(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113166245 B
(45)授权公告日 2024.12.20

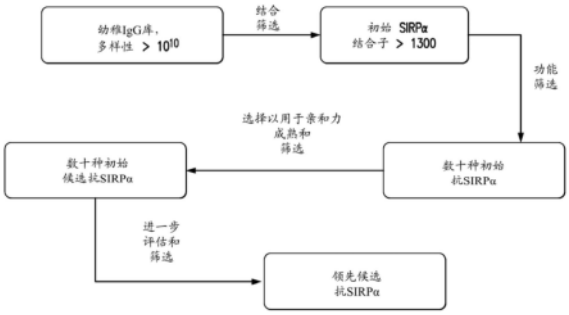
(21)申请号 201980075667.9
(22)申请日 2019.09.24
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113166245 A
(43)申请公布日 2021.07.23
(30)优先权数据
62/737,782 2018.09.27 US
62/853,997 2019.05.29 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.05.17
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/052604 2019.09.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/068752 EN 2020.04.02
(73)专利权人 细胞基因公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 马汉·阿巴西恩 亨利·H·陈
劳雷·埃斯考伯特
古斯塔沃·费内蒂
坎德萨米·哈里哈兰
莫妮卡·惠玲·梁
康斯坦提诺斯·马夫罗马蒂斯
大卫·P·米科隆 希瑟·K·雷蒙
卡洛·史蒂文·桑托斯 孙正勋
克里斯蒂娜·瓦莱丽·特劳特
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 刘晓杰 贺淑东
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
C07K 16/46(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
(56)对比文件
CA 2999058 A1,2018.04.20
CN 108484774 A,2018.09.04
审查员 周振威
权利要求书8页 说明书203页
序列表145页 附图57页

(54)发明名称

SIRPα结合蛋白及其使用方法

(57)摘要

本文提供涉及特异性结合至信号调节蛋白-α(SIRPα)并调节SIRPα活性的抗体的组合物、方法及用途。



CN 113166245 B

1.一种结合至人SIRPα的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

(a)轻链可变区(VL),其包含

氨基酸序列如SEQ ID NO:62所示的VL互补决定区1(CDR1),

氨基酸序列如SEQ ID NO:63所示的VL CDR2,及

氨基酸序列如SEQ ID NO:65所示的VL CDR3;

和

(b)重链可变区(VH),其包含

氨基酸序列如SEQ ID NO:78所示的VH CDR1,

氨基酸序列如SEQ ID NO:69所示的VH CDR2,及

氨基酸序列如SEQ ID NO:57所示的VH CDR3。

2.如权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含含有如SEQ ID NO:67所示的氨基酸序列的VL。

3.如权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含含有如SEQ ID NO:80所示的氨基酸序列的VH。

4.如权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

(a)包含如SEQ ID NO:67所示的氨基酸序列的VL;和

(b)包含如SEQ ID NO:80所示的氨基酸序列的VH。

5.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含人IgG1 Fc区或其突变体。

6.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含人IgG1-K322A Fc区。

7.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含人IgG1-AAS Fc区。

8.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含人IgG4 Fc区或其突变体。

9.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含人IgG4P Fc区。

10.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含人IgG4PE Fc区。

11.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含含有选自由如SEQ ID NO:144和155-159所示的氨基酸序列组成的组的氨基酸序列的重链Fc区。

12.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段进一步包含含有如SEQ ID NO:211所示氨基酸序列的轻链恒定区。

13.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

(a)含有如SEQ ID NO:211所示氨基酸序列的轻链恒定区;和

(b)含有选自由如SEQ ID NO:144和155-159所示氨基酸组成的组的氨基酸序列的重链

Fc区。

14.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含含有如SEQ ID NO:143所示氨基酸序列的轻链。

15.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含含有如SEQ ID NO:142所示氨基酸序列的重链。

16.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含含有如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的重链。

17.根据权利要求1-4中任一项所述的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含包含如SEQ ID NO:98所示氨基酸序列的重链。

18.根据权利要求1-4中任一项所述的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含包含如SEQ ID NO:120所示氨基酸序列的重链。

19.根据权利要求1-4中任一项所述的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含包含如SEQ ID NO:112所示氨基酸序列的重链。

20.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

(a)含有如SEQ ID NO:143所示氨基酸序列的轻链;和

(b)含有如SEQ ID NO:142所示氨基酸序列的重链。

21.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

(a)含有如SEQ ID NO:143所示氨基酸序列的轻链;和

(b)含有如SEQ ID NO:119所示氨基酸序列的重链。

22.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

(a)含有如SEQ ID NO:143所示氨基酸序列的轻链;和

(b)含有如SEQ ID NO:98所示氨基酸序列的重链。

23.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

(a)含有如SEQ ID NO:143所示氨基酸序列的轻链;和

(b)含有如SEQ ID NO:120所示氨基酸序列的重链。

24.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

(a)含有如SEQ ID NO:143所示氨基酸序列的轻链;和

(b)含有如SEQ ID NO:112所示氨基酸序列的重链。

25.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至如SEQ ID NO:146所示氨基酸序列内的残基67-98中的至少一个。

26.如权利要求25所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至如SEQ ID NO:146所示氨基酸序列内的残基67-74中的至少一个。

27.如权利要求25所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段当结

合至SIRPα时,结合至如SEQ ID NO:146所示氨基酸序列内的残基93-98中的至少一个。

28.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至如SEQ ID NO:146所示氨基酸序列内的残基30-93中的至少一个。

29.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至如SEQ ID NO:146所示氨基酸序列内的至少一个选自由以下组成的组的残基:L30、I36、Q52、T67、R69、F74、K93、R95、K96及S98。

30.如权利要求29所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至如SEQ ID NO:146所示氨基酸序列内的L30。

31.如权利要求29所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至如SEQ ID NO:146所示氨基酸序列内的I36。

32.如权利要求29所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至如SEQ ID NO:146所示氨基酸序列内的Q52。

33.如权利要求29所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至如SEQ ID NO:146所示氨基酸序列内的T67。

34.如权利要求29所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至如SEQ ID NO:146所示氨基酸序列内的R69。

35.如权利要求29所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至如SEQ ID NO:146所示氨基酸序列内的F74。

36.如权利要求29所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至如SEQ ID NO:146所示氨基酸序列内的K93。

37.如权利要求29所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至如SEQ ID NO:146所示氨基酸序列内的R95。

38.如权利要求29所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至如SEQ ID NO:146所示氨基酸序列内的K96。

39.如权利要求29所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至如SEQ ID NO:146所示氨基酸序列内的S98。

40.如权利要求29所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至如SEQ ID NO:146所示氨基酸序列内的T67、R69、R95、K96及S98。

41.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段减少SIRPα与CD47之间的结合。

42.如权利要求41所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述SIRPα的IgV结构域中包含选自由以下组成的组的单倍型:如SEQ ID NOS:149、150、151、152、153及154所示氨基酸序列。

43.如权利要求41所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段减少CD47与6个SIRPα单倍型中每个的结合,

其中所述6个SIRPα单倍型是由SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5和SIRPαv6组成,并且

其中SIRPαv1的IgV结构域包含SEQ ID NO:149,SIRPαv2的IgV结构域包含SEQ ID NO:

150,SIRPαv3的IgV结构域包含SEQ ID NO:151,SIRPαv4的IgV结构域包含SEQ ID NO:152,SIRPαv5的IgV结构域包含SEQ ID NO:153,且SIRPαv6的IgV结构域包含SEQ ID NO:154。

44.如权利要求41所述的抗体或其抗原结合片段,其中CD47-SIRPα结合减少50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%。

45.如权利要求41所述的抗体或其抗原结合片段,其中用于减少CD47-SIRPα结合的所述抗体或其抗原结合片段的EC_{50}为1pM至10pM、10pM至100pM、100pM至1nM、1nM至10nM或10nM至100nM。

46.如权利要求41所述的抗体或其抗原结合片段,其中用于减少CD47-SIRPα结合的所述抗体或其抗原结合片段的EC_{50}为2nM、2.1nM、2.2nM、2.3nM、2.4nM、2.5nM、2.6nM、2.7nM、2.8nM、2.9nM、3nM、3.1nM、3.2nM、3.3nM、3.4nM、3.5nM、3.6nM、3.7nM、3.8nM、3.9nM、4.0nM、4.1nM、4.2nM、4.3nM、4.4nM、4.5nM、4.6nM、4.7nM、4.8nM、4.9nM、5.0nM、5.1nM、5.2nM、5.3nM、5.4nM、5.5nM、5.6nM、5.7nM、5.8nM、5.9nM或6.0nM。

47.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段特异性结合至6个SIRPα单倍型中的一个或多个,

其中所述6个SIRPα单倍型是由SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5和SIRPαv6组成,并且

其中SIRPαv1的IgV结构域包含SEQ ID NO:149,SIRPαv2的IgV结构域包含SEQ ID NO:150,SIRPαv3的IgV结构域包含SEQ ID NO:151,SIRPαv4的IgV结构域包含SEQ ID NO:152,SIRPαv5的IgV结构域包含SEQ ID NO:153,且SIRPαv6的IgV结构域包含SEQ ID NO:154。

48.如权利要求47所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段结合至所述6个SIRPα单倍型中的每个。

49.如权利要求48所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以不大于5nM的解离常数(K_D)结合至所述6个SIRPα单倍型中的每个。

50.如权利要求47所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以不大于0.2nM的K_D结合至纯化的SIRPαv1。

51.如权利要求47所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以0.13nM的K_D结合至纯化的SIRPαv1。

52.如权利要求47所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以不大于5nM的K_D结合至纯化的SIRPαv2。

53.如权利要求47所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以4.4nM的K_D结合至纯化的SIRPαv2。

54.如权利要求47所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以不大于0.2nM的K_D结合至纯化的SIRPαv3。

55.如权利要求47所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以0.15nM的K_D结合至纯化的SIRPαv3。

56.如权利要求47所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以不大于2nM的K_D结合至纯化的SIRPαv4。

57.如权利要求47所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以1.5nM的K_D结合至纯化的SIRPαv4。

58.如权利要求47所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以不大于0.7nM的K_D结合至纯化的SIRPαv5。

59.如权利要求47所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以0.6nM的K_D结合至纯化的SIRPαv5。

60.如权利要求47所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以不大于0.2nM的K_D结合至纯化的SIRPαv6。

61.如权利要求47所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以0.18nM的K_D结合至纯化的SIRPαv6。

62.如权利要求47的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以1pM至10pM、10pM至100pM、100pM至1nM、1nM至10nM或10nM至100nM的EC_{50}结合至细胞上所表达的人SIRPα。

63.如权利要求62所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述EC_{50}为2nM、2.1nM、2.2nM、2.3nM、2.4nM、2.5nM、2.6nM、2.7nM、2.8nM、2.9nM、3nM、3.1nM、3.2nM、3.3nM、3.4nM、3.5nM、3.6nM、3.7nM、3.8nM、3.9nM、4.0nM、4.1nM、4.2nM、4.3nM、4.4nM、4.5nM、4.6nM、4.7nM、4.8nM、4.9nM、5.0nM、5.1nM、5.2nM、5.3nM、5.4nM、5.5nM、5.6nM、5.7nM、5.8nM、5.9nM或6.0nM。

64.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα和/或猴SIRPα,而非啮齿动物SIRPα。

65.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以1pM至10pM、10pM至100pM、100pM至1nM、1nM至10nM或10nM至100nM的EC_{50}结合至细胞上所表达的食蟹猴SIRPα。

66.如权利要求65所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述EC_{50}为2nM、2.1nM、2.2nM、2.3nM、2.4nM、2.5nM、2.6nM、2.7nM、2.8nM、2.9nM、3nM、3.1nM、3.2nM、3.3nM、3.4nM、3.5nM、3.6nM、3.7nM、3.8nM、3.9nM、4.0nM、4.1nM、4.2nM、4.3nM、4.4nM、4.5nM、4.6nM、4.7nM、4.8nM、4.9nM、5.0nM、5.1nM、5.2nM、5.3nM、5.4nM、5.5nM、5.6nM、5.7nM、5.8nM、5.9nM或6.0nM。

67.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬。

68.如权利要求67所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段当用作单一治疗剂时增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬。

69.如权利要求67所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段当与第二治疗剂组合使用时增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬。

70.如权利要求69所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述第二治疗剂选自由西妥昔单抗和利妥昔单抗组成的组。

71.如权利要求67所述的抗体或其抗原结合片段,其中SIRPα表达于巨噬细胞、癌细胞、或巨噬细胞与癌细胞两者上。

72.如权利要求71所述的抗体或其抗原结合片段,其中SIRPα是6个SIRPα单倍型中的一个或多个,

其中所述6个SIRPα单倍型是由SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5和SIRPα

v6组成,并且

其中SIRPαv1的IgV结构域包含SEQ ID NO:149,SIRPαv2的IgV结构域包含SEQ ID NO:150,SIRPαv3的IgV结构域包含SEQ ID NO:151,SIRPαv4的IgV结构域包含SEQ ID NO:152,SIRPαv5的IgV结构域包含SEQ ID NO:153,且SIRPαv6的IgV结构域包含SEQ ID NO:154。

73.如权利要求67所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段使巨噬细胞群中的吞噬性巨噬细胞的最小百分比增至10%、20%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%。

74.如权利要求67所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段使巨噬细胞的吞噬作用增强了10%、20%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%或1000%。

75.如权利要求67所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述癌细胞选自由以下组成的组:结肠直肠癌、头颈部鳞状细胞癌、急性髓系白血病和弥漫性大B细胞淋巴瘤。

76.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段当与第二治疗剂组合使用时产生协同作用来增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬。

77.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段当与第二治疗剂利妥昔单抗组合使用时产生协同作用来增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬。

78.如权利要求76所述的抗体或其抗原结合片段,其中SIRPα表达于巨噬细胞、癌细胞、或巨噬细胞和癌细胞两者上。

79.如权利要求77所述的抗体或其抗原结合片段,其中SIRPα表达于巨噬细胞、癌细胞、或巨噬细胞和癌细胞两者上。

80.如权利要求78或79所述的抗体或其抗原结合片段,其中SIRPα是6个SIRPα单倍型中的一个或多个,

其中所述6个SIRPα单倍型是由SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5和SIRPαv6组成,并且

其中SIRPαv1的IgV结构域包含SEQ ID NO:149,SIRPαv2的IgV结构域包含SEQ ID NO:150,SIRPαv3的IgV结构域包含SEQ ID NO:151,SIRPαv4的IgV结构域包含SEQ ID NO:152,SIRPαv5的IgV结构域包含SEQ ID NO:153,且SIRPαv6的IgV结构域包含SEQ ID NO:154。

81.如权利要求76所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与所述第二治疗剂共同诱导的吞噬性巨噬细胞百分比与抗体或抗原结合片段与所述第二治疗剂分别诱导的吞噬百分比总和之间的差异为10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%或70%。

82.如权利要求77所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与所述第二治疗剂共同诱导的吞噬性巨噬细胞百分比与抗体或抗原结合片段与所述第二治疗剂分别诱导的吞噬百分比总和之间的差异为10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%或70%。

83.如权利要求76所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与所

述第二治疗剂共同诱导的吞噬性巨噬细胞的百分比相对于所述抗体或抗原结合片段和所述第二治疗剂分别诱导的吞噬百分比总和增加了10％、20％、30％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、100％、125％、150％、175％、200％、250％、300％或400％。

84.如权利要求77所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与所述第二治疗剂共同诱导的吞噬性巨噬细胞的百分比相对于所述抗体或抗原结合片段和所述第二治疗剂分别诱导的吞噬百分比总和增加了10％、20％、30％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、100％、125％、150％、175％、200％、250％、300％或400％。

85.如权利要求76所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述癌细胞选自由以下组成的组:结肠直肠癌、头颈部鳞状细胞癌、急性髓系白血病和弥漫性大B细胞淋巴瘤。

86.如权利要求77所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述癌细胞选自由以下组成的组:结肠直肠癌、头颈部鳞状细胞癌、急性髓系白血病和弥漫性大B细胞淋巴瘤。

87.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段相较于同型对照抗体,具有减弱的ADCC活性、减弱的ADCP活性和/或减弱的CDC活性。

88.如权利要求87所述的抗体或其抗原结合片段,其中最大ADCC活性不大于5％、10％、20％、30％或40％如根据所杀死的靶细胞的百分比所测量的细胞毒性。

89.如权利要求87所述的抗体或其抗原结合片段,其中最大ADCP活性不大于靶向自体T细胞和/或单核细胞的吞噬性巨噬细胞的5％、10％、20％或30％。

90.如权利要求87所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段在CDC测定中的EC50为至少100μM。

91.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段诱导细胞因子释放不超过同型对照抗体诱导细胞因子释放的水平。

92.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体为单克隆抗体。

93.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体为人源化、人或嵌合抗体。

94.如权利要求93所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述人源化抗体为脱免疫型抗体或复合型人抗体。

95.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段为Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv、scFv、dsFv、双链抗体、三链抗体、四链抗体、或由抗体片段形成的多特异性抗体。

96.如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段缀合至试剂。

97.如权利要求96所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述试剂选自由以下组成的组:放射性同位素、金属螯合剂、酶、荧光化合物、生物发光化合物和化学发光化合物。

98.一种组合物,其包含如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段及药学上可接受的载剂。

99.一种包含一种或多种聚核苷酸分子的组合物,所述聚核苷酸分子编码如权利要求1至4中任一项所述的抗体的VH和VL两者,或编码如权利要求1至4中任一项所述的抗体的重链和轻链两者。

100.如权利要求99所述的组合物,其中所述一种或多种聚核苷酸分子可操作地连接至启动子。

101.如权利要求99所述的组合物,其中所述一种或多种聚核苷酸分子在一种载体中。

102.如权利要求99所述的组合物,其中所述一种或多种聚核苷酸分子在一种细胞中。

103.一种细胞,其包含如权利要求101所述的载体。

104.一种分离的细胞,其产生如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

105.一种试剂盒,其包含如权利要求1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

106.一种制备抗体或其抗原结合片段的用途,所述抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα的表位,所述用途包括培养如权利要求102所述的细胞以表达所述抗体或其抗原结合片段。

107.一种制备抗体或其抗原结合片段的用途,所述抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα的表位,所述用途包括表达如权利要求99所述的聚核苷酸分子。

108.权利要求1-4中任一项的抗体或抗原结合片段在制备用于治疗受试者的癌症的药物中的用途,其中所述癌症是选自结肠直肠癌、头颈癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤和急性髓细胞性白血病的癌症。

109.权利要求108的用途,其中癌细胞、巨噬细胞或癌细胞和巨噬细胞两者表达SIRPα。

110.如权利要求109所述的用途,其中SIRPa是6种SIRPa单倍型中的一种或多种,

其中6种SIRPα单倍型由SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5和SIRPαv6组成,并且

其中SIRPa v1在IgV结构域中包含SEQ ID NO:149,SIRPa v2在IgV结构域中包含SEQ ID NO:150,SIRPa v3在IgV结构域中包含SEQ ID NO:151,SIRPa v4包含SEQ ID NO:152在IgV结构域中,SIRPαv5在IgV结构域中包含SEQ ID NO:153,并且SIRPαv6在IgV结构域中包含SEQ ID NO:154。

111.根据权利要求108所述的用途,其中所述药物与第二治疗剂组合使用。

112.根据权利要求111所述的用途,其中所述第二治疗剂选自由西妥昔单抗和利妥昔单抗组成的组。

113.如权利要求108所述的用途,其中所述受试者选自由人、猴、小鼠、犬和大鼠组成的组。

SIRPα结合蛋白及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年9月27日提交的美国临时专利申请号62/737,782和2019年5月29日提交的美国临时专利申请号62/853,997的优先权权益,所述临时专利申请的公开内容以引用的方式整体并入本文中。

1.技术领域

[0003] 本文提供了涉及特异性结合至信号调节蛋白-α(SIRPα)并调节SIRPα活性的抗体的组合物、方法及用途。

2.发明内容

[0004] 本公开提供了结合至SIRPα(例如人SIRPα,SEQ ID NO:146)的蛋白质,包括结合蛋白,诸如结合至SIRPα的抗体。此类结合蛋白,包括抗体,可以结合至SIRPα多肽、SIRPα片段和/或SIRPα表位。此类结合蛋白,包括抗体,可为与SIRPα配体(例如CD47)竞争与SIRPα相互作用的拮抗剂或SIRPα阻断抗体。在一些实施方案中,本文提供了一种抗体。在其他实施方案中,本文提供了抗体的抗原结合片段。

[0005] 一方面,本文提供了一种抗体或其抗原结合片段,其(a)与由包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:67的轻链可变区和具有氨基酸序列SEQ ID NO:80的重链可变区的抗体所识别的人SIRPα表位结合;或(b)与包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:67的轻链可变区和具有氨基酸序列SEQ ID NO:80的重链可变区的抗体竞争结合至人SIRPα。

[0006] 另一方面,本文提供了一种结合至SIRPα的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:(a)轻链可变区(VL),其包含如表1中所述的抗体SIRPAB-11、SIRPAB-12、SIRPAB-1、SIRPAB-2、SIRPAB-3、SIRPAB-4、SIRPAB-5、SIRPAB-6、SIRPAB-7、SIRPAB-8、SIRPAB-9、SIRPAB-10或SIRPAB-13中任一个的VL互补决定区1(CDR1)、VL CDR2及VL CDR3;和/或(b)重链可变区(VH),其包含如表2中所述的抗体SIRPAB-11、SIRPAB-12、SIRPAB-1、SIRPAB-2、SIRPAB-3、SIRPAB-4、SIRPAB-5、SIRPAB-6、SIRPAB-7、SIRPAB-8、SIRPAB-9、SIRPAB-10或SIRPAB-13中任一个的VH互补决定区1(CDR1)、VH CDR2及VH CDR3。

[0007] 在一些实施方案中,本文提供的抗体或其抗原结合片段包含:(a)轻链可变区(VL),其进一步包含如表3中所述的抗体SIRPAB-11、SIRPAB-12、SIRPAB-1、SIRPAB-2、SIRPAB-3、SIRPAB-4、SIRPAB-5、SIRPAB-6、SIRPAB-7、SIRPAB-8、SIRPAB-9、SIRPAB-10或SIRPAB-13中任一个的VL构架1(FR1)、VL FR2、VL FR3及VL FR4;和/或(b)重链可变区(VH),其进一步包含如表4中所述的抗体SIRPAB-11、SIRPAB-12、SIRPAB-1、SIRPAB-2、SIRPAB-3、SIRPAB-4、SIRPAB-5、SIRPAB-6、SIRPAB-7、SIRPAB-8、SIRPAB-9、SIRPAB-10或SIRPAB-13中任一个的VH构架1(FR1)、VH FR2、VH FR3及VH FR4。

[0008] 在某些实施方案中,本文提供的抗体或其抗原结合片段包含:含有氨基酸序列分别为SEQ ID NO:62、63及65的VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3;和含有氨基酸序列分别为SEQ ID NO:78、69及57的VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3。

[0009] 在一些实施方案中,本文提供的抗体或其抗原结合片段包含:含有氨基酸序列分别为SEQ ID NO:62、63及65的VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3;和含有氨基酸序列分别为SEQ ID NO:82、83及57的VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3。

[0010] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:18的VL。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:46的VL。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:67的VL。

[0011] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:9的VH。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:22的VH。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:27的VH。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:32的VH。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:36的VH。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:42的VH。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:50的VH。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:60的VH。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:71的VH。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:76的VH。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:80的VH。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:85的VH。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:90的VH。

[0012] 在其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:18的VL;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:9的VH。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:18的VL;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:22的VH。在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:18的VL;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:27的VH。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:18的VL;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:32的VH。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:18的VL;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:36的VH。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:46的VL;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:42的VH。在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:46的VL;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:50的VH。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:67的VL;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:60的VH。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:67的VL;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:71的VH。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:67的VL;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:76的VH。在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:67的VL;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:80的VH。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:67的VL;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:85的VH。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:67的VL;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:90的VH。

[0013] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)VL,其包含选自由SEQ ID NO:18、46及67组成的组的氨基酸序列;和(b)VH,其包含选自由SEQ ID NO:9、22、27、32、36、42、50、60、71、76、80、85及90组成的组的氨基酸序列。

[0014] 在其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含人IgG1 Fc区或其突变体。在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含人IgG1-K322A Fc区。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含人IgG1-AAS Fc区。

[0015] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含人IgG4 Fc区或其突变体。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含人IgG4P Fc区。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含人IgG4PE Fc区。在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列选自由SEQ ID NO:144、155-159组成的组的重链Fc区。

[0016] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:211的轻链恒定区。

[0017] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:211的轻链恒定区;和(b)含有氨基酸序列选自由SEQ ID NO:144、155-159组成的组的重链Fc区。

[0018] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:143的轻链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:142的重链。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:143的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:142的重链。

[0019] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:200的轻链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:202的轻链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:143的轻链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:208的轻链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:209的轻链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:210的轻链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:212的重链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:213的重链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:214的重链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:215的重链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:216的重链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:217的重链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:218的重链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:219的重链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:220的重链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:221的重链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:142的重链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:204的重链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:222的重链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:223的重

链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:207的重链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:117的重链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:110的重链。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:148的重链。

[0020] 在其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:200的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:212的重链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:200的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:213的重链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:200的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:214的重链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:200的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:215的重链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:200的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:216的重链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:202的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:217的重链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:202的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:218的重链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:143的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:219的重链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:143的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:220的重链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:143的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:221的重链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:143的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:142的重链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:143的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:204的重链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:143的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:222的重链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:200的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:223的重链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:200的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:207的重链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:208的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:117的重链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:209的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:110的重链。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列SEQ ID NO:210的轻链;和(b)含有氨基酸序列SEQ ID NO:148的重链。

[0021] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(a)含有氨基酸序列选自由SEQ ID NO:143、200、202、208、209及210组成的组的轻链;和(b)含有氨基酸序列选自由以下组成的组的重链:SEQ ID NO:212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、142、204、222、223、207、117、110、148、119、98、120、112、205、106、118及111。

[0022] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基67-98中的至少一个。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段

当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基67-74中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基93-98中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基30-93中的至少一个。

[0023] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的至少一个残基,所述残基选自由以下组成的组:L30、I36、Q52、T67、R69、F74、K93、R95、K96及S98。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的L30。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的I36。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的Q52。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的T67。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的R69。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的F74。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的K93。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的R95。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的K96。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的S98。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的T67、R69、R95、K96及S98。

[0024] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段减少SIRPα与CD47之间的结合。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段减少SIRPα与CD47之间的结合,其中SIRPα的IgV结构域中包含单倍型,包含单倍型的IgV结构域选自由SEQ ID NO:149、150、151、152、153及154组成的组。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段减少CD47与6个SIRPα单倍型中每个的结合,其中6个SIRPα单倍型由SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5和SIRPαv6组成,且其中SIRPαv1的IgV结构域包含SEQ ID NO:149,SIRPαv2的IgV结构域包含SEQ ID NO:150,SIRPαv3的IgV结构域包含SEQ ID NO:151,SIRPαv4的IgV结构域包含SEQ ID NO:152,SIRPαv5的IgV结构域包含SEQ ID NO:153,且SIRPαv6的IgV结构域包含SEQ ID NO:154。

[0025] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段减少SIRPα与CD47之间的结合,其中CD47-SIRPα结合减少50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%。

[0026] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段减少SIRPα与CD47之间的结合,其中用于减少CD47-SIRPα结合的抗体或其抗原结合片段的EC_{50}为约1pM至约10pM、约10pM至约100pM、约100pM至约1nM、约1nM至约10nM或约10nM至约100nM。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段减少SIRPα与CD47之间的结合,其中用于减少CD47-SIRPα结合的抗体或其抗原结合片段的EC_{50}为约2nM、约2.1nM、约2.2nM、约2.3nM、约2.4nM、约2.5nM、约2.6nM、约2.7nM、约2.8nM、约2.9nM、约3nM、约3.1nM、约3.2nM、约3.3nM、约3.4nM、约3.5nM、约3.6nM、约3.7nM、约3.8nM、约3.9nM、约4.0nM、约4.1nM、约4.2nM、约4.3nM、约4.4nM、约4.5nM、约4.6nM、约4.7nM、约4.8nM、约4.9nM、约5.0nM、约5.1nM、约5.2nM、约5.3nM、约5.4nM、约5.5nM、约5.6nM、约5.7nM、约5.8nM、约5.9nM或约6.0nM。

[0027] 在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约24小时内实现约100%或约或至少95%、90%、85%、80%或75%的SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少95%SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少90%SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少85%SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少80%SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少75%SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约24小时内实现约100%SIRPα受体占有率且使约100%占有率维持约或至少6、12、24、36、48、60、72、84或96小时以上。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约24小时内实现约或至少95%SIRPα受体占有率且使约或至少95%占有率维持约或至少6、12、24、36、48、60、72、84或96小时以上。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约24小时内实现约或至少90%SIRPα受体占有率且使约或至少90%占有率维持约或至少6、12、24、36、48、60、72、84或96小时以上。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约24小时内实现约或至少85%SIRPα受体占有率且使约或至少85%占有率维持约或至少6、12、24、36、48、60、72、84或96小时以上。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约24小时内实现约或至少80%SIRPα受体占有率且使约或至少80%占有率维持约或至少6、12、24、36、48、60、72、84或96小时以上。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约24小时内实现约100%、约或至少95%、约或至少90%、约或至少85%、或约或至少80%SIRPα受体占有率且使约或至少80%占有率维持约或至少6、12、24、36、48、60、72、84或96小时以上。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约24小时内实现约100%、约或至少95%、约或至少90%、约或至少85%、或约或至少80%SIRPα受体占有率且使约或至少95%、约或至少90%、约或至少85%、或约或至少80%占有率维持约或至少6、12、24、36、48、60、72、84或96小时以上。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约24小时内实现约100%、约或至少95%、约或至少90%、约或至少85%、或约或至少80%SIRPα受体占有率且使约或至少95%、约或至少90%、约或至少85%、或约或至少80%占有率维持约或至少24小时以上。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约24小时内实现约100%、约或至少95%、约或至少90%、约或至少85%、或约或至少80%SIRPα受体占有率且使约或至少80%占有率维持另外24小时。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约24小时内实现约100%SIRPα受体占有率且使约80%占有率维持约或至少24小时以上。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约24小时内实现约或至少95%SIRPα受体占有率且使约或至少80%占有率维持约或至少24小时以上。在一些实

施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约24小时内实现约或至少90％SIRPα受体占有率且使约或至少80％占有率维持约或至少24小时以上。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约24小时内实现约或至少85％SIRPα受体占有率且使约或至少80％占有率维持约或至少24小时以上。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约24小时内实现约或至少80％SIRPα受体占有率且使约或至少80％占有率维持约或至少24小时以上。在一些实施方案中,本段落中所提供的受体占有率可如本段落中所提供以单次剂量0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg、0.4mg/kg、0.5mg/kg、0.6mg/kg、0.7mg/kg、0.8mg/kg、0.9mg/kg、1.0mg/kg、1.1mg/kg、1.2mg/kg、1.3mg/kg、1.4mg/kg、1.5mg/kg、1.6mg/kg、1.7mg/kg、1.8mg/kg、1.9mg/kg、2.0mg/kg、2.1mg/kg、2.2mg/kg、2.3mg/kg、2.4mg/kg、2.5mg/kg、2.6mg/kg、2.7mg/kg、2.8mg/kg、2.9mg/kg或3.0mg/kg的本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段实现和/或维持。在一些实施方案中,本段落中所提供的受体占有率可如本段落中所提供以单次剂量25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg、2000mg、2100mg、2200mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3400mg、3500mg、3600mg、3700mg、3800mg、3900mg或4000mg本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段实现和/或维持。

[0028] 在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段特异性结合至6个SIRPα单倍型中的一个或多个,其中所述6个SIRPα单倍型由SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5和SIRPαv6组成,且其中SIRPαv1的IgV结构域包含SEQ ID NO:149,SIRPαv2的IgV结构域包含SEQ ID NO:150,SIRPαv3的IgV结构域包含SEQ ID NO:151,SIRPαv4的IgV结构域包含SEQ ID NO:152,SIRPαv5的IgV结构域包含SEQ ID NO:153,且SIRPαv6的IgV结构域包含SEQ ID NO:154。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段结合至所述6个SIRPα单倍型中的每个。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段以不大于5nM的解离常数(K_D)结合至这6个SIRPα单倍型中的每个。

[0029] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以不大于0.2nM的K_D结合至纯化的SIRPαv1。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以约0.13nM的解离常数(K_D)结合至纯化的SIRPαv1。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以不大于5nM的K_D结合至纯化的SIRPαv2。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以约4.4nM的K_D结合至纯化的SIRPαv2。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以不大于0.2nM的K_D结合至纯化的SIRPαv3。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以约0.15nM的K_D结合至纯化的SIRPαv3。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以不大于2nM的K_D结合至纯化的SIRPαv4。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以约1.5nM的K_D结合至纯化的SIRPαv4。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以不大于0.7nM的K_D结合至纯化的SIRPαv5。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以约0.6nM的K_D结合至纯化的SIRPαv5。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以不大于0.2nM的K_D结合至纯化的SIRPαv6。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以约0.18nM的K_D结合至纯化的SIRPαv6。

[0030] 在其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段以约1pM至约10pM、约10pM至约100pM、约100pM至约1nM、约1nM至约10nM、或约10nM至约100nM的EC_{50}结合至细胞上所表达的人SIRPα。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以如下EC_{50}结合至细胞上所表达的人SIRPα:约2nM、约2.1nM、约2.2nM、约2.3nM、约2.4nM、约2.5nM、约2.6nM、约2.7nM、约2.8nM、约2.9nM、约3nM、约3.1nM、约3.2nM、约3.3nM、约3.4nM、约3.5nM、约3.6nM、约3.7nM、约3.8nM、约3.9nM、约4.0nM、约4.1nM、约4.2nM、约4.3nM、约4.4nM、约4.5nM、约4.6nM、约4.7nM、约4.8nM、约4.9nM、约5.0nM、约5.1nM、约5.2nM、约5.3nM、约5.4nM、约5.5nM、约5.6nM、约5.7nM、约5.8nM、约5.9nM或约6.0nM。

[0031] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα和/或猴SIRPα,而非啮齿动物SIRPα。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以如下EC_{50}结合至细胞上所表达的食蟹猴(cyno)SIRPα:约1pM至约10pM、约10pM至约100pM、约100pM至约1nM、约1nM至约10nM、或约10nM至约100nM。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段以如下EC_{50}结合至细胞上所表达的食蟹猴SIRPα:约2nM、约2.1nM、约2.2nM、约2.3nM、约2.4nM、约2.5nM、约2.6nM、约2.7nM、约2.8nM、约2.9nM、约3nM、约3.1nM、约3.2nM、约3.3nM、约3.4nM、约3.5nM、约3.6nM、约3.7nM、约3.8nM、约3.9nM、约4.0nM、约4.1nM、约4.2nM、约4.3nM、约4.4nM、约4.5nM、约4.6nM、约4.7nM、约4.8nM、约4.9nM、约5.0nM、约5.1nM、约5.2nM、约5.3nM、约5.4nM、约5.5nM、约5.6nM、约5.7nM、约5.8nM、约5.9nM或约6.0nM。

[0032] 在一些实施方案中,相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞的吞噬作用,抗体或其抗原结合片段增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用。在一些实施方案中,相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞的吞噬作用,抗体或其抗原结合片段增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中抗体或其抗原结合片段用作单一治疗剂。

[0033] 在某些实施方案中,相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞的吞噬作用,抗体或其抗原结合片段增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中抗体或其抗原结合片段与第二治疗剂组合使用。在一些实施方案中,第二治疗剂为西妥昔单抗(cetuximab)或利妥昔单抗(rituximab)。在一个实施方案中,第二治疗剂为西妥昔单抗。在另一个实施方案中,第二治疗剂为利妥昔单抗。

[0034] 在某些实施方案中,相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞的吞噬作用,抗体或其抗原结合片段增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中SIRPα表达于巨噬细胞、癌细胞、或巨噬细胞和癌细胞两者上。在一些实施方案中,巨噬细胞和/或癌细胞上的SIRPα是6个SIRPα单倍型中的一个或多个,其中所述6个SIRPα单倍型由SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5和SIRPαv6组成,且其中SIRPαv1的IgV结构域包含SEQ ID NO:149,SIRPαv2的IgV结构域包含SEQ ID NO:150,SIRPαv3的IgV结构域包含SEQ ID NO:151,SIRPαv4的IgV结构域包含SEQ ID NO:152,SIRPαv5的IgV结构域包含SEQ ID NO:153,且SIRPαv6的IgV结构域包含SEQ ID NO:154。

[0035] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段使吞噬性巨噬细胞在巨噬细胞群中的最小百分比增至约10%、20%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%。在其他实施方案中,相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞,抗体或其抗原结合片段使巨噬细胞的吞噬作用增强了约10%、20%、

30％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、100％、125％、150％、175％、200％、250％、300％、400％、500％、600％、700％、800％、900％或1000％。

[0036] 在某些实施方案中，相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞，抗体或其抗原结合片段增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用，其中癌细胞来自结肠直肠癌、头颈部鳞状细胞癌、急性髓系白血病或弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些实施方案中，相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞，抗体或其抗原结合片段增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用，其中癌细胞来自非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma，NHL)，诸如DLBCL、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤和套细胞淋巴瘤。在其他实施方案中，相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞，抗体或其抗原结合片段增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用，其中癌细胞来自1级滤泡性淋巴瘤、2级滤泡性淋巴瘤、3a级滤泡性淋巴瘤、3b级滤泡性淋巴瘤、复发性滤泡性淋巴瘤(包括例如1级、2级、3a级和3b级)、难治性滤泡性淋巴瘤(包括例如1级、2级、3a级和3b级)、复发性DLBCL或难治性DLBCL。

[0037] 在某些实施方案中，相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞，抗体或其抗原结合片段与第二治疗剂协同以使共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用增强。在一些实施方案中，第二治疗剂为西妥昔单抗或利妥昔单抗。在一个实施方案中，第二治疗剂为西妥昔单抗。在另一个实施方案中，第二治疗剂为利妥昔单抗。

[0038] 在一些实施方案中，相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞的吞噬作用，抗体或其抗原结合片段与第二治疗剂协同以使共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用增强，其中SIRPα表达于巨噬细胞、癌细胞、或巨噬细胞和癌细胞两者上。在一些实施方案中，巨噬细胞和/或癌细胞上的SIRPα是6个SIRPα单倍型中的一个或多个，其中所述6个SIRPα单倍型由SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5和SIRPαv6组成，并且其中SIRPαv1的IgV结构域包含SEQ ID NO:149，SIRPαv2的IgV结构域包含SEQ ID NO:150，SIRPαv3的IgV结构域包含SEQ ID NO:151，SIRPαv4的IgV结构域包含SEQ ID NO:152，SIRPαv5的IgV结构域包含SEQ ID NO:153，且SIRPαv6的IgV结构域包含SEQ ID NO:154。

[0039] 在某些实施方案中，抗体或抗原结合片段与第二治疗剂协同诱导的吞噬性巨噬细胞的百分比与抗体或抗原结合片段和第二治疗剂分别诱导的吞噬百分比的总和之间的差异为约10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％或70％。在其他实施方案中，抗体或抗原结合片段与第二治疗剂协同使吞噬性巨噬细胞的百分比相对于抗体或抗原结合片段和第二治疗剂分别诱导的吞噬百分比的总和增加了约10％、20％、30％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、100％、125％、150％、175％、200％、250％、300％或400％。

[0040] 在一些实施方案中，抗体或抗原结合片段与第二治疗剂协同增强对癌细胞的吞噬作用，其中癌细胞来自结肠直肠癌、头颈部鳞状细胞癌、急性髓系白血病或DLBCL。在一些实施方案中，抗体或抗原结合片段与第二治疗剂协同增强对癌细胞的吞噬作用，其中癌细胞来自NHL，诸如DLBCL、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤和套细胞淋巴瘤。在其他实施方案中，抗体或抗原结合片段与第二治疗剂协同增强对癌细胞的吞噬作用，其中癌细胞来自1级滤泡性淋巴瘤、2级滤泡性淋巴瘤、3a级滤泡性淋巴瘤、3b级滤泡性淋巴瘤、复发性滤泡性淋巴瘤(包括例如1级、2级、3a级和3b级)、难治性滤泡性淋巴瘤(包括例如1级、2级、3a级和3b级)、

复发性DLBCL或难治性DLBCL。

[0041] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段具有相较于同型对照抗体减弱的ADCC活性、相较于同型对照抗体减弱的ADCP活性、和/或相较于同型对照抗体减弱的CDC活性。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段具有相较于同型对照抗体减弱的ADCC活性。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段的最大ADCC活性不大于约5%、10%、20%、30%或40%如根据所杀死的靶细胞的百分比所测量的细胞毒性。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段具有相较于同型对照抗体减弱的ADCP活性。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段的最大ADCP活性不大于靶向自体T细胞和/或单核细胞的吞噬性巨噬细胞的约5%、10%、20%或30%。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段具有相较于同型对照抗体减弱的CDC活性。在另一个实施方案中,在CDC测定中,抗体或其抗原结合片段的EC_{50}为至少100μM。

[0042] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段诱导的细胞因子释放不超过同型对照抗体所诱导的细胞因子释放水平。

[0043] 在一些实施方案中,本文提供了一种抗体。在其他实施方案中,本文提供了抗体的抗原结合片段。

[0044] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段为单克隆抗体。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段为人源化、人或嵌合抗体。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段为脱免疫型抗体或复合型人抗体。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段为Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv、scFv、dsFv、双链抗体、三链抗体、四链抗体、或由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0045] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段缀合至试剂。在一些实施方案中,缀合至抗体或其抗原结合片段的试剂选自由以下组成的组:放射性同位素、金属螯合剂、酶、荧光化合物、生物发光化合物和化学发光化合物。

[0046] 另一方面,本文提供了一种组合物,其包含本文所提供的抗体或其抗原结合片段及药学上可接受的载剂。

[0047] 一方面,本文提供了一种聚核苷酸,其包含编码本文所提供的抗体的核酸序列。在一些实施方案中,本文提供了一种聚核苷酸,其包含编码本文所提供的抗体的抗原结合片段的核酸序列。

[0048] 另一方面,本文提供了一种聚核苷酸,其包含编码结合至SIRPα的抗体或其抗原结合片段的核酸序列,其中抗体或其抗原结合片段包含:(a)如表1中所述的抗体SIRPAB-11、SIRPAB-12、SIRPAB-1、SIRPAB-2、SIRPAB-3、SIRPAB-4、SIRPAB-5、SIRPAB-6、SIRPAB-7、SIRPAB-8、SIRPAB-9、SIRPAB-10或SIRPAB-13中任一个的VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3;和/或(b)如表2中所述的抗体SIRPAB-11、SIRPAB-12、SIRPAB-1、SIRPAB-2、SIRPAB-3、SIRPAB-4、SIRPAB-5、SIRPAB-6、SIRPAB-7、SIRPAB-8、SIRPAB-9、SIRPAB-10、SIRPAB-12或SIRPAB-13中任一个的VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3。在一些实施方案中,本文提供了一种聚核苷酸,其包含编码结合至SIRPα的抗体或其抗原结合片段的核酸序列,其中抗体或其抗原结合片段包含:(a)VL,其进一步包含如表3中所述的抗体SIRPAB-11、SIRPAB-12、SIRPAB-1、SIRPAB-2、SIRPAB-3、SIRPAB-4、SIRPAB-5、SIRPAB-6、SIRPAB-7、SIRPAB-8、SIRPAB-9、SIRPAB-10或SIRPAB-13中任一个的VL FR1、VL FR2、VL FR3及VL FR4;和/或(b)如表4中所述的抗体

SIRPAB-11、SIRPAB-12、SIRPAB-1、SIRPAB-2、SIRPAB-3、SIRPAB-4、SIRPAB-5、SIRPAB-6、SIRPAB-7、SIRPAB-8、SIRPAB-9、SIRPAB-10或SIRPAB-13中任一个的VH FR1、VH FR2、VH FR3及VH FR4。

[0049] 又一方面,本文提供了一种聚核苷酸,其包含编码本文所提供的抗体或其抗原结合片段的VH、VL、或VH和VL两者的核苷酸序列。在一些实施方案中,聚核苷酸包含编码本文所提供的抗体的重链、轻链、或重链和轻链两者的核苷酸序列。在某些实施方案中,聚核苷酸可操作地连接至启动子。

[0050] 在一些方面中,本文提供了一种载体,其包含本文所公开的聚核苷酸。

[0051] 在其他方面中,本文提供了一种包含本文所公开的聚核苷酸的细胞。另一方面,本文提供了一种包含本文所公开的载体的细胞。在其他实施方案中,本公开提供了一种分离的细胞,其产生本文所提供的抗体或其抗原结合片段。

[0052] 在一些方面中,本公开还提供了一种试剂盒,其包含本文所提供的抗体或其抗原结合片段。

[0053] 一方面,本文提供了一种制备特异性结合至人SIRPα表位的本文所提供的抗体或其抗原结合片段的方法,其包括培养本文所提供的细胞以表达抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,制备抗体或其抗原结合片段的方法包括表达本文所提供的聚核苷酸。

[0054] 另一方面,本文提供了一种增强巨噬细胞的吞噬作用的方法,其中所述方法包括使巨噬细胞与有效量的本文所提供的抗体或其抗原结合片段接触,借此相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞,增强巨噬细胞的吞噬作用。在所述方法的某些实施方案中,巨噬细胞的吞噬活性增强了约10%、20%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%或1000%。

[0055] 在其他方面中,本文提供了一种增加巨噬细胞群中的吞噬性巨噬细胞百分比的方法,其中所述方法包括使巨噬细胞与有效量的本文所述的抗体或其抗原结合片段接触,借此相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞,增加巨噬细胞群中的吞噬性巨噬细胞百分比。在所述方法的一些实施方案中,巨噬细胞群中吞噬性巨噬细胞的最小百分比增至约10%、20%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%。

[0056] 一方面,本文提供了一种增强巨噬细胞群对癌细胞的吞噬作用的方法,其中所述方法包括使癌细胞、巨噬细胞、或癌细胞和巨噬细胞两者与有效量的本文所提供的抗体或其抗原结合片段接触,借此相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞,增强巨噬细胞群对癌细胞的吞噬作用。在增强巨噬细胞群对癌细胞的吞噬作用的方法的某些实施方案中,巨噬细胞群中的吞噬性巨噬细胞的最小百分比增至约10%、20%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%。

[0057] 在所述方法的一些实施方案中,通过将第一荧光染料标记的巨噬细胞与第二荧光染料标记的癌细胞共培养来测量巨噬细胞的吞噬作用,其中第一荧光染料与第二荧光染料是不同的。在所述方法的某些实施方案中,通过测定包含癌细胞的巨噬细胞的百分比来测量吞噬性巨噬细胞的百分比。

[0058] 另一方面,本文提供了一种增强受试者中对癌细胞的吞噬的方法,其中所述方法

包括向受试者施用有效量的本文所提供的抗体或其抗原结合片段,借此相较于未治疗的受试者或用同型对照抗体治疗的受试者,增强受试者中对癌细胞的吞噬。

[0059] 在某些方面中,本文提供了一种增强受试者中通过吞噬对癌细胞的消除的方法,其中所述方法包括向受试者施用有效量的本文所提供的抗体或其抗原结合片段。

[0060] 在一些方面中,本公开还提供了一种靶向受试者中的癌细胞以便免疫耗竭的方法,其中所述方法包括向受试者施用有效量的本文所提供的抗体或其抗原结合片段。

[0061] 再一方面,本公开还提供了一种治疗受试者的癌症的方法,其中所述方法包括向受试者施用有效量的本文所提供的抗体或其抗原结合片段。

[0062] 在本文所提供的各种方法的一些实施方案中,癌症选自由以下组成的组:结肠直肠癌、头颈部鳞状细胞癌、急性髓系白血病和DLBCL。在本文所提供的各种方法的一些实施方案中,癌症为NHL,诸如DLBCL、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤和套细胞淋巴瘤。在本文所提供的各种方法的某些实施方案中,癌症选自由以下组成的组:1级滤泡性淋巴瘤、2级滤泡性淋巴瘤、3a级滤泡性淋巴瘤、3b级滤泡性淋巴瘤、复发性滤泡性淋巴瘤(包括例如1级、2级、3a级和3b级)、难治性滤泡性淋巴瘤(包括例如1级、2级、3a和3b级)、复发性DLBCL或难治性DLBCL。在所述方法的其他实施方案中,所述方法中的癌细胞、巨噬细胞、或癌细胞和巨噬细胞两者皆表达SIRPα。

[0063] 在本文所提供的各种方法的某些实施方案中,癌细胞、巨噬细胞、或癌细胞和巨噬细胞两者皆表达SIRPα,其中SIRPα是选自由以下组成的组的6个SIRPα单倍型中的一个或多个:SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5和SIRPαv6。在某些实施方案中,SIRPαv1的IgV结构域包含SEQ ID NO:149。在一些实施方案中,SIRPαv2的IgV结构域包含SEQ ID NO:150。在一个实施方案中,SIRPαv3的IgV结构域包含SEQ ID NO:151。在其他实施方案中,SIRPαv4的IgV结构域包含SEQ ID NO:152。在一些实施方案中,SIRPαv5的IgV结构域包含SEQ ID NO:153。在其他实施方案中,SIRPαv6的IgV结构域包含SEQ ID NO:154。

[0064] 在本文所提供的方法的其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段与第二治疗剂共施用。在所述方法的一些实施方案中,第二治疗剂为西妥昔单抗或利妥昔单抗。在一个实施方案中,第二治疗剂为西妥昔单抗。在另一个实施方案中,第二治疗剂为利妥昔单抗。

[0065] 在本文所提供的方法的某些实施方案中,受试者选自由以下组成的组:人、猴、小鼠、犬和大鼠。在一个特定实施方案中,受试者为人。

3.附图说明

[0066] 图1示出了抗SIRPα抗体产生、筛选、鉴别和亲和力成熟方案的概述。

[0067] 图2示出了围绕CD47:SIRPα界面的最普遍SIRPα多态性的鉴别。DLN=围绕CD47:SIRPα界面的最普遍SIRPα多态性。红色氨基酸残基对应于鉴别的差异,覆盖了人群体中CD47-SIRPα结合界面的SIRPα多态性的约95%。

[0068] 图3示出了小鼠CD11b阳性细胞与若干SIRPα抗体的结合,证明抗体SIRPAB-11和SIRPAB-12不结合至小鼠SIRPα;而SIRPAB-17结合至小鼠SIRPα。

[0069] 图4A-4D示出了SIRPAB-11结合至过度表达人和食蟹猴SIRPα的中国仓鼠卵巢-K1细胞,但不结合至过度表达啮齿动物SIRPα的细胞,以及SIRPAB-11结合EC_{50}的测定。(A)SIRPAB-11-K322A结合至CHO细胞上异位表达的人SIRPα的EC_{50}为2.06nM。(B)SIRPAB-11-

K322A结合至CHO细胞上异位表达的食蟹猴SIRPα的EC_{50}为1.9nM。(C)SIRPAB-11不结合至大鼠SIRPα-CHO-K1,因为SIRPAB-11对大鼠SIRPα-CHO-K1的结合仅处于与同型对照IgG相当的水平;而阳性对照物抗大鼠-SIRPα抗体OX-41在相同测定中展现稳健的结合。(D)SIRPAB-11不结合至小鼠SIRPα-CHO-K1,因为SIRPAB-11对小鼠SIRPα-CHO-K1的结合仅处于与同型对照IgG相当的水平;而阳性对照物抗小鼠-SIRPα抗体P84在相同测定中展现稳健的结合。AF647=Alexa Fluor 647nm;CHO=中国仓鼠卵巢;cyno=食蟹猴;几何MFI=几何平均荧光强度;K322A=具有Lys322Ala的免疫球蛋白G1。

[0070] 图5A-5F示出了抗SIRPα抗体与SIRPα表达细胞的结合。(A)人(左)和食蟹猴(右)原代CD14阳性群与SIRPAB-11-K322A的结合(以共染色显现)。(B)人外周血单核细胞中的人免疫细胞亚群上的SIRPAB-11-K322A的结合概况,展示为SIRPAB-11-K322A与如所示的各种免疫细胞的结合水平。AF647=Alexa Fluor 647nM;gMFI=几何平均荧光强度;ID=标识符;NK细胞=自然杀手细胞;NKT细胞=自然杀手T细胞。(C)原代人免疫细胞亚群与SIRPAB-11-K322A的额外结合测定。(D)食蟹猴原代免疫细胞亚群与SIRPAB-11-K322A的结合测定。在(C)和(D)中,gMFI=几何平均荧光强度;mDC=髓样树突状细胞;NK=自然杀手;n.s=不显著;PBMC=外周血单核细胞。(E)SIRPAB-11-4PE抗体与两种食蟹猴供体的结合及SIRPAB-11-4PE结合至两种食蟹猴供体的EC_{50}。(F)SIRPAB-17、SIRPAB-19、SIRPAB-20、SIRPAB-21及SIRPAB-18对SIRPα表达细胞的结合和亲和力。SIRPAB-19、SIRPAB-20及SIRPAB-21以最高亲和力结合至小鼠SIRPα。同型抗体对照物的结合也用作阴性对照。

[0071] 图6A-6B示出了抗SIRPα抗体阻断SIRPα与CD47之间的结合。(A)SIRPAB-11-K322A阻断CD47胞外结构域与SIRPα之间相互作用的EC_{50}值,如通过Biacore所测定。CD=分化簇;nM=纳摩尔;RU=折射单位。(B)抗小鼠-SIRPα抗体针对重组小鼠CD47与C57/BL6巨噬细胞之间结合的阻断活性。

[0072] 图7A-7B示出了与SIRPα结构域1结合的SIRPAB-11-Fab的晶体结构。(A)与SIRPα结构域1和SIRPα中与SIRPAB-11-Fab相互作用的残基结合的SIRPAB-11-Fab的晶体结构。HC=重链;LC=轻链。来自SIRPAB-11-Fab的SIRPAB-11-Fab HC(着蓝色)介导与SIRPα(着洋红色)发生的大部分相互作用(黄色虚线),并且显示位于中心的HC CDR3(黑色箭头),其从抗原结合片段表面突出并插入SIRPα大囊袋中。观测到三种关键的静电相互作用并由黑色星号指示。在SIRPAB-11-Fab LC(着灰色)与SIRPα之间还观测到额外的相互作用。(B)SIRPα上的SIRPAB-11-Fab与CD47相互作用位点的比较。Fab=抗原结合片段;HC=重链。SIRPAB-11-Fab的HC CDR3(蓝色底图)占据由CD47 F-G环(黄色底图)识别的SIRPα上的相同主囊袋(洋红色和橙色表面)。为了清楚起见,省略了SIRPAB-11-Fab的LC。

[0073] 图8示出了Expi中国仓鼠卵巢细胞中的细胞生长及产生SIRPAB-11-K322A的滴度。

[0074] 图9A-9K示出了SIRPAB-11-K322A的抗体依赖性细胞毒性活性、补体依赖性活性和抗体依赖性细胞吞噬活性。(A)SIRPAB-11不诱导表达SIRPα的人MOLM-13细胞系产生抗体依赖性细胞毒性。ADCC=抗体依赖性细胞毒性;G&P=G&P Biosciences;HuMy 9.6=人源化单克隆抗体9.6;IgG1=免疫球蛋白G1;K322A=具有Lys322Ala的免疫球蛋白G1,MOLM-13=急性髓系白血病细胞系。(B)SIRPAB-11-K322A处理不诱导针对处于未活化状态的自体CD4阳性T细胞的抗体依赖性细胞毒性。(C)SIRPAB-11-K322A处理不诱导针对处于活化状态的自体CD4阳性T细胞的抗体依赖性细胞毒性。(D)SIRPAB-11-K322A处理不引起针对处于未活化

状态的自体CD8阳性T细胞的抗体依赖性细胞毒性。(E)SIRPAB-11-K322A处理不引起针对处于活化状态的自体CD8阳性T细胞的抗体依赖性细胞毒性。(F)和(G)SIRPAB-11-K322A处理不诱导针对自体单核细胞的抗体依赖性细胞毒性,如通过流式细胞术(F)和Mirrorball荧光细胞术(G)所测量。在(B)至(G)中,Ab=抗体;ADCC=抗体依赖性细胞毒性;CD=分化簇;Fc=可结芯片段;IgG=免疫球蛋白;K322A=具有Lys322Ala的免疫球蛋白G1;Max=最大值;NK=自然杀手细胞。(H)和(I)在兔补体血清存在下缺乏由SIRPAB-11可结芯片段变体介导的补体依赖性活性。IgG1=免疫球蛋白G1;4PE=具有Ser228Pro和Leu235Glu突变的免疫球蛋白G4;mAb=单克隆抗体;RLU=相对光单位;SIRPα=信号调节蛋白α。(J)来自供体224的自体T细胞的巨噬细胞吞噬作用。(K)来自供体224的自体T细胞的巨噬细胞吞噬作用。在(J)和(K)中,CD=分化簇;IgG1=免疫球蛋白G1;K322A=具有Lys322Ala的免疫球蛋白G1;4PE=具有Ser228Pro和Leu235Glu突变的免疫球蛋白G4;SIRPα=信号调节蛋白α。

[0075] 图10A-10B示出了抗体免疫原性的分析。(A)EpiMatrix抗体免疫原性量表:已知抗体中所观测到的ADA反应,以及SIRPAB-11-K322A中所提出的VH/VL对和SIRPα参考抗体中预测的ADA反应,该SIRPα参考抗体具有氨基酸序列为SEQ ID NO:224的轻链和氨基酸序列为SEQ ID NO:225的重链。所有预测均根据Tregitope的存在进行调整。(B)抗体免疫原性预测SIRPAB-11-K322A。

[0076] 图11A-11J示出了用SIRPAB-11处理的人免疫细胞的细胞因子释放概况。(A)至(I):用SIRPAB-11-K322A处理的细胞的样品细胞因子释放测定数据,包括白介素1β(A)、白介素6(B)、和肿瘤坏死因子α(TNFα)(C)、白介素12p70(D)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)(E)、白介素2(F)、干扰素γ(IFN-γ)(G)、白介素10(H)及白介素8(I)。在(A)至(I)中,IgG1=免疫球蛋白G1;IL=白介素;PBMC=外周血单核细胞。(J)用SIRPAB-11-K322A处理的细胞的细胞因子释放数据概述及相关统计分析。

[0077] 图12A-12H示出了SIRPAB-11处理的PBMC在额外刺激存在或不存在下细胞因子释放的概况。(A)和(B)SIRPAB-11-K322A在脂多糖刺激存在(B)或不存在(A)下不诱导外周血单核细胞中的白介素-1β。在(A)和(B)中,IgG1=免疫球蛋白G1;IL-1β=白介素1β;LPS=脂多糖;K322A=具有Lys322Ala的免疫球蛋白G1。(C)来自(A)和(B)的详细结果。(D)、(E)和(F):在1ng/ml(E)、100ng/ml(F)葡萄球菌肠毒素b刺激存在下或(D)在葡萄球菌肠毒素b刺激不存在下,SIRPAB-11-K322A处理不改变外周血单核细胞中干扰素γ的水平。在(D)、(E)和(F)中,IgG1=免疫球蛋白G1;IFN-γ=干扰素γ;K322A=具有Lys322Ala的免疫球蛋白G1;SEB=葡萄球菌肠毒素B。(G)和(H):分别来自(E)和(F)的详细结果。

[0078] 图13A-13I示出了SIRPAB-11单独或与二抗组合增强肿瘤吞噬的活性。(A)至(C):用SIRPAB-11-IgG4PE、抗CD47和抗EGFR染色的四种具有西妥昔单抗抗性的KRAS突变型结肠直肠癌细胞系的SIRPα(A)、CD47(B)和EGFR(C)的表面水平。(D)至(F):对SIRPAB-11-K322A单独或与西妥昔单抗组合介导的针对四种KRAS突变型结肠直肠癌细胞系(包括GP5d(D)、GP2d(E)和SW480(F))的肿瘤吞噬作用的评估。在(D)至(F)中,CD=分化簇;IgG1=免疫球蛋白G1;K322A=在位置322处具有赖氨酸向丙氨酸突变的免疫球蛋白G1。(G)和(H):西妥昔单抗浓度对KRAS突变型结肠直肠癌细胞系GP2d(G)和GP5d(H)的吞噬的影响。(I)对SIRPAB-11-K322A与西妥昔单抗组合介导的FaDu头颈部鳞状细胞癌的吞噬评估。CD=分化簇;FaDu=头颈部鳞状细胞癌细胞系;IgG1=免疫球蛋白G1。

[0079] 图14示出了对SIRPAB-11-K322A与利妥昔单抗组合或SIRPAB-11-4PE与利妥昔单抗组合介导的DLBCL细胞吞噬的评估。IgG1＝免疫球蛋白G1;K322A＝具有Lys322Ala的免疫球蛋白G1;OCI-LY3＝DLBCL细胞系。

[0080] 图15A-15F示出了SIRPAB-11Fc变体作为单一试剂对人细胞的吞噬的作用及SIRPAB-11Fc变体对小鼠或食蟹猴巨噬细胞吞噬的作用。(A)SIRPAB-11-K322A和SIRPAB-11-IgG4PE作为单一试剂促进靶向急性髓系白血病细胞系MOLM-13的吞噬活性的作用。(B)SIRPAB-11-K322A和SIRPAB-11-IgG4PE作为单一试剂促进靶向急性髓系白血病细胞系OCI-AML2的吞噬活性的作用。(C)SIRPAB-11-K322A和SIRPAB-11-IgG4PE作为单一试剂促进靶向急性髓系白血病细胞系MV-4-11的吞噬活性的作用。(D)SIRPAB-11-K322A及SIRPAB-11-IgG4PE作为单一试剂促进靶向急性髓系白血病患者源的异种移植物P1202的吞噬活性的作用。(E)SIRPAB-11-K322A和SIRPAB-11-IgG4PE作为单一试剂促进靶向急性髓系白血病患者源的异种移植物P5478的吞噬活性的作用。在(A)至(E)中,CD＝分化簇;IgG＝免疫球蛋白G1;K322A＝具有Lys322Ala的免疫球蛋白G1;4PE＝具有Ser228Pro和Leu235Glu突变的免疫球蛋白G4;OCI-AML2＝急性髓系白血病(AML)细胞系。(F)SIRPAB-11-K322A作为单一试剂促进食蟹猴巨噬细胞靶向急性髓系白血病细胞系OCI-AML2的吞噬活性的作用。CD＝分化簇;Hr＝小时;IgG＝免疫球蛋白G1;K322A＝具有Lys322Ala的免疫球蛋白G1;NS＝不显著。

[0081] 图16A-16C示出了(A)SIRPα、(B)CD20和(C)CD47在OCI-LY3、RIVA、Karpas 422和普菲弗细胞(Pfeiffer cells)上的表面表达。在图16A-16C中,AF647＝Alexa Fluor 647;Geo MFI＝几何平均荧光强度;IgG1＝免疫球蛋白G1;并且RSV＝呼吸道合胞病毒。

[0082] 图17A-17C示出了对SIRPAB-11-K322A与利妥昔单抗组合介导的3种DLBCL细胞的吞噬的额外研究。描绘了SIRPAB-11-K322A作为单一试剂或与利妥昔单抗组合促进靶向(A)OCI-LY3细胞、(B)RIVA细胞和(C)Karpas 422细胞的吞噬活性的作用。IgG1 K322A＝具有Lys322Ala的免疫球蛋白G1;nM＝纳摩尔;RSV＝呼吸道合胞病毒。

[0083] 图18A-18D示出了对SIRPAB-11-K322A与利妥昔单抗组合介导的普菲弗细胞的吞噬的额外研究。描绘了SIRPAB-11-K322A作为单一试剂或与利妥昔单抗组合促进利用来自(A)供体1、(B)供体2、(C)供体3和(D)供体4的巨噬细胞靶向普菲弗细胞的吞噬活性的作用。IgG1 K322A＝具有Lys322Ala的免疫球蛋白G1;nM＝纳摩尔;RSV＝呼吸道合胞病毒。

[0084] 图19A-19B示出了SIRPα受体占有率测定的设计和验证。(A)SIRPα受体占有率测定的示意性图示,如章节5.13中所述。(B)示出了测定的验证的FACS点阵图,其中左上图示出了SIRPAB-11-K322A染色,右上图示出了抗SIRPα-29染色,左下图示出了无受体占有率的示例性点阵图,且右下图示出了完全受体占有率的示例性点阵图。

4.具体实施方式

[0085] 本文提供了结合蛋白,诸如结合至SIRPα(包括人和/或食蟹猴SIRPα)的抗体。在一些实施方案中,本文所提供的结合蛋白,诸如结合至人和/或食蟹猴(cyno)SIRPα而不结合至啮齿动物SIRPα的抗体。在某些实施方案中,SIRPα结合蛋白,包括本文所公开的抗体,是拮抗剂(例如可以阻断SIRPα配体结合并阻断配体诱导的SIRPα信号传导)。在一些实施方案中,本文所提供的结合蛋白,诸如针对SIRPα的抗体,(i)结合至人和/或食蟹猴SIRPα,(ii)与SIRPα配体(例如CD47)竞争结合,和/或(iii)阻断SIRPα信号传导。在一个实施方案中,

SIRPα抗体结合至人SIRPα。在一个实施方案中,SIRPα抗体结合至食蟹猴SIRPα。在一个实施方案中,SIRPα抗体结合至人SIRPα和食蟹猴SIRPα。在一些实施方案中,SIRPα抗体与CD47竞争结合至SIRPα。在其他实施方案中,SIRPα抗体阻断SIRPα信号传导。在又另一个实施方案中,SIRPα抗体阻断CD47所诱导的SIRPα信号传导。

[0086] 在一些实施方案中,本文所提供的SIRPα抗体结合至人SIRPα和食蟹猴SIRPα两者。在特定实施方案中,本文所提供的SIRPα抗体结合至至少6个SIRPα单倍型中的每个,包括SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5和SIRPαv6。在其他特定实施方案中,本文所提供的SIRPα抗体结合至这6个SIRPα单倍型中的至少一个,包括SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5和SIRPαv6。在另一特定实施方案中,本文所提供的SIRPα抗体结合至IgV结构域中的SIRPα单倍型,该IgV结构域中的SIRPα单倍型覆盖不小于95%的人群体SIRPα多态性。在一些实施方案中,在体外(例如在基于细胞的测定中)分析结合、竞争和/或信号传导。在其他实施方案中,离体(例如在巨噬细胞吞噬测定中)分析结合、竞争和/或信号传导。在其他实施方案中,使用来自受试者(例如人受试者)的样品分析结合、竞争和/或信号传导。在某些实施方案中,测定包括(1)人或食蟹猴巨噬细胞吞噬测定(参见例如实施例9);(2)基于细胞的竞争性结合测定(参见例如实施例2);(3)表面等离子体共振(SPR)竞争性结合测定(参见例如实施例2)。在某些实施方案中,如本文所述的结合蛋白(诸如抗SIRPα抗体)阻断与CD47的天然生物功能一致的CD47活性,包括CD47与SIRPα结合所诱导的活性。在一些实施方案中,抗SIRPα抗体的阻断活性在体外展现。在其他实施方案中,抗SIRPα抗体的阻断活性是离体展现的。

[0087] 在本公开的一些实施方案中,抗SIRPα抗体诱导的细胞因子(例如IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、TNFα、干扰素γ和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)水平不大于或类似于阴性同型抗体对照。在一些特定实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体诱导的细胞因子(例如IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、TNFα、干扰素γ和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)水平在阴性同型抗体对照所诱导的那些细胞因子的水平的2、3、4、5、6、7、8、9或10倍以内。在某些实施方案中,阴性同型对照抗体为西妥昔单抗。

[0088] 在一些实施方案中,本文所提供的结合蛋白(诸如结合至SIRPα的抗体)增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬,和/或增加吞噬性巨噬细胞于与癌细胞共培养的巨噬细胞群中的百分比。在其他实施方案中,本文所提供的结合蛋白(诸如结合至SIRPα的抗体)增强受试者中巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,和/或增加患有癌症的受试者的巨噬细胞群中吞噬性巨噬细胞的百分比。

[0089] 在特定实施方案中,本文所提供的结合蛋白,诸如结合至SIRPα的抗体,具有彼此竞争结合SIRPα的共同特征。此竞争性抑制可以表明各抗体结合至SIRPα的相同区域(例如相同表位),借此确证类似效应。在某些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体包括人抗SIRPα抗体,诸如SIRPAB-1、SIRPAB-2、SIRPAB-3、SIRPAB-4、SIRPAB-5、SIRPAB-6、SIRPAB-7、SIRPAB-8、SIRPAB-9、SIRPAB-10、SIRPAB-11、SIRPAB-12或SIRPAB-13、或衍生自或基于这些抗体的那些。在其他实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体与作为或衍生自或基于以下的抗体竞争结合:SIRPAB-1、SIRPAB-2、SIRPAB-3、SIRPAB-4、SIRPAB-5、SIRPAB-6、SIRPAB-7、SIRPAB-8、SIRPAB-9、SIRPAB-10、SIRPAB-11、SIRPAB-12或SIRPAB-13。在一些实施方案中,抗SIRPα抗体具有如表1-2中所述的CDR序列。在某些实施方案中,抗SIRPα抗体结合至人

SIRPα的特定结构域或表位(例如SEQ ID NO:146的残基67-98、67-74、93-98或30-93;参见实施例3)。另外,此类结合基本上可归因于区域内的特定氨基酸残基(例如T67、R69、R95、K96和S98;参见实施例3),其包含被本文所述的抗SIRPα抗体识别的表位。综合来看,本文所述的结果表明,针对衍生自或基于SIRPAB-11的抗SIRPα抗体(包括具有表1-2中所述的一个或多个CDR的抗体)所观测到的效应可以外推至具有相同或相似表位特异性(例如相同或相似CDR)的本文所述的其他抗SIRPα抗体。举例来说,如实施例2、3、9、10、11和12所示的抗体针对示例性人源化抗SIRPα抗体的活性代表了本文所述的抗SIRPα抗体的活性和效应。

[0090] 在本公开的一些实施方案中,结合蛋白(诸如抗SIRPα抗体)可以包含含有如表1-2中所述的一个或多个CDR的免疫球蛋白可变区。在此类结合蛋白(例如抗SIRPα抗体)中,CDR可以与一个或多个支架区或构架区(FR)接合,从而使CDR定向以实现CDR的适当抗原结合特性。此类结合蛋白(包括如本文所述的抗SIRPα抗体)可以阻断或抑制CD47结合至SIRPα及CD47诱导的SIRPα信号传导。

[0091] 4.1通用技术

[0092] 本文中所述或提及的技术和程序包括本领域技术人员使用常规方法充分理解和/或通常采用的那些技术和程序,诸如以下文献中所述的广泛利用的方法:Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual(第3版,2001);Current Protocols in Molecular Biology(Ausubel等人编,2003);Therapeutic Monoclonal Antibodies:From Bench to Clinic(An编,2009);Monoclonal Antibodies:Methods and Protocols(Albitar编,2010);以及Antibody Engineering第1和2卷(Kontermann和Dübel编,第2版,2010)。

