数形式“一个(种)(a/an)”和“该(the)”包括多个(种)指示物。除非另外定义或陈述,否则本说明书和权利要求书中所使用的所有技术和科学术语、首字母缩写词和缩写具有与本公开所涉及领域的一般技术者通常所理解相同的含义。除非另外指示或定义,否则所有数值范围包括界定该范围的值以及其间的所有整数值。

[0034] 如本文通篇所使用,术语“抗体”以最广泛意义使用并且包括单克隆抗体、多克隆抗体、人类抗体、人源化抗体、非人类抗体、嵌合抗体、单价抗体和抗体片段。该术语可以指完整四聚抗体,其含有两条轻链和两条重链,各具有可变区和恒定区(“全长”)。或者,其可

以指抗体片段。

[0035] 本公开的抗体片段保持SIRPγ抗原结合特异性。抗体片段包括抗原结合片段(Fab)、含有VH和VL序列的可变片段(Fv)、含有在一条链中连接在一起的VH和VL序列的单链可变片段(scFv)、单链抗体片段(scAb)或其它抗体可变区片段,例如Fab'、F(ab')2、dsFv双功能抗体和Fd多肽片段。

[0036] 如本文通篇所使用,术语"耗尽"是指作为Fc介导的效应功能的细胞死亡。不受理论或机制束缚,本公开的含Fc的SIRPγ抗体能够耗尽表达SIRPγ的目标细胞,并且涉及针对其作用机制的效应功能。不受理论或机制束缚,认为本公开的含Fc的抗体经由其互补决定区(CDR)结合至表达SIRPγ的细胞,这些抗体的Fc区与效应免疫细胞表面上的Fc受体或循环补体蛋白相互作用,由此引起表达SIRPγ的目标细胞的耗尽(细胞死亡)。该耗尽可经由免疫细胞效应过程,如抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)或抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)实现;另外或替代地,该Fc区可结合至补体组分并且引起补体依赖性细胞毒性(CDC)。本文所描述的Fc介导的细胞死亡(耗尽)不依赖于导致细胞死亡的任何CDR介导的信号转导。然而,已确认使用本公开的含Fc的SIRPγ抗体中的任一者发生的耗尽还可包括CDR介导的细胞死亡组分,但其并非所需的。

[0037] 术语"个体(Individual)"、"受试者(subject)"和"患者(patient)"在本文中可互换地使用并且是指需要治疗或疗法的任何受试者。受试者可为哺乳动物受试者。哺乳动物受试者包括例如人类、非人类灵长类动物、啮齿动物(例如大鼠、小鼠)、兔类动物(例如兔)、有蹄动物(例如牛、绵羊、猪、马、山羊和类似动物)等。在一些实施方案中,受试者是人类。在一些实施方案中,受试者是非人类灵长类动物,例如食蟹猕猴。在一些实施方案中,受试者是伴侣动物(例如猫、犬)。

[0038] 本说明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请均以引用的方式并入本文中,其引用的程度就如同特定并且个别地指示每一个别出版物、专利或专利申请以引用的方式并入一般。

[0039] I.抗体

[0040] A.SIRPγ抗体

[0041] 本文提供结合至SIRPγ并且与SIRPα和SIRPβ1展现极少或没有结合的抗体。

[0042] 如本文所使用,"SIRPγ"包括来自任何物种的所有同工型。在人体中,存在多个SIRPγ转录本,包括全长转录本、缺少其细胞外结构域的重要部分的两种替代剪接形式和缺少信号肽序列的一种替代剪接形式。

[0043] hSIRPγ同工型1(全长)的氨基酸序列以SEQ ID NO:1提供(参看UniProtKB ID Q9P1W8同工型1)。

[0044]
```
  1 MPVPASWPHP PGPFLLLTLL LGLTEVAGEE ELQMIQPEKL LLVTVGKTAT LHCTVTSLLP
 61 VGPVLWFRGV GPGRELIYNQ KEGHFPRVTT VSDLTKRNNM DFSIRISSIT PADVGTYYCV
121 KFRKGSPENV EFKSGPGTEM ALGAKPSAPV VLGPAARTTP EHTVSFTCES HGFSPRDITL
181 KWFKNGNELS DFQTNVDPTG QSVAYSIRST ARVVLDPWDV RSQVICEVAH VTLQGDPLRG
241 TANLSEAIRV PPTLEVTQQP MRVGNQVNVT CQVRKFYPQS LQLTWSENGN VCQRETASTL
301 TENKDGTYNW TSWFLVNISD QRDDVVLTCQ VKHDGQLAVS KRLALEVTVH QKDQSSDATP
361 GPASSLTALL LIAVLLGPIY VPWKQKT (SEQ ID NO: 1)
```

[0045] 剪接变体hSIRPγ(同工型2)的氨基酸序列以SEQ ID NO:37提供。(参看UniProtKB ID Q9P1W8同工型2)。

[0046] MIQPEKLLLVTVGKTATLHCTVTSLLPVGPVLWFRGVGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSD LTKRNNMDFSIRISSITPADVGTYYCVKFRKGSPENVEFKSGPGTEMALGAKPSAPVVLG PAARTTPEHTVSFTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPTGQSVAYSIRSTARV VLDPWDVRSQVICEVAHVTLQGDPLRGTANLSEAIRVPPTLEVTQQPMRVGNQVNVTCQV RKFYPQSLQLTWSENGNVCQRETASTLTENKDGTYNWTSWFLVNISDQRDDVVLTCQVKH DGQLAVSKRLALEVTVHQKDQSSDATPGPASSLTALLLIAVLLGPIYVPWKQKT (SEQ ID NO: 37)

[0047] 剪接变体hSIRPγ(同工型3)的氨基酸序列以SEQ ID NO:2提供。(参看UniProtKB ID Q9P1W8同工型3)。

[0048] MPVPASWPHPPGPFLLLTLLLGLTEVAGEEELQMIQPEKLLLVTVGKTATLHCTVTSLLPVGPVLWFRGV GPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRISSITPADVGTYYCVKFRKGSPENVEFKSGPGTEM ALGGPASSLTALLLIAVLLGPIYVPWKQKT (SEQ ID NO: 2)

[0049] 另一剪接变体hSIRPγ(同工型4)的氨基酸序列以SEQ ID NO:3提供(参看UniProtKB ID Q9P1W8同工型4)。

[0050] MPVPASWPHPPGPFLLLTLLLGLTEVAGEEELQMIQPEKLLLVTVGKTATLHCTVTSLLP VGPVLWFRGVGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRISSITPADVGTYYCV KFRKGSPENVEFKSGPGTEMALGAKPSAPVVLGPAARTTPEHTVSFTCESHGFSPRDITL KWFKNGNELSDFQTNVDPTGQSVAYSIRSTARVVLDPWDVRSQVICEVAHVTLQGDPLRG TANLSEAIRGPASSLTALLLIAVLLGPIYVPWKQKT (SEQ ID NO: 3)

[0051] 食蟹猕猴SIRPγ的氨基酸序列以SEQ ID NO:4提供。(参看GenBank:EHH65481.1)。

[0052] MPVPASWSHPPGPFLLLTLLLGFTEVAGEEELQMIQPEKLLLVAVGESATLNCTVTSLLPVGPVLWFRGV GPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRISSITPADAGTYYCVKFRKGSPENVEFKSGPGTEM ALRAKPSAPVVSGPAARATPEHTVSFTCKSHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPAGQSVSYSIRST ARVVLAPWDVRSQVTCEVAHVTLQGDPLRGTANLSEAIRVPPTLEVTQQPMRAGNQVNITYQVRNFYPQN LQLTWLENGNVCRTETASTLTENKDGTYNWTSWLLVNTSDQRDDVVLTCQVKHDGQLAVNKSLVLEVSAH QKDQSSDATHGPASSLTVLLLIAVLLGPIYVPWKQKS (SEQ ID NO: 4)

[0053] 因此,本公开的SIRPγ抗体可结合至单一物种的SIRPγ的一种或多种同工型。在一些实施方案中,SIRPγ抗体还与超过一种物种的SIRPγ的一种或多种同工型结合。在一些实施方案中,SIRPγ抗体与人类SIRPγ的一种或多种同工型结合。在一些实施方案中,SIRPγ抗体还与非人类灵长类动物SIRPγ,例如食蟹猕猴SIRPγ的一种或多种同工型结合。

[0054] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体与特定物种中发现的多种SIRPγ变体或同功异构物结合,例如SIRPγ抗体与SIRPγ人类同功异构物1-3中的超过一者结合。在一些实施方案中,SIRPγ抗体结合SIRPγ的细胞外结构域(例如SEQ ID NO:1的氨基酸1-360)。

[0055] 在一些实施方案中,本公开的SIRPγ抗体与特定物种中发现的多种SIRPγ同工型结合,例如SIRPγ抗体与超过一种SIRPγ人类同工型结合(例如该抗体与全长和一种或多种剪接变体结合)。在其它实施方案中,SIRPγ抗体与特定物种中发现的一些但非所有SIRPγ同工型结合(例如SIRPγ抗体与一种剪接变体结合,但不与所有剪接变体结合)。

[0056] 熟练技术人员应认识到,展现出与目标抗原的极少结合或不与目标抗原结合的抗体可描述为具有低亲和力并且对目标抗原具有高平衡解离常量(KD),例如约10μM或更大、约100μM或更大、约1mM或更大、或约10mM或更大的KD。熟练技术人员还应认识到,展现出与目标抗原的极少结合或不与目标抗原结合的抗体可描述为具有低亲和力,并且对目标抗原具有高平衡解离常量(KD),例如约10μM或更大、约100μM或更大、约1mM或更大、或约10mM或更大的KD。举例来说,结合至SIRPγ的SIRPγ抗体可以低亲和力结合至SIRPβ1和/或SIRPα。对SIRPβ1和/或SIRPα具有低亲和力的本公开的SIRPγ抗体可以约10μM或更大、约100μM或更大、约1mM或更大、或约10mM或更大的KD与SIRPβ1和/或SIRPα结合,但保留对SIRPγ的较

高结合亲和力。

[0057] 在一些实施方案中,本文提供SIRPγ抗体,该抗体包含对SIRPγ的约0.0001nM、约0.0005nM、约0.001nM、约0.005nM、约0.1nM、约0.05nM、约0.1nM、约0.5nM、约1nM、约5nM、约10nM、约50nM、约100nM、约500nM、约1μM、约2μM或约3μM的结合亲和力(KD)。

[0058] 在一些实施方案中,本文提供SIRPγ抗体,该抗体包含对SIRPγ的在约0.0001nM与5μM之间、在约0.0005nM与5μM之间、在约0.05nM与5μM之间、在约0.5nM与5μM之间、在约1nM与5μM之间、在约5nM与5μM之间、在0.0001nM与2μM之间、在约0.0005nM与2μM之间、在约0.05nM与2μM之间、在约0.5nM与2μM之间、在约1nM与2μM之间、在约5nM与2μM之间、在0.0001nM与1μM之间、在约0.0005nM与1μM之间、在约0.05nM与1μM之间、在约0.5nM与1μM之间、在约1nM与1μM之间、在约5nM与1μM之间、在约0.0001nM与500nM之间、在约0.0005nM与500nM之间、在约0.05nM与500nM之间、在约0.5nM与500nM之间、在约1nM与500nM之间、在约5nM与500nM之间、在约0.0001nM与50nM之间、在约0.0005nM与50nM之间、在约0.05nM与50nM之间、在约0.5nM与50nM之间、在约1nM与50nM之间或在约5nM与50nM之间的结合亲和力(KD)。

[0059] 在一些实施方案中,本公开的SIRPγ抗体不会破坏CD47与细胞或其它表面上的SIRPγ的结合。不会破坏CD47与SIRPγ的结合的示例性抗体包括含以下序列的抗体,参看下表1:

[0060] a.SEQ ID NO:210的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:246的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:278的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:101的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:139的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:168的CDR-L3氨基酸序列。

[0061] b.SEQ ID NO:213的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:249的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:290的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:112的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:148的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:179的CDR-L3氨基酸序列。

[0062] c.SEQ ID NO:234的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:249的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:308的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:127的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:155的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:196的CDR-L3氨基酸序列。

[0063] d.SEQ ID NO:243的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:249的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:321的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:136的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:164的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:207的CDR-L3氨基酸序列。

[0064] 不会破坏CD47与SIRPγ的结合的本公开的示例性抗体包括抗体5、6、8、59、73、80、85、92和96(如图8A和图8B中所描绘)。这些抗体的CDR和VH/VL序列提供于表1和表2中。

[0065] 在其它实施方案中,本公开的SIRPγ抗体破坏CD47与细胞或其它表面上的SIRPγ的结合。在其它实施方案中,本公开的SIRPγ抗体增强或促进CD47与细胞或其它表面上的SIRPγ的结合。不会破坏CD47与SIRPγ的结合的示例性抗体包括包含以下序列的抗体,参看表2:包含SEQ ID NO:209的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:245的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:277的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:100的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:138的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:167的CDR-L3氨基酸序列的抗体。增强或促进CD47与SIRPγ的结合的本公开的示例性抗体包括抗体3、4和7。这些抗体的CDR和VH/VL序列提供于表1和表2中。

[0066] 本文还提供含Fc的SIRPγ抗体。在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域(互换地称为Fc序列、Fc区或简单地称为Fc)是人类Fc结构域。在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域是人类IgG1、人类IgG2、人类IgG3或人类IgG4。在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域是小鼠的Fc结构域。在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域是小鼠IgG1或小鼠IgG2a。在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域是大鼠的Fc结构域。在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域是大鼠IgG1或大鼠IgG2b。在实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域是非人类灵长类动物的Fc结构域,例如其为食蟹猕猴Fc结构域。

[0067] 在一些实施方案中,本文所提供的SIRPγ抗体是全长抗体(包含完整四聚抗体,其含有两条轻链和两条重链,各自具有可变区和恒定区)。在一些实施方案中,全长SIRPγ抗体的恒定区包含人类Fc结构域。在一些实施方案中,全长SIRPγ抗体的Fc结构域来自人类IgG1、人类IgG2、人类IgG3或人类IgG4。在一些实施方案中,全长SIRPγ抗体的Fc结构域是小鼠免疫球蛋白的Fc结构域。在一些实施方案中,全长SIRPγ抗体的Fc结构域是小鼠IgG1或小鼠IgG2a的Fc结构域。在一些实施方案中,全长SIRPγ抗体的Fc结构域是大鼠的Fc结构域。在一些实施方案中,全长SIRPγ抗体的Fc结构域来自大鼠IgG1或大鼠IgG2b。在实施方案中,全长SIRPγ抗体的Fc结构域是非人类灵长类动物的Fc结构域,例如其为食蟹猕猴Fc结构域。

[0068] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体含有Fc结构域(称为“含Fc的抗体”),其中该含Fc的抗体与表达SIRPγ的细胞的结合可介导效应细胞介导的表达SIRPγ的细胞的耗尽。在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域是人类IgG1Fc。包含感兴趣Fc结构域的人类IgG1的示例性但非限制性重链恒定区(CH)序列以SEQ ID NO:5-27和SEQ ID NO:36提供。SEQ ID NO:5提供典型人类IgG1重链恒定区(CH)序列。

```
1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 5)

1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 6)

1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP PCPAPELLAG
121 PDVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPEEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 7)

1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLAG
121 PDVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPEEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 8)

1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PDVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPEEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 9)
```

[0069]

```
1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPEEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 10)

1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PDVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 11)

1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12)

1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV LHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 13)
```

[0070]

```
1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHSHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 14)

1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV LHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 15)

1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHSHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 16)

1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 17)

1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
```

```
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 18)

1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 19)

1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 20)

1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 21)

1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKAEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPEEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 22)
```

[0071]

[0072] 在一些实施方案中,包含感兴趣Fc结构域的人类IgG1重链恒定区序列是SEQ ID NO:23,其中X1是V或A。

```
1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKX1EP KSCDKTHTCP PCPAPELLAG
121 PDVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPEEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 23)
```

[0073]

[0074] 在一些实施方案中,包含感兴趣Fc结构域的人类IgG1重链恒定区序列是SEQ ID NO:24,其中X1是V或A;X2是G或A;X3是S或D;并且X4是I或E。

```
1  ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKX1EP KSCDKTHTCP PCPAPELLX2G
121 PX3VFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPX4EKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 24)
```

[0075]

[0076] 在一些实施方案中,包含感兴趣Fc结构域的人类IgG1重链恒定区序列是SEQ ID NO:25,其中X1是V或A。

```
1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKX1EP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV LHEALHSHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 25)
```

[0077]

[0078] 在一些实施方案中,包含感兴趣Fc结构域的人类IgG1重链恒定区序列是SEQ ID NO:26,其中X1是V或A;X2是M或L;并且X3是N或S。

[0079]
```
  1 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
 61 GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKX1EP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
241 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV X2HEALHX3HYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 26)
```

[0080] 在一些实施方案中,包含感兴趣Fc结构域的人类IgG1重链恒定区序列是SEQ ID NO:27,其中X1是K或R;X2是D或E;并且X3是L或M。

[0081]
```
1   ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
61  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKX1VEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
121 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
181 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRX2E
241 X3TKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
301 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 27)
```

[0082] 在一些实施方案中,包含感兴趣Fc结构域的人类IgG1重链恒定区序列是SEQ ID NO:36,并且包含L234A、L235A、P329G取代(称为LALA-PG取代)。

[0083]
```
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 36)
```

[0084] 在一些实施方案中,含Fc的SIRPγ抗体的Fc结构域是人类IgG4 Fc。包含感兴趣Fc结构域的人类IgG4的示例性但非限制性重链恒定区(CH)序列以SEQ ID NO:28-35提供。SEQ ID NO:28提供典型人类IgG4重链恒定区(CH)序列。

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 28)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 29)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 30)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ
[0085] FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 31)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEALGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 32)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQID NO: 33)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 34)

[0086] 在一些实施方案中,包含感兴趣Fc结构域的人类IgG4重链恒定区序列是SEQ ID NO:35,其中X1是S或P;并且X2是L或E。

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPX1CPAPEFX2GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE
[0087] VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 35)

[0088] 在一些实施方案中,本文所提供的SIRPγ抗体是嵌合抗体,并且包含来自一种物种的可变区和来自另一种物种的恒定区,例如包含人类可变区和大鼠恒定区。在一些实施方案中,大鼠恒定区包含来自大鼠IgG1或大鼠IgG2b的序列。在一些实施方案中,抗体包含人类可变区和小鼠恒定区。在一些实施方案中,小鼠恒定区是小鼠IgG1或小鼠IgG2a。在一些实施方案中,抗体包含人类可变区和人类恒定区。在示例性实施方案中,人类恒定区包含来自人类IgG1、人类IgG2、人类IgG3或人类IgG4的序列。

[0089] EU编号方案是基于分配给典型抗体序列的残基编号的许多可用抗体编号方案中的一者。因此,熟习所属领域者应理解,使用EU编号方案提及特定残基可刚好为或可不为本公开的SIRPγ抗体中的一者中的残基。举例来说,如果本公开的SIRPγ抗体在重链Fc中包含V215A取代,其中氨基酸残基的位置编号是根据EU编号方案的,该残基可不为该特定SIRP

γ抗体中的实际残基215。其可为实际残基编号213、或214、或215、或216或其它。因此,熟习所属领域者将理解如何使用EU编号方案将所陈述残基对应于本公开的SIRPγ抗体中的实际残基。抗体的EU编号系统是所属领域中已知的,并且描述于例如imgt.org/IMGTScientificChart/Numbering/Hu_IGHGnber.html中。

[0090] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域来自人类IgG1恒定重链(例如SEQ ID NO:5),并且引入重链Fc取代以增加效应功能(例如对FcγR展现增加的亲和力或促进补体蛋白结合者)。

[0091] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域来自人类IgG1恒定重链(例如SEQ ID NO:5),并且引入重链Fc取代以降低效应功能(例如缄默化)。

[0092] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域来自人类IgG1恒定重链(例如SEQ ID NO:5),并且引入重链Fc取代以增加抗体半衰期。

[0093] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域来自人类IgG4恒定重链(例如SEQ ID NO:28),并且引入重链Fc取代以增加效应功能(例如对FcγR展现增加的亲和力或促进补体蛋白结合者)。

[0094] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域来自人类IgG4恒定重链(例如SEQ ID NO:28),并且引入重链Fc取代以降低效应功能(例如缄默化)。

[0095] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域来自人类IgG4恒定重链(例如SEQ ID NO:28),并且引入重链Fc取代以增加抗体半衰期。

[0096] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域是IgG1 Fc结构域(例如来自SEQ ID NO:5-27、36的IgG1恒定重链序列中的任一者的Fc结构域)或IgG4人类Fc结构域(例如来自SEQ ID NO:28-35的IgG4恒定重链序列中的任一者的Fc结构域)。

[0097] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域是IgG1 Fc结构域(例如来自SEQ ID NO:5-27或36的IgG1恒定重链序列中的任一者的Fc结构域)或IgG4人类Fc结构域(例如来自SEQ ID NO:28、29或35的IgG4恒定重链序列中的任一者的Fc结构域),并且在重链中选自由以下组成的组的位置处包含至少一个氨基酸取代:214、215、221、222、228、234、235、236、239、240、241、243、244、245、247、250、252、254、256、262、263、264、265、266、267、268、269、270、292、296、297、298、299、300、305、313、324、325、326、327、328、329、330、332、333、334、345、356、358、396、428、430、433、434和440,其中氨基酸残基的位置编号是根据EU编号方案的。

[0098] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域来自重链SEQ ID NO:5-27或36,任选地具有一个或多个重链Fc氨基酸取代,例如在选自由以下组成的组的位置处的至少一个氨基酸取代:214、215、221、222、228、234、235、236、239、240、241、243、244、245、247、250、252、254、256、262、263、264、265、266、267、268、269、270、292、296、297、298、299、300、305、313、324、325、326、327、328、329、330、332、333、334、345、356、358、396、428、430、433、434和440,其中氨基酸残基的位置编号是根据EU编号方案的。示例性取代包括K214R、V215A、G236A、S239D、I332E、D356E、L358M、M428L、N434S中的一者或多者,其中氨基酸残基的位置编号是根据EU编号方案的。

[0099] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域来自人类IgG1恒定重链(例如SEQ ID NO:5-27或36),并且引入选自由以下组成的组的重链Fc取代以增加效应功能等作用(例如

免疫效应细胞上的FcR结合和与补体C1q结合中的一者或多者):V215A、G236A、S239D、I332E、G236A/S239D、G236A/I332E、S239D/I332E、V215A/G236A/S239D/I332E、G236A/S239D/I332E、V215A/G236A/S239D/I332E、K326W/E333S、S267E/H268F/S324T、E345R、E430G、E345K、S440Y、K326W、E333S、S267E、H268F、S324T和E345R/E430G/S440Y、F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L、S239D/I332E、S298A/E333A/K334A、L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A和D270E/K326D/A330M/K334E,其中氨基酸残基的位置编号是根据EU编号方案的。

[0100] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域来自人类IgG1恒定重链(例如SEQ ID NO:5-27或36),并且引入重链Fc取代以降低(例如缄默化)效应功能,包括以下中的一者或多者:N297A、N297Q、N297G、L235E、L234A、L235A、K214R、P329G、D356E和L358M,其中氨基酸残基的位置编号是根据EU编号方案的。

[0101] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域来自人类IgG1恒定重链(例如SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:36),并且引入重链Fc取代以降低效应功能(例如缄默化),包括L234A、L235A和P329G,其中氨基酸残基的位置编号是根据EU编号方案的。

[0102] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域来自人类IgG4恒定重链(例如SEQ ID NO:28、29或35),并且引入重链Fc取代以降低效应功能,包括L235E和F234A/L235A中的一者或多者,其中氨基酸残基的位置编号是根据EU编号方案的。

[0103] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域来自人类IgG2恒定重链,并且引入重链Fc取代以降低效应功能,包括H268Q/V309L/A330S/P331S和V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S,其中氨基酸残基的位置编号是根据EU编号方案的。

[0104] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域来自人类IgG4恒定重链(例如SEQ ID NO:28),并且该抗体易于发生Fab臂交换的动态过程。因此,在一些实施方案中,IgG4重链Fc结构域包含S228P取代,引起Fab臂交换减少,其中氨基酸残基的位置编号是根据EU编号方案的。

[0105] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域来自人类IgG4恒定重链(例如SEQ ID NO:28、29或35),并且引入以下重链Fc取代中的一者或多者以降低效应功能:L235A、L235E、S228P、L235E/S228P、S228P/F234A、S228P/F234A/L235A,其中氨基酸残基的位置编号是根据EU编号方案的。

[0106] 在其它实施方案中,SIRPγ抗体的Fc结构域经改变以增加其血清半衰期。这类改变包括人类IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的重链Fc取代,例如M428L、N343S、T250Q/M428L、M252Y/S254T/T256E、M428L/N434S、S267E/L328F、N325S/L328F和H433K/N434F,其中氨基酸残基的位置编号是根据EU编号方案的。

[0107] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体除包含SIRPγ抗原结合轻链可变区,例如表2中提供的示例性含CDR的轻链可变区外,还包含轻链恒定区。示例性轻链恒定区氨基酸序列以SEQ ID NO:38-42提供。

[0108] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体含有κ轻链恒定区。示例性κ轻链恒定区以SEQ ID NO:38提供。

[0109] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 38)

[0110] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体含有λ轻链恒定区。示例性轻链恒定区以SEQ ID

NO:39-41提供。

GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPE
QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 39)

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE
QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 40)

[0111]

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE
QWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 41)

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFNPGAVTVAWKADGSPVKVGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPE
QWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAECS (SEQ ID NO: 42)

[0112] 在一些实施方案中,SIRPγ抗体除包含SIRPγ抗原结合轻链可变区和重链可变区,例如表2中提供的示例性含CDR的轻链和重链可变区外,还包含轻链恒定区和重链恒定区。本公开的示例性轻链恒定区氨基酸序列以SEQ ID NO:38-42提供;并且本公开的示例性重链恒定区氨基酸序列以SEQ ID NO:5-36提供。

[0113] 在示例性实施方案中,本文所提供的SIRPγ抗体是单克隆抗体(mAb)。在示例性实施方案中,本文所提供的SIRPγ抗体是人类抗体。在示例性实施方案中,本文所提供的SIRPγ抗体是人源化抗体。在示例性实施方案中,本文所提供的SIRPγ抗体是单克隆人类抗体,或单克隆人源化抗体。在示例性实施方案中,本文所提供的SIRPγ抗体是嵌合抗体。在示例性实施方案中,本文所提供的SIRPγ抗体是单克隆嵌合抗体。在一些实施方案中,SIRPγ抗体以抗体片段形式提供。

[0114] 本文还提供SIRPγ抗体-药物结合物、包含至少一个对SIRPγ具有特异性的臂的双特异性抗体和展现出与SIRPγ的结合的多特异性抗体。

[0115] i.示例性SIRPγ抗体-CDR序列

[0116] 本文提供本公开的示例性SIRPγ抗体的序列。包括构成本公开的SIRPγ抗原结合结构域的互补决定区(CDR)序列以及可变重链和轻链结构域序列(VH、VL)。

[0117] 如下文所提及,轻链可变(VL)结构域CDR1区称为CDR-L1;VL CDR2区称为CDR-L2;VL CDR3区称为CDR-L3;重链可变(VH)结构域CDR1区称为CDR-H1;VH CDR2区称为CDR-H2;并且VH CDR3区称为CDR-H3。表1提供本公开抗体的47种示例性CDR组合。

[0118] 表1:示例性SIRPγ抗体CDR组合

[0119]

组合编号	抗体编号	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
1	抗体 1、3、4、7、110	QSVSSN (SEQ ID NO: 100)	GAS (SEQ ID NO: 138)	QQYNNWPLT (SEQ ID NO: 167)	GFTFSNYG (SEQ ID NO: 209)	IWYDGSNK (SEQ ID NO: 245)	AREEQWLDY (SEQ ID NO: 277)
2	抗体 2、5、6、8、111	QSISSW (SEQ ID NO: 101)	KAS (SEQ ID NO: 139)	QQYDSYYT (SEQ ID NO: 168)	GYTFTGYH (SEQ ID NO: 210)	INPNSGGT (SEQ ID NO: 246)	ARERVGYCSRP SCLDDLNI (SEQ ID NO: 278)
3	抗体 9、54、83、98	RASQSLGST YLA (SEQ ID NO: 102)	GASTRAT (SEQ ID NO: 140)	CQQYYSSPPTF (SEQ ID NO: 169)	YSFSDYYMH (SEQ ID NO: 211)	GWMSPNS GNTGYA (SEQ ID NO: 247)	CARQREEYGH YYYGMDVW (SEQ ID NO: 279)
4	抗体 10	QASQDIHN YLN (SEQ ID NO: 103)	DASNLET (SEQ ID NO: 141)	CQQSYNTPPTF (SEQ ID NO: 170)	GTFSNYDIS (SEQ ID NO: 212)	GMIDPSGG STSYA (SEQ ID NO: 248)	CARPYSSGWY YFDYW (SEQ ID NO: 280)
5	抗体 11	RASQTINNY LN (SEQ ID NO: 104)	DASNLET (SEQ ID NO: 141)	CQQANSFPLTF (SEQ ID NO: 171)	YTFTSYDIN (SEQ ID NO: 213)	GWMNPNS GNTGYA (SEQ ID NO: 249)	CAKGAVAGTY YYYGMDVW (SEQ ID NO: 281)
6	抗体 12	RASQNIRN YLN (SEQ ID NO: 105)	AASSLQG (SEQ ID NO: 142)	CQQSYNGPYTF (SEQ ID NO: 172)	GTFGSYGIN (SEQ ID NO: 214)	GWISAYNG NTNYA (SEQ ID NO: 250)	CARDGIDYGG NSGYDYW (SEQ ID NO: 282)
7	抗体 13、55	RSSQSLLHS NGYNYLD (SEQ ID NO: 106)	AASSLQS (SEQ ID NO: 143)	CMQGTHWPPT F (SEQ ID NO: 173)	FTFSNSDMN (SEQ ID NO: 215)	SYISSSGNTI YYA (SEQ ID NO: 251)	CARSNWNYPL DYYYMDVW (SEQ ID NO: 283)
8	抗体 14、56	RSSQSLLHS NGYNYLD	AASTLQS (SEQ ID	CMQGLQTLYSF (SEQ ID NO:	YTFTSYYMH (SEQ ID NO:	GWVDPNN GDTGYA	CARDNWGSLD VW

[0120]

组合编号	抗体编号	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
		(SEQ ID NO: 106)	NO: 144)	174)	216)	(SEQ ID NO: 252)	(SEQ ID NO: 284)
9	抗体 15	RASQGVGDRSA (SEQ ID NO: 107)	DASNLET (SEQ ID NO: 141)	CQQADTFPYTF (SEQ ID NO: 175)	YSFTSYGIS (SEQ ID NO: 217)	GWISPYNGNTNYA (SEQ ID NO: 253)	CAREAYGDYGDYFDYW (SEQ ID NO: 285)
10	抗体 16、57、84、99	RASQGISTYLA (SEQ ID NO: 108)	AASTLQS (SEQ ID NO: 144)	CQQSHSAPITF (SEQ ID NO: 176)	YTFTSYYMH (SEQ ID NO: 216)	GWINPNSGNAGFA (SEQ ID NO: 254)	CARGPVYSYGPFDYW (SEQ ID NO: 286)
11	抗体 17	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 109)	DASSLES (SEQ ID NO: 145)	CQQANSFPLTF (SEQ ID NO: 171)	YTFTRNYVH (SEQ ID NO: 218)	GRINPNSGGTNTA (SEQ ID NO: 255)	CARLGDVAVAASFDYW (SEQ ID NO: 287)
12	抗体 18	RASQGIGNDLA (SEQ ID NO: 110)	DAKDLHP (SEQ ID NO: 146)	CQQSYSFPRTF (SEQ ID NO: 177)	YTFTGYYMH (SEQ ID NO: 219)	GWMNPNSGNTGYA (SEQ ID NO: 249)	CARGSGYDAGVFDYW (SEQ ID NO: 288)
13	抗体 19、58	RASESISHWLA (SEQ ID NO: 111)	GASTLQS (SEQ ID NO: 147)	CQQSYTPPLTF (SEQ ID NO: 178)	YTFTAYYMH (SEQ ID NO: 220)	GIINPSGGSTSYA (SEQ ID NO: 256)	CARDSGWYAPGYYYGMDVW (SEQ ID NO: 289)
14	抗体 20、59、85、100	KSSQSLLYSSNNKNYLA (SEQ ID NO: 112)	WASIRES (SEQ ID NO: 148)	CQQYLSPPLTF (SEQ ID NO: 179)	YTFTSYDIN (SEQ ID NO: 213)	GWMNPNSGNTGYA (SEQ ID NO: 249)	CARESYAYCSSTSCYDAFDIW (SEQ ID NO: 290)
15	抗体 21、60、86、101	RASQDIRRALA (SEQ ID NO: 113)	AASSLQS (SEQ ID NO: 143)	CLQHNSYPPTF (SEQ ID NO: 180)	FTLGSYWMH (SEQ ID NO: 221)	SLISWDGGSTYYA (SEQ ID NO: 257)	CAKGPWVGYSGYDLNYYYYGMDVW (SEQ ID NO: 291)
16	抗体 22、61、87	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 106)	LGSSRAS (SEQ ID NO: 149)	CMQALQTPTF (SEQ ID NO: 181)	YTFTSHDIN (SEQ ID NO: 222)	GISNPSGGSTYYA (SEQ ID NO: 258)	CASSRRYWNGAFDYW (SEQ ID NO: 292)

[0121]

组合编号	抗体编号	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
17	抗体 23、62	QASQGISSYLN (SEQ ID NO: 114)	AASSLQN (SEQ ID NO: 150)	CQQSYSTPITF (SEQ ID NO: 182)	GTFSNYDIN (SEQ ID NO: 223)	GWISAYNGNTNYA (SEQ ID NO: 250)	CAAEAYGDYSLDPW (SEQ ID NO: 293)
18	抗体 24、63	RASQGIGNDLG (SEQ ID NO: 115)	AASNLET (SEQ ID NO: 151)	CLQHHSYPFTF (SEQ ID NO: 183)	YTFTGYYMH (SEQ ID NO: 219)	GIINPSGGSTNYA (SEQ ID NO: 259)	CARGPIGYGMDVW (SEQ ID NO: 294)
19	抗体 25	RTSQSIGTYLN (SEQ ID NO: 116)	DASNLPT (SEQ ID NO: 152)	CQNYNSALF (SEQ ID NO: 184)	FTVGSWYMS (SEQ ID NO: 224)	AHVSDDGSNEFYA (SEQ ID NO: 260)	CARSPGYCSSTSCYRYYGMDVW (SEQ ID NO: 295)
20	抗体 26、64	RASQSVDTWLA (SEQ ID NO: 117)	EASTLES (SEQ ID NO: 153)	CQQANSFPITF (SEQ ID NO: 185)	YTFTSYYMH (SEQ ID NO: 216)	GRINPNSGGTKYA (SEQ ID NO: 261)	CARLGSAYFDLW (SEQ ID NO: 296)
21	抗体 27、65、88、102	RASQSISNLLA (SEQ ID NO: 118)	AASSLQS (SEQ ID NO: 143)	CQQSYSTPYTF (SEQ ID NO: 186)	YTFTSHDIN (SEQ ID NO: 222)	GWMNANNGNAGYA (SEQ ID NO: 262)	CAKDLSPSSSWSTYYYYGMDVW (SEQ ID NO: 297)
22	抗体 28	RASQGISNWLA (SEQ ID NO: 119)	DASNLDA (SEQ ID NO: 154)	CQQANSLPLTF (SEQ ID NO: 187)	YTFTSYNIH (SEQ ID NO: 225)	GWISAYNGNTNYA (SEQ ID NO: 250)	CALDGGQLGVAFDIW (SEQ ID NO: 298)
23	抗体 29、66、89、103	RASQSISGSYLA (SEQ ID NO: 120)	GASTRAT (SEQ ID NO: 140)	CQQYGSFPFTF (SEQ ID NO: 188)	GTFSSYAIS (SEQ ID NO: 226)	GIINPSSSSTGYA (SEQ ID NO: 263)	CARAGYYDSSGYYYSPYYGMDVW (SEQ ID NO: 299)
24	抗体 30、67	RASQDIRNDLA (SEQ ID NO: 121)	DASNLET (SEQ ID NO: 141)	CQQSYGTPYTF (SEQ ID NO: 189)	YTFTNFDIN (SEQ ID NO: 227)	GWISAYNGHTNYA (SEQ ID NO: 264)	CAQEAAAGYFDYW (SEQ ID NO: 300)

[0122]