[0093] 4.2术语

[0094] 除非另有描述,本文所用的所有技术和科学术语均具有与一般技术人员通常所了解相同的含义。出于解释本说明书的目的,将应用以下术语说明且只要适当,以单数形式使用的术语也将包括复数形式且反之亦然。所有专利、申请、公开的申请及其他公布均以引用的方式整体并入。在所列术语的任何说明与以引用的方式并入本文中的任何文献存在冲突的情况下,以下文阐述的术语说明为准。

[0095] 术语“SIRPa”、“SIRPα”、“蛋白质SIRPα”、“SIRPα多肽”、“SIRPA”、“SIRP-A”、“SIRP-α”或“SIRPalpha”(也称为BIT、MFR、MYD1、P84、PTPNS1、SHPS1、CD172a)意指一种多肽(“多肽”与“蛋白质”在本文中可互换使用),其为免疫球蛋白样(Ig样)家族成员且在人中由人染色体20p13上的信号调节蛋白α基因编码。除非另外指明,SIRPα的实例涵盖来自任何脊椎动物来源的任何此类原生多肽,包括哺乳动物,诸如灵长类动物(例如人和食蟹猴(cynos))、犬及啮齿动物(例如小鼠和大鼠)。在某些实施方案中,术语包括“相关SIRPα多肽”,包括其SNP变体。术语“SIRPα”还涵盖“全长”未处理的SIRPα以及在细胞中加工而产生的任何形式的SIRPα。在一些实施方案中,人SIRPα具有氨基酸序列EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVICEVAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREITQDTNDITYADLNLPKGKKP

APQAAEPNNHTEYASIQTSPQPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK(SEQ ID NO:146)。在其他实施方案中,SIRPα具有氨基酸序列SEQ ID NO:145,其为具有示例性信号肽的SEQ ID NO:146。NCBI参考序列NP_001035111.1、NP_001035112.1、NP_001317657.1、NP_542970.1、XP_005260727.1、XP_024307604.1、XP_006723608.1和XP_011527475.1,并且UniProtKB:P78324提供SIRPα的其他示例性氨基酸序列。GENBANK登录号140885、NCBI参考序列NM_001040022.1、NM_001040023.1、NM_001330728.1、NM_080792.2、XM_005260670.3、XM_024451836.1、XM_006723545.4和XM_011529173.2提供示例性人SIRPα核酸序列。在一些实施方案中,食蟹猴SIRPα包含或具有序列MEPAGPAPGRLGPLLCLLLTASCAWSGVLGEEELQVIQPEKSVSVAAGESATLNCTATSLIPVGPIQWFRGVGPGRELIYSQKEGHFPRVTPVSDPTKRNNMDFSIRISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDVELKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAVRATAEHTVSFTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPAGKSVSYSIRSTARVVLTRRDVHSQVICEVAHVTLQGDPLRGTANLSEAIRVPPFLEVTQQSMRADNQVNVTCQVTKFYPQRLQLTWLENGNVSRTEMASALPENKDGTYNWTSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVNKSFSVKVSAHPKEQGSNTAAENTGTNERNIY(SEQ ID NO:115)。在某些实施方案中,小鼠SIRPα包含或具有序列MEPAGPAPGRLGPLLLCLLLSASCFCTGATGKELKVTQPEKSVSVAAGDSTVLNCTLTSLLPVGPIRWYRGVGPSRLLIYSFAGEYVPRIRNVSDTTKRNNMDFSIRISNVTPADAGIYYCVKFQKGSSEPDTEIQSGGGTEVYVLAKPSPPEVSGPADRGIPDQKVNFTCKSHGFSPRNITLKWFKDGQELHPLETTVNPSGKNVSYNISSTVRVVLNSMDVNSKVICEVAHITLDRSPLRGIANLSNFIRVSPTVKVTQQSPTSMNQVNLTCRAERFYPEDLQLIWLENGNVSRNDTPKNLTKNTDGTYNYTSLFLVNSSAHREDVVFTCQVKHDQQPAITRNHTVLGFAHSSDQGSMQTFPDNNATHNWN(SEQ ID NO:102)。在其他实施方案中,小鼠SIRPα为NOD/SCID小鼠SIRPα,其包含或具有序列MEPAGPAPGRLGPLLLCLLLSASCFCTGATRTEVKVIQPEKSVSVAAGDSTVLNCTLTSLLPVGPIRWYRGVGQSRQLIYSFTTEHFPRVTNVSDATKRSNLDFSIRISNVTPEDAGTYYCVKFQRGSPDTEIQSGGGTEVYVLAKPSPPEVSGPADRGIPDQKVNFTCKSHGFSPRNITLKWFKDGQELHPLETTVNPSGKNVSYNISSTVRVVLNSMDVNSKVICEVAHITLDRSPLRGIANLSNFIRVSPTVKVTQQSPTSMNQVNLTCRAERFYPEDLQLIWLENGNVSRNDTPKNLTKNTDGTYNYTSLFLVNSSAHREDVVFTCQVKHDQQPAITRNHTVLGFAHSSDQGSMQTFPDNNATHNWN(SEQ ID NO:100)。

[0096] 除非另外指明,如本文所用的术语“IgV结构域”,也称为“Ig样V型结构域”、“V结构域”、“N末端IgSF结构域”、“SIRPα结构域1”或“N末端V结构域”,当结合SIRPα使用时,意指一种多肽,其在一种人多态性中含有具有SEQ ID NO:146的人SIRPα的氨基酸残基1至107(EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSG SEQ ID NO:203)并且具有V型Ig折迭,及其在其他人SIRPα多态性中的等效物和来自任何脊椎动物来源的其他SIRPα,包括哺乳动物,诸如灵长类动物(例如人和食蟹猴(cynos))、犬及啮齿动物(例如小鼠和大鼠)。

[0097] 如本文所用,术语“SIRPα变体”意指一种SIRPα蛋白,其相较于原生或未修饰的序列包含一个或多个(诸如约1至约25个、约1至约20个、约1至约15个、约1至约10个、或约1至约5个)氨基酸序列取代、缺失和/或添加。举例来说,SIRPα变体可由原生SIRPα的氨基酸序列发生一个或多个(诸如约1至约25个、约1至约20个、约1至约15个、约1至约10个或约1至约5个)变化而得到。SIRPα变体包括天然存在的SIRPα变体,包括等位基因变体(例如SNP变体);剪接变体;片段;及种间同系物,其保持SIRPα活性。因此,SIRPα变体还涵盖由SIRPα基因编码的SIRPα,包括人或其他物种中的一种或多种单核苷酸多态性(SNP),及“SIRPα单倍

型”。“SIRPα单倍型”是指具有倾向于一起遗传的SNP的SIRPα变体。因此,“SIRPα单倍型”是一种类型的SIRPα多态性并且可包括SIRPα基因中所见的任一组单核苷酸多态性(SNP)的组合,其中该组SNP倾向于一起遗传。如本领域技术人员将了解,本文所提供的抗SIRPα抗体可以结合至SIRPα变体,包括SIRPα单倍型。如下文进一步描述,SIRPα的IgV结构域中的6个SIRPα单倍型,包括SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5和SIRPαv6,在人群体的SIRPα的CD47结合区的多态性中占95%。IgV结构域中的这6个SIRPα单倍型SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5和SIRPαv6分别包含如表5中所示的氨基酸序列SEQ ID NO:149、150、151、152、153和154。

[0098] 表5:SIRPα/CD47结合界面中的SIRPαIgV结构域的单倍型

[0099]

SIRPα/CD47 结合界面中的 SIRPα IgV 结构域的单倍型	序列
SIRPα v1	RELIYNQKEGHFPRVTTVS**DL**TKR**N** NMDFSI (SEQ ID NO:149)

[0100]

SIRPα v2	RELIYNQKEGHFPRVTTVS**ES**TKR**E**N MDFSI (SEQ ID NO:150)
SIRPα v3	RELIYNQKEGHFPRVTTVS**DL**TKR**E**N MDFSI (SEQ ID NO:151)
SIRPα v4	RELIYNQKEGHFPRVTTVS**ES**TKR**K**N MDFSI (SEQ ID NO:152)
SIRPα v5	RELIYNQKEGHFPRVTTVS**EP**TKR**N**N MDFSI (SEQ ID NO:153)
SIRPα v6	RELIYNQKEGHFPRVTTVS**EL**TKR**E**N MDFSI (SEQ ID NO:154)

[0101] “相关SIRPα多肽”包括可以保持SIRPα活性的等位基因变体(例如SNP变体);剪接变体;片段;衍生物;取代、缺失和插入变体;融合多肽;及种间同系物。如本领域技术人员将了解,本文所提供的抗SIRPα抗体可以结合至SIRPα多肽、SIRPα多肽片段、SIRPα抗原和/或SIRPα表位。“表位”可为较大SIRPα抗原的一部分,其可为较大SIRPα多肽片段的一部分,该部分又可为较大SIRPα多肽的一部分。SIRPα可以原生或变性形式存在。本文所述的SIRPα多肽可从多种来源分离,诸如从人组织类型或从另一来源分离,或通过重组或合成方法制备。本领域中也公知SIRPα多肽的直系同源物。

[0102] 包含6个SIRPα单倍型(SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5或SIRPαv6)中的一个的示例性SIRPα胞外结构域序列示于下表6中。

[0103] 表6:包含6个SIRPα单倍型中的一个的示例性SIRPα胞外结构域序列。

[0104]

SIRPα胞外结构域序列	序列
SIRPα1	MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDK SVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQK EGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFR KGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTV SFTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYS IHSTAKVVLTREDVHSQVICEVAHVTLQGDPLRGTANLSETI RVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLEN GNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKL TCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNE RNIY (SEQ ID NO:101)
SIRPα2	MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDK SVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQK EGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFR KGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVS FTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSI HSTAKVVLTREDVHSQVICEVAHVTLQGDPLRGTANLSETI RVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLEN GNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKL TCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNE RNIY (SEQ ID NO:103)

[0105]

SIRPα胞外结构域序列	序列
SIRPα3	MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDK SVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQK EGHFPRVTTVSDLTKRENMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFR KGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTV SFTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYS IHSTAKVVLTREDVHSQVICEVAHVTLQGDPLRGTANLSETI RVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLEN GNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKL TCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNE RNIY (SEQ ID NO:105)
SIRPα4	MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDK SVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQK EGHFPRVTTVSESTKRKNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFR KGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTV SFTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYS IHSTAKVVLTREDVHSQVICEVAHVTLQGDPLRGTANLSETI RVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLEN GNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKL TCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNE RNIY (SEQ ID NO:93)
SIRPα5	MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDK SVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQK EGHFPRVTTVSEPTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFR KGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTV SFTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYS IHSTAKVVLTREDVHSQVICEVAHVTLQGDPLRGTANLSETI RVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLEN GNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKL TCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNE RNIY (SEQ ID NO:95)
SIRPα6	MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDK SVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQK EGHFPRVTTVSELTKRENMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFR KGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTV SFTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYS IHSTAKVVLTREDVHSQVICEVAHVTLQGDPLRGTANLSETI RVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLEN GNVSRTETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKL TCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAHPKEQGSNTAAENTGSNE RNIY (SEQ ID NO:97)

[0106] 术语“SIRPAB-11-K322A”是指IgG1 Fc区中具有K322A取代的SIRPAB-11变体。在某些实施方案中,SIRPα-K322A变体具有HC_SIRPα-K322A的重链氨基酸序列(SEQ ID NO:119)。

[0107] 术语“SIRPAB-11-AAS”是指具有IgG1 AAS Fc区的SIRPAB-11变体。在某些实施方案中,抗SIRPα抗体变体具有HC_SIRPAB-11-IgG1-AAS的重链氨基酸序列(SEQ ID NO:98)。

[0108] 术语“SIRPAB-11-4PE”是指具有IgG4PE重链氨基酸序列作为HC_SIRPAB-11-IgG4PE(SEQ ID NO:120)的SIRPAB-11变体。

[0109] 术语“SIRPα配体”是指结合至SIRPα(例如体内或体外)的分子。SIRPα配体的非限制性实例包括天然存在的配体,例如CD47,及人工产生的配体。

[0110] 术语“CD47”,也称为“整合素相关蛋白”、“IAP”或“分化簇47”,意指属于免疫球蛋白超家族的跨膜蛋白,其在人中由人染色体3上的CD47基因编码。除非另外指明,CD47的实例涵盖来自任何脊椎动物来源的任何此类原生多肽,包括哺乳动物,诸如灵长类动物(例如人和食蟹猴(cynos))、犬及啮齿动物(例如小鼠和大鼠)。在某些实施方案中,该术语包括CD47的所有天然变体,包括等位基因变体(例如SNP变体);剪接变体;片段;及衍生物。术语“CD47”还涵盖“全长”未加工的CD47以及在细胞中加工所得的任何形式的CD47。在一些实施方案中,CD47胞外结构域具有氨基酸序列MYRMQLLSCIALSLALVTNSQLLFNKTKSVEFTFCNDTVVIPCFVTNMEAQNTTEVYVKWKFKGRDIYTFDGALNKSTVPTDFSSAKIEVSQLLKGDASLKMDKSDAVSHTGNYTCEVTELTREGETIIELKYRVV(SEQ ID NO:116)。NCBI参考序列NP_001768.1、NP_942088.1、XP_005247966.1、XP_005247965.1和XP_016863025.1及Uniprot数据库UniProtKB-Q08722提供CD47的其他示例性氨基酸序列。GenBank™ ID编号961、NCBI参考序列NM_001777.3、NM_198793.2、XM_005247909.2、XM_005247908.2和XM_017007536.1提供示例性人CD47核酸序列。

[0111] 如本文所用,术语“拮抗剂”当结合SIRPα或SIRPα功能使用时意指一种分子,其能够抑制、减少、减弱、降低或以其他方式完全阻断SIRPα的一种或多种生物活性或功能。SIRPα功能拮抗剂包括可以阻断、抑制、减弱或减少在表达SIRPα的细胞中SIRPα介导的或SIRPα依赖性的信号传导的分子。SIRPα功能拮抗剂还包括可以阻断、抑制、减弱或减少SIRPα信号传导(包括SIRPα与CD47之间的连接或接合所诱导的下游信号传导)的分子。在一些实例中,SIRPα拮抗剂进一步包括可以阻断、抑制、减弱或减少SIRPα结合至天然SIRPα结合分子的分子。在其他实例中,SIRPα拮抗剂另外包括可以阻断、抑制或减少SIRPα结合至SIRPα配体(诸如CD47)的分子。SIRPα的“拮抗剂”对SIRPα或SIRPα功能具有“拮抗性”。在一些实施方案中,本文提供了拮抗性抗SIRPα抗体或其片段。

[0112] “阻断”抗体、“中和”抗体或“拮抗剂”抗体当结合SIRPα或SIRPα功能使用时,意指一种结合至SIRPα并充当SIRPα或SIRPα活性或功能的拮抗剂的抗体。举例来说,阻断抗体或拮抗剂抗体可以大体上或完全抑制SIRPα的生物活性或CD47与SIRPα的结合。在一些实施方案中,本文提供了抗SIRPα阻断抗体或其片段。

[0113] 术语“结合蛋白”是指一种蛋白质,其包含结合至SIRPα的一部分(例如一个或多个结合区,诸如CDR),包括人和/或食蟹猴SIRPα,及任选的支架或构架部分(例如一个或多个支架或构架区),其允许结合部分采用促进结合蛋白结合至SIRPα多肽、片段或表位的构形。此类结合蛋白的实例包括抗体,诸如人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、重组抗体、单链抗体、双链抗体、三链抗体、四链抗体、Fab片段、$F(ab')_2$片段、IgD抗体、IgE抗体、IgM抗体、IgG1抗体、IgG2抗体、IgG3抗体或IgG4抗体、及其片段。结合蛋白可以包含例如移植有CDR或CDR衍生物的替代蛋白质支架或人工支架。此类支架包括(但不限于)来源于抗体的支架,其包含为了例如使结合蛋白的三维结构稳定而引入的突变;以及全合成支架,其包含例如生物相容性聚合物。参见例如Korndorfer等人,2003,Proteins:Structure,Function,and

Bioinformatics 53(1):121-29;以及Roque等人,2004,Biotechnol.Prog.20:639-54。另外,可以使用肽抗体模拟物("PAM"),以及基于抗体模拟物的支架(利用纤连蛋白组分作为支架)。在本公开的上下文中,例如当解离常数(K_D)≤10^{-7}M时,称结合蛋白特异性结合或选择性结合至SIRPα。在一些实施方案中,结合蛋白(例如抗体)可以约10^{-7}M至约10^{-12}M的K_D特异性结合至SIRPα。在某些实施方案中,当K_D≤10^{-8}M或K_D≤10^{-9}M时,结合蛋白(例如抗体)可以高亲和力特异性结合至SIRPα。在一个实施方案中,结合蛋白(例如抗体)可以1×10^{-9}M至10×10^{-9}M的K_D特异性结合至纯化的人SIRPα,如通过Biacore®所测量。在另一个实施方案中,结合蛋白(例如抗体)可以0.1×10^{-9}M至1×10^{-9}M的K_D特异性结合至纯化的人SIRPα,如通过KinExA™(Sapidyne,Boise,ID)所测量。在又另一个实施方案中,结合蛋白(例如抗体)以0.1×10^{-9}M至10×10^{-9}M的K_D特异性结合至细胞上所表达的人SIRPα。在某些实施方案中,结合蛋白(例如抗体)以0.1×10^{-9}M至1×10^{-9}M的K_D特异性结合至细胞上所表达的人SIRPα。在一些实施方案中,结合蛋白(例如抗体)以1×10^{-9}M至10×10^{-9}M的K_D特异性结合至细胞上所表达的人SIRPα。在某些实施方案中,结合蛋白(例如抗体)以约0.1×10^{-9}M、约0.5×10^{-9}M、约1×10^{-9}M、约5×10^{-9}M、约10×10^{-9}M或其任何范围或区间的K_D特异性结合至细胞上所表达的人SIRPα。在再另一个实施方案中,结合蛋白(例如抗体)可以0.1×10^{-9}M至10×10^{-9}M的K_D特异性结合至细胞上所表达的食蟹猴SIRPα。在某些实施方案中,结合蛋白(例如抗体)以0.1×10^{-9}M至1×10^{-9}M的K_D特异性结合至细胞上表达的食蟹猴SIRPα。在一些实施方案中,结合蛋白(例如抗体)以1×10^{-9}M至10×10^{-9}M的K_D特异性结合至细胞上所表达的食蟹猴SIRPα。在某些实施方案中,结合蛋白(例如抗体)以约0.1×10^{-9}M、约0.5×10^{-9}M、约1×10^{-9}M、约5×10^{-9}M、约10×10^{-9}M或其任何范围或区间的K_D特异性结合至细胞上所表达的食蟹猴SIRPα。

[0114] 术语"抗体"、"免疫球蛋白"或"Ig"在本文中可互换使用,并且在最广泛的意义上使用并具体地涵盖例如个别抗SIRPα单克隆抗体(包括激动剂、拮抗剂、中和抗体、全长或完整单克隆抗体)、具有多表位或单表位特异性的抗SIRPα抗体组合物、多克隆或单价抗体、多价抗体、由至少两种完整抗体形成的多特异性抗体(例如双特异性抗体,只要其展现所需生物活性)、单链抗SIRPα抗体及抗SIRPα抗体的片段,如下文所述。抗体可为人、人源化、嵌合和/或亲和力成熟的,以及来自其他物种(例如小鼠和兔等)的抗体。术语"抗体"意在包括免疫球蛋白多肽类别内的B细胞多肽产物,其能够结合至特定分子抗原且由两对相同的多肽链构成,其中每对具有一条重链(约50-70kDa)和一条轻链(约25kDa),每条链的各氨基端部分包括约100至约130个或更多个氨基酸的可变区,且每条链的各羧基端部分包括恒定区。参见例如Antibody Engineering(Borrebaeck编,第2版,1995);及Kuby,Immunology(第3版,1997)。在特定实施方案中,特定分子抗原可以被本文所提供的抗体结合,包括SIRPα多肽、SIRPα片段或SIRPα表位。抗体还包括(但不限于)合成抗体、重组产生的抗体、骆驼化抗体、胞内抗体、抗独特型(抗Id)抗体、及上述任一个的功能片段(例如抗原结合片段,诸如SIRPα结合片段),所述功能片段是指抗体重链或轻链多肽的一部分,这部分保持该片段所来源的抗体的一些或全部结合活性。功能片段(例如抗原结合片段,诸如SIRPα结合片段)的非限制性实例包括单链Fv(scFv)(例如包括单特异性、双特异性等)、Fab片段、F(ab')片段、$F(ab)_2$片段、$F(ab')_2$片段、二硫键连接的Fv(dsFv)、Fd片段、Fv片段、双链抗体、三链抗体、四链抗体和微型抗体。具体来说,本文所提供的抗体包括免疫球蛋白分子及免疫球蛋白分子的免疫活性部分,例如含有结合至SIRPα抗原的抗原结合位点的抗原结合结构域或分子(例

如抗SIRPα抗体的一个或多个CDR)。此类抗体片段可见于例如Harlow和Lane,Antibodies:A Laboratory Manual(1989);Mol.Biology and Biotechnology:AComprehensive Desk Reference(Myers编,1995);Huston等人,1993,Cell Biophysics22:189-224;Plückthun和Skerra,1989,Meth.Enzymol.178:497-515;以及Day,Advanced Immunochemistry(第2版,1990)。本文所提供的抗体可属于免疫球蛋白分子的任何类别(例如IgG、IgE、IgM、IgD和IgA)或任何亚类(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)。抗SIRPα抗体可为激动性抗体或拮抗性抗体。本文提供了针对SIRPα的拮抗性抗体,包括减少或阻断SIRPα信号传导和/或阻断或减少CD47与SIRPα之间的结合的抗体。

[0115] “抗原”为抗体可以选择性结合至的预定抗原。靶抗原可为多肽、碳水化合物、核酸、脂质、半抗原或其他天然存在的或合成的化合物。在一些实施方案中,靶抗原为多肽。

[0116] 术语“抗原结合片段”、“抗原结合结构域”、“抗原结合区”及类似术语是指抗体的该部分,其包含与抗原发生相互作用并赋予结合剂针对抗原的特异性和亲和力的氨基酸残基(例如CDR)。

[0117] 术语“结合(binds)”或“结合(binding)”是指分子间的相互作用,包括例如以形成复合物。相互作用可为例如非共价相互作用,包括氢键、离子键、疏水相互作用和/或范德华相互作用(van der Waals interactions)。复合物还可包括两个或更多个分子通过共价或非共价键、相互作用或力结合在一起。抗体上的单一抗原结合位点与靶分子的单一表位(诸如SIRPα)之间的总非共价相互作用强度为抗体或功能片段针对该表位的亲和力。抗体对单价抗原的解离速率($k_{解离}$)与结合速率($k_{结合}$)的比率($k_{解离}/k_{结合}$)为解离常数K_D,该解离常数与亲和力成反比。K_D值越低,抗体亲和力越高。K_D值因抗体与抗原的不同复合物而变并且取决于$k_{结合}$和$k_{解离}$两者。本文所提供的抗体的解离常数K_D可使用本文所提供的任何方法或本领域技术人员公知的任何其他方法测定。一个结合位点处的亲和力不能始终反映抗体与抗原之间的真实相互相用强度。当含有多个重复抗原决定子的复合抗原(诸如多价SIRPα)与含有多个结合位点的抗体接触时,抗体与抗原在一个位点处的相互相用将增加第二个位点处的反应概率。多价抗体与抗原之间的此类多重相互作用强度被称为亲合力。与抗体的个别结合位点的亲和力相比,抗体的亲合力可为其结合能力的更佳量度。举例来说,高亲合力可以弥补低亲和力,有时可能发现五聚体IgM抗体的亲和力低于IgG,但由于其多价性所致的IgM的高亲合力使得其能够有效地结合抗原。

[0118] 术语“特异性结合至SIRPα的抗体”、“特异性结合至SIRPα表位的抗体”及类似术语在本文中也可互换使用并且是指特异性结合至SIRPα多肽(诸如SIRPα抗原,或片段,或表位(例如人SIRPα,诸如人SIRPα多肽、抗原或表位))的抗体。特异性结合至SIRPα(例如人SIRPα)的抗体可以结合至SIRPα的胞外结构域或衍生自该胞外结构域的肽。特异性结合至SIRPα抗原(例如人SIRPα)的抗体可与相关抗原(例如食蟹猴SIRPα)交叉反应。在某些实施方案中,特异性结合至SIRPα抗原的抗体与其他抗原不发生交叉反应。特异性结合至SIRPα抗原的抗体可通过例如免疫测定、Biacore®或本领域技术人员已知的其他技术鉴别。当抗体结合至SIRPα抗原的亲和力高于任何交叉反应性抗原(如使用实验技术所测定,诸如放射免疫测定(RIA)及酶联免疫吸附测定(ELISA))时,所述抗体特异性结合至SIRPα抗原。典型地,特异性或选择性反应为背景信号或噪音的至少两倍且可超过背景的10倍。关于抗体特异性的论述,参见例如Fundamental Immunology 332-36(Paul编,第2d版,1989)。“结合感兴趣抗

原(例如靶抗原,诸如SIRPα)”的抗体为一种抗体,其结合抗原的亲和力足以使得所述抗体适用作靶向表达该抗原的细胞或组织的治疗剂,并且与其他蛋白质不发生显著交叉反应。在此类实施方案中,抗体结合至“非靶”蛋白质的程度小于所述抗体对其特定靶蛋白的结合的约10%,例如如通过荧光活化细胞分选(FACS)分析或RIA所测定。关于抗体对靶分子的结合,术语“特异性结合”、“特异性结合至”或“特异性针对”特定多肽或特定多肽靶标上的表位意谓结合可测量地不同于非特异性相互作用。特异性结合可例如通过与对照分子的结合对比、测定分子的结合来测量,对照分子通常为结构类似、不具有结合活性的分子。举例来说,特异性结合可依据与类似于目标(例如过量的未标记靶标)的对照分子的竞争来测定。在此情况下,如果过量的未标记靶标竞争性地抑制标记的靶标结合至探针,则表示特异性结合。术语“抗SIRPα抗体”或“结合至SIRPα的抗体”包括能够结合SIRPα的抗体,其结合SIRPα的亲和力足以使得所述抗体适用作例如靶向SIRPα的试剂。如本文所用,术语“特异性结合”、“特异性结合至”或“特异性针对”特定多肽或特定多肽靶标上的表位是指结合,其中分子结合至特定多肽或特定多肽上的表位,而大体上不结合至任何其他多肽或多肽表位。在某些实施方案中,结合至SIRPα的抗体具有小于或等于10nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM或0.1nM的解离常数(K_D)。在某些实施方案中,抗SIRPα抗体结合至SIRPα的表位,其在来自不同物种的SIRPα之间(例如人与食蟹猴SIRPα之间)具有保守性。在一些实施方案中,抗SIRPα抗体结合至SIRPα的表位,该表位为当CD47结合至SIRPα时与CD47接触的区域。

[0119] 术语“竞争”当在抗SIRPα抗体(例如结合至SIRPα且竞争靶向靶标上的相同表位或结合位点的拮抗性抗体和结合蛋白)的情形下使用时,意谓如通过测定所测定的竞争,其中正研究的抗体(或结合片段)阻止或抑制参考分子(例如参考配体或参考抗原结合蛋白,诸如参考抗体)特异性结合至共同抗原(例如SIRPα或其片段)。可以利用多种类型的竞争结合测定来确定测试抗体是否与参考抗体竞争结合至SIRPα(例如人SIRPα)。可利用的测定的实例包括固相直接或间接RIA、固相直接或间接酶免疫测定(EIA)、夹心竞争测定(参见例如Stahli等人,1983,Methods in Enzymology 9:242-53)、固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(参见例如Kirkland等人,1986,J.Immunol.137:3614-19)、固相直接标记测定、固相直接标记夹心测定(参见例如Harlow和Lane,Antibodies,A Laboratory Manual(1988))、使用I-125标记的固相直接标记RIA(参见例如Morel等人,1988,Mol.Immunol.25:7-15)以及直接标记的RIA(Moldenhauer等人,1990,Scand.J.Immunol.32:77-82)。典型地,此类测定涉及使用结合至固体表面的纯化抗原(例如SIRPα,诸如人SIRPα),或带有未标记的测试抗原结合蛋白(例如测试抗SIRPα抗体)或标记的参考抗原结合蛋白(例如参考抗SIRPα抗体)的细胞。竞争抑制可通过在测试抗原结合蛋白存在下测定结合至固体表面或细胞的标记的量来测量。通常,测试抗原结合蛋白过量存在。通过竞争测定(竞争抗体)鉴别的抗体包括与参考抗体结合至相同表位的抗体,和/或结合至邻近表位的抗体,该邻近表位充分靠近参考抗体所结合的表位,以致抗体出现空间位阻。关于测定竞争结合的方法的额外细节描述于本文中。通常,当竞争抗体蛋白质过量存在时,其将参考抗体对共同抗原的特异性结合抑制了至少30%,例如40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或75%。在一些实例中,结合被抑制了至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更大。

[0120] “分离”的抗体大体上不含细胞材料或来自细胞或组织来源的其他污染蛋白质和/

或衍生抗体时而产生的其他污染物组分,或在化学合成时基本上不含化学前体或其他化学物质。语言“大体上不含细胞材料”包括抗体制剂,其中抗体与所述抗体自其中分离或重组产生的细胞的细胞组分分离。因此,大体上不含细胞材料的抗体包括具有小于约30%、25%、20%、15%、10%、5%或1%(以干重计)异源蛋白质(在本文中也称为“污染蛋白质”)的抗体制剂。在某些实施方案中,当抗体重组产生时,其大体上不含培养基,例如培养基占蛋白质制剂体积的小于约20%、15%、10%、5%或1%。在某些实施方案中,当通过化学合成产生抗体时,其大体上不含化学前体或其他化学物质,例如其与涉及蛋白质合成的化学前体或其他化学物质分离。因此,除感兴趣的抗体以外,此类抗体制剂还具有小于约30%、25%、20%、15%、10%、5%或1%(以干重计)化学前体或化合物。污染物组分还可包括(但不限于)干扰抗体的治疗用途的材料,且可包括酶、激素及其他蛋白质或非蛋白质溶质。在某些实施方案中,抗体纯化至(1)大于95重量%抗体,如通过洛瑞方法(Lowry method)所测定(Lowry等人,1951,J.Bio.Chem.193:265-75),诸如96%、97%、98%或99%;(2)足以获得N末端或内部氨基酸序列的至少15个残基的程度(通过使用旋杯式测序仪);(3)均质,通过在还原或非还原条件下、使用库马斯蓝(Coomassie blue)或银染色进行SDS-PAGE。由于抗体天然环境中的至少一种组分将不存在,因此,分离的抗体包括原位位于重组细胞内的抗体。然而,分离的抗体通常将通过至少一个纯化步骤来制备。在特定实施方案中,本文所提供的抗体是分离的。

[0121] 4链抗体单元是异四聚糖蛋白,其由两条相同轻(L)链和两条相同重(H)链构成。在lgG的情况下,4链单元通常为约150,000道尔顿。各L链经由一个共价二硫键连接至H链,而两条H链彼此经由一个或多个二硫键连接,这取决于H链同型。各H链和L链还具有有规律地间隔的链内二硫桥。各H链在N末端具有可变结构域(VH)、继之为三个恒定结构域(CH)(对于α和γ链中的每个来说)以及四个CH结构域(对于μ和ε同型来说)。各L链在N末端具有可变结构域(VL),继之为位于其另一端的恒定结构域(CL)。VL与VH对齐,且CL与重链的第一恒定结构域(CH1)对齐。据信特定氨基酸残基在轻链与重链可变结构域之间形成界面。成对的VH与VL一起形成单一抗原结合位点。关于不同类别的抗体的结构和特性,参见例如Basic and Clinical Immunology 71(Stites等人编,第8版,1994)。

[0122] 术语“可变区”、“可变结构域”、“V区”或“V结构域”是指抗体的轻链或重链的一部分,其通常位于轻链或重链的氨基端且在重链中具有约120至130个氨基酸的长度且在轻链中具有约100至110个氨基酸的长度,并且用于各特定抗体对其特定抗原的结合和特异性。重链可变区可称为“VH”。轻链可变区可称为“VL”。术语“可变”是指可变区的某些区段的序列在抗体间广为不同的事实。V区介导抗原结合并限定特定抗体对其特定抗原的特异性。然而,可变性不均匀分布于可变区的110个氨基酸跨距内。实情为,V结构域由具有约15-30个氨基酸的可变性较小(例如相对恒定)片段(称为构架区(FR))组成,所述片段被可变性较大(例如极度可变性)的较短区(称为“高变区”,各约9-12个氨基酸长)分隔。重链和轻链的可变区各自包含基本上采用β片状构型的四个FR,所述FR由三个高变区连接,所述高变区形成连接β片状结构的环并且在一些情况下形成β片状结构的一部分。各链中的高变区通过FR与来自其他链的高变区紧密结合在一起,促进形成抗体的抗原结合位点形成(参见例如Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest(第5版,1991))。恒定区不直接涉及抗体对抗原的结合,但展现多种效应功能,诸如使抗体参与抗体依赖性细胞的细胞

毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)。可变区的序列在不同抗体之间广泛不同。在特定实施方案中,可变区为人可变区。

[0123] 术语“如Kabat中的可变区残基编号”或“如Kabat中的氨基酸位置编号”及其变型是指Kabat等人(同上)用于编译抗体重链可变区或轻链可变区的编号系统。使用此编号系统,实际线性氨基酸序列可以含有对应于可变结构域的FR或CDR的缩短或插入的较少或额外氨基酸。举例来说,重链可变结构域可以包括位于残基52之后的单一氨基酸插入(残基52a,根据Kabat)及位于残基82之后的三个插入残基(例如残基82a、82b和82c等,根据Kabat)。可通过在抗体序列的同源区与“标准”Kabat编号序列比对来确定给定抗体的残基的Kabat编号。当提及可变结构域中的残基(轻链的约残基1-107和重链的残基1-113)时,通常使用Kabat编号系统(例如Kabat等人,同上)。当提及免疫球蛋白重链恒定区中的残基时,通常使用“EU编号系统”或“EU索引”(例如Kabat等人所报道的EU索引,同上)。“如Kabat中的EU索引”是指人IgG1 EU抗体的残基编号。已通过例如AbM、Chothia、Contact、IMGT和AHon描述其他编号系统。

[0124] “完整”抗体为包含抗原结合位点以及CL及至少重链恒定区CH1、CH2和CH3的抗体。恒定区可包括人恒定区或其氨基酸序列变体。在某些实施方案中,完整抗体具有一种或多种效应功能。

[0125] “抗体片段”包含完整抗体的一部分,诸如完整抗体的抗原结合区或可变区。抗体片段的实例包括但不限于Fab、Fab’、F(ab’)$_2$和Fv片段;双链抗体和二-双链抗体(参见例如Holliger等人,1993,Proc.Natl.Acad.Sci.90:6444-48;Lu等人,2005,J.Biol.Chem.280:19665-72;Hudson等人,2003,Nat.Med.9:129-34;WO 93/11161;以及美国专利号5,837,242和6,492,123);单链抗体分子(参见例如美国专利号4,946,778;5,260,203;5,482,858;和5,476,786);双可变结构域抗体(参见例如美国专利号7,612,181);单可变结构域抗体(sdAb)(参见例如Woolven等人,1999,Immunogenetics 50:98-101;及Streltsov等人,2004,Proc Natl Acad Sci USA.101:12444-49);以及由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0126] 治疗性抗体的“功能片段”、“结合片段”或“抗原结合片段”将展现至少一种(若非一些或全部)归因于完整抗体的生物功能,该功能包括至少对靶抗原(例如SIRPα结合片段或结合至SIRPα的片段)的结合。

[0127] 如本文所用,术语“融合蛋白”是指包含抗体的氨基酸序列及异源多肽或蛋白质(例如通常不为抗体(例如非抗SIRPα抗原结合抗体)的一部分的多肽或蛋白质)的氨基酸序列的多肽。术语“融合”当结合SIRPα或抗SIRPα抗体使用时,是指肽或多肽或其片段、变体和/或衍生物与异源肽或多肽的连接。在某些实施方案中,融合蛋白保持SIRPα或抗SIRPα抗体的生物活性。在某些实施方案中,融合蛋白包含抗SIRPα抗体VH区、VL区、VH CDR(一个、两个或三个VH CDR),和/或VL CDR(一个、两个或三个VL CDR),其中融合蛋白结合至SIRPα表位、SIRPα片段和/或SIRPα多肽。

[0128] 术语“重链”当结合抗体使用时,是指约50-70kDa的多肽链,其中氨基端部分包括约120至130或更多个氨基酸的可变区,而羧基端部分包括恒定区。基于重链恒定区的氨基酸序列,恒定区可为五种不同类型(例如同型)之一,称为alpha(α)、delta(δ)、epsilon(ε)、gamma(γ)和mu(μ)。不同重链的尺寸不同:α、δ和γ含有约450个氨基酸,而μ和ε含有约550个氨基酸。这些不同类型的重链当与轻链组合时,产生五种公知的抗体类别(例如同型),分

别为IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,包括IgG的四种亚类,即IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。重链可为人重链。

[0129] 术语“轻链”当结合抗体使用时,是指约25kDa的多肽链,其中氨基端部分包括约100至约110个或更多个氨基酸的可变区,而羧基端部分包括包括恒定区。轻链的大致长度为211至217个氨基酸。基于恒定结构域的氨基酸序列,存在两种不同类型,称为kappa(κ)或lambda(λ)。轻链氨基酸序列是本领域中公知的。轻链可为人轻链。

[0130] 如本文所用,术语“宿主”是指动物,诸如哺乳动物(例如人)。

[0131] 如本文所用,术语“宿主细胞”是指可用核酸分子转染的特定受试者细胞及此类细胞的后代或潜在后代。由于继代中可能存在突变或环境影响或核酸分子整合至宿主细胞基因组中,因此此类细胞的后代可能与核酸分子转染的亲本细胞不相同。

[0132] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指从大体上均质的抗体群体获得的抗体,例如构成该群体的个别抗体除可能少量存在的可能天然存在的突变之外其他相同,且各单克隆抗体将典型地识别抗原上的单一表位。在特定实施方案中,如本文所用,“单克隆抗体”为由单一杂交瘤或其他细胞产生的抗体,其中抗体仅结合至SIRPα表位,如例如通过ELISA或本领域中已知的其他抗原结合或竞争结合测定所测定。术语“单克隆”不限于用于制备抗体的任何特定方法。举例来说,适用于本公开的单克隆抗体可以通过首次由Kohler等人,1975,Nature 256:495描述的杂交瘤方法制备,或可以在细菌或真核动物或植物细胞中使用重组DNA方法制备(参见例如美国专利号4,816,567)。“单克隆抗体”也可使用例如Clackson等人,1991,Nature 352:624-28以及Marks等人,1991,J.Mol.Biol.,222:581-97中所述的技术,从噬菌体抗体库中分离。用于制备克隆细胞系及由其表达的单克隆抗体的其他方法是本领域中公知的。参见例如Short Protocols in Molecular Biology(Ausubel等人编,第5版,2002)。本文在实施例中提供产生单克隆抗体的示例性方法。

[0133] 术语“原生”当结合生物材料(诸如核酸分子、多肽、宿主细胞等)使用时,是指见于自然界中且未由人为操纵、修饰和/或改变(例如分离、纯化、选择)的那些。

[0134] 本文所提供的抗体可以包括“嵌合”抗体,其中重链和/或轻链的一部分与来源于特定物种或属于特定抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源,而链的其余部分与来源于另一物种或属于另一抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源;以及此类抗体的片段,只要其展现所需的生物活性(参见美国专利号4,816,567;及Morrison等人,1984,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-55)。

[0135] 非人(例如鼠类)抗体的“人源化”形式为包括人免疫球蛋白(例如受者抗体)的嵌合抗体,其中原生CDR残基被具有所需特异性、亲和力和能力的来自非人物种(例如供体抗体)(诸如小鼠、大鼠、兔或非人灵长类动物)的相应CDR的残基置换。在一些情况下,人免疫球蛋白的一个或多个FR区残基被相应的非人残基置换。此外,人源化抗体可以包含受者抗体或供体抗体中未发现的残基。这些修饰是为了进一步改进抗体效能而进行。人源化抗体重链或轻链可以包含至少一个或多个可变区中的大体上全部,其中全部或大体上全部的CDR对应于非人免疫球蛋白的CDR且全部或大体上全部的FR为人免疫球蛋白序列的FR。在某些实施方案中,人源化抗体将包含免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分,典型地为人免疫球蛋白的至少一部分。关于其他细节,参见Jones等人,1986,Nature 321:522-25;Riechmann等人,1988,Nature 332:323-29;Presta,1992,Curr.Op.Struct.Biol.2:593-

96;Carter等人,1992,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:4285-89;美国专利号6,800,738;6,719,971;6,639,055;6,407,213;和6,054,297。

[0136] “人抗体”为氨基酸序列对应于由人产生的抗体的氨基酸序列和/或已使用如本文所公开的任一种人抗体制备技术所制备的抗体。人抗体的此定义特别排除包含非人抗原结合残基的人源化抗体。人抗体可以使用本领域中已知的各种技术产生,包括噬菌体展示库(Hoogenboom和Winter,1991,J.Mol.Biol.227:381;Marks等人,1991,J.Mol.Biol.222:581)和酵母展示库(Chao等人,2006,Nature Protocols 1:755-68)。Cole等人,Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 77(1985);Boerner等人,1991,J.Immunol.147(1):86-95;以及van Dijk和van de Winkel,2001,Curr.Opin.Pharmacol.5:368-74中所述的方法也可利用于制备人单克隆抗体。人抗体可如下制备:将抗原施用于被修饰以回应于抗原激发而产生此类抗体、但内源性基因座已失能的转基因动物,例如小鼠(参见例如Jakobovits,1995,Curr.Opin.Biotechnol.6(5):561-66;Brüggemann和Taussing,1997,Curr.Opin.Biotechnol.8(4):455-58;以及关于XENOMOUSE™技术的美国专利号6,075,181和6,150,584)。关于经由人B细胞杂交瘤技术产生的人抗体,另参见例如Li等人,2006,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,103:3557-62。

[0137] “CDR”是指免疫球蛋白(Ig或抗体)VHβ片状构架的非构架区内的三个高变区(H1、H2或H3)之一,或抗体VLβ片状构架的非构架区内的三个高变区(L1、L2或L3)之一。因此,CDR为散置于构架区序列内的可变区序列。CDR区为本领域技术人员所公知且已由例如Kabat定义为抗体可变(V)结构域内最高变的区域(Kabat等人,1997,J.Biol.Chem.252:6609-16;Kabat,1978,Adv.Prot.Chem.32:1-75)。CDR区序列在结构上还由Chothia定义为不为保守型β片状构架的一部分的那些残基,且因此能够适应不同构形(Chothia和Lesk,1987,J.Mol.Biol.196:901-17)。两种术语在本领域中均已充分认知。CDR区序列还由AbM、Contact和IMGT定义。已通过大量结构的比较测定典型抗体可变区内CDR的位置(Al-Lazikani等人,1997,J.Mol.Biol.273:927-48;Morea等人,2000,Methods 20:267-79)。由于高变区内的残基数目因抗体不同而不同,因此相对于典型位置的其他残基常规地紧邻典型可变区编号方案中的残基编号以a、b、c等编号(Al-Lazikani等人,同上)。此类命名法类似地为本领域技术人员公知。

[0138] 术语“高变区”、“HVR”或“HV”当在本文中使用时,是指抗体可变区中序列具有高变性和/或形成结构上界定的环的区域。一般来说,抗体包含六个高变区;三个位于VH中(H1、H2、H3),且三个位于VL中(L1、L2、L3)。本文中使用并涵盖多种高变区描绘。Kabat互补决定区(CDR)是基于序列可变性且最常用(参见例如Kabat等人,同上)。Chothia实际上提及结构环的位置(参见例如Chothia和Lesk,1987,J.Mol.Biol.196:901-17)。利用Kabat编号约定编号时,Chothia CDR-H1环的末端在H32与H34之间变化,这取决于环的长度(原因为Kabat编号方案将插入物置于H35A和H35B处;如果既不存在35A,也不存在35B,则环末端位于32;如果仅存在35A,则环末端位于33;如果35A与35B均存在,则环末端位于34)。AbM高变区代表Kabat CDR与Chothia结构环之间的平衡,且被Oxford Molecular的AbM抗体模型化软件利用(参见例如Antibody Engineering第2卷(Kontermann和Dübel编,第2版,2010))。“contact”高变区是基于可利用的复杂晶体结构的分析。来自这些高变区或CDR中的每个的残基标示于下文中。

[0139] 最近,已开发出并广泛采用一种通用编号系统ImMunoGeneTics(IMGT) InformationSystem®(Lafranc等人,2003,Dev.Comp.Immunol.27(1):55-77)。IMGT为专用于人和其他脊椎动物的免疫球蛋白(IG)、T细胞受体(TCR)及主要组织相容复合体(MHC)的整合式信息系统。本文中,依据氨基酸序列及轻链或重链内的位置提及CDR。由于免疫球蛋白可变结构域结构内的CDR的"位置"在物种之间为保守的且存在于称为环的结构中,因此使用根据结构特征比对可变结构域序列的编号系统容易鉴别出CDR和构架残基。此信息可用于将来自一个物种的免疫球蛋白的CDR残基移植至并置换成典型地来自人抗体的受体构架中。Honegger和Plückthun,2001,J.Mol.Biol.309:657-70已开发出另一种编号系统(AHon)。编号系统(包括例如Kabat编号和IMGT独特编号系统)之间的同一性已为本领域技术人员公知(参见例如Kabat,同上;Chothia和Lesk,同上;Martin,同上;Lefranc等人,同上)。

[0140]

	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact
V_H CDR1	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
V_H CDR2	56-65	50-65	50-58	53-55	47-58
V_H CDR3	105-117	95-102	95-102	96-101	93-101
V_L CDR1	27-38	24-34	24-34	26-32	30-36
V_L CDR2	56-65	50-56	50-56	50-52	46-55

[0141]

	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact
V_L CDR3	105-117	89-97	89-97	91-96	89-96

[0142] 高变区可以包含如下"延长的高变区":VL中的24-36或24-34(L1)、46-56或50-56(L2)及89-97或89-96(L3);和VH中的26-35或26-35A(H1)、50-65或49-65(H2)及93-102、94-102或95-102(H3)。如本文所用,术语"HVR"与"CDR"可互换使用。

[0143] 术语"恒定区"或"恒定结构域"是指轻链和重链的羧基端部分,其不直接涉及抗体对抗原的结合,但展现多种效应功能,诸如与Fc受体的相互相用。该术语是指免疫球蛋白分子的一部分,该部分相对于免疫球蛋白的含有抗原结合位点的另一部分(可变区)具有更保守的氨基酸序列。恒定区可以含有重链的CH1、CH2及CH3区和轻链的CL区。

[0144] 术语"构架"或"FR"是指侧接CDR的那些可变区残基。FR残基存在于例如嵌合、人源化、人、结构域抗体、双链抗体、线性抗体和双特异性抗体中。FR残基为除高变区残基或CDR残基之外的那些可变结构域残基。

[0145] "亲和力成熟的"抗体为一种抗体,其一个或多个HVR中具有一种或多种改变(例如氨基酸序列变异,包括变化、添加和/或缺失),从而使抗体对抗原的亲和力改善,相比之下,亲本抗体则不具有那些改变。亲和力成熟的抗体可对靶抗原具有纳摩尔浓度或甚至皮摩尔浓度的亲和力。通过本领域中已知的程序产生亲和力成熟的抗体。若要回顾,请参见Hudson和Souriau,2003,Nature Medicine 9:129-34;Hoogenboom,2005,Nature Biotechnol.23:1105-16;Quiroz和Sinclair,2010,Revista Ingeneria Biomedia 4:39-51。

[0146] "结合亲和力"通常是指分子(例如结合蛋白,诸如抗体)的单一结合位点与其结合搭配物(例如抗原)之间的非共价相互作用强度的总和。除非另外指明,如本文所使用,"结合亲和力"是指反映结合对(例如抗体与抗原)成员之间1:1相互作用的固有结合亲和力。结合分子X对其结合搭配物Y的亲和力通常可由解离常数(K_D)表示。可通过本领域中已知的常

见方法(包括本文所述的方法)测量亲和力。低亲和力抗体一般缓慢结合抗原且倾向于容易解离,而高亲和力抗体一般较快结合抗原且倾向于较长时间保持结合状态。本领域中已知多种测量结合亲和力的方法,其中任一种都可用于本公开的目的。特定说明性实施方案包括以下。在一个实施方案中,"K_D"或"K_D值"可通过本领域中已知的测定来测量,例如通过结合测定进行测量。K_D可以利用RIA来测量,例如使用感兴趣抗体的Fab形式及其抗原进行(Chen等人,1999,J.Mol Biol 293:865-81)。K_D或K_D值也可通过Biacore®,利用表面等离子体共振测定加以测量,例如使用Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000,或使用例如Octet®QK384系统,通过生物层干涉测量术加以测量。"结合速率(on-rate)"或"结合的速率(rate of association)"或"结合速率(association rate)"或"$k_{结合}$(k_{on})"也可利用上述相同的表面等离子体共振或生物层干涉测量技术,使用例如Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000或Octet®QK384系统来测定。

[0147] 短语"大体上相似"或"大体上相同"表示两个数值(例如一个与本发明抗体有关且另一个与参考抗体有关)之间的相似度足够高,使得本领域技术人员认为该两个值之间的差异在所述值所量度的生物学特征的背景内具有极小的或不具有生物学和/或统计显著性。举例来说,两个值之间的差异可以小于约50%、小于约40%、小于约30%、小于约20%、小于约10%或小于约5%,此随参考抗体的值而变。

[0148] 如本文所用,短语"大体上增加"或"大体上减少"或"大体上不同"表示两个数值(例如一个与本发明抗体有关且另一个与参考抗体有关)之间的相似度足够高,使得本领域技术人员认为该两个值之间的差异在所述值所量度的生物学特征的背景内具有统计显著性。举例来说,这两个值之间的差异可大于约10%、大于约20%、大于约30%、大于约40%或大于约50%,此随参考抗体的值而变。

[0149] 抗体"效应功能"是指可归因于抗体的Fc区(例如原生序列Fc区或氨基酸序列变异型Fc区)的那些生物活性,并因抗体同型而异。抗体效应功能的实例包括:C1q结合;CDC;Fc受体结合;以及ADCC。

[0150] 如本文所用,术语"有效量"是指本文所提供的抗体或药物组合物足以产生所需结果的量。

[0151] 在本文中,术语"Fc区"用于定义免疫球蛋白重链的C端区域,包括例如原生序列Fc区、重组型Fc区及变异型Fc区。尽管免疫球蛋白重链的Fc区的边界可能变化,但人IgG重链Fc区通常定义为位置Cys226的氨基酸残基或Pro230至其羧基端的片段。可除去Fc区的C端赖氨酸(残基447,根据EU编号系统),例如在抗体的制备或纯化期间,或通过以重组方式工程改造编码抗体重链的核酸。因此,完整抗体的组合物可包含所有K447残基均被除去的抗体群、K447残基未被除去的抗体群、以及含有具有和不具有K447残基的抗体的混合物的抗体群。

[0152] "功能Fc片段"具有原生序列Fc区的"效应功能"。示例性"效应功能"包括C1q结合;CDC;Fc受体结合;ADCC;吞噬作用;细胞表面受体(例如B细胞受体)的下调等。此类效应功能通常需要将Fc区与结合区或结合结构域(例如抗体可变区或结构域)组合且可以使用所公开的各种测定加以评估。

[0153] "原生序列Fc区"包含与自然界中所见的Fc区的氨基酸序列同一的氨基酸序列,且

未被人操纵、修饰和/或改变(例如分离、纯化、选择,包括或与其他序列(诸如可变区序列)组合)。原生序列人IgG1 Fc区包括原生序列人IgG1 Fc区(非A和A同种异型);原生序列人IgG2 Fc区;原生序列人IgG3 Fc区;以及原生序列人IgG4 Fc区及其天然存在的变体。举例来说,原生人IgG1 Fc区氨基酸序列提供如下:ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:155,K322突出显示)。

[0154] 示例性原生人IgG4 Fc区序列提供如下:ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(SEQ ID NO:156,S228和L235突出显示)。

[0155] “变异型Fc区”包含与原生序列Fc区的差异为至少一个氨基酸修饰(例如取代、添加或缺失)的氨基酸序列。在某些实施方案中,变异型Fc区相较于原生序列Fc区或相较于亲本多肽的Fc区,在原生序列Fc区中或在亲本多肽的Fc区中具有至少一个氨基酸取代,例如约一个至约十个氨基酸取代或约一个至约五个氨基酸取代。本文中,变异型Fc区与原生序列Fc区和/或亲本多肽Fc区可具有至少约80%同源性或与其具有至少约90%同源性,例如与其具有至少约95%同源性。举例来说,人IgG1 Fc氨基酸序列位置322的一个氨基酸K变为A的变体IgG1-K322A Fc区提供如下:ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:157,K322A取代突出显示)。

[0156] 人IgG1 Fc氨基酸序列位置234-235的两个氨基酸LL变为AA及位置265的一个氨基酸D变为S的示例性变体IgG1-AAS Fc区提供如下:ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:144,AA对LL的取代和S对D的取代突出显示)。

[0157] 人IgG4 Fc氨基酸序列位置228的一个氨基酸S变为P的示例性变体IgG4P Fc区提供如下:ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW

QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(SEQ ID NO:158,S228P取代突出显示)。

[0158] 人IgG4 Fc氨基酸序列位置228及235的两个氨基酸发生变化的示例性变体IgG4PE Fc区提供如下:

[0159] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(SEQ ID NO:159,S228P和L235E取代突出显示)。

[0160] 术语“变体”当结合抗SIRPα抗体使用时,是指一种肽或多肽,其相较于原生或未修饰的序列,包含一个或多个(诸如约1至约25、约1至约20、约1至约15、约1至约10、或约1至约5)氨基酸序列取代、缺失和/或添加。举例来说,抗SIRPα抗体的变体可由原生或先前未修饰的抗SIRPα抗体的氨基酸序列发生一个或多个(诸如约1至约25个、约1至约20个、约1至约15个、约1至约10个或约1至约5个)变化而产生。抗SIRPα抗体变体可为天然存在的,诸如等位基因或剪接变体,或可人工构建而成。抗SIRPα抗体变体可由编码变体的相应核酸分子制备。在特定实施方案中,抗SIRPα抗体变体至少保持抗SIRPα抗体功能活性(例如针对CD47结合和/或CD47诱导的SIRPα信号传导的拮抗活性)。在特定实施方案中,抗SIRPα抗体变体结合SIRPα和/或对CD47结合至SIRPα和/或SIRPα活性具有拮抗。在某些实施方案中,变体由核酸分子的单核苷酸多态性(SNP)变体编码,该核酸分子编码抗SIRPα抗体VH或VL区或子区,诸如一个或多个CDR。

[0161] 术语“载体”是指一种物质,其用于运载或包括核酸序列,包括例如编码如本文所述的抗SIRPα抗体的核酸序列,以便将核酸序列引入宿主细胞中。适用的载体包括例如表达载体、质粒、噬菌体载体、病毒载体、附加体和人工染色体,其可包括可操作以稳定整合至宿主细胞染色体中的选择序列或标记物。另外,载体可以包括一个或多个可选标记物基因和适当的表达控制序列。可包括在内的可选标记物基因例如赋予针对抗生素或毒素、补体营养缺陷型缺乏的抗性,或供应培养基中不存在的关键营养。表达控制序列可以包括本领域中公知的组成型和诱导型启动子、转录增强子、转录终止子等。当两种或更多种核酸分子共表达(例如抗体重链和轻链或抗体VH和VL)时,两种核酸分子均可插入例如单一表达载体或单独的表达载体中。对于单一载体表达来说,编码核酸可操作地连接至一个共同表达控制序列,或连接至不同表达控制序列,诸如一个诱导型启动子和一个组成型启动子。可使用本领域中公知的方法证实核酸分子引入宿主细胞中。此类方法包括例如核酸分析,诸如RNA印迹法或mRNA的聚合酶链反应(PCR)扩增;或基因产物表达的免疫印迹法,或测试所引入的核酸序列或其相应基因产物的表达的其他适合的分析方法。本领域技术人员应了解,核酸分子受到表达的量足以产生所需产物(例如如本文所述的抗SIRPα抗体),且进一步了解,可以使用本领域中公知的方法优化表达水平以实现足够的表达。

[0162] “抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”是指一种细胞毒性形式,其中结合至存在于某些细胞毒性细胞(例如自然杀手(NK)细胞、中性粒细胞和巨噬细胞)上的Fc受体(FcR)的分泌性免疫球蛋白使得这些细胞毒性效应细胞能够特异性结合至携带抗原的靶细胞且随后用细胞毒素杀死靶细胞。抗体“武装”细胞毒性细胞且为此类杀死所绝对必需的。NK细胞(用于介导ADCC的主要细胞)仅表达Fc γ RIII,而单核细胞表达Fc γ RI、Fc γ RII和Fc

γRIII。造血细胞上的FcR表达是已知的(参见例如Ravetch和Kinet,1991,Annu.Rev.Immunol.9:457-92)。为了评估感兴趣分子的ADCC活性,可进行体外ADCC测定(参见例如美国专利号5,500,362和5,821,337)。适用于此类测定的效应细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和自然杀手(NK)细胞。或者或另外,可以评估感兴趣的分子在体内(例如在动物模型中)的ADCC活性(参见例如Clynes等人,1998,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 95:652-56)。可选用几乎无ADCC活性或无ADCC活性的抗体。

[0163] "抗体依赖性细胞吞噬作用"或"ADCP"是指当结合至存在于某些吞噬细胞(例如中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞)上的Fc受体(FcR)的免疫球蛋白能够使这些吞噬细胞特异性结合至携带抗原的靶细胞且随后杀死靶细胞时,经由单核细胞或巨噬细胞介导的吞噬作用摧毁靶细胞。为了评估感兴趣分子的ADCP活性,可进行体外ADCP测定(参见例如Bracher等人,2007,J.Immunol.Methods 323:160-71)。适用于此类测定的吞噬细胞包括外周血单核细胞(PBMC)、来自PBMC的纯化的单核细胞或分化成单核类型的U937细胞。或者或另外,可以评估感兴趣的分子在体内(例如在动物模型中)的ADCP活性(参见例如Wallace等人,2001,J.Immunol.Methods 248:167-82)。可选用几乎无ADCP活性或无ADCP活性的抗体。

[0164] "Fc受体"或"FcR"描述结合至抗体Fc区的受体。示例性FcR为原生序列人FcR。另外,示例性FcR为结合IgG抗体的FcR(例如γ受体)且包括FcγRI、FcγRII及FcγRIII亚类的受体,包括这些受体的等位基因变体及替代剪接形式。FcγRII受体包括氨基酸序列相似的FcγRIIA("活化受体")和FcγRIIB("抑制受体"),所述氨基酸序列不同之处主要在其细胞质结构域(参见例如Daëron,1997,Annu.Rev.Immunol.15:203-34)。各种FcR是已知的(参见例如Ravetch和Kinet,1991,Annu.Rev.Immunol.9:457-92;Capel等人,1994,Immunomethods4:25-34;以及de Haas等人,1995,J.Lab.Clin.Med.126:330-41)。本文中的术语"FcR"涵盖其他FcR,包括将来要鉴别的那些。该术语还包括负责母体IgG转移至胎儿的新生儿受体FcRn(参见例如Guyer等人,1976,J.Immunol.117:587-93;以及Kim等人,1994,Eu.J.Immunol.24:2429-34)。已描述对FcR的结合改善或减弱的抗体变体(参见例如WO2000/42072;美国专利号7,183,387、7,332,581和7,335,742;Shields等人,2001,J.Biol.Chem.9(2):6591-604)。

[0165] "补体依赖性细胞毒性"或"CDC"是指靶细胞在补体存在下的溶解。经典补体途径的激活始于补体系统的第一组分(C1q)结合至与其同源抗原结合的抗体(其适当亚类)。为了评估补体活化,可以执行CDC测定(参见例如Gazzano-Santoro等人,1996,J.Immunol.Methods202:163)。已描述具有改变的Fc区氨基酸序列(具有变异型Fc区的多肽)及增强或减少的C1q结合能力的多肽变体(参见例如美国专利号6,194,551;WO 1999/51642;Idusogie等人,2000,J.Immunol.164:4178-84)。可以选用几乎无CDC活性或无CDC活性的抗体。

[0166] SIRPα多肽"胞外结构域"或"ECD"是指基本上不含跨膜结构域和胞质结构域的SIRPα多肽形式。举例来说,SIRPα多肽ECD可具有小于1%的此类跨膜结构域和/或胞质结构域且可具有小于0.5%的此类结构域。

[0167] 术语"同一性"是指两种或更多种多肽分子或两种或更多种核酸分子的序列之间的关系,如通过比对及比较所述序列所测定。相对于参考多肽序列的"氨基酸序列同一性百分比(%)"定义为在比对序列且引入空位(如果需要)以达到最大序列同一性百分比之后,

候选序列中的与参考多肽序列氨基酸残基相同的氨基酸残基百分比,且任何保守取代不被视为序列同一性的一部分。出于测定氨基酸序列同一性百分比的目的的比对可以本领域中的技能范围内的各种方式实现,例如使用公开可得的电脑软件,诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或MEGALIGN(DNAStar,Inc.)软件。本领域技术人员可确定适用于比对序列的参数,包括在所比较序列的全长内实现最大比对所需的任何算法。

[0168] 氨基酸残基/位置的“修饰”是指主要氨基酸序列相较于起始氨基酸序列的变化,其中该变化起因于涉及所述氨基酸残基/位置的序列变异。举例来说,典型的修饰包括残基被另一氨基酸取代(例如保守或非保守取代)、与所述残基/位置相邻的一个或多个(例如通常少于5、4或3个)氨基酸的插入,和/或所述残基/位置的缺失。

[0169] “表位”是抗原分子表面上供单一抗体分子结合的位点,诸如抗原(诸如SIRPα多肽、SIRPα多肽片段)表面上的局部区域,其能够结合至抗体的一个或多个抗原结合区,且在诸如哺乳动物(例如人)的动物中具有能够引发免疫反应的抗原或免疫原性活性。具有免疫原性活性的表位是引发动物中的抗体反应的多肽的一部分。具有抗原活性的表位是抗体结合的多肽的一部分,如通过本领域中的任何公知方法所测定,包括例如免疫测定。抗原表位不一定具有免疫原性。表位通常由诸如氨基酸或糖侧链的分子的化学活性表面基团组成,且具有特定三维结构特征以及特定的电荷特征。抗体表位可为线性表位或构形表位。线性表位是由蛋白质中的连续氨基酸序列形成。构形表位是由蛋白质序列中不连续,但在蛋白质折迭成其三维结构后结合在一起的氨基酸形成。所诱导的表位在蛋白质的三维结构呈改变的构形时形成,诸如在另一蛋白质或配体活化或结合后。在某些实施方案中,SIRPα表位是SIRPα多肽的三维表面特征。在其他实施方案中,SIRPα表位是SIRPα多肽的线性特征。通常,抗原具有若干或多个不同表位且可与许多不同抗体反应。

[0170] 当抗体与参考抗体识别三维空间中的相同、重迭或相邻表位时,这两种抗体结合“表位”、“基本上相同的表位”或“相同表位”。最广泛使用和快速的用于确定两种抗体是否结合至三维空间中的相同、重迭或相邻表位的方法为竞争测定,其可以许多不同形式配置,例如使用标记的抗原或标记的抗体。在一些测定中,使抗原固定于96孔板上,或表达于细胞表面上,并且使用放射性、荧光或酶标记来测量未标记的抗体阻断标记的抗体结合的能力。

[0171] “表位定位”是鉴别抗体的针对其靶抗原的结合位点或表位的方法。“表位分组”是基于抗体所识别的表位而将抗体分组的方法。更特定来说,表位分组包含利用竞争测定与计算方法的组合来区别不同抗体的表位识别特性的方法和系统,以便基于其表位识别特性而将抗体聚类并鉴别具有不同结合特异性的抗体。

[0172] 如本文所用,“载剂”包括药学上可接受的载剂、赋形剂或稳定剂,其在所使用的剂量和浓度下对暴露于其的细胞或哺乳动物无毒性。通常生理学上可接受的载剂为水性pH缓冲溶液。生理学上可接受的载剂的实例包括缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸;低分子量(例如少于约10个氨基酸残基)多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖醇,诸如甘露糖醇或山梨糖醇;成盐抗衡离子,诸如钠;和/或非离子表面活性剂,诸如TWEEN™、聚乙二醇(PEG)和PLURONICS™。术语“载剂”还可指的是稀释剂、佐剂(例如弗氏佐剂(Freund’s adjuvant)(完全或不完全))、赋形剂或媒介物。这种载

剂(包括药用载剂)可为无菌液体,诸如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的油,诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。静脉内施用组合物(例如药物组合物)时,水为示例性载剂。也可使用生理盐水溶液及右旋糖水溶液和甘油溶液作为液体载剂,尤其用于可注射溶液。适合的赋形剂(例如药物赋形剂)包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂牛乳、甘油、丙烯、二醇、水、乙醇等。必要时,组合物还可含有少量湿润剂或乳化剂,或pH缓冲剂。组合物可呈溶液、混悬液、乳液、片剂、丸剂、胶囊、粉剂、持续释放制剂等形式。口服组合物(包括制剂)可以包括标准载剂,诸如药用级甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。适合的药用载剂的实例描述于Remington和Gennaro,Remington's Pharmaceutical Sciences(第18版,1990)中。包括药物化合物的组合物可以含有抗SIRPα抗体(例如分离或纯化形式)以及适量载剂。

[0173] 如本文所用,术语"药学上可接受"意谓联邦或州政府的管理机构批准或列于美国药典(U.S.Pharmacopia)、欧洲药典(European Pharmacopia)或其他公认药典中用于动物,尤其是人。

[0174] 如本文所用,"多克隆抗体"是指在对具有多个表位的蛋白质的免疫原性反应中产生的抗体群且因此包括针对蛋白质内的相同和不同表位的多种不同抗体。用于产生多克隆抗体的方法在本领域中已知(参见例如Short Protocols in Molecular Biology(Ausubel等人编,第5版,2002))。

[0175] "分离的核酸"是大体上与天然伴随原生序列的其他基因组DNA序列以及蛋白质或复合物(诸如核糖体和聚合酶)分离的核酸,例如RNA、DNA或混合型核酸。"分离的"核酸分子是与存在于该核酸分子的天然来源中的其他核酸分子分离的核酸分子。此外,"分离的"核酸分子(诸如cDNA分子)可以大体上不含其他细胞材料或培养基(当通过重组技术制备时),或大体上不含化学前体或其他化学物质(当化学合成时)。在一个特定实施方案中,分离或纯化一种或多种编码如本文所述的抗体的核酸分子。该术语涵盖已从天然存在的环境中移除的核酸序列,且包括重组型或克隆的DNA分离物及化学合成类似物或通过异源系统生物合成的类似物。大体上纯的分子可以包括分离的分子形式。

[0176] 如本文中可互换使用,"聚核苷酸"或"核酸"是指任何长度的核苷酸聚合物且包括DNA和RNA。核苷酸可为脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、修饰的核苷酸或碱基和/或其类似物,或可通过DNA或RNA聚合酶或通过合成反应并入聚合物中的任何底物。聚核苷酸可以包含修饰的核苷酸,诸如甲基化核苷酸及其类似物。如本文所用,"寡核苷酸"是指短的、通常单股的合成聚核苷酸,其长度通常(但不一定)少于约200个核苷酸。术语"寡核苷酸"与"聚核苷酸"相互不排斥。以上关于聚核苷酸的描述同样且完全适用于寡核苷酸。产生本公开的抗SIRPα抗体的细胞可以包括亲本杂交瘤细胞,以及编码抗体的核酸已引入其中的细菌和真核宿主细胞。适合的宿主细胞公开于下文中。

[0177] 除非另有说明,本文公开的任何单股聚核苷酸序列的左手端为5'端;双股聚核苷酸序列的左手方向称为5'方向。初生RNA转录物的5'至3'加成方向被称为转录方向;DNA股上具有与RNA转录物相同的序列且相对于RNA转录物5'端为5'的序列区域被称为"上游序列";DNA股上具有与RNA转录物相同的序列且相对于RNA转录物3'端为3'的序列区域被称为"下游序列"。

[0178] 术语“重组抗体”是指通过重组方式制备、表达、产生或分离的抗体。重组抗体可为使用转染至宿主细胞中的重组表达载体所表达的抗体、从重组组合型抗体库分离的抗体、从人免疫球蛋白基因的转基因和/或转基因染色体动物(例如小鼠或奶牛)分离的抗体(参见例如Taylor等人,1992,Nucl.Acids Res.20:6287-95),或通过涉及免疫球蛋白基因序列与其他DNA序列剪接的任何其他方式制备、表达、产生或分离的抗体。此类重组抗体可以具有可变区和恒定区,包括来源于人生殖系免疫球蛋白序列的那些(参见Kabat等人,同上)。然而,在某些实施方案中,可对此类重组抗体进行体外诱变(或当使用人Ig序列的转基因动物时,为体内体细胞诱变),因此重组抗体的VH和VL区的氨基酸序列为体内可不天然存在于人抗体生殖系谱系内的序列,虽然所述序列来源于人生殖系VH和VL序列且与人生殖系VH和VL序列有关。

[0179] 术语“受试者”与“患者”可互换使用。如本文所用,在某些实施方案中,受试者为哺乳动物,诸如非灵长类动物(例如奶牛、猪、马、猫、犬、大鼠等)或灵长类动物(例如猴和人)。在特定实施方案中,受试者为人。

[0180] “大体上所有”是指至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或约100%。

[0181] 术语“可检测的试剂”或“可检测的分子”在本文中可互换使用且是指可用于确定所需分子(诸如如本文所述的抗SIRPα抗体)于样品或受试者中的存在的物质。可检测的试剂可为能够可视化的物质或能够以其他方式测定和/或测量(例如定量)的物质。

[0182] 术语“升高”或“上调”当结合SIRPα或细胞因子使用时,意指SIRPα或细胞因子的水平高于正常参考范围或相应对照受试者的水平。这种“升高”或“上调”的SIRPα或细胞因子可为对照受试者中的或正常参考范围的SIRPα或细胞因子的110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、250%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、100倍、200倍、300倍、400倍、500倍、600倍、700倍、800倍、1000倍

[0183] 术语“编码核酸”或其语法等效物在其结合核酸分子使用时是指一种核酸分子,其处于原生状态或通过本领域技术人员公知的方法操纵时可转录以产生mRNA,接着转译成多肽和/或其片段。反义股是这种核酸分子的互补序列,并可由此推断出编码序列。

[0184] 术语“赋形剂”是指一种惰性物质,其通常用作稀释剂、媒介物、防腐剂、黏合剂或稳定剂,并且包括(但不限于)蛋白质(例如血清白蛋白等)、氨基酸(例如天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸、甘氨酸、组氨酸等)、脂肪酸和磷脂(例如磺酸烷基酯、辛酸酯等)、表面活性剂(例如SDS、聚山梨醇酯、非离子表面活性剂等)、糖类(例如蔗糖、麦芽糖、海藻糖等)及多元醇(例如甘露糖醇、山梨糖醇等)。另参见Remington和Gennaro,Remington’s Pharmaceutical Sciences(第18版,1990),其以引用的方式整体并入本文。

[0185] 在肽或多肽的情形下,如本文所用的术语“片段”是指包含小于全长的氨基酸序列的肽或多肽。这种片段可以来源于氨基末端的截短、羧基末端的截短,和/或来自氨基酸序列的内部残基缺失。片段可以例如来源于替代性RNA剪接或体内蛋白酶活性。在某些实施方案中,SIRPα片段或抗SIRPα抗体片段包括多肽,所述多肽包含SIRPα多肽或抗SIRPα抗体氨基酸序列中的至少5个邻接氨基酸残基、至少10个邻接氨基酸残基、至少15个邻接氨基酸残基、至少20个邻接氨基酸残基、至少25个邻接氨基酸残基、至少30个邻接氨基酸残基、至少

40个邻接氨基酸残基、至少50个邻接氨基酸残基、至少60个邻接氨基残基、至少70个邻接氨基酸残基、至少80个邻接氨基酸残基、至少90个邻接氨基酸残基、至少100个邻接氨基酸残基、至少125个邻接氨基酸残基、至少150个邻接氨基酸残基、至少175个邻接氨基酸残基、至少200个邻接氨基酸残基、至少250个、至少300个、至少350个、至少400个、至少450个、至少500个、至少550个、至少600个、至少650个、至少700个、至少750个、至少800个、至少850个、至少900个或至少950个邻接氨基酸残基的氨基酸序列。在一个特定实施方案中,SIRPα多肽或抗SIRPα抗体的片段保持多肽或抗体的至少1种、至少2种、至少3种或更多种功能。

[0186] 术语“约”和“大约”意谓在给定值或范围的20%以内、15%以内、10%以内、9%以内、8%以内、7%以内、6%以内、5%以内、4%以内、3%以内、2%以内、1%或更小以内。

[0187] “施用”或“施药”是指注射或以其他方式将如存在于体外的物质(例如如本文所述的抗SIRPα抗体)以物理方式递送到患者中的动作,诸如通过黏膜、皮内、静脉内、肌肉内递送,和/或本文所述或本领域中已知的任何其他物理递送方法。

[0188] 在实体肿瘤的情形下,可根据疾病进展的抑制、肿瘤生长的抑制、原发肿瘤的减少、肿瘤相关症状的缓解、肿瘤分泌因子的抑制、原发或继发肿瘤的出现延迟、原发或继发肿瘤的发展减缓、原发或继发肿瘤的发生率降低、疾病副作用的严重程度减缓或降低、肿瘤生长停滞及肿瘤消退、增加的进展时间(TTP)、增加的无进展生存期(PFS)、增加的总生存期(OS)以及其他来评估“抑制”。如本文所用的OS意谓从随机分组(例如第一次给药日期)直至任何原因引起的死亡的时间,且在治疗意愿群体中进行测量。如本文所用的TTP意谓从随机化(例如,第一次施用日期)直至目标肿瘤进展的时间;TTP不包括死亡。如本文所用,PFS意谓从随机分组(例如第一次给药日期)直至目标肿瘤进展或死亡的时间。在一个实施方案中,PFS速率使用卡普兰-迈耶估计(Kaplan-Meier estimates)来计算。

[0189] 在某些实施方案中,实体肿瘤的治疗可以根据实体肿瘤反应评价标准(RECIST 1.1)来评估,参见Eisenhauer EA等人,Eur J Cancer 2009;45(2):228-247。根据RECIST 1.1进行的评估概述如下。

[0190] 具有目标病灶的受试者的总体反应应根据表7评估,且仅具有非目标病灶的受试者的总体反应应根据表8评估。

[0191] 表7:时间点反应:患有目标(±非目标)疾病的受试者

[0192]

目标病灶反应	非目标病灶反应	新病灶	总体反应

[0193]

目标病灶反应	非目标病灶反应	新病灶	总体反应
CR	CR	否	CR
CR	非CR/非PD	否	PR
CR	未评估	否	PR
PR	非PD或未全部评价	否	PR
SD	非PD或未全部评价	否	SD
未全部评价	非PD	否	NE
PD	任何	是或否	PD
任何	PD	是或否	PD
任何	任何	是	PD

[0194] CR＝完全反应,PR＝部分反应,SD＝疾病稳定,PD＝疾病进展,NE＝不可评价。

[0195] 表8:时间点反应:仅患有非目标疾病的受试者

[0196]

非目标病灶反应	新病灶	总体反应
CR	否	CR
非CR/非PD	否	否CR/否PD[a)]
未全部评价	否	NE
明确的PD	是或否	PD
任何	是	PD

[0197] CR＝完全反应,SD＝疾病稳定,PD＝疾病进展,NE＝不可评价。

[0198] [a]对于非目标疾病来说,较佳为“非CR/非PD”,而非“疾病稳定”

[0199] 关于目标病灶的评价,完全反应(CR)为所有目标病灶消失;部分反应(PR)为目标病灶的最长直径总和减小至少30％(以最长直径总和基线为参考值);疾病进展(PD)为目标病灶的最长直径总和增大至少20％(以治疗开始或出现一个或多个新病灶以来所记录的最长直径总和最小值为参考值);且疾病稳定(SD)为缩减率不足以认定部分反应、增加也不足以认定疾病进展(以治疗开始后的最长直径总和最小值为参考值)。

[0200] 关于非目标病灶的评价,CR是所有非目标病灶的消失及肿瘤标记物水平的归一化;不完全反应/非CR/非PD是一个或多个非目标病灶的持续存在和/或肿瘤标记物水平维持高于正常限值;且PD是一个或多个新病灶的出现和/或现有非目标病灶的明确进展。

[0201] 用于测试免疫治疗剂的试验中的反应标准指南(Seymour等人,_Lancet Oncol.2017;18:e143-e152)可以在线访问:https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30074-8

[0202] 在某些实施方案中,实体肿瘤的治疗可以根据东部肿瘤合作组(Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG)表现状况(也称为ECOG PS)的变化来评估(Oken等人,Am J Clin Oncol.1982;5(6):649-55)。如本文所用,ECOG PS定义如下。

[0203]

ECOG PS 分数	**描述**
0	具有完全活动能力，能够无限制地从事所有疾病前行为
1	剧烈的体力活动受限制，但能走动，且能够从事轻型或久坐性质的工作，例如轻体力家务、办公室工作
2	走动且能够完全自我照料,但无法从事任何工作活动。超过50%的清醒时间能起床走动
3	仅能有限地自我照料，超过50%的清醒时间受限于床或椅子
4	完全残疾。无法进行任何自我照料。完全受限于床或椅子
5	死亡

[0204] 在某些实施方案中,NHL治疗功效是根据“卢加诺标准(Lugano Criteria)”评估,该标准合并国际工作组(International Working Group,IWG)NHL反应标准(Cheson BD等人,J Clin Oncol.32(27):3059-3068(2014))和Deauville氟脱氧葡萄糖-正电子发射断层扫描(FDG PET)扫描解译标准(Itti E等人,Eur J Nucl Med Mol Imaging.40(9):1312-20

(2013))。如本文所用,卢加诺标准包括位点累及的初始评价标准和反应评估标准,这两者进一步详细描述于以下两个段落中。

[0205] 位点累及标准

[0206]

组织位点	临床	FDG 亲合力	测试	阳性结果
淋巴结	可触知	FDG 亲合性组织学非亲合性疾病	PET-CT CT	增加 FDG 摄取 无法解释的结肿大
脾脏	可触知	FDG 亲合性组织学非亲合性疾病	PET-CT CT	弥漫性摄取，孤立性肿块，粟粒状病灶，结节竖直长度>13 cm，肿块，结节
肝脏	可触知	FDG 亲合性组织学非亲合性疾病	PET-CT CT	弥漫性摄取，肿块 结节
CNS	体征、症状		CT MRI CSF 评估	肿块病灶 软脑膜浸润，肿块病灶 细胞学，流式细胞术
其他(例如皮肤、肺、胃肠道、骨骼、骨髓)	位点依赖性		PET-CT[a]，活组织检查	淋巴瘤累及

[0207] CNS＝中枢神经系统;CSF＝脑脊髓液;CT＝计算机断层扫描;FDG＝氟脱氧葡萄糖;GI＝胃肠;MRI＝磁共振成像;PET＝正电子发射断层扫描。

[0208] [a]PET-CT足以用于骨髓累及的确定且可以考虑为其他淋巴外位点累及的高度暗示。必要时可以考虑对那些位点进行活组织检查证明。

[0209] 反应评估标准

[0210]

反应和位点	基于 PET-CT 的反应	基于 CT 的反应
完全	**完全代谢反应**	**完全放射性反应(以下全部)**
淋巴结及淋巴外位点	分数 1、2 或 3[a]，有或无残余肿块，依据 5PS[b] 已认定具有高生理学摄取率或在脾脏或骨髓内活化(例如使用化学疗法或骨髓集落刺激因子)的瓦尔德耶氏环(Waldeyer's ring)或结外位点中的吸收率可大于正常纵隔和/或肝脏。在此情况下，如果初始累及位点的摄取率不大于周围正常组织，则可以推断为完全代谢反应，即使该组织具有	目标结/结节肿块必须消退至 LDi≤1.5 cm 淋巴外位点无疾病

[0211]

	高生理学摄取率	
非测量病灶	不适用	缺乏
器官肿大	不适用	消退至正常
新病灶	无	无
骨髓	骨髓无 FDG 亲合性疾病的证据	依据形态学，正常；如果不确定，则为 IHC 阴性
部分	**部分代谢反应**	**部分缓解(以下全部)**
淋巴结和淋巴外位点	分数 4 或 5[b]，与基线相比，摄取率减小，及任何尺寸的残余肿块 在中期，这些发现表明疾病有反应 在治疗结束时，这些发现表示残余疾病	至多 6 个目标可测量结节及结外位点的竖直直径(SPD)总和减幅≥50% 当病灶太小而无法依 CT 测量时，将 5 mm×5 mm 指定为预设值 当不再可见时，为 0×0 mm 结节>5 mm×5 mm、但小于正常时，使用实际测量值计算
非测量病灶	不适用	缺乏/正常，消退，但不增加
器官肿大	不适用	脾脏长度必须已消退>50%，超过正常值
新病灶	无	无
骨髓	残余摄取率高于正常骨髓摄取率，但与基线相比降低(弥漫性摄取率与所允许的化学疗法的反应变化相容)。如果骨髓在结节反应的情形下存在持久性病灶变化，则应考虑进一步用 MRI 或活组织检查或间隔扫描来评估	不适用
无反应或疾病稳定	**无代谢反应**	**疾病稳定**
目标结/结节肿块，结外病灶	分数 4 或 5[b]，FDG 摄取率在治疗中期或终点相对于基线无显著变化	至多 6 个显性可测量结及结外位点的 SPD 相对于基线减少<50%；不满足疾病进展标准
非测量病灶	不适用	增加与进展不一致
器官肿大	不适用	增加与进展不一致
新病灶	无	无
骨髓	相对于基线无变化	不适用
疾病进展	**代谢反应进展**	**疾病进展需要以下中的至少**

[0212]

		1 个
个别目标结/结节肿块，结外病灶	分数 4 或 5[b]，摄取强度相对于基线增加，和/或 在治疗评估中期或终点，新 FDG 亲合性病灶与淋巴瘤一致	PPD 进展： 个别结/病灶在以下方面必须为异常的： LDi > 1.5 cm，及 相对于 PPD 最低点增加≥50%，及 LDi 或 SDi 相对于病灶最低点 0.5 cm 增加≤2 cm LDi 或 SDi 相对于病灶最低点 1.0 cm 增加> 2 cm 在脾肿大的背景下，脾脏长度增幅比其先前增加超过基线的幅度必须>50%（例如 15 cm 脾脏必须增加至>16 cm）。如果无先前脾肿大，则新或复发性脾肿大相对于基线必须增加至少 2 cm
非测量病灶	无	预先存在的非测量病灶出现新进展或明确进展
新病灶	新 FDG 亲合性病灶与淋巴瘤一致，而非与另外的病源学(例如感染、发炎)一致。如果新病灶的病源学不明确，则可以考虑活组织检查或间隔扫描	先前消退的病灶的再生长： 新结节在任一轴上>1.5 cm 新结外位点在任一轴上>1.0 cm，如果在任一轴上<1.0 cm，则其存在必须是明确的且必须可归因于淋巴瘤 任何尺寸的可评估疾病，其明确地可归因于淋巴瘤
骨髓	新的或复发性 FDG 亲合性病灶	新的或复发性累及

[0213] 5PS＝5点量表;CT＝计算机断层扫描;FDG＝氟脱氧葡萄糖;GI＝胃肠;IHC＝免疫组织化学;LDi＝病灶的最长横断面直径;MRI＝磁共振成像;PET＝正电子发射断层扫描;PPD＝LDi与竖直直径的交叉乘积;SDi＝垂直于LDi的最短轴;SPD＝多个病灶的竖直直径的乘积总和。

[0214] [a]许多受试者的分数3表明标准疗法存在良好预后,尤其在中期扫描时。然而,在涉及PET的试验中(其中研究降阶梯),较佳可考虑分数3为不充分反应(为了避免治疗不足)。

[0215] 所测量的显性病灶:至多六个最大显性结节、结节肿块和结外病灶,其被选出可以两种直径清楚地测量。结节较佳应来自身体的不同区域且适用时应包括纵隔和腹膜后区域。非结节病灶包括实体器官(例如肝脏、脾脏、肾脏和肺)中的那些病灶、GI累及、皮肤病灶

或触诊时所记录的那些病灶。非测量病灶:未选为可测量显性疾病及真正可评估疾病的任何疾病应考虑为非测量的。这些位点包括未选为显性或可测量或不满足可测量性需求、但仍考虑为异常的任何结节、结节肿块和结外位点,以及真正可评估疾病,其为怀疑患有疾病的任何位点,该疾病难以利用测量定量地追踪,包括胸膜积液、腹水、骨骼病灶、软脑膜疾病、腹部肿块及无法证实且随后成像的其他病灶。在瓦尔德耶氏环中或在结外位点(例如胃肠道、肝脏、骨髓)中,FDG摄取率可大于具有完全代谢反应的纵隔,但应不高于周围正常生理学吸收率(例如由于化学疗法或骨髓生长因子所引起的骨髓激活)。

[0216] [b]PET 5PS:1,摄取率不高于背景;2,摄取率<纵隔;3,摄取率>纵隔,但<肝脏;4,摄取率适度>肝脏;5,摄取率显著地高于肝脏和/或新病灶;X,不大可能与淋巴瘤有关的新吸收区域。

[0217] Deauville五点量表(5PS)为国际上推荐用于临床常规和临床试验的量表,其使用FDG-PET/CT对霍奇金氏淋巴瘤(HL)和某些NHL类型进行初始分期及评估治疗反应(参见Itti E等人,Eur J Nucl Med Mol Imaging.40(9):1312-20(2013);Meignan M等人,Leuk Lymphoma.55(1):31-7(2014))。

[0218] Deauville五点量表为一种基于FDG吸收率的可见解译的简单工具。其利用个别患者的两个参考点,其已根据连续成像展现相对恒定的吸收。两个参考器官为纵隔(也称为血液池)和肝脏。量表范围为1至5,其中1为最佳且5为最差,如下所列。每个FDG亲合性(或先前为FDG亲合性)病灶被独立地评级。

[0219] 1.不摄取或无残余摄取(中期使用时)

[0220] 2.微小摄取,但低于血液池(纵隔)

[0221] 3.摄取率高于纵隔,但低于或等于肝脏摄取率

[0222] 4.摄取率稍微至中度地高于肝脏

[0223] 5.显著地增加摄取率或任何新病灶(依据反应评估)

[0224] 在一些实施方案中,根据Deauville五点量表的治疗反应如下评估:

[0225] • 完全反应(CR):分数1、2或3以及FDG亲合性骨髓病灶的缺乏解释为完全代谢反应(CR),不管CT是否可见持久性肿块

[0226] • 部分反应(PR):倘若出现以下情况,则Deauville分数为4或5:

[0227] -摄取率与基线相比降低,以及

[0228] -CT未见结构进展的发展

[0229] • 疾病稳定(SD),也称为无代谢反应:Deauville分数为4或5,FDG摄取率相对于基线无显著变化

[0230] • 疾病进展(PD):Deauville分数为4至5,强度相较于基线或任何中期扫描和/或与恶性淋巴瘤一致的任何新的FDG亲合性病灶增加。

[0231] 在癌症的情形下,“难治性”癌症(例如难治性NHL、难治性滤泡性淋巴瘤或难治性DLBCL)是对初始疗法尚无反应的癌症。术语难治性癌症因此包括其中初始疗法的预期作用未观测到的癌症。难治性癌症可为正变得更糟或保持不变的癌症。“复发性”癌症(例如复发性NHL、复发性滤泡性淋巴瘤或复发性DLBCL)是一种癌症,其对疗法有反应,例如停止进展,进展速度比未治疗时慢,消退或甚至大部分或完全消失,但接着停止反应或恢复。

[0232] 在多肽的上下文中,如本文所用,术语“类似物”是指一种多肽,其具有与SIRPα多

肽、SIRPα多肽片段或抗SIRPα抗体相似或相同的功能,但不一定包含SIRPα多肽、SIRPα多肽片段或抗SIRPα抗体的相似或相同氨基酸序列,或具有SIRPα多肽、SIRPα多肽片段或抗SIRPα抗体的相似或相同结构。具有相似氨基酸序列的多肽是指满足以下中的至少一项的多肽:(a)氨基酸序列与SIRPα多肽、SIRPα多肽片段或本文所述的抗SIRPα抗体的氨基酸序列至少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%同一的多肽;(b)由在严格条件下与编码SIRPα多肽、SIRPα多肽片段或本文所述抗SIRPα抗体(或其VH或VL区)的核苷酸序列杂交的核苷酸序列编码的多肽,其具有至少5个氨基酸残基、至少10个氨基酸残基、至少15个氨基酸残基、至少20个氨基酸残基、至少25个氨基酸残基、至少30个氨基酸残基、至少40个氨基酸残基、至少50个氨基酸残基、至少60个氨基残基、至少70个氨基酸残基、至少80个氨基酸残基、至少90个氨基酸残基、至少100个氨基酸残基、至少125个氨基酸残基或至少150个氨基酸残基(参见例如Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual(2001);以及Maniatis等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual(1982));或(c)由与编码本文所述的SIRPα多肽、SIRPα多肽片段或抗SIRPα抗体(或其VH或VL区)的核苷酸序列至少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%同一的核苷酸序列编码的多肽。与本文所述的SIRPα多肽、SIRPα多肽片段或抗SIRPα抗体具有相似结构的多肽是指具有本文所述的SIRPα多肽、SIRPα多肽片段或抗SIRPα抗体的相似二级、三级或四级结构的多肽。多肽结构可通过本领域技术人员已知的方法测定,包括(但不限于)X射线结晶学、核磁共振和晶体电子显微术。

[0233] 在多肽的上下文中,如本文所用,术语“衍生物”是指包含SIRPα多肽、SIRPα多肽片段或结合至SIRPα多肽的抗体的氨基酸序列的多肽,其已通过引入氨基酸残基取代、缺失或添加而改变。如本文所用,术语“衍生物”还指的是SIRPα多肽、SIRPα多肽片段或结合至SIRPα多肽的抗体,其已被化学修饰,例如通过使任何类型的分子共价连接至多肽。举例来说,但不是为了限制,SIRPα多肽、SIRPα多肽片段或抗SIRPα抗体可被化学修饰,例如通过糖基化、乙酰化、聚乙二醇化、磷酸化、酰胺化、通过已知保护/封端基团衍生化、蛋白分解裂解、化学裂解、配制、衣霉素代谢合成、连接至细胞配体或其他蛋白质等。衍生物是以与天然存在的或起始肽或多肽不同(在所连接的分子的类型或位置方面)的方式修饰。衍生物进一步包括天然存在于肽或多肽上的一个或多个化学基团的缺失。此外,SIRPα多肽、SIRPα多肽片段或抗SIRPα抗体的衍生物可以含有一个或多个非经典氨基酸。多肽衍生物具有与本文所述的SIRPα多肽、SIRPα多肽片段或抗SIRPα抗体相似或相同的功能。

[0234] 术语“组合物”旨在涵盖以任选指定的量含有指定成分(例如本文所提供的抗体)的产物。

[0235] 4.3组合物及其制备方法

[0236] 本文提供了结合至SIRPα多肽、SIRPα多肽片段、SIRPα肽或SIRPα表位的抗体。

[0237] 在某些实施方案中,本文所提供的抗体结合至人和/或食蟹猴SIRPα。在一个实施方案中,SIRPα抗体结合至人SIRPα。在一个实施方案中,SIRPα抗体结合至食蟹猴SIRPα。在一个实施方案中,SIRPα抗体结合至人SIRPα与食蟹猴SIRPα。在其他实施方案中,本文所提供的抗体不结合至啮齿动物SIRPα。

[0238] 在一些实施方案中,抗SIRPα抗体结合至SIRPα胞外结构域(ECD)。在某些实施方案中,抗SIRPα抗体结合至SIRPα的ECD中的表位,该表位与CD47结合位点重迭。在某些实施方案中,抗SIRPα抗体结合至SIRPα的ECD中的表位,该表位与CD47结合位点相同。

[0239] 还提供了竞争性阻断本文所提供的抗SIRPα抗体结合至SIRPα多肽的抗体。

[0240] 还提供了与本文所提供的抗SIRPα抗体竞争结合至SIRPα多肽的抗体。

[0241] 在一些实施方案中,抗SIRPα抗体阻断CD47结合至SIRPα多肽。在一些实施方案中,抗SIRPα抗体对CD47结合至SIRPα多肽进行竞争。

[0242] 在某些实施方案中,本文所提供的抗体抑制CD47结合至SIRPα。在其他实施方案中,本文所提供的抗体阻断CD47结合至SIRPα。

[0243] 本文提供的抗SIRPα抗体也可与例如可检测的试剂缀合或重组融合。进一步提供了包含抗SIRPα抗体的组合物。

[0244] 本文还提供了分离的核酸分子,其编码结合至SIRPα多肽、SIRPα多肽片段、SIRPα肽或SIRPα表位的抗SIRPα抗体的免疫球蛋白重链、轻链、VH区、VL区、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3。

[0245] 进一步提供了包含核酸分子的载体和宿主细胞,所述核酸分子编码结合至SIRPα多肽、SIRPα多肽片段、SIRPα肽或SIRPα表位的抗SIRPα抗体。还提供了制备结合至SIRPα多肽、SIRPα多肽片段、SIRPα肽或SIRPα表位的抗体的方法。

[0246] 4.3.1抗SIRPα抗体

[0247] 在一个实施方案中,本公开提供了可在本文中用作治疗剂的抗SIRPα抗体。示例性抗体包括多克隆抗体、单克隆抗体、人源化抗体、人抗体、双特异性抗体和异缀合抗体,以及其具有改善的亲和力或其他特性的变体。

[0248] 在一些实施方案中,本文提供结合至SIRPα(包括SIRPα多肽、SIRPα多肽片段、SIRPα肽或SIRPα表位)的抗体。在某些实施方案中,本文所提供的抗体结合至人和/或食蟹猴SIRPα。在其他实施方案中,本文所提供的抗体不结合至啮齿动物SIRPα(例如小鼠SIRPα)。在一个实施方案中,本文所提供的抗体结合至人SIRPα。在另一个实施方案中,本文所提供的抗体结合至食蟹猴SIRPα。在另一个实施方案中,本文所提供的抗体结合至人SIRPα及食蟹猴SIRPα。在一些实施方案中,本文所提供的抗体结合至人SIRPα且不结合至啮齿动物SIRPα(例如小鼠SIRPα)。在一些实施方案中,本文所提供的抗体结合至食蟹猴SIRPα且不结合至啮齿动物SIRPα(例如小鼠SIRPα)。在一些实施方案中,本文所提供的抗体结合至人SIRPα,结合至食蟹猴SIRPα,且不结合至啮齿动物SIRPα(例如小鼠SIRPα)。在一些实施方案中,抗SIRPα抗体阻断或抑制CD47结合至SIRPα多肽。在一些实施方案中,抗SIRPα抗体与CD47竞争结合至SIRPα多肽。在其他实施方案中,抗SIRPα抗体为结合SIRPα(包括SIRPα多肽、SIRPα多肽片段、SIRPα肽或SIRPα表位)的人或人源化抗体(例如包含人恒定区)。

[0249] 在某些实施方案中,抗SIRPα抗体包含本文所述的任一种单克隆抗体的VH区、VL区、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3,诸如表1-4和9-10中所描绘的氨基酸序列。因此,在一些实施方案中,本文提供的分离抗体或其功能片段包含来自以下的一个、两个和/或三个重链CDR和/或一个、两个和/或三个轻链CDR:(a)抗体SIRPAB-1、(b)抗体SIRPAB-2、(c)抗体SIRPAB-3、(d)抗体SIRPAB-4、(e)抗体SIRPAB-5、(f)抗体SIRPAB-6、(g)抗体SIRPAB-7、(h)抗体SIRPAB-8、(i)抗体SIRPAB-9、(j)抗体SIRPAB-10、(k)

抗体SIRPAB-11、(l)抗体SIRPAB-12、(m)抗体SIRPAB-13、(n)抗体SIRPAB-17、(o)抗体SIRPAB-18、(p)抗体SIRPAB-19、(q)抗体SIRPAB-20、或(r)抗体SIRPAB-21,如表1-2所示。

[0250] 表1.VL CDR氨基酸序列

[0251]

抗体	VL CDR1 (SEQ ID NO:)	VL CDR2 (SEQ ID NO:)	VL CDR3 (SEQ ID NO:)
SIRPAB-1	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:11)	DASNLAT (SEQ ID NO:13)	QQFAYLPWT (SEQ ID NO:15)
SIRPAB-2	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:11)	DASNLAT (SEQ ID NO:13)	QQFAYLPWT (SEQ ID NO:15)
SIRPAB-3	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:11)	DASNLAT (SEQ ID NO:13)	QQFAYLPWT (SEQ ID NO:15)
SIRPAB-4	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:11)	DASNLAT (SEQ ID NO:13)	QQFAYLPWT (SEQ ID NO:15)
SIRPAB-5	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:11)	DASNLAT (SEQ ID NO:13)	QQFAYLPWT (SEQ ID NO:15)
SIRPAB-6	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:11)	DASNLET (SEQ ID NO:43)	QQFAYLPYT (SEQ ID NO:44)
SIRPAB-7	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:11)	DASNLET (SEQ ID NO:43)	QQFAYLPYT (SEQ ID NO:44)
SIRPAB-8	RASQGISSWLA (SEQ ID NO:62)	AASNLQS (SEQ ID NO:63)	QQGASFPIT (SEQ ID NO:65)
SIRPAB-9	RASQGISSWLA (SEQ ID NO:62)	AASNLQS (SEQ ID NO:63)	QQGASFPIT (SEQ ID NO:65)
SIRPAB-10	RASQGISSWLA (SEQ ID NO:62)	AASNLQS (SEQ ID NO:63)	QQGASFPIT (SEQ ID NO:65)
SIRPAB-11	RASQGISSWLA (SEQ ID NO:62)	AASNLQS (SEQ ID NO:63)	QQGASFPIT (SEQ ID NO:65)
SIRPAB-12	RASQGISSWLA (SEQ ID NO:62)	AASNLQS (SEQ ID NO:63)	QQGASFPIT (SEQ ID NO:65)
SIRPAB-13	RASQGISSWLA (SEQ ID NO:62)	AASNLQS (SEQ ID NO:63)	QQGASFPIT (SEQ ID NO:65)
SIRPAB-17	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:11)	DASNLAT (SEQ ID NO:13)	QQFAYLPWT (SEQ ID NO:15)
SIRPAB-18	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:11)	DASNLAT (SEQ ID NO:13)	QQFAYLPWT (SEQ ID NO:15)
SIRPAB-19	QASDDISDYLN (SEQ ID NO:130)	DASNIED (SEQ ID NO:131)	QQFAYLPWT (SEQ ID NO:15)
SIRPAB-20	QASQDISDYLN (SEQ ID NO:135)	DADNLET (SEQ ID NO:136)	QQFAYLPWT (SEQ ID NO:15)
SIRPAB-21	QASDDISDYLN (SEQ ID NO:130)	DASNLET (SEQ ID NO:43)	QQFAYLPWT (SEQ ID NO:15)

[0252] 表2.VH CDR氨基酸序列

[0253]

抗体	VH CDR1 (SEQ ID NO:)	VH CDR2 (SEQ ID NO:)	VH CDR3 (SEQ ID NO:)
SIRPA B-1	GSISSGGYYWS (SEQ ID NO:2)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:4)	AREGYHSGMDV (SEQ ID NO:6)
SIRPA B-2	GSISSGGDYWA (SEQ ID NO:19)	YIYPSGFTYYNPSLKS (SEQ ID NO:20)	AREGYHSGMDV (SEQ ID NO:6)
SIRPA B-3	GSISSGGWYWQ (SEQ ID NO:24)	TIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO:25)	AREGYHSGMDV (SEQ ID NO:6)

[0254]

SIRPA B-4	GSISSGSPYWS (SEQ ID NO:29)	YIYASGFTYYNPSLKS (SEQ ID NO:30)	AREGYHSGMDV (SEQ ID NO:6)
SIRPA B-5	GSISSGPAYWS (SEQ ID NO:34)	TIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO:25)	AREGYHSGMDV (SEQ ID NO:6)
SIRPA B-6	GSISSGGYYWS (SEQ ID NO:2)	YIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:38)	AREGLDGSYGSSA (SEQ ID NO:39)
SIRPA B-7	GSISSGEYYWE (SEQ ID NO:47)	YIYSSGFTYYNPSLKS (SEQ ID NO:48)	AREGLDGSYGSSA (SEQ ID NO:39)
SIRPA B-8	YTFTSYGIS (SEQ ID NO:53)	WISPYNGNTNYAQKLQG (SEQ ID NO:55)	AREAGSSWYDFDL (SEQ ID NO:57)
SIRPA B-9	YTFGGYGIS (SEQ ID NO:68)	WISAYGGETNYAQKLQG (SEQ ID NO:69)	AREAGSSWYDFDL (SEQ ID NO:57)
SIRPA B-10	YTFTGYPIS (SEQ ID NO:73)	WIYAYGGNTNYAQKLQG (SEQ ID NO:74)	AREAGSSWYDFDL (SEQ ID NO:57)
SIRPA B-11	YTFRGYGIS (SEQ ID NO:78)	WISAYGGETNYAQKLQG (SEQ ID NO:69)	AREAGSSWYDFDL (SEQ ID NO:57)
SIRPA B-12	YTFTGYGIV (SEQ ID NO:82)	WISAYAGETNYAQKLQG (SEQ ID NO:83)	AREAGSSWYDFDL (SEQ ID NO:57)
SIRPA B-13	YTFHGYGIS (SEQ ID NO:87)	WISAYSGETNYAQKLQG (SEQ ID NO:88)	AREAGSSWYDFDL (SEQ ID NO:57)
SIRPA B-17	GSISSGGYYWS (SEQ ID NO:2)	AIYYSGPIYYNPSLKS (SEQ ID NO:121)	AREGYHSGMDV (SEQ ID NO:6)
SIRPA B-18	GSISSGGYYWS (SEQ ID NO:2)	AIYYSGPIYYNPSLKS (SEQ ID NO:121)	SKEGYHSGMDV (SEQ ID NO:125)
SIRPA B-19	GSISSGGYYWS (SEQ ID NO:2)	AIYYSGPIYYNPSLKS (SEQ ID NO:121)	SKEGYHSGMDV (SEQ ID NO:125)
SIRPA B-20	GSISSGGYYWS (SEQ ID NO:2)	AIYYSGPIYYNPSLKS (SEQ ID NO:121)	SKEGYHSGMDV (SEQ ID NO:125)
SIRPA B-21	GSISSGGYYWS (SEQ ID NO:2)	AIYYSGPIYYNPSLKS (SEQ ID NO:121)	SKEGYHSGMDV (SEQ ID NO:125)

[0255] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体包含或由六个CDR组成,例如表1-2中所标识的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3。在一些实施方案中,本文所提供的抗体可以包含少于六个CDR。在一些实施方案中,抗体包含或由一个、两个、三个、

四个或五个选自由以下组成的组的CDR组成:表1-2中所标识的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3。在一些实施方案中,抗体包含或由一个、两个、三个、四个或五个CDR组成,所述CDR选自由单克隆抗体的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3组成的组,所述单克隆抗体选自由以下组成的组:本文所述的(a)抗体SIRPAB-1、(b)抗体SIRPAB-2、(c)抗体SIRPAB-3、(d)抗体SIRPAB-4、(e)抗体SIRPAB-5、(f)抗体SIRPAB-6、(g)抗体SIRPAB-7、(h)抗体SIRPAB-8、(i)抗体SIRPAB-9、(j)抗体SIRPAB-10、(k)抗体SIRPAB-11、(l)抗体SIRPAB-12、(m)抗体SIRPAB-13、(n)抗体SIRPAB-17、(o)抗体SIRPAB-18、(p)抗体SIRPAB-19、(q)抗体SIRPAB-20及(r)抗体SIRPAB-21。因此,在一些实施方案中,抗体包含或由表1-2中标识的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3中任一个的一个、两个、三个、四个或五个CDR组成。

[0256] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体包含表2中所列出的一个或多个(例如一个、两个或三个)VH CDR。在其他实施方案中,本文所提供的抗体包含表1中所列出的一个或多个(例如一个、两个或三个)VL CDR。在又其他实施方案中,本文所提供的抗体包含表2中所列出的一个或多个(例如一个、两个或三个)VH CDR和表1中所列出的一个或多个VL CDR。因此,在一些实施方案中,抗体包含具有SEQ ID NO:78和82中任一个的氨基酸序列的VH CDR1。在一些实施方案中,抗体包含具有SEQ ID NO:69和83中任一个的氨基酸序列的VH CDR2。在一些实施方案中,抗体包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:57的VH CDR3。在一些实施方案中,抗体包含独立地选自如表2中所描绘的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3氨基酸序列中任一个的VH CDR1和/或VH CDR2和/或VH CDR3。在一些实施方案中,抗体包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:62的VL CDR1。在另一个实施方案中,抗体包含氨基酸序列SEQ ID NO:63的VL CDR2。在一些实施方案中,抗体包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:65的VL CDR3。在一些实施方案中,抗体包含VL CDR1和/或VL CDR2和/或VL CDR3,其独立地选自表1中所描绘的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3氨基酸序列中的任一个。

[0257] 在某些实施方案中,本文所提供的抗体包含VH区,其包含:(1)具有氨基酸序列SEQ ID NO:78的VH CDR1,(2)具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的VH CDR2,及(3)具有氨基酸序列SEQ ID NO:57的VH CDR3;以及VL区,其包含:(1)具有氨基酸序列SEQ ID NO:62的VL CDR1;(2)具有氨基酸序列SEQ ID NO:63的VL CDR2;以及(3)具有氨基酸序列SEQ ID NO:65的VL CDR3。

[0258] 在某些实施方案中,本文所提供的抗体包含VH区,其包含:(1)具有氨基酸序列SEQ ID NO:82的VH CDR1,(2)具有氨基酸序列SEQ ID NO:83的VH CDR2,及(3)具有氨基酸序列SEQ ID NO:57的VH CDR3;以及VL区,其包含:(1)具有氨基酸SEQ ID NO:62的VL CDR1,(2)具有氨基酸序列SEQ ID NO:63的VL CDR2,及(3)具有氨基酸序列SEQ ID NO:65的VL CDR3。

[0259] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体包含VH区,其包含:(1)具有氨基酸序列SEQ ID NO:78的VH CDR1;(2)具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的VH CDR2;及(3)具有氨基酸序列SEQ ID NO:57的VH CDR3。

[0260] 在其他实施方案中,本文所提供的抗体包含VL区,其包含:(1)具有氨基酸序列SEQ ID NO:62的VL CDR1;(2)具有氨基酸序列SEQ ID NO:63的VL CDR2;及(3)具有氨基酸序列SEQ ID NO:65的VL CDR3。

[0261] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体包含VH区,其包含:(1)具有氨基酸序列SEQ

ID NO:82的VH CDR1;(2)具有氨基酸序列SEQ ID NO:83的VH CDR2;及(3)具有氨基酸序列SEQ ID NO:57的VH CDR3。

[0262] 本文还提供了包含表1-2中列举的一个或多个(例如一个、两个或三个)VH CDR和一个或多个(例如一个、两个或三个)VL CDR的抗体。具体来说,本文提供了包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)和VL CDR1(SEQ ID NO:62)的抗体。在一个实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)和VL CDR2(SEQ ID NO:63)。在其他实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在另一个实施方案中,抗体包含VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)和VL CDR1(SEQ ID NO:62)。在一些实施方案中,抗体包含VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)和VL CDR2(SEQ ID NO:63)。在一个实施方案中,抗体包含VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在另一个实施方案中,抗体包含VH CDR3(SEQ ID NO:57)和VL CDR1(SEQ ID NO:62)。在其他实施方案中,抗体包含VH CDR3(SEQ ID NO:57)和VL CDR2(SEQ ID NO:63)。在一些实施方案中,抗体包含VH CDR3(SEQ ID NO:57)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在另一个实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)和VL CDR1(SEQ ID NO:62)。在一个实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)和VL CDR2(SEQ ID NO:63)。在其他实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在另一个实施方案中,抗体包含VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)和VL CDR1(SEQ ID NO:62)。在一些实施方案中,抗体包含VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)和VL CDR2(SEQ ID NO:63)。在一个实施方案中,抗体包含VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在另一个实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)和VL CDR1(SEQ ID NO:62)。在其他实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)和VL CDR2(SEQ ID NO:63)。在一些实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在另一个实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)和VL CDR2(SEQ ID NO:63)。在一个实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在其他实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VL CDR2(SEQ ID NO:63)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在另一个实施方案中,抗体包含VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)和VL CDR2(SEQ ID NO:63)。在一些实施方案中,抗体包含VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在一个实施方案中,抗体包含VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VL CDR2(SEQ ID NO:63)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在另一个实施方案中,抗体包含VH CDR3(SEQ ID NO:57)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)和VL CDR2(SEQ ID NO:63)。在其他实施方案中,抗体包含VH CDR3(SEQ ID NO:57)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在一些实施方案中,抗体包含VH CDR3(SEQ ID NO:57)、VL CDR2(SEQ ID NO:63)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在另一个实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR2(SEQ ID NO:69或83),VH CDR3(SEQ ID NO:57)和VL CDR1(SEQ ID NO:62)。在一个实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)和VL CDR2(SEQ ID NO:63)。在其他实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH

CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在另一个实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)和VL CDR2(SEQ ID NO:63)。在一些实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在一个实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VL CDR2(SEQ ID NO:63)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在另一个实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)和VL CDR2(SEQ ID NO:63)。在其他实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在一些实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)、VL CDR2(SEQ ID NO:63)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在另一个实施方案中,抗体包含VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)和VL CDR2(SEQ ID NO:63)。在一个实施方案中,抗体包含VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在其他实施方案中,抗体包含VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)、VL CDR2(SEQ ID NO:63)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在另一个实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)和VL CDR2(SEQ ID NO:63)。在一些实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在一个实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)、VL CDR2(SEQ ID NO:63)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在另一个实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)、VL CDR2(SEQ ID NO:63)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在其他实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)、VL CDR2(SEQ ID NO:63)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在一些实施方案中,抗体包含VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VH CDR3(SEQ ID NO:57)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)、VL CDR2(SEQ ID NO:63)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在另一个实施方案中,抗体包含VH CDR1(SEQ ID NO:78或82)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)、VL CDR2(SEQ ID NO:63)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在一个实施方案中,抗体包含VH CDR2(SEQ ID NO:69或83)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)、VL CDR2(SEQ ID NO:63)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在其他实施方案中,抗体包含VH CDR3(SEQ ID NO:57)、VL CDR1(SEQ ID NO:62)、VL CDR2(SEQ ID NO:63)和VL CDR3(SEQ ID NO:65)。在另一个实施方案中,抗体包含表1-2中所列的VH CDR与VL CDR的任何组合。

[0263] 在又一方面中,本文公开的CDR包括来源于相关抗体组的共有序列(参见例如表1-2)。如本文所述,“共有序列”是指具有许多序列中所共有的保守氨基酸和在给定氨基酸序列内不同的可变氨基酸的氨基酸序列。

[0264] 在一些实施方案中,本文提供的分离的抗体或其功能片段进一步包含来自以下的一个、两个、三个和/或四个重链FR和/或一个、两个、三个和/或四个轻链FR:(a)抗体SIRPAB-1、(b)抗体SIRPAB-2、(c)抗体SIRPAB-3、(d)抗体SIRPAB-4、(e)抗体SIRPAB-5、(f)抗体SIRPAB-6、(g)抗体SIRPAB-7、(h)抗体SIRPAB-8、(i)抗体SIRPAB-9、(j)抗体SIRPAB-

10、(k)抗体SIRPAB-11、(l)抗体SIRPAB-12、(m)抗体SIRPAB-13、(n)抗体SIRPAB-17、(o)抗体SIRPAB-18、(p)抗体SIRPAB-19、(q)抗体SIRPAB-20、及(r)抗体SIRPAB-21,如表3-4所示。

[0265] 表3.VL FR氨基酸序列

[0266]

抗体	VL FR1 (SEQ ID NO:)	VL FR2 (SEQ ID NO:)	VL FR3 (SEQ ID NO:)	VL FR4 (SEQ ID NO:)
SIRPAB-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:10)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO:14)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
SIRPAB-2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:10)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO:14)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
SIRPAB-3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:10)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO:14)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
SIRPAB-4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:10)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO:14)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
SIRPAB-5	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:10)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO:14)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
SIRPAB-6	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:197)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO:14)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
SIRPAB-7	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:197)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO:14)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
SIRPAB-8	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:61)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:64)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
SIRPAB-9	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)

[0267]

抗体	VL FR1 (SEQ ID NO:)	VL FR2 (SEQ ID NO:)	VL FR3 (SEQ ID NO:)	VL FR4 (SEQ ID NO:)
	(SEQ ID NO:61)	NO:12)	(SEQ ID NO:64)	
SIRPAB-10	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:61)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:64)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
SIRPAB-11	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:61)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:64)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
SIRPAB-12	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:61)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:64)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
SIRPAB-13	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:61)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:64)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
SIRPAB-17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:10)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO:14)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
SIRPAB-18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:10)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO:14)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
SIRPAB-19	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:10)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO:14)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
SIRPAB-20	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:10)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO:14)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
SIRPAB-21	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:10)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (SEQ ID NO:14)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:16)

[0268] 表4.VH FR氨基酸序列

[0269]

抗体	VH FR1 (SEQ ID NO:)	VH FR2 (SEQ ID NO:)	VH FR3 (SEQ ID NO:)	VH FR4 (SEQ ID NO:)
SIRPAB-1	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG (SEQ ID NO:1)	WIRQHPGKGLEWIG (SEQ ID NO:3)	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:5)	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:7)
SIRPAB-2	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG (SEQ ID NO:1)	WIRQHPGKGLEWIG (SEQ ID NO:3)	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:5)	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:7)
SIRPAB-3	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG (SEQ ID NO:1)	WIRQHPGKGLEWIG (SEQ ID NO:3)	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:5)	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:7)
SIRPAB-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG (SEQ ID NO:1)	WIRQHPGKGLEWIG (SEQ ID NO:3)	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:5)	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:7)
SIRPAB-5	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG (SEQ ID NO:1)	WIRQHPGKGLEWIG (SEQ ID NO:3)	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:5)	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:7)
SIRPAB-6	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG (SEQ ID NO:1)	WIRQHPGKGLEWIG (SEQ ID NO:3)	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:5)	WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:40)
SIRPAB-7	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG (SEQ ID NO:1)	WIRQHPGKGLEWIG (SEQ ID NO:3)	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:5)	WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:40)
SIRPAB-8	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG (SEQ ID NO:52)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO:54)	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC (SEQ ID NO:56)	WGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:58)
SIRPAB-9	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG (SEQ ID NO:52)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO:54)	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC (SEQ ID NO:56)	WGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:58)
SIRPA	QVQLVQSG	WVRQAPGQG	RVTMTTDTSTS	WGRGTLVTV

[0270]

抗体	VH FR1 (SEQ ID NO:)	VH FR2 (SEQ ID NO:)	VH FR3 (SEQ ID NO:)	VH FR4 (SEQ ID NO:)
B-10	AEVKKPGA SVKVSCKAS G (SEQ ID NO:52)	LEWMG (SEQ ID NO:54)	TAYMELRSLRS DDTAVYYC (SEQ ID NO:56)	SS (SEQ ID NO:58)
SIRPA B-11	QVQLVQSG AEVKKPGA SVKVSCKAS G (SEQ ID NO:52)	WVRQAPGQG LEWMG (SEQ ID NO:54)	RVTMTTDTSTS TAYMELRSLRS DDTAVYYC (SEQ ID NO:56)	WGRGTLVTV SS (SEQ ID NO:58)
SIRPA B-12	QVQLVQSG AEVKKPGA SVKVSCKAS G (SEQ ID NO:52)	WVRQAPGQG LEWMG (SEQ ID NO:54)	RVTMTTDTSTS TAYMELRSLRS DDTAVYYC (SEQ ID NO:56)	WGRGTLVTV SS (SEQ ID NO:58)
SIRPA B-13	QVQLVQSG AEVKKPGA SVKVSCKAS G (SEQ ID NO:52)	WVRQAPGQG LEWMG (SEQ ID NO:54)	RVTMTTDTSTS TAYMELRSLRS DDTAVYYC (SEQ ID NO:56)	WGRGTLVTV SS (SEQ ID NO:58)
SIRPA B-17	QVQLQESGP GLVKPSQTL SLTCTVSG (SEQ ID NO:1)	WIRQHPGKG LEWIG (SEQ ID NO:3)	RVTISVDTSKN QFSLKLSSVTA ADTAVYYC (SEQ ID NO:5)	WGQGTTVTV SS (SEQ ID NO:7)
SIRPA B-18	QVQLQESGP GLVKPSQTL SLTCTVSG (SEQ ID NO:1)	WIRQHPGKG LEWIG (SEQ ID NO:3)	RVTISVDTSKN QFSLKLSSVTA ADTAVYYC (SEQ ID NO:5)	WGQGTTVTV SS (SEQ ID NO:7)
SIRPA B-19	QVQLQESGP GLVKPSQTL SLTCTVSG (SEQ ID NO:1)	WIRQHPGKG LEWIG (SEQ ID NO:3)	RVTISVDTSKN QFSLKLSSVTA ADTAVYYC (SEQ ID NO:5)	WGQGTTVTV SS (SEQ ID NO:7)
SIRPA B-20	QVQLQESGP GLVKPSQTL SLTCTVSG (SEQ ID NO:1)	WIRQHPGKG LEWIG (SEQ ID NO:3)	RVTISVDTSKN QFSLKLSSVTA ADTAVYYC (SEQ ID NO:5)	WGQGTTVTV SS (SEQ ID NO:7)
SIRPA B-21	QVQLQESGP GLVKPSQTL SLTCTVSG (SEQ ID NO:1)	WIRQHPGKG LEWIG (SEQ ID NO:3)	RVTISVDTSKN QFSLKLSSVTA ADTAVYYC (SEQ ID NO:5)	WGQGTTVTV SS (SEQ ID NO:7)

[0271] 在某些实施方案中,本文提供的分离的抗体或其功能片段进一步包含来自以下的一个、两个、三个和/或四个重链:(a)抗体SIRPAB-1、(b)抗体SIRPAB-2、(c)抗体SIRPAB-3、

(d)抗体SIRPAB-4、(e)抗体SIRPAB-5、(f)抗体SIRPAB-6、(g)抗体SIRPAB-7、(h)抗体SIRPAB-8、(i)抗体SIRPAB-9、(j)抗体SIRPAB-10、(k)抗体SIRPAB-11、(l)抗体SIRPAB-12、(m)抗体SIRPAB-13、(n)抗体SIRPAB-17、(o)抗体SIRPAB-18、(p)抗体SIRPAB-19、(q)抗体SIRPAB-20,及(r)抗体SIRPAB-21,如表4中所示。在一些实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-1。在一些实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-2。在其他实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-3。在某些实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-4。在其他实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-5。在一些实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-6。在一些实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-7。在一些实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-8。在某些实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-9。在一些实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-10。在一些实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-11。在某些实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-12。在一些实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-13。在一些实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-17。在某些实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-18。在一些实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-19。在某些实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-20。在另一个实施方案中,抗体重链FR来自抗体SIRPAB-21。

[0272] 在一些实施方案中,本文提供的分离的抗体或其功能片段进一步包含来自以下的一个、两个、三个和/或四个轻链:(a)抗体SIRPAB-1、(b)抗体SIRPAB-2、(c)抗体SIRPAB-3、(d)抗体SIRPAB-4、(e)抗体SIRPAB-5、(f)抗体SIRPAB-6、(g)抗体SIRPAB-7、(h)抗体SIRPAB-8、(i)抗体SIRPAB-9、(j)抗体SIRPAB-10、(k)抗体SIRPAB-11、(l)抗体SIRPAB-12、(m)抗体SIRPAB-13、(n)抗体SIRPAB-17、(o)抗体SIRPAB-18、(p)抗体SIRPAB-19、(q)抗体SIRPAB-20,及(r)抗体SIRPAB-21,如表3中所示。在一些实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-1。在一些实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-2。在其他实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-3。在某些实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-4。在其他实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-5。在一些实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-6。在一些实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-7。在一些实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-8。在所含实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-9。在一些实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-10。在一些实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-11。在某些实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-12。在一些实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-13。在一些实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-17。在某些实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-18。在一些实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-19。在某些实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-20。在另一个实施方案中,抗体轻链FR来自抗体SIRPAB-21。

[0273] 在某些实施方案中,本文所述的抗体或其片段包含VH区,所述VH区包含:(1)具有氨基酸序列SEQ ID NO:52的VH FR1;(2)具有氨基酸序列SEQ ID NO:54的VH FR2;(3)具有氨基酸序列SEQ ID NO:56的VH FR3;和/或(4)具有氨基酸序列SEQ ID NO:58的VH FR4。在特定实施方案中,所述抗体包含VH区,所述VH区包含上文提及的VH FR1、VH FR2、VH FR3和VH FR4中的所有四个。

[0274] 因此,在一些实施方案中,人源化抗体包含包括氨基酸序列为SEQ ID NO:52的VH FR1的VH区。在一些实施方案中,人源化抗体包含包括氨基酸序列为SEQ ID NO:54的VH FR2

的VH区。在一些实施方案中,人源化抗体包含包括氨基酸序列为SEQ ID NO:56的VH FR3的VH区。在其他实施方案中,人源化抗体包含包括氨基酸序列为SEQ ID NO:58的VH FR4的VH区。

[0275] 在某些实施方案中,本文所述的抗体或其抗原结合片段包含VL区,其包含:(1)具有氨基酸序列SEQ ID NO:61的VL FR1;(2)具有氨基酸序列SEQ ID NO:12的VL FR2;(3)具有氨基酸序列SEQ ID NO:64的VL FR3;和/或(4)具有氨基酸序列SEQ ID NO:16的VL FR4。

[0276] 因此,在一些实施方案中,人源化抗体包含包括氨基酸序列为SEQ ID NO:61的VL FR1的VL区。在某些实施方案中,人源化抗体包含包括氨基酸序列为SEQ ID NO:12的VL FR2的VL区。在其他实施方案中,人源化抗体包含包括氨基酸序列为SEQ ID NO:64的VL FR3的VL区。在又其他实施方案中,人源化抗体包含包括氨基酸序列为SEQ ID NO:16的VL FR4的VL区。

[0277] 在某些实施方案中,本文所述的抗体或其抗原结合片段包含VH区和VL区,其中所述VH区包含:(1)具有氨基酸序列SEQ ID NO:52的VH FR1;(2)具有氨基酸序列SEQ ID NO:54的VH FR2;(3)具有氨基酸序列SEQ ID NO:56的VH FR3;和/或(4)具有氨基酸序列SEQ ID NO:58的VH FR4;且其中所述VL区包含:(1)具有氨基酸序列SEQ ID NO:61的VL FR1;(2)具有氨基酸序列SEQ ID NO:12的VL FR2;(3)具有氨基酸序列SEQ ID NO:64的VL FR3;和/或(4)具有氨基酸序列SEQ ID NO:16的VL FR4。在一些实施方案中,所述抗体包含VH区,所述VH区包含上文提及的VH FR1、VH FR2、VH FR3和VH FR4中的所有四个。在其他实施方案中,所述抗体包含VL区,所述VL区包含上文提及的VL FR1、VL FR2、VL FR3和VL FR4中的所有四个。在又其他实施方案中,所述抗体包含含有上文提及的VH FR1、VH FR2、VH FR3和VH FR4中的所有四个的VH区,及含有上文提及的VL FR1、VL FR2、VL FR3和VL FR4中的所有四个的VL区。

[0278] 本文还提供了包含表3-4中所列的一个或多个(例如一、二、三或四个)VH FR和一个或多个(例如一、二、三或四个)VL FR的抗体。具体来说,本文提供了一种包含VH FR1(SEQ ID NO:52)和VL FR1(SEQ ID NO:61)的抗体。在一个实施方案中,所述抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在一些实施方案中,所述抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,所述抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在其他实施方案中,所述抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)和VL FR1(SEQ ID NO:61)。在一个实施方案中,所述抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在一些实施方案中,所述抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,所述抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,所述抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)和VL FR1(SEQ ID NO:61)。在其他实施方案中,所述抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在另一个实施方案中,所述抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一些实施方案中,所述抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,所述抗体包含VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR1(SEQ ID NO:61)。在另一个实施方案中,所述抗体包含VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在一个实施方案中,所述抗体包含VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一些实施方案中,所述抗体包含VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方

案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)和VL FR1(SEQ ID NO:61))在其他实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)和VL FR1(SEQ ID NO:61)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)和VL FR1(SEQ ID NO:61)。在一个实施方案中,抗

体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR1(SEQ ID NO:61)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR1(SEQ ID NO:61)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR1(SEQ ID NO:61)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案

中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案

中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR1(SEQ ID NO:61)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL

FR3(SEQ ID NO:64)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR2(SEQ ID NO:12)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、

VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR2(SEQ ID NO:

12)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、

VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR3(SEQ ID NO:64)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在另一个实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在其他实施方案中,抗体包含VH FR1(SEQ ID NO:52)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一个实施方案中,抗体包含VH FR2(SEQ ID NO:54)、VH FR3(SEQ ID NO:56)、VH FR4(SEQ ID NO:58)、VL FR1(SEQ ID NO:61)、VL FR2(SEQ ID NO:12)、VL FR3(SEQ ID NO:64)和VL FR4(SEQ ID NO:16)。在一些实施方案中,抗体包含表3-4中所列的VH FR(SEQ ID NO:52、54、56、58)与VL FR(SEQ ID NO:61、12、64、16)的任何组合。

[0279] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体包含VH区或VH结构域。在其他实施方案中,本文所提供的抗体包含VL区或VL结构域。在某些实施方案中,本文所提供的抗体具有(i)VH结构域或VH区;和/或(ii)VL结构域或VL区的组合。在又其他实施方案中,本文所提供的抗体具有选自由以下组成的组的(i)VH结构域或VH区;和/或(ii)VL结构域或VL区的组合:SEQ

ID NO:18、46、67、133、138、141、9、22、27、32、36、42、50、60、71、76、80、85、90、123及127,如表9-10中所述。在另其他实施方案中,本文所提供的抗体具有以下的组合:(i)VH结构域或VH区;和/或(ii)抗体SIRPAB-1、SIRPAB-2、SIRPAB-3、SIRPAB-4、SIRPAB-5、SIRPAB-6、SIRPAB-7、SIRPAB-8、SIRPAB-9、SIRPAB-10、SIRPAB-11、SIRPAB-12、SIRPAB-13、SIRPAB-17、SIRPAB-18、SIRPAB-19、SIRPAB-20或SIRPAB-21中任一个的VL结构域或VL区,如表9-10中所列举。

[0280] 在某些实施方案中,本文所提供的抗体包含VH区,其包含:(1)具有选自由SEQ ID NO:78和82组成的组的氨基酸序列的VH CDR1;(2)具有选自由SEQ ID NO:69和83组成的组的氨基酸序列的VH CDR2;及(3)具有氨基酸序列SEQ ID NO:57的VH CDR3;和VL区,其选自由SEQ ID NO:18、46、67、133、138及141组成的组,如表9中所列举。在一些实施方案中,VL区具有氨基酸序列SEQ ID NO:18。在其他实施方案中,VL区具有氨基酸序列SEQ ID NO:46。在一些实施方案中,VL区具有氨基酸序列SEQ ID NO:67。

[0281] 在其他实施方案中,本文所提供的抗体包含VH区,其选自由以下组成的组:SEQ ID NO:9、22、27、32、36、42、50、60、71、76、80、85、90、123及127,如表10中所列举;和VL区,其包含:(1)具有氨基酸序列SEQ ID NO:62的VL CDR1;(2)具有氨基酸序列SEQ ID NO:63的VL CDR2;及(3)具有氨基酸序列SEQ ID NO:65的VL CDR3。在一些实施方案中,VH区具有氨基酸序列SEQ ID NO:9。在一些实施方案中,VH区具有氨基酸序列SEQ ID NO:22。在一些实施方案中,VH区具有氨基酸序列SEQ ID NO:27。在一些实施方案中,VH区具有氨基酸序列SEQ ID NO:32。在一些实施方案中,VH区具有氨基酸序列SEQ ID NO:36。在一些实施方案中,VH区具有氨基酸序列SEQ ID NO:42。在一些实施方案中,VH区具有氨基酸序列SEQ ID NO:50。在一些实施方案中,VH区具有氨基酸序列SEQ ID NO:60。在一些实施方案中,VH区具有氨基酸序列SEQ ID NO:71。在一些实施方案中,VH区具有氨基酸序列SEQ ID NO:76。在一些实施方案中,VH区具有氨基酸序列SEQ ID NO:80。在一些实施方案中,VH区具有氨基酸序列SEQ ID NO:85。在一些实施方案中,VH区具有氨基酸序列SEQ ID NO:90。在一些实施方案中,VH区具有氨基酸序列SEQ ID NO:123。在一些实施方案中,VH区具有氨基酸序列SEQ ID NO:127。

[0282] 表9.VL结构域氨基酸序列

[0283]

抗体	VL (SEQ ID NO:)
SIRPAB-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYDASNLATGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ FAYLPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:18)
SIRPAB-2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYDASNLATGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ FAYLPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:18)
SIRPAB-3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYDASNLATGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ FAYLPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:18)
SIRPAB-4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYDASNLATGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ FAYLPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:18)
SIRPAB-5	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYDASNLATGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ FAYLPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:18)
SIRPAB	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPK

[0284]

抗体	VL (SEQ ID NO:)
-6	LLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQF AYLPYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:46)
SIRPAB -7	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQF AYLPYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:46)
SIRPAB -8	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GASFPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:67)
SIRPAB -9	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GASFPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:67)
SIRPAB -10	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GASFPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:67)
SIRPAB -11	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GASFPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:67)
SIRPAB -12	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GASFPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:67)
SIRPAB -13	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GASFPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:67)
SIRPAB -17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYDASNLATGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ FAYLPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:18)
SIRPAB -18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYDASNLATGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ FAYLPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:18)
SIRPAB -19	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASDDISDYLNWYQQKPGKAP KLLIYDASNIEDGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQF AYLPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:133)
SIRPAB -20	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISDYLNWYQQKPGKAP KLLIYDADNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ FAYLPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:138)
SIRPAB -21	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASDDISDYLNWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQ FAYLPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:141)

[0285] 表10.VH结构域氨基酸序列

[0286]

抗体	VH (SEQ ID NO:)
SIRPAB-1	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGYHSGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:9)
SIRPAB-2	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGDYWAWIRQHPGKGLEWIGYIYPSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGYHSGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:22)
SIRPA	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGWYWQWIRQH

[0287]

抗体	VH (SEQ ID NO:)
B-3	PGKGLEWIGTIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCAREGYHSGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:27)
SIRPA B-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGSPYWSWIRQHP GKGLEWIGYIYASGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCAREGYHSGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:32)
SIRPA B-5	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGPAYWSWIRQHP GKGLEWIGTIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCAREGYHSGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:36)
SIRPA B-6	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHP GKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCAREGLDGSYGSSAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:42)
SIRPA B-7	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGEYYWEWIRQHP GKGLEWIGYIYSSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCAREGLDGSYGSSAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:50)
SIRPA B-8	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGWISPYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:60)
SIRPA B-9	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGGYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYGGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:71)
SIRPA B-10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYPISWVRQAP GQGLEWMGWIYAYGGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:76)
SIRPA B-11	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRGYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYGGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:80)
SIRPA B-12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYGIVWVRQAP GQGLEWMGWISAYAGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:85)
SIRPA B-13	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFHGYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYSGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:90)
SIRPA B-17	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHP GKGLEWIGAIYYSGPIYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCAREGYHSGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:123)
SIRPA B-18	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHP GKGLEWIGAIYYSGPIYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCSKEGYHSGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID

[0288]

抗体	VH (SEQ ID NO:)
	NO:127)
SIRPAB-19	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGAIYYSGPIYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCSKEGYHSGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:127)
SIRPAB-20	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGAIYYSGPIYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCSKEGYHSGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:127)
SIRPAB-21	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGAIYYSGPIYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCSKEGYHSGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:127)

[0289] 本文还提供了分离的核酸分子,其编码结合至SIRPα多肽、SIRPα多肽片段、SIRPα肽或SIRPα表位的抗SIRPα抗体的免疫球蛋白重链、轻链、VH区、VL区、VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3。抗体SIRPAB-1、SIRPAB-2、SIRPAB-3、SIRPAB-4、SIRPAB-5、SIRPAB-6、SIRPAB-7、SIRPAB-8、SIRPAB-9、SIRPAB-10、SIRPAB-11、SIRPAB-12、SIRPAB-13、SIRPAB-18、SIRPAB-19、SIRPAB-20或SIRPAB-21中任一个的VL区和VH区的示例性核酸序列示于表11-12中。

[0290] 表11.VL核酸序列

[0291]

抗体	核苷酸序列
SIRPAB-1	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGCAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTTCGCCTACCTCCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:17)
SIRPAB-2	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGCAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTTCGCCTACCTCCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:23)
SIRPAB-3	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGCAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTTCGCCTACCTCCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:28)

[0292]

抗体	核苷酸序列
SIRPAB-4	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGG ACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGC AACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGG ACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTTCGCCTACCTCCCTTG GACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:33)
SIRPAB-5	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGG ACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGC AACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGG ACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTTCGCCTACCTCCCTTG GACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:37)
SIRPAB-6	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGG ACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGA AACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGG ACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTTCGCCTACCTCCCTTA CACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:45)
SIRPAB-7	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGG ACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGA AACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGG ACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTTCGCCTACCTCCCTTA CACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:51)
SIRPAB-8	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGG GTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTTGCA AAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGGAGCCAGTTTCCCTATC ACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:66)
SIRPAB-9	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGG GTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTTGCA AAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA

[0293]

抗体	核苷酸序列
	CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGGAGCCAGTTTCCCTATC ACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:72)
SIRPAB-10	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGG GTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTTGCA AAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGGAGCCAGTTTCCCTATC ACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:77)
SIRPAB-11	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGG GTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTTGCA AAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGGAGCCAGTTTCCCTATC ACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:81)
SIRPAB-12	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGG GTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTTGCA AAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGGAGCCAGTTTCCCTATC ACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:86)
SIRPAB-13	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGG GTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTTGCA AAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGGAGCCAGTTTCCCTATC ACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:91)
SIRPAB-17	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGG ACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGC AACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGG ACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTTCGCCTACCTCCCTTG GACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:124)
SIRPAB-	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT

[0294]

抗体	核苷酸序列
18	GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGG ACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGC AACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGG ACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTTCGCCTACCTCCCTTG GACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:128)
SIRPAB-19	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTGACG ACATTAGCGACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATATCGA AGACGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGG ACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTTCGCCTACCTCCCTTG GACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:132)
SIRPAB-20	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGG ACATTTCCGACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGACGCAGACAATTTGGA AACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGG ACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTTCGCCTACCTCCCTTG GACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:137)
SIRPAB-21	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTGACG ACATTAGCGACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGACGCATCCAATTTGGA AACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGG ACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTTCGCCTACCTCCCTTG GACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:140)

[0295] 表12.VH核酸序列

[0296]

抗体	核苷酸序列
SIRPAB-1	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGC CTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCT CCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAG CACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTCAATCTATTA CAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAG TTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTG AAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTA CTGCGCCAGAGAGGGATACCACTCAGGAATGGACGTATGG GGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA ((SEQ ID NO:8)
SIRPAB-2	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGC CTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCT CCATCAGCAGTGGTGGTGATTACTGGGCTTGGATCCGCCAG

[0297]

抗体	核苷酸序列
	CACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATCC TAGTGGGTTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAG TTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTG AAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTA CTGCGCCAGAGAGGGATACCACTCAGGAATGGACGTATGG GGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:21)
SIRPAB-3	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGC CTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCT CCATCAGCAGTGGTGGTTGGTACTGGCAGTGGATCCGCCAG CACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGACGATCTATTA CAGTGGGAGCACCTTTTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAG TTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTG AAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTA CTGCGCCAGAGAGGGATACCACTCAGGAATGGACGTATGG GGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:26)
SIRPAB-4	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGC CTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCT CCATCAGCAGTGGTAGTCCGTACTGGAGCTGGATCCGCCAG CACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATGC TAGTGGGTTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAG TTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTG AAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTA CTGCGCCAGAGAGGGATACCACTCAGGAATGGACGTATGG GGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:31)
SIRPAB-5	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGC CTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCT CCATCAGCAGTGGTCCGGCTTACTGGAGCTGGATCCGCCAG CACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGACTATCTATTA CAGTGGGAGCACCTTTTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAG TTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTG AAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTA CTGCGCCAGAGAGGGATACCACTCAGGAATGGACGTATGG GGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:35)
SIRPAB-6	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGC CTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCT CCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAG CACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTA CAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAG TTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTG AAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTA CTGCGCCAGAGAGGGCTTGGACGGATCCTACGGTTCAAGCG CATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:41)
SIRPAB-7	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGC CTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCT CCATCAGCAGTGGTGAGTACTACTGGGAGTGGATCCGCCAG CACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTC TAGTGGGTTTACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAG TTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTG AAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTA

[0298]

抗体	核苷酸序列
	CTGCGCCAGAGAGGGCTTGGACGGATCCTACGGTTCAAGCG CATGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:49)
SIRPAB-8	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACA CCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCT GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCCCTTACAA TGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCGGTGTACTACT GCGCCAGAGAAGCCGGAAGCAGCTGGTACGACTTCGACCT ATGGGGGAGAGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:59)
SIRPAB-9	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACA CCTTTGGGGGTTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCT GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACG GGGGTGAGACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGT CACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCGGTGTACTAC TGCGCCAGAGAAGCCGGAAGCAGCTGGTACGACTTCGACCT ATGGGGGAGAGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:70)
SIRPAB-10	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACA CCTTTACCGGTTATCCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTG GACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCTATGCTTACGGG GGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCA CCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAG CTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCGGTGTACTACTG CGCCAGAGAAGCCGGAAGCAGCTGGTACGACTTCGACCTAT GGGGGAGAGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:75)
SIRPAB-11	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACA CCTTTAGGGGGTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCT GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACG GGGGTGAGACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGT CACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCGGTGTACTAC TGCGCCAGAGAAGCCGGAAGCAGCTGGTACGACTTCGACCT ATGGGGGAGAGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:79)
SIRPAB-12	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACA CCTTTACCGGGTATGGTATCGTTTGGGTGCGACAGGCCCCT GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACGC TGGTGAGACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCGGTGTACTACT

[0299]

抗体	核苷酸序列
	GCGCCAGAGAAGCCGGAAGCAGCTGGTACGACTTCGACCT ATGGGGGAGAGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:84)
SIRPAB-13	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACA CCTTTCATGGGTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCT GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACTC GGGTGAGACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCGGTGTACTACT GCGCCAGAGAAGCCGGAAGCAGCTGGTACGACTTCGACCT ATGGGGGAGAGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:89)
SIRPAB-17	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGC CTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCT CCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAG CACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGGCTATCTATTA CAGTGGGCCGATCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAG TTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTG AAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTA CTGCGCCAGAGAGGGATACCACTCAGGAATGGACGTATGG GGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:122)
SIRPAB-18	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGC CTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCT CCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAG CACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGGCTATCTATTA CAGTGGGCCGATCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAG TTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTG AAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTA CTGCAGTAAGGAGGGATACCACTCAGGAATGGACGTATGG GGGCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:126)
SIRPAB-19	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGC CTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCT CCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAG CACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGGCTATCTATTA CAGTGGGCCGATCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAG TTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTG AAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTA CTGCAGTAAGGAGGGATACCACTCAGGAATGGACGTATGG GGGCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:129)
SIRPAB-20	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGC CTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCT CCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAG CACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGGCTATCTATTA CAGTGGGCCGATCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAG TTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTG AAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTA CTGCAGTAAGGAGGGATACCACTCAGGAATGGACGTATGG GGGCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:134)
SIRPAB-	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGC

[0300]

抗体	核苷酸序列
21	CTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCT CCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAG CACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGGCTATCTATTA CAGTGGGCCGATCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAG TTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTG AAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTA CTGCAGTAAGGAGGGATACCACTCAGGAATGGACGTATGG GGGCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:139)

[0301] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-1的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:9和VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。

[0302] 在其他实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-2的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:22和VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。

[0303] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-3的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:27和VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。

[0304] 在其他实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-4的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:32和VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。

[0305] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-5的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:36和VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。

[0306] 另外,在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:42和VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:50和VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:60和VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:71和VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:76和VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:80和VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:85和VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:90和VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:123,及VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:127和VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。

[0307] 在其他实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-6的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:42和VL氨基酸序列SEQ ID NO:46。

[0308] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-7的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:50和VL氨基酸序列SEQ ID NO:46。

[0309] 另外,在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:9和VL氨基酸序列SEQ ID NO:46。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:22和VL氨基酸序列SEQ ID NO:46。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:27和VL氨基酸序列SEQ ID NO:46。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:32和VL氨基酸序列SEQ ID NO:46。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:36和VL氨基酸序列SEQ ID NO:46。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:60和VL氨基酸序列