组合编号	抗体编号	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
25	抗体 31	RSSQSLFHSSTNANNLA (SEQ ID NO: 122)	WASTRES (SEQ ID NO: 155)	CQQYYITPLTF (SEQ ID NO: 190)	GTFRSYAIS (SEQ ID NO: 228)	GWMNPNSGNTGYA (SEQ ID NO: 249)	CARESVLKGGMDVW (SEQ ID NO: 301)
26	抗体 32、68	RASQSISNWLA (SEQ ID NO: 123)	AASSLQS (SEQ ID NO: 143)	CQQSYSTPYTF (SEQ ID NO: 186)	YTFTSYYMY (SEQ ID NO: 229)	GWINPNSGNTGYA (SEQ ID NO: 265)	CAKDRRRGVGLAAAGTSAFDIW (SEQ ID NO: 302)
27	抗体 33、69、90、104	RAGQSIGDYLN (SEQ ID NO: 124)	AASSLQS (SEQ ID NO: 143)	CQQSYSTPWTF (SEQ ID NO: 191)	YTFTSYYMH (SEQ ID NO: 216)	GWMNPNSDNTGYA (SEQ ID NO: 266)	CARVGVGYGYYYYGMDVW (SEQ ID NO: 303)
28	抗体 34、70、91	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 106)	LASTRAP (SEQ ID NO: 156)	CMQGSHWPPSF (SEQ ID NO: 192)	YTFSNYYMH (SEQ ID NO: 230)	GWMNPNSGNTGYA (SEQ ID NO: 249)	CARASMYSSSGFDYW (SEQ ID NO: 304)
29	抗体 35、71	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 106)	DASSLES (SEQ ID NO: 145)	CMQGTHWPLTF (SEQ ID NO: 193)	YTFTSYYIH (SEQ ID NO: 231)	GTINPSGGSTSYA (SEQ ID NO: 267)	CARETSRWLRDYYYGMDVW (SEQ ID NO: 305)
30	抗体 36、72	QASQGISNYLN (SEQ ID NO: 125)	AASSLQS (SEQ ID NO: 143)	CQQSYSSPYTF (SEQ ID NO: 194)	YTFTDNYLH (SEQ ID NO: 232)	GIIETSGGSTDYA (SEQ ID NO: 268)	CARSFGGYSYDDAFDIW (SEQ ID NO: 306)
31	抗体 37	RASQSISRWLA (SEQ ID NO: 126)	AASSLES (SEQ ID NO: 157)	CQQTHSFPLTF (SEQ ID NO: 195)	YTLNNYDIN (SEQ ID NO: 233)	GWISGYNGNTNYA (SEQ ID NO: 269)	CARVGSSWEENDQW (SEQ ID NO: 307)
32	抗体 38、73、92、105	RSSQSVLYSSNNKNYLA (SEQ ID NO: 127)	WASTRES (SEQ ID NO: 155)	CQQYYSTPPTF (SEQ ID NO: 196)	GTFSSYDIN (SEQ ID NO: 234)	GWMNPNSGNTGYA (SEQ ID NO: 249)	CARDLTLYCSSTSCLDAFDYW (SEQ ID NO: 308)
33	抗体 39、74	RASQSVSSY	GTSTRAT	CQQYGSLPFTF	GTFSNYGFS	GWMSPSS	CARERSGSYFD

[0123]

组合编号	抗体编号	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
		LA (SEQ ID NO: 128)	(SEQ ID NO: 158)	(SEQ ID NO: 197)	(SEQ ID NO: 235)	GNTGYA (SEQ ID NO: 270)	YW (SEQ ID NO: 309)
34	抗体 40	KSSQSVLYSSNNKNYLA (SEQ ID NO: 129)	WASTRAS (SEQ ID NO: 159)	CQQYYTTPPTF (SEQ ID NO: 198)	GTFSSYAIS (SEQ ID NO: 226)	GRIHPRDGSTDYA (SEQ ID NO: 271)	CARVSLRFLEDYGMDVW (SEQ ID NO: 310)
35	抗体 41、75	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 106)	AASSLQS (SEQ ID NO: 143)	CMQALQTPLTF (SEQ ID NO: 199)	GTFSNYAIS (SEQ ID NO: 236)	GGIIPIFGSTASYA (SEQ ID NO: 272)	CARGVGDDTLTDW (SEQ ID NO: 311)
36	抗体 42	KSSQSLLYTSNDRNYLA (SEQ ID NO: 130)	WASTRES (SEQ ID NO: 155)	CQQYYSSPYTF (SEQ ID NO: 200)	YTFTSYHMH (SEQ ID NO: 237)	GWMNPNSGNTGYA (SEQ ID NO: 249)	CARGGRVVRGVIKGWFDPW (SEQ ID NO: 312)
37	抗体 43	RASQSISSWLA (SEQ ID NO: 131)	DASNLET (SEQ ID NO: 141)	CQQSFSTPPTF (SEQ ID NO: 201)	GTFTSYDIN (SEQ ID NO: 238)	GWISAYNGHTNYA (SEQ ID NO: 264)	CAREDSSWYFDLW (SEQ ID NO: 313)
38	抗体 44、76、93	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 132)	GASTRAT (SEQ ID NO: 140)	CQQYNTYPITF (SEQ ID NO: 202)	GTFSKIAVS (SEQ ID NO: 239)	GLINPNSGGTDYA (SEQ ID NO: 273)	CAKDFRGGDYYYYGMDVW (SEQ ID NO: 314)
39	抗体 45、77、94、106	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 109)	AASSLQS (SEQ ID NO: 143)	CQQSYSTPLTF (SEQ ID NO: 203)	YTFTSYGIS (SEQ ID NO: 240)	GWISAYNGNTNYA (SEQ ID NO: 250)	CARGTYYDYIWGSYRYSWFDYW (SEQ ID NO: 315)
40	抗体 46	QASQDISNYLN (SEQ ID NO: 133)	AASTLQT (SEQ ID NO: 160)	CQQSYSTPWTF (SEQ ID NO: 191)	YTFSSYAIS (SEQ ID NO: 241)	GWMDPNSGNTGYA (SEQ ID NO: 274)	CARESSYYYDSSGYYPGWYFDLW (SEQ ID NO: 316)
41	抗体 47、78	RASQRIGSY	GASNLQS	CQQANSFPFTF	YTFTTYGIS	GWMDPNS	CARGRGNSYYY

[0124]

组合编号	抗体编号	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
		LN (SEQ ID NO: 134)	(SEQ ID NO: 161)	(SEQ ID NO: 204)	(SEQ ID NO: 242)	GSTGYA (SEQ ID NO: 275)	YYMDVW (SEQ ID NO: 317)
42	抗体 48、79、95、107	RASESITNWLA (SEQ ID NO: 135)	KASSLES (SEQ ID NO: 162)	CQQSYGTPYTF (SEQ ID NO: 189)	YTFTSYYMH (SEQ ID NO: 216)	GWMNPNSGNTGYA (SEQ ID NO: 249)	CARDQMYSSYGMDVW (SEQ ID NO: 318)
43	抗体 49	KSSQSVLYSSNNKNYLA (SEQ ID NO: 129)	WASTRES (SEQ ID NO: 155)	CQQYYSTPYTF (SEQ ID NO: 205)	GTFSSYAIS (SEQ ID NO: 226)	GVINPSGGSTSYA (SEQ ID NO: 276)	CARESRGYYGMDVW (SEQ ID NO: 319)
44	抗体 50	RASQSISSWLA (SEQ ID NO: 131)	DTSNLQG (SEQ ID NO: 163)	CQQYDSFPWTF (SEQ ID NO: 206)	YTFTGYYMH (SEQ ID NO: 219)	GTINPSGGSTSYA (SEQ ID NO: 267)	CVKGNGYYDLW (SEQ ID NO: 320)
45	抗体 51、80、96、108	RASQGIRNDLG (SEQ ID NO: 136)	SASNLQS (SEQ ID NO: 164)	CQQSYDVPLTF (SEQ ID NO: 207)	YTFTRYDIN (SEQ ID NO: 243)	GWMNPNSGNTGYA (SEQ ID NO: 249)	CARERVGYCSSTSCLHPLDYW (SEQ ID NO: 321)
46	抗体 52、81	RASQSISSWLA (SEQ ID NO: 131)	DATTLES (SEQ ID NO: 165)	CQQYDSYPWTF (SEQ ID NO: 208)	YTFTSYDIN (SEQ ID NO: 213)	GWISGYNGNTNYA (SEQ ID NO: 269)	CARSFDWLLLLDYW (SEQ ID NO: 322)
47	抗体 53、82、97、109	RASQSVSKYLA (SEQ ID NO: 137)	AISARAA (SEQ ID NO: 166)	CQQYYSSPPTF (SEQ ID NO: 169)	HTFNNNYIH (SEQ ID NO: 244)	GIINPSGGSTSYA (SEQ ID NO: 256)	CARQIQDYGYYYYGMDVW (SEQ ID NO: 323)

[0125] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:167;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:245和SEQ ID NO:277。

[0126] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:168;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:246和SEQ ID NO:278。

[0127] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:169;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:247和SEQ ID NO:279。

[0128] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:170;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:248和SEQ ID NO:280。

[0129] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:171;和/或包含以下三个VH

CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:281。

[0130] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:172;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:250和SEQ ID NO:282。

[0131] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:173;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:251和SEQ ID NO:283。

[0132] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:174;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:252和SEQ ID NO:284。

[0133] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:175;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:253和SEQ ID NO:285。

[0134] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:176;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:254和SEQ ID NO:286。

[0135] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:171;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:255和SEQ ID NO:287。

[0136] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:177;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:288。

[0137] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:178;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:256和SEQ ID NO:289。

[0138] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:179;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:290。

[0139] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:180;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:257和SEQ ID NO:291。

[0140] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:181;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:258和SEQ ID NO:292。

[0141] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:150、SEQ ID NO:182;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:250和SEQ ID NO:293。

[0142] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:183;和/或包含以下三个VH

CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:259和SEQ ID NO:294。

[0143] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:184;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:260和SEQ ID NO:295。

[0144] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:185;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:261和SEQ ID NO:296。

[0145] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:186;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:262和SEQ ID NO:297。

[0146] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:187;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:250和SEQ ID NO:298。

[0147] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:188;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:263和SEQ ID NO:299。

[0148] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:189;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:264和SEQ ID NO:300。

[0149] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:190;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:301。

[0150] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:186;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:265和SEQ ID NO:302。

[0151] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:191;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:266和SEQ ID NO:303。

[0152] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:192;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:230、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:304。

[0153] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:193;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:267和SEQ ID NO:305。

[0154] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:194;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:268和SEQ ID NO:306。

[0155] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:195;和/或包含以下三个VH

CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:269和SEQ ID NO:307。

[0156] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:196;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:234、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:308。

[0157] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:158、SEQ ID NO:197;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:270和SEQ ID NO:309。

[0158] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:198;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:271和SEQ ID NO:310。

[0159] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:199;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:272和SEQ ID NO:311。

[0160] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:200;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:237、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:312。

[0161] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:201;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:238、SEQ ID NO:264和SEQ ID NO:313。

[0162] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:202;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:273和SEQ ID NO:314。

[0163] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:203;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:250和SEQ ID NO:315。

[0164] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:191;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:241、SEQ ID NO:274和SEQ ID NO:316。

[0165] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:204;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:242、SEQ ID NO:275和SEQ ID NO:317。

[0166] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:189;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:318。

[0167] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:205;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:276和SEQ ID NO:319。

[0168] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:206;和/或包含以下三个VH

CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:267和SEQ ID NO:320。

[0169] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:207;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:249和SEQ ID NO:321。

[0170] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:208;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:269和SEQ ID NO:322。

[0171] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体包含以下三个VL CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:169;和/或包含以下三个VH CDR的氨基酸序列:SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:256和SEQ ID NO:323。

[0172] ii.示例性SIRPγ抗体-可变区序列

[0173] 术语可变结构域与可变区可互换使用并且是指抗体轻链和重链中包括互补决定区和构架区(FR)的部分。

[0174] 表2提供本公开的示例性SIRPγ抗体的可变结构域的氨基酸序列。因此,在一些实施方案中,本公开的SIRPγ抗体包含可变重链,该可变重链包含选自SEQ ID NO:324-370或与该序列具有至少80%序列同一性的氨基酸序列;和/或在一些实施方案中,本公开的SIRPγ抗体包含可变轻链,该可变轻链包含选自SEQ ID NO:371-417或与该序列具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。

[0175] 在一些实施方案中,本公开的SIRPγ抗体包含表2中呈现的47个组合中的任一者的VH/VL可变链氨基酸序列组合。

[0176] 表2:SIRPγ抗体的示例性可变重链和可变轻链氨基酸序列组合

[0177]

组合编号	抗体编号	可变重链氨基酸序列	可变轻链氨基酸序列
1	抗体1、3、4、7、110	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGSNKNYADSVKGRFTISRDNPTNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREEQWLDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 324)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 371)
2	抗体2、5、6、8、111	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSINTAYMELNRLRSDDTAVFYCARERVGYCSRPSCLDDLNIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 325)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLETGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDSYYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 372)
3	抗体9、54、83、98	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSDYYMHWVRQAPGQGLEWMGWMSPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARQREEYGHYYYGMDVWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 326)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSLGSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYYSSPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 373)

[0178]

组合编号	抗体编号	可变重链氨基酸序列	可变轻链氨基酸序列
4	抗体 10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSNYDISWVRQAPGQGLEWMGMIDPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARPYSSGWYYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 327)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIHNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYNTPPTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 374)
5	抗体 11	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKGAVAGTYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 328)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 375)
6	抗体 12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFGSYGINWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGIDYGGNSGYDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 329)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIRNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYNGPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 376)
7	抗体 13、55	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNSDMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNWNYPLDYYYMDVWGKGTTVTVSS (SEQ ID NO: 330)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYAASSLQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 377)
8	抗体 14、56	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGWVDPNNGDTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDNWGSLDVWGKGTTVTVSS (SEQ ID NO: 331)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYAASTLQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTLYSFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 378)
9	抗体 15	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISPYNGNTNYAQKLQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREAYGDYGDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 332)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVGDRSAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQADTFPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 379)
10	抗体 16、57、84、99	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNAGFAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPVYSYGPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 333)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISTYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHSAPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 380)

[0179]

组合编号	抗体编号	可变重链氨基酸序列	可变轻链氨基酸序列
11	抗体 17	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNYVHWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNTAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLGDVAVAASFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 334)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 381)
12	抗体 18	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGSGYDAGVFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 335)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGNDLAWYQQKPGKAPKLLIYDAKDLHPGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSFPRTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 382)
13	抗体 19、58	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDSGWYAPGYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 336)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESISHWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 383)
14	抗体 20、59、85、100	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARESYAYCSSTSCYDAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 337)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASIRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYLSPPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 384)
15	抗体 21、60、86、101	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLGSYWMHWVRQAPGKGLEWVSLISWDGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPWVGYSGYDLNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 338)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRRALAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPPTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 385)
16	抗体 22、61、87	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHDINWVRQAPGQGLEWMGISNPSGGSTYYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSRRYWNGAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 339)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSSRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 386)
17	抗体 23、62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSNYDINWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAAEAYGDYSLDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 340)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQGISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 387)

[0180]

组合编号	抗体编号	可变重链氨基酸序列	可变轻链氨基酸序列
18	抗体 24、63	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGPIGYGMDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 341)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHHSYPFTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 388)
19	抗体 25	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVGSWYMSWVRQAPGKGLEWVAHVSDDGSNEFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPGYCSSTSCYRYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 342)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQSIGTYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLPTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNYNSALFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 389)
20	抗体 26、64	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLGSAYFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 343)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVDTWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 390)
21	抗体 27、65、88、102	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHDINWVRQAPGQGLEWMGWMNANNGNAGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKDLSPSSSWSTYYYYYGMDVWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 344)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNLLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 391)
22	抗体 28	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNIHWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCALDGGQLGVAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 345)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLDAGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 392)
23	抗体 29、66、89、103	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGIINPSSSSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAGYYDSSGYYYSPYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 346)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSISGSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYGSFPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 393)
24	抗体 30、67	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNFDINWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGHTNYAQNLQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAQEAAAGYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 347)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 394)

[0181]

组合编号	抗体编号	可变重链氨基酸序列	可变轻链氨基酸序列
25	抗体 31	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFRSYAISWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARESVLKGGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 348)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLFHSSTNANNLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYITPLTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 395)
26	抗体 32、68	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMYWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKDRRRGVGLAAAGTSAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 349)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 396)
27	抗体 33、69、90、104	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSDNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGVGYGYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 350)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAGQSIGDYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 397)
28	抗体 34、70、91	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARASMYSSSGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 351)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLASTRAPGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGSHWPPSFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 398)
29	抗体 35、71	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWMGTINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARETSRWLRDYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 352)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYDASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 399)
30	抗体 36、72	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDNYLHWVRQAPGQGLEWMGIIETSGGSTDYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSFGGYSYDDAFDIWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 353)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSSPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 400)
31	抗体 37	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLNNYDINWVRQAPGQGLEWMGWISGYNGNTNYAQKLQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGSSWEENDQWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 354)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTHSFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 401)

[0182]

组合编号	抗体编号	可变重链氨基酸序列	可变轻链氨基酸序列
32	抗体 38、73、92、105	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYDINWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDLTLYCSSTSCLDAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 355)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPPTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 402)
33	抗体 39、74	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSNYGFSWVRQAPGQGLEWMGWMSPSSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARERSGSYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 356)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYGSLPFTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 403)
34	抗体 40	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWVGRIHPRDGSTDYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVSLRFLEDYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 357)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYTTPPTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 404)
35	抗体 41、75	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGSTASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGVGDDTLTDWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 358)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYAASSLQSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 405)
36	抗体 42	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYHMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRVVRGVIKGWFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 359)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYTSNDRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSSPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 406
37	抗体 43	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGHTNYAQNLQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDSSWYFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 360)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSFSTPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 407)
38	抗体 44、76、93	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSKIAVSWVRQAPGQGLEWMGLINPNSGGTDYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAKDFRGGDYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 361)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNTYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 408)

[0183]

组合编号	抗体编号	可变重链氨基酸序列	可变轻链氨基酸序列
39	抗体 45、77、94、106	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYDYIWGSYRYSWFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 362)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 409)
40	抗体 46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGWMDPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARESSYYYDSSGYYPGWYFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 363)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPWTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 410)
41	抗体 47、78	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYGISWVRQAPGQGLEWMGWMDPNSGSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGRGNSYYYYYMDVWGKGTTVTVSS (SEQ ID NO: 364)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQRIGSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 411)
42	抗体 48、79、95、107	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQMYSSYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 365)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESITNWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYGTPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 412)
43	抗体 49	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGVINPSGGSTSYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARESRGYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 366)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 413)
44	抗体 50	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGTINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCVKGNGYYDLWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 367)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDTSNLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDSFPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 414)
45	抗体 51、80、96、108	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYDINWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKLQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARERVGYCSSTSCLHPLDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 368)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYSASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDVPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 415)

[0184]

组合编号	抗体编号	可变重链氨基酸序列	可变轻链氨基酸序列
46	抗体 52、81	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGWISGYNGNTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSFDWLLLLDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 369)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDATTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDSYPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 416)
47	抗体 53、82、97、109	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHTFNNNYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARQIQDYGYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 370)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSKYLAWYQQKPGQAPRLLIYAISARAAGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYYSSPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 417)

[0185] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:324的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:371的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0186] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:325的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:372的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0187] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:373的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0188] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/

或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:374的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0189] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:328的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:375的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0190] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:329的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:376的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0191] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:330的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:377的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0192] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:331的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:378的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0193] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:332的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、

90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:379的氨基酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0194] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:333的氨基酸序列或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:380的氨基酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0195] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:381的氨基酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0196] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:382的氨基酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0197] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0198] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、

75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:384的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0199] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:385的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0200] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:386的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0201] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:340的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:387的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0202] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:341的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:388的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0203] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域

(VH)包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:389的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0204] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:390的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0205] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:344的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:391的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0206] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:345的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:392的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0207] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:393的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0208] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:394的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0209] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:348的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:395的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0210] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:349的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:396的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0211] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:350的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:397的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0212] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:351的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:398的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或

99%序列同一性的氨基酸序列。

[0213] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:352的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:399的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0214] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:353的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:400的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0215] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:354的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:401的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0216] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:355的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:402的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0217] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:356的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:403的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、

84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0218] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:357的氨基酸序列或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:404的氨基酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0219] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:358的氨基酸序列或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:405的氨基酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0220] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:359的氨基酸序列或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:406的氨基酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0221] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:360的氨基酸序列或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:407的氨基酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0222] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:361的氨基酸序列或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:408的氨基酸序列,或与该序列具有

至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0223] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:362的氨基酸序列或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:409的氨基酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0224] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:363的氨基酸序列或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:410的氨基酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0225] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:364的氨基酸序列或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:411的氨基酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0226] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:365的氨基酸序列或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:412的氨基酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0227] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:366的氨基酸序列或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列;和/

或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:413的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0228] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:367的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:414的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0229] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:368的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:415的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0230] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:369的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:416的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0231] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域(VH)包含SEQ ID NO:370的氨基酸序列或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或其中该抗体的轻链可变结构域(VL)包含SEQ ID NO:417的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0232] 借助于说明,参看表1和表2,提供独特抗体序列(表1中的CDR序列;表2中的VH/VL序列)的47种组合。举例来说,抗体1、3、4、7和110共有相同的CDR序列组合并且还共有相同的VH/VL序列组合,但具有不同的Fc区。同样,应注意,抗体2、5、6、8和111共有相同的CDR序

列组合并且还共有相同的VH/VL序列组合,但具有不同Fc区。

[0233] 抗体1和2包含大鼠IgG2b Fc。

[0234] 抗体3、5和83-97包含本公开的人类IgG1 Fc。

[0235] 抗体4、6和54-82包含本公开的人类IgG1 Fc,该人类IgG1 Fc包含使效应功能增加,由此展现对Fcγ R的增加的亲和力的某些取代。

[0236] 抗体7和8包含本公开的人类IgG4 Fc,该人类IgG4 Fc包含使Fab臂交换的动态过程减少以及效应功能的进一步降低的某些取代。

[0237] 抗体98-111包含本公开的人类IgG1 Fc,该人类IgG1 Fc包含使效应功能减少,由此引起Fc缄默化的某些取代(例如可包含LALA-PG取代)。

[0238] iii.SIRPγ抗体介导的细胞耗尽

[0239] 本文所提供的含Fc的SIRPγ抗体能够靶向并且优先耗尽表达SIRPγ的细胞。在一些实施方案中,由于表面SIRPγ表达相较于初始未经活化(未经刺激)的细胞增加,故这些抗体优先耗尽经活化(本文可互换地使用"经刺激")的细胞。

[0240] 在一些实施方案中,本文所提供的SIRPγ抗体能够诱导T细胞、B细胞或NK细胞的耗尽。在一些实施方案中,这些细胞处于活化状态。

[0241] 不受任何理论或机制束缚,设想SIRPγ抗体的含CDR抗原结合结构域赋予与表达SIRPγ的细胞的结合,并且该抗体的Fc部分诱导耗尽和Fc介导的效应功能。因此,在一些实施方案中,细胞耗尽涉及抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。在一些实施方案中,细胞耗尽涉及抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)。在一些实施方案中,细胞耗尽涉及补体依赖性细胞毒性(CDC)。在一些实施方案中,细胞耗尽涉及ADCC、ADCP和CDC中的一者、两者或全部三者。本公开的含Fc的SIRPγ抗体包括全长抗体,或连接至Fc结构域的抗体片段,例如VH-VL-Fc单链抗体。

[0242] 在一些实施方案中,T细胞亚群的耗尽存在差异,此可能是由不同T细胞亚群上特定同工型的差异表达驱动。T细胞亚群包括处于不同细胞状态的细胞,例如经刺激、经耗竭的细胞;亚群还包括表达不同标志物亚群的T细胞。因此,在一些实施方案中,本文所提供的SIRPγ抗体能够诱导表达特定SIRPγ同工型的特定T细胞亚群的优先耗尽。

[0243] B.SIRPγ抗体的产生

[0244] 本文所提供的抗体可通过使用所属领域所属领域的一般技术人员已知的任何方法制造。在一些实施方案中,这些抗体通过融合瘤制造。在一些实施方案中,这些抗体由核酸编码,并且经表达、纯化和分离。

[0245] 术语多核苷酸和核酸在本文中可互换使用,并且是指任何长度的核苷酸的聚合形式,这些核苷酸可为核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸。这些术语包括但不限于单股、双股或多股DNA或RNA、基因组DNA、cDNA、DNA-RNA杂交体或包含嘌呤和嘧啶碱基或其它天然、经化学或生物化学修饰、非天然或衍生物的核苷酸碱基的聚合物。除非特别限制或另外陈述,否则这些术语涵盖含有天然核苷酸的已知类似物并且具有类似的结合特性的核酸,并且其以类似于天然存在的核苷酸的方式代谢。

[0246] 因此,本文提供编码本文所公开的抗体中的任一者的核酸、包含编码这些抗体的核酸中的任一者的载体和包含这类载体的宿主细胞。本文还提供编码本文所公开的SIRPγ抗体的可变重链和可变轻链的示例性核酸序列。

[0247] 表3提供本公开的SIRPγ抗体的示例性核酸序列。

[0248] 表3:SIRPγ抗体的示例性可变重链和可变轻链核酸序列

[0249]

抗体编号	可变重链核酸序列	可变轻链核酸序列
抗体1、3、4、7、110	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAG GCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTT CAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCC AGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGT GGCATTTATATGGTATGATGGAAGTAATA AAAACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAATCCCACGAAC	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCAC CCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTT AGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCC CAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCC

[0250]

抗体编号	可变重链核酸序列	可变轻链核酸序列
	ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGAGCAGTGGCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 418)	TGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAATAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 465)
抗体 2、5、6、8、111	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTATCATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAACACGGCCTACATGGAGCTGAACAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTTTTACTGTGCGAGAGAGAGAGTAGGATATTGTAGTCGTCCCAGCTGCCTTGATGATCTTAATATCTGGGGCCAGGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 419)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTTGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCGTCTAGTTTAGAAACTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCCACTTATTACTGCCAACAGTATGATAGTTACTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 466)
抗体 9、54、83、98	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACAGCTTCTCTGACTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATGTCCCCTAATAGTGGTAACACAGGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCTAGACAACGCGAGGAATACGGCCACTACTACTACGGGATGGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 420)	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTCTGGGGCAGCACTTATTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATTATAGCTCCCCTCCCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 467)
抗体 10	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGAGGGACCTTCTCTAACTACGACATCTCGTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATGATCGATCCTAGTGGTGGCAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACT	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTCACAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACATATTACTGTCAACAGAGTTATAATACCCCTCCCACCTTC

[0251]

抗体编号	可变重链核酸序列	可变轻链核酸序列
	GTGCTAGACCTTATTCAAGCGGGTGGTAC TACTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCCT GGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 421)	GGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 468)
抗体 11	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTT CACCAGTTATGATATCAACTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGAACCCCAACAGTGGTAAC ACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCA GAGTCACCATGACCAGGGACACCTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCT GAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAAAGGCGCTGTGGCCGGAACTTA CTACTATTACGGAATGGACGTGTGGGGCC AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:422)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGCGCGAGTCAGACCATTA ATAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA CGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGG ACAGATTTTACTCTGACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACATATTACTGT CAACAGGCTAATAGTTTCCCTCTCACTTTC GGCCAGGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 469)
抗体 12	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAG GTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTGGCACCTTT GGCAGCTATGGTATCAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCGCCTACAATGGTAACAC AAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCCGGGACACATCCACGAG CACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAAGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGATGGAATCGATTACGGCGGGA ACTCTGGATATGACTACTGGGGCCAAGGG ACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 423)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTA GGAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAGGAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGT CAACAGAGTTACAACGGGCCTTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 470)
抗体 13、55	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGGGGAG GCTTGGTACAGCCTGGAGGGTCCCTGAGA CTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTC AGTAACAGTGACATGAACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTT TCATACATTAGTAGTAGTGGTAATACTATA TACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATT CACCATCTCCAGAGACAACTCAAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCTGTTTATTACTGTGC GAGAAGCAACTGGAATTACCCTCTTGACT ACTACTACATGGACGTCTGGGGCAAAGG	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTC CATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCT GCACTCTAACGGGTACAACTATTTGGATT GGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCA CAGCTCCTGATCTATGCAGCGTCTAGTCTG CAGTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGG CAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGA AAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGT TGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGGACCC ACTGGCCTCCAACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 471)

[0252]

抗体编号	可变重链核酸序列	可变轻链核酸序列
	GACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 424)	
抗体 14、56	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGATGGGTAGATCCCAATAACGGTGACACAGGATACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCTAGAGATAACTGGGGCTCCCTGGATGTCTGGGGCAAAGGGACAACCGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 425)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATTCGAATGGGTACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATGCAGCTTCTACCCTCCAGTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTCTACAAACTTTATACAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 472)
抗体 15	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACTCCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCCCGTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGAGACACATCCACGAGCACAGTTTACATGGAGCTGTCCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGCTTACGGCGACTACGGCGACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 426)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCTCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTGGGCGATAGAAGTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGACGCATCCAACTTGGAGACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTGATACTTTCCCTTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 473)
抗体 16、57、84、99	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCAAACAGTGGTAACGCCGGGTTTGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCTAGAGGACCCGTCTATTCCTACGGTCCGTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 427)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCACTTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCACATTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTCACAGTGCACCTATCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 474)
抗体 17	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC

[0253]

抗体编号	可变重链核酸序列	可变轻链核酸序列
	AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CACCAGGAATTATGTCCACTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGACGGATCAACCCCAATAGTGGTGGG ACAAACACCGCACAGAAGTTCCAGGGCA GAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCT GAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCTAGACTGGGCGACGTGGCCGTCGCT GCGTCCTTTGACTACTGGGGCCAAGGGAC CCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 428)	CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTA GCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGACGCATCCAGTTTGGAGAGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGT CAACAGGCAAACAGTTTCCCTTTAACTTTC GGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA (SEQ ID NO: 475)
抗体 18	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGAACCCAAATAGTGGTAAT ACAGGTTACGCACAGAAGTTCCAGGGCA GAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCT GAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCTAGAGGATCTGGCTACGATGCTGGG GTGTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCCT GGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 429)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCT CTTTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTG GAAATGACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGACGCAAAGGATTTGCACCCCGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGT CAACAGAGCTACAGTTTCCCTAGGACCTTC GGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 476)
抗体 19、58	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CACCGCATACTATATGCACTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGCAGCA CAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGA GCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTG TGCTAGAGATAGCGGGTGGTACGCACCC GGATACTATTATGGGATGGATGTCTGGGG CCAAGGGACAACAGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 430)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTGAGAGCATTA GCCATTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGGTGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGT CAACAGAGTTACACCCCTCCCCTCACTTTC GGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 477)
抗体 20、59、85、100	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTT	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTC CCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTCTC

[0254]

抗体编号	可变重链核酸序列	可变轻链核酸序列
	CACCAGTTATGATATCAACTGGGTGCGAC AGGCCCCAGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGAACCCCAACAGTGGTAAC ACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCA GAGTCACCATGACCAGGGACACCTCCACA AGCACAGTTTACATGGAGCTGAGCAGCCT GAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGAGAGTCATACGCATATTGCTCA AGTACATCCTGTTATGATGCTTTTGATATC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTC TTCA (SEQ ID NO: 431)	CTCTACAGCTCTAATAACAAGAACTACTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCC TCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTAT CCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGA TGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATCT CAGTCCTCCACTCACTTTCGGCCAGGGGA CCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 478)
抗体 21、60、86、101	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAG GCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGA CTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTG GGGAGCTATTGGATGCATTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC TCATTAATTAGTTGGGATGGTGGCTCTAC ATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGT TCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG AGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTG CGAAAGGCCCATGGGTCGGTTACTCAGGC TACGATCTGAATTACTACTACTACGGCATG GACGTTTGGGGCCAAGGGACCACAGTCA CCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 432)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTA GACGAGCATTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACAATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGT CTACAGCATAATAGTTACCCTCCCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 479)
抗体 22、61、87	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CACCAGCCACGACATTAATTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGAATATCAAACCCTAGTGGAGGTAGC ACATACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGA GCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTG TGCTTCATCCCGACGGTACTGGAATGGCG CCTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCCTG GTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 433)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTC CATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCT CCACAGTAATGGATACAACTATTTGGATT GGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCA CAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAGTCGG GCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGG CAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGA AAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGT TGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACA AACTCCTACCTTCGGCCAAGGGACACGAC TGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 480)
抗体 23、62	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAG GTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTGGGACCTT TAGTAACTATGATATCAATTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCAGGCAAGTCAGGGTATTA GCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA

[0255]

抗体编号	可变重链核酸序列	可变轻链核酸序列
	GGGATGGATCAGCGCGTACAATGGTAAC ACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCCGGGACACATCCACGA GCACAGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAAGACACGGCCGTGTATTACTG TGCGGCAGAAGCCTACGGAGATTACTCAC TGGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTC ACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 434)	TGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGT CAACAGAGTTACAGTACCCCTATCACCTTC GGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 481)
抗体 24、63	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CACCGGATACTATATGCACTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGCAGCA CAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAG CACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCTAGAGGCCCGATTGGCTACGGTATGGA CGTGTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACC GTCTCCTCA (SEQ ID NO: 435)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTG GCAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTTCTGATCTA TGCTGCATCCAACTTGGAAACGGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACAATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGT CTACAGCATCATAGTTACCCTTTTACTTTTG GCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 482)
抗体 25	GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGGGGAG GCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGA CTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTC GGCAGCTGGTACATGAGCTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC GCTCATGTCTCGGACGACGGTAGCAATGA ATTTTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGAT TCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAG AGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG CGAGAAGCCCCGGCTATTGTAGCTCCACC AGCTGTTACCGATACTATGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCACAGTCACCGTCT CCTCA (SEQ ID NO: 436)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGACCAGTCAGAGCATTG GCACCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGACGCATCCAATTTGCCGACTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGT CAAAACTATAACAGTGCTCTGTTCGGCCCT GGGACCAAAGTGGATATCAAA (SEQ ID NO: 483)
抗体 26、64	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGACGTATCAACCCGAATAGTGGTGGA ACAAAGTACGCACAGAAGTTCCAGGGCA GAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCT CTCTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGTCTGTGG ATACCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGAAGCATCCACATTGGAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGCCTG

[0256]

抗体编号	可变重链核酸序列	可变轻链核酸序列
	AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCT GAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCTAGACTAGGCTCTGCCTACTTCGATC TCTGGGGCCGTGGCACCCTGGTCACTGTC TCCTCA (SEQ ID NO: 437)	CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGT CAACAGGCTAACAGTTTCCCTATCACCTTC GGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 484)
抗体 27、65、88、102	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTT CACCAGTCATGATATCAACTGGGTGCGAC AGGCCCCAGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGAACGCTAACAACGGTAAC GCTGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCAGGGATACCTCCACCA GCACAGTTTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTG TGCGAAGGACTTGTCTCCATCTTCTTCCTG GTCCACCTACTATTACTATTACGGGATGGA TGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACC GTCTCTTCA (SEQ ID NO: 438)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTA GCAATCTCTTAGCGTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGT CAACAGAGTTACAGTACCCCTTACACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 485)
抗体 28	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAG GTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTT ACCAGCTATAATATCCACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCGCCTACAATGGTAACAC AAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGAGACACATCCACGAG CACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGCTGGATGGAGGGCAGCTAGGCGTGG CTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATG GTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 439)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCT CTTTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAATTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGATGCATCCAATTTGGACGCCGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGT CAACAGGCTAACAGTTTACCTCTCACTTTC GGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 486)
抗体 29、66、89、103	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTTTCCTGCAAGGCATCTGGAGGAACCT TCAGCAGCTACGCTATCAGCTGGGTGCGA CAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGAATAATCAACCCTAGTTCCAGCAGC ACAGGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCA GAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCT GAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCTAGAGCCGGTTACTACGACTCTTCG	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCAC CCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTATA TCTGGGAGCTATTTAGCCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCA TCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGT ATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTC TGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCA GCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATT ACTGTCAGCAGTATGGGAGCTTTCCTTTCA CTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATC

[0257]

抗体编号	可变重链核酸序列	可变轻链核酸序列
	GGCTATTACTATTCCCCTTACTATGGCATG GACGTGTGGGGCCAAGGGACCACAGTCA CCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 440)	AAA (SEQ ID NO: 487)
抗体 30、67	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAG GTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTT ACCAACTTCGACATCAATTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCGCCTACAATGGTCATAC AAACTATGCACAGAACCTCCAGGGCAGAG TCACCATGACCAGGGACACATCCACGAGC ACAGTGTACATGGAGCTGTCTAGCCTGAG ATCTGAAGACACGGCCGTGTATTACTGTG CGCAGGAAGCCGCGGCTGGGTACTTTGAC TACTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGT CTCCTCA (SEQ ID NO: 441)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTC GTAATGATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGACGCATCCAATTTGGAGACGGGGGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGT CAACAGAGTTACGGTACCCCTTACACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 488)
抗体 31	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGAACCT TCCGCAGTTATGCCATCAGCTGGGTGCGA CAGGCCCCAGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGATGGATGAACCCTAACAGTGGTAAC ACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCA GAGTCACCATGACCAGGGATACCTCCACA AGCACAGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCT GAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGAGAGAGCGTGCTCAAAGGAGG TATGGATGTCTGGGGCCAAGGGACAACG GTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 442)	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTC CCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCA CCATCAACTGCCGGTCCAGCCAGAGTCTC TTTCACAGCAGCACCAACGCCAACAACTT AGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAG CCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCT ACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATT CAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAA GATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATAT TATATTACTCCTCTGACCTTCGGCCAAGGG ACACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 489)
抗体 32、68	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CACCAGCTACTATATGTATTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATCAACCCAAATAGTGGTAACA CAGGATACGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGA GCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTG TGCTAAGGATAGGCGCCGTGGAGTGGGC CTAGCCGCTGCCGGCACCAGCGCTTTTGA TATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCG TCTCTTCA (SEQ ID NO: 443)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTA GCAACTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGT CAACAGAGTTACAGTACCCCTTACACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 490)

[0258]

抗体编号	可变重链核酸序列	可变轻链核酸序列
抗体 33、69、90 104	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGAACCCTAACTCTGACAACA CAGGTTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGA GCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTG TGCTAGAGTGGGGGTCGGTTATGGCTACT ACTACTACGGAATGGACGTGTGGGGCCA AGGGACCACCGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 444)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAGGTCAGAGCATTG GCGACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGT CAACAGAGTTACAGTACCCCTTGGACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 491)
抗体 34、70、91	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CTCAAATTACTATATGCACTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGAACCCCAATAGTGGTAAC ACAGGGTACGCACAGAAGTTCCAGGGCA GAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCT GAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCTAGAGCCTCAATGTACTCTTCAAGT GGGTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCCT GGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 445)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTC CATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCT GCACAGCAATGGGTACAACTATTTGGATT GGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCA CAGCTCCTGATCTATTTGGCGTCTACTCGG GCCCCTGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGG CAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGA AAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGT TGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGATCCC ATTGGCCTCCTAGTTTTGGCCAGGGGACC CGGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 492)
抗体 35、71	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CACCAGCTACTATATCCACTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGAACGATCAACCCTAGTGGTGGCAGC ACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCA GAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCT GAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCTAGAGAGACTAGCCGGTGGCTCAG AGATTATTATTACGGAATGGATGTCTGGG GCCAAGGGACAACTGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 446)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTC CATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCT ACACTCTAATGGTTACAACTATTTGGATTG GTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCAC AGCTCCTGATCTATGACGCCTCTAGCCTGG AGTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGC AGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAA AATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTT GGGGTTTATTACTGCATGCAAGGGACTCA CTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCA AGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 493)
抗体 36、72	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC

[0259]

抗体编号	可变重链核酸序列	可变轻链核酸序列
	GGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCGACAATTATCTACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCGAGACGAGTGGTGGCAGCACAGACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCTAGAAGCTTTGGTGGATATTCGTATGACGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAACGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 447)	CATCACTTGCCAGGCAAGTCAGGGTATTAGCAATTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAGCCCTTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 494)
抗体 37	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCCTCAATAATTATGATATCAATTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGGCTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCCGCGACACATCCACGAGCACAGTGTACATGGAGCTGTCGAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGTGGGCTCCTCTTGGGAAGAAAACGACCAGTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 448)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCTCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGTCCATTAGCCGGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGGAGAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGACACACAGTTTCCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 495)
抗体 38、73、92、105	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCTCGAGTTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCCCAGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATGAACCCCAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACCTCCACAAGCACAGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCTCACGCTGTATTGTAGCAGTACCAGCTGTCTTGACGCCTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 449)	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCCGATCCAGCCAGAGTGTTTTGTACTCATCAAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTACTCCTCCAACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 496)
抗体 39、74	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGAACCTTCTCTAATTATGGTTTTAGCTGGGTGCGAC	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTATTTAGCCTGGTACCAGCAGAA

[0260]

抗体编号	可变重链核酸序列	可变轻链核酸序列
	AGGCCCCAGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGTCACCTTCTAGTGGTAACA CAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCAGGGATACCTCCACAA GCACAGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTG TGCGAGAGAACGCTCCGGTTCCTACTTTG ACTACTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACC GTCTCCTCA (SEQ ID NO: 450)	ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TGGTACCTCCACCAGGGCCACTGGTATCC CAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACT GTCAGCAGTATGGCTCGCTACCTTTCACCT TCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAA A (SEQ ID NO: 497)
抗体 40	CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAG GTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTT CAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGGT GGGAAGGATCCATCCACGCGACGGTAGC ACAGACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCA GAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACG AGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCT GAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGAGTTTCCCTGCGCTTCCTAGAG GACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAG GGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 451)	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTC CCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTT TTGTACAGTTCAAATAACAAGAACTACTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCC TCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTAC CCGGGCATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGA TGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTA TACTACTCCTCCAACCTTCGGCCAAGGGAC ACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 498)
抗体 41、75	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCT TCAGCAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGA CAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGAGGGATCATTCCCATCTTTGGTTCG ACAGCAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGG GCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCA GCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTAT TACTGTGCGAGAGGTGTCGGAGACGACA CCCTGACTGATTGGGGCCAAGGGACCCTG GTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 452)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTC CATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCT GCATTCAAACGGGTACAACTATTTGGATT GGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCA CAGCTCCTGATCTATGCTGCTTCTAGCCTG CAGTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGG CAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGA AAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGT TGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACA AACTCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCA AGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 499)
抗体 42	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CACCAGCTACCACATGCACTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGAACCCGAACAGTGGTAAC ACAGGGTACGCACAGAAGTTCCAGGGCA	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTC CCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTCTT CTGTATACTTCCAACGATCGCAACTACTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCC TCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTAC CCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA

抗体编号	可变重链核酸序列	可变轻链核酸序列
	GAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACG AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCT GAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCTAGAGGTGGACGCGTAGTGAGGGG GGTGATCAAAGGGTGGTTCGACCCCTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC A (SEQ ID NO: 453)	GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGA TGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTA TAGTAGCCCTTACACGTTCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 500)
抗体 43	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAG GTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTGGAACCTTT ACCAGCTATGACATCAATTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCGCATACAATGGTCATAC AAACTATGCACAGAATCTCCAGGGCAGAG TCACCATGACCCGCGACACATCCACGAGC ACAGTGTACATGGAGCTGTCGAGCCTGAG ATCTGAAGACACGGCCGTGTATTACTGTG CGAGAGAAGACAGTTCTTGGTACTTCGAT CTCTGGGGCCGTGGCACCCTGGTCACTGT CTCCTCA (SEQ ID NO: 454)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGACGCATCCAATTTGGAGACTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGT CAACAGAGTTTCAGTACCCCTCCAACGTTC GGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 501)
[0261] 抗体 44、76、93	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCT TCAGCAAGATTGCTGTGAGCTGGGTGCGA CAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGACTTATCAACCCAAACTCCGGTGGG ACTGACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGA GCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTG TGCGAAGGACTTTAGAGGCGGGGATTATT ACTATTATGGAATGGACGTATGGGGCCAA GGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 455)	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCAC CCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTT AGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCC CAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACT GTCAGCAGTATAATACATACCCTATCACGT TCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA A (SEQ ID NO: 502)
抗体 45、77、94、106	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAG GTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTT ACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAGCGCCTACAATGGTAACAC AAACTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCCGAGACACATCCACGAG CACAGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTA GCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGT

[0262]

抗体编号	可变重链核酸序列	可变轻链核酸序列
	GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGGAACTTACTACGATTATATTTG GGGATCTTACAGGTACAGCTGGTTTGACT ACTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTC TCCTCA (SEQ ID NO: 456)	CAACAGAGTTACAGTACCCCTCTCACTTTC GGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 503)
抗体 46	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTT CTCCAGTTATGCTATCTCTTGGGTGCGACA GGCCCCCGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATGGACCCTAACAGTGGTAACAC AGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCAGGGATACCTCCACCAG CACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGAGTCGTCCTACTATTATGATAG CAGCGGCTACTATCCTGGATGGTACTTCG ATCTCTGGGGCCGTGGCACCCTGGTCACT GTCTCCTCA (SEQ ID NO: 457)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCAGGCAAGTCAGGACATTA GCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCACCTTGCAAACAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGT CAACAGAGTTACAGTACCCCTTGGACTTTC GGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA (SEQ ID NO: 504)
抗体 47、78	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTT CACCACCTATGGGATCTCCTGGGTGCGAC AGGCCCCAGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGGACCCAAACAGTGGTTCTA CAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCAGGGATACCTCCACCA GCACAGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTG TGCGAGAGGCCGGGGCAACAGCTACTAC TACTACTACATGGACGTCTGGGGCAAAGG GACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 458)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCT CTTTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGCGCATTG GTAGCTACTTAAACTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGGAGCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGT CAACAGGCTAACAGTTTCCCTTTCACTTTC GGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA (SEQ ID NO: 505)
抗体 48、79、95、107	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGAACCCCAATAGTGGTAATA CAGGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGA GCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTG	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTGAAAGCATTA CAAACTGGTTAGCTTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TAAAGCATCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGT CAACAGAGTTACGGTACCCCTTACACGTTC

[0263]

抗体编号	可变重链核酸序列	可变轻链核酸序列
	TGCTAGAGATCAGATGTATAGTTCATACG GCATGGATGTCTGGGGCCAAGGGACAAC TGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 459)	GGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 506)
抗体 49	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCT TCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGA CAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGAGTCATCAACCCTTCAGGTGGGTCC ACATCATACGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGA GCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTG TGCGAGAGAATCTAGAGGGTACTATGGG ATGGACGTGTGGGGCCAAGGGACCACTG TCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 460)	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTC CCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTT CTCTATTCGTCCAATAACAAGAACTACTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCC TCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTAC CCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGA TGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTA TAGTACTCCTTACACGTTCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 507)
抗体 50	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGAC AGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGAACCATCAACCCTAGTGGTGGCAGCA CAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGA GCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTG TGTCAAAGGTAACGGCTACTACGACCTGT GGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCC TCA (SEQ ID NO: 461)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCT CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGTCAATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGATACATCCAACTTGCAAGGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGT CAACAGTATGATAGTTTCCCTTGGACGTTC GGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 508)
抗体 51、80、96、108	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTT CACCCGATATGATATCAACTGGGTGCGAC AGGCCCCCGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGAACCCTAACAGTGGTAAC ACAGGCTATGCACAGAAGTTACAGGGCA GAGTCACCATGACCAGGGACACCTCCACA AGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCT GAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGAGAGAGCGTGTGGGGTACTGCTC GAGCACCTCGTGTCTTCATCCACTGGACTA CTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCT CCTCA (SEQ ID NO: 462)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTA GAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TAGTGCATCCAATTTACAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGC ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGT CAGCAAAGCTACGATGTCCCTCTCACTTTC GGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 509)

[0264]

抗体编号	可变重链核酸序列	可变轻链核酸序列
抗体 52、81	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGACATCAACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGGGTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACATCCACGAGCACAGTTTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTTTTGATTGGTTACTGCTACTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 463)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCAGTCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCACTACCTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATGACAGTTATCCATGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGCTCGAAATCAAA (SEQ ID NO: 510)
抗体 53、82、97、109	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGACACACCTTCAACAATAATTATATTCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGGAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACAAATACAGGATTACGGATACTACTATTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAAGGGACCACCGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 464)	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAAGTATTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGCCATCTCCGCGAGGGCCGCTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATTATTCCAGTCCTCCTACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 511)

[0265] 因此,在一些实施方案中,编码本公开的SIRPγ抗体的核酸序列包含选自SEQ ID NO:418-464或与该序列具有至少70%序列同一性的可变重链核酸序列。在一些实施方案中,编码本公开的SIRPγ抗体的核酸序列包含选自SEQ ID NO:465-511或与该序列具有至少70%序列同一性的可变轻链核酸序列。所属领域的一般技术人员应了解,由于三联体代码的冗余,多个核酸可编码同一氨基酸序列。因此,与表3中所示核酸序列不一致的核酸序列仍可编码前述部分中所示的氨基酸序列。

[0266] 在一些实施方案中,本文提供编码本文所公开的SIRPγ抗体中的任一者的核酸。在一些实施方案中,本文提供包含表3的核酸序列中的任一者或多者的核酸。在一些实施方案中,本文所公开的SIRPγ抗体的重链和轻链可变结构域由包含表3的核酸序列中的任一者或多者的核酸编码。

[0267] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:418的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:465的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0268] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:419的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:466的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0269] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:420的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:467的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0270] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:421的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:468的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0271] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:422的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:469的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0272] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:423的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:470的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或

99%序列同一性的核酸序列编码。

[0273] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:424的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:471的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0274] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:425的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:472的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0275] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:426的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:473的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0276] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:427的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:474的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0277] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:428的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:475的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、

84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码。

[0278] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:429的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:476的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码。

[0279] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:430的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:477的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码。

[0280] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:431的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:478的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码。

[0281] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:432的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:479的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码。

[0282] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:433的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:480的序列的核酸序列,或与该序列具有

至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码。

[0283] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:434的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:481的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码。

[0284] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:435的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:482的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码。

[0285] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:436的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:483的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码。

[0286] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:437的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:484的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码。

[0287] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:438的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码;

和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:485的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0288] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:439的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:486的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0289] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:440的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:487的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0290] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:441的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:488的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0291] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:442的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:489的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0292] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:443的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、

90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码；和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:490的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码。

[0293] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:444的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码；和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:491的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码。

[0294] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:445的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码；和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:492的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码。

[0295] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:446的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码；和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:493的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码。

[0296] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:447的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码；和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:494的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码。

[0297] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:448的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、

75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:495的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0298] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:449的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:496的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0299] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:450的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:497的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0300] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:451的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:498的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0301] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:452的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:499的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0302] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由

包含SEQ ID NO:453的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:500的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0303] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:454的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:501的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0304] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:455的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:502的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0305] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:456的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:503的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0306] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:457的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:504的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0307] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:458的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:505的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0308] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:459的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:506的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0309] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:460的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:507的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0310] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:461的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:508的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码。

[0311] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:462的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:509的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或

99％序列同一性的核酸序列编码。

[0312] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:463的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:510的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码。

[0313] 在一些实施方案中,本文提供一种SIRPγ抗体,其中该抗体的重链可变结构域由包含SEQ ID NO:464的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码;和/或该抗体的轻链可变结构域由包含SEQ ID NO:511的序列的核酸序列,或与该序列具有至少70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的核酸序列编码。

[0314] 本公开还提供包含本公开的任何核酸的载体。在一些实施方案中,该载体的核酸包含选自表3的核酸序列中的任一者或多者。在一些实施方案中,载体是表达载体或表达构建体。在一些实施方案中,载体是哺乳动物载体。在一些实施方案中,载体是病毒载体。

[0315] 在一些实施方案中,本文所提供的SIRPγ抗体通过在适合表达SIRPγ抗体的条件下培养细胞产生,其中该细胞包含载体。

[0316] II.SIRPγ抗体的用途

[0317] A.表达SIRPγ的细胞耗尽

[0318] 本文提供诱导Fc介导的细胞耗尽的方法,该方法包括使表达SIRPγ的细胞与本公开的含Fc的SIRPγ抗体中的任一者接触。该方法可在体外或体内进行。在一些实施方案中,细胞耗尽涉及抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)。在一些实施方案中,细胞耗尽涉及抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。在一些实施方案中,细胞耗尽涉及补体依赖性细胞毒性(CDC)。在一些实施方案中,细胞耗尽涉及ADCP、ADCC和CDC中的一者或多者。本公开的一个或多个Fc取代可进一步调节该耗尽。

[0319] 在一些实施方案中,细胞处于经刺激(经活化)状态。不受任何理论或机制束缚,本公开的SIRPγ抗体可用于优先耗尽致病性T细胞、经活化的T细胞、未活化的T细胞(或其它细胞)。在一些实施方案中,不受理论或机制束缚,此可归因于经活化的T细胞上SIRPγ的表达增加。在一些实施方案中,不受理论或机制束缚,此可归因于特定T细胞亚群上特定SIRPγ同工型(例如SEQ ID NOS:1-3及37中所阐述的同工型)的差异表达。T细胞亚群包括处于不同细胞状态的细胞,例如经刺激、经耗竭的细胞;亚群还包括表达不同标志物亚群的T细胞。

[0320] 在一些实施方案中,表达SIRPγ的细胞是表达SIRPγ的T细胞。在一些实施方案中,表达SIRPγ的T细胞处于初始状态。在一些实施方案中,表达SIRPγ的T细胞处于经活

化/经刺激状态。在一些实施方案中,表达SIRPγ的T细胞处于经耗竭状态。在一些实施方案中,表达SIRPγ的T细胞处于未分化状态。在一些实施方案中,该T细胞是细胞毒性T细胞、辅助T细胞、记忆T细胞、调节T细胞、自然杀伤T细胞、粘膜相关不变T细胞或αβ(alpha beta)T细胞或γδ(gd)T细胞。在一些实施方案中,T细胞是初始细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞、经耗竭的细胞或终末效应记忆细胞。在一些实施方案中,T细胞是CD4+ T细胞、CD8+ T细胞、CD3+ T细胞、Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞或T滤泡辅助细胞。

[0321] 在一些实施方案中,T细胞是CD3+ T细胞、CD4+ T细胞、CD8+ T细胞、CD25+ T细胞、CD69+ T细胞和/或PD1+ T细胞。在一些实施方案中,T细胞是CD4+/CD8+ T细胞。在一些实施方案中,T细胞是CD69+/CD8+ T细胞。在一些实施方案中,T细胞是CD25+/CD8+ T细胞。在一些实施方案中,T细胞是PD1+ T细胞。

[0322] 本公开的某些SIRPγ抗体也显示出与某些细胞类型的优先结合以及随后的Fc介导的耗尽。不受任何理论或机制束缚,本公开的SIRPγ抗体可用于优先消尽某些细胞类型(表达某些标志物)或处于某种状态(经刺激、经耗竭)的细胞。不受理论或机制束缚,此可归因于特定T细胞亚群上特定SIRPγ同工型(例如SEQ ID NOS:1-3及37中所阐述的同工型)的差异表达。

[0323] 与在参考细胞类型或参考细胞状态下观察到的结合相比,优先结合可为至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少15倍、至少20倍、至少25倍或甚至至少50倍。

[0324] 与在参考细胞类型或参考细胞状态下观察到的耗尽相比,Fc介导的耗尽的增加可增加至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少15倍、至少20倍、至少25倍或甚至至少50倍。

[0325] 在一些实施方案中,相较于未经刺激的T细胞,本公开的某些SIRPγ抗体展现优先结合和耗尽经活化(经刺激)的T细胞。

[0326] 在一些实施方案中,本公开的某些SIRPγ抗体展现优先结合和耗尽表达SIRPγ的CD8+ T细胞。

[0327] 在一些实施方案中,本公开的某些SIRPγ抗体展现优先结合和耗尽表达SIRPγ的CD4+ T细胞。

[0328] 在一些实施方案中,本公开的某些SIRPγ抗体展现优先结合和耗尽表达SIRPγ的CD8+/CD69+ T细胞。

[0329] 在一些实施方案中,本公开的某些SIRPγ抗体展现优先结合和耗尽表达SIRPγ的CD8+/CD25+ T细胞。

[0330] 在一些实施方案中,当与表达SIRPγ的CD4+ T细胞相比较时,本公开的某些SIRPγ抗体展现优先结合和耗尽表达SIRPγ的CD8+ T细胞。

[0331] 在一些实施方案中,当与表达SIRPγ的CD8+ T细胞相比较时,本公开的某些SIRPγ抗体展现优先结合和耗尽表达SIRPγ的CD4+ T细胞。

[0332] 在一些实施方案中,当与表达SIRPγ的CD8+/CD69-T细胞相比较时,本公开的某些SIRPγ抗体展现优先结合和耗尽表达SIRPγ的CD8+/CD69+ T细胞。

[0333] 在一些实施方案中,当与表达SIRPγ的CD8+/CD25-T细胞相比较时,本公开的某些SIRPγ抗体展现优先结合和耗尽表达SIRPγ的CD8+/CD25+ T细胞。

[0334] 在一些实施方案中,与PD1-T细胞相比较,本公开的某些SIRPγ抗体展现优先结合和耗尽表达SIRPγ的PD1+ T细胞。

[0335] 在一些实施方案中,当与未经刺激的T细胞相比较时展现与经刺激的T细胞的结合增加和其耗尽的示例性抗体包括含以下序列的抗体,参看上表1:

[0336] a.SEQ ID NO:211的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:247的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:279的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:102的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:140的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:169的CDR-L3氨基酸序列。

[0337] b.SEQ ID NO:216的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:254的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:286的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:108的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:144的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:176的CDR-L3氨基酸序列。

[0338] c.SEQ ID NO:213的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:249的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:290的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:112的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:148的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:179的CDR-L3氨基酸序列。

[0339] d.SEQ ID NO:221的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:257的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:291的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:113的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:143的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:180的CDR-L3氨基酸序列。

[0340] e.SEQ ID NO:222的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:258的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:292的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:106的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:149的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:181的CDR-L3氨基酸序列。

[0341] f.SEQ ID NO:222的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:262的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:297的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:118的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:143的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:186的CDR-L3氨基酸序列。

[0342] g.SEQ ID NO:226的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:263的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:299的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:120的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:140的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:188的CDR-L3氨基酸序列。

[0343] h.SEQ ID NO:216的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:266的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:303的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:124的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:143的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:191的CDR-L3氨基酸序列。

[0344] i.SEQ ID NO:234的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:249的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:308的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:127的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:155的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:196的CDR-L3氨基酸序列。

[0345] j.SEQ ID NO:240的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:250的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:315的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:109的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:143的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:203的CDR-L3氨基酸序列。

[0346] k.SEQ ID NO:216的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:249的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:318的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:135的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:162的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:189的CDR-L3氨基酸序列。

[0347] l.SEQ ID NO:243的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:249的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:321的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:136的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:164的

CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:207的CDR-L3氨基酸序列。

[0348] m.SEQ ID NO:244的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:256的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:323的CDR-H3氨基酸序列;SEQID NO:137的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:166的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:169的CDR-L3氨基酸序列。

[0349] 参看实施例4中的数据,当与未经刺激的T细胞相比较时,抗体83、84、85、86、88、89、90、92、94、95、96和97展现与经刺激的T细胞的增加的结合。这些抗体的CDR和VH/VL序列提供于表1和表2中。

[0350] 在一些实施方案中,当与CD4+ T细胞相比较时优先结合和耗尽CD8+ T细胞的示例性抗体包括含以下序列的抗体,参看上表1:SEQ ID NO:216的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:254的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:286的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:108的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:144的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:176的CDR-L3氨基酸序列。

[0351] 参看实施例4,当与CD4+ T细胞相比较时,抗体84优先结合至CD8+T细胞。此抗体的CDR和VH/VL序列提供于表1和表2中。

[0352] 在一些实施方案中,当与CD69-/CD8+ T细胞和CD25-/CD8+ T细胞相比较时优先结合和耗尽CD69+/CD8+ T细胞和CD25+/CD8+ T细胞的示例性抗体包括含以下序列的抗体,参看上表1:SEQ ID NO:216的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:254的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:286的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:108的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:144的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:176的CDR-L3氨基酸序列。

[0353] 参看实施例4中的数据,当与CD69-/CD8+ T细胞和CD25-/CD8+ T细胞相比较时,抗体84优先结合至CD69+/CD8+ T细胞和CD25+/CD8+ T细胞。此抗体的CDR和VH/VL序列提供于表1和表2中。

[0354] 在一些实施方案中,当与PD1-T细胞相比较时优先结合和耗尽PD1+ T细胞的示例性抗体包括含以下序列的抗体,参看上表1:

[0355] a.SEQ ID NO:213的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:249的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:290的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:112的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:148的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:179的CDR-L3氨基酸序列;

[0356] b.SEQ ID NO:222的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:262的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:297的CDR-H3氨基酸序列;SEQID NO:118的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:143的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:186的CDR-L3氨基酸序列;

[0357] c.SEQ ID NO:216的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:249的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:318的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:135的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:162的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:189的CDR-L3氨基酸序列;

[0358] d.SEQ ID NO:244的CDR-H1氨基酸序列;SEQ ID NO:256的CDR-H2氨基酸序列;SEQ ID NO:323的CDR-H3氨基酸序列;SEQ ID NO:137的CDR-L1氨基酸序列;SEQ ID NO:166的CDR-L2氨基酸序列;和SEQ ID NO:169的CDR-L3氨基酸序列。

[0359] 参看实施例4中的数据,当与PD1-/T细胞相比较时,抗体85、89、95和97优先结合至PD1+ T细胞。这些抗体的CDR和VH/VL序列提供于表1和表2中。

[0360] 在一些实施方案中,表达SIRPγ的细胞是表达SIRPγ的B细胞。在一些实施方案

中,表达SIRPγ的B细胞可处于活化状态并且可选择性耗尽。

[0361] 在一些实施方案中,表达SIRPγ的细胞是NK细胞。在一些实施方案中,表达SIRPγ的NK细胞可处于活化状态并且可选择性耗尽。

[0362] 在一些实施方案中,表达SIRPγ的细胞与本公开的含Fc的SIRPγ抗体接触通过ADCC引起表达SIRPγ的细胞的耗尽。在一些实施方案中,SIRPγ抗体使ADCC增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。该方法可在体外或体内进行。表达SIRPγ的细胞可处于活化状态。表达SIRPγ的细胞可为T细胞、B细胞或NK细胞,如上文所描述。

[0363] 在一些实施方案中,表达SIRPγ的细胞与本公开的含Fc的SIRPγ抗体接触通过ADCP引起表达SIRPγ的细胞的耗尽。在一些实施方案中,SIRPγ抗体使ADCP增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。该方法可在体外或体内进行。表达SIRPγ的细胞可处于活化状态。表达SIRPγ的细胞可为T细胞、B细胞或NK细胞,如上文所描述。

[0364] 在一些实施方案中,表达SIRPγ的细胞与本公开的含Fc的SIRPγ抗体接触通过CDC引起表达SIRPγ的细胞的耗尽。在一些实施方案中,SIRPγ抗体使CDC增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。该方法可在体外或体内进行。表达SIRPγ的细胞可处于活化状态。表达SIRPγ的细胞可为T细胞、B细胞或NK细胞,如上文所描述。

[0365] 在一些实施方案中,表达SIRPγ的细胞与本公开的含Fc的SIRPγ抗体接触通过ADCC和ADCP引起表达SIRPγ的细胞的耗尽。在一些实施方案中,SIRPγ抗体使ADCC和ADCP中的各者增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。该方法可在体外或体内进行。表达SIRPγ的细胞可处于活化状态。表达SIRPγ的细胞可为T细胞、B细胞或NK细胞,如上文所描述。

[0366] 在一些实施方案中,表达SIRPγ的细胞与本公开的含Fc的SIRPγ抗体接触通过ADCC和CDC引起表达SIRPγ的细胞的耗尽。在一些实施方案中,SIRPγ抗体使ADCC和CDC中的各者增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。该方法可在体外或体内进行。表达SIRPγ的细胞可处于活化状态。表达SIRPγ的细胞可为T细胞、B细胞或NK细胞,如上文所描述。

[0367] 在一些实施方案中,表达SIRPγ的细胞与本公开的含Fc的SIRPγ抗体接触通过ADCP和CDC引起表达SIRPγ的细胞的耗尽。在一些实施方案中,SIRPγ抗体使ADCP和CDC中的各者增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。该方法可在体外或体内进行。表达SIRPγ的细胞可处于活化状态。表达SIRPγ的细胞可为T细胞、B细胞或NK细胞,如上文所描述。

[0368] 在一些实施方案中,表达SIRPγ的细胞与本公开的含Fc的SIRPγ抗体接触通过ADCC、ADCP和CDC引起表达SIRPγ的细胞的耗尽。在一些实施方案中,SIRPγ抗体使ADCC、ADCP和CDC中的各者增加至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。该方法可在体外或体内进行。表达SIRPγ的细胞可处于活化状态。表达SIRPγ的细胞可为T细胞、B细胞或NK细胞,如上文所描述。

[0369] B.治疗性SIRPγ抗体

[0370] 如前述部分中所论述,本文提供识别和结合SIRPγ的抗体。在一些实施方案中,抗体不会破坏CD47与SIRPγ的结合。在一些实施方案中,该抗体显示与经活化的表达SIRPγ的细胞的增加的结合。本文所公开的抗体可用于受试者的治疗剂中。

[0371] 因此,本文提供治疗对其有需要的受试者的疾病或病症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的本公开的SIRPγ抗体或其医药组合物。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物受试者。在一些实施方案中,哺乳动物受试者是人类受试者。在一些实施方案中,哺乳动物受试者是非人类灵长类动物,例如食蟹猕猴。在一些实施方案中,哺乳动物受试者是模型生物体,例如小鼠,而治疗作用经模型化。示例性模型包括小鼠GvHD模型。

[0372] 在一些实施方案中,本文所提供的含Fc的SIRPγ抗体可用于耗尽受试者体内表达SIRPγ的细胞的群体以治疗疾病或病症。在一些实施方案中,该疾病或病症与表达SIRPγ的细胞的过度活化、过度增生、异常增生、功能障碍和/或失调相关。在一些实施方案中,表达SIRPγ的细胞是T细胞、B细胞或NK细胞。

[0373] 在一些实施方案中,表达SIRPγ的细胞处于活化状态。不受任何理论或机制束缚,本公开的SIRPγ抗体可用于优先耗尽致病性、经活化的T细胞(或其它细胞),避开初始T细胞(或其它细胞),由此允许维持免疫监测。

[0374] 在一些实施方案中,表达SIRPγ的细胞表达SIRPγ的一种或多种同工型。在一些实施方案中,治疗有效量的抗体或医药组合物足以例如通过ADCC、ADCP和/或CDC耗尽受试者体内表达SIRPγ的细胞的群体。在一些实施方案中,表达SIRPγ的细胞是组织常驻细胞。在其它实施方案中,表达SIRPγ的细胞是循环细胞。在一些实施方案中,细胞耗尽是抗体剂量依赖性的。

[0375] 在一些实施方案中,本文所提供的含Fc的SIRPγ抗体可用于治疗自身免疫、炎性或肿瘤疾病或病症。在一些实施方案中,本文所提供的含Fc的SIRPγ抗体可用于治疗选自以下的疾病或病症:急性和慢性嗜酸性粒细胞性肺炎、急性播散性脑脊髓炎、急性播散性脑脊髓炎、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、艾迪森氏病(Addison's disease)、成年发病型斯蒂尔氏病(Adult-onset Still's disease,AOSD)、再生障碍性贫血、共济失调毛细血管扩张、异位性皮肤炎、自身免疫肝炎、自身免疫淋巴增生综合征、中轴型脊柱关节炎(AxSpA)、鸟枪弹样视网膜脉络膜病变、卡斯尔曼氏病(Castleman disease)、乳糜泻、薛迪克-东氏综合征(Chediak-Higashi syndrome)、冠状动脉疾病/外周动脉疾病、克罗恩氏病(Crohn's Disease)、阵发性血管性水肿伴嗜酸性粒细胞增多/格莱希氏综合征(Gleich syndrome)、巨细胞-淋巴细胞动脉炎、HSCT后移植失败、移植物抗宿主病(GvHD)、格雷夫氏病(Graves'disease)、肝脾淋巴瘤、甲状腺机能减退症、特发性间质性肺炎、IgA肾病变、包涵体肌炎(IBM)、炎性肠病(IBD)、大颗粒淋巴细胞性白血病、淋巴细胞变异性嗜酸

性粒细胞过多、多发性硬化、骨髓增生异常综合征(MDS)、心肌炎、视神经脊髓炎谱系障碍、副肿瘤综合征、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、罗斯苗逊氏脑炎(Rasmussen's Encephalitis)、类风湿性关节炎(RA)、肉样瘤病、施密特氏综合征(Schmidt syndrome)/II型自身免疫多内分泌综合征、僵人综合征、苏萨克氏综合征(Susac syndrome)、交感神经性眼炎、全身型幼年特发性关节炎(sJIA)、全身性红斑狼疮(SLE)、T淋巴细胞介导的实体器官移植排斥反应、T细胞前淋巴细胞性白血病(TPLL)、1型糖尿病、早发型1型糖尿病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风、X连锁高IgM综合征和X连锁淋巴增生性疾病。

[0376] 在一些实施方案中,由于注意到本公开的某些SIRPγ抗体显示优先亚型结合,故本文所提供的含Fc的SIRPγ抗体可用于治疗疾病或病症,其中该疾病或病症是由CD8+ T细胞驱动(例如IBM和早发型1型糖尿病)。

[0377] 在一些实施方案中,由于注意到本公开的某些SIRPγ抗体显示优先T细胞亚型结合,故本文所提供的含Fc的SIRPγ抗体可用于治疗疾病或病症,其中该疾病或病症是由CD4+ T细胞驱动。

[0378] 在一些实施方案中,本文所提供的含Fc的SIRPγ抗体可用于治疗疾病或病症,其中该疾病或病症是由CD8+和CD4+ T细胞驱动。

[0379] 在一些实施方案中,由于注意到本公开的某些SIRPγ抗体显示优先T细胞亚型结合,故本文所提供的含Fc的SIRPγ抗体可用于治疗疾病或病症,其中该疾病或病症是由CD3+ T细胞驱动。

[0380] 在一些实施方案中,由于注意到本公开的某些SIRPγ抗体显示优先T细胞亚型结合,故本文所提供的含Fc的SIRPγ抗体可用于治疗疾病或病症,其中该疾病或病症是由CD25+ T细胞驱动。

[0381] 在一些实施方案中,由于注意到本公开的某些SIRPγ抗体显示优先T细胞亚型结合,故本文所提供的含Fc的SIRPγ抗体可用于治疗疾病或病症,其中该疾病或病症是由CD69+ T细胞驱动。

[0382] 在一些实施方案中,由于注意到本公开的某些SIRPγ抗体显示优先T细胞亚型结合,故本文所提供的含Fc的SIRPγ抗体可用于治疗疾病或病症,其中该疾病或病症是由PD1+ T细胞驱动。

[0383] 在一些实施方案中,由于注意到本公开的某些SIRPγ抗体显示优先T细胞亚型结合,故本文所提供的含Fc的SIRPγ抗体可用于治疗疾病或病症,其中该疾病或病症是由CD4+/CD8+ T细胞驱动。

[0384] 在一些实施方案中,由于注意到本公开的某些SIRPγ抗体显示优先T细胞亚型结合,故本文所提供的含Fc的SIRPγ抗体可用于治疗疾病或病症,其中该疾病或病症是由CD69+/CD8+ T细胞驱动。

[0385] 在一些实施方案中,由于注意到本公开的某些SIRPγ抗体显示优先T细胞亚型结合,故本文所提供的含Fc的SIRPγ抗体可用于治疗疾病或病症,其中该疾病或病症是由CD25+/CD8+ T细胞驱动。

[0386] C.医药组合物

[0387] 本公开还提供医药组合物,该医药组合物包含本文所公开的SIRPγ抗体中的任一者和任选的医药可接受的赋形剂或载剂。在一些实施方案中,医药组合物是无菌的。医药组

合物可调配成与其预定施用途径相容。在一些实施方案中,本公开的医药组合物适于向人类受试者施用。

[0388] D.组合疗法

[0389] 本文所提供的治疗性SIRPγ抗体中的任一者的施用可与针对以上所描述的疾病或病症的任何其它已知药物或治疗组合。示例性组合,例如用于治疗肿瘤学疾病的组合,包括与化学治疗剂、细胞毒性剂和皮质类固醇药物结合施用的本公开的SIRPγ抗体中的一者。欲组合施用的示例性药剂包括但不限于顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(Cladribine,2-CdA)、氟达拉滨(Fludarabine)、6-硫鸟嘌呤(6-TG)、羟基脲、普赖松(prednisone)、地塞米松(dexamethasone)、甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)、6-巯基嘌呤(6-MP)、阿扎胞苷(Azacitidine)和地西他滨(Decitabine)。

[0390] E.治疗性SIRPγ抗体的施用

[0391] 本文所描述的治疗性SIRPγ抗体的体内施用可经静脉内、经肌肉内、经皮下、经表面、经口、经皮、经腹膜内、经眶内、经鞘内、经室内、经鼻内、经粘膜、经由植入或经由吸入进行。静脉内施用可经由注射或输注进行。在一些实施方案中,本公开的SIRPγ抗体是经静脉内施用。在一些实施方案中,本公开的SIRPγ抗体是经腹膜内施用。在一些实施方案中,本公开的SIRPγ抗体是经皮下施用。治疗性SIRPγ抗体的施用可利用任何适合赋形剂、载剂或其它药剂执行以提供适合或改善的耐受性、转移、递送和类似特性。

[0392] 示例性剂量包括施用约0.5mg/kg、约1mg/kg、约3mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约40mg/kg或约50mg/kg的剂量的本公开的SIRPγ抗体中的一者。

[0393] F.诊断性抗体

[0394] 本文所提供的抗体还可用于诊断目的。举例来说,诊断性抗体可以用于检测SIRPγ介导的障碍的存在,或用于在给药之前检测受试者体内的SIRPγ含量(例如作为伴随诊断)。

[0395] III.试剂盒和制品

[0396] 本公开还提供试剂盒或制品,该试剂盒或制品包括本文所公开的抗体中的任一者或本文所公开的任何医药组合物。在一些实施方案中,试剂盒可进一步包括有关进行本文所公开的方法中的任一者的说明材料。在一些实施方案中,试剂盒可进一步包括用于容纳本文所公开的抗体和/或医药组合物的无菌容器或小瓶。在一些实施方案中,试剂盒可进一步包括用于施用本文所公开的抗体和/或医药组合物的无菌递送装置。在一些实施方案中,制品包括本公开的任何医药组合物。

[0397] IV.示例性列举实施方案

[0398] 本公开的示例性列举实施方案如下。

[0399] 第I组

[0400] 实施方案I-1.一种抗体,该抗体包含表1的CDR组合中的任一者或表2的VH/VL组合中的任一者。

[0401] 实施方案I-2.根据实施方案I-1所述的抗体,其中该抗体是单克隆抗体。

[0402] 实施方案I-3.根据实施方案I-1至I-2中任一项所述的抗体,其中该抗体是抗体片段。

[0403] 实施方案I-4.根据实施方案I-1至I-3中任一项所述的抗体,其中该抗体是人类抗体。

[0404] 实施方案I-5.根据实施方案I-1至I-3中任一项所述的抗体,其中该抗体是人源化抗体。

[0405] 实施方案I-6.根据实施方案I-1至I-3中任一项所述的抗体,其中该抗体是嵌合抗体。

[0406] 实施方案I-7.根据实施方案I-1至I-3中任一项所述的抗体,其中该抗体是全长抗体。

[0407] 实施方案I-8.根据实施方案I-1至I-7中任一项所述的抗体,其中Fc结构域选自由以下组成的组:人类IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。

[0408] 实施方案I-9.根据实施方案I-8所述的抗体,其中该Fc结构域包含SEQ ID NO:5或SEQ ID NO:6,任选地具有一个或多个Fc氨基酸取代。

[0409] 实施方案I-10.根据实施方案I-9所述的抗体,其中该Fc结构域相对于SEQ ID NO:5或SEQ ID NO:6在选自由以下组成的组的位置处包含一个或多个氨基酸取代:215、221、222、228、234、235、236、239、240、241、243、244、245、247、250、252、254、256、262、263、264、265、266、267、268、269、270、292、296、297、298、299、300、305、313、324、325、326、327、328、329、330、332、333、334、345、396、428、430、433、434和440,其中氨基酸残基的位置编号是根据EU编号方案的。