SEQ ID NO:46。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:71和VL氨基酸序列SEQ ID NO:46。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:76和VL氨基酸序列SEQ ID NO:46。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:80和VL氨基酸序列SEQ ID NO:46。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:85和VL氨基酸序列SEQ ID NO:46。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:90和VL氨基酸序列SEQ ID NO:46。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:123和VL氨基酸序列SEQ ID NO:46。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:127和VL氨基酸序列SEQ ID NO:46。

[0310] 在其他实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-8的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:60和VL氨基酸序列SEQ ID NO:67。

[0311] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-9的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:71和VL氨基酸序列SEQ ID NO:67。

[0312] 在其他实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-10的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:76和VL氨基酸序列SEQ ID NO:67。

[0313] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-11的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:80和VL氨基酸序列SEQ ID NO:67。

[0314] 在其他实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-12的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:85和VL氨基酸序列SEQ ID NO:67。

[0315] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-13的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:90和VL氨基酸序列SEQ ID NO:67。

[0316] 另外,在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:9和VL氨基酸序列SEQ ID NO:67。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:22和VL氨基酸序列SEQ ID NO:67。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:27和VL氨基酸序列SEQ ID NO:67。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:32和VL氨基酸序列SEQ ID NO:67。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:36和VL氨基酸序列SEQ ID NO:67。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:42和VL氨基酸序列SEQ ID NO:67。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:50和VL氨基酸序列SEQ ID NO:67。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:123和VL氨基酸序列SEQ ID NO:67。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:127和VL氨基酸序列SEQ ID NO:67。

[0317] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-17的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:123和VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。

[0318] 在其他实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-18的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:127和VL氨基酸序列SEQ ID NO:18。

[0319] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-19的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:127和VL氨基酸序列SEQ ID NO:133。

[0320] 另外,在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:9和VL氨基酸序列SEQ ID NO:133。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:22和VL氨基酸序列SEQ ID NO:133。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:27和VL氨基酸序列

SEQ ID NO:133。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:32和VL氨基酸序列SEQ ID NO:133。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:36和VL氨基酸序列SEQ ID NO:133。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:42和VL氨基酸序列SEQ ID NO:133。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:50和VL氨基酸序列SEQ ID NO:133。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:60和VL氨基酸序列SEQ ID NO:133。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:71和VL氨基酸序列SEQ ID NO:133。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:76和VL氨基酸序列SEQ ID NO:133。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:80和VL氨基酸序列SEQ ID NO:133。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:85和VL氨基酸序列SEQ ID NO:133。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:90和VL氨基酸序列SEQ ID NO:133。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:123和VL氨基酸序列SEQ ID NO:133。

[0321] 在其他实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-20的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:127和VL氨基酸序列SEQ ID NO:138。

[0322] 另外,在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:9和VL氨基酸序列SEQ ID NO:138。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:22和VL氨基酸序列SEQ ID NO:138。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:27和VL氨基酸序列SEQ ID NO:138。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:32和VL氨基酸序列SEQ ID NO:138。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:36和VL氨基酸序列SEQ ID NO:138。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:42和VL氨基酸序列SEQ ID NO:138。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:50和VL氨基酸序列SEQ ID NO:138。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:60和VL氨基酸序列SEQ ID NO:138。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:71和VL氨基酸序列SEQ ID NO:138。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:76和VL氨基酸序列SEQ ID NO:138。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:80和VL氨基酸序列SEQ ID NO:138。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:85和VL氨基酸序列SEQ ID NO:138。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:90和VL氨基酸序列SEQ ID NO:138。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:123和VL氨基酸序列SEQ ID NO:138。

[0323] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体具有SIRPAB-21的VH和VL氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:127和VL氨基酸序列SEQ ID NO:141。

[0324] 另外,在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:9和VL氨基酸序列SEQ ID NO:141。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:22和VL氨基酸序列SEQ ID NO:141。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:27和VL氨基酸序列SEQ ID NO:141。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:32和VL氨基酸序列SEQ ID NO:141。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:36和VL氨基酸序列SEQ ID NO:141。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:42和VL氨基酸序列SEQ ID NO:141。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:50和VL氨基酸序列SEQ ID NO:141。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:60和VL氨基酸序列

SEQ ID NO:141。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:71和VL氨基酸序列SEQ ID NO:141。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:76和VL氨基酸序列SEQ ID NO:141。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:80和VL氨基酸序列SEQ ID NO:141。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:85和VL氨基酸序列SEQ ID NO:141。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:90和VL氨基酸序列SEQ ID NO:141。在一些实施方案中,抗体包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:123和VL氨基酸序列SEQ ID NO:141。

[0325] 在某些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体或其抗原结合片段包含轻链和重链,其中轻链包含的恒定区具有氨基酸序列:

[0326] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:211)。

[0327] 在其他实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体或其抗原结合片段包含轻链和重链,其中重链包含的人IgG1 Fc区具有氨基酸序列:

[0328] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:155,K322突出显示)。

[0329] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体或其抗原结合片段包含轻链和重链,其中重链不包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:155的人IgG1 Fc区。

[0330] 在某些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体或其抗原结合片段包含轻链和重链,其中重链包含的人IgG1-K322A Fc区具有氨基酸序列:

[0331] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:157,K322A取代突出显示)。

[0332] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体或其抗原结合片段包含轻链和重链,其中重链包含的人IgG4Fc区具有氨基酸序列:ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(SEQ ID NO:156,S228和L235突出显示)。

[0333] 在另一个实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)

的本文所述的抗体或其抗原结合片段包含轻链和重链,其中重链包含的人IgG4P Fc区具有氨基酸序列:ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(SEQ ID NO:158,S228P取代突出显示)。

[0334] 在又另一个实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体或其抗原结合片段包含轻链和重链,其中重链包含的人IgG4PE Fc区具有氨基酸序列:ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(SEQ ID NO:159,S228P和L235E取代突出显示)。

[0335] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体或其抗原结合片段包含轻链和重链,其中重链不包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:159的人IgG4PE Fc区。

[0336] 在再另一个实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体或其抗原结合片段包含轻链和重链,其中轻链包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:211的恒定区;且重链包含具有选自由SEQ ID NO:144和155-159组成的组的氨基酸序列的Fc区。

[0337] 在某些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中轻链包含如下氨基酸序列:

[0338] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGASFPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:143,LC_SIRPAB-11)。

[0339] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中重链包含如下氨基酸序列:

[0340] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRGYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYGGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:142,HC_SIRPAB-11,K322突出显示)。

[0341] 在其他实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中重链包含如下氨基酸序列:

[0342] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRGYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYGGETNYAQKLQGRV

TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:119,HC_SIRPAB-11-IgG1-K322A,K322A取代突出显示)。

[0343] 在另一个实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中重链包含如下氨基酸序列:

[0344] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRGYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYGGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV*

MHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:112,HC_SIRPAB-11-IgG4P,IgG4P Fc主链呈斜体并加下划线)。

[0345] 在又另一个实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中重链包含如下氨基酸序列:

[0346] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRGYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYGGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR*

VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV

MHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:120,HC_SIRPAB-11-IgG4PE,IgG4PE Fc主链呈斜体并加下划线)。

[0347] 在又另一个实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中重链包含如下氨基酸序列:

[0348] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRGYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYGGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSS*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV*

FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:98,HC_SIRPAB-11-IgG1-AAS,IgG1-AAS Fc主链呈斜体并加下划线)。

[0349] 在一个特定实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:143;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:142。

[0350] 在另一特定实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的

ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:143;及(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:119。

[0351] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)该轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:143;且(ii)该重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:98。

[0352] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:143;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:120。

[0353] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:143;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:112。

[0354] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:143;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:204。

[0355] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:143;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:205。

[0356] 在又一个特定实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)之ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:200;及(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:212。

[0357] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:200;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:213。

[0358] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:200;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:214。

[0359] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:200;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:215。

[0360] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:200;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:216。

[0361] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:202;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:217。

[0362] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:202;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:218。

[0363] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的

本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:143;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:219。

[0364] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:143;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:220。

[0365] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:143;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:221。

[0366] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:143;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:222。

[0367] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:200;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:223。

[0368] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:200;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:207。

[0369] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:208;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:117。

[0370] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:209;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:110。

[0371] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:210;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:148。

[0372] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:143;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:106。

[0373] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:143;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:118。

[0374] 在一些实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:143;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:111。

[0375] 示例性轻链和重链序列总结于下表13中:

[0376] 表13:轻链和重链序列

[0377]

链类型	氨基酸序列
轻链(SIRPAB-1、SIRPAB-2、SIRPAB-3、SIRPAB-4、SIRPAB-5、SIRPAB-17、SIRPAB-18)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLATGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQFAYLPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:200)
轻链(SIRPAB-6、SIRPAB-7)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQFAYLPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:202)
轻链(SIRPAB-8, SIRPAB-9、SIRPAB-10、SIRPAB-11、SIRPAB-12、	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGASFPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:143)

[0378]

链类型	氨基酸序列
SIRPAB-13)	
轻链(SIRPAB-19)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASDDISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNIEDGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQFAYLPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:208)
轻链(SIRPAB-20)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYDADNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQFAYLPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:209)
轻链(SIRPAB-21)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASDDISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQFAYLPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:210)
轻链(SIRPAB-11)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRGYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYGGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:142)
重链(SIRPAB-11-K322A)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRGYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYGGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:119)
重链(SIRPAB-12)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYGIVWVRQAPGQGLEWMGWISAYAGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK

[0379]

链类型	氨基酸序列
	DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:204)
重链 (SIRPAB-12-K322A)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYGIVWVRQAP GQGLEWMGWISAYAGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:205)
重链 (SIRPAB-11-AAS)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRGYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYGGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:98)
重链 (SIRPAB-11-4PE)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRGYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYGGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:120)
重链 (SIRPAB-11-4P)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRGYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYGGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI

[0380]

链类型	氨基酸序列
	AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:112)
重链 (SIRPAB-1)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHP GKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCAREGYHSGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:212)
重链 (SIRPAB-2)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGDYWAWIRQH PGKGLEWIGYIYPSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCAREGYHSGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:213)
重链 (SIRPAB-3)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGWYWQWIRQH PGKGLEWIGTIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCAREGYHSGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:214)
重链 (SIRPAB-4)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGSPYWSWIRQHP GKGLEWIGYIYASGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCAREGYHSGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:215)
重链 (SIRPAB-5)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGPAYWSWIRQHP GKGLEWIGTIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCAREGYHSGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH

[0381]

链类型	氨基酸序列
	TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:216)
重 链 (SIRPAB-6)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHP GKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCAREGLDGSYGSSAWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:217)
重 链 (SIRPAB-7)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGEYYWEWIRQHP GKGLEWIGYIYSSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCAREGLDGSYGSSAWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:218)
重 链 (SIRPAB-8)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAP GQGLEWMGWISPYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:219)
重 链 (SIRPAB-9)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGGYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYGGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY

[0382]

链类型	氨基酸序列
	PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:220)
重链 (SIRPAB-10)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYPISWVRQAP GQGLEWMGWIYAYGGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:221)
重链 (SIRPAB-13)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFHGYGISWVRQAP GQGLEWMGWISAYSGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:222)
重链 (SIRPAB-17)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHP GKGLEWIGAIYYSGPIYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCAREGYHSGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:223)
重链 (SIRPAB-18)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHP GKGLEWIGAIYYSGPIYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCSKEGYHSGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:207)
重链	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHP

[0383]

链类型	氨基酸序列
(SIRPAB-19)	GKGLEWIGAIYYSGPIYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCSKEGYHSGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:117)
重链 (SIRPAB-20)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHP GKGLEWIGAIYYSGPIYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCSKEGYHSGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:110)
重链 (SIRPAB-21)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHP GKGLEWIGAIYYSGPIYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCSKEGYHSGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:148)
重链 (SIRPAB-12-AAS)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYGIVWVRQAP GQGLEWMGWISAYAGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:106)
重链 (SIRPAB-12-4PE)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYGIVWVRQAP GQGLEWMGWISAYAGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTL

[0384]

链类型	氨基酸序列
	MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:118)
重链 (SIRPAB-12-4P)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYGIVWVRQAP GQGLEWMGWISAYAGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCAREAGSSWYDFDLWGRGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:111)

[0385] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体包含本文所提供的任一轻链和本文所提供的任一重链的任何组合或排列。在某些实施方案中,本文所提供的抗体包括如下表14中所列的轻链与重链对:

[0386] 表14:抗SIRPα抗体的示例性轻链与重链对

[0387]

抗体	轻链	重链
SIRPAB-1	SEQ ID NO:200	SEQ ID NO:212
SIRPAB-2	SEQ ID NO:200	SEQ ID NO:213
SIRPAB-3	SEQ ID NO:200	SEQ ID NO:214
SIRPAB-4	SEQ ID NO:200	SEQ ID NO:215
SIRPAB-5	SEQ ID NO:200	SEQ ID NO:216
SIRPAB-6	SEQ ID NO:202	SEQ ID NO:217
SIRPAB-7	SEQ ID NO:202	SEQ ID NO:218
SIRPAB-8	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:219
SIRPAB-9	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:220
SIRPAB-10	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:221
SIRPAB-11	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:142
SIRPAB-12	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:204
SIRPAB-13	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:222
SIRPAB-17	SEQ ID NO:200	SEQ ID NO:223
SIRPAB-18	SEQ ID NO:200	SEQ ID NO:207
SIRPAB-19	SEQ ID NO:208	SEQ ID NO:117
SIRPAB-20	SEQ ID NO:209	SEQ ID NO:110
SIRPAB-21	SEQ ID NO:210	SEQ ID NO:148
SIRPAB-11-K322A	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:119
SIRPAB-11-AAS	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:98

SIRPAB-11-4PE	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:120
SIRPAB-11-4P	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:112
SIRPAB-12-K322A	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:205
SIRPAB-12-AAS	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:106
SIRPAB-12-4PE	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:118
SIRPAB-12-4P	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:111

[0388] 在又另一特定实施方案中,特异性结合至SIRPα多肽(例如SIRPα(例如人SIRPα)的ECD)的本文所述的抗体包含轻链和重链,其中(i)轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:200;且(ii)重链包含氨基酸序列SEQ ID NO:213。

[0389] 在又另一方面中,提供了与例示抗体或功能片段之一竞争结合至SIRPα的抗体。此类抗体还可与本文例示的抗体之一结合至相同表位或重迭表位。预期与例示抗体竞争或结合至相同表位的抗体及片段展示相似的功能特性。例示抗原结合蛋白及片段包括具有本文所提供的VH和VL区以及CDR的那些,包括表1-4和9-10中的那些。因此,作为一个特定实例,所提供的抗体包括与包含以下的抗体竞争的抗体:(a)关于表1-2中所列抗体列出的1、2、3、4、5或所有6个CDR;(b)VH和VL,其选自关于表9-10中所列抗体列出的VH和VL区;或(c)两条轻链和两条重链,其包含如关于表9-10中所列抗体指定的VH和VL。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-1。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-2。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-3。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-4。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-5。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-6。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-7。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-8。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-9。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-10。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-11。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-12。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-13。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-17。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-18。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-19。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-20。在一些实施方案中,抗体为SIRPAB-21。

[0390] 另一方面,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合至人SIRPα或食蟹猴SIRPα的区域,包括表位。举例来说,在一些实施方案中,本文所提供的抗体结合至人SIRPα的区域(SEQ ID NO:146),包含人SIRPα的氨基酸残基30至98。另一方面,本文所提供的抗体结合至人SIRPα的特定表位。

[0391] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基30-36(SEQ ID NO:147)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基30-52(SEQ ID NO:160)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基30-67(SEQ ID NO:161)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基30-69(SEQ ID NO:162)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基30-74(SEQ ID NO:163)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基30-93(SEQ ID NO:164)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基30-95

(SEQ ID NO:165)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基30-96(SEQ ID NO:166)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基30-98(SEQ ID NO:167)中的至少一个。

[0392] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基36-52(SEQ ID NO:168)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基36-67(SEQ ID NO:169)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基36-69(SEQ ID NO:170)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基36-74(SEQ ID NO:171)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基36-93(SEQ ID NO:172)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基36-95(SEQ ID NO:173)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基36-96(SEQ ID NO:174)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基36-98(SEQ ID NO:175)中的至少一个。

[0393] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基52-67(SEQ ID NO:176)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基52-69(SEQ ID NO:177)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基52-74(SEQ ID NO:178)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基52-93(SEQ ID NO:179)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基52-95(SEQ ID NO:180)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基52-96(SEQ ID NO:181)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基52-98(SEQ ID NO:182)中的至少一个。

[0394] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基67-69(具有TKR的氨基酸序列)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基67-74(SEQ ID NO:183)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基67-93(SEQ ID NO:184)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基67-95(SEQ ID NO:185)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基67-96(SEQ ID NO:186)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基67-98(SEQ ID NO:187)中的至少一个。

[0395] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基69-74(SEQ ID NO:188)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基69-93(SEQ ID NO:189)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基69-95(SEQ ID NO:190)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基69-96(SEQ ID NO:191)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基69-98(SEQ ID NO:192)中的至少一个。

[0396] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基74-93(SEQ ID NO:193)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基74-95(SEQ ID NO:194)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基74-96(SEQ ID NO:195)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基74-98(SEQ ID NO:196)中的至少一个。

[0397] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基93-95(具有KFR的氨基酸序列)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基93-96(SEQ ID NO:198)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基93-98(SEQ ID NO:199)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基95-96(具有RK的氨基酸序列)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基95-98(SEQ ID NO:201)中的至少一个。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的残基96-98(具有KGS的氨基酸序列)中的至少一个。

[0398] 在特定实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的至少一个残基,所述残基选自由以下组成的组:L30、I36、Q52、T67、R69、F74、K93、R95、K96及S98。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的至少一个残基,所述残基选自由以下组成的组:T67、R69、R95、K96及S98。

[0399] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的两个或更多个残基,所述残基选自由以下组成的组:L30、I36、Q52、T67、R69、F74、K93、R95、K96及S98。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的两个或更多个残基,所述残基选自由T67、R69、R95、K96及S98组成的组。

[0400] 在其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的三个或更多个残基,所述残基选自由以下组成的组:L30、I36、Q52、T67、

R69、F74、K93、R95、K96及S98。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的三个或更多个残基,所述残基选自由T67、R69、R95、K96及S98组成的组。

[0401] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的四个或更多个残基,所述残基选自由以下组成的组:L30、I36、Q52、T67、R69、F74、K93、R95、K96及S98。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的四个或更多个残基,所述残基选自由T67、R69、R95、K96及S98组成的组。

[0402] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的五个或更多个残基,所述残基选自由以下组成的组:L30、I36、Q52、T67、R69、F74、K93、R95、K96及S98。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的五个残基,所述残基由T67、R69、R95、K96及S98组成。

[0403] 在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的六个或更多个残基,所述残基选自由以下组成的组:L30、I36、Q52、T67、R69、F74、K93、R95、K96及S98。

[0404] 在又另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的七个或更多个残基,所述残基选自由以下组成的组:L30、I36、Q52、T67、R69、F74、K93、R95、K96及S98。

[0405] 在再另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的八个或更多个残基,所述残基选自由以下组成的组:L30、I36、Q52、T67、R69、F74、K93、R95、K96及S98。

[0406] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的九个或更多个残基,所述残基选自由以下组成的组:L30、I36、Q52、T67、R69、F74、K93、R95、K96及S98。

[0407] 在其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的所有十个残基,所述残基选自由以下组成的组:L30、I36、Q52、T67、R69、F74、K93、R95、K96及S98。

[0408] 在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的L30。在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的I36。在一个特定实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的Q52。在一个特定实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的T67。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的R69。在其他实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的F74。在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的K93。在又另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的R95。在再另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的

K96。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段当结合至SIRPα时,结合至氨基酸序列SEQ ID NO:146内的S98。还涵盖上述氨基酸SIRPα结合位点中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个的任何组合。

[0409] 一方面,本文提供特异性结合至SIRPα且可以减少SIRPα与CD47之间结合的抗体。如本领域技术人员所知,存在多种天然存在的SIRPα多态性。本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至本领域技术人员已知的SIRPα多态性中的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个或全部,例如Takenaka K等人,Nat Immunol.2007年12月;8(12):1313-23所述的SIRPα多态性中的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个或全部。在一些特定实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至一种或多种选自由以下组成的组的SIRPα多态性:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47与一种或多种选自由以下组成的组的SIRPα多态性之间的结合:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0410] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至两种或更多种选自由以下组成的组的SIRPα多态性:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47与两种或更多种选自由以下组成的组的SIRPα多态性之间的结合:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0411] 在某些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至三种或更多种选自由以下组成的组的SIRPα多态性:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47与三种或更多种选自由以下组成的组的SIRPα多态性之间的结合:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0412] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至四种或更多种选自由以下组成的组的SIRPα多态性:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含

SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47与四种或更多种选自由以下组成的组的SIRPα多态性之间的结合:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0413] 在某些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至五种或更多种选自由以下组成的组的SIRPα多态性:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47与五种或更多种选自由以下组成的组的SIRPα多态性之间的结合:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0414] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至由以下组成的所有六种SIRPα多态性:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47与由以下组成的所有六种SIRPα多态性之间的结合:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0415] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1,和/或减少CD47与IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1之间的结合。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2,和/或减少CD47与IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2之间的结合。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3,和/或减少CD47与IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3之间的结合。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4,和/或减少CD47与IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4之间的结合。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5,和/或减少CD47与IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5之间的结合。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47与IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6之间的结合。

[0416] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2,和/或减少CD47与该SIRPαv1之间的结合及CD47与该SIRPαv2之间的结合。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包

含SEQ ID NO:151的SIRPαv3,和/或减少CD47与该SIRPαv1之间的结合及CD47与该SIRPαv3之间的结合。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4,和/或减少CD47与该SIRPαv1之间的结合及CD47与该SIRPαv4之间的结合。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5,和/或减少CD47与该SIRPαv1之间的结合及CD47与该SIRPαv5之间的结合。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47与该SIRPαv1之间的结合及CD47与该SIRPαv6之间的结合。

[0417] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3,和/或减少CD47与该SIRPαv2之间的结合及CD47与该SIRPαv3之间的结合。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4,和/或减少CD47与该SIRPαv2之间的结合及CD47与该SIRPαv4之间的结合。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5,和/或减少CD47与该SIRPαv2之间的结合及CD47与该SIRPαv5之间的结合。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47与该SIRPαv2之间的结合及CD47与该SIRPαv6之间的结合。

[0418] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4,和/或减少CD47与该SIRPαv3之间的结合及CD47与该SIRPαv4之间的结合。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5,和/或减少CD47与该SIRPαv3之间的结合及CD47与该SIRPαv5之间的结合。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47与该SIRPαv3之间的结合及CD47与该SIRPαv6之间的结合。

[0419] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5,和/或减少CD47与该SIRPαv4之间的结合及CD47与该SIRPαv5之间的结合。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47与该SIRPαv4之间的结合及CD47与该SIRPαv6之间的结合。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47与该SIRPαv5之间的结合及CD47与该SIRPαv6之间的结合。

[0420] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2,及IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv2及SIRPαv3中的每个

及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2,及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv2及SIRPαv4中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv2及SIRPαv5中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv2及SIRPαv6中的每个及全部。

[0421] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv3及SIRPαv4中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3,及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv3及SIRPαv5中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv3及SIRPαv6中的每个及全部。

[0422] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv4及SIRPαv5中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv4及SIRPαv6中的每个及全部。

[0423] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv5及SIRPαv6中的每个及全部。

[0424] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4,和/或减少CD47结合至该SIRPαv2、SIRPαv3及SIRPαv4中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3,及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5,和/或减少CD47结合至该SIRPαv2、SIRPαv3及SIRPαv5中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含

SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv2、SIRPαv3及SIRPαv6中的每个及全部。

[0425] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5,和/或减少CD47结合至该SIRPαv3、SIRPαv4及SIRPαv5中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv3、SIRPαv4及SIRPαv6中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5,及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv4、SIRPαv5及SIRPαv6中的每个及全部。

[0426] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3及SIRPαv4中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3及SIRPαv5中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3及SIRPαv6中的每个及全部。

[0427] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv4及SIRPαv5中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv4及SIRPαv6中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv5及SIRPαv6中的每个及全部。

[0428] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv3、SIRPαv4及SIRPαv5中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包

含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv3、SIRPαv4及SIRPαv6中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv3、SIRPαv5及SIRPαv6中的每个及全部。

[0429] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv4、SIRPαv5及SIRPαv6中的每个及全部。

[0430] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5,和/或减少CD47结合至该SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4及SIRPαv5中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4及SIRPαv6中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv5及SIRPαv6中的每个及全部。

[0431] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv2、SIRPαv4、SIRPαv5及SIRPαv6中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5及SIRPαv6中的每个及全部。

[0432] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4及SIRPαv5中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4及SIRPαv6中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPα

v2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv5及SIRPαv6中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv4、SIRPαv5及SIRPαv6中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5及SIRPαv6中的每个及全部。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5及SIRPαv6中的每个及全部。

[0433] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6,和/或减少CD47结合至该SIRPαv1、SIRPαv2、SIRPαv3、SIRPαv4、SIRPαv5及SIRPαv6中的每个及全部。

[0434] 在特定实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段插入大SIRPα囊袋中,该SIRPα囊袋主要由具有SEQ ID NO:146的SIRPα的残基Phe74、Ile36、Leu30、Lys93及Asn52形成,为CD47 F-G环所识别且与其相互作用的相同囊袋。因此,在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段在SIRPα的Ig-V结构域的CD47结合界面中结合至约50%或至少50%的SIRPα多态性。在某些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段在SIRPα的Ig-V结构域的CD47结合界面中结合至约55%或至少55%的SIRPα多态性。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段在SIRPα的Ig-V结构域的CD47结合界面中结合至约60%或至少60%的SIRPα多态性。在某些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段在SIRPα的Ig-V结构域的CD47结合界面中结合至约65%或至少65%的SIRPα多态性。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段在SIRPα的Ig-V结构域的CD47结合界面中结合至约70%或至少70%的SIRPα多态性。在某些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段在SIRPα的Ig-V结构域的CD47结合界面中结合至约75%或至少75%的SIRPα多态性。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段在SIRPα的Ig-V结构域的CD47结合界面中结合至约80%或至少80%的SIRPα多态性。在某些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段在SIRPα的Ig-V结构域的CD47结合界面中结合至约85%或至少85%的SIRPα多态性。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段在SIRPα的Ig-V结构域的CD47结合界面中结合至约90%或至少90%的SIRPα多态性。在某些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段在SIRPα的Ig-V结构域的CD47结合界面中结合至约95%或至少95%的SIRPα多态性。在其他实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段在SIRPα的

Ig-V结构域的CD47结合界面中结合至约99％或至少99％的SIRPα多态性。

[0435] 如前述段落中所述,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以结合至SIRPα和/或减少CD47结合至SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合),CD47-SIRPα结合可以减少约10％、约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％、约95％、约99％或约99.99％。类似地,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段可以使CD47-SIRPα结合(例如,CD47结合至选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)减少至少10％、至少20％、至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少99％或至少99.99％。另外,抗SIRPα抗体或其片段使CD47-SIRPα结合(例如,CD47结合至选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)减少的范围可为约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％、约80％至约90％、约50％至约99％、约60％至约99％、约70％至约99％、约80％至约99％或约90％至约99％。

[0436] 另一方面,本文所提供的特异性结合至SIRPα的抗SIRPα抗体或其片段可以调节SIRPα活性(例如抑制SIRPα信号传导)。在某些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其功能片段为特异性结合至人SIRPα的ECD的本文所述抗体,且活化(例如部分地活化)至少一种SIRPα活性(例如增加某些细胞因子的产生和/或分泌)。

[0437] 在一些特定实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其功能片段以约1pM至约10pM、约10pM至约100pM、约100pM至约1nM、约1nM至约10nM、约10nM至约100nM、约1pM至约100pM、约10pM至约1nM、约100pM至约10nM、约1nM至约100nM、或约10nM至约1000nM的K_D值结合至SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合),和/或以约1pM至约10pM、约10pM至约100pM、约100pM至约1nM、约1nM至约10nM、约10nM至约100nM、约1pM至约100pM、约10pM至约1nM、约100pM至约10nM、约1nM至约100nM、或约10nM至约1000nM的EC_{50}减少CD47结合至SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)。

[0438] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体抗SIRPα以如下K_D值结合至SIRPα:约0.01nM、约0.02nM、约0.03nM、约0.04nM、约0.05nM、约0.06nM、约0.07nM、约0.08nM、约0.09nM、约0.1nM、约0.11nM、约0.12nM、约0.13nM、约0.14nM、约0.15nM、约0.16nM、约0.17nM、约0.18nM、约0.19nM、约0.2nM、约0.3nM、约0.4nM、约0.5nM、约0.6nM、约0.7nM、约0.8nM、约0.9nM、约1.0nM、约1.2nM、约1.3nM、约1.4nM、约1.5nM、约1.6nM、约1.7nM、约1.8nM、约1.9nM,2nM、约2.1nM、约2.2nM、约2.3nM、约2.4nM、约2.5nM、约2.6nM、约2.7nM、约2.8nM、约2.9nM、约3nM、约3.1nM、约3.2nM、约3.3nM、约3.4nM、约3.5nM、约3.6nM、约3.7nM、约3.8nM、约3.9nM、约4.0nM、约4.1nM、约4.2nM、约4.3nM、约4.4nM、约4.5nM、约4.6nM、约4.7nM、约4.8nM、约4.9nM、约5.0nM、约5.1nM、约5.2nM、约5.3nM、约5.4nM、约5.5nM、约5.6nM、约5.7nM、约5.8nM、约5.9nM、约6.0nM、约6.1nM、约6.2nM、约6.3nM、约6.4nM、约6.5nM、约6.6nM、约6.7nM、约6.8nM、约6.9nM、约7.0nM、约7.1nM、约7.2nM、约7.3nM、约7.4nM、约7.5nM、约7.6nM、约7.7nM、约7.8nM、约7.9nM、约8.0nM、约8.1nM、约8.2nM、约8.3nM、约8.4nM、约8.5nM、约8.6nM、约8.7nM、约8.8nM、约8.9nM、约9.0nM、约9.1nM、约

9.2nM、约9.3nM、约9.4nM、约9.5nM、约9.6nM、约9.7nM、约9.8nM、约9.9nM或约10.0nM。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以如下K_D值结合至SIRPα:不大于0.01nM、不大于0.02nM、不大于0.03nM、不大于0.04nM、不大于0.05nM、不大于0.06nM、不大于0.07nM、不大于0.08nM、不大于0.09nM、不大于0.1nM、不大于0.11nM、不大于0.12nM、不大于0.13nM、不大于0.14nM、不大于0.15nM、不大于0.16nM、不大于0.17nM、不大于0.18nM、不大于0.19nM、不大于0.2nM、不大于0.3nM、不大于0.4nM、不大于0.5nM、不大于0.6nM、不大于0.7nM、不大于0.8nM、不大于0.9nM、不大于1.0nM、不大于1.2nM、不大于1.3nM、不大于1.4nM、不大于1.5nM、不大于1.6nM、不大于1.7nM、不大于1.8nM、不大于1.9nM,2nM、不大于2.1nM、不大于2.2nM、不大于2.3nM、不大于2.4nM、不大于2.5nM、不大于2.6nM、不大于2.7nM、不大于2.8nM、不大于2.9nM、不大于3nM、不大于3.1nM、不大于3.2nM、不大于3.3nM、不大于3.4nM、不大于3.5nM、不大于3.6nM、不大于3.7nM、不大于3.8nM、不大于3.9nM、不大于4.0nM、不大于4.1nM、不大于4.2nM、不大于4.3nM、不大于4.4nM、不大于4.5nM、不大于4.6nM、不大于4.7nM、不大于4.8nM、不大于4.9nM、不大于5.0nM、不大于5.1nM、不大于5.2nM、不大于5.3nM、不大于5.4nM、不大于5.5nM、不大于5.6nM、不大于5.7nM、不大于5.8nM、不大于5.9nM、不大于6.0nM、不大于6.1nM、不大于6.2nM、不大于6.3nM、不大于6.4nM、不大于6.5nM、不大于6.6nM、不大于6.7nM、不大于6.8nM、不大于6.9nM、不大于7.0nM、不大于7.1nM、不大于7.2nM、不大于7.3nM、不大于7.4nM、不大于7.5nM、不大于7.6nM、不大于7.7nM、不大于7.8nM、不大于7.9nM、不大于8.0nM、不大于8.1nM、不大于8.2nM、不大于8.3nM、不大于8.4nM、不大于8.5nM、不大于8.6nM、不大于8.7nM、不大于8.8nM、不大于8.9nM、不大于9.0nM、不大于9.1nM、不大于9.2nM、不大于9.3nM、不大于9.4nM、不大于9.5nM、不大于9.6nM、不大于9.7nM、不大于9.8nM、不大于9.9nM或不大于10.0nM。在一些实施方案中,抗SIRPα抗体或其功能片段为抗SIRPα抗体。在一些实施方案中,抗SIRPα抗体或其功能片段为抗SIRPα抗体的功能片段。在一些实施方案中,SIRPα选自SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型。在一些实施方案中,SIRPα为IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1。在一些实施方案中,SIRPα为IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2。在一些实施方案中,SIRPα为IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3。在一些实施方案中,SIRPα为IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在一些实施方案中,SIRPα为IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在一些实施方案中,SIRPα为IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在一些实施方案中,SIRPα为食蟹猴SIRPα。

[0439] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以如下EC_{50}减少CD47结合至SIRPα:约0.01nM、约0.02nM、约0.03nM、约0.04nM、约0.05nM、约0.06nM、约0.07nM、约0.08nM、约0.09nM、约0.1nM、约0.11nM、约0.12nM、约0.13nM、约0.14nM、约0.15nM、约0.16nM、约0.17nM、约0.18nM、约0.19nM、约0.2nM、约0.3nM、约0.4nM、约0.5nM、约0.6nM、约0.7nM、约0.8nM、约0.9nM、约1.0nM、约1.2nM、约1.3nM、约1.4nM、约1.5nM、约1.6nM、约1.7nM、约1.8nM、约1.9nM,2nM、约2.1nM、约2.2nM、约2.3nM、约2.4nM、约2.5nM、约2.6nM、约2.7nM、约2.8nM、约2.9nM、约3nM、约3.1nM、约3.2nM、约3.3nM、约3.4nM、约3.5nM、约3.6nM、约3.7nM、约3.8nM、约3.9nM、约4.0nM、约4.1nM、约4.2nM、约4.3nM、约4.4nM、约4.5nM、约4.6nM、约4.7nM、约4.8nM、约4.9nM、约5.0nM、约5.1nM、约5.2nM、约5.3nM、约5.4nM、约5.5nM、约5.6nM、约5.7nM、约5.8nM、约5.9nM、约6.0nM、约6.1nM、约6.2nM、约6.3nM、约6.4nM、约

6.5nM、约6.6nM、约6.7nM、约6.8nM、约6.9nM、约7.0nM、约7.1nM、约7.2nM、约7.3nM、约7.4nM、约7.5nM、约7.6nM、约7.7nM、约7.8nM、约7.9nM、约8.0nM、约8.1nM、约8.2nM、约8.3nM、约8.4nM、约8.5nM、约8.6nM、约8.7nM、约8.8nM、约8.9nM、约9.0nM、约9.1nM、约9.2nM、约9.3nM、约9.4nM、约9.5nM、约9.6nM、约9.7nM、约9.8nM、约9.9nM或约10.0nM。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以如下EC_{50}减少CD47结合至SIRPα:不大于0.01nM、不大于0.02nM、不大于0.03nM、不大于0.04nM、不大于0.05nM、不大于0.06nM、不大于0.07nM、不大于0.08nM、不大于0.09nM、不大于0.1nM、不大于0.11nM、不大于0.12nM、不大于0.13nM、不大于0.14nM、不大于0.15nM、不大于0.16nM、不大于0.17nM、不大于0.18nM、不大于0.19nM、不大于0.2nM、不大于0.3nM、不大于0.4nM、不大于0.5nM、不大于0.6nM、不大于0.7nM、不大于0.8nM、不大于0.9nM、不大于1.0nM、不大于1.2nM、不大于1.3nM、不大于1.4nM、不大于1.5nM、不大于1.6nM、不大于1.7nM、不大于1.8nM、不大于1.9nM,2nM、不大于2.1nM、不大于2.2nM、不大于2.3nM、不大于2.4nM、不大于2.5nM、不大于2.6nM、不大于2.7nM、不大于2.8nM、不大于2.9nM、不大于3nM、不大于3.1nM、不大于3.2nM、不大于3.3nM、不大于3.4nM、不大于3.5nM、不大于3.6nM、不大于3.7nM、不大于3.8nM、不大于3.9nM、不大于4.0nM、不大于4.1nM、不大于4.2nM、不大于4.3nM、不大于4.4nM、不大于4.5nM、不大于4.6nM、不大于4.7nM、不大于4.8nM、不大于4.9nM、不大于5.0nM、不大于5.1nM、不大于5.2nM、不大于5.3nM、不大于5.4nM、不大于5.5nM、不大于5.6nM、不大于5.7nM、不大于5.8nM、不大于5.9nM、不大于6.0nM、不大于6.1nM、不大于6.2nM、不大于6.3nM、不大于6.4nM、不大于6.5nM、不大于6.6nM、不大于6.7nM、不大于6.8nM、不大于6.9nM、不大于7.0nM、不大于7.1nM、不大于7.2nM、不大于7.3nM、不大于7.4nM、不大于7.5nM、不大于7.6nM、不大于7.7nM、不大于7.8nM、不大于7.9nM、不大于8.0nM、不大于8.1nM、不大于8.2nM、不大于8.3nM、不大于8.4nM、不大于8.5nM、不大于8.6nM、不大于8.7nM、不大于8.8nM、不大于8.9nM、不大于9.0nM、不大于9.1nM、不大于9.2nM、不大于9.3nM、不大于9.4nM、不大于9.5nM、不大于9.6nM、不大于9.7nM、不大于9.8nM、不大于9.9nM或不大于10.0nM。在一些实施方案中,抗SIRPα抗体或其功能片段为抗SIRPα抗体。在一些实施方案中,抗SIRPα抗体或其功能片段为抗SIRPα抗体的功能片段。在一些实施方案中,SIRPα选自SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型。在一些实施方案中,SIRPα为IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1。在一些实施方案中,SIRPα为IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2。在一些实施方案中,SIRPα为IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3。在一些实施方案中,SIRPα为IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在一些实施方案中,SIRPα为IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在一些实施方案中,SIRPα为IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0440] 在一些实施方案中,SIRPα为食蟹猴SIRPα。在其他实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体结合至SIRPα并减少CD47结合至SIRPα。

[0441] 一方面,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段相较于参考抗体具有降低的免疫原性。在一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段相较于参考抗体具有降低的免疫原性,其中参考抗体为IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同型对照。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段相较于参考抗体具有降低的免疫原性,其中参考抗体为抗SIRPα参考抗体。在某些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段相较于抗SIRPα参考抗体

具有降低的免疫原性,其中抗SIRPα参考抗体包含轻链,该轻链包含氨基酸序列QIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTCSASSSVSSSYLYWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAASYFCHQWSSYPRTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:224)或由该氨基酸序列组成;和重链,该重链包含氨基酸序列EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDYYIHWVQQRTEQGLEWIGRIDPEDGETKYAPKFQDKATITADTSSNTAYLHLSSLTSEDTAVYYCARWGAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:225)或由该氨基酸序列组成。

[0442] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段相较于参考抗体(诸如IgG1同型对照或抗SIRPα参考抗体)具有降低的免疫原性,其中免疫原性可以降低约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约99%或约99.99%。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段相较于参考抗体(诸如IgG1同型对照或抗SIRPα参考抗体)具有降低的免疫原性,其中免疫原性可以降低至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少99%或至少99.99%。另外,免疫原性的减小范围可为约50%至约90%、约60%至约90%、约70%至约90%、约80%至约90%、约50%至约99%、约60%至约99%、约70%至约99%、约80%至约99%、或约90%至约99%。

[0443] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段相较于参考抗体具有降低的免疫原性,诸如IgG1同型对照或抗SIRPα参考抗体,其中抗SIRPα抗体或其片段的免疫原性不大于20%、不大于19%、不大于18%、不大于17%、不大于16%、不大于15%、不大于14%、不大于13%、不大于12%、不大于11%、不大于10%、不大于9.5%、不大于9%、不大于8.5%、不大于8%、不大于7.5%、不大于7%、不大于6.5%、不大于6%、不大于5.5%、不大于5%、不大于4.5%、不大于4%、不大于3.5%、不大于3%、不大于2.5%、不大于2%、不大于1.5%、不大于1%、不大于0.9%、不大于0.8%、不大于0.7%、不大于0.6%、不大于0.5%、不大于0.4%、不大于0.3%、不大于0.2%、不大于0.1%或更低,如实施例7中进一步描述的EpiMatrix抗体免疫原性量表中所测定。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段具有前述语句中所述的免疫原性的上限及0.01或0.001%的下限,如实施例7中所述的EpiMatrix抗体免疫原性量表所测定。

[0444] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段相较于参考抗体(诸如IgG1同型对照或抗SIRPα参考抗体)具有降低的免疫原性,其中抗SIRPα抗体或其片段的免疫原性为约1%、约0.9%、约0.8%、约0.7%、约0.6%、约0.5%、约0.4%、约0.3%、约0.2%、约0.15%、约0.1%或更低,如实施例7中所述的EpiMatrix抗体免疫原性量表所测定。

[0445] 在一些实施方案中,通过本文所述的方法评估K_D和EC_{50}值。在其他实施方案中,通过本领域技术人员已知的其他方法(例如BiaCore®、基于荧光活化细胞分选(FACS)的结合测定和/或ELISA测定中所建构的表面等离子体共振)评估K_D和EC_{50}值。在一个特定实施方案

中,通过BiaCore®测定、基于荧光活化细胞分选(FACS)的结合测定和/或ELISA测定中所建构的表面等离子体共振来评估K_D和EC_{50}值。

[0446] 一方面,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且相较于无治疗或同型对照抗体的对照,增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括本领域技术人员已知的SIRPα多态性中的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个或全部,例如Takenaka K等人,Nat Immunol.2007年12月;8(12):1313-23中所述的SIRPα多态性中的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个或全部,该文献以引用的方式整体并入本文中。

[0447] 一方面,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且相较于无治疗或同型对照抗体的对照,增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合(IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6)。

[0448] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且相较于无治疗或同型对照抗体的对照,增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括选自由以下组成的组的任一种SIRPα多态性:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0449] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且相较于无治疗或同型对照抗体的对照,增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括选自由以下组成的组的两种或更多种SIRPα多态性:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0450] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且相较于无治疗或同型对照抗体的对照,增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括选自由以下组成的组的三种或更多种SIRPα多态性:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含

SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0451] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且相较于无治疗或同型对照抗体的对照,增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括选自由以下组成的组的四种或更多种SIRPα多态性:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0452] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且相较于无治疗或同型对照抗体的对照,增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括选自由以下组成的组的五种或更多种SIRPα多态性:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0453] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且相较于无治疗或同型对照抗体的对照,增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括六种或更多种SIRPα多态性,包括:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0454] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任

一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0455] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0456] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及

IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0457] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0458] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0459] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ

ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0460] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0461] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0462] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0463] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0464] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0465] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人

SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0466] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0467] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其

中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0468] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0469] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0470] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0471] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌

细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0472] 如本领域技术人员所知,靶向细胞抗原的生物试剂的一种临床评价为受体占有率(RO),以展现药物正结合适当目标。可通过本领域技术人员已知的方法评估RO,例如如Liang M.等人,Cytometry B Clin Cytom.2016年3月;90(2):117-127中所述,该文献以引用的方式整体并入本文中。本公开进一步提供了一种竞争性受体结合测定。所述测定利用非竞争性抗SIRPα抗体,所述抗体可用于鉴别SIRPα表达细胞上的被SIRPAB-11-K322A结合与未结合的SIRPα分子。简言之,将全血与荧光标记的抗体一起培育以鉴别关键白细胞亚群,以及对SIRPα有特异性的两种抗体,一个在alexa fluor 488标记的SIRPAB-11-K322A(非竞争性)存在下结合,且一个仅在alexa fluor 647标记的SIRPAB-11-K322A(竞争性)缺

乏的情况下结合。计算两种SIRPα抗体对白细胞亚群的染色水平,且由此可以利用此方程式计算SIRPAB-11-K322A的受体占有水平:%SIRPαRO＝100％*((1-(实际竞争性AF647/给药前的竞争性AF647)÷(实际非竞争性AF488/给药前的非竞争性AF488))。

[0473] 在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约100％SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少95％SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少90％SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少85％SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少80％SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少75％SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少70％SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少65％SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少60％SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少55％SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少50％SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少45％SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少40％SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少35％SIRPα受体占有率。在一些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少30％SIRPα受体占有率。

[0474] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约100％SIRPα受体占有率且使约100％占有率进一步维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少95％SIRPα受体占有率且使约或至少95％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少90％SIRPα受体占有率且使约或至少90％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至

少85％SIRPα受体占有率且使约或至少85％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中，本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少80％SIRPα受体占有率且使约或至少80％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中，本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少75％SIRPα受体占有率且使约或至少75％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中，本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少70％SIRPα受体占有率且使约或至少70％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中，本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少65％SIRPα受体占有率且使约或至少65％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中，本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少60％SIRPα受体占有率且使约或至少60％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中，本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少55％SIRPα受体占有率且使约或至少55％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中，本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少50％SIRPα受体占有率且使约或至少50％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中，本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少45％SIRPα受体占有率且使约或至少45％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中，本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少40％SIRPα受体占有率且使约或至少40％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中，本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少35％SIRPα受体占有率且使约或至少35％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中，本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少30％SIRPα受体占有率且使约或至少30％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。

[0475] 在一些实施方案中，本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约100％SIRPα受体占有率且使约或至少90％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中，本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少95％SIRPα受体占有率且使约或至少85％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中，本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少90％SIRPα受体占有率且使约或至少80％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中，本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少85％SIRPα受体占有率且使约或至少75％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84

或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少80%SIRPα受体占有率且使约或至少70%占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少75%SIRPα受体占有率且使约或至少65%占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少70%SIRPα受体占有率且使约或至少60%占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少65%SIRPα受体占有率且使约或至少55%占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少60%SIRPα受体占有率且使约或至少50%占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少55%SIRPα受体占有率且使约或至少45%占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少50%SIRPα受体占有率且使约或至少40%占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少45%SIRPα受体占有率且使约或至少35%占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少40%SIRPα受体占有率且使约或至少30%占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少35%SIRPα受体占有率且使约或至少25%占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少30%SIRPα受体占有率且使约或至少20%占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。

[0476] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约100%SIRPα受体占有率且使约或至少80%占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少95%SIRPα受体占有率且使约或至少75%占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少90%SIRPα受体占有率且使约或至少70%占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少85%SIRPα受体占有率且使约或至少65%占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用

之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少80％SIRPα受体占有率且使约或至少60％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少75％SIRPα受体占有率且使约或至少55％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少70％SIRPα受体占有率且使约或至少50％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少65％SIRPα受体占有率且使约或至少45％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少60％SIRPα受体占有率且使约或至少40％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少55％SIRPα受体占有率且使约或至少35％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少50％SIRPα受体占有率且使约或至少30％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少45％SIRPα受体占有率且使约或至少25％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少40％SIRPα受体占有率且使约或至少20％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少35％SIRPα受体占有率且使约或至少15％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在向患者施用之后的约6、12、24、36、48、60或72小时内实现约或至少30％SIRPα受体占有率且使约或至少10％占有率再维持6、12、24、36、48、60、72、84或96小时。

[0477] 在一些实施方案中,前4个段落中所提供的受体占有率可以使用0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg、0.4mg/kg、0.5mg/kg、0.6mg/kg、0.7mg/kg、0.8mg/kg、0.9mg/kg、1.0mg/kg、1.1mg/kg、1.2mg/kg、1.3mg/kg、1.4mg/kg、1.5mg/kg、1.6mg/kg、1.7mg/kg、1.8mg/kg、1.9mg/kg、2.0mg/kg、2.1mg/kg、2.2mg/kg、2.3mg/kg、2.4mg/kg、2.5mg/kg、2.6mg/kg、2.7mg/kg、2.8mg/kg、2.9mg/kg或3.0mg/kg的本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段的单次剂量实现和/或维持。在一些实施方案中,可以实现和/或维持前4个段落中所提供的受体占有率,如本段中利用如下单次剂量的本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段所提供:25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg、2000mg、2100mg、2200mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、

3200mg、3300mg、3400mg、3500mg、3600mg、3700mg、3800mg、3900mg或4000mg。

[0478] 如本领域技术人员所知,共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用可被测定为吞噬性巨噬细胞的百分比,且共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用的增强可被测定为增加百分比或倍数,或测定为吞噬性巨噬细胞的百分比变化。因此,在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且使巨噬细胞群(例如与癌细胞共培养的巨噬细胞群)中的吞噬性巨噬细胞百分比增加至约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约99%。

[0479] 在其他实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且使巨噬细胞群(例如与癌细胞共培养的巨噬细胞群)中的吞噬性巨噬细胞百分比增加至约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约99%。

[0480] 在某些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且相较于无治疗或同型对照抗体的对照,使巨噬细胞(例如与癌细胞共培养的巨噬细胞)的吞噬作用增强约10%、约20%、约30%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约100%、约125%、约150%、约175%、约200%、约250%、约300%、约400%、约500%、约600%、约700%、约800%、约900%或约1000%。在其他实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且相较于无治疗或同型对照抗体的对照,使巨噬细胞(例如与癌细胞共培养的巨噬细胞)的吞噬作用增强至少10%、至少20%、至少30%、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%、至少100%、至少125%、至少150%、至少175%、至少200%、至少250%、至少300%、至少400%、至少500%、至少600%、至少700%、至少800%、至少900%或至少1000%。

[0481] 在一些实施方案中,上述共培养的巨噬细胞对某些癌细胞的吞噬作用的增强起因于某些癌细胞上的CD47与巨噬细胞上的SIRPα之间结合的减少、某些癌细胞上的SIRPα与巨噬细胞上的CD47之间结合的减少、和/或某些癌细胞上的CD47与巨噬细胞上的SIRPα之间的结合及某些癌细胞上的SIRPα与巨噬细胞上的CD47之间的结合皆减少。本公开进一步提供:癌细胞可以来自结肠直肠癌、头颈部鳞状细胞癌、急性髓系白血病或DLBCL,它们具有表达CD47、SIRPα、或CD47与SIRPα两者的细胞。本公开进一步提供:癌细胞可以来自NHL,诸如DLBCL、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤和套细胞淋巴瘤,它们具有表达CD47、SIRPα、或CD47与SIRPα两者的细胞。本公开另外提供:癌细胞可以来自1级滤泡性淋巴瘤、2级滤泡性淋巴瘤、3a级滤泡性淋巴瘤、3b级滤泡性淋巴瘤、复发性滤泡性淋巴瘤(包括例如1级、2级、3a级和3b级)、难治性滤泡性淋巴瘤(包括例如1级、2级、3a级和3b级)、复发性DLBCL或难治性DLBCL,

其中癌症具有表达CD47、SIRPα、或CD47与SIRPα两者的细胞。

[0482] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段增强巨噬细胞(例如与癌细胞共培养的巨噬细胞)的吞噬活性作为单一疗法,例如作为单一和唯一治疗剂以用于消除与巨噬细胞共培养的癌细胞。在一些实施方案中,当抗SIRPα抗体或其抗原结合片段与用于消除癌细胞的第二治疗剂(例如选自由西妥昔单抗和利妥昔单抗组成的组的第二治疗剂)组合使用时,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段增强巨噬细胞(例如与癌细胞共培养的巨噬细胞)的吞噬活性。在一个实施方案中,第二治疗剂为西妥昔单抗。在另一个实施方案中,第二治疗剂为利妥昔单抗。

[0483] 本公开进一步提供:在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段与第二治疗剂协同作用以使巨噬细胞(例如与癌细胞共培养的巨噬细胞)的吞噬活性增强。增强吞噬活性的这种协同作用是指本文所提供的抗SIRPα抗体(其或抗原结合片段)与第二治疗剂当组合使用时使得巨噬细胞的吞噬活性增强而大于抗SIRPα抗体(或其抗原结合片段)及第二治疗剂单独诱导的增强的总和。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且与第二治疗剂协同作用以增强巨噬细胞(例如与癌细胞共培养的巨噬细胞)的吞噬活性,其中抗SIRPα抗体(或其抗原结合片段)与第二治疗剂协同诱导的吞噬性巨噬细胞百分比与单独诱导的吞噬百分比的总和之间的差异(例如数学上表示为:吞噬百分比协同-(吞噬百分比抗SIRPα+吞噬百分比第二治疗剂))为至少10%、至少15%、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%或至少80%。在其他实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且与第二治疗剂协同作用以增强巨噬细胞(例如与癌细胞共培养的巨噬细胞)的吞噬活性,其中抗SIRPα抗体(或其抗原结合片段)与第二治疗剂协同诱导的吞噬性巨噬细胞百分比与单独诱导的吞噬百分比的总和之间的差异为约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%或约80%。

[0484] 本领域技术人员已知关于吞噬作用(包括巨噬细胞(例如人巨噬细胞)的吞噬作用)的测定。在示例性吞噬作用测定中,对本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段在阻断CD47结合及增强癌细胞吞噬作用方面的评估是在体外通过对用第二染料标记的巨噬细胞内部的用第一染料标记的“被食”癌细胞进行自动化计数来测定。简言之,将本文所提供的滴定的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段添加到分化前的巨噬细胞中,随后与用羧基荧光素琥珀酰亚胺酯(CSFE,第一染料)标记的癌细胞共培养,所述癌细胞用本文所提供的特定抗SIRPα抗体或其抗原结合片段(单一试剂或单一疗法)或第二癌症靶向抗体及本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段(组合用)调理。吞噬活性是根据用别藻蓝蛋白(APC,第二染料)标记的巨噬细胞(例如CD14 APC标记的巨噬细胞)内的标记癌细胞的数目定量地测定。测量APC标记的巨噬细胞中的每个的绿光强度(CFSE),且利用临限值闸鉴别CFSE阳性巨噬细胞。在一些实施方案中,在实验中观测到约1000MFI的临限值(方差不超过几百MFI)。各样品的吞噬百分比计算值如下确定:[(CFSE阳性巨噬细胞数目)/(巨噬细胞总数目)]×

100。其他吞噬作用测定也为本领域技术人员所知并提供于本文中,例如如以下文献中所述:Hamczyk MR等人,Methods Mol Biol.2015;1339:235-46,以及Yan,Q等人,Bio Protoc.2015年2月20日;5(4):e1406,所述文献以引用的方式整体并入。关于吞噬作用的商用测定形式/试剂盒也可利用并提供于本文中,包括例如Essen BioScience(Ann Arbor,Michigan)的IncuCyte®吞噬测定和Cell Biolabs,Inc.(San Diego,CA)的CytoSelect™吞噬测定。

[0485] 如由本公开通篇中的描述显而易见,在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段使巨噬细胞或具有吞噬活性的其他免疫细胞的吞噬活性增强,其中SIRPα(例如,选自由以下组成的组的两种SIRPα单倍型中的任一个或任何组合:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6)表达于巨噬细胞和/或具有吞噬活性的其他免疫细胞上。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段使巨噬细胞或具有吞噬活性的其他免疫细胞的吞噬活性增强,其中SIRPα(例如,选自由以下组成的组的两种SIRPα单倍型中的任一个或任何组合:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6)表达于癌细胞上。在其他实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段使巨噬细胞或具有吞噬活性的其他免疫细胞的吞噬活性增强,其中SIRPα(例如,选自由以下组成的组的两种SIRPα单倍型中的任一个或任何组合:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6)表达于癌细胞与具有吞噬活性的免疫细胞(包括巨噬细胞)上。

[0486] 诱导人T、NK或单核细胞性谱系发生目标交联的抗体具有起始某些促炎性细胞因子形成全身释放级联的潜力,导致潜在不利的全身免疫反应。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合),增强巨噬细胞(例如与癌细胞共培养的巨噬细胞)的吞噬作用,但不引起动物(例如人或猴)或所培养细胞(例如所培养的免疫细胞或外周血单核细胞)中的促炎性细胞因子(包括例如IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、TNFα、干扰素γ和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)释放增加。在某些实施方案中,通过比较本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段治疗后的促炎性细胞因子释放与对照抗体(例如临床上证实安全的抗体,诸如西妥昔单抗)治疗后的促炎性细胞因子释放来评估动物(例如人或猴)或所培养细胞(例如所培养的免疫细胞或外周血单核细胞)中的促炎性细胞因子释放未出现增加,且当本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段的结合所诱导的促炎性细胞因子释放水平与对照抗体所诱导的水平无显著差异时,确定促炎性细胞因子释放未出现增加。在某些实施方案中,对照抗体为抗体同型对照抗体。在其他实施方案中,对照抗体为临床上批准的安全治疗性抗体。在一些实施方案中,临床上批准的抗体为西妥昔单抗。

[0487] 在其他实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合),增强巨噬细胞(例如与癌细胞共培养的巨噬细胞)的吞噬作用,但不增强动物(例如人或猴)或所培养细胞(例如所培养的免疫细胞或外周血单核细胞)释放选自由以下组成的组的两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种或九种促炎性细胞因子中的任一个或任何组合:IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、TNFα、干扰素γ和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子。

[0488] 如上文所论述,在某些情形中,ADCC、ADCP和/或CDC对细胞或动物可产生不利的非所需的细胞毒性。在一些实施方案中,本文提供相较于同型对照抗体具有减弱的ADCC、ADCP和/或CDC活性的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段相较于同型对照抗体具有减弱的ADCC活性。在其他实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段相较于同型对照抗体具有减弱的CDC活性。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段相较于同型对照抗体具有减弱的ADCP活性。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段相较于同型对照抗体具有减弱的ADCC活性和减弱的CDC活性。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段相较于同型对照抗体具有减弱的ADCC活性和减弱的ADCP活性。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段相较于同型对照抗体具有减弱的CDC活性和减弱的CDC活性。在其他实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段相较于同型对照抗体具有减弱的ADCC活性、减弱的ADCP活性和减弱的CDC活性。

[0489] 如本领域技术人员所知及上文所述,在一个实施方案中,抗体的ADCC活性可被定量为抗体处理的效应细胞(诸如NK细胞)所杀死的靶细胞的百分比(数学上表示为100×(被杀死的靶细胞)/(靶细胞总数)),例如如Tang,Y等人,J Immunol,2007,179(5)2815-2823中所执行,该文献以引用的方式整体并入本文中。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段具有减弱的ADCC活性,使得最大ADCC活性为约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%或约50%细胞毒性,如根据被杀死的靶细胞百分比所测量。在其他实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段具有减弱的ADCC活性,使得最大ADCC活性不大于5%、不大于10%、不大于15%、不大于20%、不大于25%、不大于30%、不大于35%、不大于40%、不大于45%或不大于50%细胞毒性,如根据被杀死的靶细胞百分比所测量。

[0490] 同样如本领域技术人员所知及如上文所述,在一个实施方案中,当效应细胞与经抗体处理的靶细胞共培养时,抗体的ADCP活性可被定量为吞噬效应细胞(诸如巨噬细胞)的百分比(数学上表示为100×(已吞食一个或多个靶细胞的效应细胞)/(效应细胞总数))。在一些特定实施方案中,抗体的活性可被定量为吞噬性巨噬细胞的百分比,所述吞噬性巨噬细胞与用抗体调理的自体CD3+免疫细胞(自身目标)共培养。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段具有减弱的ADCP活性,使得最大ADCP活性为约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%或约50%的吞噬性巨噬细胞靶向自体T细胞和/或单核细胞。在一些实施方案

中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段具有减弱的ADCP活性,使得最大ADCP活性为不超过1%、不超过2%、不超过3%、不超过4%、不超过5%、不超过6%、不超过7%、不超过8%、不超过9%、不超过10%、不超过10%、不超过11%、不超过12%、不超过13%、不超过14%、不超过15%、不超过16%、不超过17%、不超过18%、不超过19%、不超过20%、不超过25%、不超过30%、不超过35%、不超过40%、不超过45%或不超过50%的吞噬性巨噬细胞靶向自体T细胞和/或单核细胞。

[0491] 类似地,如本领域技术人员所知,抗体的CDC活性可以根据诱导CDC的抗体的EC_{50}评估。在此类评估中,针对CDC具有较高EC_{50}值的抗体表明与具有较低EC_{50}值的另一种抗体相比,抗体具有减弱的CDC活性。在一些特定实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段具有减弱的CDC活性,使得其针对CDC的EC_{50}值为约50nM、100nM、200nM、300nM、400nM、500nM、600nM、700nM、800nM、900nM、1000nM、2000nM、3000nM、4000nM、5000nM、6000nM、7000nM、8000nM、9000nM、10^4nM、10^5nM、10^6nM、10^7nM、10^8nM、10^9nM、10^{10}nM、10^{11}nM、10^{12}nM、10^{13}nM、10^{14}nM、10^{15}nM、10^{16}nM或约10^{17}nM。在其他特定实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段具有减弱的CDC活性,使得其针对CDC的EC_{50}值为至少50nM、至少100nM、至少200nM、至少300nM、至少400nM、至少500nM、至少600nM、至少700nM、至少800nM、至少900nM、至少1000nM、至少2000nM、至少3000nM、至少4000nM、至少5000nM、至少6000nM、至少7000nM、至少8000nM、至少9000nM、至少10^4nM、至少10^5nM、至少10^6nM、至少10^7nM、至少10^8nM、至少10^9nM、至少10^{10}nM、至少10^{11}nM、至少10^{12}nM、至少10^{13}nM、至少10^{14}nM、至少10^{15}nM、至少10^{16}nM或至少10^{17}nM。

[0492] 4.3.1.1多克隆抗体

[0493] 本公开的抗体可包括多克隆抗体。本领域技术人员已知制备多克隆抗体的方法。多克隆抗体可以在哺乳动物中产生,例如通过一次或多次注射免疫剂及必要时佐剂来产生。典型地,免疫剂和/或佐剂将通过多次皮下或腹膜内注射来注射到哺乳动物中。免疫剂可以包括SIRPα多肽或其融合蛋白。其可适用于将免疫剂与已知在被免疫的哺乳动物中具有免疫原性的蛋白质缀合或用蛋白质和一种或多种佐剂免疫接种哺乳动物。此类免疫原性蛋白质的实例包括(但不限于)匙孔戚血蓝蛋白、血清白蛋白、牛甲状腺球蛋白和大豆胰蛋白酶抑制剂,可使用的佐剂的实例包括Ribi、CpG、Poly 1C、弗氏完全佐剂(Freund's complete adjuvant)和MPL-TDM佐剂(单磷酰基脂质A、合成海藻糖二霉菌酸酯)。本领域技术人员可以选择免疫接种方案而无需过度实验。然后可对哺乳动物抽血,并分析血清中的抗SIRPα抗体滴度。必要时,哺乳动物可以增强免疫直至抗体滴度提高或平稳。另外或替代地,可从免疫的动物中获得淋巴细胞用于融合并从杂交瘤制备单克隆抗体,如下文所述。

[0494] 4.3.1.2单克隆抗体

[0495] 或者,本公开的抗体可为单克隆抗体。单克隆抗体可使用首次由Kohler等人,1975,Nature 256:495-97所述的杂交瘤方法制得,或可通过重组DNA方法制得(参见例如美国专利号4,816,567)。

[0496] 在杂交瘤方法中,如上文所述使小鼠或其他适当的宿主动物(诸如仓鼠)免疫以诱发淋巴细胞,所述淋巴细胞产生或能够产生将特异性结合至免疫接种用的蛋白质的抗体。或者,淋巴细胞可在体外免疫接种。免疫接种之后,分离出淋巴细胞,然后使用适合的融合剂(诸如聚乙二醇)使其与骨髓瘤细胞系融合,以形成杂交瘤细胞(Goding,Monoclonal

Antibodies:Principles and Practice 59-103(1986))。

[0497] 接种由此制备的杂交瘤细胞并在适合的培养基中生长,在某些实施方案中,所述培养基含有一种或多种抑制未融合的亲本骨髓瘤细胞生长或生存的物质(也称为融合搭配物)。举例来说,如果亲本骨髓瘤细胞缺乏酵素次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶(HGPRT或HPRT),则用于杂交瘤的选择性培养基典型地包括次黄嘌呤、氨基蝶呤和胸苷(HAT培养基),所述物质阻止缺乏HGPRT的细胞的生长。

[0498] 示例性融合搭配物骨髓瘤细胞是有效融合、支持所选产抗体细胞稳定高水平产生抗体且对针对未融合的亲本细胞选择的选择培养基敏感的细胞。示例性骨髓瘤细胞系是鼠类骨髓瘤系,诸如SP-2及衍生物,例如获自美国菌种保藏中心(American Type Culture Collection,Manassas,VA)的X63-Ag8-653细胞,及获自沙克研究所细胞分配中心(Salk Institute Cell Distribution Center,San Diego,CA)的MOPC-21和MPC-11小鼠肿瘤所产生的那些细胞。用于产生人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人异源骨髓瘤细胞系也已描述(Kozbor,1984,Immunol.133:3001-05;以及Brodeur等人,Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications 51-63(1987))。

[0499] 分析杂交瘤细胞正生长于其中的培养基中针对抗原的单克隆抗体的产生情况。由杂交瘤细胞产生的单克隆抗体的结合特异性是通过免疫沈淀或通过体外结合测定(诸如RIA或ELISA)来测定。单克隆抗体的结合亲和力可例如通过Munson等人,1980,Anal.Biochem.,107:220-39中所述的史卡查分析(Scatchard analysis)测定。

[0500] 鉴别出产生具有所要特异性、亲和力和/或活性的抗体的杂交瘤细胞之后,克隆可通过限制稀释程序亚克隆并通过标准方法生长(Goding,同上)。适用于此目的的培养基包括例如DMEM或RPMI-1640培养基。此外,杂交瘤细胞可在动物中以腹水肿瘤形式在体内生长,例如通过腹膜内注射细胞到小鼠中。

[0501] 由亚克隆所分泌的单克隆抗体宜通过常规抗体纯化程序(诸如亲和色谱(例如使用蛋白A或蛋白质G-琼脂糖)或离子交换色谱、羟磷灰石色谱、凝胶电泳、渗析等),从培养基、腹水或血清中分离。

[0502] 编码单克隆抗体的DNA易于使用常规程序(例如通过使用能够特异性结合至编码鼠类抗体重链和轻链的基因的寡核苷酸探针)分离及测序。杂交瘤细胞可充当此类DNA的来源。DNA一旦分离,便可放于表达载体中,然后转染至原本不产生抗体蛋白的宿主细胞(诸如大肠杆菌细胞、猿猴COS细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或骨髓瘤细胞)中,以在重组宿主细胞中实现单克隆抗体的合成。关于编码抗体的DNA在细菌中的重组表达的综述文章包括Skerra等人,1993,Curr.Opinion in Immunol.5:256-62以及Plückthun,1992,Immunol.Revs.130:151-88。

[0503] 在一些实施方案中,结合SIRPα表位的抗体包含VH结构域的氨基酸序列和/或VL结构域的氨基酸序列,编码所述VH结构域和/或VL结构域的核苷酸序列在严格条件下(例如在6X氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中、在约45℃下与过滤器结合的DNA杂交,随后在0.2XSSC/0.1%SDS中、在约50-65℃下洗涤一次或多次)、在高度严格条件下(例如在6X SSC中、在约45℃下与过滤器结合的核酸杂交,随后在0.1X SSC/0.2%SDS中、在约68℃下洗涤一次或多次)或在本领域技术人员已知的其他严格杂交条件下与(1)编码本文所述VH和/或VL结构域中任一个的核苷酸序列的互补序列杂交。参见例如Current Protocols in Molecular Biology

第I卷,6.3.1-6.3.6和2.10.3(Ausubel等人编,1989)。

[0504] 在一些实施方案中,结合SIRPα表位的抗体包含VH CDR的氨基酸序列或VL CDR的氨基酸序列,编码所述VH CDR或VL CDR的核苷酸序列在严格条件下(例如在6X SSC中、在约45℃下与过滤器结合的DNA杂交,随后在0.2X SSC/0.1%SDS中、在约50-65℃下洗涤一次或多次)、在高度严格条件下(例如在6X SSC中、在约45℃下与过滤器结合的核酸杂交,随后在0.1X SSC/0.2%SDS中、在约68℃下洗涤一次或多次)或在本领域技术人员已知的其他严格杂交条件下(参见例如Ausubel等人,同上)与编码表1-2中所描绘的VH CDR和/或VL CDR中任一个的核苷酸序列的互补序列杂交。

[0505] 在另一个实施方案中,可以从抗体噬菌体库中分离出单克隆抗体或抗体片段,所述抗体噬菌体库是使用例如Antibody Phage Display:Methods and Protocols(O'Brien和Aitken编,2002)所述的技术产生。原则上,合成抗体克隆通过筛选噬菌体库来选择,所述噬菌体库含有展示与噬菌体鞘蛋白融合的抗体可变区(Fv)的各种片段的噬菌体。针对所需抗原筛选此类噬菌体库。能够结合至所要抗原的表达Fv片段的克隆吸附至抗原且因此与库中的非结合克隆分离。结合克隆随后从抗原上洗脱,且可通过额外的抗原吸附/洗脱循环进一步富集。

[0506] 可变结构域在功能上可以单链Fv(scFv)片段形式(其中VH与VL经由短的柔性肽共价连接)或Fab片段形式(其中其各自与恒定结构域融合并发生非共价相互作用)展示于噬菌体上,如例如Winter等人,1994,Ann.Rev.Immunol.12:433-55中所述。

[0507] VH和VL基因谱系可以通过PCR分别克隆并在噬菌体库中随机重组,然后可以如Winter等人(同上)中所述搜寻抗原结合克隆。来自免疫来源的库提供针对免疫原的高亲和力抗体而无需构建杂交瘤。或者,可克隆幼稚谱系以提供针对广泛范围的非自身抗原以及自身抗原的人抗体单一来源而无需任何免疫接种,如Griffiths等人,1993,EMBO J12:725-34所述。最后,也可以合成方式如下制备幼稚库:自干细胞克隆未重排的V基因区段,并使用含有随机序列的PCR引物编码高度可变CDR3区域及实现体外重排,如Hoogenboom和Winter,1992,J.Mol.Biol.227:381-88所述。

[0508] 可通过本领域中已知的各种技术实现库的筛选。举例来说,SIRPα(例如SIRPα多肽、片段或表位)可用于包被吸附板的孔,在附着于吸附板的宿主细胞上表达或用于细胞分选,与生物素缀合以供包被链霉亲和素的珠粒捕获,或在任何其他方法中用于淘选展示库。选择具有缓慢解离动力学(例如良好结合亲和力)的抗体可通过使用长时间洗涤和单价噬菌体展示来促进,如Bass等人,1990,Proteins,8:309-14以及WO 92/09690中所述,及通过使用抗原的低涂布密度来促进,如Marks等人,1992,Biotechnol.10:779-83中所述。

[0509] 抗SIRPα抗体可以如下获得:设计适于选择感兴趣的噬菌体克隆的抗原筛选程序,随后使用VH和/或VL序列(例如Fv序列)或来自VH和VL序列的多个CDR序列、由感兴趣的噬菌体克隆及Kabat等人(同上)所述的适合恒定区(例如Fc)序列构建全长抗SIRPα抗体克隆。