[0410] 实施方案I-11.根据实施方案I-1至I-10中任一项所述的抗体,其中该抗体的结合不会破坏CD47与SIRPγ之间的相互作用。

[0411] 实施方案I-12.根据实施方案I-1至I-10中任一项所述的抗体,其中该抗体的结合破坏CD47与SIRPγ之间的相互作用。

[0412] 实施方案I-13.根据实施方案I-1至I-10中任一项所述的抗体,其中该抗体的结合稳定CD47与SIRPγ之间的相互作用。

[0413] 实施方案I-14.根据实施方案I-1至I-13中任一项所述的抗体,其中该抗体结合人类SIRPγ和食蟹猕猴SIRPγ。

[0414] 实施方案I-15.根据实施方案I-1至I-14中任一项所述的抗体,其中该抗体包含对SIRPγ的小于约500nM的结合亲和力。

[0415] 实施方案I-16.一种对SIRPγ具有特异性的含Fc的抗体,其中该抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中该抗体与表达SIRPγ的细胞的结合诱导效应子介导的该表达SIRPγ的细胞的耗尽。

[0416] 实施方案I-17.根据实施方案I-16所述的抗体,其中该表达SIRPγ的细胞是T细胞、B细胞或NK细胞。

[0417] 实施方案I-18.根据实施方案I-17所述的抗体,其中该表达SIRPγ的细胞是T细胞。

[0418] 实施方案I-19.根据实施方案I-18所述的抗体,其中该T细胞是初始细胞、经活化的细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞、经耗竭的细胞或终末效应记忆细胞。

[0419] 实施方案I-20.根据实施方案I-18所述的抗体,其中该T细胞是细胞毒性T细胞、辅助T细胞、记忆T细胞、调节T细胞、自然杀伤T细胞、粘膜相关不变T细胞、αβT细胞或γδT细

胞。

[0420] 实施方案I-21.根据实施方案I-18所述的抗体,其中该T细胞是CD3+ T细胞、CD4+ T细胞或CD8+ T细胞。

[0421] 实施方案I-22.根据实施方案I-18所述的抗体,其中该T细胞是Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞或T滤泡辅助细胞。

[0422] 实施方案I-23.根据实施方案I-17所述的抗体,其中该表达SIRPγ的细胞是B细胞。

[0423] 实施方案I-24.根据实施方案I-17所述的抗体,其中该表达SIRPγ的细胞是NK细胞。

[0424] 实施方案I-25.根据实施方案I-1至I-24中任一项所述的抗体,其中该表达SIRPγ的细胞是经活化的。

[0425] 实施方案I-26.根据实施方案I-1至I-25中任一项所述的抗体,其中由于表面SIRPγ表达相较于初始未经活化/未经刺激的细胞增加,故该抗体优先耗尽经活化/经刺激的细胞。

[0426] 实施方案I-27.根据实施方案I-1至I-26中任一项所述的抗体,其中该抗体的结合不会破坏CD47与SIRPγ之间的相互作用。

[0427] 实施方案I-28.根据实施方案I-1至I-26中任一项所述的抗体,其中该抗体的结合稳定CD47与SIRPγ之间的相互作用。

[0428] 实施方案I-29.根据实施方案I-1至I-26中任一项所述的抗体,其中该抗体的结合破坏CD47与SIRPγ之间的相互作用。

[0429] 实施方案I-30.根据实施方案I-1至I-29中任一项所述的抗体,其中该细胞耗尽涉及抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)。

[0430] 实施方案I-31.根据实施方案I-1至I-29中任一项所述的抗体,其中该细胞耗尽涉及抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。

[0431] 实施方案I-32.根据实施方案I-1至I-29中任一项所述的抗体,其中该细胞耗尽涉及补体依赖性细胞毒性(CDC)。

[0432] 实施方案I-33.根据实施方案I-1至I-32中任一项所述的抗体,其中该抗体是单克隆抗体。

[0433] 实施方案I-34.根据实施方案I-1至I-33中任一项所述的抗体,其中该抗体是抗体片段。

[0434] 实施方案I-35.根据实施方案I-1至I-34中任一项所述的抗体,其中该抗体是人类抗体。

[0435] 实施方案I-36.根据实施方案I-1至I-34中任一项所述的抗体,其中该抗体是人源化抗体。

[0436] 实施方案I-37.根据实施方案I-1至I-34中任一项所述的抗体,其中该抗体是嵌合抗体。

[0437] 实施方案I-38.根据实施方案I-1至I-34中任一项所述的抗体,其中该抗体是全长抗体。

[0438] 实施方案I-39.根据实施方案I-1至I-38中任一项所述的抗体,其中该Fc结构域选

自由以下组成的组:人类IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。

[0439] 实施方案I-40.根据实施方案I-39所述的抗体,其中该Fc结构域包含SEQ ID NO:5或SEQ ID NO:6,任选地具有一个或多个Fc氨基酸取代。

[0440] 实施方案I-41.根据实施方案I-38至I-40中任一项所述的抗体,其中该Fc结构域相对于SEQ ID NO:5或SEQ ID NO:6在选自由以下组成的组的位置处包含一个或多个氨基酸取代:215、221、222、228、234、235、236、239、240、241、243、244、245、247、250、252、254、256、262、263、264、265、266、267、268、269、270、292、296、297、298、299、300、305、313、324、325、326、327、328、329、330、332、333、334、345、396、428、430、433、434和440,其中氨基酸残基的位置编号是根据EU编号方案的。

[0441] 实施方案I-42.根据实施方案I-1至I-41中任一项所述的抗体,其中该抗体结合人类SIRPγ和食蟹猕猴SIRPγ。

[0442] 实施方案I-43.根据实施方案I-1至I-42中任一项所述的抗体,其中该抗体包含对SIRPγ的小于约500nM的结合亲和力。

[0443] 实施方案I-44.一种医药组合物,该医药组合物包含根据实施方案I-1至I-43中任一项所述的抗体,和任选的药学上可接受的载剂。

[0444] 实施方案I-45.一种核酸,该核酸编码根据实施方案I-1至I-43中任一项所述的抗体。

[0445] 实施方案I-46.一种载体,该载体包含根据实施方案I-45所述的核酸。

[0446] 实施方案I-47.一种诱导表达SIRPγ的细胞的群体耗尽的方法,该方法包括使该群体与根据实施方案I-1至I-43中任一项所述的抗体接触。

[0447] 实施方案I-48.根据实施方案I-47所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞是T细胞、B细胞和/或NK细胞。

[0448] 实施方案I-49.根据实施方案I-47所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞是T细胞。

[0449] 实施方案I-50.根据实施方案I-49所述的方法,其中该T细胞是初始细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞、经耗竭的细胞或终末效应记忆细胞。

[0450] 实施方案I-51.根据实施方案I-49所述的方法,其中该T细胞是细胞毒性T细胞、辅助T细胞、记忆T细胞、调节T细胞、自然杀伤T细胞、粘膜相关不变T细胞、αβT细胞或γδT细胞。

[0451] 实施方案I-52.根据实施方案I-49所述的方法,其中该T细胞是CD3+ T细胞、CD4+ T细胞或CD8+ T细胞。

[0452] 实施方案I-53.根据实施方案I-49所述的方法,其中该T细胞是Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞或T滤泡辅助细胞。

[0453] 实施方案I-54.根据实施方案I-47所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞是B细胞。

[0454] 实施方案I-55.根据实施方案I-47所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞是NK细胞。

[0455] 实施方案I-56.根据实施方案I-47至I-55中任一项所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞是经活化的。

[0456] 实施方案I-57.根据实施方案I-47至I-56中任一项所述的方法,其中该方法是在体外进行的。

[0457] 实施方案I-58.根据实施方案I-47至I-56中任一项所述的方法,其中该方法是在体内进行的。

[0458] 实施方案I-59.根据实施方案I-47至I-58中任一项所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞的群体包含组织常驻细胞。

[0459] 实施方案I-60.根据实施方案I-47至I-59中任一项所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞的群体包含循环细胞。

[0460] 实施方案I-61.根据实施方案I-47至I-60中任一项所述的方法,其中该耗尽涉及ADCC、ADCP和CDC中的一者或多者。

[0461] 实施方案I-62.一种治疗对其有需要的受试者的疾病或病症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的根据实施方案I-1至I-43中任一项所述的抗体或根据实施方案I-44的医药组合物。

[0462] 实施方案I-63.根据实施方案I-62所述的方法,其中该疾病或病症涉及表达SIRPγ的细胞。

[0463] 实施方案I-64.根据实施方案I-63所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞是T细胞、B细胞或NK细胞。

[0464] 实施方案I-65.根据实施方案I-64所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞是T细胞。

[0465] 实施方案I-66.根据实施方案I-65所述的方法,其中该T细胞是经活化的。

[0466] 实施方案I-67.根据实施方案I-64至I-66中任一项所述的方法,其中该T细胞是CD4+ T细胞、CD8+ T细胞、Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞或T滤泡辅助细胞。

[0467] 实施方案I-68.根据实施方案I-64至I-66中任一项所述的方法,其中该T细胞是细胞毒性T细胞、辅助T细胞、记忆T细胞、调节T细胞、自然杀伤T细胞、粘膜相关不变T细胞或γδT细胞。

[0468] 实施方案I-69.根据实施方案I-65所述的方法,其中该T细胞是初始细胞、经活化的细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞、经耗竭的细胞或终末效应记忆细胞。

[0469] 实施方案I-70.根据实施方案I-64所述的抗体,其中该表达SIRPγ的细胞是B细胞。

[0470] 实施方案I-71.根据实施方案I-70所述的方法,其中该B细胞是经活化的。

[0471] 实施方案I-72.根据实施方案I-64所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞是NK细胞。

[0472] 实施方案I-73.根据实施方案I-72所述的方法,其中该NK细胞是经活化的。

[0473] 实施方案I-74.根据实施方案I-62至I-73中任一项所述的方法,其中该疾病或病症包括自身免疫障碍、肿瘤学障碍或炎性障碍。

[0474] 实施方案I-75.根据实施方案I-64至I-69所述的方法,其中该疾病或病症包括T细胞介导的自身免疫疾病、T细胞介导的炎性疾病或T细胞介导的肿瘤学疾病。

[0475] 实施方案I-76.根据实施方案I-74所述的方法,其中该疾病或病症选自:急性和慢性嗜酸性粒细胞性肺炎、急性播散性脑脊髓炎、急性播散性脑脊髓炎、急性淋巴母细胞性白

血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、艾迪森氏病、成年发病型斯蒂尔氏病(AOSD)、再生障碍性贫血、共济失调毛细血管扩张、异位性皮肤炎、自身免疫淋巴增生综合征、中轴型脊柱关节炎(AxSpA)、鸟枪弹样视网膜脉络膜病变、卡斯尔曼氏病、乳糜泻、薛迪克-东氏综合征、冠状动脉疾病/外周动脉疾病、克罗恩氏病、阵发性血管性水肿伴嗜酸性粒细胞增多/格莱希氏综合征、巨细胞-淋巴细胞动脉炎、HSCT后移植失败、移植物抗宿主病(GvHD)、格雷夫氏病、肝脾淋巴瘤、甲状腺机能减退症、特发性间质性肺炎、IgA肾病变、包涵体肌炎(IBM)、炎性肠病(IBD)、大颗粒淋巴细胞性白血病、淋巴细胞变异性嗜酸性粒细胞过多、多发性硬化、骨髓增生异常综合征(MDS)、心肌炎、视神经脊髓炎谱系障碍、副肿瘤综合征、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、罗斯苗逊氏脑炎、类风湿性关节炎(RA)、肉样瘤病、施密特氏综合征/II型自身免疫多内分泌综合征、僵人综合征、苏萨克氏综合征、交感神经性眼炎、全身型幼年特发性关节炎(sJIA)、全身性红斑狼疮(SLE)、T淋巴细胞介导的实体器官移植排斥反应、T细胞前淋巴细胞性白血病(TPLL)、1型糖尿病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风、X连锁高IgM综合征、自身免疫肝炎和X连锁淋巴增生性疾病。

[0476] 实施方案I-77.根据实施方案I-62至I-76中任一项所述的方法,其中该受试者是人类。

[0477] 实施方案I-78.一种表达SIRPγ的细胞,其中该细胞将与根据实施方案I-1至I-43中任一项所述的抗体结合,其中该抗体与该SIRPγ结合。

[0478] 实施方案I-79.一种试剂盒或制品,该试剂盒或制品包括根据实施方案I-1至I-43中任一项所述的抗体或根据实施方案I-44所述的医药组合物。

[0479] 实施方案I-80.实施方案I-1至I-43中任一项所述的抗体或实施方案I-44所述的医药组合物用于治疗对其有需要的受试者的疾病或障碍的用途。

[0480] 实施方案I-81.实施方案I-1至I-43中任一例的抗体或实施方案I-44所述的医药组合物用于制造供治疗对其有需要的受试者的疾病或障碍用的药剂的用途。

[0481] 第II组:

[0482] 实施方案II-1.一种对SIRPγ具有特异性的含Fc的抗体,其中该抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中该抗体与表达SIRPγ的细胞的结合诱导效应子介导的该表达SIRPγ的细胞的耗尽。

[0483] 实施方案II-2.根据实施方案II-1所述的抗体,其中该表达SIRPγ的细胞是T细胞、B细胞或NK细胞。

[0484] 实施方案II-3.根据实施方案II-2所述的抗体,其中该表达SIRPγ的细胞是T细胞。

[0485] 实施方案II-4.根据实施方案II-2所述的抗体,其中该表达SIRPγ的细胞是经刺激(经活化)的T细胞。

[0486] 实施方案II-5.根据实施方案II-2所述的抗体,其中该表达SIRPγ的细胞是经耗竭的T细胞。

[0487] 实施方案II-6.根据实施方案II-3所述的抗体,其中该T细胞是初始细胞、经活化的细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞或终末效应记忆细胞。

[0488] 实施方案II-7.根据实施方案II-3所述的抗体,其中该T细胞是细胞毒性T细胞、辅助T细胞、记忆T细胞、调节T细胞、自然杀伤T细胞、粘膜相关不变T细胞、αβT细胞或γδT细

胞。

[0489] 实施方案II-8.根据实施方案II-3所述的抗体,其中该T细胞是Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞或T滤泡辅助细胞。

[0490] 实施方案II-9.根据实施方案II-3所述的抗体,其中该T细胞是CD3+ T细胞、CD4+ T细胞、CD8+ T细胞、CD25+ T细胞、CD69+ T细胞和/或PD1+T细胞。

[0491] 实施方案II-10.根据实施方案II-3所述的抗体,其中该T细胞是CD4+/CD8+ T细胞。

[0492] 实施方案II-11.根据实施方案II-3所述的抗体,其中该T细胞是CD69+/CD8+ T细胞。

[0493] 实施方案II-12.根据实施方案II-3所述的抗体,其中该T细胞是CD25+/CD8+ T细胞。

[0494] 实施方案II-13.根据实施方案II-3所述的抗体,其中该T细胞是PD1+ T细胞。

[0495] 实施方案II-14.根据实施方案II-3所述的抗体,其中相较于未经刺激的T细胞,该抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先针对经刺激的T细胞。

[0496] 实施方案II-15.根据实施方案II-3所述的抗体,其中该抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的经刺激的T细胞的耗尽。

[0497] 实施方案II-16.根据实施方案II-3所述的抗体,其中该抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的经耗竭的T细胞的耗尽。

[0498] 实施方案II-17.根据实施方案II-9所述的抗体,其中该抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD8+ T细胞的耗尽。

[0499] 实施方案II-18.根据实施方案II-9所述的抗体,其中该抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD4+ T细胞的耗尽。

[0500] 实施方案II-19.根据实施方案II-9所述的抗体,其中该抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD8+/CD69+ T细胞的耗尽。

[0501] 实施方案II-20.根据实施方案II-9所述的抗体,其中该抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD8+/CD25+ T细胞的耗尽。

[0502] 实施方案II-21.根据实施方案II-9所述的抗体,其中当与表达SIRPγ的CD4+ T细胞相比较时,该抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD8+ T细胞的耗尽。

[0503] 实施方案II-22.根据实施方案II-9所述的抗体,其中当与表达SIRPγ的CD8+ T细胞相比较时,该抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD4+ T细胞的耗尽。

[0504] 实施方案II-23.根据实施方案II-9所述的抗体,其中当与表达SIRPγ的CD8+/CD69-T细胞相比较时,该抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD8+/CD69+ T细胞的耗尽。

[0505] 实施方案II-24.根据实施方案II-9所述的抗体,当与表达SIRPγ的CD8+/CD25-T细胞相比较时,该抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD8+/CD25+ T细胞的耗尽。

[0506] 实施方案II-25.根据实施方案II-9所述的抗体,其中当与表达SIRPγ的PD1-T细

胞相比较时,该抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的PD1+T细胞的耗尽。

[0507] 实施方案II-26.根据实施方案II-2所述的抗体,其中该表达SIRPγ的细胞是B细胞。

[0508] 实施方案II-27.根据实施方案II-2所述的抗体,其中该表达SIRPγ的细胞是NK细胞。

[0509] 实施方案II-28.根据实施方案II-1至II-27中任一项所述的抗体,其中该表达SIRPγ的细胞经刺激(经活化)。

[0510] 实施方案II-29.根据实施方案II-1至II-27中任一项所述的抗体,其中该表达SIRPγ的细胞经耗竭。

[0511] 实施方案II-30.根据实施方案II-1至II-29中任一项所述的抗体,其中由于表面SIRPγ表达相较于初始未经活化/未经刺激的细胞增加,故该抗体优先耗尽经活化/经刺激的细胞。

[0512] 实施方案II-31.根据实施方案II-1至II-30中任一项所述的抗体,其中该细胞耗尽涉及抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)。

[0513] 实施方案II-32.根据实施方案II-1至II-30中任一项所述的抗体,其中该细胞耗尽涉及抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。

[0514] 实施方案II-33.根据实施方案II-1至II-30中任一项所述的抗体,其中该细胞耗尽涉及补体依赖性细胞毒性(CDC)。

[0515] 实施方案II-34.根据实施方案II-1至II-33中任一项所述的抗体,其中该抗体包含表1的组合中的任一者的CDR氨基酸序列,其呈现于实施方案II-46中。

[0516] 实施方案II-35.根据实施方案II-1至II-34中任一项所述的抗体,其中该抗体包含表2的组合中的任一者的VH和VL氨基酸序列,或包含与该序列具有至少70%序列同一性的序列,其呈现于实施方案II-47中。

[0517] 实施方案II-36.一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中相较于未经刺激的T细胞,该抗体展现与经活化(经刺激)的T细胞的优先结合。

[0518] 实施方案II-37.一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中该抗体展现与CD8+ T细胞的优先结合。

[0519] 实施方案II-38.一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中该抗体展现与CD4+ T细胞的优先结合。

[0520] 实施方案II-39.一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中该抗体展现与CD8+/CD69+ T细胞的优先结合。

[0521] 实施方案II-40.一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中该抗体展现与CD8+/CD25+ T细胞的优先结合。

[0522] 实施方案II-41.一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中当与表达SIRPγ的CD4+ T细胞相比较时,该抗体展现与CD8+T细胞的优先结合。

[0523] 实施方案II-42.一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低

亲和力或无亲和力,并且其中当与表达SIRPγ的CD8+ T细胞相比较时,该抗体展现与CD4+ T细胞的优先结合。

[0524] 实施方案II-43.一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中当与表达SIRPγ的CD8+/CD69-T细胞相比较时,该抗体展现与CD8+/CD69+ T细胞的优先结合。

[0525] 实施方案II-44.一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中当与表达SIRPγ的CD8+/CD25-T细胞相比较时,该抗体展现与CD8+/CD25+ T细胞的优先结合。

[0526] 实施方案II-45.一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中当与表达SIRPγ的PD1-T细胞相比较时,该抗体展现与PD1+ T细胞的优先结合。

[0527] 实施方案II-46.一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中该抗体包含表1的四十七个CDR组合中的任一者的氨基酸序列。

[0528] 实施方案II-47.一种SIRPγ抗体,该SIRPγ抗体对于结合SIRPα和SIRPβ1具有低亲和力或无亲和力,并且其中该抗体包含表1的四十七个VH/VL组合中的任一者的氨基酸序列,或与该序列具有至少70%一致性的序列。

[0529] 实施方案II-48.根据实施方案II-1至II-47中任一项所述的抗体,其中该抗体是抗体片段。

[0530] 实施方案II-49.根据实施方案II-1至II-48中任一项所述的抗体,其中该抗体是人类抗体。

[0531] 实施方案II-50.根据实施方案II-1至II-48中任一项所述的抗体,其中该抗体是人源化抗体。

[0532] 实施方案II-51.根据实施方案II-1至II-48中任一项所述的抗体,其中该抗体是嵌合抗体。

[0533] 实施方案II-52.根据实施方案II-1至II-48中任一项所述的抗体,其中该抗体是全长抗体。

[0534] 实施方案II-53.根据实施方案II-1至II-52中任一项所述的抗体,其中该抗体包含Fc结构域,并且该Fc结构域选自由以下组成的组:人类IgG1、IgG2、IgG3和IgG4重链序列。

[0535] 实施方案II-54.根据实施方案II-53的抗体,其中该Fc结构域来自SEQ ID NO:5或SEQ ID NO:28的重链IgG氨基酸序列,任选地具有一个或多个Fc氨基酸取代。

[0536] 实施方案II-55.根据实施方案II-54所述的抗体,其中该Fc结构域来自SEQ ID NO:5-36中的任一者的重链IgG氨基酸序列。

[0537] 实施方案II-56.根据实施方案II-54所述的抗体,其中该重链Fc结构域相对于SEQ ID NO:5或SEQ ID NO:28在选自由以下组成的组的位置处包含一个或多个氨基酸取代:215、221、222、228、234、235、236、239、240、241、243、244、245、247、250、252、254、256、262、263、264、265、266、267、268、269、270、292、296、297、298、299、300、305、313、324、325、326、327、328、329、330、332、333、334、345、396、428、430、433、434和440,其中氨基酸残基的位置编号是根据EU编号方案的。

[0538] 实施方案II-57.根据实施方案II-1至II-56中任一项所述的抗体,其中该抗体包含轻链恒定区,其来自SEQ ID NO:38-42中的任一者的氨基酸序列。

[0539] 实施方案II-58.根据实施方案II-1至II-57中任一项所述的抗体,其中该抗体的结合不会破坏CD47与SIRPγ之间的相互作用。

[0540] 实施方案II-59.根据实施方案II-1至II-57中任一项所述的抗体,其中该抗体的结合破坏CD47与SIRPγ之间的相互作用。

[0541] 实施方案II-60.根据实施方案II-1至II-57中任一项所述的抗体,其中该抗体的结合稳定或促进CD47与SIRPγ之间的相互作用。

[0542] 实施方案II-61.根据实施方案II-1至II-57中任一项所述的抗体,其中该抗体结合人类SIRPγ和食蟹猕猴SIRPγ。

[0543] 实施方案II-62.根据实施方案II-1至II-57中任一项所述的抗体,其中该抗体包含对SIRPγ的小于约500nM的结合亲和力。

[0544] 实施方案II-63.一种医药组合物,该医药组合物包含根据实施方案II-1至II-62中任一项所述的抗体和任选的药学上可接受的载剂。

[0545] 实施方案II-64.一种核酸,该核酸编码根据实施方案II-1至II-62中任一项所述的抗体。

[0546] 实施方案II-65.一种载体,该载体包含根据实施方案II-64所述的核酸。

[0547] 实施方案II-66.一种诱导表达SIRPγ的细胞的群体优先耗尽的方法,该方法包括使该群体与根据实施方案II-1至II-62中任一项所述的抗体接触。

[0548] 实施方案II-67.根据实施方案II-66所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞是T细胞、B细胞和/或NK细胞。

[0549] 实施方案II-68.根据实施方案II-66所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞是T细胞。

[0550] 实施方案II-69.根据实施方案II-68所述的方法,其中该T细胞是经活化(经刺激)的。

[0551] 实施方案II-70.根据实施方案II-68所述的方法,其中该T细胞是经活化(经刺激)的,并且该耗尽优先针对经活化(经刺激)的T细胞。

[0552] 实施方案II-71.根据实施方案II-68所述的方法,其中该T细胞是经耗竭的。

[0553] 实施方案II-72.根据实施方案II-68所述的方法,其中该T细胞是经耗竭的,并且该耗尽优先针对经耗竭的T细胞。

[0554] 实施方案II-73.根据实施方案II-68所述的方法,其中该T细胞是初始细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞、经耗竭的细胞或终末效应记忆细胞。

[0555] 实施方案II-74.根据实施方案II-68所述的方法,其中该T细胞是细胞毒性T细胞、辅助T细胞、记忆T细胞、调节T细胞、自然杀伤T细胞、粘膜相关不变T细胞、αβT细胞或γδT细胞。

[0556] 实施方案II-75.根据实施方案II-68所述的方法,其中该T细胞是Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞或T滤泡辅助细胞。

[0557] 实施方案II-76.根据实施方案II-68所述的方法,其中该T细胞是CD3+T细胞、CD4+T细胞、CD8+ T细胞、CD25+ T细胞、CD69+ T细胞和/或PD1+ T细胞。

[0558] 实施方案II-77.根据实施方案II-76所述的方法,其中该T细胞是CD4+/CD8+ T细胞。

[0559] 实施方案II-78.根据实施方案II-76所述的方法,其中该T细胞是CD69+/CD8+ T细胞。

[0560] 实施方案II-79.根据实施方案II-76所述的方法,其中该T细胞是CD25+/CD8+ T细胞。

[0561] 实施方案II-80.根据实施方案II-76所述的方法,其中该T细胞是PD1+T细胞。

[0562] 实施方案II-81.根据实施方案II-76所述的方法,其中相较于未经刺激的T细胞,该耗尽优先针对经刺激的T细胞。

[0563] 实施方案II-82.根据实施方案II-76所述的方法,其中该耗尽优先针对表达SIRPγ的CD8+ T细胞。

[0564] 实施方案II-83.根据实施方案II-76所述的方法,其中该耗尽优先针对表达SIRPγ的CD4+ T细胞。

[0565] 实施方案II-84.根据实施方案II-76所述的方法,其中该耗尽优先针对表达SIRPγ的CD8+/CD69+ T细胞。

[0566] 实施方案II-85.根据实施方案II-76所述的方法,其中该耗尽优先针对表达SIRPγ的CD8+/CD25+ T细胞。

[0567] 实施方案II-86.根据实施方案II-76所述的方法,其中当与表达SIRPγ的CD4+ T细胞相比较时,该耗尽优先针对表达SIRPγ的CD8+ T细胞。

[0568] 实施方案II-87.根据实施方案II-76所述的方法,其中当与表达SIRPγ的CD8+ T细胞相比较时,该耗尽优先针对表达SIRPγ的CD4+ T细胞。

[0569] 实施方案II-88.根据实施方案II-76所述的方法,其中当与表达SIRPγ的CD8+/CD69-T细胞相比较时,该耗尽优先针对表达SIRPγ的CD8+/CD69+T细胞。

[0570] 实施方案II-89.根据实施方案II-76所述的方法,其中当与表达SIRPγ的CD8+/CD25-T细胞相比较时,该耗尽优先针对表达SIRPγ的CD8+/CD25+T细胞。

[0571] 实施方案II-90.根据实施方案II-66所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞是B细胞。

[0572] 实施方案II-91.根据实施方案II-66所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞是NK细胞。

[0573] 实施方案II-92.根据实施方案II-66至II-91中任一项所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞是经活化的。

[0574] 实施方案II-93.根据实施方案II-66至II-92中任一项所述的方法,其中该方法是在体外进行的。

[0575] 实施方案II-94.根据实施方案II-66至II-92中任一项所述的方法,其中该方法是在体内进行的。

[0576] 实施方案II-95.根据实施方案II-66至II-94中任一项所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞的群体包含组织常驻细胞。

[0577] 实施方案II-96.根据实施方案II-66至II-95中任一项所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞的群体包含循环细胞。

[0578] 实施方案II-97.根据实施方案II-66至II-96中任一项所述的方法,其中该耗尽涉及ADCC、ADCP和CDC中的一者或多者。

[0579] 实施方案II-98.一种治疗对其有需要的受试者的疾病或病症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的根据实施方案II-1至II-62中任一项所述的抗体或根据实施方案II-63的医药组合物。

[0580] 实施方案II-99.根据实施方案II-98所述的方法,其中该疾病或病症涉及表达SIRPγ的细胞。

[0581] 实施方案II-100.根据实施方案II-99所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞是T细胞、B细胞或NK细胞。

[0582] 实施方案II-101.根据实施方案II-100所述的抗体,其中该表达SIRPγ的细胞是T细胞。

[0583] 实施方案II-102.根据实施方案II-101所述的方法,其中该T细胞经刺激(经活化)。

[0584] 实施方案II-103.根据实施方案II-101所述的方法,其中该T细胞是经耗竭的。

[0585] 实施方案II-104.根据实施方案II-100至II-102中任一项所述的方法,其中该T细胞是细胞毒性T细胞、辅助T细胞、记忆T细胞、调节T细胞、自然杀伤T细胞、粘膜相关不变T细胞或γδT细胞。

[0586] 实施方案II-105.根据实施方案II-100至II-102中任一项所述的方法,其中该T细胞是初始细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞或终末效应记忆细胞。

[0587] 实施方案II-106.根据实施方案II-100至II-102中任一项所述的方法,其中该T细胞是CD3+ T细胞、CD4+ T细胞、CD8+ T细胞、CD25+ T细胞、CD69+ T细胞和/或PD1+ T细胞。

[0588] 实施方案II-107.根据实施方案II-106所述的方法,其中该T细胞是CD4+/CD8+ T细胞。

[0589] 实施方案II-108.根据实施方案II-106所述的方法,其中该T细胞是CD69+/CD8+ T细胞。

[0590] 实施方案II-109.根据实施方案II-106所述的方法,其中该T细胞是CD25+/CD8+ T细胞。

[0591] 实施方案II-110.根据实施方案II-106所述的方法,其中该T细胞是PD1+T细胞。

[0592] 实施方案II-111.根据实施方案II-106所述的方法,其中相较于未经刺激的T细胞,该抗体的结合优先针对经刺激的T细胞。

[0593] 实施方案II-112.根据实施方案II-106所述的方法,其中该抗体的结合优先针对表达SIRPγ的CD8+ T细胞。

[0594] 实施方案II-113.根据实施方案II-106所述的方法,其中该抗体的结合优先针对表达SIRPγ的CD4+ T细胞。

[0595] 实施方案II-114.根据实施方案II-106所述的方法,其中该抗体与表达SIRPγ的细胞的结合优先诱导效应子介导的表达SIRPγ的CD8+/CD69+ T细胞的耗尽。

[0596] 实施方案II-115.根据实施方案II-106所述的方法,其中该抗体的结合优先针对表达SIRPγ的CD8+/CD25+ T细胞。

[0597] 实施方案II-116.根据实施方案II-106所述的方法,其中当与表达SIRPγ的CD4+

T细胞相比较时,该抗体的结合优先针对表达SIRPγ的CD8+ T细胞。

[0598] 实施方案II-117.根据实施方案II-106所述的方法,其中当与表达SIRPγ的CD8+ T细胞相比较时,该抗体的结合优先针对表达SIRPγ的CD4+ T细胞。

[0599] 实施方案II-118.根据实施方案II-106所述的方法,其中当与表达SIRPγ的CD8+/CD69-T细胞相比较时,该抗体的结合优先针对表达SIRPγ的CD8+/CD69+ T细胞。

[0600] 实施方案II-119.根据实施方案II-106所述的方法,其中当与表达SIRPγ的CD8+/CD25-T细胞相比较时,该抗体的结合优先针对表达SIRPγ的CD8+/CD25+ T细胞。

[0601] 实施方案II-120.根据实施方案II-100所述的抗体,其中该表达SIRPγ的细胞是B细胞。

[0602] 实施方案II-121.根据实施方案II-120所述的方法,其中该B细胞是经活化的。

[0603] 实施方案II-122.根据实施方案II-100所述的方法,其中该表达SIRPγ的细胞是NK细胞。

[0604] 实施方案II-123.根据实施方案II-122所述的方法,其中该NK细胞是经活化的。

[0605] 实施方案II-124.根据实施方案II-98至II-123中任一项所述的方法,其中该疾病或病症包括自身免疫障碍、肿瘤学障碍或炎性障碍。

[0606] 实施方案II-125.根据实施方案II-124所述的方法,其中该疾病或病症包括T细胞介导的自身免疫疾病、T细胞介导的炎性疾病或T细胞介导的肿瘤学疾病。

[0607] 实施方案II-126.根据实施方案II-98至II-123中任一项所述的方法,其中该疾病或病症是由CD8+ T细胞驱动的。

[0608] 实施方案II-127.根据实施方案II-98至II-123中任一项所述的方法,其中该疾病或病症是由CD4+ T细胞驱动的。

[0609] 实施方案II-128.根据实施方案II-98至II-123中任一项所述的方法,其中该疾病或病症是由CD8+ T细胞和CD4+ T细胞驱动的。

[0610] 实施方案II-129.根据实施方案II-98至II-125中任一项所述的方法,其中该疾病或病症选自:急性和慢性嗜酸性粒细胞性肺炎、急性播散性脑脊髓炎、急性播散性脑脊髓炎、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、艾迪森氏病、成年发病型斯蒂尔氏病(AOSD)、再生障碍性贫血、共济失调毛细血管扩张、异位性皮肤炎、自身免疫淋巴增生综合征、中轴型脊柱关节炎(AxSpA)、鸟枪弹样视网膜脉络膜病变、卡斯尔曼氏病、乳糜泻、薛迪克-东氏综合征、冠状动脉疾病/外周动脉疾病、克罗恩氏病、阵发性血管性水肿伴嗜酸性粒细胞增多/格莱希氏综合征、巨细胞-淋巴细胞动脉炎、HSCT后移植失败、移植物抗宿主病(GvHD)、格雷夫氏病、肝脾淋巴瘤、甲状腺机能减退症、特发性间质性肺炎、IgA肾病变、包涵体肌炎(IBM)、炎性肠病(IBD)、大颗粒淋巴细胞性白血病、淋巴细胞变异性嗜酸性粒细胞过多、多发性硬化、骨髓增生异常综合征(MDS)、心肌炎、视神经脊髓炎谱系障碍、副肿瘤综合征、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、罗斯苗逊氏脑炎、类风湿性关节炎(RA)、肉样瘤病、施密特氏综合征/II型自身免疫多内分泌综合征、僵人综合征、苏萨克氏综合征、交感神经性眼炎、全身型幼年特发性关节炎(sJIA)、全身性红斑狼疮(SLE)、T淋巴细胞介导的实体器官移植排斥反应、T细胞前淋巴细胞性白血病(TPLL)、1型糖尿病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风、X连锁高IgM综合征、自身免疫肝炎和X连锁淋巴增生性疾病。

[0611] 实施方案II-130.根据实施方案II-98至II-129中任一项所述的方法,其中该受试

者是人类。

[0612] 实施方案II-131.一种表达SIRPγ的细胞,其中该细胞将与根据实施方案II-1至II-62中任一项所述的抗体结合,其中该抗体与该SIRPγ结合。

[0613] 实施方案II-132.一种试剂盒或制品,该试剂盒或制品包括根据实施方案II-1至II-62中任一项所述的抗体或根据实施方案II-63的医药组合物。

[0614] 实施方案II-133.实施方案II-1至II-62中任一项所述的抗体或实施方案II-63所述的医药组合物用于治疗对其有需要的受试者的疾病或障碍的用途。

[0615] 实施方案II-134.实施方案II-1至II-62中任一项所述的抗体或实施方案II-63所述的医药组合物用于制造供治疗对其有需要的受试者的疾病或障碍用的药剂的用途。

[0616] 实施例

[0617] 实施例1:用于鉴别抗人类SIRPγ抗体的融合瘤库筛选

[0618] 从转殖基因小鼠模型鉴别出抗人类SIRPγ(抗hSIRPγ)单克隆抗体(在这些实施例中简单地称为SIRPγ抗体)。用人类SIRPγ(hSIRPγ)的细胞外结构域对HarbourMice® H2L2品系进行免疫接种。使用标准技术,由经免疫接种的动物的脾细胞产生融合瘤库(两个库)。通过对暴露于个别克隆的含抗体上清液的表达hSIRPγ的细胞进行流式细胞分析技术分析来鉴别产生抗hSIRPγ抗体的克隆。经由流式细胞分析技术,利用反向筛选来选取针对人类表达SIRPα的细胞和人类表达SIRPβ1的细胞的抗hSIRPγ特异性克隆并且经由ELISA,利用SIRP蛋白质结合来证实。由此操作得到的所有克隆均具有人类可变区和啮齿动物恒定区。将选定克隆再格式化成完全人类抗体,即,将其再格式化成具有人类可变区和人类恒定区。应注意,人类恒定区可包含本公开中所提供的Fc区中的任一者,例如SEQ ID NO:5-36、典型、经修饰或另外的Fc区。

[0619] 实施例2:用于鉴别抗人类SIRPγ抗体的噬菌体抗体库筛选

[0620] 使用独立方法,从完全人类噬菌体呈现库鉴别另外的SIRPγ抗体。首先在磁性珠粒上富集结合人类SIRPγ的库。通过弃选SIRPα和SIRPβ1结合物和/或正向选择食蟹猕猴SIRPγ交叉反应性来制备多个子库。产生由此得到的特定单个克隆库并且进行测序。由此操作得到的所有克隆是作为粗周质提取物(PPE)的单链片段可变(scFv)抗体。将选定克隆再格式化成完全人类抗体以使其包括本公开的各种Fc(例如增加效应功能的Fc、降低效应功能的Fc和类似Fc),即,将其再格式化成具有人类可变区和人类恒定区。应注意,人类恒定区可包含本公开中所提供的Fc区中的任一者,例如SEQ ID NO:5-36、典型、经修饰或另外的Fc区。

[0621] 实施例3:SIRPγ抗体与SIRP蛋白质的结合

[0622] 通过酶联结免疫吸附分析法(ELISA)测试实施例1的选定融合瘤上清液与人类SIRPγ、食蟹猕猴SIRPγ、人类SIRPαV1、食蟹猕猴SIRPα、人类SIRPβ1和食蟹猕猴SIRPβ1的结合。简而言之,将2μg/mL的SIRP蛋白质的细胞外结构域涂覆至高蛋白质结合板上并且阻断。将未经稀释的上清液添加至经涂覆的板中。利用抗大鼠抗体和化学发光底物检测抗体。图1显示抗体1和抗体2与各种SIRP蛋白质的结合的结果。数据描绘由板读取器读取的能够检测化学发光的相对发光单位。

[0623] 图2A至图2G显示通过ELISA测定的SIRPγ抗体和人类Fc同型对照与人类SIRPγ、食蟹猕猴SIRPγ、人类SIRPαV1、人类SIRPαV2和人类SIRPβ1的结合曲线。如上所述,将来自

实施例1和实施例2的选定SIRPγ抗体制成完全人类的。同型对照1是具有不相关CDR(非SIRPγ结合)并且在Fc区中含有与增加FcγR结合的一些选定SIRPγ抗体相同的氨基酸取代的不相关的人类IgG1抗体。同型对照2是具有不相关CDR并且在Fc区中无修饰的不相关的人类IgG1抗体。将DNA暂时转染至Expi293F细胞中,保持5天。利用蛋白质A从细胞上清液纯化出抗体,并且如先前在图1中所描述,经由ELISA,使用抗人类IgG抗体作为检测抗体以滴定进行分析。

[0624] 使用生物层干涉(BLI)Octet系统(Pall ForteBio)测试来自本公开实施例1的选定抗体对人类SIRPγ、食蟹猕猴SIRPγ、人类SIRPαV1、人类SIRPαV2和人类SIRPβ1的亲和力。通过抗人类IgG捕捉(AHC)将各抗体固定于生物传感器尖端上。使多种浓度(以300nM开始,1:2稀释,获得总计7种浓度)的SIRP-His单体蛋白暴露于生物传感器以测量SIRPγ抗体与SIRP-His蛋白质的结合的缔合速率动力学。接着,使生物传感器暴露于洗涤缓冲液以测量解离速率动力学。分析所得到的动力学数据并且使用1:1结合模型拟合。以整体KD计算亲和力并且呈现于下表4中。该表显示通过ForteBio Octet分析的选定抗体与单体人类SIRPγ、食蟹猕猴SIRPγ、人类SIRPαV1、人类SIRPαV2和人类SIRPβ1的结合的KD(以M为单位)。

[0625] 使用Octet系统测试来自实施例2的scFv抗体的富集库与人类SIRPγ的结合。进一步测试独特结合物与人类SIRPαV1、人类SIRPαV2和人类SIRPβ1的结合。简而言之,将生物素化抗V5固定至链霉抗生物素蛋白生物传感器上。利用抗V5抗体捕捉作为粗PPE的各V5标记的SIRPγ scFv抗体。使500nM的SIRP-His单体蛋白暴露于生物传感器以结合SIRP scFv。接着,使生物传感器暴露于洗涤缓冲液以测量解离速率动力学。对所得到的缔合和解离动力学(kdis)进行分析。目测检验感测图谱,并且将抗体分类成强结合物、中等结合物、弱结合物、异质结合物或非结合物,并且该类别呈现于下表5中。类似地,测试与食蟹猕猴SIRPγ、食蟹猕猴SIRPα和食蟹猕猴SIRPβ1的交叉反应性。将抗体分类成结合物和非结合物并且呈现于下表6中。参看表5,强kdis<0.001/秒;中等kdis>0.001/秒但<0.01/秒;弱kdis>0.01/秒。异质(hetero)动力学指示基线漂移并且结合类别无法确定。参看表5和表6,结合物在缔合期间于115秒时具有≥0.02nm的分析物反应水平。非结合物在缔合期间于115秒时具有<0.02nm的分析物反应水平。

[0626] 使用生物层干涉法(BLI)Octet系统(Pall ForteBio)测试来自实施例2的选定抗体与人类SIRPγ和食蟹猕猴SIRPγ的亲和力。将抗体涂覆至抗人类Fc捕捉(AHC)生物传感器上。使四种浓度(200nM、100nM、50nM、25nM)的SIRP-His单体蛋白或具有小鼠Fc的二价SIRP蛋白质暴露于生物传感器以测量SIRP抗体与SIRP蛋白质的结合的缔合速率动力学。接着,使生物传感器暴露于洗涤缓冲液以测量解离速率动力学。分析所得到的动力学数据并且使用整体1:2结合模型拟合。各抗体的KD亲和力呈现于下表7中。

[0627] 表4:示例性抗体对各种SIRP蛋白质的亲和力(K_D)

[0628]

抗体编号	人类 SIRPγ (M)	食蟹猕猴 SIRPγ (M)	人类 SIRPα V1 (M)	人类 SIRPα V2 (M)	人类 SIRPβ1 (M)
7	2.96E-07	2.20E-06	缔合不可测量	缔合不可测量	缔合不可测量
8	2.07E-09	8.01E-09	缔合不可测量	缔合不可测量	缔合不可测量

[0629] 表5:独特scFv克隆的人类SIRP结合类别

[0630]

抗体编号	人类 SIRPγ	人类 SIRPα V1	人类 SIRPα V2	人类 SIRPβ1
9	中等	非结合物	非结合物	非结合物
10	中等	非结合物	非结合物	非结合物
11	中等	弱	非结合物	非结合物
12	中等	非结合物	非结合物	非结合物
13	中等	非结合物	非结合物	非结合物
14	中等	非结合物	非结合物	非结合物
15	中等	非结合物	非结合物	非结合物
16	异质	非结合物	非结合物	非结合物
17	异质	非结合物	非结合物	弱
18	中等	非结合物	非结合物	非结合物
19	强	非结合物	非结合物	非结合物
20	强	非结合物	非结合物	非结合物
21	中等	非结合物	非结合物	非结合物
22	强	非结合物	非结合物	强
23	中等	非结合物	非结合物	非结合物
24	弱	非结合物	非结合物	非结合物
25	中等	非结合物	非结合物	非结合物
26	中等	非结合物	非结合物	非结合物
27	中等	非结合物	非结合物	非结合物
28	中等	弱	中等	强
29	中等	非结合物	非结合物	非结合物
30	中等	非结合物	非结合物	非结合物
31	中等	弱	弱	非结合物
32	强	非结合物	非结合物	非结合物
33	中等	非结合物	非结合物	非结合物
34	中等	非结合物	非结合物	非结合物
35	中等	非结合物	非结合物	非结合物
36	强	非结合物	非结合物	非结合物
37	中等	弱	非结合物	非结合物
38	中等	非结合物	非结合物	非结合物
39	中等	非结合物	非结合物	非结合物
40	中等	非结合物	非结合物	非结合物
41	弱	非结合物	非结合物	非结合物
42	弱	非结合物	非结合物	非结合物

[0631]

抗体编号	人类 SIRPγ	人类 SIRPα V1	人类 SIRPα V2	人类 SIRPβ1
43	异质	非结合物	非结合物	非结合物
44	弱	非结合物	非结合物	非结合物
45	弱	非结合物	非结合物	非结合物
46	弱	非结合物	非结合物	非结合物
47	弱	非结合物	非结合物	非结合物
48	中等	非结合物	非结合物	非结合物
49	弱	非结合物	非结合物	非结合物
50	弱	非结合物	弱	非结合物
51	中等	非结合物	非结合物	非结合物
52	弱	非结合物	非结合物	非结合物
53	弱	非结合物	非结合物	非结合物

[0632] 表6:独特scFv克隆的食蟹猕猴SIRP结合类别

[0633]

抗体编号	食蟹猕猴 SIRPγ	食蟹猕猴 SIRPα	食蟹猕猴 SIRPβ1
9	结合物	非结合物	非结合物
10	结合物	非结合物	非结合物
11	结合物	结合物	结合物
12	结合物	结合物	非结合物
13	结合物	非结合物	结合物
14	结合物	结合物	非结合物
15	结合物	非结合物	非结合物
16	结合物	非结合物	非结合物
17	结合物	非结合物	非结合物
18	结合物	非结合物	非结合物
19	结合物	非结合物	非结合物
20	结合物	非结合物	非结合物
21	结合物	非结合物	非结合物
22	结合物	结合物	结合物
23	结合物	非结合物	非结合物
24	结合物	非结合物	非结合物
25	结合物	非结合物	非结合物
26	结合物	非结合物	非结合物
27	结合物	非结合物	非结合物

[0634]

抗体编号	食蟹猕猴 SIRPγ	食蟹猕猴 SIRPα	食蟹猕猴 SIRPβ1
28	结合物	非结合物	非结合物
29	结合物	非结合物	非结合物
30	结合物	非结合物	非结合物
31	结合物	非结合物	非结合物
32	结合物	非结合物	非结合物
33	结合物	非结合物	非结合物
34	结合物	非结合物	非结合物
35	结合物	非结合物	非结合物
36	结合物	非结合物	非结合物
37	结合物	结合物	结合物
38	结合物	非结合物	非结合物
39	结合物	非结合物	非结合物
40	结合物	非结合物	非结合物
41	结合物	非结合物	非结合物
42	结合物	非结合物	非结合物
43	结合物	非结合物	非结合物
44	结合物	非结合物	非结合物
45	结合物	非结合物	非结合物
46	结合物	结合物	非结合物
47	结合物	非结合物	非结合物
48	结合物	非结合物	非结合物
49	结合物	非结合物	非结合物
50	结合物	非结合物	非结合物
51	结合物	非结合物	非结合物
52	结合物	非结合物	非结合物
53	结合物	非结合物	非结合物

[0635] 表7:具有人类Fc的SIRP抗体对人类SIRPγ和食蟹猕猴SIRPγ的亲和力(K_D)

[0636]

抗体编号	人类 SIRPγ-His（M）	食蟹猕猴 SIRPγ-His（M）	人类 SIRPγ-mFc（M）
83	1.74E-07	1.17E-08	5.32E-08
84	N/A	3.41E-08	2.05E-06
85	9.69E-08	9.61E-08	3.56E-08

[0637]

抗体编号	人类 SIRPγ-His（M）	食蟹猕猴 SIRPγ-His（M）	人类 SIRPγ-mFc（M）
86	5.61E-08	4.82E-08	3.92E-09
88	1.36E-07	6.78E-08	5.06E-08
89	2.97E-07	2.62E-08	1.32E-06
90	1.75E-07	6.92E-08	8.76E-08
92	1.23E-08	2.96E-06	9.03E-09
94	3.01E-08	4.26E-08	8.02E-08
95	1.93E-07	4.03E-08	1.28E-06
96	7.03E-08	2.11E-07	2.15E-08
97	3.62E-07	1.63E-08	4.84E-08

[0638] *N/A＝不适用,因低结合而无法用软件拟合

[0639] 实施例4:经由流式细胞分析技术测定的SIRPγ抗体与细胞的体外结合

[0640] 测试选定抗体和同型对照与人类T细胞、B细胞、NK细胞、单核细胞和粒细胞的结合。图3A至图3D显示所执行的相较于同型对照,示例性抗体与人类全血中的T细胞、B细胞、NK细胞、单核细胞和粒细胞的结合研究的结果。同型对照1是具有不相关CDR的不相关人类IgG1抗体。同型对照2与同型对照1相同,但在Fc区中含有与一些选定SIRPγ抗体相同的取代(用以增加对FcγR的亲和力)。将至多50μg/mL的荧光染料结合的抗体或同型对照与来自三名正常供体的全血一起培育。将T细胞鉴别为CD14-、CD20-、SSClow和CD3+群体,或进一步鉴别为CD4+或CD8+群体。将B细胞鉴别为CD14-、SSClow和CD20+群体。将NK细胞鉴别为CD14-、CD20-、CD3-和CD56+细胞。将单核细胞鉴别为SSClow和CD14+群体。将粒细胞鉴别为CD14-、CD20-、CD3-、SSChigh群体。各图描绘各群体的中值荧光强度(MFI)。

[0641] 经由流式细胞分析技术测试针对人类SIRPγ的市售小鼠单克隆抗体(克隆OX-119,来自ThermoFisher Scientific,目录号MA5-28215)与初始T细胞和与经刺激的T细胞的结合。为刺激或活化T细胞,将抗人类CD3和抗人类CD28与来自个别健康人类供体或食蟹猕猴的初始静止CD3+、CD4+或CD8+ T细胞一起在IL-2存在下培育7天。将滴定的市售抗体添加至来自相同供体的经刺激细胞和初始T细胞中。图4A显示相较于初始T细胞,小鼠单克隆抗体与经刺激的CD3+、CD4+和CD8+ T细胞的结合曲线。该抗体展现与经活化(经刺激)的T细胞的增加的结合,指示经活化的T细胞上SIRPγ的表达增加。类似地,评估来自实施例2的选定抗体与初始和经刺激的人类和食蟹猕猴T细胞的结合。图4B至图4C显示相较于初始T细胞,该人类单克隆抗体与经刺激的人类和食蟹猕猴CD3+ T细胞的结合曲线。

[0642] 经由流式细胞分析技术测试选定抗体与未经刺激的T细胞和经刺激的T细胞的若干亚群的结合。为了刺激或活化T细胞,将抗人类CD3和抗人类CD28涂覆的珠粒与来自个别健康人类供体的CD3+ T细胞在IL2存在下一起培育。3天后,去除活化珠粒。在多个时间点,针对包括但不限于CD3、CD4、CD8、CD69、CD25和PD-1的多个T细胞亚群标志物对细胞进行染色,持续16天。使用饱和20μg/mL的选定SIRPγ抗体。当与未经刺激的T细胞相比较时,抗体83、84、85、86、88、89、90、92、94、95、96和97展现增加的与经刺激的T细胞的结合。当与CD4+ T细胞相比较时,抗体84优先结合至CD8+ T细胞。当与CD69-/CD8+ T细胞和CD25-/CD8+ T细胞相比较时,抗体84优先结合至CD69+/CD8+ T细胞和CD25+/CD8+ T细胞。当与PD1-T细胞相比较时,抗体85、89、95和97优先结合至PD1+ T细胞。

[0643] 经由流式细胞分析技术测试选定抗体与稳定转染的人类SIRPγ、SIRPαV1或SIRPβ1(与DAP12共转染)中国仓鼠卵巢(CHO)细胞的结合。将滴定的选定抗体添加至细胞中并且使用荧光标记的二次抗大鼠IgG抗体或抗人类IgG抗体检测。各图描绘在各浓度下的中值荧光强度(MFI)。图5A和图5G显示使用抗大鼠IgG抗体检测的选定抗体与表达人类SIRPγ、食蟹猕猴SIRPγ、人类SIRPα、食蟹猕猴SIRPα、人类SIRPβ1或食蟹猕猴SIRPβ1的CHO细胞的结合曲线。图5B至图5F和图5H至图5L显示使用抗人类IgG抗体检测的选定抗体与表达人类SIRPγ、食蟹猕猴SIRPγ、人类SIRPα、食蟹猕猴SIRPα、人类SIRPβ1或食蟹猕猴SIRPβ1的CHO细胞的结合曲线。同型对照1是具有不相关CDR(非SIRPg结合的)并且在Fc区中含有与增加FcγR结合的一些选定SIRPγ抗体相同的氨基酸取代的不相关的人类IgG1抗体。同型对照2与同型对照1相同,但在Fc区中不含突变。对于选定抗体,将作为粗PPE的各myc标记的SIRPγscFv抗体与上述表达SIRP的细胞系中的各者以及亲本CHO-K1细胞系一起培育。下表8显示当与未经转染的亲本CHO细胞相比较时,使用6个表达SIRP的细胞系测定并且使用抗myc抗体检测的scFv抗体的MFI倍数变化值。倍数变化值<2.0被视为非结合物。图5A至图5L和表8中展现的SIRPγ抗体显示优先结合至人类和食蟹猕猴SIRPγ。

[0644] 表8:相对于scFv克隆与亲本CHO细胞的结合的MFI倍数变化值

[0645]

抗体编号	人类 SIRPγ CHO	食蟹猕猴 SIRPγ CHO	人类 SIRPα V1 CHO	食蟹猕猴 SIRPα CHO	人类 SIRPβ1 CHO	食蟹猕猴 SIRPβ1 CHO
9	10.36	6.87	1.14	1.87	0.99	1.34
10	38.26	23.12	1.62	1.87	1.09	1.37
11	3.98	6.18	1.01	1.89	0.87	1.41
12	10.67	5.94	1.18	1.93	1.26	1.36
13	7.06	5.22	1.02	1.88	0.89	1.74
14	19.59	17.96	1.15	1.93	1.09	1.38
15	17.03	3.71	1.06	1.91	0.91	1.39
16	33.03	16.32	1.04	1.92	0.86	1.38
17	28.27	30.06	1.20	1.98	1.46	1.42
18	25.16	16.16	1.04	1.96	0.90	1.38
19	43.29	36.65	1.04	2.01	0.93	1.40
20	8.87	10.49	1.05	1.76	0.89	1.29
21	51.35	96.14	1.14	1.74	0.99	1.27
22	3.17	8.24	1.01	1.65	0.84	1.20
23	21.63	16.47	0.99	1.72	0.97	1.40
24	11.10	9.85	1.07	1.82	1.01	1.28
25	19.46	10.35	1.17	1.24	1.33	1.03
26	28.39	40.02	1.08	1.30	1.23	1.05
27	23.25	5.81	1.18	1.32	1.32	1.06
28	46.46	24.02	1.46	1.29	1.26	1.06
29	11.44	13.01	1.16	1.26	1.33	1.11
30	5.94	3.76	1.54	1.28	1.57	1.05
31	18.05	21.31	1.20	1.29	1.25	1.02
32	10.24	9.63	1.10	1.23	1.28	1.02
33	20.00	8.02	1.19	1.25	1.74	1.01
34	18.71	11.96	1.15	1.27	1.31	1.04
35	18.28	12.83	1.13	1.32	1.32	1.08
36	42.44	37.70	1.17	1.34	1.34	1.05
37	31.06	15.49	1.61	1.61	1.55	1.29
38	14.81	16.68	1.13	1.16	1.31	1.37
39	16.36	39.55	1.09	1.15	1.24	1.39
40	15.43	15.33	1.16	1.24	1.40	1.46

[0646]

抗体编号	人类 SIRPγ CHO	食蟹猕猴 SIRPγ CHO	人类 SIRPα V1 CHO	食蟹猕猴 SIRPα CHO	人类 SIRPβ1 CHO	食蟹猕猴 SIRPβ1 CHO
41	25.48	36.06	1.09	1.42	1.16	1.53
42	15.90	14.49	1.00	1.44	1.05	1.54
43	41.24	22.74	1.06	1.49	1.07	1.58
44	16.02	26.70	1.00	1.50	1.06	1.58
45	24.26	18.19	1.63	1.46	1.55	1.53
46	13.07	16.01	1.01	1.49	1.09	1.53
47	17.33	14.17	1.03	1.43	1.13	1.53
48	12.08	9.25	1.00	1.51	1.08	1.53
49	18.63	18.34	1.14	1.49	1.21	1.52
50	12.84	30.83	1.03	1.53	1.19	1.60
51	20.02	18.83	1.02	1.51	1.16	1.61
52	14.72	16.33	1.00	1.52	1.12	1.63
53	5.97	6.94	1.05	1.57	1.07	1.60

[0647] 实施例5:SIRPγ抗体对ADCC的影响

[0648] 评价选定SIRPγ抗体诱导的对一次人类静止T细胞和经活化的T细胞的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。将表达SIRPγ的人类一次静止T细胞(目标细胞)与表达FcγRIIIa的报告体细胞系(效应子)以8:1的效应细胞与目标细胞比率一起在37℃下培育6小时。在FcγRIIIa与结合至目标细胞的相关SIRPγ抗体的Fc区接合之后,这些效应细胞将转导细胞内信号,由此引起NFAT介导的荧光素酶活性。此活性是在板读取器上以发光信号读取并且将与FcγRIIIa接合成比例。为了活化T细胞,将抗CD3和抗CD28与静止T细胞一起预培育7天。接着,遵循与上述相同的方案测量FcγRIIIa接合。图6A至图6C显示滴定的选定抗体对人类CD3+ T细胞的ADCC诱导作用相对于无抗体条件的发光倍数。结果是与同型对照相比较来呈现。同型对照1是具有不相关CDR的不相关人类IgG4抗体。同型对照2是具有不相关CDR的不相关人类IgG1抗体。同型对照3与同型对照2相同,但在Fc区中含有与一些选定SIRPγ抗体相同的高亲和力取代(用以增加对FcγR的亲和力)。下表9显示当应用4参数逻辑斯蒂非线性回归曲线(logistic non-linear regression curve)拟合时选定抗体的半数最大有效浓度(EC50)。

[0649] 使用一次NK细胞作为效应细胞评价选定SIRP抗体诱导的对一次人类T细胞(目标)的ADCC。对目标细胞装载CellTrackerTM Green,洗涤并且使其暴露于各种浓度的SIRP抗体。接着,将目标细胞与人类NK细胞(效应细胞)以2:1的效应细胞与目标细胞比率在37℃下培育4小时。将样品用Zombie Violet染料染色并且经由流式细胞分析技术分析。使用与上述相同的刺激方案产生经活化的T细胞。%ADCC以对Zombie Violet染料呈阳性的细胞占对CellTrackerTM Green呈阳性的总细胞的百分比计算。图6B至图6C中的图描绘针对内部阳性对照抗体归一化的三种目标细胞供体的平均值。ADCC作用为抗体剂量依赖性的。结果是与同型对照相比较来呈现。

[0650] 表9:在CD3+ T细胞的ADCC中抗体的EC_{50}值

[0651]

抗体编号	静止 T 细胞 EC_{50}（μg/mL）	经刺激的 T 细胞 EC_{50}（μg/mL）
3	NC	NC
4	0.7162	0.355
5	0.09366	0.01818
6	0.0027	0.00153
7	NC	NC
8	NC	NC
同型对照 1	NC	NC
同型对照 2	NC	NC
同型对照 3	NC	NC

[0652] NC＝不可计算

[0653] 实施例6:SIRPγ抗体对ADCP的影响

[0654] 以与实施例5相同的方式,使用表达FcγRIIa的报告体细胞系(效应子)以4:1的效应细胞与目标细胞比率评价选定SIRPγ抗体诱导的对一次人类静止T细胞和经活化的T细胞的抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)。图7显示滴定的选定抗体对人类CD3+ T细胞的ADCC诱导作用相对于无抗体条件的发光倍数。结果以与同型对照相比较来呈现。同型对照1是具有不相关CDR的不相关IgG4抗体。同型对照2是具有不相关CDR的不相关IgG1抗体。同型对照3与同型对照2相同,但在Fc区中含有与一些选定SIRPγ抗体相同的高亲和力取代(用以增加对FcγR的亲和力)。

[0655] 实施例7:SIRPγ抗体与CD47竞争结合SIRPγ的测定

[0656] 执行ELISA分析以评估本公开的选定SIRPγ抗体是否与CD47-Fc竞争结合至hSIRPγ。为了进行竞争实验,将SIRPγ的细胞外结合结构域涂覆至高蛋白质结合板上并且阻断。在该板上将滴定的各SIRPγ抗体培育1小时。接下来,添加10μg/mL浓度的生物素化CD47-Fc并且使其平衡1小时。洗涤之后,添加链霉抗生物素蛋白-HRP。再次洗涤该板并且使用化学发光底物显色。在板读取器上读取该板以评估发光。同型对照1是具有不相关CDR并且在Fc区中含有与一些选定SIRPγ抗体相同的氨基酸取代的不相关人类IgG1抗体,并且用作阴性对照。同型对照2与同型对照1相同,但在Fc区中不含突变。使用已知的阻断剂抗体作为阳性对照。图8A至图8B显示对CD47/SIRPγ结合无影响的抗体子集(抗体5、6、8、59、73、80、85、92和96)、促进CD47/SIRPγ结合的第二集合(抗体3、4和7),而其余抗体抑制CD47/SIRPγ结合。

[0657] 实施例8:SIRPγ抗体对T细胞增生的影响

[0658] 经由单向混合淋巴细胞反应(MLR)评估选定SIRPγ抗体对T细胞增生的影响。从健康受试者的PBMC分离出单核细胞并且使其分化成树突状细胞(moDC)。从不同健康受试者分离出CD3+ T细胞并且使用染料标记以跟踪细胞增生(CFSE)。将moDC和T细胞与至多100μg/mL的滴定的选定抗体共培养7天。接着,经由流式细胞分析技术分析细胞。增生百分比(增生%)以具有CFSE染料信号损失以指示增生的CD3+ T细胞%计算。图9描绘相对于抗体浓度的增生%。除由实施例1和实施例2产生的选定SIRPγ抗体外,对具有小鼠Fc的人类SIRPγ

抗体(克隆LSB2.20)、具有小鼠Fc的人类CD47抗体(克隆B6H12)和两种人类SIRPα抗体(克隆18F21A和17F07A)进行测试。将结果与同型对照抗体相比较。同型对照1是具有不相关CDR并且在Fc区中含有与一些选定SIRPγ抗体相同的用以减少FcγR结合的氨基酸取代的人类IgG1抗体。同型对照2是具有不相关CDR的小鼠IgG1抗体。仅CD47抗体展示对T细胞增生的抑制。

[0659] 实施例9:SIRPγ抗体对体内选定细胞类型耗尽的影响

[0660] 使用8-10周龄的雌性NSG-Tg(Hu-IL15)小鼠在体内评价选定SIRPγ抗体对CD3+ T细胞耗尽的影响。对小鼠腹膜内施用30mg/kg剂量的选定SIRPγ抗体或同型对照,30分钟后,转移人类PBMC和经刺激的T细胞。在IL-2存在下,通过将人类抗CD3和抗CD28抗体涂覆的珠粒添加至分离的CD3+人类T细胞中刺激T细胞5-7天。在第3天,去除刺激珠粒。注射之前,用CellTrackerTM对经刺激的T细胞染色。经由单次尾静脉注射对小鼠静脉内注射1.00E+07个人类PBMC和5.00E+06个经刺激的T细胞。细胞转移后3天,对小鼠实施安乐死。经由心脏穿刺获得全血,并且收集至EDTA血液收集管中。用RBC溶解缓冲液溶解全血,洗涤并且用人类和小鼠Fc阻断剂阻断。再次洗涤细胞并且使其再悬浮于稀释至适合浓度的抗体调配混合物中。染色调配混合物包括抗人类CD45、抗小鼠CD45、抗人类CD3和活/死细胞标志物。经由流式细胞分析技术分析细胞。图10描绘检测到的活人类CD3+ T细胞%(左图)。额外分析分开检测经刺激与未经刺激的人类CD3+T细胞(右图)。图10中的数据(左图)针对在用同型对照治疗的小鼠中检测到的活人类CD3+ T细胞的数目归一化。当与同型对照治疗相比较时,选定SIRPγ抗体诱导人类CD3+ T细胞耗尽。针对CellTrackerTM染色的细胞(即,经刺激的细胞)的进一步分析显示,与未经刺激的细胞相比较,经刺激的细胞优先耗尽(图10,右图)。

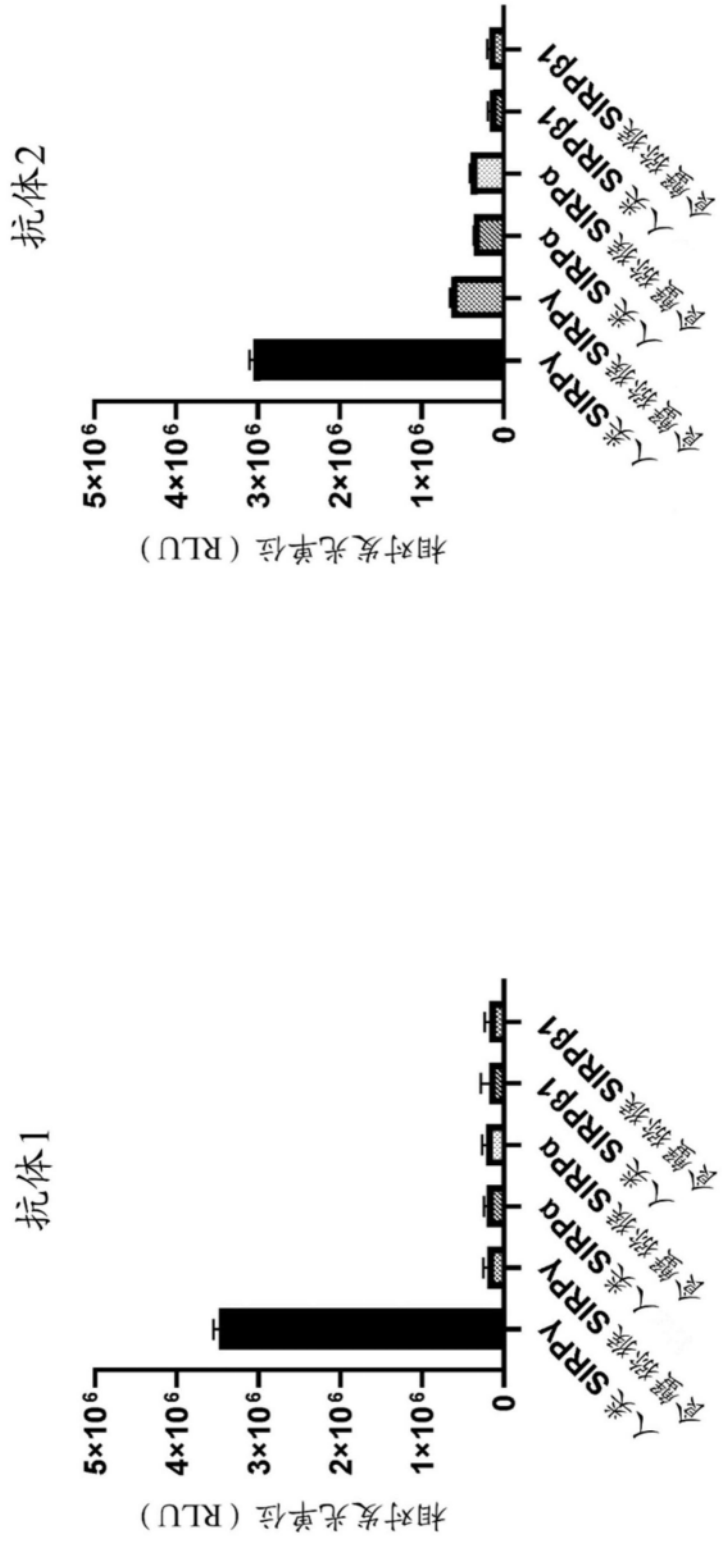

抗体2
相对发光单位（RLU）
5×10⁶
4×10⁶
3×10⁶
2×10⁶
1×10⁶
0
人SIRPγ
鸡嵌合体
人SIRPα
鸡嵌合体
人SIRPβ1
鸡嵌合体
抗体1
相对发光单位（RLU）
5×10⁶
4×10⁶
3×10⁶
2×10⁶
1×10⁶
0
人SIRPγ
鸡嵌合体
人SIRPα
鸡嵌合体
人SIRPβ1
鸡嵌合体

图1

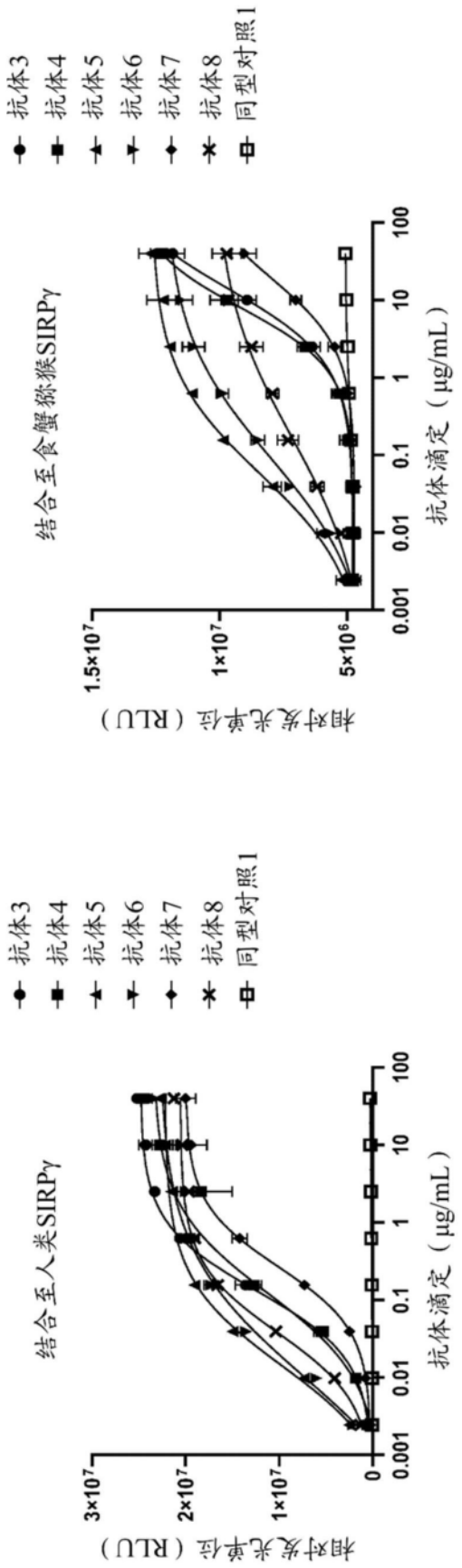

结合至人类SIRPγ
相对发光单位（RLU）
抗体滴定（μg/mL）
抗体3
抗体4
抗体5
抗体6
抗体7
抗体8
同型对照1
结合至食蟹猕猴SIRPγ
相对发光单位（RLU）
抗体滴定（μg/mL）
抗体3
抗体4
抗体5
抗体6
抗体7
抗体8
同型对照1

图2A

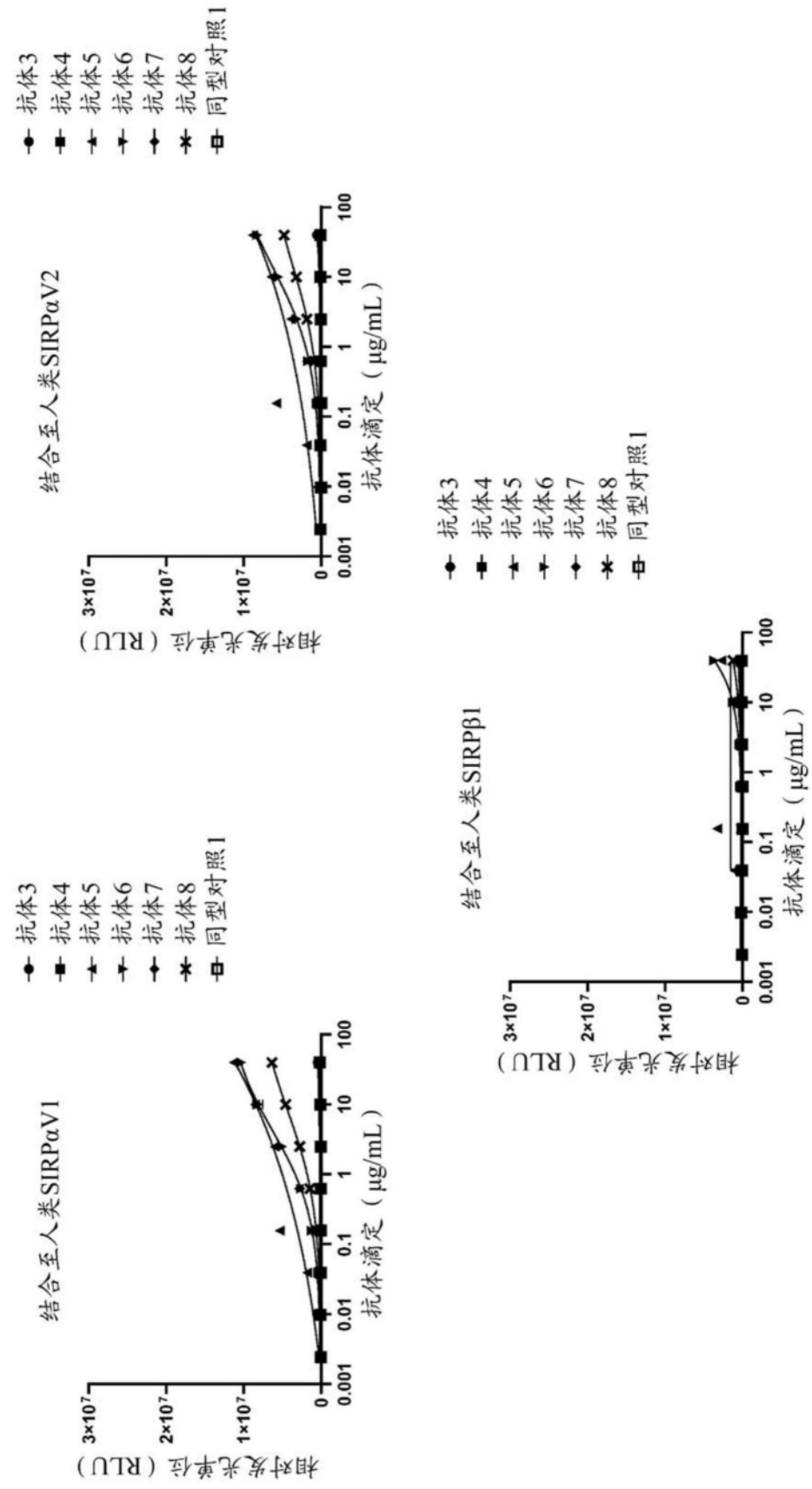

结合至人类SIRPαV2
结合至人类SIRPβ1
结合至人类SIRPαV1
抗体3
抗体4
抗体5
抗体6
抗体7
抗体8
同型对照1
相对发光单位（RLU）
抗体滴定（μg/mL）
3×10⁷
2×10⁷
1×10⁷
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100