[0510] 在另一个实施方案中,利用Bowers等人,2011,Proc Natl Acad Sci USA.108:20455-60所述的方法(例如SHM-XHL™平台(AnaptysBio,San Diego,CA)产生抗SIRPα抗体。简言之,在此方法中,在哺乳动物细胞系(例如HEK293)中构建完整的人IgG库作为初始库。选择展示结合至目标肽或表位的免疫球蛋白的哺乳动物细胞(例如通过FACS分选),接着使活化诱导性胞苷脱氨酶(AID)触发的体细胞超突变在体外再现以扩增最初选择的抗体池的

多样性。在通过联合哺乳动物细胞表面展示与体外体细胞超突变进行若干轮亲和力成熟之后,产生高亲和力、高特异性的抗SIRPα抗体。可用于产生抗体库和/或抗体亲和力成熟的其他方法公开于例如美国专利号8,685,897和8,603,930中,以及美国公布号2014/0170705、2014/0094392、2012/0028301、2011/0183855和2009/0075378中,所述文献中的每个以引用的方式并入本文中。

[0511] 4.3.1.3抗体片段

[0512] 本公开提供了结合至SIRPα的抗体及抗体片段。在某些情形中,使用抗体片段优于整个抗体。较小的片段尺寸允许快速清除,且可以改善对细胞、组织或器官的接近。关于某些抗体片段的综述,参见Hudson等人,2003,Nature Med.9:129-34。

[0513] 已开发出用于产生抗体片段的各种技术。传统上,这些片段是经由完整抗体的蛋白水解消化而得到(参见例如Morimoto等人,1992,J.Biochem.Biophys.Methods 24:107-17;以及Brennan等人,1985,Science 229:81-83)。然而,这些片段现可由重组宿主细胞直接产生。Fab、Fv和ScFv抗体片段皆可表达于大肠杆菌或酵母细胞中并由其分泌,从而允许便捷地产生大量这些片段。抗体片段可从上文论述的抗体噬菌体库中分离。或者,Fab'-SH片段可从大肠杆菌中直接回收并以化学方式偶联以形成$F(ab')_2$片段(Carter等人,1992,Bio/Technology 10:163-67)。根据另一方法,可从重组宿主细胞培养物中直接分离出$F(ab')_2$片段。体内半衰期延长且包含救助受体结合表位残基的Fab和$F(ab')_2$片段描述于例如美国专利号5,869,046中。产生抗体片段的其他技术对于本领域技术人员来说是显而易见的。在某些实施方案中,抗体为单链Fv片段(scFv)(参见例如WO 93/16185;美国专利号5,571,894和5,587,458)。Fv和scFv具有缺乏恒定区的完整组合位点;因此,其可适用于在体内使用期间减少的非特异性结合。可以构建scFv融合蛋白,以产生效应蛋白在scFv的氨基或羧基末端的融合物(参见例如Borrebaeck编,同上)。抗体片段也可为"线性抗体",例如如上文所引用的参考文献中所述。此类线性抗体可为单特异性或多特异性抗体,诸如双特异性抗体。

[0514] 较小的抗体来源的结合结构为单独的可变结构域(V结构域),也称为单一可变结构域抗体(sdAb)。某些类型的生物体(骆驼科和软骨鱼)具有固定于Fc等效域结构上的高亲和力单一V样结构域作为其免疫系统的一部分。(Woolven等人,1999,Immunogenetics 50:98-101;以及Streltsov等人,2004,Proc Natl Acad Sci USA.101:12444-49)。V样结构域(骆驼科中称为VhH且鲨鱼中称为V-NAR)典型地展示长表面环,从而允许渗入靶抗原的空腔中。其还通过遮蔽疏水性表面斑点而使分离的VH结构域稳定。

[0515] 这些VhH和V-NAR结构域已用于对sdAb进行工程改造。已使用自噬菌体库进行的选择及产生稳定、高度结合VL和VH来源的结构域的其他方法设计人V结构域变体。

[0516] 本文所提供的抗体包括(但不限于)免疫球蛋白分子及免疫球蛋白分子的免疫活性部分,例如含有结合至SIRPα表位的抗原结合位点的分子。本文所提供的免疫球蛋白分子可属于免疫球蛋白分子的任何类别(例如IgG、IgE、IgM、IgD及IgA)或任何亚类(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)。

[0517] 抗体的变体和衍生物包括保持结合至SIRPα表位的能力的抗体功能片段。示例性功能片段包括Fab片段(例如含有抗原结合结构域且包含通过二硫键桥连的轻链和重链一部分的抗体片段);Fab'(例如含有包含Fab的单一抗原结合结构域及经由铰链区所连的重

链的另一部分的抗体片段);F(ab')$_2$(例如通过重链铰链区中的链间二硫键连接的两个Fab'分子;Fab'分子可以针对相同或不同表位);双特异性Fab(例如具有两个抗原结合结构域的Fab分子,其中的每个可针对不同表位);包含可变区的单链,也称为scFv(例如通过10-25个氨基酸的链连接在一起的抗体的单一轻链和重链的抗原结合可变决定区);二硫键连接的Fv,或dsFv(例如通过二硫键连接在一起的抗体的单一轻链和重链的抗原结合可变决定区);骆驼化VH(例如抗体的单一重链的抗原结合可变决定区,其中VH界面处的一些氨基酸为天然存在的骆驼抗体的重链中所见的氨基酸);双特异性scFv(例如具有两个抗原结合结构域的scFv或dsFv分子,其中的每个可针对不同表位);双链抗体(例如当第一scFv的VH结构域与第二scFv的VL结构域组装且第一scFv的VL结构域与第二scFv的VH结构域组装时形成的二聚scFv;双链抗体的两个抗原结合区可以针对相同或不同表位);以及三链抗体(例如以类似于双链抗体的方式形成的三聚scFv,但其中单一复合物中产生三个抗原结合结构域;所述三个抗原结合结构域可以针对相同或不同表位)。

[0518] 4.3.1.4人源化抗体

[0519] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体可为结合SIRPα(包括人和/或食蟹猴SIRPα)的人源化抗体。举例来说,本公开的人源化抗体可以包含一个或多个CDR,如表1-2中所示。使非人抗体发生人源化的各种方法是本领域中已知的。举例来说,人源化抗体中可以引入一个或多个来自非人来源的氨基酸残基。这些非人氨基酸残基通常称为“输入”残基,其典型地取自“输入”可变结构域。人源化可以遵循例如Jones等人,1986,Nature 321:522-25;Riechmann等人,1988,Nature 332:323-27;以及Verhoeyen等人,1988,Science 239:1534-36)的方法,通过用高变区序列取代人抗体的相应序列来进行。

[0520] 在一些情况下,通过CDR移植来构建人源化抗体,其中将亲本非人抗体(例如啮齿动物)的六个CDR的氨基酸序列移植到人抗体构架上。举例来说,Padlan等人测定CDR中仅约三分之一的残基实际上接触抗原,且将这些残基称为“特异性决定残基”或SDR(Padlan等人,1995,FASEB J.9:133-39)。在SDR移植技术中,仅将SDR残基移植到人抗体构架上(参见例如Kashmiri等人,2005,Methods 36:25-34)。

[0521] 选用于制备人源化抗体的人可变结构域(轻链与重链)对于减少抗原性来说可为重要的。举例来说,根据所谓的“最佳拟合”方法,针对已知人可变结构域序列的整个库筛选非人(例如啮齿动物)抗体的可变结构域序列。可以选择最接近啮齿动物的人序列作为人源化抗体的人构架(Sims等人,1993,J.Immunol.151:2296-308;及Chothia等人,1987,J.Mol.Biol.196:901-17)。另一方法是使用来源于轻链或重链的特定亚群的所有人抗体共有序列的特定构架。相同构架可以用于若干不同人源化抗体(Carter等人,1992,Proc.Natl.Acad.Sci.USA89:4285-89;及Presta等人,1993,J.Immunol.151:2623-32)。在一些情况下,构架来源于最丰裕的人亚类(V_L6亚群I(V_L6I)和V_H亚群III(V_HIII))的共有序列。在另一方法中,使用人生殖系基因作为构架区来源。

[0522] 在基于CDR比较的一个替代范例(称为超人源化)中,FR同源性无关。所述方法由比较非人序列与人生殖系功能基因谱系组成。然后选择编码与鼠类序列相同或紧密相关的典型结构的那些基因。接着,在与非人抗体共有典型结构的基因内,选择在CDR内具有最高同源性的基因作为FR供体。最后,将非人CDR移植到这些FR上(参见例如Tan等人,2002,J.Immunol.169:1119-25)。

[0523] 通常进一步需要抗体被人源化以保持其对抗原的亲和力及其他有利生物特性。为了实现此目标,根据一种方法,人源化抗体是通过一种使用亲代及人源化序列的三维模型分析亲代序列和各种概念性人源化产品的方法制备。三维免疫球蛋白模型通常可获得且为本领域技术人员所熟悉。可利用说明及显示所选候选免疫球蛋白序列的可能三维构形结构的电脑程序。这些电脑程序包括例如WAM(Whitelegg和Rees,2000,Protein Eng.13:819-24)、Modeller(Sali和Blundell,1993,J.Mol.Biol.234:779-815)及Swiss PDB Viewer(Guex和Peitsch,1997,Electrophoresis 18:2714-23)。这些检查显示可分析残基在候选免疫球蛋白序列的功能中的可能作用,例如分析影响候选免疫球蛋白结合其抗原的能力的残基。以此方式,可从接受序列和输入序列中选择FR残基并组合,以便实现所需抗体特征,诸如对靶抗原的亲和力增强。通常,高变区残基直接且最实质性地参与影响抗原结合。

[0524] 另一种用于抗体人源化的方法是基于抗体人源化的度量,称为人肽串含量(Human String Content,HSC)。此方法比较小鼠序列与人生殖系基因谱系并且依HSC对差异进行评分。然后通过最大化目标序列的HSC而非使用总体同一性量度来使目标序列发生人源化,以产生多种不同的人源化变体(Lazar等人,2007,Mol.Immunol.44:1986-98)。

[0525] 除上述方法之外,可使用经验方法产生并选择人源化抗体。这些方法包括基于使用富集技术或高通量筛选技术产生人源化变体的大型库及选择最佳克隆的那些方法。抗体变体可以从噬菌体、核糖体及酵母展示库中分离以及通过细菌菌落筛选来分离(参见例如Hoogenboom,2005,Nat.Biotechnol.23:1105-16;Dufner等人,2006,Trends Biotechnol.24:523-29;Feldhaus等人,2003,Nat.Biotechnol.21:163-70;以及Schlapschy等人,2004,Protein Eng.Des.Sel.17:847-60)。

[0526] 在FR库方法中,在FR中的特定位置引入残基变体的集合,随后筛选库以选择最佳支持所移植的CDR的FR。待取代的残基可以包括被鉴别为潜在促成CDR结构的“游标(vernier)”残基中的一些或全部(参见例如Foote和Winter,1992,J.Mol.Biol.224:487-99),或来自由Baca等人(1997,J.Biol.Chem.272:10678-84)所鉴别的一组更有限的目标残基。

[0527] 在FR改组中,将整个FR与非人CDR组合,而非产生所选残基变体的组合库(参见例如Dall'Acqua等人,2005,Methods 36:43-60)。可用两步法(首先使VL发生人源化,随后使VH发生人源化)筛选用于结合的库。或者,可使用一步FR改组方法。已展示此类方法比两步筛选更有效,因为所得抗体展现改善的生物化学和物理化学特性,包括增加的表达、提高的亲和力及热稳定性(参见例如Damschroder等人,2007,Mol.Immunol.44:3049-60)。

[0528] “人源化工程改造”方法是基于基本最小特异性决定子(MSD)的实验鉴别且基于非人片段依序置换至人FR库中及对结合的评估。其始于非人VH和VL链的CDR3区域并将非人抗体的其他区域逐渐置换至人FR中,包括VH与VL的CDR1和CDR2。此方法典型地造成表位保留及从具有不同的人V区段CDR的多个亚类中鉴别抗体。人源化工程改造允许分离与人生殖系基因抗体具有91-96%同源性的抗体(参见例如Alfenito,Cambridge Healthtech Institute's Third Annual PEGS,The Protein Engineering Summit,2007)。

[0529] “人工程改造”方法涉及通过使抗体的氨基酸序列产生特定变化以便产生修饰的抗体来改变非人抗体或抗体片段,诸如小鼠或嵌合抗体或抗体片段,所修饰的抗体在人中的免疫原性减小,然而仍保持原始非人抗体的所需结合特性。通常,此项技术涉及将非人

(例如小鼠)抗体的氨基酸残基依“低风险”、“中度风险”或“高风险”残基分类。分类是使用总体风险/奖励计算来执行,其针对取代将影响所产生抗体折迭的风险来评估产生特定取代的预测益处(例如针对人体中的免疫原性)。可以通过将来自非人抗体可变区的氨基酸序列与特定或共同人抗体序列的相应区域比对来选择在非人(例如小鼠)抗体序列的指定位置(例如低或中度风险)待取代的特定人氨基酸残基。根据比对,非人序列中低风险或中度风险位置处的氨基酸残基可取代人抗体序列中的相应残基。用于制备人工程改造的蛋白质的技术更详细地描述于Studnicka等人,1994,Protein Engineering 7:805-14;美国专利号5,766,886、5,770,196、5,821,123和5,869,619;以及PCT公布WO 93/11794中。

[0530] 4.3.1.5人抗体

[0531] 人抗SIRPα抗体可通过将选自人源噬菌体展示库的Fv克隆可变结构域序列与已知的人恒定结构域序列组合来构建。或者,本公开的人单克隆抗SIRPα抗体可通过杂交瘤方法制备。用于产生人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人异源骨髓瘤细胞系已描述于例如Kozbor,1984,J.Immunol.133:3001-05;Brodeur等人,Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications 51-63(1987);以及Boerner等人,1991,J.Immunol.147:86-95中。

[0532] 也可能产生转基因动物(例如小鼠),其在免疫接种后,能够在不产生内源性免疫球蛋白的情况下产生完整谱系的人抗体。表达人抗体谱系的转基因小鼠已用于产生针对多种潜在药物目标的高亲和力人序列单克隆抗体(参见例如Jakobovits,A.,1995,Curr.Opin.Biotechnol.6(5):561-66;Brüggemann和Taussing,1997,Curr.Opin.Biotechnol.8(4):455-58;美国专利号6,075,181和6,150,584号;以及Lonberg等人,2005,Nature Biotechnol.23:1117-25)。

[0533] 或者,可以经由人B淋巴细胞的永生化以产生针对靶抗原的抗体来制备人抗体(例如,这种B淋巴细胞可以从个体中回收或者可能已在体外免疫接种)(参见例如Cole等人,Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy(1985);Boerner等人,1991,J.Immunol.147(1):86-95;以及美国专利号5,750,373)。

[0534] 也可以使用基因改组而自非人(例如啮齿动物)抗体衍生人抗体,其中人抗体与初始非人抗体具有相似的亲和力及特异性。根据此方法(也称为“表位印记”或“引导选择”),用人V结构域基因的基因谱系置换通过如本文所述的噬菌体展示技术获得的非人抗体片段的重链或轻链可变区,从而产生非人链/人链scFv或Fab嵌合体的群体。抗原选择引起非人链/人链嵌合scFv或Fab分离,其中人链恢复了在初始噬菌体展示克隆的相应非人链移除后所毁坏的抗原结合位点(例如表位引导(印记)人链搭配物的选择)。当重复执行所述方法以置换残余非人链时,获得人抗体(参见例如PCT WO 93/06213;及Osbourn等人,2005,Methods36:61-68)。不同于通过CDR移植使非人抗体发生人源化的传统方式,此技术提供不具有非人来源的FR或CDR残基的完全人抗体。对针对细胞表面抗原的人源化小鼠抗体进行引导选择的实例包括存在于卵巢癌细胞上的叶酸结合蛋白(参见例如Figini等人,1998,Cancer Res.58:991-96)和高度表达于肝细胞癌上的CD147(参见例如Bao等人,2005,Cancer Biol.Ther.4:1374-80)。

[0535] 引导选择方法的潜在缺点为,改组一条抗体链的同时保持另一条恒定可能引起表位漂移。为了维持非人抗体所识别的表位,可以应用CDR保留(参见例如Klimka等人,2000,

Br.J.Cancer.83:252-60;及Beiboer等人,2000,J.Mol.Biol.296:833-49)。在此方法中,通常保留非人VH CDR3,因为此CDR可位于抗原结合位点的中心处且可能为抗体用于抗原识别的最重要区域。然而,在一些情况下,可保留非人抗体的VH CDR3和VL CDR3,以及VH CDR2、VL CDR2和VL CDR1。

[0536] 4.3.1.6双特异性抗体

[0537] 双特异性抗体为对至少两种不同抗原具有结合特异性的单克隆抗体。在某些实施方案中,双特异性抗体是人或人源化抗体。在某些实施方案中,结合特异性之一是针对SIRPα且另一个是针对任何其他抗原。在一些实施方案中,结合特异性之一是针对SIRPα,且另一个是针对表达SIRPα的细胞上所表达的另一种表面抗原。在某些实施方案中,双特异性抗体可结合至SIRPα的两个不同表位。双特异性抗体可制备为全长抗体或抗体片段(例如$F(ab')_2$双特异性抗体)。

[0538] 用于制备双特异性抗体的方法是本领域中已知的,诸如通过两个免疫球蛋白重链-轻链对的共表达,其中两个重链具有不同特异性(参见例如Milstein和Cuello,1983,Nature305:537-40)。关于产生双特异性抗体的其他细节,参见例如Bispecific Antibodies(Kontermann编,2011)。

[0539] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含如表1中所述的抗体的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3,及如表2中所述的抗体的VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-1的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-2的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-3的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-4的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-5的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-6的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-7的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-8的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-9的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-10的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-11的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-12的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-13的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含如表9中所述的抗体的VL结构域,和如

表10中所述的抗体的VH结构域。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-1的VL结构域和VH结构域。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-2的VL结构域和VH结构域。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-3的VL结构域和VH结构域。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-4的VL结构域和VH结构域。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-5的VL结构域和VH结构域。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-6的VL结构域和VH结构域。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-7的VL结构域和VH结构域。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-8的VL结构域和VH结构域。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-9的VL结构域和VH结构域。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-10的VL结构域和VH结构域。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-11的VL结构域和VH结构域。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-12的VL结构域和VH结构域。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-13的VL结构域和VH结构域。

[0540] 在某些实施方案中,双特异性抗体包含(i)本文所提供的抗SIRPα抗体,和(ii)西妥昔单抗。在另一个实施方案中,双特异性抗体包含(i)本文所提供的抗SIRPα抗体,和(ii)利妥昔单抗。

[0541] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(i)抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含如表1中所述的抗体的VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3和如表2中所述的抗体的VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;以及(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-1的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-2的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-3的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-4的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-5的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-6的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-7的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-8的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-9的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体

包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-10的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-11的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-12的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-13的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含如表9中所述的抗体的VL结构域和如表10中所述的抗体的VH结构域;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-1的VL结构域和VH结构域;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-2的VL结构域和VH结构域;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-3的VL结构域和VH结构域;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-4的VL结构域和VH结构域;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-5的VL结构域和VH结构域;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-6的VL结构域和VH结构域;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-7的VL结构域和VH结构域;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-8的VL结构域和VH结构域;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-9的VL结构域和VH结构域;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-10的VL结构域和VH结构域;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-11的VL结构域和VH结构域;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-12的VL结构域和VH结构域;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-13的VL结构域和VH结构域;和(ii)西妥昔单抗。

[0542] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(i)抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含如表1中所述的抗体的VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3和如表2中所述的抗体的VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)西妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-1的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-2的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-3的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-4的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-5的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH

CDR2及VH CDR3;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-6的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-7的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-8的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-9的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-10的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-11的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-12的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-13的VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含如表9中所述的抗体的VL结构域和如表10中所述的抗体的VH结构域;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-1的VL结构域和VH结构域;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-2的VL结构域和VH结构域;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-3的VL结构域和VH结构域;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-4的VL结构域和VH结构域;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-5的VL结构域和VH结构域;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-6的VL结构域和VH结构域;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-7的VL结构域和VH结构域;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-8的VL结构域和VH结构域;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-9的VL结构域和VH结构域;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-10的VL结构域和VH结构域;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-11的VL结构域和VH结构域;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-12的VL结构域和VH结构域;和(ii)利妥昔单抗。在一些实施方案中,双特异性抗体包含抗SIRPα抗体,该抗SIRPα抗体包含SIRPAB-13的VL结构域和VH结构域;和(ii)利妥昔单抗。

[0543] 4.3.1.7多价抗体

[0544] 多价抗体被表达抗体所结合的抗原的细胞内化(和/或分解代谢)的速度可快于二价抗体。本公开的抗体可为具有三个或更多个抗原结合位点的多价抗体(例如四价抗体)

(除IgM类别之外),其可易于通过编码抗体多肽链的核酸的重组表达产生。多价抗体可以包含二聚结构域及三个或更多个抗原结合位点。在某些实施方案中,二聚结构域包含Fc区或铰链区(或由Fc区或铰链区组成)。在此情境下,抗体将包含Fc区及Fc区氨基端的三个或更多个抗原结合位点。在某些实施方案中,多价抗体包含三个至约八个抗原结合位点(或由其组成)。在一个此类实施方案中,多价抗体包含四个抗原结合位点(或由四个抗原结合位点组成)。多价抗体包含至少一个多肽链(例如两个多肽链),其中多肽链包含两个或更多个可变结构域。举例来说,多肽链可以包含VD1-$(X1)_n$-VD2-$(X2)_n$-Fc,其中VD1为第一可变结构域,VD2为第二可变结构域,Fc为Fc区的一个多肽链,X1和X2表示氨基酸或多肽,且n为0或1。举例来说,多肽链可以包含:VH-CH1-柔性接头-VH-CH1-Fc区链;或VH-CH1-VH-CH1-Fc区链。本文中的多价抗体可以进一步包含至少两个(例如四个)轻链可变结构域多肽。本文中的多价抗体可以例如包含约两个至约八个轻链可变结构域多肽。本文所涵盖的轻链可变结构域多肽包含轻链可变结构域且任选进一步包含CL结构域。

[0545] 4.3.1.8Fc工程改造

[0546] 可能需要通过Fc工程改造来修饰本文所提供的抗SIRPα抗体。在某些实施方案中,对抗体Fc区的修饰使得抗体的效应功能降低或消除。在某些实施方案中,效应功能为ADCC、ADCP和/或CDC。在一些实施方案中,效应功能为ADCC。在其他实施方案中,效应功能为ADCP。在其他实施方案中,效应功能为CDC。在一个实施方案中,效应功能为ADCC和ADCP。在一个实施方案中,效应功能为ADCC和CDC。在一个实施方案中,效应功能为ADCP及CDC。在一个实施方案中,效应功能为ADCC、ADCP和CDC。此可以通过将一个或多个氨基酸取代引入抗体Fc区中来实现。举例来说,在人IgG1中,在位置233-236处用IgG2残基取代且在位置327、330和331处用IgG4残基取代显示大大降低ADCC和CDC(参见例如Armour等人,1999,Eur.J.Immunol.29(8):2613-24;以及Shields等人,2001,J.Biol.Chem.276(9):6591-604)。在本文中别处提供其他Fc变体。

[0547] 为延长抗体的血清半衰期,可以将救助受体结合表位并入抗体(尤其抗体片段)中,如例如美国专利号5,739,277中所述。术语“救助受体结合表位”是指IgG分子(例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)的Fc区的表位,其负责延长IgG分子的体内血清半衰期。

[0548] 4.3.1.9替代结合剂

[0549] 本公开涵盖非免疫球蛋白结合剂,其与本文公开的抗SIRPα抗体特异性结合至相同表位。在一些实施方案中,非免疫球蛋白结合剂被鉴别为竞争性结合测定中置换或被本公开的抗SIRPα抗体置换的试剂。这些替代结合剂可以包括例如本领域中已知的任何工程改造的蛋白质支架。此类支架可以包含一个或多个CDR,如表1-2所示。此类支架包括例如抗运载蛋白(anticalins),它是基于脂质运载蛋白支架,一种蛋白质结构,其特征为支撑形成配体结合位点的四个高变环的刚性β-桶。新型的结合特异性可以通过环区域中的靶向随机诱变与功能展示及引导选择的组合来工程改造(参见例如Skerra,2008,FEBS J.275:2677-83)。其他适合的支架可以包括例如连环蛋白(adnectins)或单功能抗体,其基于人纤连蛋白III的第十胞外结构域(参见例如Koide和Koide,2007,Methods Mol.Biol.352:95-109);亲和抗体,其基于葡萄球菌蛋白A的Z结构域(参见例如Nygren等人,2008,FEBS J.275:2668-76);DARPin,其基于锚蛋白重复蛋白(参见例如Stumpp等人,2008,Drug.Discov.Today 13:695-701);fynomer,其基于人Fyn蛋白激酶的SH3结构域(参见例如

Grabulovski等人,2007,J.Biol.Chem.282:3196-204);亲和素,其基于来自嗜酸热硫化叶菌的Sac7d(参见例如Krehenbrink等人,2008,J.Mol.Biol.383:1058-68);人泛素,其基于人y-B-晶状体蛋白(参见例如Ebersbach等人,2007,J.Mol.Biol.372:172-85);高亲和性多聚体,其基于膜受体蛋白的A结构域(参见例如Silverman等人,2005,Biotechnol.23:1556-61);富含半胱氨酸的打结素肽(参见例如Kolmar,2008,FEBS J.275:2684-90);及工程改造的Kunitz型抑制剂(参见例如Nixon和Wood,2006,Curr.Opin.Drug.Discov.Dev.9:261-68)。若要回顾,请参见例如Gebauer和Skerra,2009,Curr.Opin.Chem.Biol.13:245-55。

[0550] 4.3.2抗体变体

[0551] 在一些实施方案中,涵盖结合至SIRPα的抗体或本文所述抗体的氨基酸序列修饰。举例来说,可能需要改进抗体的结合亲和力和/或其他生物特性,包括(但不限于)特异性、热稳定性、表达量、效应功能、糖基化、降低的免疫原性或溶解性。因此,除本文所述的抗SIRPα抗体之外,预期可以制备抗SIRPα抗体变体。举例来说,抗SIRPα抗体变体可以通过在编码DNA中引入适当核苷酸变化和/或通过合成所需抗体或多肽来制备。本领域技术人员了解氨基酸变化可以改变抗SIRPα抗体的转译后过程,诸如改变糖基化位点的数目或位置或改变膜锚定特征。

[0552] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体被化学修饰,例如通过使任何类型的分子共价连接至抗体。抗体衍生物可以包括已被化学修饰的抗体,例如通过糖基化、乙酰化、聚乙二醇化、磷酸化、酰胺化、通过已知保护基团/封端基团衍生化、蛋白分解裂解、连接至细胞配体或其他蛋白质等而被化学修饰的抗体。多种化学修饰中任一个可通过已知技术进行,包括(但不限于)特异性化学裂解、乙酰化、甲酰化、衣霉素的代谢合成等。另外,抗体可以含有一个或多个非经典氨基酸。

[0553] 变异可为编码抗体或多肽的一个或多个密码子的取代、缺失或插入,相较于原生序列抗体或多肽,其引起氨基酸序列变化。氨基酸取代可为一个氨基酸被具有类似结构和/或化学特性的另一氨基酸置换的结果,诸如亮氨酸被丝氨酸置换,例如保守氨基酸置换。插入或缺失任选可在约1至5个氨基酸范围内。在某些实施方案中,相对于原始分子,取代、缺失或插入包括少于25个氨基酸取代、少于20个氨基酸取代、少于15个氨基酸取代、少于10个氨基酸取代、少于5个氨基酸取代、少于4个氨基酸取代、少于3个氨基酸取代或少于2个氨基酸取代。在一个特定实施方案中,取代为在一个或多个所预测的非必需氨基酸残基处产生的保守氨基酸取代。允许发生的变异可通过在序列中系统地产生氨基酸插入、缺失或取代且测试所得变体的全长或成熟原生序列所展现的活性来确定。

[0554] 氨基酸序列插入包括长度在一个残基至含有一百个或超过一百个残基的多肽范围内的氨基末端和/或羧基末端融合,以及单一个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的实例包括具有N末端甲硫胺酰基残基的抗体。抗体分子的其他插入变体包括抗体的N末端或C末端与延长抗体的血清半衰期的酶(例如对于抗体引导的酶前药疗法)或多肽的融合。

[0555] 抗体生物特性的实质性修改是通过选择维持以下的作用显著不同的取代来实现:(a)多肽主链在取代区域中的结构,例如呈片状或螺旋状构形;(b)分子在靶位点处的电荷或疏水性;或(c)侧链的体积。或者,可以产生保守(例如在具有类似特性和/或侧链的氨基酸基团内)取代,以便维持特性或使特性变化不显著。氨基酸可以根据其侧链特性的相似性

来分类(参见例如Lehninger,Biochemistry 73-75(第2版,1975)):(1)非极性:Ala(A)、Val(V)、Leu(L)、Ile(I)、Pro(P)、Phe(F)、Trp(W)、Met(M);(2)不带电,极性:Gly(G)、Ser(S)、Thr(T)、Cys(C)、Tyr(Y)、Asn(N)、Gln(Q);(3)酸性:Asp(D)、Glu(E);及(4)碱性:Lys(K)、Arg(R)、His(H)。

[0556] 或者,天然存在的残基可以基于共同的侧链特性来分类:(1)疏水性:正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile;(2)中性、亲水性:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;(3)酸性:Asp、Glu;(4)碱性:His、Lys、Arg;(5)影响链取向的残基:Gly、Pro;及(6)芳族:Trp、Tyr、Phe。

[0557] 非保守取代需要将这些类别中的一类的成员换成另一类。此类取代的残基也可引入保守性取代位点中或引入其余(非保守性)位点中。因此,在一个实施方案中,结合至SIRPα表位的抗体或其片段包含与本文所述的鼠类单克隆抗体的氨基酸序列至少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%同一的氨基酸序列。在一个实施方案中,结合至SIRPα表位的抗体或其片段包含与表1-4和9-10中所描绘的氨基酸序列至少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%同一的氨基酸序列。在又另一个实施方案中,结合至SIRPα表位的抗体或其片段包含与表2中所描绘的VH CDR氨基酸序列和/或表1中所描绘的VL CDR氨基酸序列至少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%同一的VH CDR和/或VL CDR氨基酸序列。可以使用本领域中已知的方法产生变异,诸如寡核苷酸介导的(定点)诱变、丙氨酸扫描和PCR诱变。可以对所克隆的DNA进行定点诱变(参见例如Carter,1986,Biochem J.237:1-7;及Zoller等人,1982,Nucl.Acids Res.10:6487-500)、卡匣诱变(参见例如Wells等人,1985,Gene 34:315-23)或其他已知技术,以产生抗SIRPα抗体变体DNA。

[0558] 不参与维持抗SIRPα抗体的适当构形的任何半胱氨酸残基也可用例如另一氨基酸(诸如丙氨酸或丝氨酸)取代,以改善分子的氧化稳定性并防止异常交联。反之,可在抗SIRPα抗体中添加半胱氨酸键以改善其稳定性(尤其在抗体为诸如Fv片段的抗体片段的情况下)。

[0559] 在一些实施方案中,本公开的抗SIRPα抗体分子为“脱免疫”抗体。“脱免疫”抗SIRPα抗体为来源于人源化或嵌合抗SIRPα抗体的抗体,其氨基酸序列具有一个或多个变异,从而使抗体免疫原性相较于对应的原始未脱免疫抗体降低。用于产生此类抗体突变体的程序之一涉及鉴别及移除抗体分子的T细胞表位。第一步,可以通过若干方法测定抗体分子的免疫原性,例如通过体外测定T细胞表位或电脑模拟预测此类表位,如本领域中所知。一旦已鉴别出T细胞表位功能的关键残基,便可产生突变以除去免疫原性并保持抗体活性。若要回顾,请参见例如Jones等人,2009,Methods in Molecular Biology 525:405-23。

[0560] 4.3.2.1体外亲和力成熟

[0561] 在一些实施方案中,可通过体外亲和力成熟来制备相较于亲本抗体具有改善特性(诸如亲和力、稳定性或表达量)的抗体变体。如同天然原型,体外亲和力成熟是基于突变和选择的原理。抗体库是以Fab、scFv或V结构域片段形式展示于生物体(例如噬菌体、细菌、酵母或哺乳动物细胞)表面上或与其编码mRNA或DNA结合(例如共价或非共价)。所展示抗体的

亲和力选择允许分离携带编码抗体的遗传信息的生物体或复合物。使用展示方法(诸如噬菌体展示)的两或三轮突变和选择通常产生亲和力在低纳摩尔浓度范围内的抗体片段。亲和力成熟抗体可以对靶抗原具有纳摩尔浓度或甚至皮摩尔浓度的亲和力。

[0562] 噬菌体展示为广泛用于展示及选择抗体的方法。抗体作为与细菌噬菌体外壳蛋白的融合物展示于Fd或M13噬菌体表面上。选择涉及暴露于抗原以允许噬菌体所展示的抗体结合其标靶,一种称为“淘选”的方法。回收结合至抗原的噬菌体并用于感染细菌,以产生噬菌体供另外多轮选择。若要回顾,请参见例如Hoogenboom,2002,Methods.Mol.Biol.178:1-37;以及Bradbury和Marks,2004,J.Immunol.Methods 290:29-49。

[0563] 在酵母展示系统(参见例如Boder等人,1997,Nat.Biotech.15:553-57;以及Chao等人,2006,Nat.Protocols 1:755-68)中,抗体可以作为单链可变融合物(scFv)(其中重链与轻链通过柔性接头连接)展示。scFv与酵母凝集素蛋白Aga2p的黏着亚单元融合,该酵母凝集素蛋白质经由与Aga1p的二硫键连接至酵母细胞壁。蛋白质经由Aga2p展示使该蛋白质突出而远离细胞表面,从而使与酵母细胞壁上的其他分子的潜在相互作用最小化。使用磁性分离和流式细胞术筛选库,以选择亲和力或稳定性改良的抗体。对感兴趣的可溶性抗原的结合是通过用生物素标记的抗原和第二试剂(诸如与荧光团结合的链霉亲和素)标记酵母来测定。抗体在表面上表达的变化可经由侧接scFv的血球凝集素或c-Myc表位标签的免疫荧光标记来测量。已显示表达与所展示蛋白质的稳定性相关,且因此可针对改善的稳定性以及亲和力选择抗体(参见例如Shusta等人,1999,J.Mol.Biol.292:949-56)。酵母展示的另一优点在于,所展示的蛋白质在真核酵母细胞的内质网中折迭,从而利用内质网分子伴侣和质量控制机构。一旦完全成熟,便可在展示于酵母表面上的同时方便地“滴定”抗体亲和力,从而消除表达和纯化各种克隆的需要。酵母表面展示的理论局限性为功能库尺寸潜在地比其他展示方法小;然而,最新方法是使用酵母细胞匹配系统产生大小经估算为10^{14}的组合多样性(参见例如美国专利公布2003/0186374;以及Blaise等人,2004,Gene 342:211-18)。

[0564] 在核糖体展示中,产生抗体-核糖体-mRNA(ARM)复合物以便在无细胞系统中选择。使编码特定抗体库的DNA库与缺乏终止密码子的间隔子序列进行基因融合。此间隔子序列当转译时,仍连接至肽基tRNA且占据核糖体隧道,且从而允许感兴趣的蛋白质自核糖体突出并折迭。mRNA、核糖体及蛋白质的所得复合物可以结合至表面所结合的配体,从而允许经由配体的亲和力捕获来同时分离抗体及编码其的mRNA。然后使核糖体结合的mRNA逆转录回cDNA,cDNA接着可以经历诱变并用于下一轮选择(参见例如Fukuda等人,2006,Nucleic Acids Res.34:e127)。在mRNA展示中,抗体与mRNA之间的共价键是使用嘌呤霉素作为衔接分子来建立(Wilson等人,2001,Proc.Natl.Acad.Sci.USA98:3750-55)。

[0565] 由于这些方法完全在体外执行,因此其提供优于其他选择技术的两个主要优势。首先,库多样性不受细菌细胞转化效率的限制,而仅受存在于试管中的核糖体及不同mRNA分子的数目限制。其次,在每轮选择(例如通过非校正聚合酶)之后,可易于引入随机突变,因为库在任何多样化步骤之后无需转化。

[0566] 在哺乳动物细胞展示系统(参见例如Bowers等人,2011,Proc Natl Acad Sci USA.108:20455-60)中,基于与预重组D(J)区域连接的生殖系序列V基因区段来构建IgG的完整人库。将重链和轻链的全长V区与人重链和轻链恒定区组装在一起并且转染至哺乳动

物细胞系(例如HEK293)中。扩增所转染的库且针对链霉亲和素(SA)偶联的磁性珠粒进行若干轮负向选择,随后针对SA偶联的包被有生物素标记的靶蛋白、肽片段或表位的磁性珠粒进行一轮阳性选择。扩增阳性选择的细胞,且接着通过数轮FACS分选,以分离出展示特异性结合至目标蛋白、肽片段或表位的抗体的单一细胞克隆。来自这些单一细胞克隆的重链与轻链对经由AID再转染以便进一步成熟。若干轮哺乳动物细胞展示,与AID触发的体细胞超突变偶联,产生高特异性、高亲和力抗体。

[0567] 也可以靶向方式或经由随机引入将多样性引入抗体库的CDR或整个V基因中。先前方法包括经由高水平或低水平诱变或靶向分离的体细胞超突变热点来依序靶向抗体的所有CDR(参见例如Ho等人,2005,J.Biol.Chem.280:607-17)或基于实验或结构原因而怀疑影响亲和力的残基。在一个特定实施方案中,通过AID触发的体细胞超突变,例如利用SHM-XEL™平台(AnaptysBio,San Diego,CA)进行体细胞超突变。可以利用大肠杆菌突变菌株、DNA聚合酶(参见例如Hawkins等人,1992,J.Mol.Biol.226:889-96)或RNA复制酶存在下的易错复制,在整个V基因中引入随机突变。也可通过DNA改组或类似技术置换天然多样化的区域来引入多样性(参见例如Lu等人,2003,J.Biol.Chem.278:43496-507;美国专利号5,565,332和6,989,250)。替代的技术靶向延伸至构架区残基的高变环(参见例如Bond等人,2005,J.Mol.Biol.348:699-709),在CDR中采用环缺失和插入或使用基于杂交的多样化(参见例如美国专利公布号2004/0005709)。在CDR中产生多样性的其他方法公开于例如美国专利号7,985,840中。可以用于产生抗体库和/或抗体亲和力成熟的其他方法公开于例如美国专利号8,685,897和8,603,930,以及美国公布号2014/0170705、2014/0094392、2012/0028301、2011/0183855和2009/0075378中,所述文献中的每个以引用的方式并入本文中。

[0568] 可通过本领域中已知的各种技术实现库的筛选。举例来说,SIRPα可以固定于固相支持体、柱、销针或纤维素/聚(偏二氟乙烯)膜/其他过滤器上,在附着于吸附板或用于细胞分选的宿主细胞上表达,或与生物素缀合以便于链霉亲和素涂布的珠粒捕获或用于淘选展示库的任何其他方法中。

[0569] 关于体外亲和力成熟方法的综述,参见例如Hoogenboom,2005,Nature Biotechnology23:1105-16;Quiroz和Sinclair,2010,Revista Ingeneria Biomedia 4:39-51;以及其中的参考文献。

[0570] 4.3.2.2抗SIRPα抗体的修饰

[0571] 抗SIRPα抗体的共价修饰包括于本公开的范围内。共价修饰包括使抗SIRPα抗体的靶向氨基酸残基与有机衍生剂反应,所述有机衍生剂能够与抗SIRPα抗体的所选侧链或N末端或C末端残基反应。其他修饰包括谷氨酰胺酰基和天冬酰胺酰基残基分别脱酰胺以形成相应的谷氨酰基和天冬氨酰基残基;脯氨酸和赖氨酸的羟基化;丝氨酰基或苏氨酰基残基的羟基的磷酸化;赖氨酸、精氨酸和组氨酸侧链的α-氨基甲基化(参见例如Creighton,Proteins:Structure and Molecular Properties 79-86(1983))、N末端胺的乙酰化及任何C末端羧基的酰胺化。

[0572] 本公开范围内所包括的抗SIRPα抗体的其他类型的共价修饰包括改变抗体或多肽的原生糖基化模式(参见例如Beck等人,2008,Curr.Pharm.Biotechnol.9:482-501;以及Walsh,2010,Drug Discov.Today 15:773-80),及以例如以下文献中所述的方式使抗体连接至多种非蛋白质聚合物之一,例如聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇或聚氧化烯:美国专利号4,

640,835、4,496,689、4,301,144、4,670,417、4,791,192;或4,179,337。

[0573] 本公开的抗SIRPα抗体也可被修饰以形成嵌合分子,其包含与另一种异源多肽或氨基酸序列(例如表位标签)(参见例如Terpe,2003,Appl.Microbiol.Biotechnol.60:523-33)或IgG分子的Fc区(参见例如Aruffo,Antibody Fusion Proteins 221-42(Chamow和Ashkenazi编,1999))融合的抗SIRPα抗体。

[0574] 本文还提供了融合蛋白,其包含结合至SIRPα抗原的本文所提供的抗体和异源多肽。在一些实施方案中,与抗体融合的异源多肽适用于使抗体靶向细胞表面表达SIRPα的细胞。

[0575] 本文还提供了结合至SIRPα抗原的抗体组。在特定实施方案中,所述抗体组对SIRPα抗原具有不同结合速率、不同解离速率、不同亲和力和/或对SIRPα抗原具有不同特异性。在一些实施方案中,所述抗体组包含约10、约25、约50、约75、约100、约125、约150、约175、约200、约250、约300、约350、约400、约450、约500、约550、约600、约650、约700、约750、约800、约850、约900、约950或约1000种或更多种抗体或由这些抗体组成。所述抗体组可以用于例如96孔或384孔板中,供诸如ELISA的测定用。

[0576] 4.3.3抗SIRPα抗体的制备

[0577] 抗SIRPα抗体可以通过培养被含有抗SIRPα抗体编码核酸的载体转化或转染的细胞来产生。编码本公开抗体的多肽组分的聚核苷酸序列可使用标准重组技术获得。所要聚核苷酸序列可从产抗体细胞(诸如杂交瘤细胞)中分离及测序。或者,可使用核苷酸合成仪或PCR技术合成聚核苷酸。编码多肽的序列一旦获得,便插入能够在宿主细胞中复制及表达异源聚核苷酸的重组载体中。本领域中可获得且已知的许多载体可用于本公开的目的。选择适当载体主要取决于插入载体中的核酸尺寸及用载体转化的特定宿主细胞。适用于表达本公开抗体的宿主细胞包括原核生物,诸如太古细菌和真细菌,包括革兰氏阴性(Gram-negative)或革兰氏阳性生物体;真核微生物,诸如丝状真菌或酵母;无脊椎动物细胞,诸如昆虫或植物细胞;及脊椎动物细胞,诸如哺乳动物宿主细胞系。宿主细胞用上述表达载体转化并在适当时调节的常规营养物培养基中培养以便诱导启动子、选择转化体或扩增编码所要序列的基因。宿主细胞产生的抗体是使用本领域中已知的标准蛋白质纯化方法纯化。

[0578] 用于抗体产生的方法(包括载体构建、表达及纯化)另外描述于Plückthun等人,Antibody Engineering:Producing antibodies in Escherichia coli:From PCR to fermentation 203-52(McCafferty等人编,1996);Kwong和Rader,E.coli Expression and Purification of Fab Antibody Fragments,于Current Protocols in Protein Science(2009);Tachibana和Takekoshi,Production of Antibody Fab Fragments in Escherischia coli,于Antibody Expression and Production(Al-Rubeai编,2011);以及Therapeutic Monoclonal Antibodies:From Bench to Clinic(An编,2009)中。

[0579] 当然,预期可以利用本领域中公知的替代方法制备抗SIRPα抗体。举例来说,适当氨基酸序列或其一部分可以利用固相技术,通过直接肽合成产生(参见例如Stewart等人,Solid-Phase Peptide Synthesis(1969);以及Merrifield,1963,J.Am.Chem.Soc.85:2149-54)。体外蛋白质合成可以使用人工技术或通过自动化技术进行。抗SIRPα抗体的各种部分可以用化学方式分别合成并使用化学或酶方法组合以产生所需抗SIRPα抗体。或者,抗体可以从被工程改造以表达抗体的转基因动物的细胞或体液(诸如牛乳)中纯化,如例如美

国专利号5,545,807和5,827,690中所公开。

[0580] 4.3.4免疫缀合物

[0581] 本公开还提供了缀合物,其包含通过合成接头共价缀合至一种或多种非抗体试剂的本公开任一种抗SIRPα抗体。

[0582] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体与例如可检测分子缀合或重组融合。

[0583] 此类检测可以例如通过使抗体与可检测物质偶合来完成,所述可检测物质包括(但不限于)各种酶,诸如(但不限于)辣根过氧化酶、碱性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶;辅基,诸如(但不限于)链霉亲和素/生物素或抗生物素蛋白/生物素;荧光物质,诸如(但不限于)伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、若丹明(rhodamine)、二氯三嗪基胺荧光素、丹磺酰氯或藻红素;发光物质,诸如(但不限于)鲁米诺(luminol);生物发光物质,诸如(但不限于)荧光素酶、荧光素或水母素;化学发光物质,诸如(但不限于)基于吖锭的化合物或HALOTAG;放射性物质,诸如(但不限于)碘(^{131}I、^{125}I、^{123}I和^{121}I)、碳(^{14}C)、硫(^{35}S)、氚(^{3}H)、铟(^{115}In、^{113}In、^{112}In和^{111}In)、鎝(^{99}Tc)、铊(^{201}Ti)、镓(^{68}Ga和^{67}Ga)、钯(^{103}Pd)、钼(^{99}Mo)、氙(^{133}Xe)、氟(^{18}F)、^{153}Sm、^{177}Lu、^{159}Gd、^{149}Pm、^{140}La、^{175}Yb、^{166}Ho、^{90}Y、^{47}Sc、^{186}Re、^{188}Re、^{142}Pr、^{105}Rh、^{97}Ru、^{68}Ge、^{57}Co、^{65}Zn、^{85}Sr、^{32}P、^{153}Gd、^{169}Yb、^{51}Cr、^{54}Mn、^{75}Se、^{113}Sn或^{117}Sn;各种正电子发射断层扫描使用的正电子发射金属;及非放射性顺磁性金属离子。

[0584] 本文还提供了与异源蛋白质或多肽(或其片段,例如约10、约20、约30、约40、约50、约60、约70、约80、约90或约100个氨基酸的多肽)重组融合或化学缀合(共价或非共价缀合)的抗体,以产生融合蛋白;以及其用途。具体来说,本文提供了融合蛋白,其包含本文所提供抗体的抗原结合片段(例如Fab片段、Fc片段、Fv片段、F(ab)$_2$片段、VH结构域、VH CDR、VL结构域或VL CDR)和异源蛋白质、多肽或肽。在一个实施方案中,与抗体融合的异源蛋白质、多肽或肽适用于将抗体靶向特定的细胞类型,诸如表达SIRPα的细胞。举例来说,结合至由特定细胞类型表达的细胞表面受体的抗体可与本文所提供的修饰的抗体融合或缀合。

[0585] 此外,本文所提供的抗体可与标记物或“标签”序列(诸如肽)融合,以促进纯化。在特定实施方案中,标记物或标签氨基酸序列为六组氨酸肽,诸如pQE载体中所提供的标签(参见例如QIAGEN,Inc.),以及商购获得的多种标签。举例来说,如Gentz等人,1989,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:821-24中所述,六组氨酸为融合蛋白的纯化提供方便。适用于纯化的其他肽标签包括(但不限于)血球凝集素(“HA”)标签,其对应于来源于流感血球凝集素蛋白质的表位(Wilson等人,1984,Cell 37:767-78);及“FLAG”标签。

[0586] 用于部分(包括多肽)与抗体的融合或缀合的方法是已知的(参见例如Arnon等人,Monoclonal Antibodies for Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy,于Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 243-56(Reisfeld等人编,1985);Hellstrom等人,Antibodies for Drug Delivery,于Controlled Drug Delivery 623-53(Robinson等人编,第2版,1987);Thorpe,Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy:A Review,于Monoclonal Antibodies:Biological and Clinical Applications 475-506(Pinchera等人编,1985);Analysis,Results,and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy,于Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy 303-16(Baldwin等人编,1985);Thorpe等人,1982,Immunol.Rev.62:119-58;美国专利号5,336,

603;5,622,929;5,359,046;5,349,053;5,447,851;5,723,125;5,783,181;5,908,626;5,844,095;和5,112,946;EP 307,434;EP 367,166;EP 394,827;PCT公布WO 91/06570、WO 96/04388、WO 96/22024、WO 97/34631和WO 99/04813;Ashkenazi等人,1991,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,88:10535-39;Traunecker等人,1988,Nature,331:84-86;Zheng等人,1995,J.Immunol.154:5590-600;以及Vil等人,1992,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:11337-41)。

[0587] 融合蛋白可经由例如基因改组、基序改组、外显子改组和/或密码子改组(统称为“DNA改组”)的技术产生。DNA改组可用于改变如本文所提供的抗SIRPα抗体的活性,包括例如具有较高亲和力和较低解离速率的抗体的活性(参见例如美国专利号5,605,793;5,811,238;5,830,721;5,834,252;和5,837,458;Patten等人,1997,Curr.Opinion Biotechnol.8:724-33;Harayama,1998,Trends Biotechnol.16(2):76-82;Hansson等人,1999,J.Mol.Biol.287:265-76;以及Lorenzo和Blasco,1998,Biotechniques 24(2):308-13)。抗体或所编码的抗体在重组之前可以通过进行易错PCR的随机诱变、随机核苷酸插入或其他方法来改变。编码本文所提供抗体的聚核苷酸可以与一种或多种异源分子的一种或多种组分、基序、区段、部件、结构域、片段等重组。

[0588] 本文所提供的抗体也可与二抗缀合以形成抗体杂缀合物,如例如美国专利号4,676,980中所述。

[0589] 结合至本文所提供的SIRPα的抗体还可连接至固相支持体,所述固相支持体特别适用于免疫测定或纯化靶抗原。此类固相支持体包括(但不限于)玻璃、纤维素、聚丙烯酰胺、耐纶、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。

[0590] 接头可为促进缀合剂在细胞中的释放的“可裂解接头”,但本文中还涵盖不可裂解接头。用于本公开的缀合物中的接头包括(但不限于)酸不稳定性接头(例如腙接头)、含有二硫化物的接头、肽酶敏感性接头(例如包含氨基酸(例如缬氨酸和/或瓜氨酸)的肽接头,诸如瓜氨酸-缬氨酸或苯丙氨酸-赖氨酸)、光不稳定性接头、二甲基接头(参见例如Chari等人,1992,Cancer Res.52:127-31;以及美国专利号5,208,020)、硫醚接头或为了规避多药转运体介导的抗药性的亲水性接头(参见例如Kovtun等人,2010,Cancer Res.70:2528-37)。

[0591] 抗体与试剂的缀合物可以使用多种双官能蛋白质偶合剂制备,双官能蛋白质偶合剂诸如BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC、磺基-SMPB及SVSB(琥珀酰亚胺基-(4-乙烯基砜)苯甲酸酯)。本公开进一步预期抗体与试剂的缀合物可以使用如本领域中所公开的任何适合方法制备(参见例如Bioconjugate Techniques(Hermanson编,第2版,2008))。

[0592] 抗体与试剂的常规缀合策略已基于涉及Lys残基的ε-氨基或Cys残基的硫醇基的随机缀合化学反应,从而产生异质缀合物。最近开发的技术允许与抗体的位点特异性缀合,从而产生均质负载并且避免缀合物亚群的抗原结合或药物动力学发生变化。这些技术包括“thiomab”工程,其包含重链和轻链位置上的半胱氨酸取代,从而提供反应性硫醇基并且不破坏免疫球蛋白折迭及组装或改变抗原结合(参见例如Junutula等人,2008,J.Immunol.Meth.332:41-52;以及Junutula等人,2008,Nature Biotechnol.26:925-32)。

在另一种方法中,通过将终止密码子UGA自终止再编码成硒半胱氨酸插入而以共转译方式将硒半胱氨酸插入抗体序列中,从而允许在其他天然氨基酸存在下在硒半胱氨酸的亲核硒醇基团处发生位点特异性共价缀合(参见例如Hofer等人,2008,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 105:12451-56;以及Hofer等人,2009,Biochemistry 48(50):12047-57)。

[0593] 4.4使用抗体和组合物的方法

[0594] 本文提供了增强巨噬细胞的吞噬作用的方法,其包括使巨噬细胞与有效量的本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段接触,借此相较于未处理巨噬细胞或用同型对照抗体处理的巨噬细胞的吞噬作用,增强巨噬细胞的吞噬作用。

[0595] 本文还提供了增加巨噬细胞群中的吞噬性巨噬细胞百分比的方法,其包括使巨噬细胞与有效量的本文所提供的抗体或其抗原结合片段接触,借此相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞,增加巨噬细胞群中的吞噬性巨噬细胞百分比。

[0596] 本文进一步提供了增强巨噬细胞群对癌细胞的吞噬作用的方法,其包括使癌细胞、巨噬细胞、或癌细胞和巨噬细胞两者与有效量的本文所提供的抗体或其抗原结合片段接触,借此相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞,增强巨噬细胞群对癌细胞的吞噬作用。

[0597] 如上文进一步论述,在本文所提供的不同方法的某些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞可以包括本领域技术人员已知的SIRPα单倍型中的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个或全部,例如Takenaka K等人,Nat Immunol.2007年12月;8(12):1313-23中所述的SIRPα多态性中的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个或全部。

[0598] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合(IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6)。

[0599] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括选自由以下组成的组的一种SIRPα多态性:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0600] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括选自由以下组成的组的两种或更多种SIRPα多态性:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5,及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0601] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2。在本文所提供的不同方法的一

些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0602] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0603] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0604] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0605] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,适用于本文所提供的方法的癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0606] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在本文所提供的不同方法的一些实施

方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0607] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0608] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0609] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0610] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0611] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0612] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPα

v3及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0613] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0614] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0615] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0616] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0617] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPα

v5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0618] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其片段特异性结合至人SIRPα(例如,选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组的SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合)且增强共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,癌细胞和/或巨噬细胞包括IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0619] 本文另外提供了增强受试者中对癌细胞的吞噬的方法,其包括施用有效量的本文所提供的抗体或其抗原结合片段,借此相较于未治疗的受试者或用同型对照抗体治疗的受试者,增强受试者中癌细胞的吞噬。

[0620] 本文提供了在受试者中增强吞噬作用消除癌细胞的方法,其包括施用有效量的本文所提供的抗体或其抗原结合片段。

[0621] 本文提供了靶向受试者中的癌细胞进行免疫耗竭的方法,其包括施用有效量的本文所提供的抗体或其抗原结合片段。

[0622] 本文还提供了治疗受试者癌症的方法,其包括施用有效量的本文所提供的抗体或其抗原结合片段。

[0623] 在本文所提供的不同方法的某些实施方案中,受试者具有本领域技术人员已知的SIRPα单倍型中的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个或全部,例如Takenaka K等人,Nat Immunol.2007年12月;8(12):1313-23所述的SIRPα多态性中的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个或全部。

[0624] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有SIRPα中的任一个或两个、三个、四个、五个或六个的任何组合,该SIRPα选自由SIRPαv1、v2、v3、v4、v5及v6单倍型组成的组(IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRP

αv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6)。

[0625] 在本文所提供的不同方法的某些实施方案中,受试者具有选自由以下组成的组的一种SIRPα多态性:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0626] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有选自由以下组成的组的两种或更多种SIRPα多态性:IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0627] 在本文所提供的不同方法的某些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPα。在其他实施方案中,在本文所提供的不同方法的某些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3。在本文所提供的不同方法的某些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在本文所提供的不同方法的其它实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0628] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0629] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0630] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结

构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0631] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0632] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0633] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0634] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0635] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0636] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0637] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:

153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0638] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0639] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0640] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0641] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0642] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ

ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0643] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0644] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,受试者具有IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6。

[0645] 如上文所论述,共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用或受试者中的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用可被测定为吞噬性巨噬细胞的百分比,且共培养的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用或受试者中的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用可被测定为吞噬作用的增加百分比或倍数或作为吞噬性巨噬细胞的百分比变化。因此,吞噬性巨噬细胞的百分比可以用作巨噬细胞的吞噬作用和/或巨噬细胞在体外或在受试者中对癌细胞的吞噬作用的度量。在本文所提供的不同方法的某些实施方案中,巨噬细胞群中的吞噬性巨噬细胞百分比增加至约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约99%。在一些实施方案中,所述群体为与癌细胞共培养的巨噬细胞群或受试者中的巨噬细胞群。

[0646] 在本文所提供的不同方法的其他实施方案中,巨噬细胞群中的吞噬性巨噬细胞百分比增加至至少10%、至少15%、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%。在一些实施方案中,所述群体为与癌细胞共培养的巨噬细

胞群或受试者中的巨噬细胞群。

[0647] 在本文所提供的不同方法的某些实施方案中,巨噬细胞的吞噬作用或巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用相较于未处理的巨噬细胞或用同型对照抗体处理的巨噬细胞增加了约10%、约20%、约30%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约100%、约125%、约150%、约175%、约200%、约250%、约300%、约400%、约500%、约600%、约700%、约800%、约900%或约1000%。在本文所提供的不同方法的其他实施方案中,巨噬细胞的吞噬作用或巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用相较于未处理的巨噬细胞或用同型对照抗体处理的巨噬细胞增加了至少10%、至少20%、至少30%、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%、至少100%、至少125%、至少150%、至少175%、至少200%、至少250%、至少300%、至少400%、至少500%、至少600%、至少700%、至少800%、至少900%或至少1000%。在一些实施方案中,所述群体为与癌细胞共培养的巨噬细胞群或受试者中的巨噬细胞群。

[0648] 本公开因此进一步提供:本文所提供的方法可以用于增强对癌细胞的吞噬作用,所述癌细胞来自结肠直肠癌、头颈部鳞状细胞癌、急性髓系白血病或DLBCL,其中所述癌细胞表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。本公开还提供:本文所提供的方法可以用于增强对来自NHL(诸如DLBCL、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤和套细胞淋巴瘤)的癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。本公开另外提供:本文所提供的方法可以用于增强对癌细胞的吞噬作用,所述癌细胞来自1级滤泡性淋巴瘤、2级滤泡性淋巴瘤、3a级滤泡性淋巴瘤、3b级滤泡性淋巴瘤、复发性滤泡性淋巴瘤(包括例如1级、2级、3a级和3b级)、难治性滤泡性淋巴瘤(包括例如1级、2级、3a级和3b级)、复发性DLBCL或难治性DLBCL,其中癌细胞具有表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对结肠直肠癌的癌细胞的吞噬作用。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对结肠直肠癌的癌细胞的吞噬作用,其中癌症表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。在一些实施方案中本文所提供的方法可以用于增强对头颈部鳞状细胞癌的癌细胞的吞噬作用。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对头颈部鳞状细胞癌的癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对急性髓系白血病的癌细胞的吞噬作用。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对急性髓系白血病的癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对DLBCL的癌细胞的吞噬作用。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对DLBCL的癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对滤泡性淋巴瘤的癌细胞的吞噬作用。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对滤泡性淋巴瘤的癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对边缘区淋巴瘤的癌细胞的吞噬作用。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对边缘区淋巴瘤的癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对套细胞淋巴瘤的癌细胞的吞噬作用。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对套细胞淋巴瘤

的癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对NHL的癌细胞的吞噬作用。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对NHL的癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对1级滤泡性淋巴瘤的癌细胞的吞噬作用。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对1级滤泡性淋巴瘤的癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对2级滤泡性淋巴瘤的癌细胞的吞噬作用。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对2级滤泡性淋巴瘤的癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对3a级滤泡性淋巴瘤的癌细胞的吞噬作用。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对3a级滤泡性淋巴瘤的癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对3b级滤泡性淋巴瘤的癌细胞的吞噬作用。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对3b级滤泡性淋巴瘤的癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对复发性滤泡性淋巴瘤(包括例如1级、2级、3a级和3b级)的癌细胞的吞噬作用。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对复发性滤泡性淋巴瘤(包括例如1级、2级、3a级和3b级)的癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强难治性滤泡性淋巴瘤(包括例如1级、2级、3a级和3b级)的癌细胞的吞噬作用。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对难治性滤泡性淋巴瘤(包括例如1级、2级、3a级和3b级)的癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对复发性DLBCL的癌细胞的吞噬作用。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对复发性DLBCL的癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对难治性DLBCL的癌细胞的吞噬作用。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以用于增强对难治性DLBCL的癌细胞的吞噬作用,其中癌细胞表达CD47、SIRPα、或CD47和SIRPα两者。

[0649] 在某些实施方案中,滤泡性淋巴瘤可以根据世界卫生组织(WHO)分类法(Nathwani BN等人,Follicular lymphoma World Health Organization Classification of Tumours.Pathology&Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon:IARC Press;162-167,Jaffe ES,Harris NL,Stein H,Vardiman JW(编)(2001))来分类。在一些实施方案中,WHO采用的三级系统(1至3级)是基于对10个赘生性滤泡中的中心母细胞的绝对数目进行的计数,其依0.159mm^{2}高倍显微镜下视野(h.p.f.)表示。1级滤泡性淋巴瘤具有0-5个中心母细胞/h.p.f.,2级滤泡性淋巴瘤具有6-15个中心母细胞/h.p.f.,且3级滤泡性淋巴瘤具有>15个中心母细胞/h.p.f..此组织学分级方法可以预测总生存期(OS)和无失败生存期(FFS)(参见例如Martin AR等人,Blood.85:3671-3678(1995))。另外,3级滤泡性淋巴瘤可以根据中心母细胞数目细分。在3a级滤泡性淋巴瘤中,存在>15个中心母细胞/h.p.f.,但中心细胞仍然存在,而3b级滤泡性淋巴瘤具有中心母细胞的实体薄层,而无中心细胞。

[0650] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,使用本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段作为单一疗法,例如作为方法中的单一且唯一治疗剂。在本文所提供的不同方法的其他实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段与第二治疗剂组合使用以便消除癌细胞。在某些实施方案中,第二治疗剂为西妥昔单抗或利妥昔单抗。在一个实施方案中,第二治疗剂为西妥昔单抗。在另一个实施方案中,第二治疗剂为利妥昔单抗。

[0651] 本文提供了增强受试者中癌细胞的吞噬的方法,其包括施用有效量的本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段和抗EGFR抗体,借此相较于未治疗的受试者或用同型对照抗体治疗的受试者,增强受试者中癌细胞的吞噬。

[0652] 本文另外提供了增强受试者中的吞噬作用消除癌细胞的方法,其包括施用有效量的本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段和抗EGFR抗体。

[0653] 本文进一步提供了靶向受试者中的癌细胞进行免疫耗竭的方法,其包括施用有效量的本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段和抗EGFR抗体。

[0654] 本文还提供了治疗受试者癌症的方法,其包括施用有效量的本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段和抗EGFR抗体。

[0655] 本文提供了增强巨噬细胞的吞噬作用的方法,其包括使巨噬细胞与有效量的本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段和抗EGFR抗体接触,借此相较于未处理的巨噬细胞或用同型对照抗体处理的巨噬细胞的吞噬作用,增强巨噬细胞的吞噬作用。

[0656] 本文还提供了增加巨噬细胞群中的吞噬性巨噬细胞百分比的方法,其包括使巨噬细胞与有效量的本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段和抗EGFR抗体接触,借此相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞,增加巨噬细胞群中的吞噬性巨噬细胞百分比。

[0657] 本文进一步提供了增强巨噬细胞群对癌细胞的吞噬作用的方法,其包括使癌细胞、巨噬细胞、或癌细胞和巨噬细胞两者与有效量的本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段和抗EGFR抗体接触,借此相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞,增强巨噬细胞群对癌细胞的吞噬作用。

[0658] 在一些实施方案中,抗EGFR抗体包括阻断EGFR与抗EGFR抗体的二聚化的抗EGFR抗体,所述抗EGFR抗体通过阻碍配体结合受体以防接近配体来竞争配体-受体结合。在一些实施方案中,抗EGFR抗体选自由以下组成的组:西妥昔单抗、帕尼单抗(panitumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、扎鲁姆单抗(zalutumumab)、莱西单抗(necitumumab)和马妥珠单抗(matuzumab),其皆为一般技术者公知的癌症疗法中所用或测试的抗EGFR抗体。可以用于本文所提供的方法中的其他治疗性抗EGFR抗体描述于Martinelli E等人,Clinical and Experimental Immunology,158:1-9;Russell JS等人,Chemother Res Pract.2012;2012:761518;Capdevila J等人,Cancer Treatment Reviews 2009;35(4):354-363中,所述文献皆以引用的方式整体并入本文中。

[0659] 在一些特定实施方案中,抗EGFR抗体为西妥昔单抗。在一些实施方案中,抗EGFR抗体为帕尼单抗。在一些实施方案中,抗EGFR抗体为尼妥珠单抗。在一些实施方案中,抗EGFR抗体为扎鲁姆单抗。在一些实施方案中,抗EGFR抗体为莱西单抗。在一些实施方案中,抗EGFR抗体为马妥珠单抗。

[0660] 本文提供了增强受试者中癌细胞的吞噬的方法,其包括施用有效量的本文所提供

的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段和抗CD20抗体,借此相较于未治疗的受试者或用同型对照抗体治疗的受试者,增强受试者中癌细胞的吞噬。

[0661] 本文另外提供了增强受试者中的吞噬作用消除癌细胞的方法,其包括施用有效量的本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段和抗CD20抗体。

[0662] 本文进一步提供了靶向受试者中的癌细胞进行免疫耗竭的方法,其包括施用有效量的本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段和抗CD20抗体。

[0663] 本文还提供了治疗受试者癌症的方法,其包括施用有效量的本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段和抗CD20抗体。

[0664] 本文提供了增强巨噬细胞的吞噬作用的方法,其包括使巨噬细胞与有效量的本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段和抗CD20抗体接触,借此相较于未处理的巨噬细胞或用同型对照抗体处理的巨噬细胞的吞噬作用,增强巨噬细胞的吞噬作用。

[0665] 本文还提供了增加巨噬细胞群中的吞噬性巨噬细胞百分比的方法,其包括使巨噬细胞与有效量的本文所提供的抗体或其抗原结合片段和抗CD20抗体接触,借此相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞,增加巨噬细胞群中的吞噬性巨噬细胞百分比。

[0666] 本文进一步提供了增强巨噬细胞群对癌细胞的吞噬作用的方法,其包括使癌细胞、巨噬细胞、或癌细胞和巨噬细胞两者与有效量的本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段和抗CD20抗体接触,借此相较于未处理的巨噬细胞或用对照同型抗体处理的巨噬细胞,增强巨噬细胞群对癌细胞的吞噬作用。

[0667] 在一些实施方案中,抗CD20抗体选自由以下组成的组:利妥昔单抗、奥克珠单抗(ocrelizumab)、欧比托珠单抗(obinutuzumab)、奥伐木单抗(ofatumumab)、托西莫单抗(tositumomab)、奥卡拉珠单抗(ocaratuzumab)、维托珠单抗(veltuzumab)和乌妥昔单抗(ublituximab)。可以用于本文所提供的方法中的其他治疗性抗CD20抗体描述于Alduaij W等人,Blood 117:2993-3001(2011);Du,FH等人,Auto Immun Highlights.2017年12月;8(1):12中,这两个文献以引用的方式整体并入本文中。

[0668] 在一些特定实施方案中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施方案中,抗CD20抗体为奥克珠单抗。在一些实施方案中,抗CD20抗体为欧比托珠单抗。在一些实施方案中,抗CD20抗体为奥伐木单抗。在一些实施方案中,抗CD20抗体为托西莫单抗。在一些实施方案中,抗CD20抗体为奥卡拉珠单抗。在一些实施方案中,抗CD20抗体为维托珠单抗。在一些实施方案中,抗CD20抗体为乌妥昔单抗。

[0669] 在本文所提供的不同方法的某些实施方案中,受试者为哺乳动物。在一些实施方案中,受试者为选自由以下组成的组的哺乳动物:豚鼠亚科(Caviinae)(豚鼠)、猪属(Sus)(猪)、食蟹猕猴(Macaca Fascicularis)(猴,例如食蟹猴(cynomolgus monkey))、类人猿(Hominoid apes)(长臂猿、红毛猩猩、大猩猩、黑猩猩,及人)、犬属(Canis)(狗)、大鼠属(Rattus)(大鼠)及小家鼠(Mus musculus)(小鼠)。在一个特定实施方案中,受试者为人。

[0670] 在本文所提供的不同方法的某些实施方案中,将有效量的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段(例如SIRPAB-11-K322A)施用于受试者。抗SIRPα抗体或其抗原结合片段的治疗或预防有效量为约0.005至约1,000mg/天、约0.01至约500mg/天、约0.01至约250mg/天、约0.01至约100mg/天、约0.1至约100mg/天、约0.5至约100mg/天、约1至约100mg/天、约0.01至

约50mg/天、约0.1至约50mg/天、约0.5至约50mg/天、约1至约50mg/天、约0.02至约25mg/天、或约0.05至约10mg/天。在一个实施方案中,建议日剂量是以一天一次的单一剂量给与,或整天以分次剂量给与。

[0671] 在某些实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段(例如SIRPAB-11-K322A)的有效量为约0.001至约100mg/kg/天、约0.01至约50mg/kg/天、约0.01至约25mg/kg/天、约0.01至约10mg/kg/天、约0.01至约9mg/kg/天、约0.01至约8mg/kg/天、约0.01至约7mg/kg/天、约0.01至约6mg/kg/天、约0.01至约5mg/kg/天、约0.01至约4mg/kg/天、约0.01至约3mg/kg/天、约0.01至约2mg/kg/天、约0.01至约1mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约0.3mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为100mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为95mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为90mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为85mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为80mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为75mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为70mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为65mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为60mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为55mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为50mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为45mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为40mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为35mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为30mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为25mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为20mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为15mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为10mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为5mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为3mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为1mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为0.5mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为0.3mg/kg/天。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体的量为0.1mg/kg/天。

[0672] 所施用的剂量也可以除mg/kg/天之外的单位表示。举例来说,肠胃外施用剂量可以mg/m^2/天表示。在受试者的身高或体重或两者给定的情况下,一般技术者易知如何将剂量由mg/kg/天换算为mg/m^2/天(参见www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm)。举例来说,针对65kg人的1mg/kg/天剂量约等于$38mg/m^2$/天。

[0673] 在某些实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段(例如SIRPAB-11-K322A)的施用量足以提供稳态下的抗体血浆浓度,该血浆浓度的范围为约0.001至约500μM、约0.002至约200μM、约0.005至约100μM、约0.01至约50μM、约1至约50μM、约0.02至约25μM、约0.05至约20μM、约0.1至约20μM、约0.5至约20μM、或约1至约20μM。