图2B

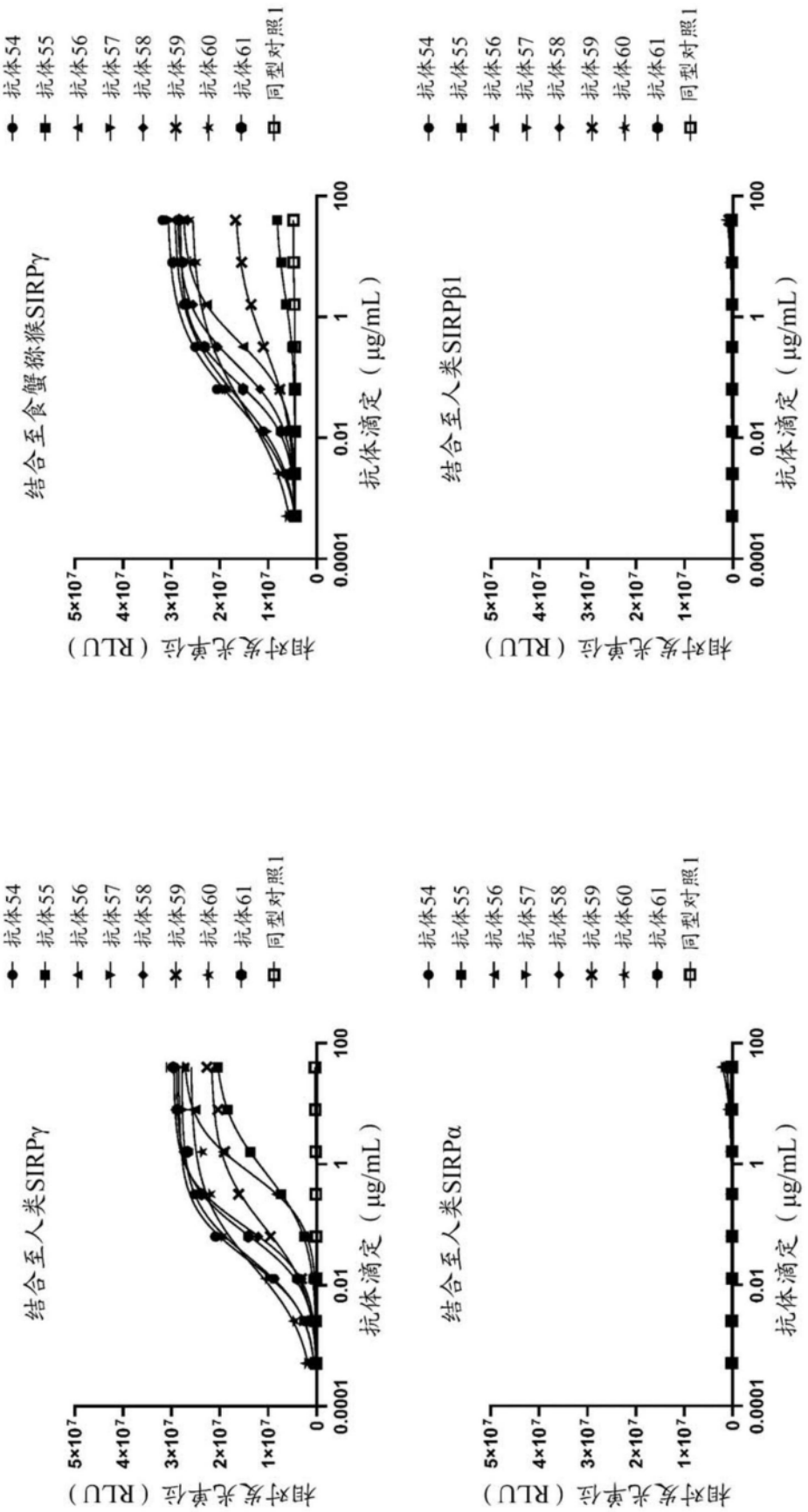

结合至食蟹猕猴SIRPγ
结合至人类SIRPβ1
结合至人类SIRPγ
结合至人类SIRPα
相对发光单位（RLU）
抗体滴定（μg/mL）
抗体54
抗体55
抗体56
抗体57
抗体58
抗体59
抗体60
抗体61
同型对照1

图2C

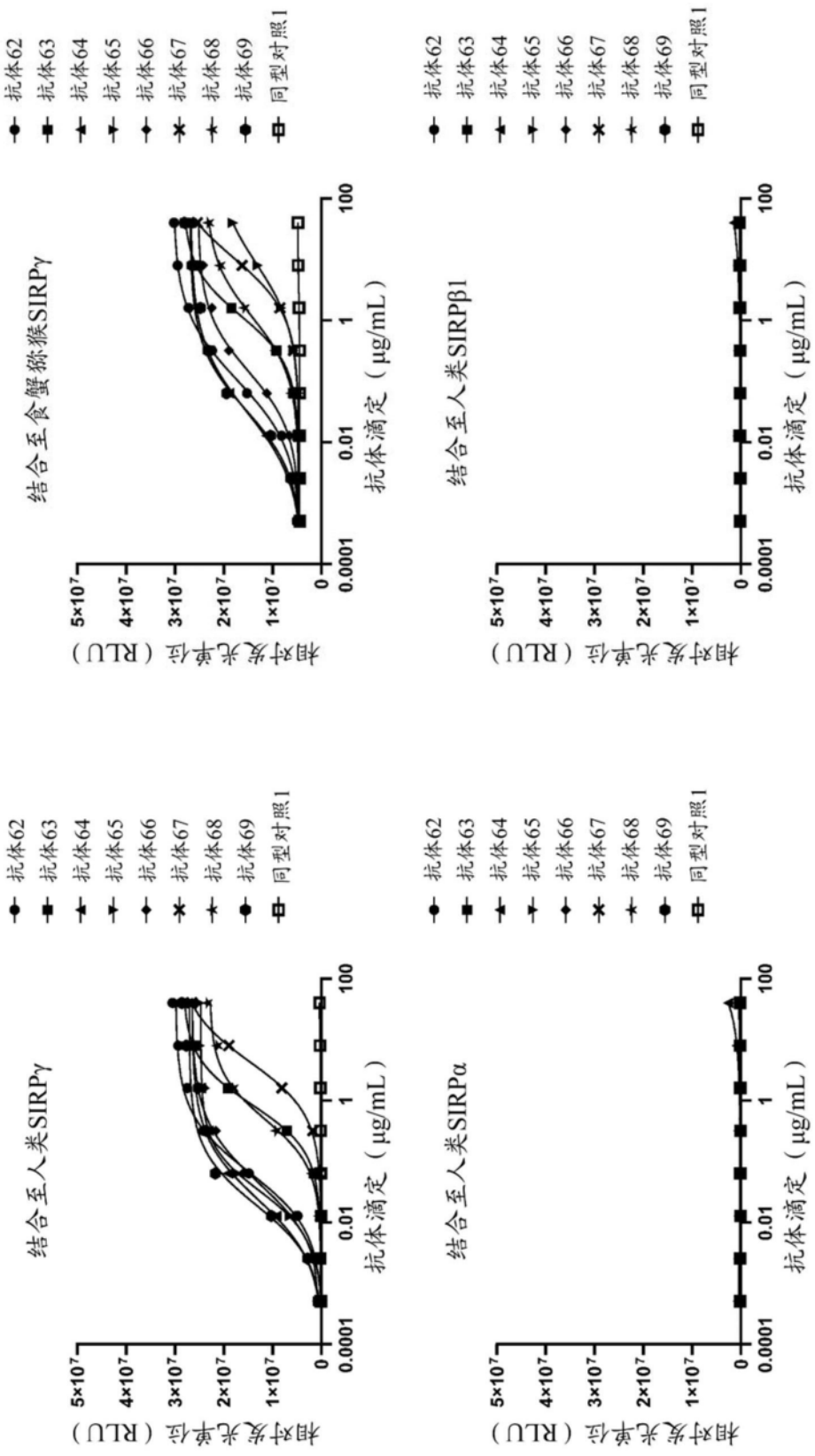

结合至人类SIRPγ
结合至人类SIRPα
结合至食蟹猕猴SIRPγ
结合至人类SIRPβ1
相对发光单位（RLU）
抗体滴定（μg/mL）
抗体62
抗体63
抗体64
抗体65
抗体66
抗体67
抗体68
抗体69
同型对照1

图2D

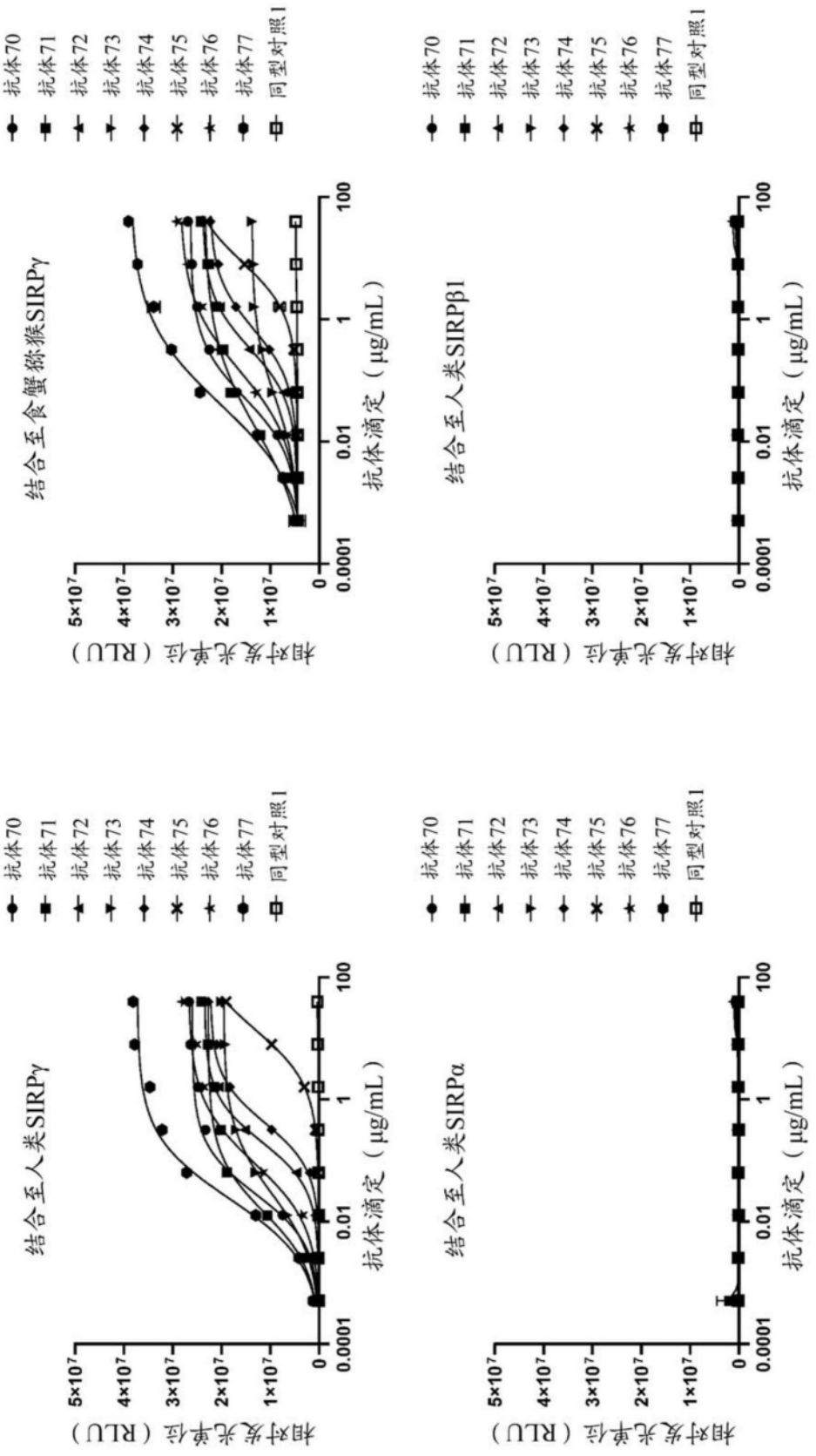

结合至食蟹猕猴SIRPγ
结合至人类SIRPγ
结合至人类SIRPβ1
结合至人类SIRPα
抗体70
抗体71
抗体72
抗体73
抗体74
抗体75
抗体76
抗体77
同型对照1
相对发光单位（RLU）
抗体滴定（μg/mL）
0
1×10^7
2×10^7
3×10^7
4×10^7
5×10^7
0.0001
0.01
1
100

图2E

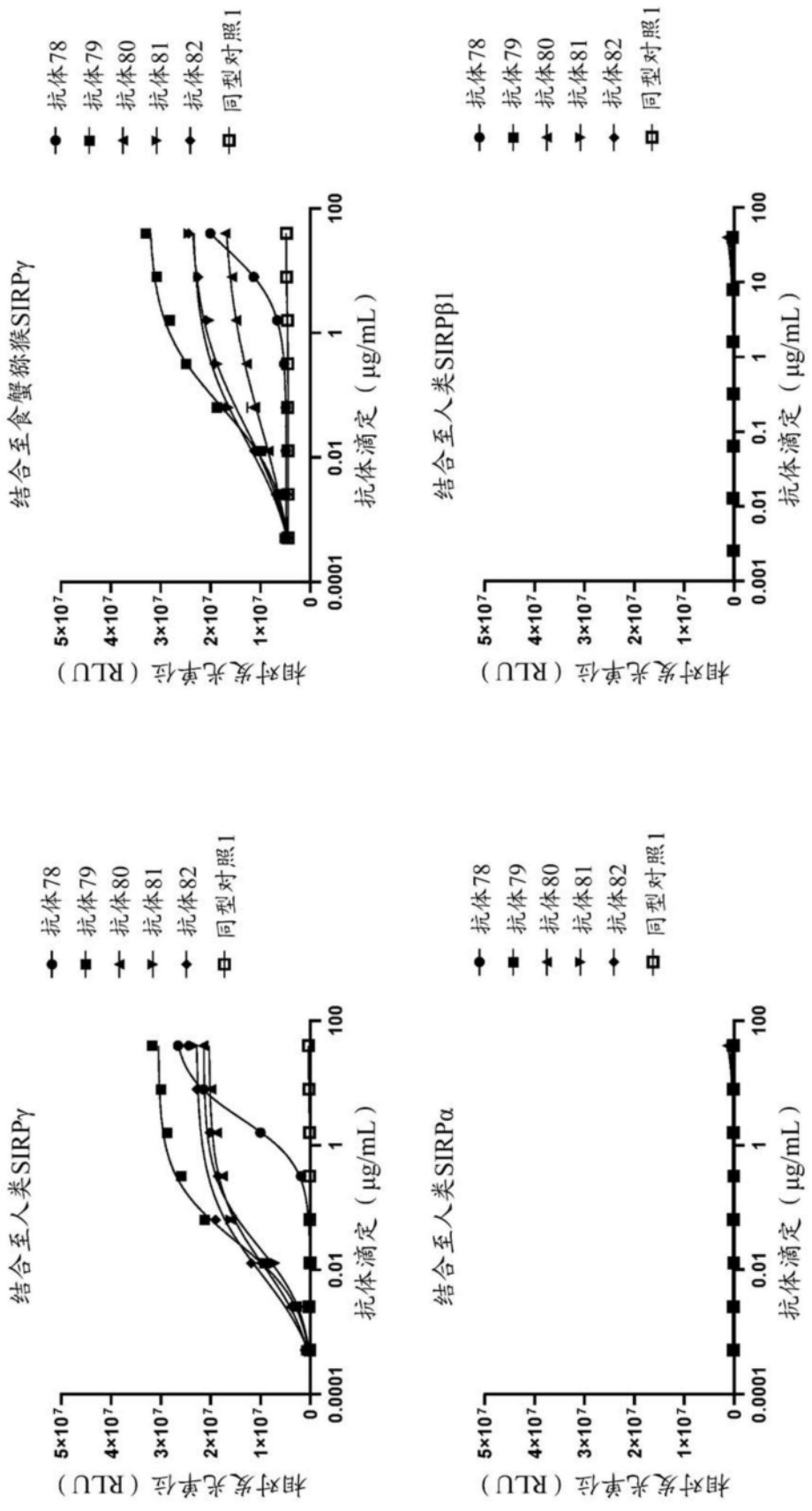

结合至人类SIRPγ
结合至食蟹猕猴SIRPγ
结合至人类SIRPα
结合至人类SIRPβ1
相对发光单位（RLU）
抗体滴定（μg/mL）
抗体78
抗体79
抗体80
抗体81
抗体82
同型对照1

图2F

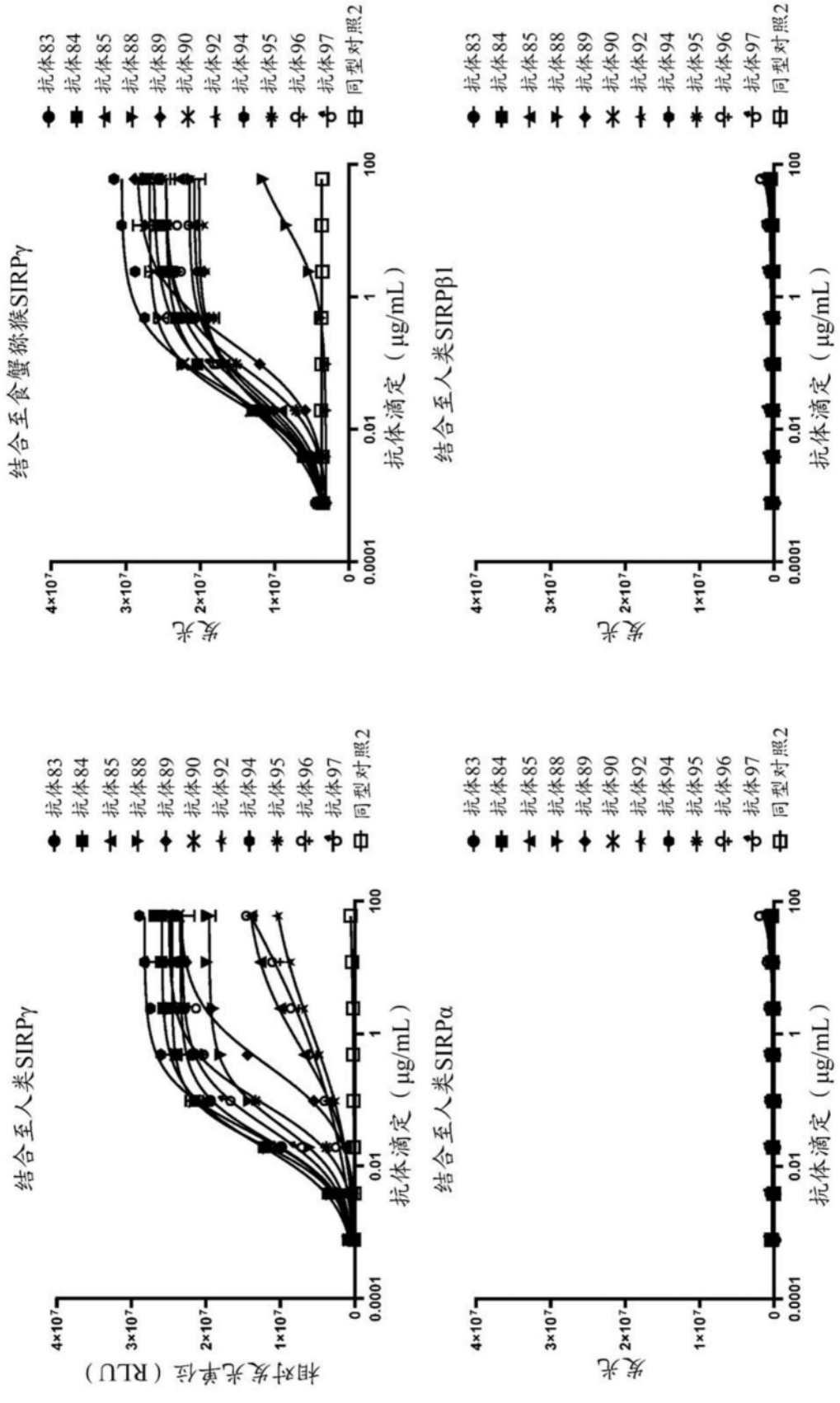

结合至人类SIRPγ
结合至食蟹猕猴SIRPγ
结合至人类SIRPα
结合至人类SIRPβ1
相对发光单位（RLU）
抗体滴定（μg/mL）
抗体83
抗体84
抗体85
抗体88
抗体89
抗体90
抗体92
抗体94
抗体95
抗体96
抗体97
同型对照2

图2G

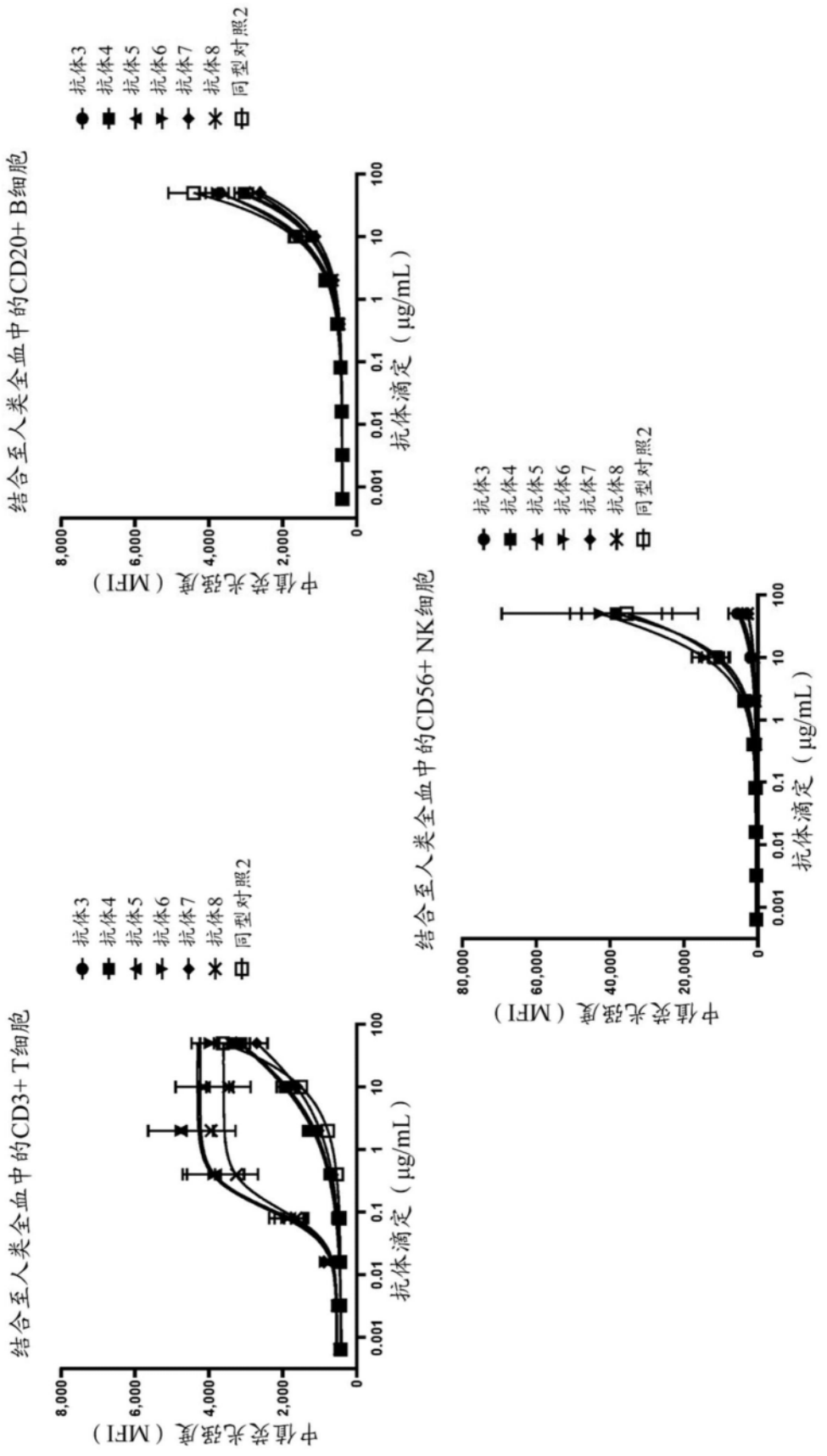
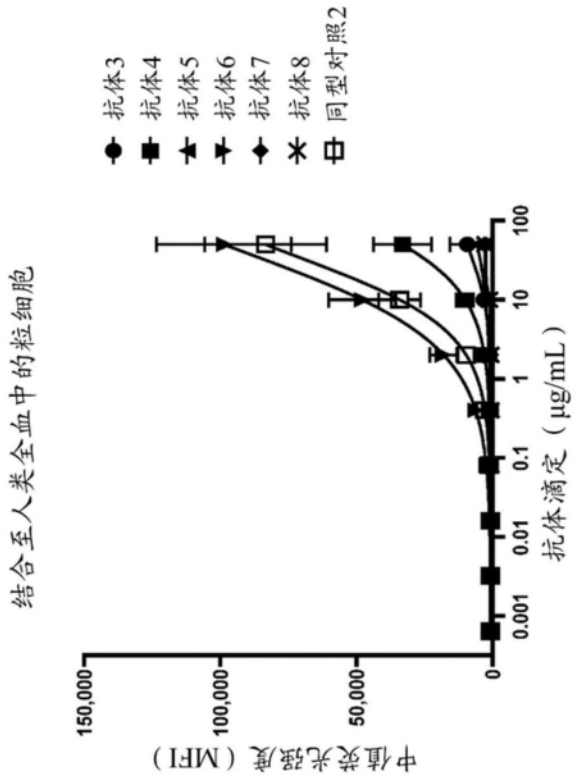

结合至人类全血中的CD20+ B细胞
结合至人类全血中的CD3+ T细胞
结合至人类全血中的CD56+ NK细胞
中值荧光强度（MFI）
抗体滴定（μg/mL）
抗体3
抗体4
抗体5
抗体6
抗体7
抗体8
同型对照2
0
2,000
4,000
6,000
8,000
20,000
40,000
60,000
80,000
0.001
0.01
0.1
1
10
100

图3A


结合至人类全血中的粒细胞
抗体3
抗体4
抗体5
抗体6
抗体7
抗体8
同型对照2
中值荧光强度（MFI）
150,000
100,000
50,000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体滴定（μg/mL）

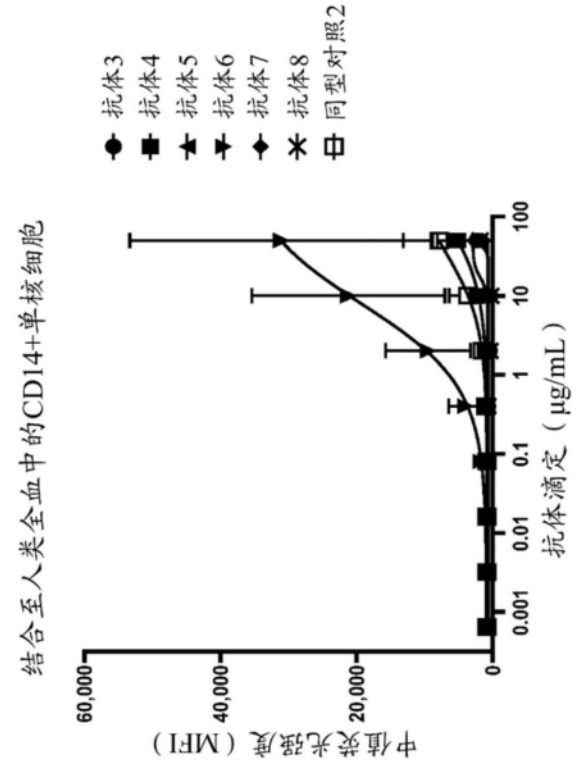

结合至人类全血中的CD14+单核细胞
抗体3
抗体4
抗体5
抗体6
抗体7
抗体8
同型对照2
中值荧光强度（MFI）
60,000
40,000
20,000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体滴定（μg/mL）

图3B

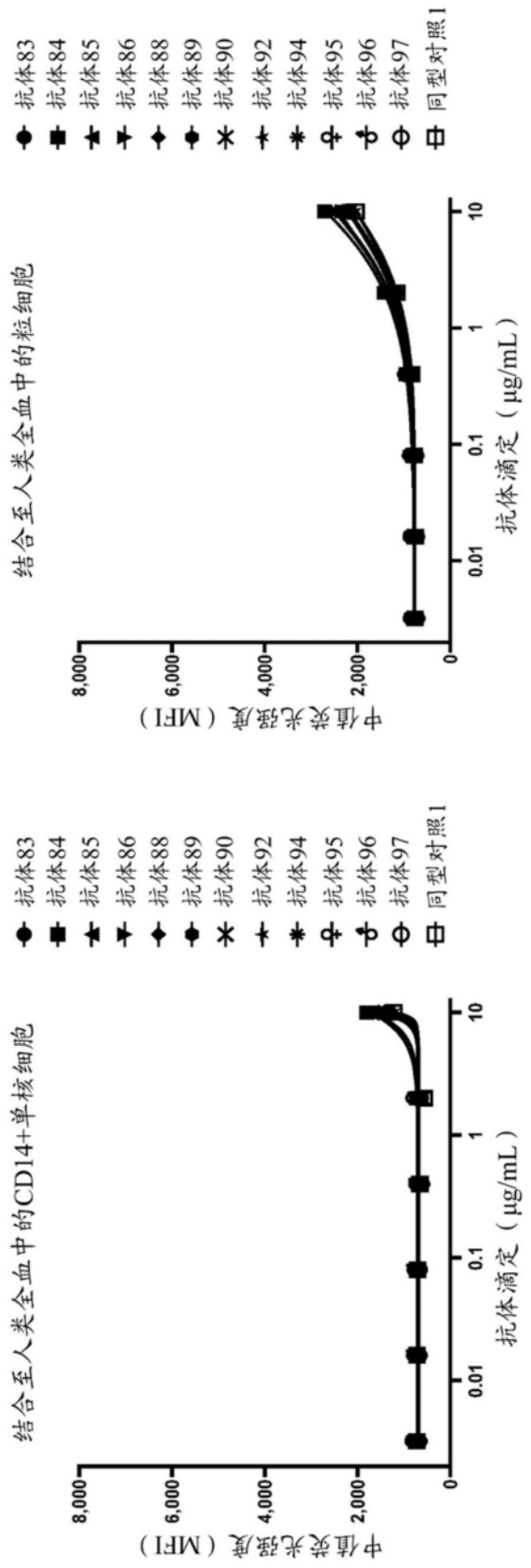

结合至人类全血中的粒细胞
结合至人类全血中的CD14+单核细胞
中值荧光强度（MFI）
8,000
6,000
4,000
2,000
0
0.01
0.1
1
10
抗体滴定（μg/mL）
抗体83
抗体84
抗体85
抗体86
抗体88
抗体89
抗体90
抗体92
抗体94
抗体95
抗体96
抗体97
同型对照1

图3C

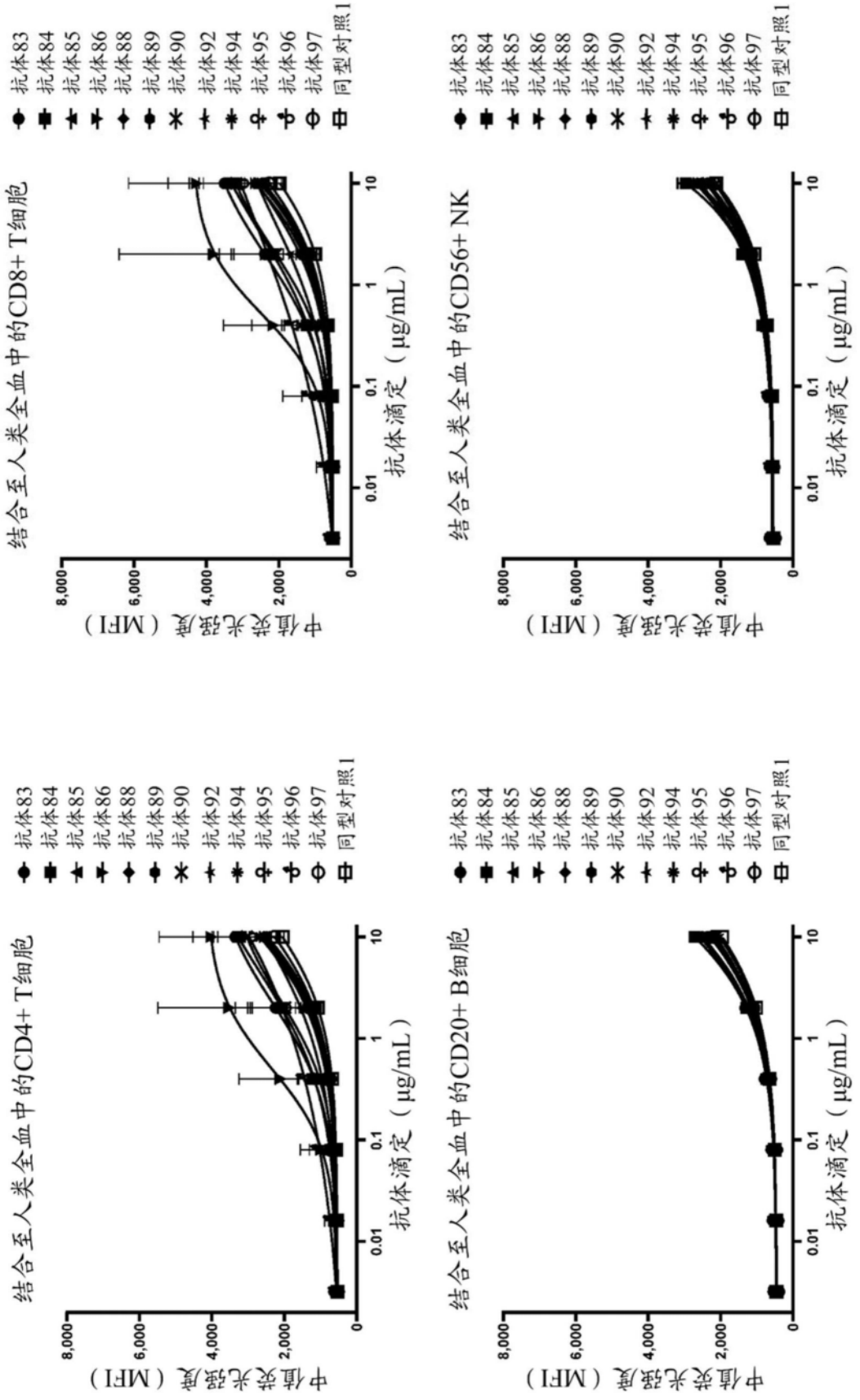

结合至人类全血中的CD4+ T细胞
结合至人类全血中的CD8+ T细胞
结合至人类全血中的CD20+ B细胞
结合至人类全血中的CD56+ NK
中值荧光强度（MFI）
抗体滴定（μg/mL）
抗体83
抗体84
抗体85
抗体86
抗体88
抗体89
抗体90
抗体92
抗体94
抗体95
抗体96
抗体97
同型对照1

图3D

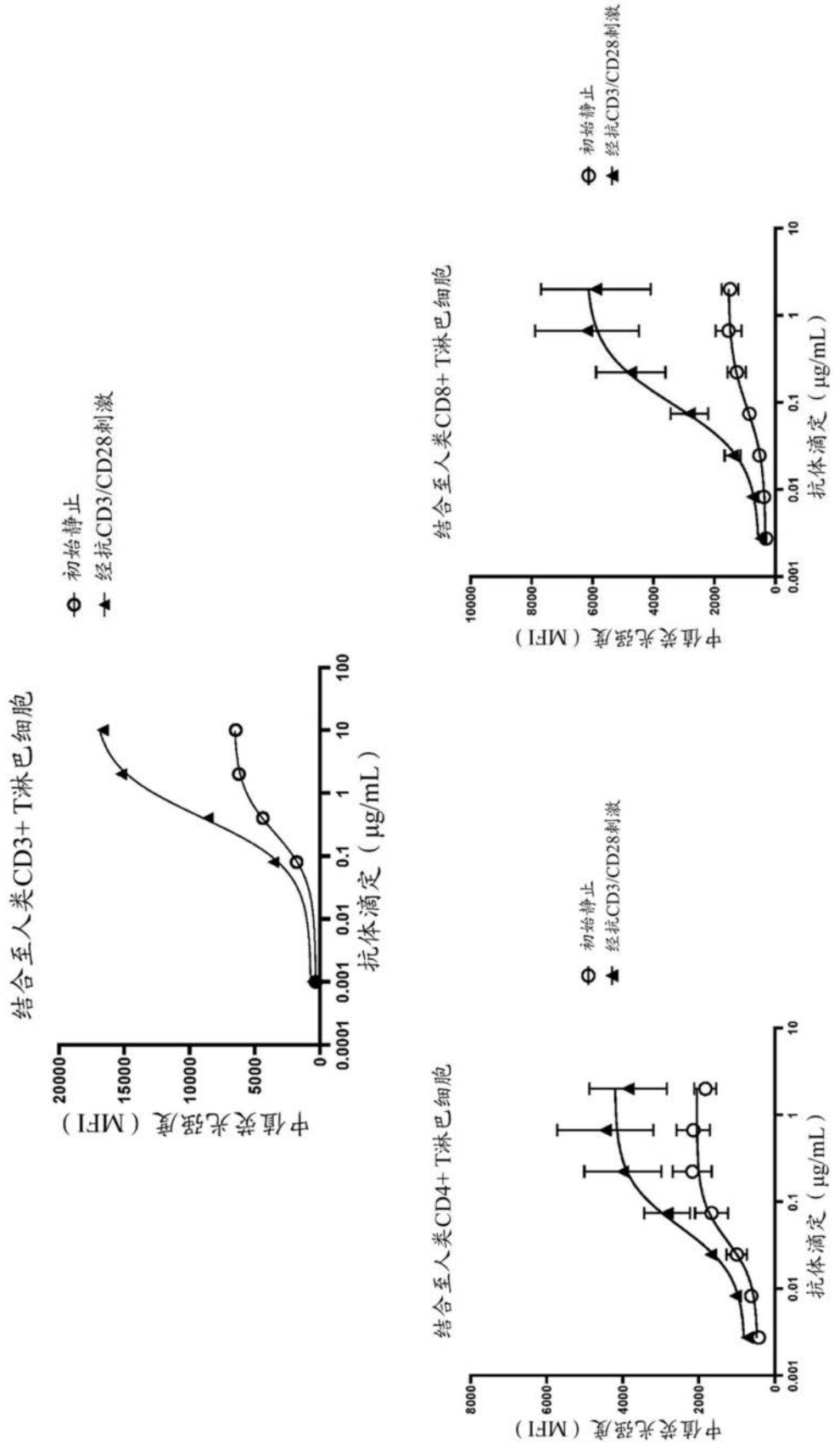

结合至人类CD3+ T淋巴细胞
结合至人类CD8+ T淋巴细胞
结合至人类CD4+ T淋巴细胞
初始静止
经抗CD3/CD28刺激
中值荧光强度（MFI）
抗体滴定（μg/mL）
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
0
5000
10000
15000
20000
2000
4000
6000
8000

图4A

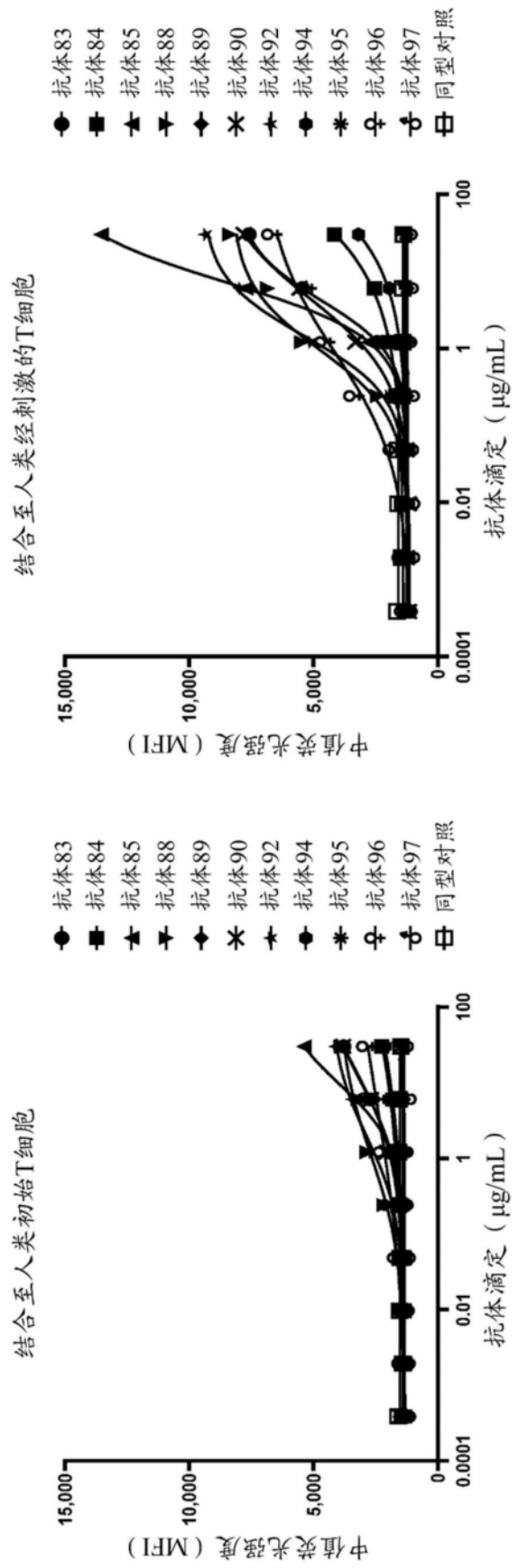

结合至人类经刺激的T细胞
结合至人类初始T细胞
中值荧光强度（MFI）
15,000
10,000
5,000
0
0.0001
0.01
1
100
抗体滴定（μg/mL）
抗体83
抗体84
抗体85
抗体88
抗体89
抗体90
抗体92
抗体94
抗体95
抗体96
抗体97
同型对照

图4B

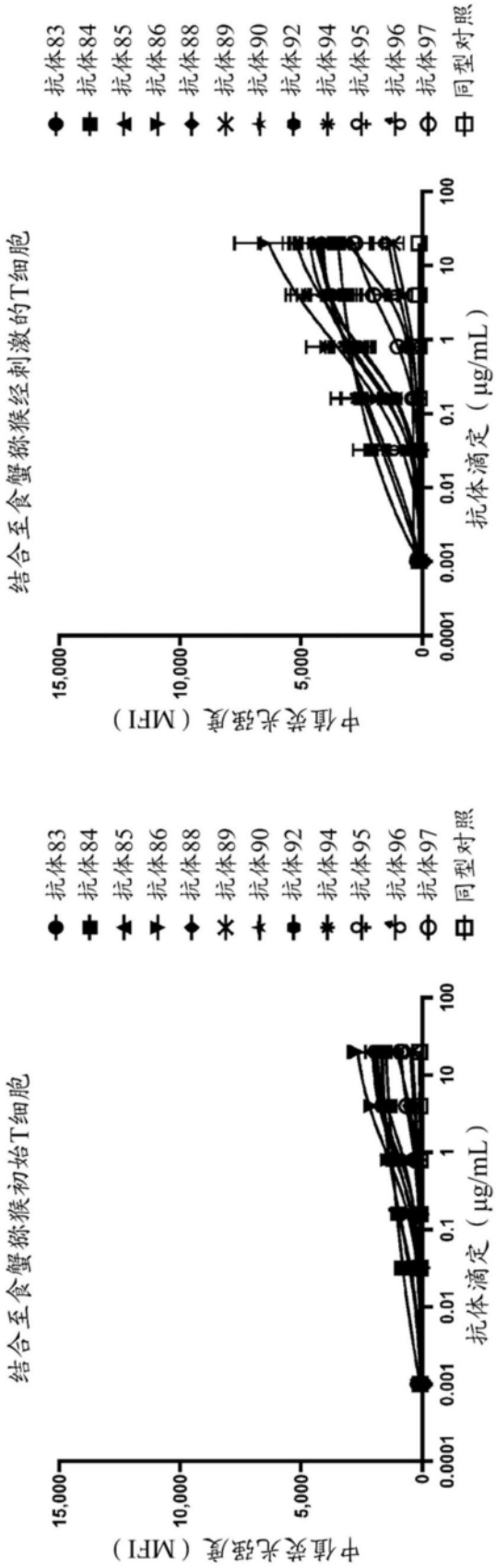

结合至食蟹猕猴初始T细胞
结合至食蟹猕猴经刺激的T细胞
中值荧光强度（MFI）
15,000
10,000
5,000
0
抗体滴定（μg/mL）
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体83
抗体84
抗体85
抗体86
抗体88
抗体89
抗体90
抗体92
抗体94
抗体95
抗体96
抗体97
同型对照

图4C

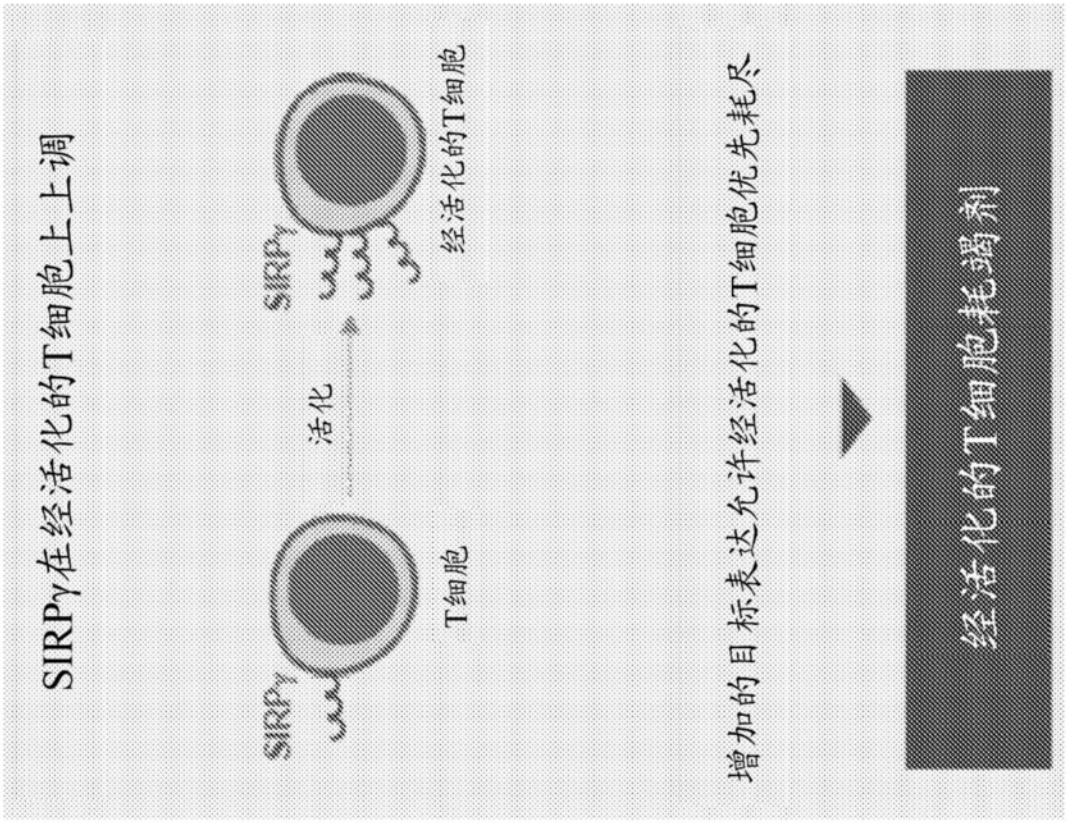

SIRPγ在经活化的T细胞上上调
SIRPγ
T细胞
活化
SIRPγ
经活化的T细胞
增加的目标表达允许经活化的T细胞优先耗尽
经活化的T细胞耗竭剂

图4D

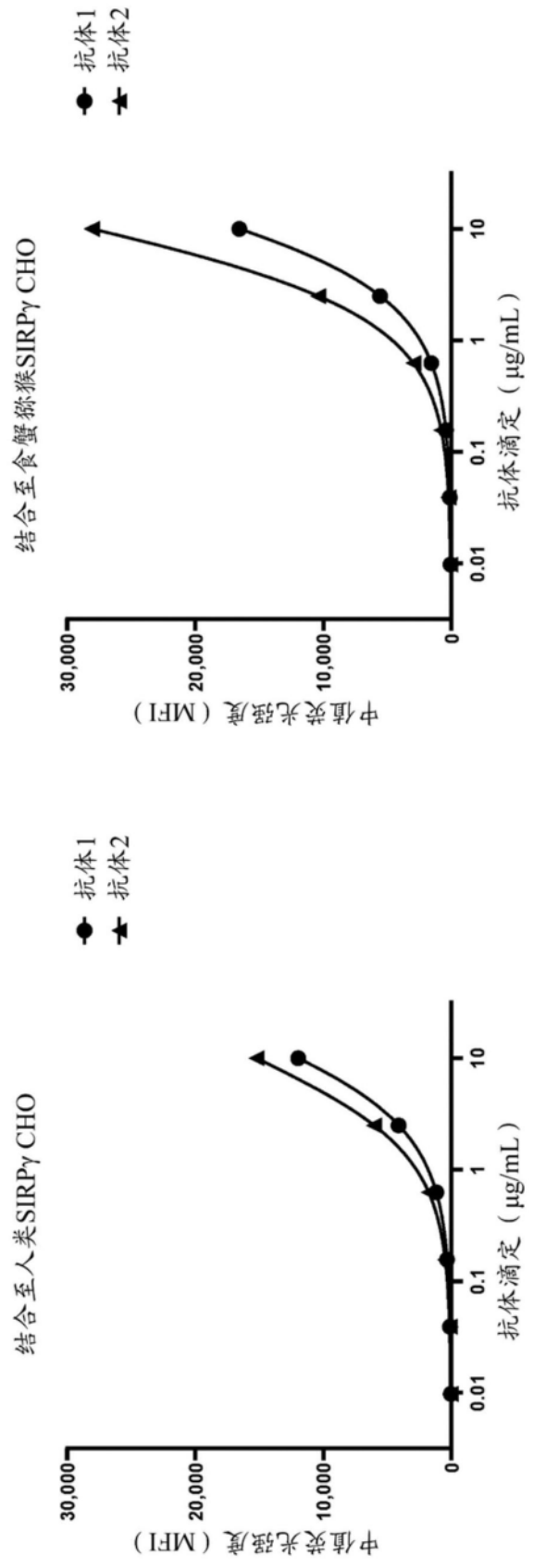
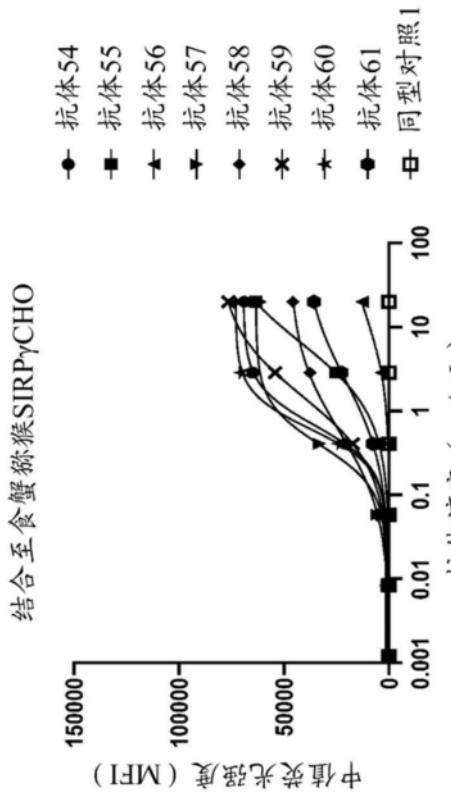

结合至食蟹猕猴SIRPγ CHO
抗体1
抗体2
中值荧光强度（MFI）
30,000
20,000
10,000
0
0.01
0.1
1
10
抗体滴定（μg/mL）
结合至人类SIRPγ CHO
抗体1
抗体2
中值荧光强度（MFI）
30,000
20,000
10,000
0
0.01
0.1
1
10
抗体滴定（μg/mL）

图5A


结合至食蟹猕猴SIRPγCHO
中值荧光强度（MFI）
150000
100000
50000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体滴定（μg/mL）
抗体54
抗体55
抗体56
抗体57
抗体58
抗体59
抗体60
抗体61
同型对照1

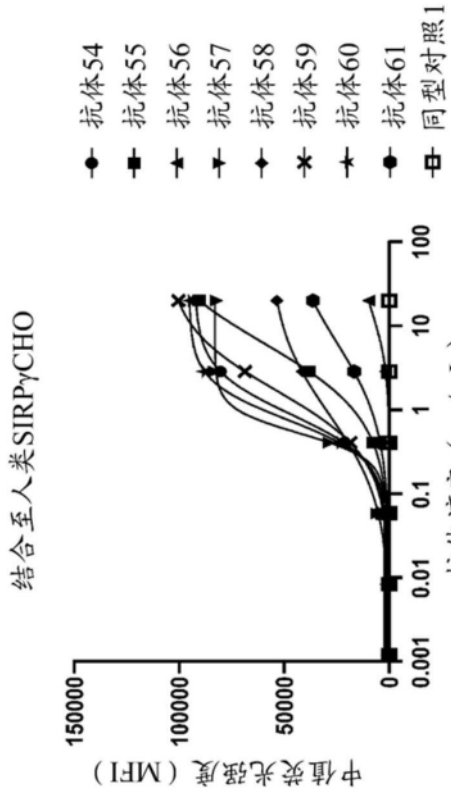

结合至人类SIRPγCHO
中值荧光强度（MFI）
150000
100000
50000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体滴定（μg/mL）
抗体54
抗体55
抗体56
抗体57
抗体58
抗体59
抗体60
抗体61
同型对照1

图5B

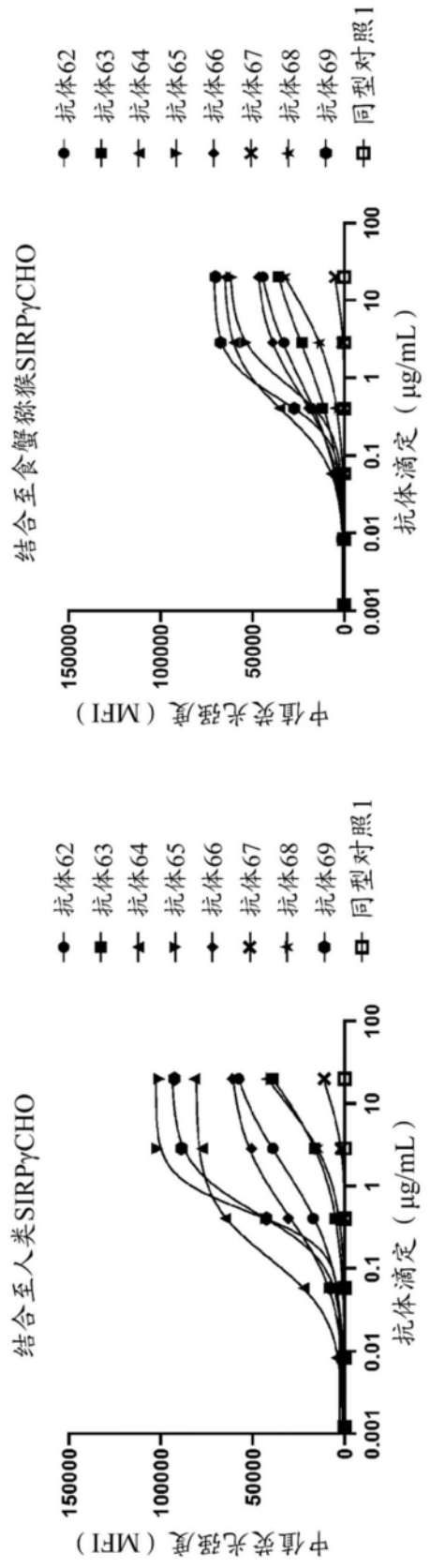

结合至人类SIRPγCHO
结合至食蟹猕猴SIRPγCHO
中值荧光强度（MFI）
150000
100000
50000
0
抗体滴定（μg/mL）
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体62
抗体63
抗体64
抗体65
抗体66
抗体67
抗体68
抗体69
同型对照1

图5C

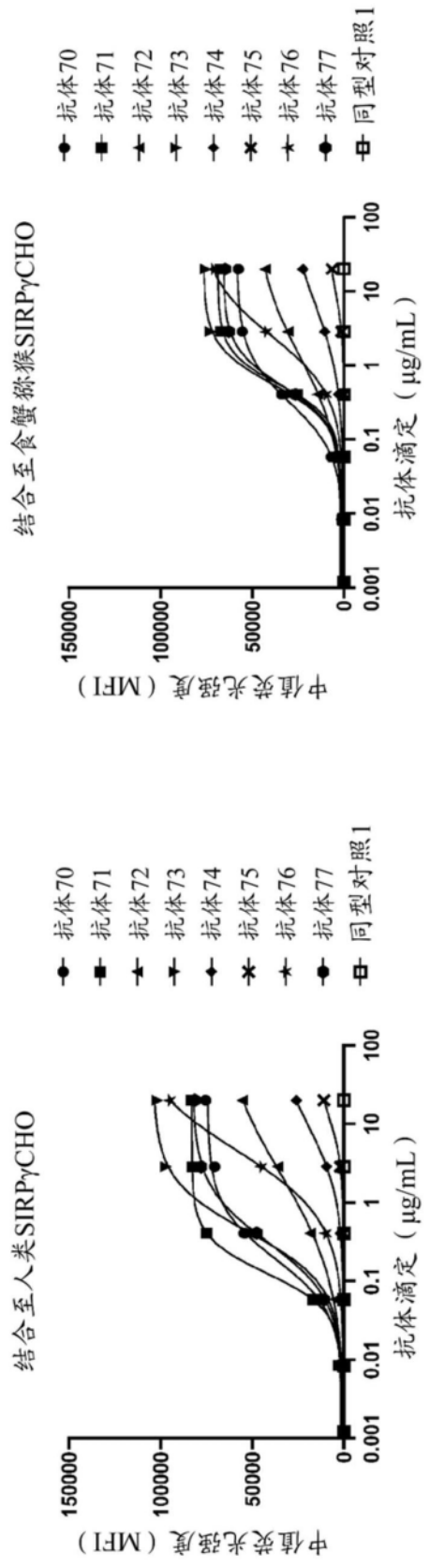

结合至人类SIRPγCHO
结合至食蟹猕猴SIRPγCHO
中值荧光强度（MFI）
150000
100000
50000
0
抗体滴定（μg/mL）
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体70
抗体71
抗体72
抗体73
抗体74
抗体75
抗体76
抗体77
同型对照1

图5D

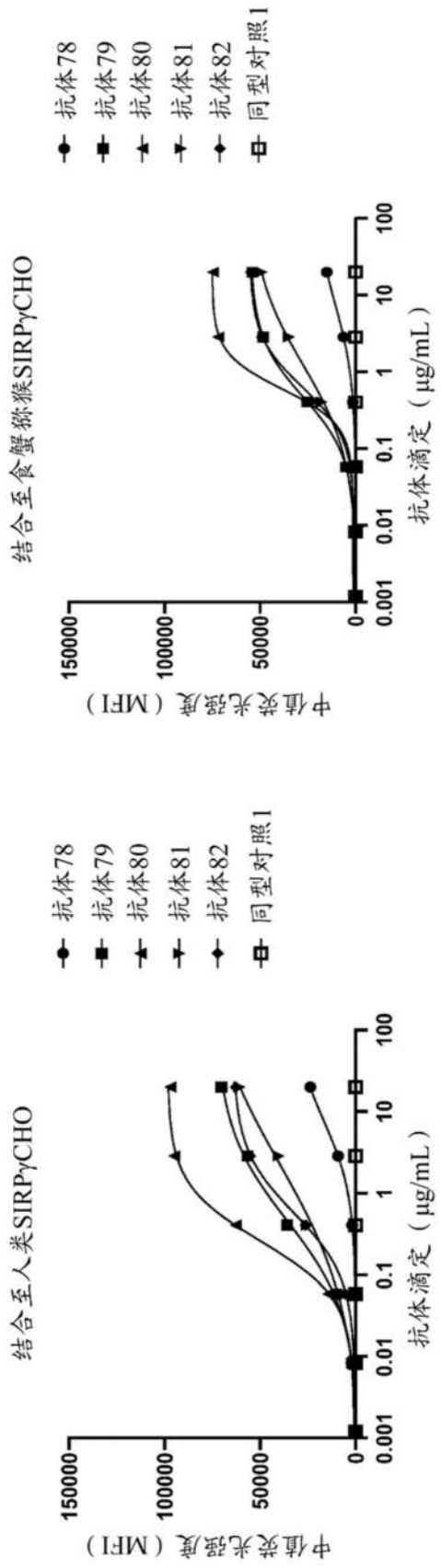
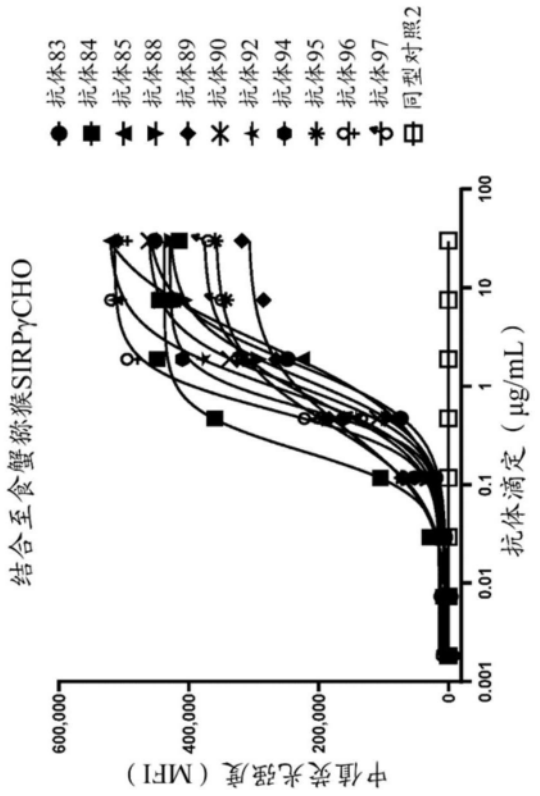

结合至食蟹猕猴SIRPγCHO
抗体78
抗体79
抗体80
抗体81
抗体82
同型对照1
中值荧光强度（MFI）
150000
100000
50000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体滴定（μg/mL）
结合至人类SIRPγCHO
抗体78
抗体79
抗体80
抗体81
抗体82
同型对照1
中值荧光强度（MFI）
150000
100000
50000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体滴定（μg/mL）

图5E


结合至食蟹猕猴SIRPγCHO
中值荧光强度（MFI）
600,000
400,000
200,000
0
抗体滴定（μg/mL）
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体83
抗体84
抗体85
抗体88
抗体89
抗体90
抗体92
抗体94
抗体95
抗体96
抗体97
同型对照2

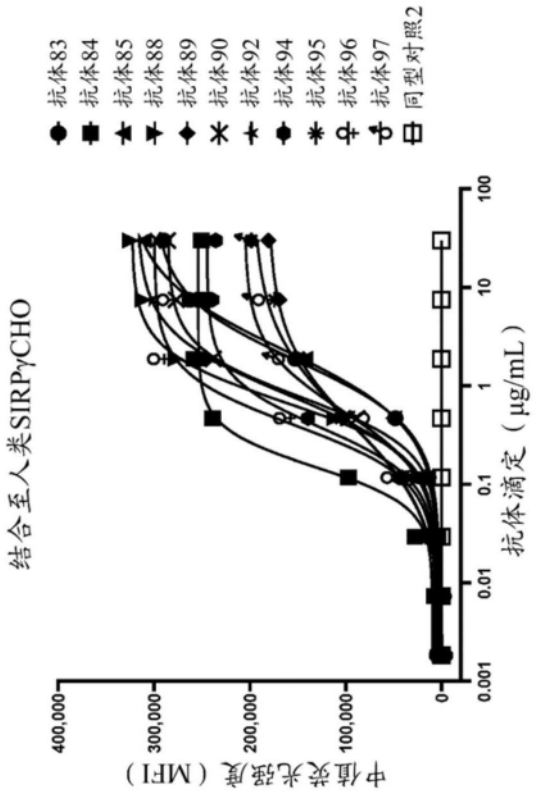

结合至人类SIRPγCHO
中值荧光强度（MFI）
400,000
300,000
200,000
100,000
0
抗体滴定（μg/mL）
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体83
抗体84
抗体85
抗体88
抗体89
抗体90
抗体92
抗体94
抗体95
抗体96
抗体97
同型对照2

图5F

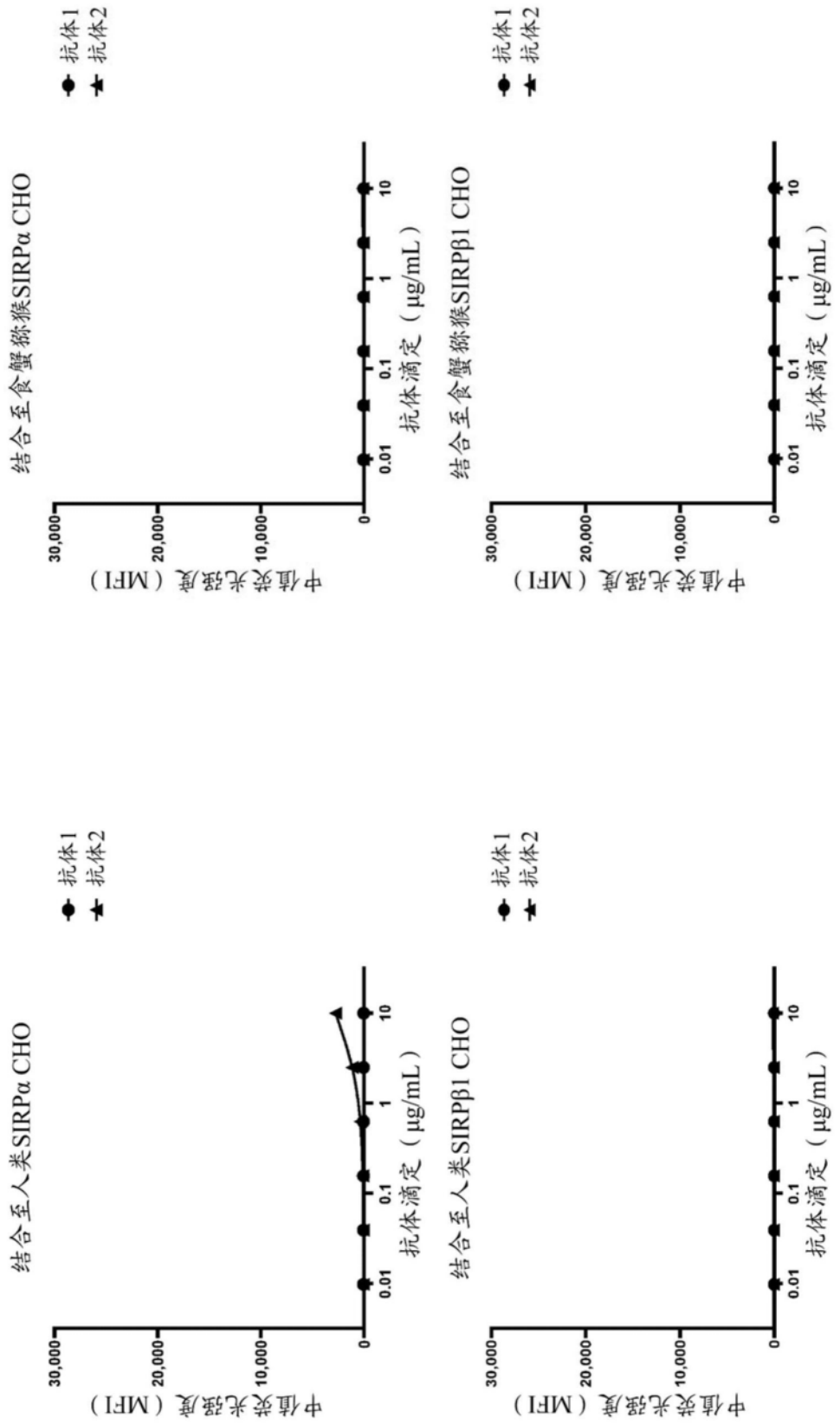

结合至人类SIRPα CHO
结合至人类SIRPβ1 CHO
结合至食蟹猕猴SIRPα CHO
结合至食蟹猕猴SIRPβ1 CHO
抗体1
抗体2
中值荧光强度（MFI）
抗体滴定（μg/mL）
0
10,000
20,000
30,000
0.01
0.1
1
10

图5G

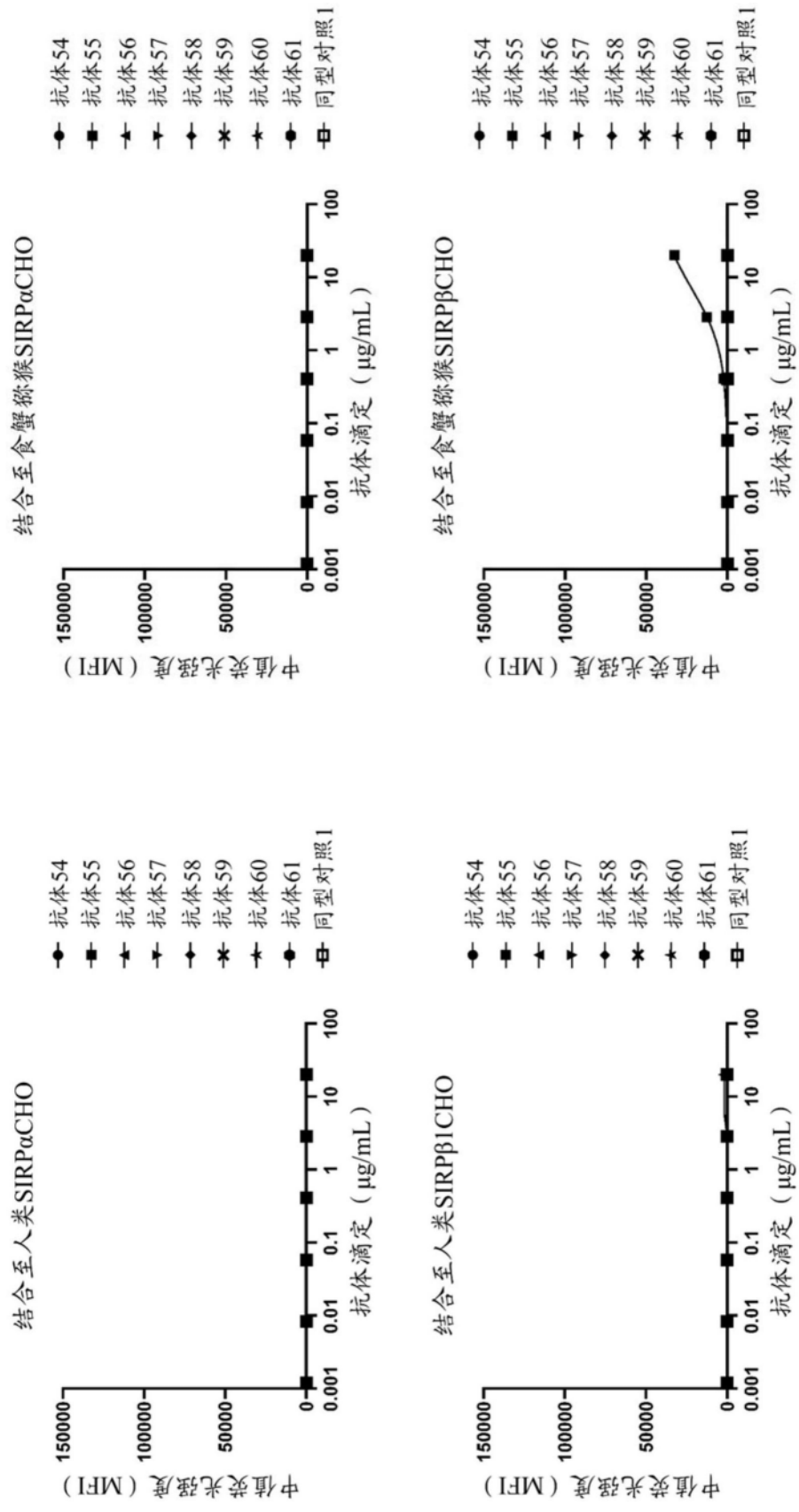

结合至人类SIRPαCHO
结合至人类SIRPβ1CHO
结合至食蟹猕猴SIRPαCHO
结合至食蟹猕猴SIRPβCHO
中值荧光强度（MFI）
抗体滴定（μg/mL）
0
50000
100000
150000
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体54
抗体55
抗体56
抗体57
抗体58
抗体59
抗体60
抗体61
同型对照1

图5H

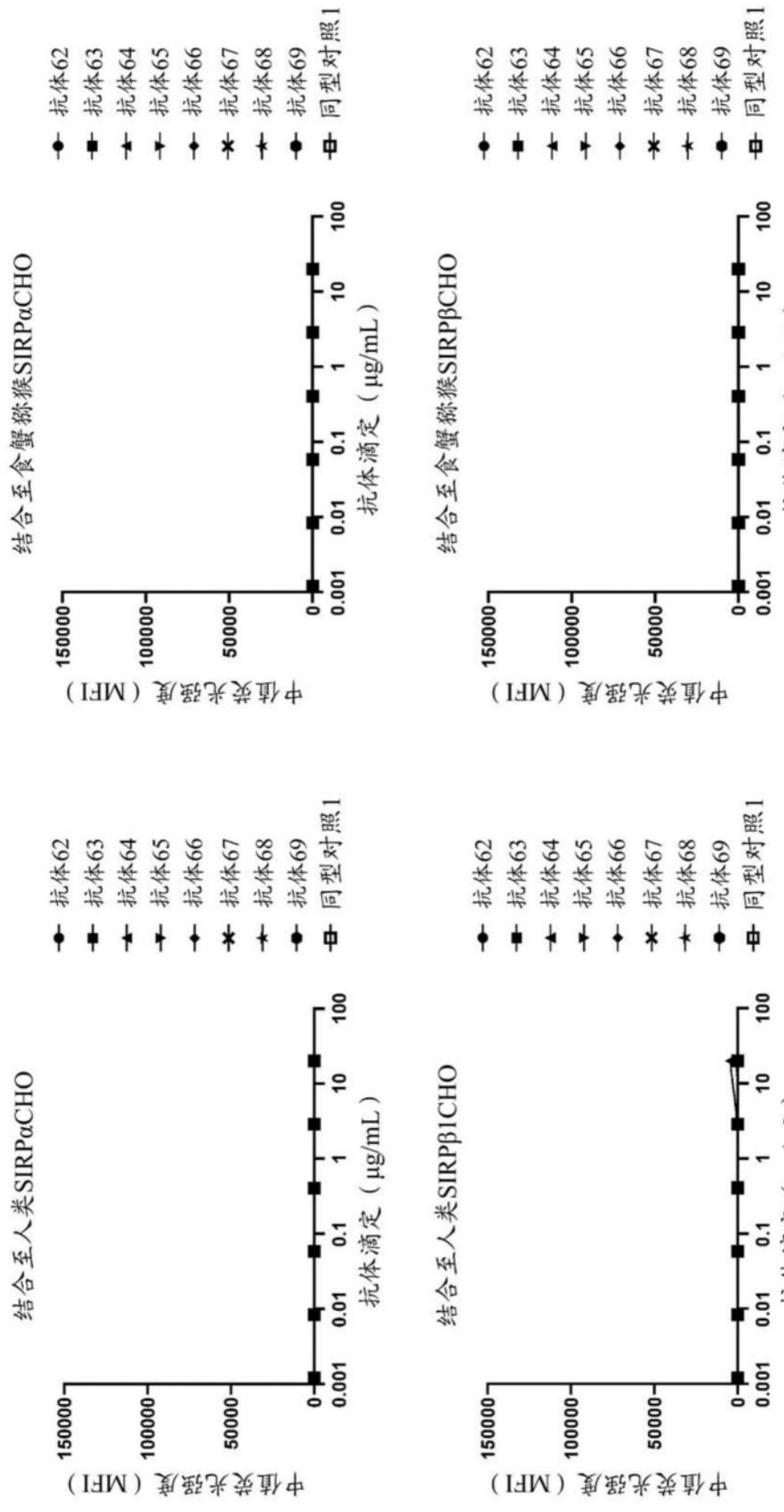

结合至人类SIRPαCHO
结合至人类SIRPβ1CHO
结合至食蟹猕猴SIRPαCHO
结合至食蟹猕猴SIRPβCHO
中值荧光强度（MFI）
抗体滴定（μg/mL）
0
50000
100000
150000
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体62
抗体63
抗体64
抗体65
抗体66
抗体67
抗体68
抗体69
同型对照1