[0674] 在其他实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段(例如SIRPAB-11-K322A)的施用量足以提供稳态下的抗体血浆浓度,该血浆浓度范围为约5至约100nM、约5至约50nM、约10至约100nM、约10至约50nM、或约50至约100nM。

[0675] 如本文所用,术语“稳态血浆浓度”是在施用本文提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段一段时间之后所达到的浓度。达到稳态后,在抗体血浆浓度的时间依赖性曲线上存在较小的峰和谷。

[0676] 在某些实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段(例如SIRPAB-11-K322A)的施用量足以提供抗体的最大血浆浓度(峰值浓度),该浓度范围为约0.001至约500μM、约0.002

至约200μM、约0.005至约100μM、约0.01至约50μM、约1至约50μM、约0.02至约25μM、约0.05至约20μM、约0.1至约20μM、约0.5至约20μM、或约1至约20μM。

[0677] 在某些实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段(例如SIRPAB-11-K322A)的施用量足以提供抗体的最小血浆浓度(最低浓度),该浓度范围为约0.001至约500μM、约0.002至约200μM、约0.005至约100μM、约0.01至约50μM、约1至约50μM、约0.01至约25μM、约0.01至约20μM、约0.02至约20μM、约0.02至约20μM、或约0.01至约20μM。

[0678] 在某些实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段(例如SIRPAB-11-K322A)的施用量足以提供抗体的曲线下面积(AUC),该面积的范围为约100至约100,000ng*hr/mL、约1,000至约50,000ng*hr/mL、约5,000至约25,000ng*hr/mL、或约5,000至约10,000ng*hr/mL。

[0679] 本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段(例如SIRPAB-11-K322A)可以每日施用一次(QD),或分成多次日剂量,诸如每日两次(BID)、每日三次(TID)及每日四次(QID)。另外,施药可为连续的(即,连续日每日,或每天)、间歇性的,例如循环(即,包括停药休息数天、数周或数月)。如本文所用,术语"每日"意指本文所提供的抗SIRPα抗体每天施用一次或超过一次,例如在一段时间内。术语"连续"意指本文所提供的抗SIRPα抗体在至少10天至52周的不间断时段期间每日施用。如本文所用,术语"间歇性"或"间歇地"意指在规则或不规则时间间隔停止及起始。举例来说,本文所提供的抗SIRPα抗体的间歇性施用是施用每周一至六天,循环施用(例如连续两至八周每日施用,接着为停药休息期长达一周),或隔日施用。如本文所用,术语"循环"意指本文所提供的抗SIRPα抗体每日施用或连续施用,但存在休息期。

[0680] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体(例如SIRPAB-11-K322A)的施用频率在约每日一次剂量至约每月一次剂量的范围内。在某些实施方案中,施药为一天一次、一天两次、一天三次、一天四次、隔日一次、一周两次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次。在一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体一天施用一次。在另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体一天施用两次。在又另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体一天施用三次。在再另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体一天施用四次。

[0681] 在某些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体(例如SIRPAB-11-K322A)每天施用一次,历时一天至六个月、一周至三个月、一周至四周、一周至三周、或一周至两周。在某些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体每天施用一次,历时一周、两周、三周或四周。在一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体每天一次,历时一周。在另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体每天施用一次,历时两周。在又另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体每天施用一次,历时三周。在再另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体每天施用一次,历时四周。在某些实施方案中,每周施用剂量一次。

[0682] 在一些实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段(例如SIRPAB-11-K322A)的有效量为约0.001至约50mg/kg、约0.01至约50mg/kg、约0.01至约25mg/kg、约0.01至约10mg/kg、约0.01至约9mg/kg、约0.01至约8mg/kg、约0.01至约7mg/kg、约0.01至约6mg/kg、约0.01至约5mg/kg、约0.01至约4mg/kg、约0.01至约3mg/kg、约0.01至约2mg/kg、或约0.01至约1mg/kg。在某些实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段的有效量为约0.001、约0.003、约0.005、约0.01、约0.03、约0.05、约0.1、约0.3、约0.5、约1、约3、约5、约10、约30或约50mg/

kg。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段的有效量为0.001mg/kg。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段的有效量为0.01mg/kg。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段的有效量为0.1mg/kg。在另一个实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段的有效量为0.3mg/kg。在另一个实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段的有效量为0.5mg/kg。在又另一个实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段的有效量为1mg/kg。在再另一个实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段的有效量为3mg/kg。在一个实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段的有效量为5mg/kg。在另一个实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段的有效量为10mg/kg。在又另一个实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段的有效量为30mg/kg。在又另一个实施方案中,抗SIRPα抗体或其抗原结合片段的有效量为50mg/kg。在某些实施方案中,抗体每天施用一次。在某些实施方案中,抗体每周施用一次。在某些实施方案中,抗体每月施用一次。

[0683] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体或其抗原结合片段的有效量为每剂25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg、2000mg、2100mg、2200mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3400mg、3500mg、3600mg、3700mg、3800mg、3900mg或4000mg。在一些实施方案中,本段中所提供的有效量可与如本文所提供的任何给药频率(例如每天一次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次、或每个月一次)以任何组合或排列组合。在一些实施方案中,本段中所提供的有效量可与如本文所提供的任何给药频率(例如每天一次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次、或每个月一次)以任何组合或排列施用如本文所提供的任何持续时间,例如一周、两周、三周、四周、一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月、一年、一年半、两年、两年半或三年。

[0684] 在一些实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体(例如SIRPAB-11-K322A)的施用频率可为每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次。在一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体每周施用一次。在另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体每两周施用一次。在又另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体每三周施用一次。在再另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体每四周施用一次。

[0685] 在一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体(例如SIRPAB-11-K322A)以0.1mg/kg的剂量每周施用一次。在另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以0.3mg/kg的剂量每周施用一次。在又另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以0.5mg/kg的剂量每周施用一次。在再另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以1mg/kg的剂量每周施用一次。在一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以3mg/kg的剂量每周施用一次。在另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以5mg/kg的剂量每周施用一次。在又另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以10mg/kg的剂量每周施用一次。在再另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以30mg/kg的剂量每周施用一次。

[0686] 在一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体(例如SIRPAB-11-K322A)以0.1mg/

kg的剂量每两周施用一次。在另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以0.3mg/kg的剂量每两周施用一次。在又另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以0.5mg/kg的剂量每两周施用一次。在再另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以1mg/kg的剂量每两周施用一次。在一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以3mg/kg的剂量每两周施用一次。在另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以5mg/kg的剂量每两周施用一次。在又另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以10mg/kg的剂量每两周施用一次。在再另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以30mg/kg的剂量每两周施用一次。

[0687] 在一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体(例如SIRPAB-11-K322A)以0.1mg/kg的剂量每三周施用一次。在另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以0.3mg/kg的剂量每三周施用一次。在又另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以0.5mg/kg的剂量每三周施用一次。在再另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以1mg/kg的剂量每三周施用一次。在一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以3mg/kg的剂量每三周施用一次。在另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以5mg/kg的剂量每三周施用一次。在又另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以10mg/kg的剂量每三周施用一次。在再另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以30mg/kg的剂量每三周施用一次。

[0688] 在一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体(例如SIRPAB-11-K322A)以0.1mg/kg的剂量每四周施用一次。在另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以0.3mg/kg的剂量每四周施用一次。在又另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以0.5mg/kg的剂量每四周施用一次。在再另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以1mg/kg的剂量每四周施用一次。在一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以3mg/kg的剂量每四周施用一次。在另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以5mg/kg的剂量每四周施用一次。在又另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以10mg/kg的剂量每四周施用一次。在再另一个实施方案中,本文所提供的抗SIRPα抗体以30mg/kg的剂量每四周施用一次。

[0689] 取决于待治疗的疾病及受试者的状况,本文所提供的抗SIRPα抗体(例如SIRPAB-11-K322A)可通过肠胃外(例如肌肉内、腹膜内、静脉内、连续静脉内(CIV)、脑池内注射或输注、皮下注射或植入体)、吸入、鼻、阴道、直肠、舌下或体表(例如经皮或局部)施用途径施用。在一个实施方案中,施用途径为皮下。在另一个实施方案中,施用途径为静脉内。在又另一个实施方案中,施用途径为肌肉内。在再另一个实施方案中,施用途径为腹膜内。在一个实施方案中,施用途径为连续静脉内。在另一个实施方案中,施用途径为脑池内注射或输注。在又另一个实施方案中,施用途径为植入体。在再另一个实施方案中,施用途径为吸入。在一个实施方案中,施用途径为鼻。在另一个实施方案中,施用途径为直肠。在又另一个实施方案中,施用途径为舌下。在再另一个实施方案中,施用途径为经皮。本文所提供的任何抗SIRPα抗体可以单独或与药学上可接受的赋形剂、载剂、佐剂及媒介物一起被配制成适于各施用途径的适合剂量单位。

[0690] 在本文所提供的不同方法的一些实施方案中,所述方法进一步包含施用治疗有效量的第二活性剂或支持性照料疗法。第二活性剂可为大分子(例如蛋白质)或小分子(例如合成无机分子、有机金属分子或有机分子)。在一些实施方案中,第二活性剂为可以缓解与施用本文所提供的抗体有关的副作用的小分子。然而,如同一些大分子,当与本文所提供的抗体一起施用(例如之前、之后或同时)时,据信多者能够提供协同效应。小分子第二活性剂

的实例包括(但不限于)抗癌剂、消炎剂、免疫抑制剂和类固醇。在一个实施方案中,第二活性剂为抗EGFR抗体。在某一实施方案中,第二活性剂为西妥昔单抗。在一个实施方案中,第二活性剂为抗CD20抗体。在另一个实施方案中,第二活性剂为利妥昔单抗。

[0691] 4.5药物组合物

[0692] 一方面,本公开进一步提供了包含本文所提供的至少一种抗SIRPα抗体的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物包含1)抗SIRPα抗体,和2)药学上可接受的载剂。

[0693] 包含抗体的药物组合物是通过将具有所需纯度的抗体与任选的生理学上可接受的载剂、赋形剂或稳定剂混合来制备,以水溶液或冻干或其他干燥形式形式储存(参见例如Remington,Remington's Pharmaceutical Sciences(第18版,1980))。

[0694] 本公开的抗体可被配制成任何适合的形式以便递送到靶细胞/组织,例如配制成微胶囊或巨乳液形式(Remington,同上;Park等人,2005,Molecules 10:146-61;Malik等人,2007,Curr.Drug.Deliv.4:141-51)、持续释放制剂(Putney和Burke,1998,Nature Biotechnol.16:153-57)或脂质体(Maclean等人,1997,Int.J.Oncol.11:325-32;Kontermann,2006,Curr.Opin.Mol.Ther.8:39-45)。

[0695] 也可将本文所提供的抗体截留于例如通过凝聚技术或通过界面聚合所制备的微胶囊(例如分别为羟甲基纤维素或明胶微胶囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊))中、截留于胶状药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球体、微乳液、纳米粒子及纳米胶囊)中或截留于巨乳液中。此类技术公开于例如Remington(同上)中。

[0696] 各种组合物及递送系统是已知的且可用于结合至如本文所述的SIRPα的抗体,包括(但不限于)囊封于脂质体、微米粒子、微胶囊、能够表达抗体的重组细胞、受体介导的胞吞(参见例如Wu和Wu,1987,J.Biol.Chem.262:4429-32)、构建核酸作为逆转录病毒或其他载体的一部分等。在另一个实施方案中,组合物可以控制释放或持续释放系统形式提供。在一个实施方案中,可使用泵来实现控制释放或持续释放(参见例如Langer,同上;Sefton,1987,Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201-40;Buchwald等人,1980,Surgery 88:507-16;以及Saudek等人,1989,N.Engl.J.Med.321:569-74)。在另一实施方案中,聚合物材料可用于实现本发明的预防剂或治疗剂(例如如本文所述的结合至SIRPα的抗体)或组合物的控制释放或持续释放(参见例如Medical Applications of Controlled Release(Langer和Wise编,1974);Controlled Drug Bioavailability,Drug Product Design and Performance(Smolen和Ball编,1984);Ranger和Peppas,1983,J.Macromol.Sci.Rev.Macromol.Chem.23:61-126;Levy等人,1985,Science228:190-92;During等人,1989,Ann.Neurol.25:351-56;Howard等人,1989,J.Neurosurg.71:105-12;美国专利号5,679,377;5,916,597;5,912,015;5,989,463;和5,128,326;PCT公布号WO 99/15154和WO 99/20253)。持续释放型制剂中所用聚合物的实例包括(但不限于)聚(甲基丙烯酸2-羟基乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸)、聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙交酯(PLG)、聚酸酐、聚(N-乙烯吡咯烷酮)、聚(乙烯醇)、聚丙烯酰胺、聚(乙二醇)、聚乳酸交酯(PLA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)及聚原酸酯。在一个实施方案中,持续释放型制剂中所用的聚合物呈惰性,不含可浸出杂质,储存稳定,无菌且可生物降解。

[0697] 在又另一个实施方案中,可以将控制或持续释放系统置放于特定靶组织附近,例如鼻腔通道或肺,因此仅需要全身剂量的一部分(参见例如Goodson,Medical

Applications of Controlled Release第2卷,115-38(1984))。控制释放系统论述于例如Langer,1990,Science249:1527-33中。本领域技术人员已知的任何技术可以用于产生持续释放型制剂,其包含如本文所述的一种或多种结合至SIRPα的抗体(参见例如美国专利号4,526,938、PCT公布号WO 91/05548和WO 96/20698;Ning等人,1996,Radiotherapy&Oncology 39:179-89;Song等人,1995,PDA J.of Pharma.Sci.&Tech.50:372-97;Cleek等人,1997,Pro.Int'l.Symp.Control.Rel.Bioact.Mater.24:853-54;以及Lam等人,1997,Proc.Int'l.Symp.Control Rel.Bioact.Mater.24:759-60)。

[0698] 4.6试剂盒

[0699] 本文还提供了试剂盒,其包含封装于适合的封装材料中的本文所提供的抗体(例如抗SIRPα抗体)或其组合物(例如药物组合物)。试剂盒任选地包括标记或药品说明书,包括各组分的说明或其中组分的体外、体内或离体使用说明书。

[0700] 术语"封装材料"是指容纳试剂盒的各组分的物理结构。封装材料可以维持组分无菌,且可以由常用于此类目的的材料(例如纸、波纹状纤维、玻璃、塑胶、箔、安瓿、小瓶、管等)制成。

[0701] 本文所提供的试剂盒可以包括标记或插页。标记或插页包括"印刷物",例如纸或纸板,其为单独的或附着于组分、试剂盒或封装材料(例如盒)或附接至例如含有试剂盒组分的安瓿、管或小瓶。标记或插页可另外包括电脑可读媒体,诸如磁盘(例如硬盘、卡、内存磁盘);光盘,诸如CD-ROM/RAM或DVD-ROM/RAM、DVD、MP3、磁带;或电子存储媒体,诸如RAM和ROM,或它们的混合体,诸如磁/光学储存媒体、FLASH媒体或内存型卡。标记或插页可以包括标识制造商信息、批号、制造商位置和日期的信息。

[0702] 本文所提供的试剂盒可以另外包括其他组分。试剂盒的各组分可封闭于个别容器内,且所有各种容器可位于单一封装内。也可针对冷储存来设计试剂盒。试剂盒可以进一步被设计成含有本文所提供的抗体,或含有包含编码本文所提供的抗体的核酸的细胞。试剂盒中的细胞可保持在适当的储存条件下,直到准备使用。

[0703] 除非另外定义,本文所用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域中具普通知识者通常所理解相同的含义。尽管与本文所述类似或等效的方法和材料可用于本发明的实施或测试,但本文描述适合的方法和材料。

[0704] 本文中引述的所有申请、公布、专利及其他参考文献、基因库引用和ATCC引用均以引用的方式整体并入。在有抵触的情况下,将以说明书(包括定义)为准。

[0705] 如本文所用,除非上下文另外明确指出,单数形式"一"和"所述"包括多个提及物。因此,举例来说,提及"肽序列"包括多个此类序列等。

[0706] 如本文所用,通篇本文中的数值通常以范围格式展示。范围格式的使用仅为了方便和简洁起见且不应理解为对本发明的范围的不灵活限制,除非上下文另外明确指出。因此,范围的使用明确地包括所有可能的子范围、该范围内的所有个别数值、及此类范围内的所有数值或数值范围(包括整数)、及范围内的分数值或整数,除非上下文另外明确指出。不论范围的广度,此构造皆适用并适用于此专利文献通篇的所有上下文中。因此,举例来说,提及范围90-100%包括91-99%、92-98%、93-95%、91-98%、91-97%、91-96%、91-95%、91-94%、91-93%等。提及范围90-100%也包括91%、92%、93%、94%、95%、95%、97%等,以及91.1%、91.2%、91.3%、91.4%、91.5%等,92.1%、92.2%、92.3%、92.4%、92.5%

等,诸如此类。

[0707] 另外,提及范围1-3、3-5、5-10、10-20、20-30、30-40、40-50、50-60、60-70、70-80、80-90、90-100、100-110、110-120、120-130、130-140、140-150、150-160、160-170、170-180、180-190、190-200、200-225、225-250包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20等。在另一实例中,提及范围25-250、250-500、500-1,000、1,000-2,500、2,500-5,000、5,000-25,000、25,000-50,000包括此类值内的任何数值或范围或涵盖此类值的任何数值或范围,例如25、26、27、28、29…250、251、252、253、254…500、501、502、503、504…等。

[0708] 同样如本文所用,通篇本文中公开一系列范围。一系列范围的使用包括上限与下限范围的组合以提供另一范围。不论范围的广度,此构造皆适用且适用于此专利文献通篇的所有上下文中。因此,举例来说,提及一系列范围(诸如5-10、10-20、20-30、30-40、40-50、50-75、75-100、100-150)包括诸如5-20、5-30、5-40、5-50、5-75、5-100、5-150及10-30、10-40、10-50、10-75、10-100、10-150及20-40、20-50、20-75、20-100、20-150的范围,诸如此类。

[0709] 为了简洁起见,本文中使用某些缩写。一个实例为表示氨基酸残基的单字母缩写。氨基酸及其对应的三字母和单字母缩写如下:

[0710]	丙氨酸	Ala	(A)
[0711]	精氨酸	Arg	(R)
[0712]	天冬酰胺	Asn	(N)
[0713]	天冬氨酸	Asp	(D)
[0714]	半胱氨酸	Cys	(C)
[0715]	谷氨酸	Glu	(E)
[0716]	谷酰氨酸	Gln	(Q)
[0717]	甘氨酸	Gly	(G)
[0718]	组氨酸	His	(H)
[0719]	异亮氨酸	Ile	(I)
[0720]	亮氨酸	Leu	(L)
[0721]	赖氨酸	Lys	(K)
[0722]	甲硫氨酸	Met	(M)
[0723]	苯丙氨酸	Phe	(F)
[0724]	脯氨酸	Pro	(P)
[0725]	丝氨酸	Ser	(S)
[0726]	苏氨酸	Thr	(T)
[0727]	色氨酸	Trp	(W)
[0728]	酪氨酸	Tyr	(Y)
[0729]	缬氨酸	Val	(V)

[0730] 本公开的方面和许多实施方案在本文中通常使用肯定的语言来描述。本公开的方面还具体地包括其中特定主题完整或部分地被排除的实施方案,诸如物质或材料、方法步骤和条件、方案、程序、测定或分析。因此,即使本文中未依本公开不包括的内容来大体表述本公开,但本文公开了未明确包括于各种实施方案或本公开中的方面。

[0731] 已描述多个实施方案。然而,应了解各种修改可以在不偏离本发明的精神和范围

的情况下进行。因此,以下实施例旨在说明而非限制如权利要求书中所述的范围。

[0732] 5.实施例

[0733] 本章节(即,章节5)中的实施例是为了说明而非为了限制而提供。

[0734] 5.1实施例1:产生抗SIRPα抗体

[0735] 5.1.1产生抗SIRPα抗体

[0736] 利用酵母展示平台(图1)对针对SIRPα的完整人免疫球蛋白G(IgG)抗体进行筛选及发现。将重组人SIRPα胞外结构域(ECD)用作诱饵以便从八个库(酵母细胞上所表达的完整人IgG抗体总计约1010种)分离出结合子。进一步针对九个轻链(LC)库改组得自选择输出的重链(HC)以获得额外多样性。连续几轮选择性分选产生超过1300种幼稚分离株用于测序并进一步鉴别分类降至564种用于产生、结合及CD47阻断分析。测试所鉴别的七种幼稚IgG结合子的亲和力成熟;使针对各谱系的重点互补决定区重链(CDRH)1和CDRH2库(各>10^8)与相应轻链配对并筛选出高亲和性的人和食蟹猴SIRPα结合子。对来自6个亲本谱系的大于350个“后代”测序并产生以便针对SIRPα结合、多态性覆盖及交叉反应概况进行表征。递送跨六个谱系的前24个克隆以供内部表征,包括细胞结合、通过表面等离子体共振(SPR)测定亲和力、配体阻断及体外功能测定。(关于所述方法的概述,参见图1)

[0737] 将EpiVax免疫原性分析与多特异性试剂(PSR)显影性评分矩阵(如Xu Y等人,ProteinEng Des Sel.2013 Oct;26(10):663-70中所述,该文献以引用的方式整体并入本文中)相结合,鉴别SIRPAB-11为示例性抗SIRPα克隆,其具有针对SIRPα和SIRPγ的强亲和力、细胞活性及有利的食蟹猴交叉反应概况(下文进一步描述)。选择此克隆用于进一步的Fc变体工程改造以评估Fc效应功能需求及额外的体外和体内测试。

[0738] 5.1.2产生具有高SIRPα单倍型覆盖率的抗SIRPα抗体

[0739] SIRPαIgV结构域(尤其跨CD47结合界面的残基)的多态性分析已鉴别出覆盖人群体的CD47结合界面中>95%多态性的若干单倍型(Takenaka K等人,Nat Immunol.2007年12月;8(12):1313-23)。作为筛选活动的一部分,使用最普遍的单倍型(SIRPαV1:DLN,图2)进行第一轮筛选,随后针对前两种多态性进行亲和力成熟(SIRPαV1:DLN和SIRPαV2:ESE,图2)。作为体外评估的一部分,跨前六种单倍型执行各抗体的结合K_D(图2),所述单倍型包括IgV结构域包含SEQ ID NO:149的SIRPαv1、IgV结构域包含SEQ ID NO:150的SIRPαv2、IgV结构域包含SEQ ID NO:151的SIRPαv3、IgV结构域包含SEQ ID NO:152的SIRPαv4、IgV结构域包含SEQ ID NO:153的SIRPαv5及IgV结构域包含SEQ ID NO:154的SIRPαv6(进一步参见下文的亲和力测量)。因此,SIRPAB-11在人的CD47结合界面中具有跨越>95%的SIRPα多态性的泛结合覆盖率概况。

[0740] 5.1.3产生抗SIRPα抗体变体

[0741] 在随后的抗体研究中,产生抗SIRPα抗体VH/VL对。为了产生抗SIRPα抗体,使VL与WT人κ恒定区融合,使VH与人IgG1 Fc区融合。产生SIRPAB-11IgG1抗体(SIRPAB-11-IgG1或SIRPAB-11)及Fc修饰的变体,诸如IgG4PE抗体(SIRPAB-11-4PE)。设计出Fc介导性效应功能已显著降低的SIRPAB-11-4PE。CH区γ4含有两个非标准氨基酸取代S228P和L235E(EU编号系统,Kabat和Wu,J Immunol.1991年9月1日;147(5):1709-19;Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest(第5版,1991))。丝氨酸228(IgG4铰链中的共同氨基酸类型)变换为脯氨酸(IgG4中不常观测到的氨基酸类型,及IgG1中的高度保守氨基酸)。

此变化使得IgG4亚类抗体产生时通常观测到的“半抗体”水平显著减少。亮氨酸235(参与重链与Fcγ受体发生相互作用的关键氨基酸之一)变换为谷氨酸。L235E取代使得γ4链与FcγR的相互作用显著减小,从而消除ADCC且Fc受体介导表达SIRPα的正常细胞消除。另外,γ4重链对补体结合的固有缺乏使得SIRPAB-11-4PE分子缺乏CDC功能。

[0742] 产生两种其他变体以最小化对C1q的结合亲和力,使得CDC减小。为了产生SIRPAB-11-K322A,在SIRPAB-11-IgG1中用丙氨酸取代赖氨酸322。K322A取代据报道可抑制C1q结合利妥昔单抗(与人IgG1 Fc的嵌合抗体)(Idusogie等人,2000,J.Immunol.164(8):4178-84)。通过将SIRPAB-11-IgG1的Fc主链变换为具有S228P取代的IgG4的Fc主链来产生SIRPAB-11-4P。S228P取代使得IgG4亚类抗体产生时常常观测到的半抗体水平显著降低。IgG4抗体据报道具有减弱的ADCC和CDC功能(Overdijk等人,2012,J.Immunol.189(7):3430-38)。通过将SIRPAB-11-IgG1的Fc主链变换为具有S228P和L235E取代的IgG4的Fc主链来产生SIRPAB-11-4PE。所有变化均在CH区中产生,而可变区不变。SIRPAB-11-IgG1的轻链和重链氨基酸序列分别称为LC_SIRPAB-11-IgG1和HC_SIRPAB-11-IgG1。两种重链变体包括HC_SIRPAB-11-IgG1-K322A和HC_SIRPAB-11-IgG4PE。将轻链LC_SIRPAB-11-IgG1与三个个别重链配对以分别产生SIRPAB-11-IgG1(SEQ ID NO:142)、SIRPAB-11-K322A(SEQ ID NO:119)及SIRPAB-11-4PE(SEQ ID NO:120)。类似地产生其他抗体和变体,诸如SIRPAB-11-4P(SEQ ID NO:112)、SIRPAB-11-AAS(SEQ ID NO:98)、SIRPAB-12(SEQ ID NO:204)的重链及SIRPAB-12的相应变体。

[0743] 通过标准诱变方法(例如定点诱变)或通过使VH与变异型人IgG Fc融合来产生SIRPAB-11的所有变体。举例来说,SIRPAB-11-K322A的重链还通过使VH与位置322处的赖氨酸被丙氨酸氨基酸取代的人IgG1 Fc(具有K322A突变的SEQ ID NO:119,EU编号系统;Kabat等人,J Immunol.1991年9月1日;147(5):1709-19)融合来产生。

[0744] 5.1.4产生抗小鼠SIRPα抗体

[0745] 使用重组人SIRPα作为抗原的上述活动中所产生的抗SIRPα抗体不结合至啮齿动物(例如小鼠)SIRPα(图3)。因此,进行了次发现活动以鉴别出针对WT C57/BL6或NOD-SCID SIRPα的抗体。初始几轮小鼠SIRPα选择鉴别出展现NOD-SCID SIRPα结合的两种抗体(SIRPAB-5和SIRPAB-17)(图3)。SIRPAB-17的额外亲和力成熟产生六个后代结合子,其具有显著改善的WT和NOD-SCID SIRPα结合亲和力。进一步评估三种示例性克隆SIRPAB-19、SIRPAB-20和SIRPAB-21的结合亲和力及CD47阻断活性(参见下文)。将各者与mIgG2a Fc融合以用于体外和体内功效研究。

[0746] 5.2实施例2:抗SIRPα抗体的表征

[0747] 5.2.1抗人SIRPα抗体的结合特性的表征

[0748] 使用SIRPAB-11-4PE(被设计成具有减弱的FcγR效应功能的IgG4PE Fc变体),对结合至人或食蟹猴SIRPα细胞的抗体进行初始表征。通过稳定转染或瞬时转染获得过度表达人或食蟹猴SIRPα的CHO细胞。将连续稀释的抗体添加到细胞中,随后洗涤且另外与二级抗人IgG-AF647检测抗体一起培育。通过流式细胞术测定平均荧光强度(MFI)来分析抗体结合水平。SIRPAB-11-K322A以2.06nM的EC_{50}结合至人SIRPα-CHO细胞且以1.9nM的EC_{50}结合至食蟹猴SIRPα-CHO,且不结合至大鼠或小鼠SIRPα-CHO(图4A-4D)。

[0749] 在其他测定中,利用捕获方法,在Biacore T200上分析纯化的SIRPAB-11-K322A抗

体对SIRPαv1-DLN(例如SIRPα1)、SIRPβ和SIRPγ抗原的结合。为了进行结合测定,制备具有序列SEQ ID NO:101的SIRPαv1-DLN(例如SIRPα1)、具有序列MPVPASWPHLPSPFLLMTLLLGRLTGVAGEDELQVIQPEKSVSVAAGESATLCCAMTSLIPVGPIMWFRGAGAGRELIYNQKEGHFPRVTTVSELTKRNNLDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAVRATPEHTVSFTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPAGDSVSYSIHSTARVVLTRGDVHSQVICEMAHITLQGDPLRGTANLSEAIRVPPTLEVTQQPMRAENQANVTCQVSNFYPRGLQLTWLENGNVSRTETASTLIENKDGTYNWMSWLLVNTCAHRDDVVLTCQVEHDGQQAVSKSYALEISAHQKEHGSDITHEPALAPTAPL(SEQ ID NO:108)的SIRPβ和具有序列MPVPASWPHPPGPFLLLTLLLGLTEVAGEEELQMIQPEKLLLVTVGKTATLHCTVTSLLPVGPVLWFRGVGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRISSITPADVGTYYCVKFRKGSPENVEFKSGPGTEMALGAKPSAPVVLGPAARTTPEHTVSFTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPTGQSVAYSIRSTARVVLDPWDVRSQVICEVAHVTLQGDPLRGTANLSEAIRVPPTLEVTQQPMRVGNQVNVTCQVRKFYPQSLQLTWSENGNVCQRETASTLTENKDGTYNWTSWFLVNISDQRDDVVLTCQVKHDGQLAVSKRLALEVTVHQKDQSSDATP(SEQ ID:114)的SIRPγ的胞外结构域。

[0750] 利用得自GE Healthcare的蛋白A芯片(目录号29127556)捕获抗体,将纯化的SIRPAB-11-K322A抗体捕获于通道2上,并使用20nM至0.16nM的五倍稀释系列使SIRP抗原在通道1和2上流动以测定结合动力学。使用10mM甘氨酸pH 1.5使芯片表面在各抗原浓度之间再生。SIRPAB-11-K322A抗体及SIRPα、SIRPβ和SIRPγ的k_a、k_d和K_D计算值的实例示于下表15中。

[0751] 表15:SIRPAB-11-K322A与SIRPα、SIRPβ和SIRPγ中的每个之间的结合参数的Biacore测量

[0752]

	SIRPAB-11-K322A与SIRPα的结合	SIRPAB-11-K322A与SIRPβ的结合	SIRPAB-11-K322A与SIRPγ的结合
k_a(结合速率常数)	7.75×10^{6} (1/Ms)	5.06×10^{4} (1/Ms)	1.71×10^{7} (1/Ms)
k_d(解离速率常数)	1.18×10^{-4} (1/s)	6.14×10^{-4} (1/s)	1.88×10^{-4} (1/s)
K_D(平衡常数)	1.52×10^{-11} M	1.21×10^{-8} M	1.01×10^{-11} M
Rmax (RU=反应单位)	12.48 RU	30.09 RU	9.4 RU

[0753] 另外,测定抗SIRPα抗体与六种最普遍的人SIRPα单倍型(包括如上文所述的SIRPαv1至v6:SEQ ID NO:101、103、105、93、95、97)、人SIRPβ(SEQ ID NO:108)、人SIRPγ(SEQ ID NO:114)、食蟹猴SIRPα(SEQ ID NO:115)、小鼠SIRPα(SEQ ID NO:102)及NOD/SCID小鼠SIRPα(SEQ ID NO:100)之间的亲和力并且在Octet系统(得自Pall ForteBio)中比较。经由GS(甘氨酸-丝氨酸)接头使各种SIRPα、β和γ构建体与具有如下序列的人IGHG1_Fc融合:DKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:109)。制备所得融合蛋白,包括各种人SIRPα-Fc、食蟹猴SIRPα-Fc(SEQ ID NO:104)、人SIRPβ-Fc(SEQ ID NO:92)、人SIRPγ-Fc(SEQ ID NO:113)、小鼠SIRPα-Fc(SEQ ID NO:96)和NOD/SCID小鼠SIRPα-Fc(SEQ ID NO:94)并用于Octet中的亲和力测量。Octet系统

的测量适用于以高通量形式研究多个结合对的相互作用及比较不同结合对的相互作用。简言之,将抗原捕获于生物感测器上并浸渍于含有抗体的溶液中以用于高通量测量。结果(包括k_{on}、k_{off}和K_D)总结于表16中。

[0754] 表16抗人SIRPα抗体的结合概况一览表

[0755]

表 16 抗人 SIRPα 抗体的结合概况一览表

抗体	测量	SIRPAB 与人 SIRPα、SIRPβ 或 SIRPγ 的结合								交叉反应 K_D (nM)	
		V1（例如 SIRPα1）	V2（例如 SIRPα2）	V3（例如 SIRPα3）	V4（例如 SIRPα4）	V5（例如 SIRPα5）	V6（例如 SIRPα6）	SIRPβ	SIRPγ	食蟹猴	Ms
SIRPAB-1	结合 K_D (nM)	2.95	44.22	54.8	N.B	11.3	54.9	4.61	1.43	P.F.	29
	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) ($\times10^6$)	0.98	0.13	0.085	-	1.17	0.11	0.89	1.04	-	0.41
	K_{off} (s^{-1}) ($\times10^{-4}$)	28.9	57.2	46.4	-	132	57.9	41.1	14.9	-	119
SIRPAB-2	结合 K_D (nM)	0.299	10.7	12.2	32.6	1.95	11.9	0.89	0.14	19.3	P.F.
	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) ($\times10^6$)	1.39	0.69	0.61	0.922	1.43	0.75	1.24	1.46	0.811	-
	K_{off} (s^{-1}) ($\times10^{-4}$)	4.13	73.9	73.7	301	28	89.1	11.1	2	157	-
SIRPAB-3	结合 K_D (nM)	0.2	P.F.	10.5	P.F.	0.9	9.47	0.22	0.118	7.95	12.6
	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) ($\times10^6$)	1.55		0.64		2.26	1.21	1.43	1.69	1.07	1.04
	K_{off} (s^{-1}) ($\times10^{-4}$)	3.1		67.6		20.3	114	3.19	2	85	131
SIRPAB-4	结合 K_D (nM)	0.45	18.2	19	P.F.	2.51	15.4	1.00	0.144	18	72.8
	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) ($\times10^6$)	1.29	0.74	0.61		1.52	0.88	1.21	1.39	0.82	0.13
	K_{off} (s^{-1}) ($\times10^{-4}$)	5.82	134	57		38.1	136	12.1	2	149	95.3
SIRPAB-5	结合 K_D (nM)	0.165	27.5	9.34	P.F.	0.526	7.96	0.15	0.154	5.42	7.51
	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) ($\times10^6$)	1.22	0.55	0.61		1.6	0.837	1.33	1.3	0.775	0.628
	K_{off} (s^{-1}) ($\times10^{-4}$)	2.02	151	57		8.43	66.6	2.00	2	42	47.2
SIRPAB-6	结合 K_D (nM)	6.07	N.B.	77.8	63.3	38.6	N.B.	P.F.	8.36	P.F.	N.B.

[0756]

抗体	测量	SIRPAB 与人 SIRPα、SIRPβ 或 SIRPγ 的结合						交叉反应 K_D (nM)		
		V1（例如 SIRPα1）	V2（例如 SIRPα2）	V3（例如 SIRPα3）	V4（例如 SIRPα4）	V5（例如 SIRPα5）	V6（例如 SIRPα6）	SIRPβ	SIRPγ	食蟹猴	Ms
SIRPAB-7	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) ($\times 10^6$)	1.13		0.161	0.60	0.985			1.14		
	K_{off} (s^{-1}) ($\times 10^{-4}$)	68.7		125	378	381			95.3		
	结合 K_D (nM)	0.15	13.2	10.2	0.95	0.66	12.2	2.56	0.1	4.59	P.F.
	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) ($\times 10^6$)	1.84	0.73	0.702	1.74	2.17	0.907	1.53	1.94	1.19	
	K_{off} (s^{-1}) ($\times 10^{-4}$)	2.71	95.6	71.8	16.5	14.3	111	39.1	2	54.6	
SIRPAB-8	结合 K_D (nM)	P.F.	N.B.	22.3	P.F.	P.F.	P.F.	P.F.	P.F.	N.B.	N.B.
	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) ($\times 10^6$)			1.02							
	K_{off} (s^{-1}) ($\times 10^{-4}$)			226							
SIRPAB-9	结合 K_D (nM)	0.714	23.0	0.53	7.69	4.75	1.56	2.79	1.37	18.8	N.B.
	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) ($\times 10^6$)	1.06	0.81	0.98	1.01	0.97	1.17	1.02	1.17	1.13	
	K_{off} (s^{-1}) ($\times 10^{-4}$)	7.57	185	5.15	77.7	46.2	18.2	28.4	16.1	212	
SIRPAB-10	结合 K_D (nM)	0.25	1.06	0.21	1.93	1.58	0.38	0.34	0.85	4.89	N.B.
	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) ($\times 10^6$)	1.4	1.25	1.24	1.38	1.13	1.28	1.40	1.45	1.40	
	K_{off} (s^{-1}) ($\times 10^{-4}$)	3.45	13.2	2.61	26.7	17.8	4.91	4.77	12.3	68.3	
SIRPAB-11	结合 K_D (nM)	0.13	4.4	0.145	1.52	0.611	0.183	0.32	0.13	4.9	N.B.
	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) ($\times 10^6$)	1.49	1.27	1.38	1.50	1.73	1.94	1.49	1.57	1.77	
	K_{off} (s^{-1}) ($\times 10^{-4}$)	2	55.9	2	22.8	10.6	3.56	4.73	2.05	86.9	
SIRPAB-12	结合 K_D (nM)	0.81	15.4	0.53	8.13	4.87	1.58	3.35	1.49	P.F.	N.B.

[0757]

抗体	测量	SIRPAB 与人 SIRPα、SIRPβ 或 SIRPγ 的结合							交叉反应 K_D (nM)	
		V1（例如 SIRPα1）	V2（例如 SIRPα2）	V3（例如 SIRPα3）	V4（例如 SIRPα4）	V5（例如 SIRPα5）	V6（例如 SIRPα6）	SIRPβ	SIRPγ	食蟹猴	Ms
SIRPAB-13	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) ($\times 10^6$)	1.31	0.98	1.31	1.35	1.43	1.63	1.33	1.46		
	K_{off} (s^{-1}) ($\times 10^{-4}$)	10.7	151	6.94	109	69.7	25.6	44.5	21.8		
	结合 K_D (nM)	1.65	17.2	0.83	11.4	7.73	2.71	4.52	4.12	14.9	N.B.
	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) ($\times 10^6$)	1.24	1.00	1.17	1.2	1.16	1.35	1.21	1.35	1.32	
	K_{off} (s^{-1}) ($\times 10^{-4}$)	20.5	172	9.65	137	892	36.4	54.4	55.8	197	

SIRPAB =抗 SIRPα 抗体；Cyno =食蟹猴；Ms =小鼠；N.B. =结合；P.F. =不良拟合，表明测量不精确

[0758] 能够结合至小鼠SIRPα的某些SIRPα抗体与小鼠SIRPαFc(SEQ ID NO:96)或NOD/SCID小鼠SIRPα-Fc(SEQ ID NO:94)之间的结合如上文所述也在Octet系统(得自Pall

ForteBio)中测定。在另外的实验中,在100nM抗体的浓度下,能够结合至小鼠SIRPα的某些SIRPα抗体与表达小鼠SIRPα的CHO-K1细胞之间的结合也测定为相对于背景的倍数增加。Octet结合测定和CHO细胞结合测定的结果总结于下表17中。

[0759] 表17一些抗SIRPα抗体与小鼠SIRPα之间的结合概述

[0760]

Ab	Ms SIRPα-Fc			NOD/SCID Ms SIRPα-Fc			Ms SIRPα-CHO-K1 细胞 相对于背景的结合倍数增加(100 nM)
	结合 K_D (nM)	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) ($\times10^6$)	K_{off} (s^{-1}) ($\times10^{-4}$)	结合 K_D (nM)	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) ($\times10^6$)	K_{off} (s^{-1}) ($\times10^{-4}$)	
SIRPAB-17	17.3	0.22	37.3	152	0.15	228	448.7
SIRPAB-18	2.2	0.29	6.45	28.1	0.16	45.8	2513
SIRPAB-19	1.02	0.64	6.56	4.02	0.46	18.3	2737
SIRPAB-20	0.39	0.76	2.92	3.84	0.53	20.2	4393
SIRPAB-21	1.46	0.49	7.08	5.43	0.35	19.0	2439

[0761] Ab=抗体;Ms=小鼠

[0762] 类似地,在100nM抗体的浓度下,SIRPα抗体与表达食蟹猴或人SIRPα的CHO-K1细胞之间的结合也测定为相对于背景的倍数增加且示于下表18中:

[0763] 表18:抗SIRPα抗体与表达食蟹猴或人SIRPα的CHO-K1细胞之间的结合概述。

[0764]

抗体	Hu SIRPα- CHO-K1 细胞 相对于背景的结合倍数增加(100 nM)	食蟹猴 SIRPα-CHO-K1 细胞 相对于背景的结合倍数增加(100 nM)
SIRPAB-1	1762	1610
SIRPAB-2	1982	2116
SIRPAB-3	2048	2284
SIRPAB-4	1582	1583
SIRPAB-5	2259	2679
SIRPAB-6	1981	1538
SIRPAB-7	2100	2391
SIRPAB-8	1310	1023
SIRPAB-9	2649	2295
SIRPAB-10	1168	1068
SIRPAB-11	1894	1951
SIRPAB-12	2347	2216
SIRPAB-13	1940	1948

[0765] Hu＝人

[0766] 为了比较人与食蟹猴外周血单核细胞(PBMC)上的单核细胞结合相对百分比,使原代细胞与SIRPAB-11-K322A变体结合。将五个人供体PBMC与SIRPAB-11-K322A-AlexaFluor647及单核细胞标记CD14共染色,随后通过流式细胞术(图5A,左图)分析。在五个人供体中,平均22％PBMC染色呈阳性CD14(单核细胞),其中大部分展示共结合至SIRPAB-11-K322A(图5A;左图)。类似地,将五个供体食蟹猴PBMC与SIRPAB-11-K322A及交叉反应CD14抗体共染色(图5A;右图)。相较于人细胞,食蟹猴中存在较低的CD14阳性单核细胞群。然而,类似于人细胞,大部分CD14阳性食蟹猴细胞也结合SIRPAB-11-K322A(图5A;右图)。

[0767] 另外,利用表面淋巴系和骨髓系谱系标记限定原代人免疫细胞亚组:单核细胞(CD14+CD19-);B细胞(CD14-CD19+);T细胞(CD14-CD19-CD56-CD3+);自然杀手(NK)细胞(CD14-CD19-CD56+CD3-)。选择食蟹猴表面标记交叉反应性克隆用于此流式细胞术图。将SIRPAB-11-K322A和阴性对照物IgG1同型对照-K322A直接用Alexa Fluor 647标记(分别为SIRPAB-11-K322A-AF647和IgG1同型对照-K322A-AF647)。

[0768] SIRPAB-11-K322A结合至CD14+单核细胞、CD14-CD11b+HLA-DR+髓样树突状细胞和CD3+ T细胞(图5B)。SIRPAB-11-K322A不结合至自然杀手(NK)细胞或B细胞。在测试的11个人供体中,SIRPAB-11-K322A对单核细胞的结合(几何平均荧光强度[gMFI]＝8575.8±1843)比T细胞高得多(gMFI＝687.7±211.9)。人PBMC中的与SIRPAB-11-K322A结合的大部分细胞为CD14+单核细胞。在人PBMC中,SIRPAB-11+CD14+细胞百分比(17.0±5.7)类似于CD14+单核细胞百分比(16.4±6.0)。

[0769] 为了进一步比较抗SIRPα抗体与多个物种的结合,对食蟹猴PBMC中的免疫亚群进行详细的免疫表型分型,且通过多参数流式细胞术来分析。将针对人/灵长类动物表面标记的一组交叉反应性抗体连同SIRPAB-11-K322A或IgG同型对照-K322A一起添加至一组五个人或食蟹猴供体PBMC中。在如上文所述针对B、T、NK、树突状细胞(DC)和单核细胞群体进行恰当限定及闸选之后,比较人细胞与食蟹猴细胞之间的SIRPAB-11-K322A染色的量,如图5C-5D中概述。SIRPAB-11-K322A与食蟹猴免疫细胞亚群的结合类似于人,且限于CD14+单核细胞、髓样树突状细胞和T细胞(图5C-5D);食蟹猴PBMC:SIRPAB-11-K322A相对于IgG同型对照-K322A(对单核细胞来说,p＝0.001;对于髓样树突状细胞来说,p＝0.017;及对于T细胞来说,p<0.001)。在测试的五个人和食蟹猴供体中,染色呈CD14阳性的PBMC分别为平均值22％和9％。类似于人PBMC,SIRPAB-11-K322A所识别的主要免疫亚组为食蟹猴PBMC中的CD14+单核细胞。由于食蟹猴单核细胞上的SIRPα表达较低,因此结合至食蟹猴CD14+单核细胞的SIRPAB-11-K322A抗体分子的绝对数低于结合至人CD14+单核细胞的数目(分别为gMFI＝7245±490对32532±12672)。

[0770] 另外,评估SIRPAB-11-4PE与食蟹猴全血的结合。在一式两份孔中添加连续稀释的PE结合SIRPAB-11或IgG同型对照-4PE抗体之前,得自两个食蟹猴供体的新鲜全血被Fc阻断。还将抗CD14-APC添加到各样品中以针对单核细胞群染色。进行流式细胞术以检测抗体结合。闸选的CD14+群体内所测试的各样品的平均荧光强度如图5E中所示作图。在两个食蟹猴供体中,SIRPAB-11-4PE展现剂量依赖性结合,EC_{50}计算值为0.43nM和0.39nM。两个供体中的IgG同型对照-4PE在最高测试剂量(400nM)下展示最小染色。

[0771] 为了测试抗小鼠-SIRPα与小鼠SIRPα之间的结合,对具有小鼠IgG2a的六种示例性

抗小鼠-SIRPα抗体进行剂量滴定并通过流式细胞术检查对C57BL/6小鼠CD11b+单核细胞细胞的结合(图5F)。SIRPAB-19、SIRPAB-20和SIRPAB-21展现最强结合,EC_{50}为0.28nM至0.63nM。

[0772] 5.2.2表征抗SIRPα抗体阻断CD47-SIRPα结合的活性

[0773] 使用Biacore T200仪器分析SIRPAB-11-K322A阻断SIRPα与CD47相互作用的能力。在HEK293细胞中产生重组人CD47-ECD且重组SIRPα蛋白购自Novoprotein(目录号C385)。CD47-ECD具有SEQ ID NO:116的序列。使CD47-ECD与具有序列RSGGGLNDIFEAQKIEWHEHHHHHH(SEQ ID NO:107)的Avi-His标签融合,以产生his标记的CD47-ECD(SEQ ID NO:99)。在阻断测定中,使CD47-ECD在流动通道2上固定至约4022RU的水平,且通过预培育固定浓度20nM的SIRPα和100nM至0.4nM的SIRPAB-11-K322A的3倍稀释系列进行测定。使预培育的SIRPα抗原和SIRPAB-11-K322A样品在通道1和2上流动,且在Biacore T200上使用溶液亲和力模型分析数据。代表性数据示于图6A中。IC50计算值为12.59nM。在最高测试浓度(100nM SIRPAB-11-K322A)下,抑制97.43%人重组SIRPα蛋白(20nM)结合至固定的CD47。

[0774] 另外,为了测试抗小鼠-SIRPα抗体的CD47阻断活性,培育抗小鼠-SIRPα抗体以防6.7nM mCD47-hFc(先前测定的mCD47-hFc结合EC_{50})与C57/BL6巨噬细胞结合。洗涤之后,使用抗人Fc检测抗体,通过流式细胞术测定所结合的mCD47-hFc的剩余量。如图6B中所示,四种抗小鼠-SIRPα抗体(包括SIRPAB-19、SIRPAB-20、SIRPAB-21和SIRPAB-18)显著地抑制CD47结合至小鼠巨噬细胞,其中三种抗小鼠-SIRPα抗体(SIRPAB-19、SIRPAB-20和SIRPAB-21)有效阻断浓度等于或高于0.5nM的mCD47结合的>90%。

[0775] 5.3实施例3:表位定位

[0776] 通过在2.2Å解析度下对SIRPAB-11片段抗原结合结构域(Fab)与人SIRPα胞外结构域1的复合物(也称为SIRPαIgV结构域)的晶体结构进行求解来确定SIRPAB-11-K322A表位(图7A)。SIRPα:Fab相互作用发生于SIRPα区域的相对于跨膜结构域的最远端部分。总体来说,所表征的SIRPα:Fab相互作用位点与CD47结合位点重迭(图7B)且与SIRPAB-11-K322A可以完全阻断CD47结合的观测结果一致。SIRPAB-11-Fab的HC CDR3环介导大部分SIRPα/Fab极性相互作用且部分地插入主要由残基Phe74、Ile36、Leu30、Lys93和Asn52形成的大SIRPα囊袋中(图7A)。此相同囊袋也被CD47 F-G环识别(图7B)。Fab HC上的三个重要的带负电荷残基(Glu57、Glu99及Asp106)与带正电荷的SIRPα残基(分别为Arg95、Lys96及Arg69)建立关键的静电相互作用(图7A)。观测到Fab HC Asn59与SIRPαSer98之间、Fab HC Ser102与SIRPαArg69之间及Fab LC Asn53与SIRPαThr67之间的复合物界面中存在额外氢键(图7A)。

[0777] 5.4实施例4:用于抗体表达及抗体产生的细胞系

[0778] 5.4.1重链和轻链的分子克隆

[0779] 为了表达抗SIRPα抗体,使用密码子优化信号肽、被配置用于无缝克隆的VH或VL填充区及LC或HC恒定区(ATUM,Newark,CA)构建哺乳动物表达载体pTT5(加拿大国家研究委员会(National Research Council of Canada),Ottowa,Canada)的多种形式。特定来说,所用LC载体为pDT5-SP6-Vk-κ-Hs_257445,且所用HC载体为pDT5-SP1-VH-IgG1_K322A_KEMA_257440(其中KEMA表示构成赫赛汀(Herceptin)中所用的相同混合同种异型的氨基酸,且pDT5表示为无缝克隆再配置的pTT5主链)。将可变区转化成密码子优化的合成DNA且使用无缝克隆方法(ATUM)亚克隆到所述载体的填充区中。HC载体命名为pDT5-SP1-JDS-1462,且LC

载体为pDT5-JDS-SP6-1464_261066。

[0780] 5.4.2瞬时蛋白质产生

[0781] 制造抗SIRPα抗体,例如以实验室规模在3L振荡瓶中制造用于体外和体内功效研究。使用生命技术(ThermoFisher Scientific)标准方案,使用ExpiCHO表达系统瞬时转染ExpiCHO细胞。在转染期间,以0.5mg/L培养的DNA混合物使用LC相对于HC的1:1比率。细胞在37℃加5%CO2下以6×10^6个细胞/毫升接种于具有1L工作体积的3L振荡瓶中,接着使用生命技术标准方案转染细胞。转染后第1天,添加标准增强子1和2。每天监测细胞活力和滴度且转染后第8天收获上清液,使用VICELL仪器进行活力测定,且使用配备有蛋白A感测器的Octet red进行滴度分析。使用GE Lifesciences深度过滤和灭菌柱收获细胞和上清液。深度过滤使用ULTA Prime GF 5μM胶囊,随后使用ULTA Pure HC 0.6/0.2μM灭菌胶囊。细胞生长和活力以及滴度示于图8中。

[0782] 5.4.3抗SIRPα抗体纯化

[0783] 通过一系列下游纯化步骤(包括蛋白A亲和色谱和低pH病毒灭活,随后IEX相互作用(CAPTO Adhere和CAPTO SP ImpRes)色谱步骤)对所表达的抗SIRPα抗体进行纯化。

[0784] 简言之,使用为了捕获产物及移除过程相关杂质而设计的MABSELECT SURE(GE Healthcare Life Sciences)进行蛋白A亲和色谱。随后在酸性条件(pH 3.4±0.1)下执行病毒灭活步骤,随后将灭活池调理至pH 5.5±0.1。病毒灭活之后,使用移除杂质(诸如聚集体、DNA、宿主细胞蛋白质及内毒素)的CAPTO Adhere、使用阴离子交换剂、以流过模式进行中间精制步骤。将产物池pH调节至6.5±0.1且在下一个过程步骤之前,使电导率减小至2mS/cm。精制步骤使用阳离子交换剂CAPTO SP ImpRes且使产物在10mS/cm下解析。接着使抗体在储备溶液(10mM琥珀酸盐、9%蔗糖、0.05%PS 20,pH 5.5)中缓冲交换且浓缩至18.6mg/mL。随后经由0.2μM过滤器过滤产物池并且等分试样。

[0785] 为了自SIRPAB-11-K322A表达及纯化SIRPα和Fab用于结晶学研究,经由密码子优化,通过GENSCRIPT合成WT SIRPα结构域1(SHPS1,残基31-149,UNIPROT标识符P78324-1同功异型物1)的基因用于在草地贪夜蛾中表达,且克隆入pFastBac1载体(Invitrogen)中介于BamH1与Xho1位点之间。GP67的信号肽序列(MLLVNQSHQGFNKEHTSKMVSAIVLYVLLAAAAHSAFA(SEQ ID NO:206))是用于SIRPα的分泌。将凝血酶裂解位点及6X组氨酸标签添加至蛋白质C末端以促进纯化。使用BAC-TO-BAC系统(Invitrogen)产生重组杆状病毒且用于感染细胞。使受感染的细胞在限制蛋白质糖基化的几夫碱(kifunesin)存在下、在27℃生长48小时;保存培养物上清液用于过度表达的蛋白质纯化。在Äcta Pure色谱系统中,使用5mL Ni-NTA柱(COMPLETE His标签纯化树脂,Roche),使上清液以5mL/分钟的流量进行亲和纯化。使用ENDO-H酶使含有感兴趣蛋白质的洗脱份去糖基化,且经由尺寸排阻色谱步骤,随后通过阴离子交换色谱步骤进一步纯化。使用Pierce Fab制备试剂盒,自SIRPAB-11-K322A IgG1制备抗原结合片段。在结晶实验中,使SIRPα与Fab以相等的化学计量比混合且浓缩至18mg/mL。在0.1M 4-吗啉乙磺酸pH 6.5、25%w/v聚乙二醇甲醚550及0.01M硫酸锌中获得SIRPα/Fab SIRPAB-11-K322A晶体。

[0786] 5.5实施例5:表征结合至片段化可结晶γ受体的抗体.

[0787] IgG的Fc区可与高亲和性及低亲和性FcγR发生相互作用,从而介导免疫效应功能,包括抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和抗体依赖性细胞吞噬(ADCP)(Nimmerjahn F等人,

Immunity.2006年1月;24(1):19-28;Abès R等人,Expert Rev Clin Immunol.2009Nov;5(6):735-47;Desjarlais JR等人,Exp Cell Res.2011年5月15;317(9):1278-85)。

[0788] 评估SIRPAB-11及具有不同Fc主链的其变体对Fcγ R以不同方式被工程改造的HEK293细胞的结合能力。如表19中概述性所示,SIRPAB-11-K322A展现以类似于野生型(WT)同型对照-IgG1抗体及另一种商购获得的IgG1的EC_{50}结合至人Fcγ R1-3。

[0789] 表19:SIRPAB-11-K322A相对于对照的细胞结合EC_{50}测定的概述

[0790]

EC_{50} nM	同型对照-IgG1	SIRPAB-11-K322A	商购获得的IgG1
FcγR1 (CD64)	1.18	0.79	0.83
FcγR2A (CD32aH131)	137	200	361
FcγR2A (CD32aR131)	90.2	194	188
FcγR2B	1200	2478	1325
FcγR3A (CD16aV158)	448.6	795.1	574.6
FcγR3A (CD16aF158)	311.3	1200	1270

[0791] Fcγ R=片段可结晶的γ 受体

[0792] 另外评估在不同Fcγ R工程改造的HEK293细胞上SIRPAB-11与IgG1K322A、IgG1AAS或IgG4PE变体的结合能力。如表20中所示,SIRPAB-11-K322A展示以类似于同型对照-IgG1抗体的EC_{50}结合至人Fcγ R1-3。如所预期,具有减毒的Fc区的SIRPAB-11-4PE或SIRPAB-11-AAS变体对表20中的所有Fcγ R系均展现显著较低的结合。

[0793] 表20:SIRPAB-11变体的片段可结晶的γ 受体细胞系结合EC_{50}nM的概述

[0794]

EC_{50} nM		SIRPAB-11		
	同型对照-IgG1	K322A	AAS	4PE
FcγR1 (CD64)	0.98	0.79	3175	756
FcγR2B	2245	2709	> 20000	5178
FcγR3A (CD16aV158)	127	142	15100	2061

[0795] Fcγ R=片段可结晶的γ 受体;IgG1=免疫球蛋白G1

[0796] 5.6实施例6:抗SIRPα抗体的ADCC、CDC和ADCP的表征

[0797] ADCC为已知免疫机制,其中经由Fcγ R3触发的亲合性结合相互作用(低亲和力)活化NK细胞将抗体所结合的靶细胞溶解。由于SIRPAB-11证实结合Fcγ R(参见上表19和20),因此检查SIRPAB-11诱导表达SIRPα的细胞的ADCC的能力。使用得自五个供体的IL-2活化人PBMC作为效应细胞,通过3小时共培养测定在体外测试SIRPAB-11介导的靶向人细胞系MOLM-13的ADCC的诱导。使用经三种不同抗CD33抗体处理的效应细胞作为阳性对照;使用经IgG1同型对照-K322A及同型对照IgG1处理的细胞作为阴性对照。细胞与抗体一起以80:1的效应子与目标(E:T)细胞比率培育。使用Mirrorball荧光细胞计数器,通过荧光细胞术测定细胞溶解。

[0798] 通过直接使用荧光染料结合的SIRPAB-11-IgG4PE-AF647和抗CD33-藻红素(PE)抗体的流式细胞术证实MOLM-13细胞上的处于稳定水平下的SIRPα和CD33表达。使用三个供体的PBMC,在200nM SIRPAB-11-K322A(最高测试浓度)下,平均ADCC百分比水平为0.5±2(参

见例如图9A)。此水平类似于同型对照-IgG1抗体(-1.0±1.2)及IgG1同型对照-K322A抗体(-1.0±2.2)所限定的ADCC基线百分比水平。在使用得自两个其他供体的PBMC进行的测定中,用最高测试浓度的133nM SIRPAB-11-K322A处理展现-1.2±3.1的平均ADCC百分比水平,此与同型对照-IgG1抗体的基线水平(-1.3±1.8)相同,且类似于IgG1同型对照-K322A抗体(2.3±3.2)(参见例如图9A)。在5位供体中,在最高测试浓度下,三种阳性对照抗CD33抗体(两种具有IgG1形式且一种具有IgG4形式)展现14.4%至22.1%ADCC范围的ADCC。这些测定展现SIRPAB-11-K322A不诱导针对MOLM-13细胞的ADCC。

[0799] 另外,使用IL-2活化NK细胞作为效应子,评估SIRPAB-11-K322A介导的ADCC,该ADCC靶向表达SIRPγ的自体CD4+及CD8+ T细胞及自体SIRPα阳性单核细胞。在通过流式细胞术或荧光细胞术测量细胞溶解之前,将效应细胞与靶细胞(单核细胞、非活化T细胞,或葡萄球菌肠毒素B[SEB]活化T细胞)一起以10:1比率培育3小时。使用与抗CD3IgG1和抗CD4IgG1一起预培育的靶T细胞作为阳性对照,且使用IgG1同型对照-K322A、同型对照-IgG1或抗CD3 Fc null作为阴性对照。在以单核细胞作为靶细胞的测定中,对靶细胞与抗CD33IgG1的预培育进行测试,且使用IgG1同型对照-K322A和同型对照-IgG1作为阴性对照。

[0800] 为了确定SIRPγ表达是否基于CD4+和CD8+ T细胞的活化状态改变,使用与Alexa647直接结合的SIRPAB-11-IgG4PE进行流式细胞术分析,以及结合至活化T细胞的抗CD69-APC/Fire 750抗体。在三位个别供体中,非活化及活化SIRPAB-11-IgG4PE+CD4+ T细胞的平均gMFI分别为412±90.2和445±109.7,表明SIRPγ表达在SEB刺激的不存在或存在下不变。在来自两位个别供体的非活化及活化CD8+ T细胞中产生相似的SIRPAB-11-IgG4PE结合数据(分别为平均gMFI:267±202和301±223)。

[0801] 使用来自三位供体的自体NK效应细胞和靶CD4+ T细胞的共培养物进行的细胞毒性测定展现SIRPAB-11-K322A处理不诱导非活化或SEB活化状态的自体CD4+ T细胞的ADCC(参见例如图9B-9C)。与SIRPAB-11-K322A(20nM)一起预培育的CD4+ T细胞共培养的自然杀手细胞在孔中、在(1.2±5.8)或(2.2±4.2)SEB活化(n=3)下显示细胞毒性特异性杀死的低百分比。在三位供体中的两位中,使用100nm SIRPAB-11-K322A产生相似数据(参见图9A)。细胞毒性的此水平类似于使用阴性同型对照物(IgG1同型对照-K322A)及含有目标和效应细胞、不含抗体的基线孔所观测到的细胞毒性水平。阳性对照物抗CD3 IgG1与抗CD4IgG1诱导20nM的较高细胞毒性水平。在抗CD3-IgG1抗体处理下,所有三位供体的ADCC平均百分比在SEB活化存在及不存在下分别为37.3±10.3和44.5±18.4。在抗CD4-IgG1抗体处理下,所有三位供体的平均ADCC百分比在SEB不存在下为26.0±8.2,且在SEB活化存在下为17.1±3.0。

[0802] 使用来自三位供体的自体NK效应细胞和靶CD8+ T细胞的共培养物进行的细胞毒性测定展现SIRPAB-11-K322A处理不诱导非活化或SEB活化状态的自体CD8+ T细胞的ADCC(参见例如图9D-9E)。与SIRPAB-11-K322A(100nM)一起预培育的CD8+ T细胞共培养的自然杀手细胞在SEB活化存在或不存在下显示低水平的细胞毒性(平均百分比[n=2];分别为-1.7±1.1和0.3±0.5细胞毒性特异性杀死)。此细胞毒性水平类似于使用阴性同型对照物(IgG1同型对照-K322A)所观测到的细胞毒性水平。相较于使用SIRPAB-11-K322A所观测到的细胞毒性百分比,阳性对照抗CD3-IgG1抗体在100nM下,在SEB活化存在(20.1±15.5,平均n=2)或不存在下(29.5±16.0,平均n=2)诱导更高的细胞毒性百分比。

[0803] 类似地,使用来自单一供体的自体NK效应细胞(先前用于T细胞ADCC实验)与靶单核细胞的共培养物进行的细胞毒性测定展现SIRPAB-11-K322A处理在所测试的分析条件下不诱导自体单核细胞的ADCC(图9F-9G)。通过流式细胞术(图9F)及通过Mirrorball荧光细胞术(图9G)测量细胞毒性得到类似结果。与SIRPAB-11-K322A(100nM)预培育的单核细胞共培养的自然杀手细胞显示低水平的细胞毒性,且类似于阴性同型对照物抗IgG1同型对照-K322A(-0.5%SIRPAB-11-K322A相对于-0.9%IgG1同型对照-K322A细胞毒性特异性杀死)。由于其诱导针对MOLM-13肿瘤细胞的ADCC,但其不展现细胞杀死(-0.6%抗CD33-IgG1相对于-0.8%同型对照-IgG1细胞毒性特异性杀死),因此在此共培养系统中测试抗CD33 IgG1处理。

[0804] 补体依赖性细胞毒性(CDC)已被鉴别为一种免疫机制,其中抗体调理的目标(例如微生物和细胞)被补体级联的组分耗竭。使用被鉴别可表达SIRPα与CD20的REC-1淋巴瘤细胞系评估SIRPAB-11及其工程改造的Fc变体诱导CDC的能力。为了能够评估CDC,测定非霍奇金淋巴瘤细胞系REC-1的表面目标表达。细胞被SIRPAB-11-K322A或SIRPAB-11-IgG4PE染色。使用抗人IgG Alexa Fluor 647抗体检测结合。使用人同型对照-IgG1及IgG4同型对照-4PE抗体作为阴性同型对照。使用抗CD20抗体作为阳性染色对照。通过将REC-1细胞与一定浓度范围的SIRPAB-11-K322A、SIRPAB-11-IgG4PE或抗CD20抗体一起培育来执行补体依赖性细胞毒性测定。通过发光细胞活力测定对细胞活力进行测定之前,添加稀释的兔血清作为补体来源。使用同型对照-IgG1和IgG4同型对照-4PE抗体作为阴性对照。

[0805] 使用荧光缀合的二抗,通过流式细胞术证实SIRPAB-11-K322A、SIRPAB-11-IgG4PE和抗人CD20-mIgG2a抗体在66.7nM的固定浓度下对SIRPα阳性人非霍奇金淋巴瘤REC-1细胞的结合。如上文所述,SIRPAB-11-K322A Fc区被工程改造而发生赖氨酸322向丙氨酸(K322A)突变,以使补体C1q相互作用出现静默。使用发光细胞活力测定,在0.021nM至333.3nM浓度范围内,在3至4周龄兔血清存在下,对SIRPAB-11-K322A固定补体的能力与SIRPAB-11-IgG4PE(由于IgG4PE主链,因此预期其不结合补体)进行比较。阳性对照抗CD20人IgG1(hIgG1)抗体在兔补体血清存在下展现REC-1靶细胞的浓度依赖性溶解,EC50值为0.012nM。SIRPAB-11-K322A、SIRPAB-11-IgG4PE及同型对照-IgG1和IgG4同型对照-4PE在高达333.3nM的浓度(最高测试浓度)下展现不可识别的CDC活性(图9I)。

[0806] 另外,另一种SIRPAB-11Fc变体SIRPAB-11-AAS在最高测试剂量下、在5%兔补体存在下不展现CDC活性(图9H)。相比之下,商购获得的抗CD20抗体的阳性对照展示强CDC活性(图9H)。

[0807] 抗体介导的细胞吞噬(ADCP)为免疫效应机制,通过Fc结合至巨噬细胞上所表达的Fcγ R1来介导。由于SIRPAB-11-K322A结合Fcγ R1的EC_{50}类似于如上文所述的WT人IgG1,因此使用人单核细胞衍生的巨噬细胞(效应子)及分别表达SIRPγ和SIRPα的抗体调理的自体CD3+免疫细胞和自体单核细胞(自身目标)评估自体ADCP在SIRPAB-11-K322A存在下的能力。

[0808] 使用从两个供体分离的效应子和靶细胞,研究SIRPAB-11-K322A诱导靶向自体T细胞和单核细胞的巨噬细胞产生ADCP的能力。通过共检测效应子巨噬细胞内的荧光标记的靶细胞来测定抗体依赖性细胞吞噬。吞噬百分比水平依双阳性细胞数目除以每孔接种的巨噬细胞总数目来计算。在0.033nM至200nM浓度范围内,使用来自各供体的细胞进行各测定两

次。为了评估Fc效应子介导的吞噬的作用,测试SIRPAB-11-K322A以及效应功能去谐化SIRPAB-11-IgG4PE抗体,其与SIRPAB-11-K322A共享一致可变区,但具有不同Fc主链。使用先前已知介导自体T细胞ADCC的人抗CD3 IgG1抗体作为对照,以评估自体T细胞的ADCP。先前作为阳性对照用于评估靶向肿瘤的ADCC的人抗CD33 IgG1抗体作为评估自体单核细胞的ADCP的对照包括在内。

[0809] 在使用自体巨噬细胞和靶T细胞评估由SIRPAB-11-K322A介导的ADCP活性的共培养测定中,在最高测试浓度200nM(图9J及表21中的供体224)下,吞噬百分比水平对于供体224来说为1.14和1.98,且对于供体345来说为2.06和1.38(对于各供体,n=2)。这些水平类似于200nM IgG1同型对照-K322A抗体(在供体和重复实验中,范围为0.99%至2.34%吞噬性巨噬细胞),以及SIRPAB-11-IgG4PE抗体及其相应对照物IgG4同型对照-4PE。对于两个供体来说,阳性对照抗CD3抗体诱导21.13%至39.72%范围内的吞噬水平。

[0810] 表21:在最高测试浓度下,供体224的T细胞吞噬测定结果

[0811]

处理	浓度	ADCP 百分比(3 个孔的平均值)
SIRPAB-11-K322A	200 nM	1.14±0.24
SIRPAB-11-IgG4PE	200 nM	0.91±0.31
IgG1 同型对照-K322A	200 nM	1.69±0.27
IgG4 同型对照-4PE	200 nM	2.2±0.75
抗 CD3	20 nM	39.72±12.98

[0812] ADCP=抗体依赖性细胞吞噬;CD=分化簇

[0813] 在使用自体单核细胞作为目标的测定中,在最高测试浓度200nM(图9K及表22中的供体345)下,用SIRPAB-11-K322A处理的共培养物的吞噬水平对于供体224来说为1.99%和2.09%,且对于供体345来说为1.19%和3.92%(对于各供体,n=2)。这些水平类似于IgG1同型对照-K322A抗体(在供体和重复实验中,范围为0.63%至2.29%吞噬性巨噬细胞),以及SIRPAB-11-IgG4PE抗体及其相应对照物IgG4同型对照-4PE。抗CD33 IgG1抗体显示吞噬百分比水平类似于同型对照,表明在此测定系统中,其不能诱导自体单核细胞吞噬。

[0814] 表22:在最高测试浓度下,供体345的单核细胞吞噬测定结果

[0815]

处理	最高测试浓度	最高测试浓度下的 ADCP 百分比
SIRPAB-11-K322A	200 nM	1.19±1.24
SIRPAB-11-IgG4PE	200 nM	1.07±0.85
IgG1 同型对照-K322A	200 nM	0.63±0.62
IgG4 同型对照-4PE	200 nM	0.63±0.60
抗 CD33	200 nM	0.72±0.40

[0816] ADCP=抗体依赖性细胞吞噬;CD=分化簇

[0817] 5.7实施例7:抗SIRPα抗体的免疫原性分析

[0818] 存在促成抗体和蛋白质的免疫原性的多种元件。已报道T细胞依赖性反应在抗药物抗体(ADA)对生物制剂的反应的发展中起重要作用(Jawa V等人,Clin Immunol.2013年12月;149(3):534-55)。使用交互式筛选及蛋白质工程再改造界面(ISPRI)作为评估潜在免

疫原性的工具。交互式筛选及蛋白质工程再改造界面是由EpiVax(Providence,RI)开发且已知为临床上公认的T细胞依赖性电脑模拟分析工具。使用ISPRI将SIRPAB-11mAb或其变体的免疫原性潜力上载到EpiVax服务器上并进行分析。