图5I

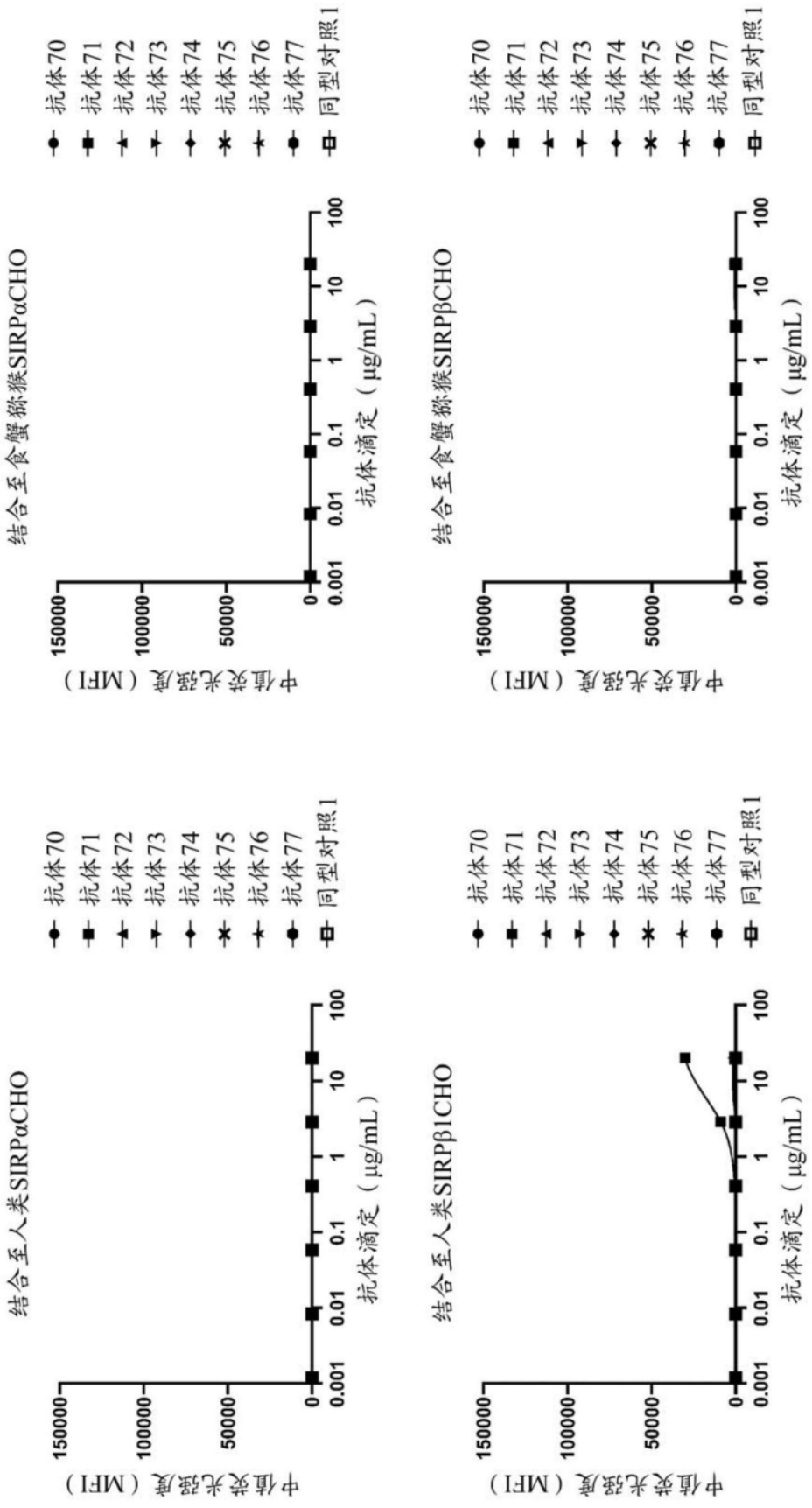

结合至人类SIRPαCHO
结合至人类SIRPβ1CHO
结合至食蟹猕猴SIRPαCHO
结合至食蟹猕猴SIRPβCHO
中值荧光强度（MFI）
抗体滴定（μg/mL）
抗体70
抗体71
抗体72
抗体73
抗体74
抗体75
抗体76
抗体77
同型对照1

图5J

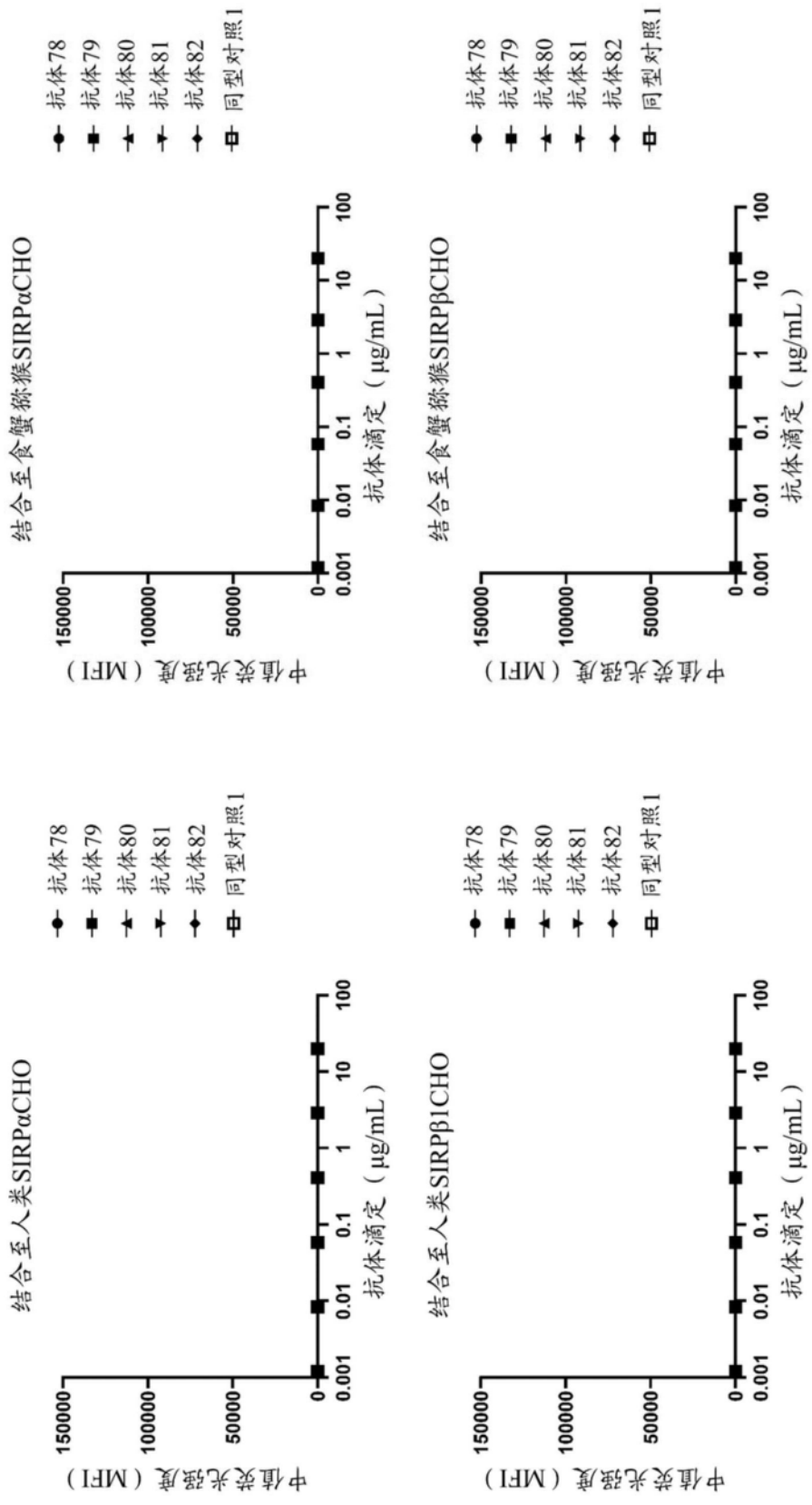

结合至人类SIRPαCHO
结合至人类SIRPβ1CHO
结合至食蟹猕猴SIRPαCHO
结合至食蟹猕猴SIRPβCHO
中值荧光强度（MFI）
抗体滴定（μg/mL）
抗体78
抗体79
抗体80
抗体81
抗体82
同型对照1
150000
100000
50000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100

图5K

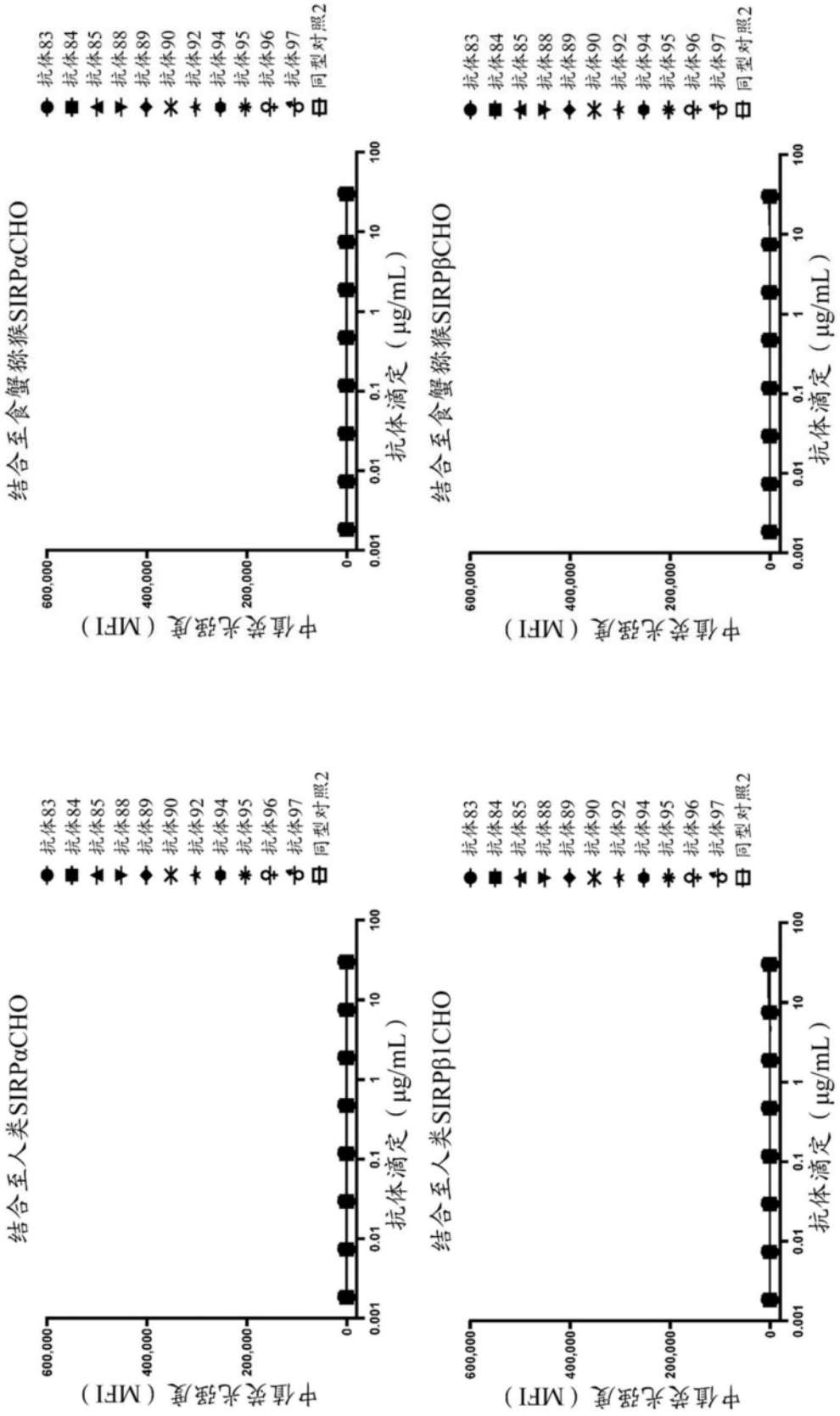

结合至人类SIRPαCHO
结合至人类SIRPβ1CHO
结合至食蟹猕猴SIRPαCHO
结合至食蟹猕猴SIRPβCHO
中值荧光强度（MFI）
抗体滴定（μg/mL）
抗体83
抗体84
抗体85
抗体88
抗体89
抗体90
抗体92
抗体94
抗体95
抗体96
抗体97
同型对照2

图5L

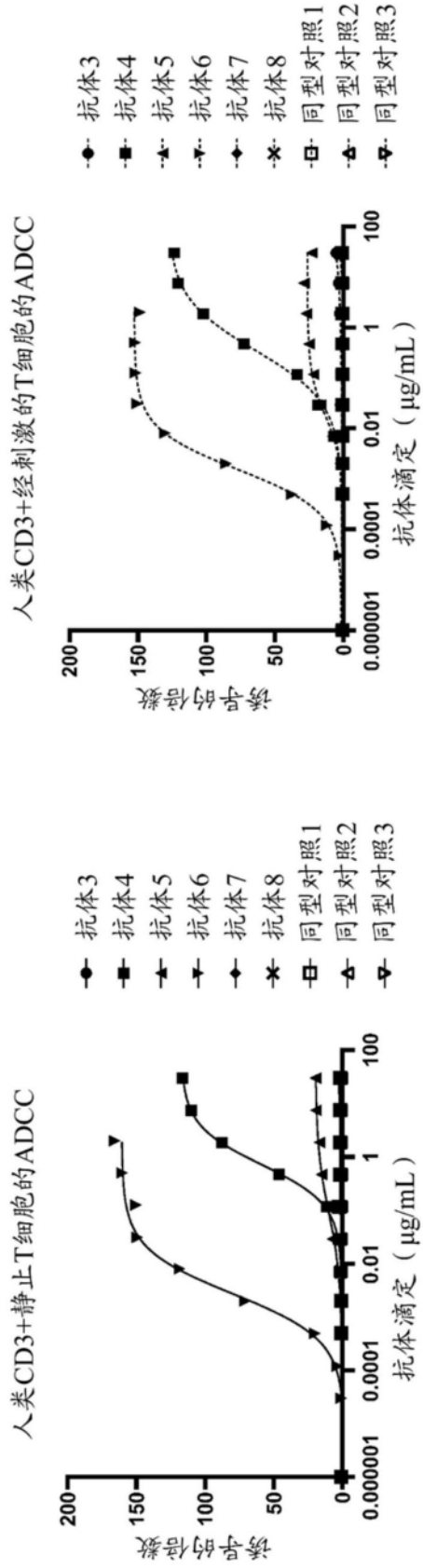

人类CD3+静止T细胞的ADCC
人类CD3+经刺激的T细胞的ADCC
裂解百分数
200
150
100
50
0
0.000001
0.0001
0.01
1
100
抗体滴定（μg/mL）
抗体3
抗体4
抗体5
抗体6
抗体7
抗体8
同型对照1
同型对照2
同型对照3

图6A

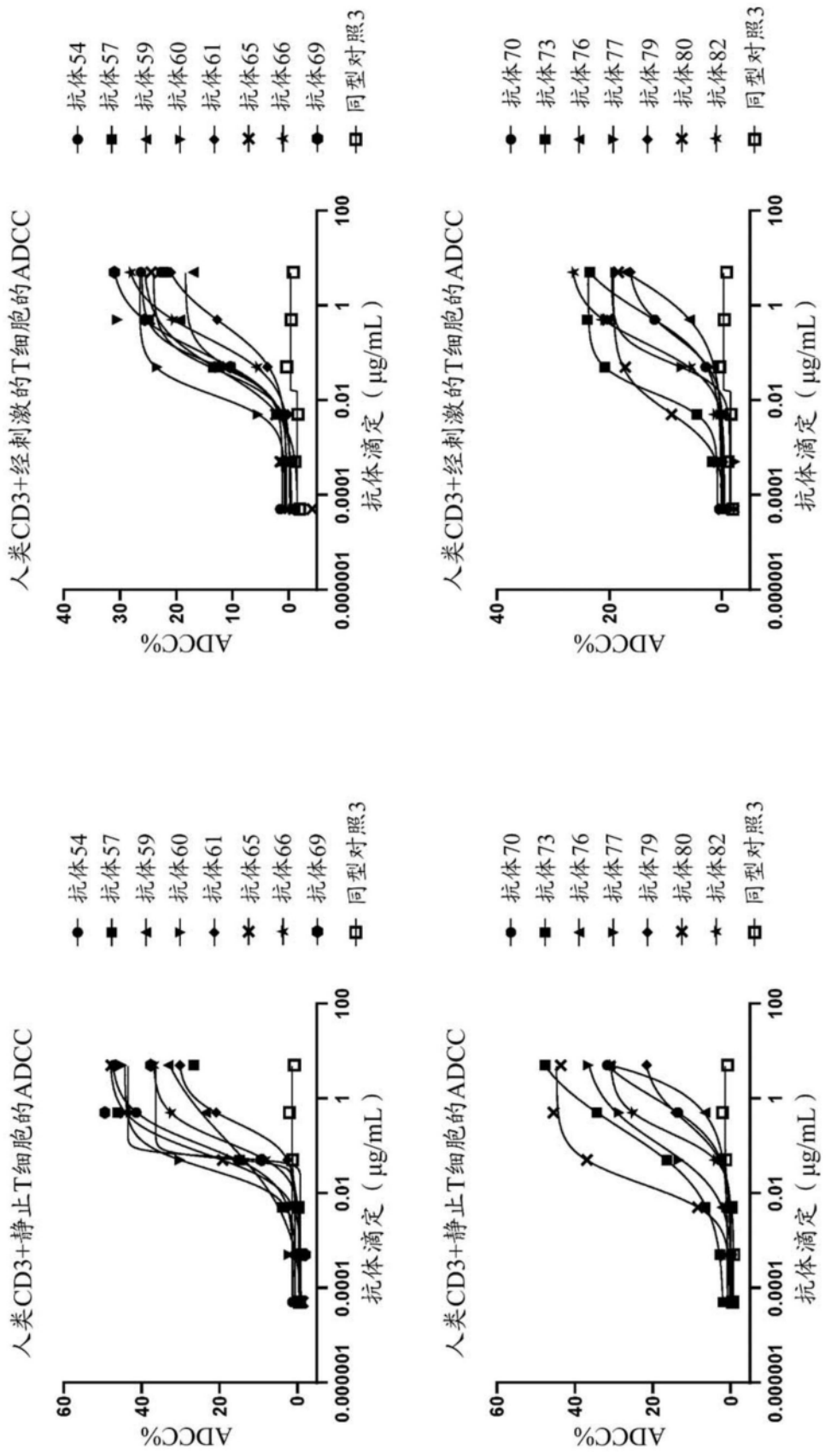

人类CD3+静止T细胞的ADCC
人类CD3+经刺激的T细胞的ADCC
ADCC%
抗体滴定（μg/mL）
抗体54
抗体57
抗体59
抗体60
抗体61
抗体65
抗体66
抗体69
同型对照3
抗体70
抗体73
抗体76
抗体77
抗体79
抗体80
抗体82
同型对照3

图6B

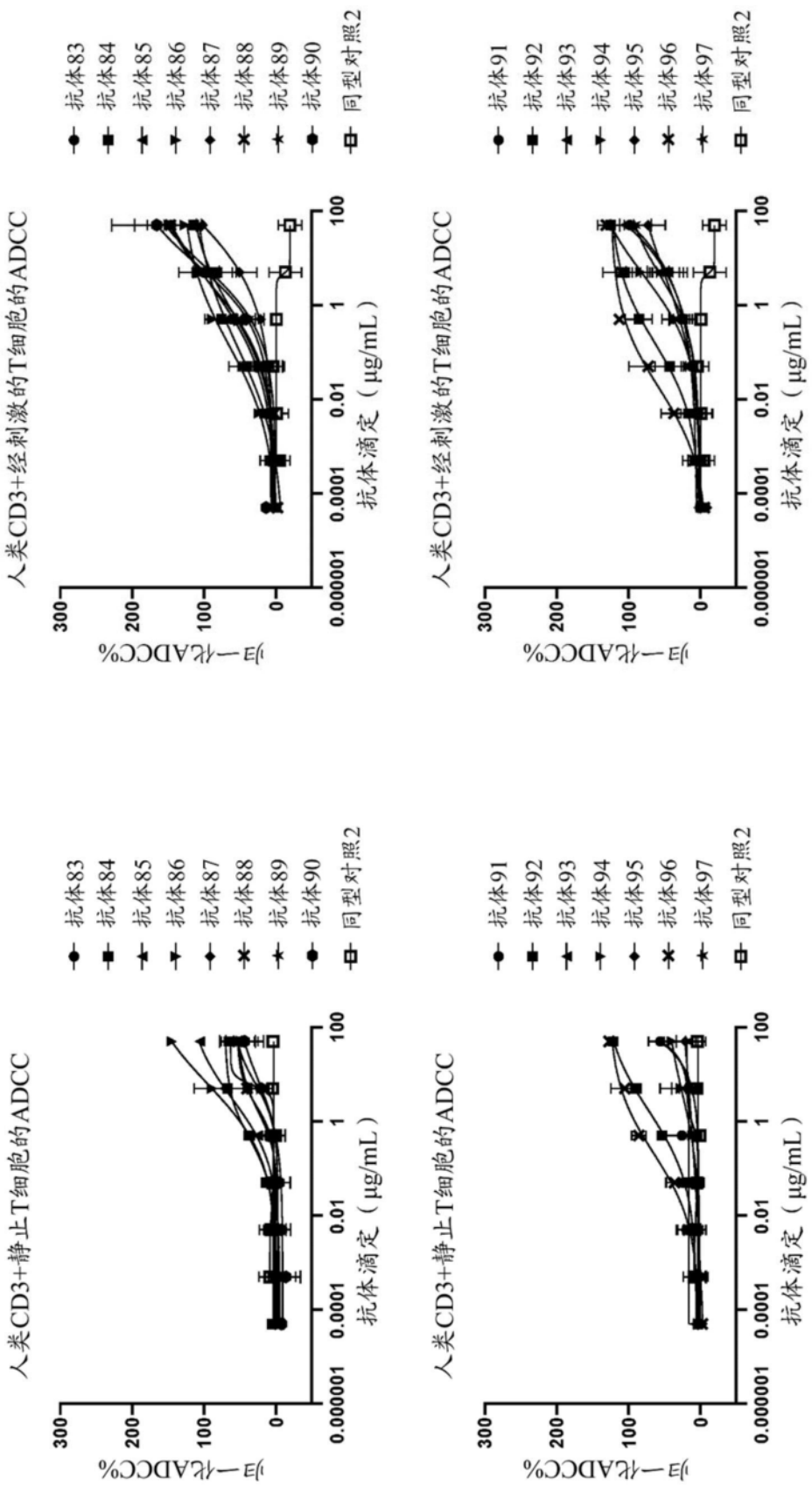

人类CD3+经刺激的T细胞的ADCC
人类CD3+静止T细胞的ADCC
抗体滴定（μg/mL）
0.000001
0.0001
0.01
1
100
0
100
200
300
抗体83
抗体84
抗体85
抗体86
抗体87
抗体88
抗体89
抗体90
抗体91
抗体92
抗体93
抗体94
抗体95
抗体96
抗体97
同型对照2

图6C

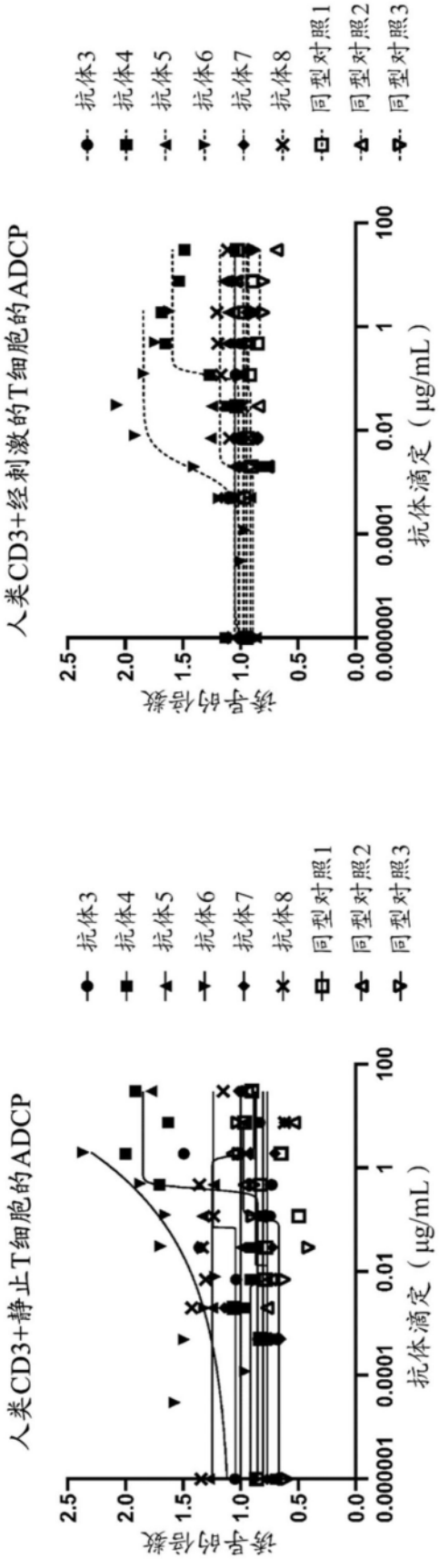

人类CD3+经刺激的T细胞的ADCP
人类CD3+静止T细胞的ADCP
抗体3
抗体4
抗体5
抗体6
抗体7
抗体8
同型对照1
同型对照2
同型对照3
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.000001
0.0001
0.01
1
100
抗体滴定（μg/mL）

图7

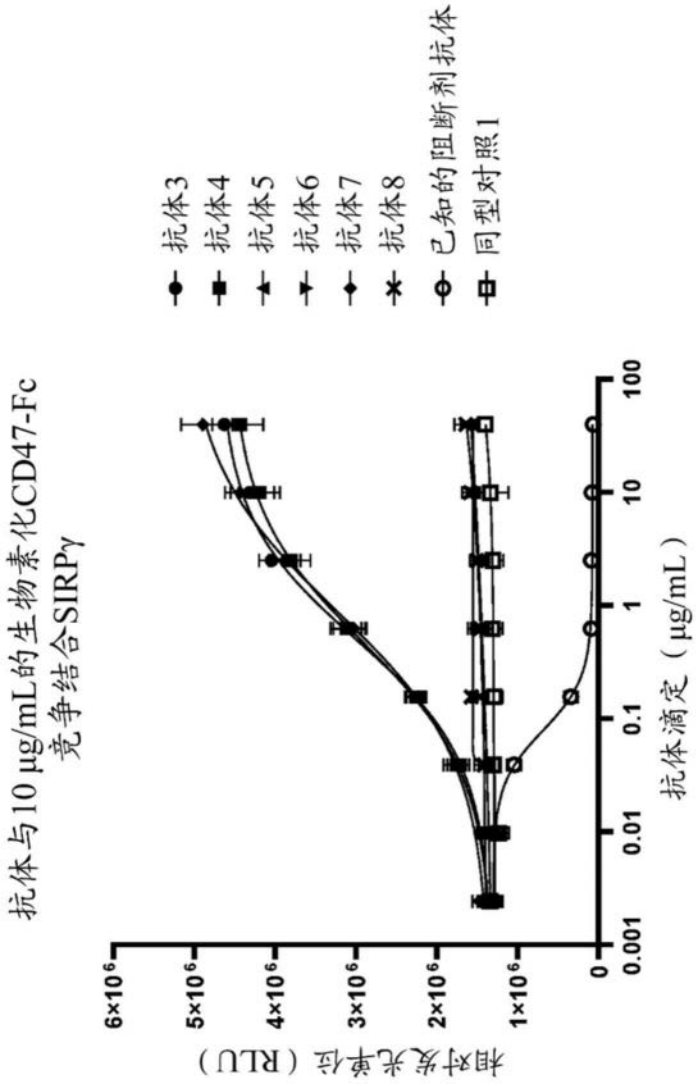

抗体与10 μg/mL的生物素化CD47-Fc
竞争结合SIRPγ
抗体3
抗体4
抗体5
抗体6
抗体7
抗体8
已知的阻断剂抗体
同型对照1
相对发光单位（RLU）
6×10⁶
5×10⁶
4×10⁶
3×10⁶
2×10⁶
1×10⁶
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体滴定（μg/mL）

图8A

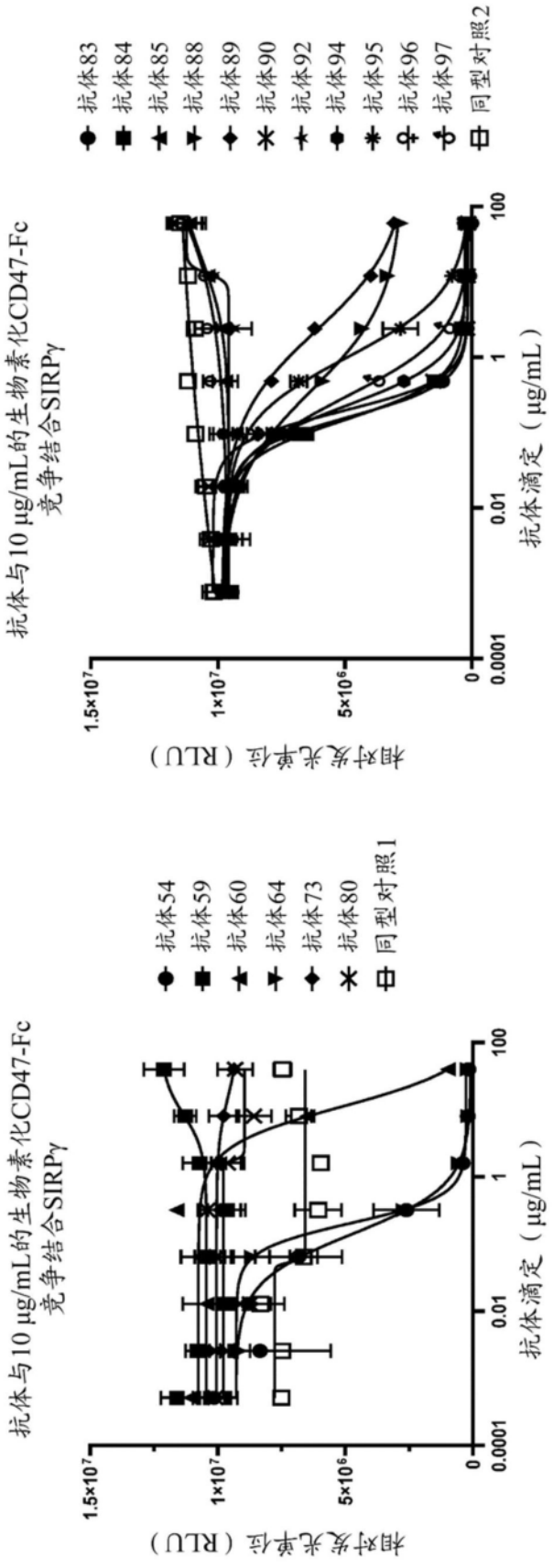

抗体与10 μg/mL的生物素化CD47-Fc
竞争结合SIRPγ
相对发光单位（RLU）
1.5×10⁷
1×10⁷
5×10⁶
0
抗体滴定（μg/mL）
0.0001
0.01
1
100
抗体54
抗体59
抗体60
抗体64
抗体73
抗体80
同型对照1
抗体与10 μg/mL的生物素化CD47-Fc
竞争结合SIRPγ
相对发光单位（RLU）
抗体滴定（μg/mL）
抗体83
抗体84
抗体85
抗体88
抗体89
抗体90
抗体92
抗体94
抗体95
抗体96
抗体97
同型对照2

图8B

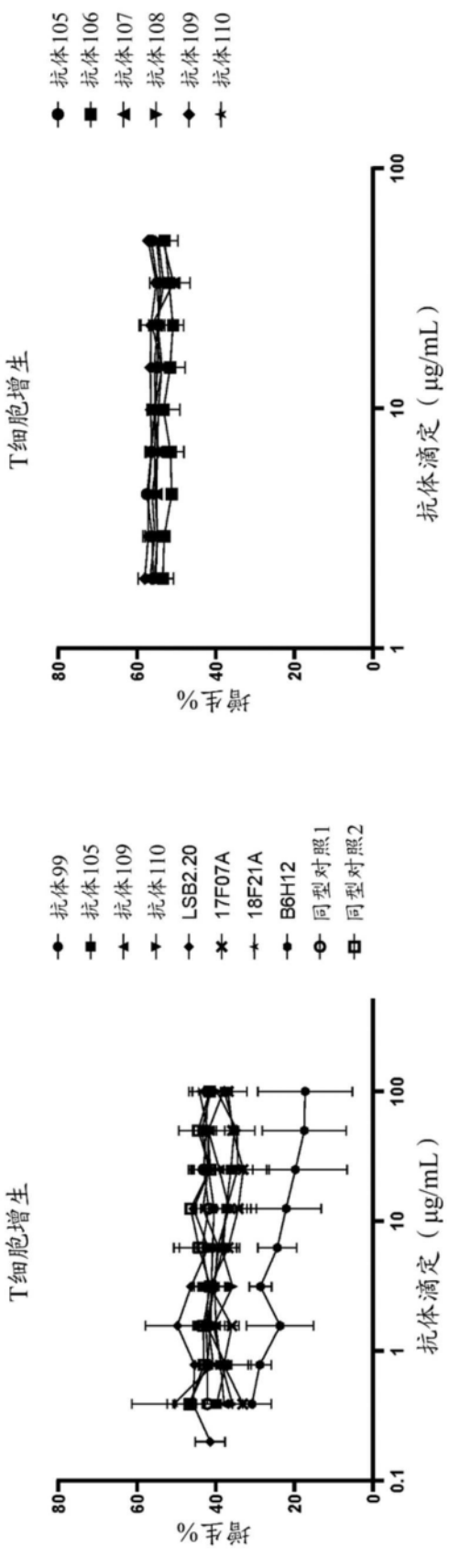

抗体105
抗体106
抗体107
抗体108
抗体109
抗体110
T细胞增生
增生%
抗体滴定（μg/mL）
0
20
40
60
80
0.1
1
10
100
抗体99
抗体105
抗体109
抗体110
LSB2.20
17F07A
18F21A
B6H12
同型对照1
同型对照2

图9

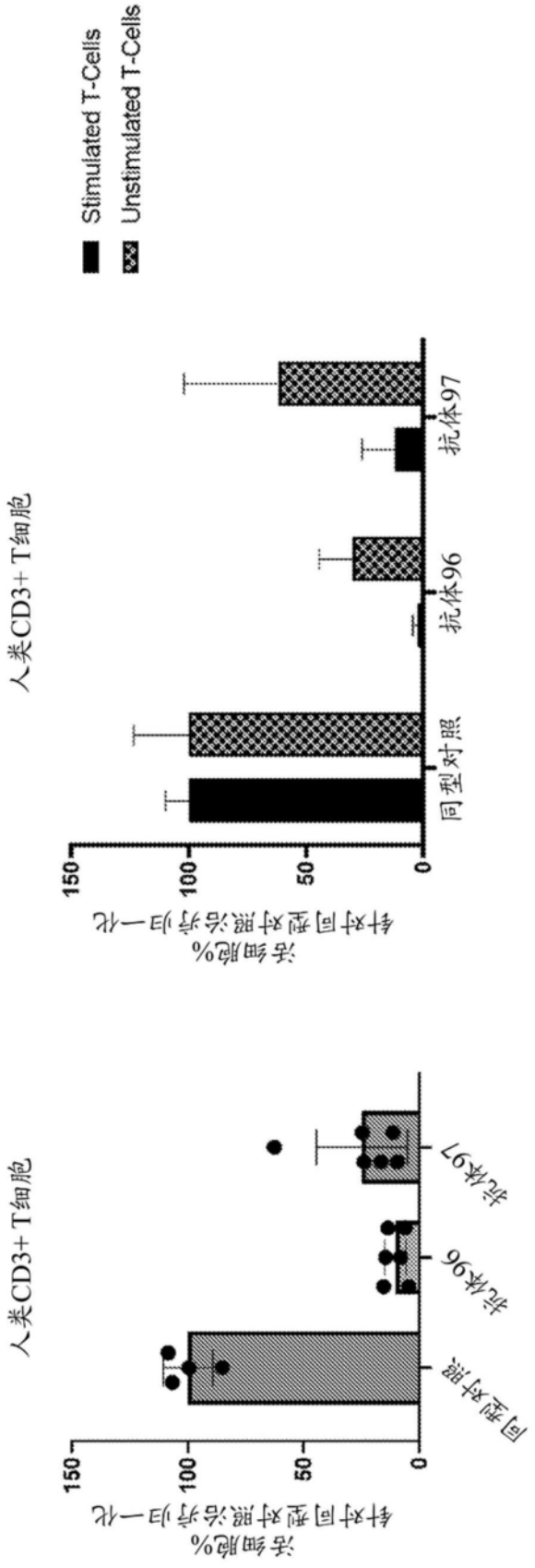

Stimulated T-Cells
Unstimulated T-Cells
活细胞%
针对同型对照治疗归一化
150
100
50
0
同型对照
抗体96
抗体97
人类CD3+ T细胞
活细胞%
针对同型对照治疗归一化
150
100
50
0
同型对照
抗体96
抗体97
人类CD3+ T细胞

图10