[0819] 首先,通过EpiMatrix分析SIRPAB-11-K322A的整个重链和轻链,根据推定效应T细胞效应子(Teff)和调节T细胞表位(Treg)的存在筛选整个初始氨基酸序列。在标准化尺度,更多Teff增加免疫原性潜力,而更多Treg降低各序列的免疫原性潜力。总体来说,Treg调整分数低于-30被视为可接受的(表23)。详细分析表明除CDR L2之外的大部分CDR包括极少的推定效应T细胞表位(数据未示出)。

[0820] 表23:免疫原性报告

[0821]

蛋白质序列	长度	EpiMatrix 命中	EpiMatrix 分数	tReg 调整的 Epx 分数
SIRPAB-11_HC	456	178	-12.54	-35.05
SIRPAB-11_LC	214	92	5.18	-29.48
SIRPAB-11_VH	126	44	-13.79	-40.46
SIRPAB-11_VL	107	50	22.82	-35.49

[0822] EpiMatrix命中为序列内所见的EpiMatrix Z分数高于1.64的数目。EpiMatrix分数是由针对蛋白质长度标准化的EpiMatrix命中数目和强度推导。换言之,分数为预测的总免疫原性相对于随机肽标准的过量或差值。蛋白质分析时考虑的等位基因:DRB1*0101、DRB1*0301、DRB1*0401、DRB1*0701、DRB1*0801、DRB1*1101、DRB1*1301、DRB1*1501。HLA II类基因座上的这些等位基因用于电脑模拟筛选可能肽结合结构域的抗体序列,从而得到可能产生免疫原性的推定T细胞表位。Jawa V等人,Clinical Immunology 149;534-555(2013)。

[0823] 其次,通过EpiMatrix抗体免疫原性预测模组预测VH和VL结构域的ADA可能性。评估抗体序列的免疫原性潜力时,EpiVax根据两个标准(Treg含量及Teff含量)表征那些抗体。具有低Teff含量及高Treg含量的抗体具有免疫原性的可能性最小(最佳抗体)。具有低Teff含量及低Treg含量的抗体也常常无免疫原性(低风险抗体)。此类抗体产生的ADA反应率常常在5%与10%之间。具有高Teff含量及高Treg含量的抗体最难以表征。一般来说,预期此类抗体的免疫原性大于低风险抗体(混合型抗体)。具有高Teff含量及低Treg含量的抗体倾向于具有免疫原性率常常超过10%的最大免疫原性(高风险抗体)。大部分嵌合抗体属于此类。SIRPAB-11-K322A抗体由于其低Teff及高Treg含量而归类为最佳抗体(图10A和图10B)。SIRPAB-11-K322A抗体具有优良的EpiMatrix抗体免疫原性分数0.17%,仅比具有氨基酸序列SEQ ID NO:224的轻链和氨基酸序列SEQ ID NO:225的重链的SIRPα参考抗体的免疫原性分数(3.66%)小1/20。

[0824] 5.8实施例8:细胞因子释放测定

[0825] 诱导人T、NK或单核细胞性谱系发生目标交联的抗体具有起始促炎性细胞因子形成全身释放级联的可能性,导致可能致死的全身免疫反应。为了确定SIRPAB-11-K322A结合是否可以介导“细胞因子风暴”的触发,针对来自十位正常供体的人PBMC测量一组细胞因子以评估全身细胞因子释放。简言之,使用Ficoll-Paque从全血中分离出人PBMC且在一夜静息期之后,添加到预包被抗体的板中。48小时之后,收集上清液,使用中尺度促炎性9-丛(得

自Meso Scale Diagnostics,LLC)进行多细胞因子测定和分析。收集总共十位供体的数据并针对同型或阳性对照进行分析(图11A至11J)。评估以下细胞因子:白介素(IL)-1β(β)、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、肿瘤坏死因子-α(TNFα)、干扰素-γ(IFN-γ)及粒细胞巨噬细胞-集落刺激因子(GM-CSF)。使用30μg/mL至0.001μg/mL(3μg/孔至0.0001μg/孔)的SIRPAB-11-K322A浓度滴定。使用抗CD3抗体(克隆OKT-3)和脂多糖(LPS)作为阳性对照;使用人IgG1同型对照-K322A及商购获得的人IgG1抗体作为同型阴性对照。图11A至11I中示出了IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、TNFα、IFN-γ和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的细胞因子释放概况的代表性数据,完整数据集及统计分析示于图11J中。阳性对照抗CD3抗体克隆OKT-3和/或LPS诱导所有10位供体的PBMC释放八种细胞因子(IL-1β、IL-2、IL-6、IL-10、IL-12p70、TNF-α、IFN-γ及GM-CSF)。阳性对照诱导的IL-8极少直至没有。SIRPAB-11-K322A诱导最小的细胞因子释放水平或类似于阴性对照(IgG1同型对照-K322A和IgG1同型对照)的水平。

[0826] 还检查了SIRPAB-11-K322A体外诱导LPS和SEB活化人PBMC释放细胞因子的能力。评估以下细胞因子:IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、TNF-α、IFN-γ和GM-CSF。可溶性及板结合(固定)的形式分别使用0.03、3及30μg/mL或0.03、3及30μg孔的SIRPAB-11-K322A浓度。使用Ficoll-Paque从全血中分离出外周血单核细胞。为了LPS刺激,将PBMC等分至存在或不存在100ng/mL LPS的管中,且添加至预包被抗体的板中或与可溶性抗体一起在孔中培育。为了SEB刺激,将PBMC与0、1或100ng/mL SEB一起培育24小时,洗涤,且接着添加0、1或100ng/mL SEB至细胞中,随后将其接种于预包被抗体的板上,或与可溶性抗体一起在孔中培育。铺板后48小时收集培养上清液用于细胞因子分析。

[0827] 为了确定SIRPAB-11-K322A是否改变活化髓系细胞的功能,评估LPS刺激的PBMC对细胞因子的释放,所述PBMC用可溶性及固定的SIRPAB-11-K322A处理。在未刺激的PBMC中,GM-CSF、IFN-γ、IL-2、IL-12p70、IL-10和IL-1β的总体水平较低。LPS刺激使IFN-γ、IL-10、IL-1β和IL-6产生升高。未刺激及LPS刺激的PBMC释放IL-1β的数据分别展示于图12A和图12B中。未刺激的PBMC展现较低且在生物学上不相关的IL-1β绝对水平(图12A)。在LPS刺激的PBMC中,相较于IgG1同型对照-K332A,SIRPAB-11-K322A处理不改变IL-1β水平,不论抗体是否为可溶性的或固定的(图12B)。可溶性或固定的SIRPAB-11-K322A处理诱导的IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、GM-CSF、TNF-α和IFN-γ水平类似于阴性对照物IgG1同型对照-K322A所诱导的水平,不论PBMC是否已被LPS活化。数据进一步总结于图12C中。

[0828] 为了确定SIRPAB-11-K322A是否改变活化前的T细胞的功能,评估SEB刺激的PBMC对细胞因子的释放,所述PBMC用可溶性及固定的SIRPAB-11-K322A处理。在未刺激的PBMC中,GM-CSF、IFN-γ、IL-2、IL-12p70、IL-10和IL-1β的细胞因子水平较低。SEB刺激使PBMC中的IFN-γ、IL-10、IL-1β和IL-6产生升高。未刺激及SEB刺激的PBMC释放IFN-γ的数据示于图12D、12E和12F中。相较于未刺激的PBMC的IFN-γ水平,1和100ng/mL SEB刺激不改变IFN-γ水平。相较于IgG1同型对照-K322A处理,可溶性或固定的SIRPAB-11-K322A处理不改变未刺激(图12D)或刺激(图12E和12F)的PBMC释放IFN-γ的水平。可溶性或固定的SIRPAB-11-K322A处理产生的IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、GM-CSF和TNF-α水平类似于使用阴性对照物IgG1同型对照-K322A所观测到的水平,不论PBMC是否已经SEB浓缩活化。数据进一步总结于图12G和12H中。

[0829] 5.9实施例9:吞噬测定

[0830] 5.9.1吞噬测定方法

[0831] 通过共培养测定,评估SIRPAB-11-K322A作为单一试剂或与西妥昔单抗或利妥昔单抗组合在体外促进人巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬活性。分析SIRPAB-11-K322A(联合西妥昔单抗与作为单一试剂)对五种实体肿瘤细胞系的作用;使用一种DLBCL株系检查与利妥昔单抗的组合作用。利用三种急性髓系白血病(AML)细胞系和两种PDX培养物评估SIRPAB-11-K322A的单一试剂作用。使用荧光标记的单克隆抗体(例如SIRPAB-11-IgG4PE-AF647,用于SIRPα染色),通过流式细胞术证实肿瘤细胞上存在SIRPα、表皮生长因子受体(EGFR)及CD47。

[0832] 使用若干细胞系(包括结肠直肠癌(CRC)细胞系GP2d、GP5d、SW480,及头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)细胞系FaDu)作为靶细胞,测试SIRPAB-11-K322A(0.001nM至20nM)与西妥昔单抗(0.2nM或1nM)组合的滴定剂量。与利妥昔单抗(0.1nM)的组合研究是利用OCI-LY3细胞作为目标细胞系。接受西妥昔单抗或利妥昔单抗单独处理或与同型对照抗体组合处理的细胞用SIRPAB-11-K322A组合孔中所用的相同浓度的抗体处理。肿瘤细胞用羧基荧光素琥珀酰亚胺酯(CSFE)标记,用西妥昔单抗或利妥昔单抗调理,且添加到含有自人供体单核细胞(n=2)分化的40,000个巨噬细胞的孔中。接着将细胞与SIRPAB-11-K322A或对照抗体一起培育3小时,随后用抗CD14-APC标记的巨噬细胞且使用高含量成像定量。吞噬百分比水平是依对两种染料均呈阳性的巨噬细胞数目除以巨噬细胞总数目来计算的。单独20nM抗CD47 IgG1处理用作阳性对照且IgG1同型对照-K322A抗体(20nM)用作阴性对照。

[0833] 为了评估单一试剂活性,使用AML细胞系OCI-AML2、MV-4-1、MOLM-13及AML PDX培养物AML PDX P1202和AML P5378作为靶细胞。用SIRPAB-11-K322A、SIRPAB-11-IgG4PE或对照抗体调理的肿瘤细胞添加到共培养孔中,所述孔具有40,000个由单核细胞衍生的巨噬细胞及相同滴定剂量的SIRPAB-11-K322A、SIRPAB-11-IgG4PE、IgG1同型对照-K322A或IgG4同型对照-4PE。方法与此章节中所述的组合实验相同。

[0834] 5.9.2抗SIRPα抗体单独或与西妥昔单抗组合的活性

[0835] 评估SIRPAB-11-K322A与西妥昔单抗组合对鉴别有KRAS变异的四种西妥昔单抗抗性结肠直肠癌(CRC)细胞系的吞噬活性(Medico E等人,Nat Commun.2015年4月30日;6:7002)。SIRPAB-11-K322A与西妥昔单抗组合有效地促进所测试的四种CRC细胞系中的三者发生吞噬。这些细胞系为均含有KRASG12D突变的GP2d与GP5d;含有KRASG12V突变的SW480。对于在SIRPAB-11-K322A及西妥昔单抗处理的情况下未观测到吞噬增加的第四种细胞系来说,阳性对照抗体抗CD47 IgG1相较于其他三种CRC细胞系对细胞系的吞噬仅具有边缘效应,表明此第四种细胞系对CD47/SIRPα途径调节的反应较弱(数据未示出)。

[0836] 为了证明目标及途径表达,通过流式细胞术评估SIRPα、EGFR和CD47在GP2d、GP5d和SW480细胞上发生的细胞表面染色(图13A-13C)。所有三种细胞系显示类似高的CD47和EGFR表达量。相较于同型对照,SIRPAB-11-IgG4PE-AF647展现较低但在阳性细胞表面上发生的结合。

[0837] 在SIRPAB-11-K322A单独处理或与西妥昔单抗组合处理下,巨噬细胞对CRC肿瘤细胞介导的吞噬作用示于图13D-13F中。用0.2nM或1nM西妥昔单抗调理且用SIRPAB-11-K322A处理或用单独SIRPAB-11-K322A处理的单核细胞衍生的巨噬细胞与目标肿瘤细胞共培养物

展现吞噬的浓度依赖性增加(图13D-13F)。相对于单独SIRPAB-11-K322A处理,SIRPAB-11-K322A处理与西妥昔单抗组合使得GP2d、GP5d及SW480 CRC细胞系的吞噬增加。用1nM西妥昔单抗与SIRPAB-11-K322A组合处理的吞噬性巨噬细胞百分比的平均EC50值对于这些三种细胞系来说是在0.28nM与0.44nM之间的范围内,相比之下,单独SIRPAB-11-K322A处理的范围为8.79nM至>20nM,其EC50值经计算比该组合低约40倍(表24)。还观测到0.2nM西妥昔单抗与SIRPAB-11-K322A组合的EC50平均值低于单独SIRPAB-11-K322A,但在西妥昔单抗的此浓度下注意到在供体间存在较大可变性。单独西妥昔单抗处理(1nM)或与IgG1同型对照-K322A(20nM)组合对GP2d、GP5d及SW480 CRC细胞系分别展现24、10.5及21的平均吞噬性巨噬细胞百分比水平(n=2个供体)。对相同细胞系来说,此吞噬水平低于1nM西妥昔单抗与SIRPAB-11-K322A(20nM,最高测试浓度)组合的平均吞噬性巨噬细胞百分比水平(GP2d、GP5d及SW480 CRC细胞系分别为62、42.5及57,n=2个供体),表明SIRPAB-11-K322A处理使吞噬作用增强。

[0838] 表24:SIRPAB-11-K322A在西妥昔单抗组合吞噬测定中的半最大有效浓度

[0839]

	EC_{50} 值(nM)										
	GP2d			GP5d			SW480			FaDu	
供体	338	358	平均值	338	358	平均值	338	358	平均值	358	224
无西妥昔单抗	13.110	>20	>16.56	>20	>20	>20	14.19	3.393	8.79	>20	NC
0.2 nM西妥昔单抗	0.657	16.210	8.434	0.543	0.886	0.715	0.200	2.061	1.130	0.075	NC
1 nM西妥昔单抗	0.495	0.247	0.371	0.714	0.162	0.438	0.461	0.102	0.282	0.049	NC

[0840] EC_{50}=半最大有效浓度;FaDu=头颈部鳞状细胞癌细胞系;GP2d、GP5d、SW480=结肠直肠癌细胞系;NC=不计算;nM=纳摩尔。

[0841] 在所有情况下,单独IgG1同型对照-K322A处理的共培养物展现低吞噬水平。

[0842] 为了确定针对CRC肿瘤细胞的西妥昔单抗的饱和浓度,使用GP2d及GP5d细胞执行流式细胞术结合测定。基于其EC10、EC50及EC90计算,在或接近西妥昔单抗染色饱和度执行GP2d和GP5d吞噬测定,吞噬测定中所用的EC50及EC90值远低于0.2nM。执行体外组合处理测定以评估西妥昔单抗在低于0.2nM的浓度下对吞噬GP2d和GP5d肿瘤细胞的作用(图13G和13H)。相较于在测量SIRPAB-11-K322A的浓度依赖性作用的吞噬测定中所用的0.2nM和1nM,西妥昔单抗在EC90、EC50及EC10浓度的情况下,检测到肿瘤吞噬显著减少。

[0843] 另外,图13H证明SIRPAB-11-K322A与西妥昔单抗协同促进巨噬细胞吞噬。举例来说,0.67nM SIRPAB-11-K322A诱导吞噬性巨噬细胞百分比增加;然而,在0.67nM SIRPAB-11-K322A及0.2nM西妥昔单抗的情况下所见的增加大于0.67nM SIRPAB-11-K322A或0.2nM西妥昔单抗个别诱导的增加总和(比较图13H中的左侧第二条形图、右侧第三条形图,及右侧第二条形图)。

[0844] 还评估了SIRPAB-11-K322A与西妥昔单抗组合对HNSCC细胞系FaDu的吞噬可能性(图13I)。相较于单独SIRPAB-11-K322A处理,在组合共培养测定中,单核细胞衍生的巨噬细胞展现吞噬稳定增加,在≥0.02nM的SIRPAB-11-K322A浓度(对于0.2nM与1nM西妥昔单抗)下达到约70%吞噬性巨噬细胞的平稳阶段。相较于单独SIRPAB-11-K322A处理的>20nM,用0.2nM或1nM西妥昔单抗及SIRPAB-11-K322A处理的吞噬性巨噬细胞百分比的EC50平均值分别为0.08nM及0.05nM(表24)。得自第二供体的数据展现SIRPAB-11-K322A处理与0.2nM西妥昔单抗组合使得吞噬作用出现类似的增强(20nM SIRPAB-11-K322A与0.2nM西妥昔单抗组合的吞噬性巨噬细胞百分比:34.8,而单独SIRPAB-11-K322A的吞噬性巨噬细胞百分比为1.84),但达不到与针对第一供体所观测相同的最大吞噬水平,使得EC50值无法计算。西妥昔单抗处理与IgG1同型对照-K322A(20nM)组合展现吞噬性巨噬细胞百分比水平低于在西妥昔单抗与SIRPAB-11-K322A(20nM)组合情况下所观测到的水平,表明SIRPAB-11-K322A处理的吞噬作用增强(供体358的吞噬性巨噬细胞百分比对于1nM西妥昔单抗与SIRPAB-11-K322A组合来说为72.1,而对于1nM西妥昔单抗与IgG1同型对照-K322A组合来说则为31.8)。

[0845] 5.9.3抗SIRPα抗体与利妥昔单抗组合的活性

[0846] 为了评估SIRPAB-11-K322A对血液恶性病的组合活性,来自DLBCL细胞系OCI-LY3的细胞用利妥昔单抗调理,且接着与巨噬细胞在含有浓度滴定的SIRPAB-11-K322A或SIRPAB-11-IgG4PE变异抗体的培养基中共培养;使用同型和Fc匹配阴性对照抗体。相较于单独利妥昔单抗处理,SIRPAB-11-K322A处理与利妥昔单抗组合使OCI-LY3细胞系的吞噬增加(图14)。用SIRPAB-11-K322A与0.1nM利妥昔单抗组合处理的吞噬性巨噬细胞百分比的EC50平均值(n=2个供体)为0.11nM,相比之下,单独利妥昔单抗为1.46nM;SIRPAB-11-K322A单一试剂的EC50值无法计算。对于与SIRPAB-11-K322A具有相同可变区的SIRPAB-11-IgG4PE来说,观测到类似的组合结果。0.082nM(约0.1nM)利妥昔单抗处理作为单一试剂展现最小吞噬作用(11.9%及11.5%吞噬性巨噬细胞,n=2个供体),SIRPAB-11-K322A在测试浓度范围内也展现最小吞噬作用(对于所有浓度来说,<5%吞噬性巨噬细胞,n=2个供体)。相比之下,在SIRPAB-11-K322A与0.1nM利妥昔单抗组合的情况下,从低SIRPAB-11-K322A浓度开始,观测到吞噬出现稳定增加(对于20nM SIRPAB-11-K322A及0.1nM利妥昔单抗来说,直至最高63.1%及75.3%吞噬性巨噬细胞,n=2个供体)。利妥昔单抗与IgG1同型对照-K322A组合时,发现吞噬性巨噬细胞百分比的增加最小(对于0.1nM利妥昔单抗与20nM IgG1同型对照-K322A组合来说,n=2个供体的吞噬性巨噬细胞%:20.7和18.6,相比之下,单独0.082nM[约0.1nM]利妥昔单抗则为11.9和11.5,而单独20nM IgG1同型对照-K322A则为≤2)。

[0847] 另外,图14证明SIRPAB-11-K322A与利妥昔单抗协同促进巨噬细胞吞噬。举例来说,在0.1nM SIRPAB-11-K322A与0.1nM利妥昔单抗存在下所见的巨噬细胞吞噬作用的增加大于0.1nM SIRPAB-11-K322A或0.1nM利妥昔单抗个别诱导的增加的总和(比较图14中的刚好位于x轴“-1”上方的数据点)。在SIRPAB-11-Ig4PE与利妥昔单抗之间也观测到类似协同作用,表明协同作用并非特定Fc变体所独有的。

[0848] 如上文所示,在共培养测定中,SIRPAB-11-K322A与西妥昔单抗或利妥昔单抗的组合促进人单核细胞衍生的巨噬细胞吞噬HNSCC细胞系、DLBCL细胞系或CRC细胞系。针对测试细胞的组合效应的潜在机制可以经由CD47/SIRPα相互作用的阻断,从而解封“不要吃我”信

号(Jaiswal S,Cell.2009年7月23日;138(2):271-85;Majeti R等人,Cell.2009年7月23日;138(2):286-99),效应子感受态搭配物抗体经由Fcγ R1结合及活化向巨噬细胞提供正信号。相比之下,在SIRPAB-11-K322A处理的情况下,自体巨噬细胞对自身细胞目标不发生自体T细胞及单核细胞异常吞噬(抗体依赖性细胞吞噬(ADCP)),如上文所述。在SIRPAB-11-K322A处理的情况下不存在ADCP是令人期望的,原因可能是存在抑制自身细胞目标吞噬的其他机制。

[0849] 5.9.4单一试剂活性

[0850] 进一步评估单独SIRPAB-11-K322A促进巨噬细胞介导吞噬三种AML肿瘤细胞系及得自两种AML PDX模型的培养物的作用。使用SIRPAB-11-IgG4PE抗体、通过流式细胞术结合分析证实SIRPα在这些细胞上的表面表达。

[0851] 在单一试剂吞噬测定中,SIRPAB-11-K322A处理展现吞噬性巨噬细胞百分比出现浓度依赖性增加,其最大百分比范围:对于MOLM 13来说,为28至31,n=3个供体巨噬细胞(图15A,供体345);对于OCI-AML2来说,为45至74,n=3个供体巨噬细胞(图15B,供体345);对于MV-4-11来说,为26至48,n=3个供体巨噬细胞(图15C,供体345)。单一试剂吞噬作用的EC50平均值对于MOLM-13、OCI-AML-2及MV-4-11AML细胞系分别为0.24nM、0.03nM及0.41nM(表25)。当在0.01nM至66.67nM浓度范围内测试时,相较于SIRPAB-11-K322A,单一试剂联合SIRPAB-11-IgG4PE抗体处理对三种AML细胞系展现更少的吞噬作用。然而,当在单一高浓度下测试时,SIRPAB-11-K322A处理与SIRPAB-11-IgG4PE抗体处理的间的差异不太明显。

[0852] 表25:用于单一试剂吞噬测定的半最大有效浓度

[0853]

	EC_{50} SIRPAB-11-K322A (nM)											
	MOLM-13				OCI-AML2				MV-4-11			
供体	345	226	358	M	345	226	358	M	345	226	358	M
EC_{50}	0.57	0.10	0.04	0.24	0.04	0.02	0.02	0.03	0.55	0.13	0.56	0.41

[0854] EC_{50}=半最大浓度;M=平均值;MOLM-13、MV-4-11及OCI-AML2=急性髓系白血病(AML)细胞系。

[0855] 在所有情况下,AML细胞系与用抗IgG1同型对照-K322A及IgG4同型对照-4PE处理的巨噬细胞的共培养物展现较低的吞噬水平。

[0856] 用来源于PDX模型的2个AML患者样品的培养物产生其他单一试剂吞噬数据(图15D和15E)。SIRPAB-11-K322A处理展现吞噬性巨噬细胞的增强,对于AML PDX模型P1202和P5478来说,最大值分别为63.35%和71.54%。类似于AML细胞系,单一试剂联合SIRPAB-11-IgG4PE抗体处理展现的吞噬作用小于SIRPAB-11-K322A最大值(用SIRPAB-11-IgG4PE抗体处理的PDX模型P1202和P5478分别为35.38%和45.08%吞噬性巨噬细胞)。在两种情况下,这些水平仍然高于IgG1同型对照-K322A对照。

[0857] 5.9.5食蟹猴吞噬测定

[0858] 通过评估用SIRPAB-11-K322A处理的食蟹猴单核细胞衍生的巨噬细胞针对人肿瘤细胞系OCI-AML2的吞噬活性来确定SIRPAB-11-K322A结合至食蟹猴SIRPα的功能相关性。使食蟹猴PBMC衍生的单核细胞分化成巨噬细胞且用于共培养测定(n=2)中。肿瘤细胞用羧基荧光素二乙酸琥珀酰亚胺酯(CFSE)标记,用SIRPAB-11-K322A(0.067nM至66.7nM)或对照抗

体(0.067至66.7nM)调理,且与40,000个食蟹猴巨噬细胞及相同浓度的SIRPAB-11-K322A、IgG1同型对照-K322A或CD47 IgG1一起添加至共培养测定中维持1或3小时。在培育期结束时,巨噬细胞用抗CD14-别藻蓝蛋白(APC)标记,且使用高含量成像定量。吞噬性巨噬细胞百分比是依对两种染料均呈阳性的巨噬细胞的数目除以巨噬细胞的总数目计算的。

[0859] 相较于在阴性对照物IgG1同型对照-K322A存在下所观测到的吞噬作用,用SIRPAB-11-K322A处理食蟹猴巨噬细胞使OCI-AML2人肿瘤细胞的吞噬显著增加($p<0.0001$,1小时培育;图15F)。在所测试的两种SIRPAB-11-K322A浓度之间,吞噬性巨噬细胞百分比不存在差异。来自不同食蟹猴供体的巨噬细胞的重复测定产生类似结果(对于0.067nM、0.67nM、6.67nM或66.7nM SIRPAB-11-K322A相较于培育1小时的浓度匹配同型对照物IgG1同型对照-K322A,$p<0.0001$)。这些数据表明SIRPAB-11-K322A结合至食蟹猴SIRPα具有促进与肿瘤细胞共培养的巨噬细胞的吞噬活性的功能作用。

[0860] 5.10实施例10:SIRPAB-11-K322A(针对SIRPα的单克隆抗体)单独及与西妥昔单抗组合在患有晚期实体癌的受试者中的1期、开放标记、剂量发现研究

[0861] 针对晚期实体癌(部分A、第1阶段及部分B)及晚期结肠直肠癌(CRC)和/或晚期头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)(部分A、第2阶段及部分B)研究抗体SIRPAB-11-K322A。

[0862] 5.10.1目标

[0863] 主要目标:

[0864] • 测定SIRPAB-11-K322A单独及与西妥昔单抗组合的安全性和耐受性。

[0865] • 限定SIRPAB-11-K322A单独及与西妥昔单抗组合的非耐受剂量(NTD)、最大耐受剂量(MTD)和/或2期建议剂量(RP2D)。

[0866] 次要目标:

[0867] • 提供关于SIRPAB-11-K322A单独及与西妥昔单抗组合的初步功效的信息。

[0868] • 表征SIRPAB-11-K322A的药物动力学(PK)。

[0869] • 评估抗SIRPAB-11-K322A抗体(ADA)的存在、频率及功能影响。

[0870] 5.10.2研究设计

[0871] 此研究为SIRPAB-11-K322A在患有晚期实体癌的受试者中的开放标记、1期、剂量递增(部分A)及扩增(部分B)、首次用于人体的临床研究。研究的剂量递增部分(部分A)将使用贝叶斯方法(Bayesian methodology)分两个阶段进行。第1阶段将评估静脉内(IV)施用之SIRPAB-11-K322A的递增剂量的安全性和耐受性,以测定SIRPAB-11-K322A在患有不可切除的晚期实体癌的受试者中的MTD、NTD和/或RP2D。第2阶段将评估SIRPAB-11-K322A与每周一次西妥昔单抗组合(均IV施用)的递增剂量的安全性和耐受性,以测定SIRPAB-11-K322A+西妥昔单抗在患有晚期CRC和/或SCCHN的受试者中的NTD、MTD和/或RP2D。

[0872] 剂量扩增部分(部分B)将进一步评估以或低于第2阶段MTD与西妥昔单抗组合施用的SIRPAB-11-K322A在各多达约20个可评估受试者的所选扩增队列中的安全性和功效,以便确定RP2D。部分B扩增队列可以基于部分A中所测定的安全性和耐受性来测试SIRPAB-11-K322A的不同剂量和/或时程。部分B扩增队列可以包括患有晚期CRC(KRAS/NRAS/BRAF野生型)、CRC(KRAS/NRAS/BRAF突变体)、SCCHN和/或其他晚期实体癌的受试者。在部分B中可以考虑患有晚期实体肿瘤的其他受试者队列。所有疗法依28天循环施用,直至临床上显著的疾病进展、不可接受的毒性或决定退出。

[0873] 在第1阶段(部分A)中,各受试者在第1循环第1天及随后每周一次(QW)接受指定剂量的SIRPAB-11-K322A。SIRPAB-11-K322A的起始剂量(第1阶段,第1队列)为0.3mg/kg。如果不耐受SIRPAB-11-K322A的起始剂量,则可以研究低剂量水平。各队列中的初始剂量递增增量为约3倍。

[0874] 基于第1阶段在至少1队列中所观测到的安全性、耐受性、PK、PD及ADA作出进行至第2阶段的决定。第2阶段将在第1阶段中的至少一个剂量队列被测定耐受之后开始,且因此可以在第1阶段确立MTD或NTD之前开始。SIRPAB-11-K322A的起始剂量(第2阶段,第1队列)必须在第1阶段测定为耐受的。如果不耐受SIRPAB-11-K322A+西妥昔单抗的起始剂量,则可以研究SIRPAB-11-K322A的低剂量水平。第2阶段中之后续各队列仅在第1阶段中的相应剂量队列被测定耐受之后,开放招募。在第2阶段中,固定西妥昔单抗剂量且在第1循环第1天施用(400mg/m^2 IV)且此后每周施用一次(250mg/m^2 IV QW)。

[0875] 在剂量递增期间,针对给定的剂量水平,基于贝叶斯逻辑回归模型、临床和实验室安全性数据(剂量限制毒性[DLT]与非DLT安全性数据)、PK、PD和ADA确定决策以评估剂量队列内的其他受试者、下一个更高剂量水平、中间剂量水平、替代给药间隔,或公布MTD。SIRPAB-11-K322A给药频率可以基于得自指定剂量水平的PK和/或PD的评述减小。如果给药频率减小,则后续各队列的总剂量强度不超过3倍。

[0876] 在部分A中,向任何队列施用第一剂量之后,观测各队列受试者至少28天(第1循环,第1至28天,DLT窗口),随后可以开始下一个更高的方案指定剂量队列。对于前两位受试者来说,初始招募与随后招募的给药受试者之间的一周间隔用于观测急性毒性。前两位受试者之后,给定队列中的新受试者的初始给药间隔1天。

[0877] 在接受SIRPAB-11-K322A单一疗法(部分A,第1阶段)的受试者中,可根据DLT评估的受试者定义为如下者:

[0878] • 在第1循环第1至28天(QW给药)期间已接受SIRPAB-11-K322A的4次完整剂量中的至少3者(或第1循环总计划剂量强度的至少75%),而未经历DLT,

[0879] 或

[0880] • 在第1循环第1至28天期间接受SIRPAB-11-K322A的至少一次剂量或其一部分之后,经历DLT。

[0881] 在接受SIRPAB-11-K322A与西妥昔单抗组合(部分A,第2阶段)的受试者中,可根据DLT评估的受试者定义为如下者:

[0882] • 在第1循环第1至28天期间已接受西妥昔单抗的4次完整剂量中的至少3者及SIRPAB-11-K322A的4次完整剂量中的至少3者(或西妥昔单抗与SIRPAB-11-K322A的第1循环总计划剂量强度的至少75%),而未经历DLT,

[0883] 或

[0884] • 在第1循环第1至28天期间接受SIRPAB-11-K322A的至少一次剂量或其一部分之后,经历DLT。

[0885] 置换不可根据DLT评估的受试者。可以招募任何队列内的其他受试者,以根据BLRM更佳表征PK、PD或MTD。

[0886] 完成剂量递增(部分A)之后,每队列多达约20个功效可评估受试者的所选队列接受SIRPAB-11-K322A与西妥昔单抗的组合。基于安全性、PK、PD及ADA数据的评述,扩增可能

发生于西妥昔单抗组合剂量递增期中已确立的MTD和/或较低剂量,或替代的可耐受给药时程。队列可以包括患有不可切除的晚期CRC(KRAS、NRAS或BRAF突变体)、CRC(KRAS、NRAS或BRAF野生型)、SCCHN和/或晚期实体肿瘤的受试者。所有CRC受试者关于RAS(KRAS及NRAS)及BRAF(V600E)的突变肿瘤基因状态应已确定(个别地或作为下一代测序组的一部分)。RAS突变定义为KRAS或NRAS的外显子2(密码子12和13)、外显子3(密码子59和61)及外显子4(密码子117和146)中的体细胞突变。针对KRAS、NRAS及BRAF突变进行的测试在美国应仅在根据1988年的临床实验室改良修正案(CLIA-88)认证为执行高复杂度临床实验室(分子病理学)测试合格的实验室中执行。受试者招募之后,通过中央实验室测试证实突变状态。

[0887] 依照国际协调会议(International Conference on Harmonisation,ICH)良好临床规范(GCP)进行研究。

[0888] 5.10.3研究群体

[0889] 研究招募≥18岁的患有晚期实体癌(包括晚期CRC及晚期SCCHN)的受试者(男性或女性),所述受试者在标准抗癌疗法后已有进展(或因医学共患病或不可接受的毒性而不能耐受),或对于所述受试者来说,其他批准常规疗法不存在。

[0890] 研究将招募约140位患有晚期实体癌的受试者。在部分A中,将招募约60位受试者(包括第1阶段及第2阶段的剂量递增队列,各组约3至6位可评估受试者)。在部分B扩增期中,可以招募多达4个队列,各多达20位受试者(总计多达约80位受试者)。

[0891] 5.10.4研究长度

[0892] 预期整个招募历时约30个月完成(部分A历时18个月且部分B历时12个月)。主动治疗及治疗后随访的完成预期历时另外6至12个月。预期整个研究持续约42个月。

[0893] 试验结束定义为最后一位受试者的最后一次访视而完成治疗后随访的日期,或自最后一位受试者接收最后一个数据点的日期,该数据点为初始、二次和/或探究性分析所必需的,如方案中预先指定(以最近日期为准)。

[0894] 5.10.5研究治疗

[0895] 提供研究产品(IP)SIRPAB-11-K322A进行IV施用。

[0896] 为了降低输注相关反应(IRR)的风险,第1循环中需要预先给与解热剂及抗组胺剂。如果受试者在第1循环期间未经历IRR,则可停止预先给药以便进行后续治疗循环。对于接受西妥昔单抗的受试者来说,在给与SIRPAB-11-K322A之前,无需重复预先给药。SIRPAB-11-K322A疗法将持续进行,直至临床上显著的疾病进展、不可接受的毒性,或受试者/研究者决定退出。

[0897] 对于接受西妥昔单抗与SIRPAB-11-K322A组合的受试者来说,第1循环第1天(依据药品说明书及机构标准规范)(400mg/m^2 IV,输注120分钟)及此后每周一次(250mg/m^2 IV QW,输注60分钟)施用西妥昔单抗。受试者在接受两种疗法当天,在SIRPAB-11-K322A开始输注之前接受西妥昔单抗输注。接受西妥昔单抗的受试者在第一剂量之前,应接受预先给予H1拮抗剂(诸如50mg苯海拉明(diphenhydramine)IV)30至60分钟。额外的预先给药(诸如皮质类固醇)可以根据机构标准照料疗法及国家西妥昔单抗产品信息给与。对于预先输注西妥昔单抗的具有2级IRR病史的受试者来说,建议预先给与皮质类固醇(例如10mg地塞米松(dexamethasone)或等效物)。应基于临床判断及先前IRR的存在/严重度,施用预先给药,随后输注西妥昔单抗。对于经历1级或2级IRR及不严重3级IRR的受试者来说,西妥昔单抗输注

速率应减小50％。对于需要医疗介入和/或住院的严重输注反应,应立即且永久地中止西妥昔单抗。对于3级或4级痤疮样皮疹,允许根据西妥昔单抗药品说明书减少剂量。请在accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125084Orig1s268lbl.pdf参见FDA批准的爱必妥(Erbitux)标签(参考文献ID 4258364,2018年5月修订)章节2.4。

[0898] 在部分B扩增时,受试者可以基于对SIRPAB-11-K322A单一试剂与西妥昔单抗组合剂量递增的安全性、PK、PD及ADA评估,以MTD和/或较低剂量且依QW、Q2W或替代给药时程接受SIRPAB-11-K322A。

[0899] 5.10.6关键功效评估概述

[0900] 初始功效变数为肿瘤反应率。在第2、4及6循环之后评估受试者功效;且接着此后每3个循环评估受试者功效。所有治疗的受试者将纳入功效分析中。对于实体肿瘤来说,评估将基于实体肿瘤反应评价标准(RECIST 1.1)(Eisenhauer EA等人,Eur J Cancer2009;45(2):228-247)作为初始方法以及修改过的针对基于免疫的治疗学的RECIST 1.1(iRECIST)(Seymour L等人,Lancet Oncol.2017;18:e143-e152)作为补充探究方法。

[0901] 基于临床、实验室及射线照相术评估(包括目标病灶、非目标病灶、新病灶及总体反应的评估)来提供抗肿瘤活性证据的描述性分析。证实与未证实的反应均依据RECIST 1.1评估。

[0902] 部分A中的病灶功效变数为客观反应率(ORR)。待分析的其他功效变数包括有反应的时间和反应持续时间。

[0903] 在部分B中,待分析的功效变数包括ORR、有反应的时间、反应持续时间、无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)。

[0904] 如果中止治疗的原因不是疾病进展、开始新抗癌疗法或同意退出整个研究,则要求受试者继续根据指定的肿瘤评估时程进行肿瘤评估,直至疾病进展和/或新的全身抗癌疗法的起始。疾病进展之后,约每12周确定生存状态,历时长达1年。另外,疾病进展之后,收集抗癌疗法。

[0905] 当各队列中的最后一位受试者已退出研究或完成6个循环时,功效变数将成熟。

[0906] 部分A的初始功效变数为ORR。在部分B中,待分析的功效变数包括ORR、有反应的时间、反应持续时间、PFS及OS。报道ORR的估算点及双侧95％信赖区间。对于事件终点的时间来说,执行卡普兰-迈耶(Kaplan-Meier)生存率测定。

[0907] 5.10.7纳入标准

[0908] 受试者必须满足以下标准才能加入研究中:

[0909] 1.受试者在任何研究相关的评估/程序进行之前,必须理解并自愿签署知情同意书(ICF)。

[0910] 2.受试者(男性或女性)在签署ICF时≥18岁。

[0911] 3.受试者在标准抗癌疗法后必须已进展(或因医学共患病或不可接受的毒性而不能耐受),或对于所述受试者来说,不存在其他已批准的常规疗法且具有以下组织学或细胞学证明:

[0912] • 在部分A第1阶段中,不可切除的晚期实体肿瘤。

[0913] • 在部分A第2阶段中,不可切除的晚期结肠直肠癌或头颈部鳞状细胞癌。

[0914] • 在部分B中,

[0915] -第1队列:不可切除的晚期结肠直肠癌,其分子数据为RAS((KRAS或NRAS)或BRAF(V600E)中存在突变。RAS突变定义为KRAS或NRAS的外显子2(密码子12和13)、外显子3(密码子59和61)及外显子4(密码子117和146)中的体细胞突变。

[0916] -第2队列:不可切除的晚期结肠直肠癌,其具有野生型RAS(KRAS或NRAS的外显子2、3及4中无体细胞突变)和BRAF WT(V600E)。

[0917] -第3队列:不可切除的晚期头颈部鳞状细胞癌。

[0918] -第4队列:不可切除的晚期实体肿瘤。

[0919] 4.受试者同意检索福马林固定、石蜡包埋(FFPE)的归档肿瘤组织,该肿瘤组织存在于肿瘤块或切片/固定式试样中。

[0920] 5.对于仅参与部分A密集型PD队列和部分B的受试者来说,受试者同意且具有可接取的肿瘤以便在筛选及第1循环期间进行成对肿瘤活组织检查。

[0921] 6.受试者必须具有至少一个可测量疾病位点,如根据RECIST v1.1所确定。

[0922] 7.受试者具有0或1的ECOG PS。

[0923] 8.受试者必须具有以下实验室数值:

[0924] • 不含生长因子的绝对中性粒细胞计数(ANC)≥1.5×10^9/L维持7天(如果为派非格司亭(pegfilgrastim),则为14天)。

[0925] • 血红蛋白(Hgb)≥8g/dL。

[0926] • 不输注的情况下,血小板(plt)≥75×10^9/L,历时7天。

[0927] • 如果存在肝肿瘤,则天冬氨酸转氨酶(AST/SGOT)及丙氨酸转氨酶(ALT/SGPT)≤2.5×正常值上限(ULN)或≤5.0×ULN。

[0928] • 血清胆红素≤1.5×ULN。

[0929] • 使用科克罗夫特-高尔特方程式(Cockcroft-Gault equation)估算血清肌酐清除≥45mL/min且使用24小时尿液收集测量肌酐清除。

[0930] • 国际标准化比率(INR)<1.5×ULN及部分凝血活酶时间(PTT)<1.5×ULN。

[0931] 9.具有生育能力的女性(FCBP)必须:

[0932] • 承诺自签署ICF起真正禁欲以免在参与研究的同时、在中断给药期间及在SIRPAB-11-K322A的最后一次剂量之后的长达56天期间发生异性接触(必须每月审查且记录来源)或同意使用且能够遵循至少两种有效避孕方法(口服、可注射或可植入激素避孕药;输卵管结扎;子宫内装置;具有杀精子剂的障壁避孕品;或伴侣切除输精管),其中之一必须为障壁;且

[0933] • 在起始SIRPAB-11-K322A之前已经历两次阴性妊娠测试。她必须同意在研究过程及研究治疗结束之后的56天期间继续进行妊娠测试。即使受试者实施真正禁欲而不与异性接触,这也是适用的。直至妊娠测试结果呈阴性,受试者才可以接受SIRPAB-11-K322A;且

[0934] • 在筛选时已经历阴性血清妊娠测试(灵敏度为至少25mIU/mL)。

[0935] • 在研究治疗第1循环第1天之前的72小时内及在每个后续循环第1天之前的72小时内,已经历阴性血清或尿液妊娠测试(注意如果在前一个72小时内执行,则筛选血清妊娠测试可以用作第1天研究治疗之前的测试)。血清或尿液妊娠测试也须在研究结束时针对各FCBP执行;且

[0936] • 在SIRPAB-11-K322A最后一次剂量之后的56天期间避免怀孕。

[0937] • 接受西妥昔单抗的具有生育能力的女性应在西妥昔单抗治疗期间及在西妥昔单抗的最后一次剂量之后的2个月期间使用有效避孕。

[0938] 10.男性在参与研究的同时、在中断给药期间及在中断SIRPAB-11-K322A之后的至少56天期间必须实施真正禁欲(必须每月审查且记录来源)或,同意在与妊娠女性或FCBP性接触期间使用避孕套(建议乳胶避孕套)且自签署ICF起避免怀孕,即使其已经历成功的输精管切除。

[0939] 11.受试者愿意且能够遵守研究访诊时程及其他方案要求。

[0940] 5.10.8排除标准

[0941] 以下中任一项的存在将排除招募的受试者:

[0942] 1.受试者已接受针对CD47或SIRPα的先前研究疗法。

[0943] 2.受试者患有有症状的中枢神经系统受累的癌症。

[0944] 3.受试者服用慢性全身免疫抑制疗法或皮质类固醇(例如强的松(prednisone)或等效物,最后14天超过140mg的总剂量)。鼻内、吸入、体表或局部皮质类固醇注射(例如关节内注射)或类固醇作为过敏反应的预先给药(例如计算机断层扫描[CT]扫描预先给药)为此标准的例外。

[0945] 4.受试者在早先6个月内具有III或IV类充血性心力衰竭(CHF)或重度非缺血性心肌症、不稳定心绞痛、心肌梗塞或心室心律不整病史。

[0946] 5.受试者在SIRPAB-11-K322A起始之前≤5个半衰期或4周(以较短者为准)已经历针对先前全身癌症的治疗或研究模式。

[0947] 6.受试者在SIRPAB-11-K322A起始之前≤2周已经历大手术。受试者必须已自近期手术的任何临床显著影响恢复。

[0948] 7.受试者为妊娠或哺乳期女性。

[0949] 8.受试者患有已知的人免疫缺乏病毒(HIV)感染。

[0950] 9.受试者患有已知的慢性、活动性B型或C型肝炎(HBV/HCV)感染。

[0951] 10.正在用慢性、治疗剂量的抗凝血剂(例如华法林(warfarin)、低分子量肝素、因子Xa抑制剂)治疗。

[0952] 11.自身免疫性溶血性贫血或自身免疫性血小板减少症病史。

[0953] 12.需要主动、持续全身治疗的并发性第二癌症病史。

[0954] 13.受试者患有任何显著的医学病状、实验室异常或精神疾病,其妨碍受试者参与研究。

[0955] 14.受试者患有若他/她参与研究则将所述受试者置于不可接受风险的任何病状,包括实验室异常的存在。

[0956] 15.受试者患有混淆解译研究数据的能力的任何病状。

[0957] 16.对于接受西妥昔单抗的受试者,已知西妥昔单抗不耐受病史包括3级或4级输注反应;需要中断西妥昔单抗的严重持久痤疮样皮疹;或间质性肺病。

[0958] 17.对于部分A密集型PD队列中的参与纳米氧化铁MRI评估的受试者:

[0959] • 对任何静脉内铁产物具有过敏反应的病史。

[0960] • 已知对纳米氧化铁或其任一组分(例如铁、分子量≥1000道尔顿的聚葡萄糖或多糖)过敏。

[0961] • 对MRI检查(例如嵌入式金属材料/装置)存在任何禁忌。

[0962] • 具有铁过载的已知血色素沉着症病史。

[0963] 5.11实施例11:SIRPAB-11-K322A(针对SIRPα的单克隆抗体)单独及与西妥昔单抗或利妥昔单抗组合在患有晚期实体癌和血液癌的受试者中的1期、开放标记、剂量寻找研究

[0964] 针对晚期实体癌(部分A、第1阶段及部分B)、晚期结肠直肠癌(CRC)和/或晚期头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)(部分A、第2阶段及部分B)及CD20阳性NHL(诸如DLBCL(包括复发性DLBCL及难治性DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(包括1级、2级、3a级、3b级、复发性及难治性滤泡性淋巴瘤)、边缘区淋巴瘤和套细胞淋巴瘤)研究抗体SIRPAB-11-K322A。(部分A、3期及部分C)。

[0965] 5.11.1目标

[0966] 主要目标:

[0967] • 测定SIRPAB-11-K322A单独及与西妥昔单抗或利妥昔单抗组合的安全性和耐受性。

[0968] • 限定SIRPAB-11-K322A单独及与西妥昔单抗或利妥昔单抗组合的不耐受剂量(NTD)、最大耐受剂量(MTD)和/或2期建议剂量(RP2D)。

[0969] 次要目标:

[0970] • 提供关于SIRPAB-11-K322A单独及与西妥昔单抗或利妥昔单抗组合的初步功效的信息。

[0971] • 表征SIRPAB-11-K322A的药物动力学(PK)。

[0972] • 评估抗SIRPAB-11-K322A抗体(ADA)的存在、频率及功能影响。

[0973] 5.11.2研究设计

[0974] 此研究为SIRPAB-11-K322A于患有晚期实体癌和血液癌的受试者中的开放标记、1期、剂量递增(部分A)及扩增(部分B及C)、首次用于人体的临床研究。研究的剂量递增部分(部分A)将使用贝叶斯方法分三个阶段进行。第1阶段将评估静脉内(IV)施用的SIRPAB-11-K322A的递增剂量的安全性和耐受性,以测定SIRPAB-11-K322A在患有不可切除的晚期实体癌的受试者中的MTD、NTD和/或RP2D。第2阶段将评估SIRPAB-11-K322A与每周一次西妥昔单抗组合(均IV施用)的递增剂量的安全性和耐受性,以测定SIRPAB-11-K322A+西妥昔单抗在患有晚期CRC和/或SCCHN的受试者中的NTD、MTD和/或RP2D。第3阶段将评估SIRPAB-11-K322A与利妥昔单抗组合(均IV施用)的递增剂量的安全性和耐受性,以测定SIRPAB-11-K322A+利妥昔单抗在患有CD20阳性NHL(包括DLBCL、1级、2级和3a级滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤和套细胞淋巴瘤)的受试者中的MTD、NTD和/或RP2D。

[0975] 剂量扩增部分(部分B)将进一步评估以或低于第2阶段MTD与西妥昔单抗组合施用的SIRPAB-11-K322A在各多达约20个可评估受试者的所选扩增队列中的安全性和功效,以便确定RP2D。

[0976] 部分B扩增队列可以基于部分A中所测定的安全性和耐受性来测试SIRPAB-11-K322A的不同剂量和/或时程。部分B扩增队列可以包括患有晚期CRC(KRAS/NRAS/BRAF野生型)、CRC(KRAS/NRAS/BRAF突变体)、SCCHN和/或其他晚期实体癌的受试者。在部分B中可以考虑患有晚期实体肿瘤的其他受试者队列。

[0977] 部分C剂量扩增将进一步评估以或低于SIRPAB-11-K322A与利妥昔单抗组合的第3阶段MTD施用的SIRPAB-11-K322A在各多达约20(滤泡性淋巴瘤)或30(DLBCL)个可评估受试

者的所选扩增队列中的安全性和功效,以便确定SIRPAB-11-K322A与利妥昔单抗组合的RP2D。

[0978] 部分C扩增队列可以基于部分A中所测定的安全性和耐受性来测试SIRPAB-11-K322A的不同剂量和/或时程。部分C扩增队列可以包括复发和/或难治性DLBCL和/或1级、2级及3a级滤泡性淋巴瘤(FL)。

[0979] 所有疗法依28天循环施用,直至临床上显著的疾病进展、不可接受的毒性或决定退出。

[0980] 在第1阶段(部分A)中,各受试者在第1循环第1天及随后每周一次(QW)接受指定剂量的SIRPAB-11-K322A。SIRPAB-11-K322A的起始剂量(第1阶段,第1队列)为0.3mg/kg。如果不耐受SIRPAB-11-K322A的起始剂量,则可以研究低剂量水平。各队列中的初始剂量递增增量为约3倍。

[0981] 基于第1阶段的至少两个阶段中所观测到的安全性、耐受性、PK、PD和ADA作出进行至第2阶段的决定。第2或3阶段可以在第1阶段确定MTD或NTD之前开始。SIRPAB-11-K322A在第2阶段中的起始剂量(第2阶段,第1队列)为低于已确定在第1阶段中耐受的剂量的至少一种剂量水平。第3阶段将在第1阶段的至少两种剂量水平已完成之后开始。SIRPAB-11-K322A在第3阶段中的起始剂量(第3阶段,第1队列)不高于在第1阶段中已确定为耐受的最高剂量。

[0982] 如果不耐受SIRPAB-11-K322A与西妥昔单抗或利妥昔单抗组合的起始剂量,则可以研究SIRPAB-11-K322A的低剂量水平。第2及3阶段中的后续各队列仅在第1阶段中的相应剂量队列被测定耐受之后,开放招募。

[0983] 在第2阶段,西妥昔单抗起始剂量(第2阶段,第1a队列)在第1循环第1天为250mg/m^2IV,随后在第1循环中为150mg/m^2 IV(每周一次)。如果西妥昔单抗的此减小剂量耐受一个循环,则患者内剂量可以递增至250mg/m^2 IV(每周一次)。如果第2阶段第1a队列的西妥昔单抗剂量水平视为可耐受,则第2阶段的第二队列(第2阶段,第1b队列)是在第1循环第1天以SIRPAB-11-K322A与西妥昔单抗的相同剂量400mg/m^2 IV治疗受试者,随后为250mg/m^2 IV,每周一次(400/250mg/m^2)。如果第1b队列耐受,则后续各队列接受西妥昔单抗(400/250mg/m^2)与递增剂量的SIRPAB-11-K322A。

[0984] 在第3阶段,利妥昔单抗剂量固定在375mg/m2 IV。利妥昔单抗以4次剂量每周施用一次(第1循环的第1、8、15及22天),在第2至第5循环的第1天及第6至第24循环每隔一个循环的第1天施用。

[0985] 在剂量递增期间,针对指定的剂量水平,基于贝叶斯逻辑回归模型、临床及实验室安全性数据(剂量限制毒性[DLT]与非DLT安全性数据)、PK、PD及ADA确定决策以评估剂量队列内的其他受试者、下一个更高剂量水平、中间剂量水平、替代给药间隔,或公布MTD。SIRPAB-11-K322A给药频率可以基于得自指定剂量水平的PK和/或PD的评述减小。如果给药频率减小,则后续各队列的总剂量强度不超过3倍。

[0986] 在部分A中,向任何队列施用第一剂量之后,观测各队列受试者至少28天(第1循环,第1至28天,DLT窗口),随后可以开始下一个更高的方案指定剂量队列。对于前两位受试者来说,初始招募与随后招募的给药受试者之间的一周间隔用于观测急性毒性。前两位受试者之后,指定的剂量递增队列每天招募不超过一位受试者。

[0987] 在接受SIRPAB-11-K322A单一疗法(部分A,第1阶段)的受试者中,可根据DLT评估的受试者定义为如下者:

[0988] • 在第1循环第1至28天(QW给药)期间已接受SIRPAB-11-K322A的4次完整剂量中的至少3者(或第1循环总计划剂量强度的至少75%),而未经历DLT,

[0989] 或

[0990] • 在第1循环第1至28天期间接受SIRPAB-11-K322A的至少一次剂量或其一部分之后,经历DLT。

[0991] 在接受SIRPAB-11-K322A与西妥昔单抗(部分A,第2阶段)或利妥昔单抗(部分A,第3阶段)组合的受试者中,可根据DLT评估的受试者定义为如下者:

[0992] • 在第1循环第1至28天期间已接受西妥昔单抗或利妥昔单抗的4次完整剂量中的至少3者及SIRPAB-11-K322A的4次完整剂量中的至少3者(或西妥昔单抗、利妥昔单抗及SIRPAB-11-K322A的第1循环总计划剂量强度的至少75%),而未经历DLT,

[0993] 或

[0994] • 在第1循环第1至28天期间接受SIRPAB-11-K322A的至少一次剂量或其一部分之后,经历DLT。

[0995] 置换不可根据DLT评估的受试者。可以招募任何队列内的其他受试者,以根据BLRM更佳表征PK、PD或MTD。

[0996] 完成剂量递增(部分A)之后,每队列多达约20个(实体肿瘤、滤泡性淋巴瘤)或30个(DLBCL)功效可评估受试者的所选队列将接受SIRPAB-11-K322A与西妥昔单抗(部分B)或利妥昔单抗(部分C)的组合。基于安全性、PK、PD和ADA数据的评述,扩增可以组合剂量递增(部分A、第2和3阶段)中已确定的MTD和/或较低剂量,或基于替代的可耐受给药时程进行。

[0997] 部分B队列可以包括患有不可切除的晚期CRC(KRAS、NRAS或BRAF突变体)、CRC(KRAS、NRAS或BRAF野生型)、SCCHN和/或晚期实体肿瘤的受试者。所有CRC受试者关于RAS(KRAS和NRAS)及BRAF(V600E)的突变肿瘤基因状态应已确定(个别地或作为下一代测序组的一部分)。NRAS和KRAS突变是指某些体细胞点突变。针对KRAS、NRAS和BRAF突变进行的测试在美国应仅在根据1988年的临床实验室改良修正案(CLIA-88)认证为执行高复杂度临床实验室(分子病理学)测试合格的实验室中执行。受试者招募之后,通过中央实验室测试证实突变状态。

[0998] 部分C扩增队列可以包括未另列出(NOS)的复发性和/或难治性DLBCL以及复发性和/或难治性滤泡性淋巴瘤。

[0999] 依照国际协调会议(International Conference on Harmonisation,ICH)良好临床规范(GCP)进行研究。

[1000] 5.11.3研究群体

[1001] 研究招募≥18岁的患有晚期实体癌(包括晚期CRC、晚期SCCHN及CD20阳性NHL)的受试者(男性或女性),所述受试者在标准抗癌疗法后已有进展(或因医学共患病或不可接受的毒性而不能耐受),或对于所述受试者来说,其他批准常规疗法不存在。

[1002] 研究将招募多达230位患有晚期实体癌及血液癌的受试者。在部分A中,将招募约100位受试者(包括第1阶段、第2阶段及第3阶段的剂量递增队列,各队列约3至6位可评估受试者)。在部分B扩增期中,可以招募多达4个队列,各多达20位受试者(总计多达约80位受试

者)。在部分C扩增阶段,可招募多达20位患有FL的受试者及多达30位患有DLBCL的受试者的队列(总计多达约50位受试者)。

[1003] 5.11.4研究长度

[1004] 预期整个招募历时约30个月完成(部分A历时18个月且部分B及部分C历时12个月)。主动治疗及治疗后随访的完成预期历时另外30至36个月。预期整个研究持续约66个月。

[1005] 试验结束定义为最后一位受试者的最后一次访视而完成治疗后随访的日期,或自最后一位受试者接收最后一个数据点的日期,该数据点为初始、二次和/或探究性分析所必需的,如方案中预先指定(以最近日期为准)。

[1006] 5.11.5研究疗法

[1007] 提供研究产品(IP)SIRPAB-11-K322A进行IV施用。

[1008] 受试者对SIRPAB-11-K322A具有输注相关反应(IRR)时,后续给药必需预先给药治疗(例如解热剂、抗组胺剂或皮质类固醇)。受试者接受西妥昔单抗或利妥昔单抗时,在给与SIRPAB-11-K322A之前,无需重复预先给药。SIRPAB-11-K322A疗法将持续进行,直至临床上显著的疾病进展、不可接受的毒性,或受试者/研究者决定退出。

[1009] 受试者接受西妥昔单抗与SIRPAB-11-K322A组合时,第1循环第1天(250或400mg/m^2IV,输注120分钟)及此后每周一次(150或250mg/m^2 IV QW,输注60分钟)施用(按照包装插页和机构标准惯例)西妥昔单抗。受试者在接受两种治疗当天,在SIRPAB-11-K322A开始输注之前接受西妥昔单抗输注。接受西妥昔单抗的受试者在第一剂量之前,应接受预先给与H1拮抗剂(诸如50mg苯海拉明(diphenhydramine)IV)30至60分钟。额外的预先给药(诸如皮质类固醇)可以根据机构标准照料疗法及国家西妥昔单抗产品信息给与。对于预先输注西妥昔单抗的具有2级IRR病史的受试者来说,建议预先给与皮质类固醇(例如10mg地塞米松(dexamethasone)或等效物)。应基于临床判断及先前IRR的存在/严重度,施用预先给药,随后输注西妥昔单抗。对于经历1级或2级IRR及不严重3级IRR的受试者来说,西妥昔单抗输注速率应减小50%。对于需要医疗介入和/或住院的严重输注反应,应立即且永久地中止西妥昔单抗。对于3级或4级痤疮样皮疹,允许根据西妥昔单抗药品说明书减少剂量。请在accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125084Orig1s268lbl.pdf参见FDA批准的爱必妥(Erbitux)标签(参考文献ID 4258364,2018年5月修订)章节2.4。

[1010] 受试者接受利妥昔单抗与SIRPAB-11-K322A组合时,在第1循环第1、8、15及22天、第2至5循环第1天及第6、8、10、12、14、16、18、20、22及24循环第1天,以375mg/m2 IV的固定剂量(根据利妥昔单抗药品说明书(参见FDA批准的美罗华(Rituxan)标签,参考ID 4274293,2018年6月修订:accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103705s5450lbl.pdf)及机构标准规范)施用利妥昔单抗。受试者在接受两种疗法当天,在SIRPAB-11-K322A开始输注之前接受利妥昔单抗输注。接受利妥昔单抗的受试者在输注利妥昔单抗之前,应预先给与解热剂(例如650-1000mg乙酰胺苯酚)及抗组胺剂(例如25-50mg苯海拉明或等效物、10mg非镇静性抗组胺剂,诸如洛拉他定(loratadine)或西替利嗪(cetirizine))。

[1011] 在部分B及C扩增中,基于得自SIRPAB-11-K322A单一试剂及组合剂量递增的安全性、PK、PD和ADA评估,受试者可以MTD和/或较低剂量且依QW、Q2W或替代给药时程接受

SIRPAB-11-K322A。

[1012] 5.11.6关键功效评估概述

[1013] 初始功效变数为肿瘤反应率。在第2、4及6循环之后评估受试者功效;且接着此后每3个循环评估受试者功效。所有治疗的受试者将纳入功效分析中。对于实体肿瘤来说,评估将基于实体肿瘤反应评价标准(RECIST 1.1)(Eisenhauer EA等人,Eur J Cancer2009;45(2):228-247)作为初始方法以及修改过的针对基于免疫的治疗学的RECIST 1.1(iRECIST)(Seymour L等人,Lancet Oncol.2017;18:e143-e152)作为补充方法。对于NHL来说,将利用"卢加诺标准"进行功效评估,该标准合并国际工作组(IWG)NHL反应标准(Cheson BD等人,J Clin Oncol.2014;32(27):3059-3068)及杜维尔(Deauville)氟脱氧葡萄糖-正电子发射断层扫描法(FDG PET)扫描解译标准(Itti E等人,Eur J Nucl Med Mol Imaging.2013年9月;40(9):1312-20;Meignan M等人,Leuk Lymphoma.2014年1月;55(1):31-7)。

[1014] 基于临床、实验室及射线照相术评估(包括目标病灶、非目标病灶、新病灶及总体反应的评估)来提供抗肿瘤活性证据的描述性分析。证实与未证实的反应均依据RECIST 1.1和卢加诺标准评估。

[1015] 部分A中的病灶功效变数为客观反应率(ORR)。待分析的其他功效变数包括有反应的时间和反应持续时间。

[1016] 在部分B和部分C中,待分析的功效变数包括ORR、有反应的时间、反应持续时间、无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)。

[1017] 如果中止治疗的原因不是疾病进展、开始新抗癌疗法或同意退出整个研究,则要求受试者继续根据指定的肿瘤评估时程进行肿瘤评估,直至疾病进展和/或新的全身抗癌疗法的起始。在部分B中,在长达1年期间约每12周确定疾病进展之后的生存状态且在部分C中,在长达2年期间约每12周确定疾病进展之后的生存状态。另外,使用后续抗癌疗法,包括在疾病进展之后,收集干细胞移植体。

[1018] 当各队列中的最后一位受试者已退出研究或完成6个循环时,功效变数将成熟。

[1019] 部分A的初始功效变数为ORR。在部分B和部分C中,待分析的功效变数包括ORR、有反应的时间、反应持续时间、PFS和OS。报道ORR的估算点及双侧95%信赖区间。对于事件终点的时间来说,执行卡普兰-迈耶生存期测定。

[1020] 5.11.7纳入标准

[1021] 受试者必须满足以下标准才能加入研究中:

[1022] 1.受试者在任何研究相关的评估/程序进行之前,必须理解并自愿签署知情同意书(ICF)。

[1023] 2.受试者(男性或女性)在签署ICF时≥18岁。

[1024] 3.受试者在标准抗癌疗法后必须已进展(或因医学共患病或不可接受的毒性而不能耐受),或对于所述受试者来说,不存在其他已批准的常规疗法且具有以下组织学或细胞学证明:

[1025] • 在部分A第1阶段中,不可切除的晚期实体肿瘤。

[1026] • 在部分A第2阶段中,不可切除的晚期结肠直肠癌或头颈部鳞状细胞癌。

[1027] • 在部分A第3阶段中,CD20阳性非霍奇金氏淋巴瘤(包括DLBCL、1级、2级和3a级滤

泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤及套细胞淋巴瘤)

[1028] • 在部分B中,

[1029] -第1队列:不可切除的晚期结肠直肠癌,其分子数据为RAS((KRAS或NRAS)或BRAF(V600E)中存在突变。NRAS和KRAS突变是指某些体细胞点突变。

[1030] -第2队列:不可切除的晚期结肠直肠癌,其具有野生型RAS(不具有与第1队列中所包括的那些点突变相同的NRAS体细胞点突变且不具有与第1队列中所包括的那些点突变相同的KRAS体细胞点突变)及BRAF WT(V600E)。

[1031] -第3队列:不可切除的晚期头颈部鳞状细胞癌。

[1032] -第4队列:不可切除的晚期实体肿瘤。

[1033] • 在部分C中

[1034] -第1队列:DLBCL,其未另列出(NOS;包括自顽固性组织学转化的DLBCL、具有DLBCL组织学的高分级B细胞淋巴瘤、原发纵隔B细胞淋巴瘤、及3b级滤泡性淋巴瘤)

[1035] -第2队列:滤泡性淋巴瘤(1级、2级和3a级)

[1036] 4.受试者同意检索福马林固定、石蜡包埋(FFPE)的归档肿瘤组织,该肿瘤组织存在于肿瘤块或切片/固定式试样中。

[1037] 5.对于参与部分A密集型PD队列、部分B及部分C的受试者来说,受试者同意且具有可接取的肿瘤以便在筛选及第1循环期间进行成对肿瘤活组织检查。

[1038] 6.患有实体肿瘤的受试者必须具有至少一个可测量疾病位点,如根据RECIST v1.1所确定。NHL受试者的疾病必须可基于CT或MRI截面成像进行二维测量,如依据卢加诺/IWG标准所定义(Cheson BD等人,J Clin Oncol.2014;32(27):3059-3068)。

[1039] 7.受试者具有0或1的ECOG PS。

[1040] 8.受试者必须具有以下实验室数值:

[1041] • 不含生长因子的绝对中性粒细胞计数(ANC)≥1.5×10^9/L维持7天(如果为派非格司亭(pegfilgrastim),则为14天)。

[1042] • 血红蛋白(Hgb)≥8g/dL。

[1043] • 在不输注的情况下,血小板(plt)≥75×10^9/L,历时7天。

[1044] • 如果存在肝肿瘤,则天冬氨酸转氨酶(AST/SGOT)及丙氨酸转氨酶(ALT/SGPT)≤2.5×正常值上限(ULN)或≤5.0×ULN。

[1045] • 血清胆红素≤1.5×ULN。

[1046] • 使用科克罗夫特-高尔特方程式(Cockcroft-Gault equation)估算血清肌酐清除≥45mL/min且使用24小时尿液收集测量肌酐清除。

[1047] • 国际标准化比率(INR)<1.5×ULN及部分凝血活酶时间(PTT)<1.5×ULN。

[1048] 9.具有生育能力的女性(FCBP)必须:

[1049] • 承诺自签署ICF起真正禁欲以免在参与研究的同时、在中断给药期间及在SIRPAB-11-K322A的最后一次剂量之后的长达56天期间发生异性接触(必须每月审查且记录来源)或同意使用且能够遵循至少两种有效避孕方法(口服、可注射或可植入激素避孕药;输卵管结扎;子宫内装置;具有杀精子剂的障壁避孕品;或伴侣切除输精管),其中之一必须为障壁;且

[1050] • 在起始SIRPAB-11-K322A之前已经历两次阴性定量血清或尿液妊娠测试。她必

须同意在研究过程及研究治疗结束之后的56天期间继续进行妊娠测试。即使受试者实施真正禁欲而不与异性接触,这也适用。直至妊娠测试结果呈阴性,受试者才可以接受SIRPAB-11-K322A;且

[1051] • 在筛选时已经历阴性定量血清妊娠测试(灵敏度为至少25mIU/mL)。

[1052] • 在研究治疗第1循环第1天之前的72小时内及在每个后续循环第1天之前的72小时内,已经历阴性血清或尿液妊娠测试(注意如果在前一个72小时内执行,则筛选血清妊娠测试可以用作第1天研究治疗之前的测试)。血清或尿液妊娠测试也须在研究结束时针对各FCBP执行;且

[1053] • 在SIRPAB-11-K322A最后一次剂量之后的56天期间避免怀孕。

[1054] • 接受西妥昔单抗的具有生育能力的女性(部分A、第2阶段及部分B)应在西妥昔单抗治疗期间及在西妥昔单抗的最后一次剂量之后的2个月期间使用有效避孕。

[1055] • 具有生育能力的女性接受利妥昔单抗(部分A、第3阶段及部分C)应在利妥昔单抗治疗期间及在利妥昔单抗的最后一次剂量之后的12个月期间使用有效避孕。

[1056] 10.男性在参与研究的同时、在中断给药期间及在中断SIRPAB-11-K322A之后的至少56天期间必须实施真正禁欲(必须每月审查且记录来源)或,同意在与妊娠女性或FCBP性接触期间使用避孕套(建议乳胶避孕套)且自签署ICF起避免怀孕,即使其已经历成功的输精管切除。

[1057] 11.受试者愿意且能够遵守研究访诊时程及其他方案要求。

[1058] 5.11.8排除标准

[1059] 以下中任一个的存在将排除招募的受试者:

[1060] 1.受试者已接受针对CD47或SIRPα的先前研究疗法。

[1061] 2.高分级淋巴瘤(伯基特氏(Burkitt's)或淋巴母细胞性)。

[1062] 3.受试者患有有症状的中枢神经系统(CNS)受累的癌症。

[1063] 4.受试者服用慢性全身免疫抑制疗法或皮质类固醇(例如强的松或等效物,最后14天超过140mg的总剂量)。鼻内、吸入、体表或局部皮质类固醇注射(例如关节内注射)或类固醇作为过敏反应的预先给药(例如计算机断层扫描[CT]扫描预先给药)为此标准之例外。

[1064] 5.受试者在早先6个月内具有III或IV类充血性心力衰竭(CHF)或重度非缺血性心肌症、不稳定心绞痛、心肌梗塞或心室心律不整病史。

[1065] 6.受试者在SIRPAB-11-K322A起始之前≤5个半衰期或4周(以较短者为准)已经历针对先前全身癌症的治疗或研究模式。

[1066] 7.受试者在SIRPAB-11-K322A起始之前≤4周已用CAR-T疗法治疗。

[1067] 8.受试者在SIRPAB-11-K322A起始之前≤2周已经历大手术。受试者必须已自近期手术的任何临床显著影响恢复。

[1068] 9.受试者为妊娠或哺乳期女性。

[1069] 10.受试者患有已知的人免疫缺乏病毒(HIV)感染。

[1070] 11.受试者患有已知的慢性、活动性B型或C型肝炎(HBV/HCV)感染。

[1071] a.正处在针对HBV再活化的充分预防下、未发生主动性B型肝炎感染(例如HBsAg阴性、抗HBc阳性)、接受利妥昔单抗的NHL受试者为合格的。

[1072] 12.在SIRPAB-11-K322A起始之前≤3个月,先前进行自体干细胞移植。

[1073] 13.在SIRPAB-11-K322A起始之前≤6个月,先前进行同种异体干细胞移植与标准或强度减小的调理。

[1074] 14.正在用慢性、治疗剂量的抗凝血剂(例如华法林(warfarin)、低分子量肝素、因子Xa抑制剂)治疗。

[1075] 15.自身免疫性溶血性贫血或自身免疫性血小板减少症病史。

[1076] 16.需要主动、持续全身治疗的并发性第二癌症病史。

[1077] 17.受试者患有任何显著的医学病状、实验室异常或精神疾病,其妨碍受试者参与研究。

[1078] 18.受试者患有若他/她参与研究则将所述受试者置于不可接受风险的任何病状,包括实验室异常的存在。

[1079] 19.受试者患有混淆解译研究数据的能力的任何病状。

[1080] 20.对于接受西妥昔单抗的受试者,已知西妥昔单抗不耐受病史包括3级或4级输注反应;需要中断西妥昔单抗的严重持久痤疮样皮疹;或间质性肺病。

[1081] 21.对于部分A密集型PD队列中的参与纳米氧化铁MRI评估的受试者:

[1082] •对任何静脉内铁产物具有过敏反应的病史。

[1083] •已知对纳米氧化铁或其任一组分(例如铁、分子量≥1000道尔顿的聚葡萄糖或多糖)过敏。

[1084] •对MRI检查(例如嵌入式金属材料/装置)存在任何禁忌。

[1085] •具有铁过载的已知血色素沉着症病史。

[1086] 5.12实施例12:对抗SIRPα抗体与利妥昔单抗组合的活性的其他研究

[1087] 在类似于章节5.9.3所述的第二研究的第二研究中,使用以下4种NHL DLBCL细胞系评估SIRPAB-11-K322A(0.001nM至20nM)在利妥昔单抗(0.67nM或0.1nM)存在或不存在下的吞噬影响:OCILY3(得自德国微生物和细胞培养物保藏中心(German Collection of Microorganisms and Cell Cultures,DSMZ))、RIVA(得自DSMZ)、卡帕斯422(Karpas 422)(得自DSMZ)及普菲弗(Pfeiffer)(得自美国菌种保藏中心(ATCC))。其中两种细胞系OCI-LY3和RIVA为活化B细胞样;其他两种细胞系普菲弗和卡帕斯422(Karpas 422)为生发中心B细胞样。

[1088] 简言之,使用Alexa Fluor 647标记的SIRPAB-11-IgG4PE、利妥昔单抗和抗CD47 hIgG1(TPP-23)抗体,通过流式细胞术测量SIRPα、CD47和CD20在所有细胞系中的表面表达。Alexa Fluor 647标记的抗RSV IgG4PE用作阴性对照。普菲弗细胞对SIRPα呈阳性;OCI-LY3、RIVA及卡帕斯422细胞不显示SIRPα染色(图16A)。所有四种细胞系对CD20和CD47呈阳性,其中RIVA展示最高染色水平(图16B和16C)。

[1089] 在吞噬测定中,羧基荧光素二乙酸琥珀酰亚胺酯标记的肿瘤细胞用利妥昔单抗调理或不处理,添加至含有自人供体单核细胞(n=4)分化的巨噬细胞的孔中,与SIRPAB-11-K322A或对照抗体一起培育3小时,用抗CD14-别藻蓝蛋白标记,且使用高含量成像定量。测量吞噬水平且与单独SIRPAB-11-K322A或利妥昔单抗对4种正常供体巨噬细胞的处理进行比较。抗RSV IgG1K322A用作阴性对照。

[1090] 对于所有测试细胞系来说,当SIRPAB-11-K322A与利妥昔单抗(预定的次最佳利妥昔单抗浓度对于OCI-LY3和RIVA来说为0.1nM;或对于普菲弗及卡帕斯422来说为0.67nM)组

合添加时,巨噬细胞吞噬大于单一试剂SIRPAB-11-K322A(图17A-17C和图18A-18D)。针对OCI-LY3或RIVA细胞测试时,相较于单独SIRPAB-11-K322A处理,SIRPAB-11-K322A与0.1nM利妥昔单抗的组合使所有4种供体巨噬细胞的吞噬作用增强(图17A-17B,所示为得自一个供体的示例性数据)。针对卡帕斯422细胞进行组合测试时,SIRPAB-11-K322A联合0.67nM利妥昔单抗使4个供体中的3个的吞噬作用增强(图17C,所示为得自一个供体的示例性数据)。针对普菲弗细胞测试时,单独SIRPAB-11-K322A展现至少3个供体的巨噬细胞吞噬活性,EC50计算值范围为0.60nM至2.90nM(图18A-18D)。在此细胞系中,SIRPAB-11-K322A与0.67nM利妥昔单抗的组合使4个供体巨噬细胞中的3个的吞噬作用增强(图18A-18D)。对于观测到单一试剂活性的一个供体来说,单独SIRPAB-11-K322A治疗的组合活性在统计学上不显著(图18A)。

[1091] 在所测试的所有细胞系和供体中,SIRPAB-11-K322A与利妥昔单抗(0.1nM或0.67nM)组合的巨噬细胞吞噬EC50值在0.0208nM至1.17nM范围内,且始终低于单独SIRPAB-11-K322A的EC50值($p<0.0001$至0.234)。这些结果证明相较于SIRPAB-11-K322A,SIRPAB-11-K322A与利妥昔单抗具有介导巨噬细胞吞噬活性增强的组合作用。

[1092] 5.13实施例13:得自1期临床试验的SIRPAB-11-K322A受体占有率

[1093] SIRPAB-11-K322A结合至循环单核细胞、中性粒细胞和树突状细胞及一些肿瘤细胞上的SIRPα。靶向细胞抗原的生物试剂的一项临床评估为受体占有率(RO),以证明药物结合适当目标。受体占有率分析可以提供有价值的数据,所述数据可以用于产生被预测可产生生物效应的占有率水平的数学模型。针对SIRPα验证RO分析,以允许准确地测定SIRPAB-11-K322A对取自患者的全血中的单核细胞、中性粒细胞和树突状细胞上的SIRPα的结合。该分析是利用非竞争性抗SIRPα抗体,所述抗体可用于鉴别SIRPα表达细胞上被SIRPAB-11-K322A结合与未结合的SIRPα分子(图19A)。目标为定量各SIRPAB-11-K322A剂量组的目标接合及饱和度。

[1094] 简言之,将全血与荧光标记的抗体一起培育以鉴别关键白细胞亚群,以及两种特异性针对SIRPα的抗体,一个在用alexa fluor 488标记的SIRPAB-11-K322A(非竞争性)存在下结合,且一个仅在用alexa fluor 647标记的SIRPAB-11-K322A(竞争性)缺乏的情况下结合。计算两种SIRPα抗体对白细胞亚群的染色水平,且由此可以利用此方程式计算SIRPAB-11-K322A的受体占有水平:%SIRPαRO=100%*((1-(实际竞争性AF647/给药前的竞争性AF647)÷(实际非竞争性AF488/给药前的非竞争性AF488))(图19A-19B)。以0.3mg/kg和1mg/kg剂量给药后的24小时和48小时,在单核细胞、中性粒细胞和树突状细胞中实现接近完全的受体占有率,如表26和表27中所示。

[1095] 表26.向1期临床研究中给与0.3mg/kg和1mg/kg剂量队列的患者给与SIRPAB-11-K322A后的24小时,测量代表性受体占有率百分比。

[1096]

患者	剂量 (mg/kg)	单核细胞	中性粒细胞	树突状细胞
1	0.3	98	94	96
2	0.3	99	97	100
3	1	100	98	100
4	1	100	95	90
5	1	98	85	98

[1097] 表27.向1期临床研究中给与0.3mg/kg和1mg/kg剂量队列的患者给与SIRPAB-11-K322A后的48小时,测量代表性受体占有率百分比。(注意:患者5在48小时时的数据不可用)

[1098]

患者	剂量 (mg/kg)	单核细胞	中性粒细胞	树突状细胞
1	0.3	87	83	79
2	0.3	93	93	94
3	1	99	95	99
4	1	100	82	87

[1099] 5.14实施例14:1期临床试验中给与SIRPAB-11-K322A后的T细胞、B细胞、单核细胞和自然杀手细胞的百分比

[1100] 人白细胞可基于其生物功能和细胞表面抗原表达分成四个主要亚群群体:T淋巴细胞(CD3+)、B淋巴细胞(CD19+)、单核细胞(CD14)及NK淋巴细胞(CD16+CD56+)。经验证也可定量单核细胞的BD多重测试TBNK试剂(BD Biosciences,San Jose,CA USA)用于测定给与SIRPAB-11-K322A后的这些细胞亚群的百分比。SIRPAB-11-K322A以QW给与(每周一次)。

[1101] 给药前第1天和给药后第29天用0.3mg/kg SIRPAB-11-K322A治疗的患者中的代表性白细胞亚群百分比展示于下表28中。

[1102] 表28.SIRPAB-11-K322A以0.3mg/ml的剂量治疗的患者中的代表性白细胞亚群百分比(CD45+细胞(淋巴细胞)百分比)。

[1103]

	CD3+ T 细胞	CD19+ B 细胞	CD3-(CD16+CD56)+ 自然杀手细胞	CD14+ 单核细胞
给药前的第 1 天	65.9	21.4	10.1	7.6
给药后的第 29 天	64.9	19.4	13.9	9.3

[1104] 给药前第1天及给药后第29天用1mg/kg SIRPAB-11-K322A治疗的患者中的代表性白细胞亚群百分比展示于表29中。

[1105] 表29:SIRPAB-11-K322A以1mg/ml的剂量治疗的患者中的代表性白细胞亚群百分比(CD45+细胞(淋巴细胞)百分比)。

[1106]

	CD3+ T 细胞	CD19+ B 细胞	CD3-(CD16+CD56)+ 自然杀手细胞	CD14+单核细胞
给药前的第 1 天	66.7	9.3	20.6	8.0
给药后的第	59.0	14.2	26.0	6.5

[1107]

29 天				

[1108] 用0.3mg/kg或1mg/kg剂量治疗的患者用SIRPAB-11-K322A QW给药至一个月之后,未观测到细胞亚群百分比发生显著变化。在分析的漂移内及在健康受试者的正常范围内可见变化。这些临床数据证明SIRPAB-11-K322A的优良安全性概况。

[1109] 5.15实施例15:本文所提供的抗SIRPα抗体与参考抗SIRPα抗体在其对SIRPα、SIRP

β及SIRPγ的结合方面的比较

[1110] 使用Biacore T200仪器,通过表面等离子体共振测定且比较抗SIRPα及对照抗体对人SIRPα、SIRPβ及SIRPγ抗原的结合。此研究中所比较的抗体包括SIRPAB-11-K322A、SIRPAB-12-K322A、具有氨基酸序列SEQ ID NO:224的轻链和氨基酸序列SEQ ID NO:225的重链的SIRPα参考抗体(在此实施例中为参考抗体),及同型对照-K322A抗体。简言之,SIRPAB-11-K322A、SIRPAB-11-K322A、参考抗体及同型对照-K322A抗体以0.5ug/mL捕获于GE Healthcare的蛋白A系列S芯片(目录号:29127556)的通道2上。接着经由微流控技术,以每分钟30μL的速率将人SIRα、SIRPβ及SIRγ抗原注射至通道1和2中。捕获在各种抗原浓度下抗原结合时间范围为300秒及抗原解离时间为300秒的共振信号,分析且使用Biacore BIAevaluation软件与1:1朗格缪尔模型(Langmuir model)拟合。自拟合曲线测定的结合亲和力列举于下表30中。如表30中所示,SIRPAB-11-K322A和SIRPAB-12-K322A在对人SIRPα、SIRPβ及SIRPγ抗原的结合方面具有优于参考抗体的结合亲和力。

[1111] 表30:在比较研究中测定的结合亲和力(平衡常数K_D(M))。

[1112]

	hSIRPα-ECD(v1)	hSIRPβ-ECD	hSIRPγ-ECD
SIRPAB-11-K322A	9.23×10^{-11}	3.80×10^{-10}	6.32×10^{-11}
SIRPAB-12-K322A	4.24×10^{-10}	2.08×10^{-09}	3.51×10^{-10}
参考抗体	3.65×10^{-09}	2.98×10^{-09}	1.47×10^{-09}

[1113] ECD=胞外结构域

[1114] 参考抗体=参考抗SIRPα抗体,其具有氨基酸序列SEQ ID NO:224的轻链和氨基酸序列SEQ ID NO:225的重链

[1115] 6.序列表

[1116] 本说明书与电脑可读形式(CRF)的序列表副本一起提交。2019年9月20日创建且大小为298,057个字节的CRF(名称为10624-442-228_SEQ_LISTING.txt)与序列表的纸质副本相同且以引用的方式整体并入本文中。

[0001] 序列表

[0002] <110> 细胞基因公司(CELGENE CORPORATION)

[0003] <120> SIRPα结合蛋白及其使用方法

[0004] <130> 10624-442-228

[0005] <140> 待转让

[0006] <141> 随同提交

[0007] <150> US 62/737,782

[0008] <151> 2018-09-27

[0009] <150> US 62/853,997

[0010] <151> 2019-05-29

[0011] <160> 225

[0012] <170> PatentIn version 3.5

[0013] <210> 1

[0014] <211> 26

[0015] <212> PRT

[0016] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0017] <220>

[0018] <223> 抗体SIRPAB-1至SIRPAB-7和SIRPAB-17至SIRPAB-21的VH FR1

[0019] <400> 1

[0020] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

[0021] 1 5 10 15

[0022] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly

[0023] 20 25

[0024] <210> 2

[0025] <211> 11

[0026] <212> PRT

[0027] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0028] <220>

[0029] <223> 抗体SIRPAB-1、SIRPAB-6和SIRPAB-17至SIRPAB-21的VH CDR1

[0030] <400> 2

[0031] Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser

[0032] 1 5 10

[0033] <210> 3

[0034] <211> 14

[0035] <212> PRT

[0036] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0037] <220>

[0038] <223> 抗体SIRPAB-1至SIRPAB-7和SIRPAB-17至SIRPAB-21的VH FR2

[0039] <400> 3

[0040] Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[0041] 1 5 10

[0042] <210> 4

[0043] <211> 16

[0044] <212> PRT

[0045] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0046] <220>

[0047] <223> 抗体SIRPAB-1的VH CDR2

[0048] <400> 4

[0049] Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

[0050] 1 5 10 15

[0051] <210> 5

[0052] <211> 30

[0053] <212> PRT

[0054] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0055] <220>

[0056] <223> 抗体SIRPAB-1至SIRPAB-7和SIRPAB-17至SIRPAB-21的VH FR3

[0057] <400> 5

[0058] Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys

[0059] 1 5 10 15

[0060] Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0061] 20 25 30

[0062] <210> 6

[0063] <211> 11

[0064] <212> PRT

[0065] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0066] <220>

[0067] <223> 抗体SIRPAB-1至SIRPAB-5和SIRPAB-17的VH CDR3

[0068] <400> 6

[0069] Ala Arg Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val

[0070] 1 5 10

[0071] <210> 7

[0072] <211> 11

[0073] <212> PRT

[0074] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0075] <220>

[0076] <223> 抗体SIRPAB-1至SIRPAB-5和SIRPAB-17至SIRPAB-21的VH FR4

[0077] <400> 7

[0078] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[0079] 1 5 10
[0080] <210> 8
[0081] <211> 357
[0082] <212> DNA
[0083] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0084] <220>
[0085] <223> 抗体SIRPAB-1的VH核苷酸序列
[0086] <400> 8
[0087] caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
[0088] acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120
[0089] cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtcaatct attacagtgg gagcacctac 180
[0090] tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
[0091] tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagag 300
[0092] ggataccact caggaatgga cgtatggggc cagggaacaa ctgtcaccgt ctcctca 357
[0093] <210> 9
[0094] <211> 119
[0095] <212> PRT
[0096] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0097] <220>
[0098] <223> 抗体SIRPAB-1的VH结构域
[0099] <400> 9
[0100] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[0101] 1 5 10 15
[0102] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
[0103] 20 25 30
[0104] Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[0105] 35 40 45
[0106] Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[0107] 50 55 60
[0108] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[0109] 65 70 75 80
[0110] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[0111] 85 90 95
[0112] Cys Ala Arg Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
[0113] 100 105 110
[0114] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[0115] 115
[0116] <210> 10

[0117] <211> 23

[0118] <212> PRT

[0119] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0120] <220>

[0121] <223> 抗体SIRPAB-1至SIRPAB-5和SIRPAB-17至SIRPAB-21的VL FR1

[0122] <400> 10

[0123] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[0124] 1 5 10 15

[0125] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

[0126] 20

[0127] <210> 11

[0128] <211> 11

[0129] <212> PRT

[0130] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0131] <220>

[0132] <223> 抗体SIRPAB-1至SIRPAB-7、SIRPAB-17和SIRPAB-18的VL CDR1

[0133] <400> 11

[0134] Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

[0135] 1 5 10

[0136] <210> 12

[0137] <211> 15

[0138] <212> PRT

[0139] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0140] <220>

[0141] <223> 抗体SIRPAB-1至SIRPAB-13和SIRPAB-17至SIRPAB-21的VL FR2

[0142] <400> 12

[0143] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

[0144] 1 5 10 15

[0145] <210> 13

[0146] <211> 7

[0147] <212> PRT

[0148] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0149] <220>

[0150] <223> 抗体SIRPAB-1至SIRPAB-5、SIRPAB-17和SIRPAB-18的VL CDR2

[0151] <400> 13

[0152] Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr

[0153] 1 5

[0154] <210> 14

[0155] <211> 32

[0156] <212> PRT

[0157] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0158] <220>

[0159] <223> 抗体SIRPAB-1至SIRPAB-7和SIRPAB-17至SIRPAB-21的VL FR3

[0160] <400> 14

[0161] Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

[0162] 1 5 10 15

[0163] Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

[0164] 20 25 30

[0165] <210> 15

[0166] <211> 9

[0167] <212> PRT

[0168] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0169] <220>

[0170] <223> 抗体SIRPAB-1至SIRPAB-5、SIRPAB-17至SIRPAB-21的VL CDR3

[0171] <400> 15

[0172] Gln Gln Phe Ala Tyr Leu Pro Trp Thr

[0173] 1 5

[0174] <210> 16

[0175] <211> 10

[0176] <212> PRT

[0177] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0178] <220>

[0179] <223> 抗体SIRPAB-1至SIRPAB-13和SIRPAB-17至SIRPAB-21的VL FR4

[0180] <400> 16

[0181] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[0182] 1 5 10

[0183] <210> 17

[0184] <211> 321

[0185] <212> DNA

[0186] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0187] <220>

[0188] <223> 抗体SIRPAB-1的VL核苷酸序列

[0189] <400> 17

[0190] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

[0191] atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

[0192] gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggcaacagg ggtcccatca 180

[0193] aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

[0194] gaagatattg caacatatta ctgtcagcag ttcgcctacc tcccttggac ttttggcgga 300

[0195] gggaccaagg ttgagatcaa a 321

[0196] <210> 18

[0197] <211> 107

[0198] <212> PRT

[0199] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0200] <220>

[0201] <223> 抗体SIRPAB-1至SIRPAB-5、SIRPAB-17和SIRPAB-18的VL结构域

[0202] <400> 18

[0203] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[0204] 1 5 10 15

[0205] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

[0206] 20 25 30

[0207] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[0208] 35 40 45

[0209] Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[0210] 50 55 60

[0211] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[0212] 65 70 75 80

[0213] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ala Tyr Leu Pro Trp

[0214] 85 90 95

[0215] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[0216] 100 105

[0217] <210> 19

[0218] <211> 11

[0219] <212> PRT

[0220] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0221] <220>

[0222] <223> 抗体SIRPAB-2的VH CDR1

[0223] <400> 19

[0224] Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Asp Tyr Trp Ala

[0225] 1 5 10

[0226] <210> 20

[0227] <211> 16

[0228] <212> PRT

[0229] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0230] <220>

[0231] <223> 抗体SIRPAB-2的VH CDR2

[0232] <400> 20

[0233] Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

[0234] 1 5 10 15

[0235] <210> 21

[0236] <211> 357

[0237] <212> DNA

[0238] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0239] <220>

[0240] <223> 抗体SIRPAB-2的VH核苷酸序列

[0241] <400> 21

[0242] caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

[0243] acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtg attactgggc ttggatccgc 120

[0244] cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct atcctagtgg gtttacctac 180

[0245] tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

[0246] tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagag 300

[0247] ggataccact caggaatgga cgtatggggc cagggaacaa ctgtcaccgt ctcctca 357

[0248] <210> 22

[0249] <211> 119

[0250] <212> PRT

[0251] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0252] <220>

[0253] <223> 抗体SIRPAB-2的VH结构域

[0254] <400> 22

[0255] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

[0256] 1 5 10 15

[0257] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

[0258] 20 25 30

[0259] Gly Asp Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

[0260] 35 40 45

[0261] Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

[0262] 50 55 60

[0263] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

[0264] 65 70 75 80

[0265] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

[0266] 85 90 95

[0267] Cys Ala Arg Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

[0268] 100 105 110

[0269] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

[0270] 115

[0271] <210> 23

[0272] <211> 321

[0273] <212> DNA

[0274] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0275] <220>

[0276] <223> 抗体SIRPAB-2的VL核苷酸序列

[0277] <400> 23

[0278] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

[0279] atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

[0280] gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggcaacagg ggtcccatca 180

[0281] aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

[0282] gaagatattg caacatatta ctgtcagcag ttcgcctacc tcccttggac ttttggcgga 300

[0283] gggaccaagg ttgagatcaa a 321

[0284] <210> 24

[0285] <211> 11

[0286] <212> PRT

[0287] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0288] <220>

[0289] <223> 抗体SIRPAB-3的VH CDR1

[0290] <400> 24

[0291] Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Trp Tyr Trp Gln

[0292] 1 5 10

[0293] <210> 25

[0294] <211> 16

[0295] <212> PRT

[0296] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0297] <220>

[0298] <223> 抗体SIRPAB-3和SIRPAB-5的VH CDR2

[0299] <400> 25

[0300] Thr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

[0301] 1 5 10 15

[0302] <210> 26

[0303] <211> 357

[0304] <212> DNA

[0305] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0306] <220>

[0307] <223> 抗体SIRPAB-3的VH核苷酸序列

[0308] <400> 26

[0309] caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

[0310] acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt ggtactggca gtggatccgc 120

[0311] cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggacgatct attacagtgg gagcaccttt 180

[0312] tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
[0313] tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagag 300
[0314] ggataccact caggaatgga cgtatggggc cagggaacaa ctgtcaccgt ctcctca 357
[0315] <210> 27
[0316] <211> 119
[0317] <212> PRT
[0318] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0319] <220>
[0320] <223> 抗体SIRPAB-3的VH结构域
[0321] <400> 27
[0322] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[0323] 1 5 10 15
[0324] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
[0325] 20 25 30
[0326] Gly Trp Tyr Trp Gln Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[0327] 35 40 45
[0328] Trp Ile Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
[0329] 50 55 60
[0330] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[0331] 65 70 75 80
[0332] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[0333] 85 90 95
[0334] Cys Ala Arg Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
[0335] 100 105 110
[0336] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[0337] 115
[0338] <210> 28
[0339] <211> 321
[0340] <212> DNA
[0341] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0342] <220>
[0343] <223> 抗体SIRPAB-3的VL核苷酸序列
[0344] <400> 28
[0345] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[0346] atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[0347] gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggcaacagg ggtcccatca 180
[0348] aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
[0349] gaagatattg caacatatta ctgtcagcag ttcgcctacc tcccttggac ttttggcgga 300
[0350] gggaccaagg ttgagatcaa a 321

[0351] <210> 29

[0352] <211> 11

[0353] <212> PRT

[0354] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0355] <220>

[0356] <223> 抗体SIRPAB-4的VH CDR1

[0357] <400> 29

[0358] Gly Ser Ile Ser Ser Gly Ser Pro Tyr Trp Ser

[0359] 1 5 10

[0360] <210> 30

[0361] <211> 16

[0362] <212> PRT

[0363] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0364] <220>

[0365] <223> 抗体SIRPAB-4的VH CDR2

[0366] <400> 30

[0367] Tyr Ile Tyr Ala Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

[0368] 1 5 10 15

[0369] <210> 31

[0370] <211> 357

[0371] <212> DNA

[0372] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0373] <220>

[0374] <223> 抗体SIRPAB-4的VH核苷酸序列

[0375] <400> 31

[0376] caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

[0377] acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtagtc cgtactggag ctggatccgc 120

[0378] cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct atgctagtgg gtttacctac 180

[0379] tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

[0380] tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagag 300

[0381] ggataccact caggaatgga cgtatggggc cagggaacaa ctgtcaccgt ctcctca 357

[0382] <210> 32

[0383] <211> 119

[0384] <212> PRT

[0385] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0386] <220>

[0387] <223> 抗体SIRPAB-4的VH结构域

[0388] <400> 32

[0389] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

[0390] 1 5 10 15

[0391] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

[0392] 20 25 30

[0393] Ser Pro Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

[0394] 35 40 45

[0395] Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Ala Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

[0396] 50 55 60

[0397] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

[0398] 65 70 75 80

[0399] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

[0400] 85 90 95

[0401] Cys Ala Arg Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

[0402] 100 105 110

[0403] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

[0404] 115

[0405] <210> 33

[0406] <211> 321

[0407] <212> DNA

[0408] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0409] <220>

[0410] <223> 抗体SIRPAB-4的VL核苷酸序列

[0411] <400> 33

[0412] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

[0413] atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

[0414] gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggcaacagg ggtcccatca 180

[0415] aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

[0416] gaagatattg caacatatta ctgtcagcag ttcgcctacc tcccttggac ttttggcgga 300

[0417] gggaccaagg ttgagatcaa a 321

[0418] <210> 34

[0419] <211> 11

[0420] <212> PRT

[0421] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0422] <220>

[0423] <223> 抗体SIRPAB-5的VH CDR1

[0424] <400> 34

[0425] Gly Ser Ile Ser Ser Gly Pro Ala Tyr Trp Ser

[0426] 1 5 10

[0427] <210> 35

[0428] <211> 357

[0429] <212> DNA

[0430] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0431] <220>

[0432] <223> 抗体SIRPAB-5的VH核苷酸序列

[0433] <400> 35

[0434] caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

[0435] acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtccgg cttactggag ctggatccgc 120

[0436] cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggactatct attacagtgg gagcaccttt 180

[0437] tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

[0438] tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagag 300

[0439] ggataccact caggaatgga cgtatggggc cagggaacaa ctgtcaccgt ctcctca 357

[0440] <210> 36

[0441] <211> 119

[0442] <212> PRT

[0443] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0444] <220>

[0445] <223> 抗体SIRPAB-5的VH结构域

[0446] <400> 36

[0447] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

[0448] 1 5 10 15

[0449] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

[0450] 20 25 30

[0451] Pro Ala Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

[0452] 35 40 45

[0453] Trp Ile Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser

[0454] 50 55 60

[0455] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

[0456] 65 70 75 80

[0457] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

[0458] 85 90 95

[0459] Cys Ala Arg Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

[0460] 100 105 110

[0461] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

[0462] 115

[0463] <210> 37

[0464] <211> 321

[0465] <212> DNA

[0466] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0467] <220>

[0468] <223> 抗体SIRPAB-5的VL核苷酸序列

[0469] <400> 37

[0470] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

[0471] atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

[0472] gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggcaacagg ggtcccatca 180

[0473] aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

[0474] gaagatattg caacatatta ctgtcagcag ttcgcctacc tcccttggac ttttggcgga 300

[0475] gggaccaagg ttgagatcaa a 321

[0476] <210> 38

[0477] <211> 16

[0478] <212> PRT

[0479] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0480] <220>

[0481] <223> 抗体SIRPAB-6的VH CDR2

[0482] <400> 38

[0483] Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

[0484] 1 5 10 15

[0485] <210> 39

[0486] <211> 13

[0487] <212> PRT

[0488] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0489] <220>

[0490] <223> 抗体SIRPAB-6和SIRPAB-7的VH CDR3

[0491] <400> 39

[0492] Ala Arg Glu Gly Leu Asp Gly Ser Tyr Gly Ser Ser Ala

[0493] 1 5 10

[0494] <210> 40

[0495] <211> 11

[0496] <212> PRT

[0497] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0498] <220>

[0499] <223> 抗体SIRPAB-6和SIRPAB-7的VH FR4

[0500] <400> 40

[0501] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[0502] 1 5 10

[0503] <210> 41

[0504] <211> 363

[0505] <212> DNA

[0506] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0507] <220>

[0508] <223> 抗体SIRPAB-6的VH核苷酸序列

[0509] <400> 41

[0510] caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

[0511] acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

[0512] cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

[0513] tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

[0514] tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagag 300

[0515] ggcttggacg gatcctacgg ttcaagcgca tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360

[0516] tca 363

[0517] <210> 42

[0518] <211> 121

[0519] <212> PRT

[0520] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0521] <220>

[0522] <223> 抗体SIRPAB-6的VH结构域

[0523] <400> 42

[0524] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

[0525] 1 5 10 15

[0526] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

[0527] 20 25 30

[0528] Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

[0529] 35 40 45

[0530] Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

[0531] 50 55 60

[0532] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

[0533] 65 70 75 80

[0534] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

[0535] 85 90 95

[0536] Cys Ala Arg Glu Gly Leu Asp Gly Ser Tyr Gly Ser Ser Ala Trp Gly

[0537] 100 105 110

[0538] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[0539] 115 120

[0540] <210> 43

[0541] <211> 7

[0542] <212> PRT

[0543] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0544] <220>

[0545] <223> 抗体SIRPAB-6、SIRPAB-7和SIRPAB-21的VL CDR2

[0546] <400> 43

[0547] Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr

[0548] 1 5

[0549] <210> 44

[0550] <211> 9

[0551] <212> PRT

[0552] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0553] <220>

[0554] <223> 抗体SIRPAB-6和SIRPAB-7的VL CDR3

[0555] <400> 44

[0556] Gln Gln Phe Ala Tyr Leu Pro Tyr Thr

[0557] 1 5

[0558] <210> 45

[0559] <211> 321

[0560] <212> DNA

[0561] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0562] <220>

[0563] <223> 抗体SIRPAB-6的VL核苷酸序列

[0564] <400> 45

[0565] gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

[0566] atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

[0567] gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

[0568] aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

[0569] gaagatattg caacatatta ctgtcagcag ttcgcctacc tcccttacac ttttggcgga 300

[0570] gggaccaagg ttgagatcaa a 321

[0571] <210> 46

[0572] <211> 107

[0573] <212> PRT

[0574] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0575] <220>

[0576] <223> 抗体SIRPAB-6和SIRPAB-7的VL结构域

[0577] <400> 46

[0578] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[0579] 1 5 10 15

[0580] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

[0581] 20 25 30

[0582] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[0583] 35 40 45

[0584] Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[0585] 50 55 60

[0586] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[0587] 65 70 75 80

[0588] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ala Tyr Leu Pro Tyr

[0589] 85 90 95

[0590] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[0591] 100 105

[0592] <210> 47

[0593] <211> 11

[0594] <212> PRT

[0595] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0596] <220>

[0597] <223> 抗体SIRPAB-7的VH CDR1

[0598] <400> 47

[0599] Gly Ser Ile Ser Ser Gly Glu Tyr Tyr Trp Glu

[0600] 1 5 10

[0601] <210> 48

[0602] <211> 16

[0603] <212> PRT

[0604] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0605] <220>

[0606] <223> 抗体SIRPAB-7的VH CDR2

[0607] <400> 48

[0608] Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

[0609] 1 5 10 15

[0610] <210> 49

[0611] <211> 363

[0612] <212> DNA

[0613] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0614] <220>

[0615] <223> 抗体SIRPAB-7的VH核苷酸序列

[0616] <400> 49

[0617] caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

[0618] acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgagt actactggga gtggatccgc 120

[0619] cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attctagtgg gtttacctac 180

[0620] tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

[0621] tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagag 300

[0622] ggcttggacg gatcctacgg ttcaagcgca tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360

[0623] tca 363

[0624] <210> 50

[0625] <211> 121

[0626] <212> PRT

[0627] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0628] <220>

[0629] <223> 抗体SIRPAB-7的VH结构域

[0630] <400> 50

[0631] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

[0632] 1 5 10 15

[0633] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

[0634] 20 25 30

[0635] Glu Tyr Tyr Trp Glu Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

[0636] 35 40 45

[0637] Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

[0638] 50 55 60

[0639] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

[0640] 65 70 75 80

[0641] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

[0642] 85 90 95

[0643] Cys Ala Arg Glu Gly Leu Asp Gly Ser Tyr Gly Ser Ser Ala Trp Gly

[0644] 100 105 110

[0645] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[0646] 115 120

[0647] <210> 51

[0648] <211> 321

[0649] <212> DNA

[0650] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0651] <220>

[0652] <223> 抗体SIRPAB-7的VL核苷酸序列

[0653] <400> 51

[0654] gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

[0655] atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

[0656] gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

[0657] aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

[0658] gaagatattg caacatatta ctgtcagcag ttcgcctacc tcccttacac ttttggcgga 300

[0659] gggaccaagg ttgagatcaa a 321

[0660] <210> 52

[0661] <211> 26

[0662] <212> PRT

[0663] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0664] <220>

[0665] <223> 抗体SIRPAB-8至SIRPAB-13的VH FR1

[0666] <400> 52

[0667] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[0668] 1 5 10 15

[0669] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

[0670] 20 25

[0671] <210> 53

[0672] <211> 9

[0673] <212> PRT

[0674] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0675] <220>

[0676] <223> 抗体SIRPAB-8的VH CDR1

[0677] <400> 53

[0678] Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser

[0679] 1 5

[0680] <210> 54

[0681] <211> 14

[0682] <212> PRT

[0683] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0684] <220>

[0685] <223> 抗体SIRPAB-8至SIRPAB-13的VH FR2

[0686] <400> 54

[0687] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

[0688] 1 5 10

[0689] <210> 55

[0690] <211> 17

[0691] <212> PRT

[0692] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0693] <220>

[0694] <223> 抗体SIRPAB-8的VH CDR2

[0695] <400> 55

[0696] Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln

[0697] 1 5 10 15

[0698] Gly

[0699] <210> 56

[0700] <211> 30

[0701] <212> PRT

[0702] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0703] <220>

[0704] <223> 抗体SIRPAB-8至SIRPAB-13的VH FR3

[0705] <400> 56

[0706] Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

[0707] 1 5 10 15

[0708] Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0709] 20 25 30

[0710] <210> 57

[0711] <211> 13

[0712] <212> PRT

[0713] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0714] <220>

[0715] <223> 抗体SIRPAB-8至SIRPAB-13的VH CDR3

[0716] <400> 57

[0717] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu

[0718] 1 5 10

[0719] <210> 58

[0720] <211> 11

[0721] <212> PRT

[0722] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0723] <220>

[0724] <223> 抗体SIRPAB-8至SIRPAB-13的VH FR4

[0725] <400> 58

[0726] Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[0727] 1 5 10

[0728] <210> 59

[0729] <211> 360

[0730] <212> DNA

[0731] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0732] <220>

[0733] <223> 抗体SIRPAB-8的VH核苷酸序列

[0734] <400> 59

[0735] caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

[0736] tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

[0737] cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagccctt acaatggtaa cacaaactat 180

[0738] gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

[0739] atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggcggtgt actactgcgc cagagaagcc 300

[0740] ggaagcagct ggtacgactt cgacctatgg gggagaggta cattggtcac cgtctcctca 360

[0741] <210> 60

[0742] <211> 120

[0743] <212> PRT

[0744] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0745] <220>

[0746] <223> 抗体SIRPAB-8的VH结构域

[0747] <400> 60

[0748] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[0749] 1 5 10 15

[0750] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[0751] 20 25 30

[0752] Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[0753] 35 40 45

[0754] Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

[0755] 50 55 60

[0756] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[0757] 65 70 75 80

[0758] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0759] 85 90 95

[0760] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg

[0761] 100 105 110

[0762] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[0763] 115 120

[0764] <210> 61

[0765] <211> 23

[0766] <212> PRT

[0767] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0768] <220>

[0769] <223> 抗体SIRPAB-8至SIRPAB-13的VL FR1

[0770] <400> 61

[0771] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

[0772] 1 5 10 15

[0773] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

[0774] 20

[0775] <210> 62

[0776] <211> 11

[0777] <212> PRT

[0778] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0779] <220>

[0780] <223> 抗体SIRPAB-8至SIRPAB-13的VL CDR1

[0781] <400> 62

[0782] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

[0783] 1 5 10

[0784] <210> 63

[0785] <211> 7

[0786] <212> PRT

[0787] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0788] <220>

[0789] <223> 抗体SIRPAB-8至SIRPAB-13的VL CDR2

[0790] <400> 63

[0791] Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser

[0792] 1 5

[0793] <210> 64

[0794] <211> 32

[0795] <212> PRT

[0796] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0797] <220>

[0798] <223> 抗体SIRPAB-8至SIRPAB-13的VL FR3

[0799] <400> 64

[0800] Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

[0801] 1 5 10 15

[0802] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

[0803] 20 25 30

[0804] <210> 65

[0805] <211> 9

[0806] <212> PRT

[0807] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0808] <220>

[0809] <223> 抗体SIRPAB-8至SIRPAB-13的VL CDR3

[0810] <400> 65

[0811] Gln Gln Gly Ala Ser Phe Pro Ile Thr

[0812] 1 5

[0813] <210> 66

[0814] <211> 321

[0815] <212> DNA

[0816] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0817] <220>

[0818] <223> 抗体SIRPAB-8的VL核苷酸序列

[0819] <400> 66

[0820] gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

[0821] atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

[0822] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

[0823] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

[0824] gaagattttg caacttatta ctgtcagcag ggagccagtt tccctatcac ttttggcgga 300

[0825] gggaccaagg ttgagatcaa a 321

[0826] <210> 67

[0827] <211> 107

[0828] <212> PRT

[0829] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0830] <220>

[0831] <223> 抗体SIRPAB-8至SIRPAB-13的VL结构域

[0832] <400> 67

[0833] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

[0834] 1 5 10 15

[0835] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

[0836] 20 25 30

[0837] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[0838] 35 40 45

[0839] Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[0840] 50 55 60

[0841] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[0842] 65 70 75 80

[0843] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Ser Phe Pro Ile

[0844] 85 90 95

[0845] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[0846] 100 105

[0847] <210> 68

[0848] <211> 9

[0849] <212> PRT

[0850] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0851] <220>

[0852] <223> 抗体SIRPAB-9的VH CDR1

[0853] <400> 68

[0854] Tyr Thr Phe Gly Gly Tyr Gly Ile Ser

[0855] 1 5

[0856] <210> 69

[0857] <211> 17

[0858] <212> PRT

[0859] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0860] <220>

[0861] <223> 抗体SIRPAB-9和SIRPAB-11的VH CDR2

[0862] <400> 69

[0863] Trp Ile Ser Ala Tyr Gly Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln

[0864] 1 5 10 15

[0865] Gly

[0866] <210> 70

[0867] <211> 360

[0868] <212> DNA

[0869] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0870] <220>

[0871] <223> 抗体SIRPAB-9的VH核苷酸序列

[0872] <400> 70

[0873] caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

[0874] tcctgcaagg cttctggtta cacctttggg ggttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

[0875] cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgggggtga gacaaactat 180

[0876] gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

[0877] atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggcggtgt actactgcgc cagagaagcc 300

[0878] ggaagcagct ggtacgactt cgacctatgg gggagaggta cattggtcac cgtctcctca 360

[0879] <210> 71

[0880] <211> 120

[0881] <212> PRT

[0882] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0883] <220>

[0884] <223> 抗体SIRPAB-9的VH结构域

[0885] <400> 71

[0886] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[0887] 1 5 10 15

[0888] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Gly Gly Tyr

[0889] 20 25 30

[0890] Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[0891] 35 40 45

[0892] Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Gly Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

[0893] 50 55 60

[0894] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[0895] 65 70 75 80

[0896] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0897] 85 90 95

[0898] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg

[0899] 100 105 110

[0900] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[0901] 115 120

[0902] <210> 72

[0903] <211> 321

[0904] <212> DNA

[0905] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0906] <220>

[0907] <223> 抗体SIRPAB-9的VL核苷酸序列

[0908] <400> 72

[0909] gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

[0910] atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

[0911] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

[0912] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

[0913] gaagattttg caacttatta ctgtcagcag ggagccagtt tccctatcac ttttggcgga 300

[0914] gggaccaagg ttgagatcaa a 321

[0915] <210> 73

[0916] <211> 9

[0917] <212> PRT

[0918] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0919] <220>

[0920] <223> 抗体SIRPAB-10的VH CDR1

[0921] <400> 73

[0922] Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Pro Ile Ser

[0923] 1 5

[0924] <210> 74

[0925] <211> 17

[0926] <212> PRT

[0927] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0928] <220>

[0929] <223> 抗体SIRPAB-10的VH CDR2

[0930] <400> 74

[0931] Trp Ile Tyr Ala Tyr Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln

[0932] 1 5 10 15

[0933] Gly

[0934] <210> 75

[0935] <211> 360

[0936] <212> DNA

[0937] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0938] <220>

[0939] <223> 抗体SIRPAB-10的VH核苷酸序列

[0940] <400> 75

[0941] caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

[0942] tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc ggttatccta tcagctgggt gcgacaggcc 120

[0943] cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atctatgctt acgggggtaa cacaaactat 180

[0944] gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

[0945] atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggcggtgt actactgcgc cagagaagcc 300

[0946] ggaagcagct ggtacgactt cgacctatgg gggagaggta cattggtcac cgtctcctca 360

[0947] <210> 76

[0948] <211> 120

[0949] <212> PRT

[0950] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0951] <220>

[0952] <223> 抗体SIRPAB-10的VH结构域

[0953] <400> 76

[0954] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[0955] 1 5 10 15

[0956] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

[0957] 20 25 30

[0958] Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[0959] 35 40 45

[0960] Gly Trp Ile Tyr Ala Tyr Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

[0961] 50 55 60

[0962] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[0963] 65 70 75 80

[0964] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0965] 85 90 95

[0966] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg

[0967] 100 105 110

[0968] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[0969] 115 120

[0970] <210> 77

[0971] <211> 321

[0972] <212> DNA

[0973] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0974] <220>

[0975] <223> 抗体SIRPAB-10的VL核苷酸序列

[0976] <400> 77

[0977] gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

[0978] atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

[0979] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

[0980] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

[0981] gaagattttg caacttatta ctgtcagcag ggagccagtt tccctatcac ttttggcgga 300

[0982] gggaccaagg ttgagatcaa a 321

[0983] <210> 78

[0984] <211> 9

[0985] <212> PRT

[0986] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0987] <220>

[0988] <223> 抗体SIRPAB-11的VH CDR1

[0989] <400> 78

[0990] Tyr Thr Phe Arg Gly Tyr Gly Ile Ser

[0991] 1 5

[0992] <210> 79

[0993] <211> 360

[0994] <212> DNA

[0995] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0996] <220>

[0997] <223> 抗体SIRPAB-11的VH核苷酸序列

[0998] <400> 79

[0999] caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

[1000] tcctgcaagg cttctggtta cacctttagg gggtatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

[1001] cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgggggtga gacaaactat 180

[1002] gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

[1003] atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggcggtgt actactgcgc cagagaagcc 300

[1004] ggaagcagct ggtacgactt cgacctatgg gggagaggta cattggtcac cgtctcctca 360

[1005] <210> 80

[1006] <211> 120

[1007] <212> PRT

[1008] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1009] <220>

[1010] <223> 抗体SIRPAB-11的VH结构域

[1011] <400> 80

[1012] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[1013] 1 5 10 15

[1014] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg Gly Tyr
[1015] 20 25 30
[1016] Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1017] 35 40 45
[1018] Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Gly Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[1019] 50 55 60
[1020] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1021] 65 70 75 80
[1022] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1023] 85 90 95
[1024] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg
[1025] 100 105 110
[1026] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1027] 115 120
[1028] <210> 81
[1029] <211> 321
[1030] <212> DNA
[1031] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1032] <220>
[1033] <223> 抗体SIRPAB-11的VL核苷酸序列
[1034] <400> 81
[1035] gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[1036] atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
[1037] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[1038] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
[1039] gaagattttg caacttatta ctgtcagcag ggagccagtt tccctatcac ttttggcgga 300
[1040] gggaccaagg ttgagatcaa a 321
[1041] <210> 82
[1042] <211> 9
[1043] <212> PRT
[1044] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1045] <220>
[1046] <223> 抗体SIRPAB-12的VH CDR1
[1047] <400> 82
[1048] Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Gly Ile Val
[1049] 1 5
[1050] <210> 83
[1051] <211> 17
[1052] <212> PRT

[1053] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1054] <220>
[1055] <223> 抗体SIRPAB-12的VH CDR2
[1056] <400> 83
[1057] Trp Ile Ser Ala Tyr Ala Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
[1058] 1 5 10 15
[1059] Gly
[1060] <210> 84
[1061] <211> 360
[1062] <212> DNA
[1063] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1064] <220>
[1065] <223> 抗体SIRPAB-12的VH核苷酸序列
[1066] <400> 84
[1067] caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
[1068] tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc gggtatggta tcgtttgggt gcgacaggcc 120
[1069] cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgctggtga gacaaactat 180
[1070] gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
[1071] atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggcggtgt actactgcgc cagagaagcc 300
[1072] ggaagcagct ggtacgactt cgacctatgg gggagaggta cattggtcac cgtctcctca 360
[1073] <210> 85
[1074] <211> 120
[1075] <212> PRT
[1076] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1077] <220>
[1078] <223> 抗体SIRPAB-12的VH结构域
[1079] <400> 85
[1080] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[1081] 1 5 10 15
[1082] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[1083] 20 25 30
[1084] Gly Ile Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1085] 35 40 45
[1086] Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ala Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[1087] 50 55 60
[1088] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1089] 65 70 75 80
[1090] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1091] 85 90 95

[1092] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg
[1093] 100 105 110
[1094] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1095] 115 120
[1096] <210> 86
[1097] <211> 321
[1098] <212> DNA
[1099] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1100] <220>
[1101] <223> 抗体SIRPAB-12的VL核苷酸序列
[1102] <400> 86
[1103] gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[1104] atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
[1105] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[1106] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
[1107] gaagattttg caacttatta ctgtcagcag ggagccagtt tccctatcac ttttggcgga 300
[1108] gggaccaagg ttgagatcaa a 321
[1109] <210> 87
[1110] <211> 9
[1111] <212> PRT
[1112] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1113] <220>
[1114] <223> 抗体SIRPAB-13的VH CDR1
[1115] <400> 87
[1116] Tyr Thr Phe His Gly Tyr Gly Ile Ser
[1117] 1 5
[1118] <210> 88
[1119] <211> 17
[1120] <212> PRT
[1121] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1122] <220>
[1123] <223> 抗体SIRPAB-13的VH CDR2
[1124] <400> 88
[1125] Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
[1126] 1 5 10 15
[1127] Gly
[1128] <210> 89
[1129] <211> 360
[1130] <212> DNA

[1131] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1132] <220>

[1133] <223> 抗体SIRPAB-13的VH核苷酸序列

[1134] <400> 89

[1135] caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

[1136] tcctgcaagg cttctggtta cacctttcat gggtatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

[1137] cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt actcgggtga gacaaactat 180

[1138] gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

[1139] atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggcggtgt actactgcgc cagagaagcc 300

[1140] ggaagcagct ggtacgactt cgacctatgg gggagaggta cattggtcac cgtctcctca 360

[1141] <210> 90

[1142] <211> 120

[1143] <212> PRT

[1144] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1145] <220>

[1146] <223> 抗体SIRPAB-13的VH结构域

[1147] <400> 90

[1148] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[1149] 1 5 10 15

[1150] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe His Gly Tyr

[1151] 20 25 30

[1152] Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[1153] 35 40 45

[1154] Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

[1155] 50 55 60

[1156] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[1157] 65 70 75 80

[1158] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[1159] 85 90 95

[1160] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg

[1161] 100 105 110

[1162] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[1163] 115 120

[1164] <210> 91

[1165] <211> 321

[1166] <212> DNA

[1167] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1168] <220>

[1169] <223> 抗体SIRPAB-13的VL核苷酸序列

[1170] <400> 91

[1171] gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

[1172] atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

[1173] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

[1174] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

[1175] gaagattttg caacttatta ctgtcagcag ggagccagtt tccctatcac ttttggcgga 300

[1176] gggaccaagg ttgagatcaa a 321

[1177] <210> 92

[1178] <211> 600

[1179] <212> PRT

[1180] <213> 智人(Homo sapiens)

[1181] <220>

[1182] <223> 人SIRPβ-Fc

[1183] <400> 92

[1184] Met Pro Val Pro Ala Ser Trp Pro His Leu Pro Ser Pro Phe Leu Leu

[1185] 1 5 10 15

[1186] Met Thr Leu Leu Leu Gly Arg Leu Thr Gly Val Ala Gly Glu Asp Glu

[1187] 20 25 30

[1188] Leu Gln Val Ile Gln Pro Glu Lys Ser Val Ser Val Ala Ala Gly Glu

[1189] 35 40 45

[1190] Ser Ala Thr Leu Cys Cys Ala Met Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly Pro

[1191] 50 55 60

[1192] Ile Met Trp Phe Arg Gly Ala Gly Ala Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn

[1193] 65 70 75 80

[1194] Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Glu Leu Thr

[1195] 85 90 95

[1196] Lys Arg Asn Asn Leu Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn Ile Thr Pro

[1197] 100 105 110

[1198] Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser Pro

[1199] 115 120 125

[1200] Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg

[1201] 130 135 140

[1202] Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Val Arg Ala Thr

[1203] 145 150 155 160

[1204] Pro Glu His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro

[1205] 165 170 175

[1206] Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp

[1207] 180 185 190

[1208] Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Ala Gly Asp Ser Val Ser Tyr Ser Ile

[1209] 195 200 205

[1210] His Ser Thr Ala Arg Val Val Leu Thr Arg Gly Asp Val His Ser Gln

[1211] 210 215 220

[1212] Val Ile Cys Glu Met Ala His Ile Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg

[1213] 225 230 235 240

[1214] Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Ala Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu

[1215] 245 250 255

[1216] Val Thr Gln Gln Pro Met Arg Ala Glu Asn Gln Ala Asn Val Thr Cys

[1217] 260 265 270

[1218] Gln Val Ser Asn Phe Tyr Pro Arg Gly Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu

[1219] 275 280 285

[1220] Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Leu Ile Glu Asn

[1221] 290 295 300

[1222] Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Thr Cys

[1223] 305 310 315 320

[1224] Ala His Arg Asp Asp Val Val Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly

[1225] 325 330 335

[1226] Gln Gln Ala Val Ser Lys Ser Tyr Ala Leu Glu Ile Ser Ala His Gln

[1227] 340 345 350

[1228] Lys Glu His Gly Ser Asp Ile Thr His Glu Pro Ala Leu Ala Pro Thr

[1229] 355 360 365

[1230] Ala Pro Leu Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

[1231] 370 375 380

[1232] Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

[1233] 385 390 395 400

[1234] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

[1235] 405 410 415

[1236] Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

[1237] 420 425 430

[1238] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

[1239] 435 440 445

[1240] Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

[1241] 450 455 460

[1242] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

[1243] 465 470 475 480

[1244] Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

[1245] 485 490 495

[1246] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

[1247] 500 505 510

[1248] Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[1249] 515 520 525
[1250] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[1251] 530 535 540
[1252] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[1253] 545 550 555 560
[1254] Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[1255] 565 570 575
[1256] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[1257] 580 585 590
[1258] Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1259] 595 600
[1260] <210> 93
[1261] <211> 373
[1262] <212> PRT
[1263] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1264] <220>
[1265] <223> SIRPα4 ECD序列
[1266] <400> 93
[1267] Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys
[1268] 1 5 10 15
[1269] Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu
[1270] 20 25 30
[1271] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
[1272] 35 40 45
[1273] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
[1274] 50 55 60
[1275] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
[1276] 65 70 75 80
[1277] Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Glu Ser
[1278] 85 90 95
[1279] Thr Lys Arg Lys Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
[1280] 100 105 110
[1281] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[1282] 115 120 125
[1283] Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
[1284] 130 135 140
[1285] Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala
[1286] 145 150 155 160

[1287] Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser
[1288] 165 170 175
[1289] Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser
[1290] 180 185 190
[1291] Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser
[1292] 195 200 205
[1293] Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser
[1294] 210 215 220
[1295] Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu
[1296] 225 230 235 240
[1297] Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu
[1298] 245 250 255
[1299] Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr
[1300] 260 265 270
[1301] Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu
[1302] 275 280 285
[1303] Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu
[1304] 290 295 300
[1305] Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val
[1306] 305 310 315 320
[1307] Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp
[1308] 325 330 335
[1309] Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His
[1310] 340 345 350
[1311] Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn
[1312] 355 360 365
[1313] Glu Arg Asn Ile Tyr
[1314] 370
[1315] <210> 94
[1316] <211> 600
[1317] <212> PRT
[1318] <213> 小家鼠(Mus musculus)
[1319] <220>
[1320] <223> NOD/SCID小鼠SIRPα-Fc
[1321] <400> 94
[1322] Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Leu
[1323] 1 5 10 15
[1324] Cys Leu Leu Leu Ser Ala Ser Cys Phe Cys Thr Gly Ala Thr Arg Thr
[1325] 20 25 30

[1326] Glu Val Lys Val Ile Gln Pro Glu Lys Ser Val Ser Val Ala Ala Gly
[1327] 35 40 45
[1328] Asp Ser Thr Val Leu Asn Cys Thr Leu Thr Ser Leu Leu Pro Val Gly
[1329] 50 55 60
[1330] Pro Ile Arg Trp Tyr Arg Gly Val Gly Gln Ser Arg Gln Leu Ile Tyr
[1331] 65 70 75 80
[1332] Ser Phe Thr Thr Glu His Phe Pro Arg Val Thr Asn Val Ser Asp Ala
[1333] 85 90 95
[1334] Thr Lys Arg Ser Asn Leu Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Asn Val Thr
[1335] 100 105 110
[1336] Pro Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Gln Arg Gly Ser
[1337] 115 120 125
[1338] Pro Asp Thr Glu Ile Gln Ser Gly Gly Gly Thr Glu Val Tyr Val Leu
[1339] 130 135 140
[1340] Ala Lys Pro Ser Pro Pro Glu Val Ser Gly Pro Ala Asp Arg Gly Ile
[1341] 145 150 155 160
[1342] Pro Asp Gln Lys Val Asn Phe Thr Cys Lys Ser His Gly Phe Ser Pro
[1343] 165 170 175
[1344] Arg Asn Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asp Gly Gln Glu Leu His Pro
[1345] 180 185 190
[1346] Leu Glu Thr Thr Val Asn Pro Ser Gly Lys Asn Val Ser Tyr Asn Ile
[1347] 195 200 205
[1348] Ser Ser Thr Val Arg Val Val Leu Asn Ser Met Asp Val Asn Ser Lys
[1349] 210 215 220
[1350] Val Ile Cys Glu Val Ala His Ile Thr Leu Asp Arg Ser Pro Leu Arg
[1351] 225 230 235 240
[1352] Gly Ile Ala Asn Leu Ser Asn Phe Ile Arg Val Ser Pro Thr Val Lys
[1353] 245 250 255
[1354] Val Thr Gln Gln Ser Pro Thr Ser Met Asn Gln Val Asn Leu Thr Cys
[1355] 260 265 270
[1356] Arg Ala Glu Arg Phe Tyr Pro Glu Asp Leu Gln Leu Ile Trp Leu Glu
[1357] 275 280 285
[1358] Asn Gly Asn Val Ser Arg Asn Asp Thr Pro Lys Asn Leu Thr Lys Asn
[1359] 290 295 300
[1360] Thr Asp Gly Thr Tyr Asn Tyr Thr Ser Leu Phe Leu Val Asn Ser Ser
[1361] 305 310 315 320
[1362] Ala His Arg Glu Asp Val Val Phe Thr Cys Gln Val Lys His Asp Gln
[1363] 325 330 335
[1364] Gln Pro Ala Ile Thr Arg Asn His Thr Val Leu Gly Phe Ala His Ser

[1365] 340 345 350
[1366] Ser Asp Gln Gly Ser Met Gln Thr Phe Pro Asp Asn Asn Ala Thr His
[1367] 355 360 365
[1368] Asn Trp Asn Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[1369] 370 375 380
[1370] Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[1371] 385 390 395 400
[1372] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[1373] 405 410 415
[1374] Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
[1375] 420 425 430
[1376] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[1377] 435 440 445
[1378] Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[1379] 450 455 460
[1380] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
[1381] 465 470 475 480
[1382] Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[1383] 485 490 495
[1384] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
[1385] 500 505 510
[1386] Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[1387] 515 520 525
[1388] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[1389] 530 535 540
[1390] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[1391] 545 550 555 560
[1392] Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[1393] 565 570 575
[1394] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[1395] 580 585 590
[1396] Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1397] 595 600
[1398] <210> 95
[1399] <211> 373
[1400] <212> PRT
[1401] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1402] <220>
[1403] <223> SIRPα5 ECD序列

[1404] <400> 95

[1405] Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys
[1406] 1 5 10 15
[1407] Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu
[1408] 20 25 30
[1409] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
[1410] 35 40 45
[1411] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
[1412] 50 55 60
[1413] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
[1414] 65 70 75 80
[1415] Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Glu Pro
[1416] 85 90 95
[1417] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
[1418] 100 105 110
[1419] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[1420] 115 120 125
[1421] Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
[1422] 130 135 140
[1423] Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala
[1424] 145 150 155 160
[1425] Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser
[1426] 165 170 175
[1427] Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser
[1428] 180 185 190
[1429] Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser
[1430] 195 200 205
[1431] Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser
[1432] 210 215 220
[1433] Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu
[1434] 225 230 235 240
[1435] Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu
[1436] 245 250 255
[1437] Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr
[1438] 260 265 270
[1439] Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu
[1440] 275 280 285
[1441] Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu
[1442] 290 295 300

[1443] Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val
[1444] 305 310 315 320
[1445] Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp
[1446] 325 330 335
[1447] Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His
[1448] 340 345 350
[1449] Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn
[1450] 355 360 365
[1451] Glu Arg Asn Ile Tyr
[1452] 370
[1453] <210> 96
[1454] <211> 602
[1455] <212> PRT
[1456] <213> 小家鼠(Mus musculus)
[1457] <220>
[1458] <223> 小鼠SIRPα-Fc
[1459] <400> 96
[1460] Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Leu
[1461] 1 5 10 15
[1462] Cys Leu Leu Leu Ser Ala Ser Cys Phe Cys Thr Gly Ala Thr Gly Lys
[1463] 20 25 30
[1464] Glu Leu Lys Val Thr Gln Pro Glu Lys Ser Val Ser Val Ala Ala Gly
[1465] 35 40 45
[1466] Asp Ser Thr Val Leu Asn Cys Thr Leu Thr Ser Leu Leu Pro Val Gly
[1467] 50 55 60
[1468] Pro Ile Arg Trp Tyr Arg Gly Val Gly Pro Ser Arg Leu Leu Ile Tyr
[1469] 65 70 75 80
[1470] Ser Phe Ala Gly Glu Tyr Val Pro Arg Ile Arg Asn Val Ser Asp Thr
[1471] 85 90 95
[1472] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Asn Val Thr
[1473] 100 105 110
[1474] Pro Ala Asp Ala Gly Ile Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Gln Lys Gly Ser
[1475] 115 120 125
[1476] Ser Glu Pro Asp Thr Glu Ile Gln Ser Gly Gly Gly Thr Glu Val Tyr
[1477] 130 135 140
[1478] Val Leu Ala Lys Pro Ser Pro Pro Glu Val Ser Gly Pro Ala Asp Arg
[1479] 145 150 155 160
[1480] Gly Ile Pro Asp Gln Lys Val Asn Phe Thr Cys Lys Ser His Gly Phe
[1481] 165 170 175

[1482] Ser Pro Arg Asn Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asp Gly Gln Glu Leu
[1483] 180 185 190
[1484] His Pro Leu Glu Thr Thr Val Asn Pro Ser Gly Lys Asn Val Ser Tyr
[1485] 195 200 205
[1486] Asn Ile Ser Ser Thr Val Arg Val Val Leu Asn Ser Met Asp Val Asn
[1487] 210 215 220
[1488] Ser Lys Val Ile Cys Glu Val Ala His Ile Thr Leu Asp Arg Ser Pro
[1489] 225 230 235 240
[1490] Leu Arg Gly Ile Ala Asn Leu Ser Asn Phe Ile Arg Val Ser Pro Thr
[1491] 245 250 255
[1492] Val Lys Val Thr Gln Gln Ser Pro Thr Ser Met Asn Gln Val Asn Leu
[1493] 260 265 270
[1494] Thr Cys Arg Ala Glu Arg Phe Tyr Pro Glu Asp Leu Gln Leu Ile Trp
[1495] 275 280 285
[1496] Leu Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Asn Asp Thr Pro Lys Asn Leu Thr
[1497] 290 295 300
[1498] Lys Asn Thr Asp Gly Thr Tyr Asn Tyr Thr Ser Leu Phe Leu Val Asn
[1499] 305 310 315 320
[1500] Ser Ser Ala His Arg Glu Asp Val Val Phe Thr Cys Gln Val Lys His
[1501] 325 330 335
[1502] Asp Gln Gln Pro Ala Ile Thr Arg Asn His Thr Val Leu Gly Phe Ala
[1503] 340 345 350
[1504] His Ser Ser Asp Gln Gly Ser Met Gln Thr Phe Pro Asp Asn Asn Ala
[1505] 355 360 365
[1506] Thr His Asn Trp Asn Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[1507] 370 375 380
[1508] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[1509] 385 390 395 400
[1510] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[1511] 405 410 415
[1512] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[1513] 420 425 430
[1514] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[1515] 435 440 445
[1516] Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[1517] 450 455 460
[1518] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[1519] 465 470 475 480
[1520] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

[1521] 485 490 495
[1522] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[1523] 500 505 510
[1524] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[1525] 515 520 525
[1526] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[1527] 530 535 540
[1528] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[1529] 545 550 555 560
[1530] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[1531] 565 570 575
[1532] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[1533] 580 585 590
[1534] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1535] 595 600
[1536] <210> 97
[1537] <211> 373
[1538] <212> PRT
[1539] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1540] <220>
[1541] <223> SIRPα6 ECD序列
[1542] <400> 97
[1543] Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys
[1544] 1 5 10 15
[1545] Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu
[1546] 20 25 30
[1547] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
[1548] 35 40 45
[1549] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
[1550] 50 55 60
[1551] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
[1552] 65 70 75 80
[1553] Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Glu Leu
[1554] 85 90 95
[1555] Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
[1556] 100 105 110
[1557] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[1558] 115 120 125
[1559] Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val

[1560] 130 135 140

[1561] Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala

[1562] 145 150 155 160

[1563] Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser

[1564] 165 170 175

[1565] Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser

[1566] 180 185 190

[1567] Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser

[1568] 195 200 205

[1569] Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser

[1570] 210 215 220

[1571] Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu

[1572] 225 230 235 240

[1573] Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu

[1574] 245 250 255

[1575] Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr

[1576] 260 265 270

[1577] Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu

[1578] 275 280 285

[1579] Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu

[1580] 290 295 300

[1581] Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val

[1582] 305 310 315 320

[1583] Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp

[1584] 325 330 335

[1585] Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His

[1586] 340 345 350

[1587] Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn

[1588] 355 360 365

[1589] Glu Arg Asn Ile Tyr

[1590] 370

[1591] <210> 98

[1592] <211> 450

[1593] <212> PRT

[1594] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1595] <220>

[1596] <223> SIRPAB-11-AAS的重链序列

[1597] <400> 98

[1598] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[1599] 1 5 10 15
[1600] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg Gly Tyr
[1601] 20 25 30
[1602] Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1603] 35 40 45
[1604] Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Gly Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[1605] 50 55 60
[1606] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1607] 65 70 75 80
[1608] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1609] 85 90 95
[1610] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg
[1611] 100 105 110
[1612] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[1613] 115 120 125
[1614] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[1615] 130 135 140
[1616] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[1617] 145 150 155 160
[1618] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[1619] 165 170 175
[1620] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[1621] 180 185 190
[1622] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[1623] 195 200 205
[1624] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[1625] 210 215 220
[1626] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
[1627] 225 230 235 240
[1628] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[1629] 245 250 255
[1630] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu
[1631] 260 265 270
[1632] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[1633] 275 280 285
[1634] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[1635] 290 295 300
[1636] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[1637] 305 310 315 320

[1638] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[1639] 325 330 335
[1640] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[1641] 340 345 350
[1642] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[1643] 355 360 365
[1644] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[1645] 370 375 380
[1646] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[1647] 385 390 395 400
[1648] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[1649] 405 410 415
[1650] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[1651] 420 425 430
[1652] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[1653] 435 440 445
[1654] Gly Lys
[1655] 450
[1656] <210> 99
[1657] <211> 161
[1658] <212> PRT
[1659] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1660] <220>
[1661] <223> 具有His标签的CD47-ECD
[1662] <400> 99
[1663] Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
[1664] 1 5 10 15
[1665] Val Thr Asn Ser Gln Leu Leu Phe Asn Lys Thr Lys Ser Val Glu Phe
[1666] 20 25 30
[1667] Thr Phe Cys Asn Asp Thr Val Val Ile Pro Cys Phe Val Thr Asn Met
[1668] 35 40 45
[1669] Glu Ala Gln Asn Thr Thr Glu Val Tyr Val Lys Trp Lys Phe Lys Gly
[1670] 50 55 60
[1671] Arg Asp Ile Tyr Thr Phe Asp Gly Ala Leu Asn Lys Ser Thr Val Pro
[1672] 65 70 75 80
[1673] Thr Asp Phe Ser Ser Ala Lys Ile Glu Val Ser Gln Leu Leu Lys Gly
[1674] 85 90 95
[1675] Asp Ala Ser Leu Lys Met Asp Lys Ser Asp Ala Val Ser His Thr Gly
[1676] 100 105 110

[1677] Asn Tyr Thr Cys Glu Val Thr Glu Leu Thr Arg Glu Gly Glu Thr Ile
[1678] 115 120 125
[1679] Ile Glu Leu Lys Tyr Arg Val Val Arg Ser Gly Gly Gly Leu Asn Asp
[1680] 130 135 140
[1681] Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu His His His His His
[1682] 145 150 155 160
[1683] His
[1684] <210> 100
[1685] <211> 371
[1686] <212> PRT
[1687] <213> 小家鼠(Mus musculus)
[1688] <220>
[1689] <223> NOD/SCID小鼠SIRPα
[1690] <400> 100
[1691] Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Leu
[1692] 1 5 10 15
[1693] Cys Leu Leu Leu Ser Ala Ser Cys Phe Cys Thr Gly Ala Thr Arg Thr
[1694] 20 25 30
[1695] Glu Val Lys Val Ile Gln Pro Glu Lys Ser Val Ser Val Ala Ala Gly
[1696] 35 40 45
[1697] Asp Ser Thr Val Leu Asn Cys Thr Leu Thr Ser Leu Leu Pro Val Gly
[1698] 50 55 60
[1699] Pro Ile Arg Trp Tyr Arg Gly Val Gly Gln Ser Arg Gln Leu Ile Tyr
[1700] 65 70 75 80
[1701] Ser Phe Thr Thr Glu His Phe Pro Arg Val Thr Asn Val Ser Asp Ala
[1702] 85 90 95
[1703] Thr Lys Arg Ser Asn Leu Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Asn Val Thr
[1704] 100 105 110
[1705] Pro Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Gln Arg Gly Ser
[1706] 115 120 125
[1707] Pro Asp Thr Glu Ile Gln Ser Gly Gly Gly Thr Glu Val Tyr Val Leu
[1708] 130 135 140
[1709] Ala Lys Pro Ser Pro Pro Glu Val Ser Gly Pro Ala Asp Arg Gly Ile
[1710] 145 150 155 160
[1711] Pro Asp Gln Lys Val Asn Phe Thr Cys Lys Ser His Gly Phe Ser Pro
[1712] 165 170 175
[1713] Arg Asn Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asp Gly Gln Glu Leu His Pro
[1714] 180 185 190
[1715] Leu Glu Thr Thr Val Asn Pro Ser Gly Lys Asn Val Ser Tyr Asn Ile

[1716] 195 200 205
[1717] Ser Ser Thr Val Arg Val Val Leu Asn Ser Met Asp Val Asn Ser Lys
[1718] 210 215 220
[1719] Val Ile Cys Glu Val Ala His Ile Thr Leu Asp Arg Ser Pro Leu Arg
[1720] 225 230 235 240
[1721] Gly Ile Ala Asn Leu Ser Asn Phe Ile Arg Val Ser Pro Thr Val Lys
[1722] 245 250 255
[1723] Val Thr Gln Gln Ser Pro Thr Ser Met Asn Gln Val Asn Leu Thr Cys
[1724] 260 265 270
[1725] Arg Ala Glu Arg Phe Tyr Pro Glu Asp Leu Gln Leu Ile Trp Leu Glu
[1726] 275 280 285
[1727] Asn Gly Asn Val Ser Arg Asn Asp Thr Pro Lys Asn Leu Thr Lys Asn
[1728] 290 295 300
[1729] Thr Asp Gly Thr Tyr Asn Tyr Thr Ser Leu Phe Leu Val Asn Ser Ser
[1730] 305 310 315 320
[1731] Ala His Arg Glu Asp Val Val Phe Thr Cys Gln Val Lys His Asp Gln
[1732] 325 330 335
[1733] Gln Pro Ala Ile Thr Arg Asn His Thr Val Leu Gly Phe Ala His Ser
[1734] 340 345 350
[1735] Ser Asp Gln Gly Ser Met Gln Thr Phe Pro Asp Asn Asn Ala Thr His
[1736] 355 360 365
[1737] Asn Trp Asn
[1738] 370
[1739] <210> 101
[1740] <211> 373
[1741] <212> PRT
[1742] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1743] <220>
[1744] <223> SIRPα1 ECD序列
[1745] <400> 101
[1746] Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys
[1747] 1 5 10 15
[1748] Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu
[1749] 20 25 30
[1750] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
[1751] 35 40 45
[1752] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
[1753] 50 55 60
[1754] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr

[1755] 65 70 75 80
[1756] Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
[1757] 85 90 95
[1758] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
[1759] 100 105 110
[1760] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[1761] 115 120 125
[1762] Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
[1763] 130 135 140
[1764] Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala
[1765] 145 150 155 160
[1766] Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser
[1767] 165 170 175
[1768] Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser
[1769] 180 185 190
[1770] Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser
[1771] 195 200 205
[1772] Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser
[1773] 210 215 220
[1774] Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu
[1775] 225 230 235 240
[1776] Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu
[1777] 245 250 255
[1778] Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr
[1779] 260 265 270
[1780] Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu
[1781] 275 280 285
[1782] Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu
[1783] 290 295 300
[1784] Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val
[1785] 305 310 315 320
[1786] Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp
[1787] 325 330 335
[1788] Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His
[1789] 340 345 350
[1790] Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn
[1791] 355 360 365
[1792] Glu Arg Asn Ile Tyr
[1793] 370

[1794] <210> 102

[1795] <211> 373

[1796] <212> PRT

[1797] <213> 小家鼠(Mus musculus)

[1798] <220>

[1799] <223> 小鼠SIRPα

[1800] <400> 102

[1801] Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Leu

[1802] 1 5 10 15

[1803] Cys Leu Leu Leu Ser Ala Ser Cys Phe Cys Thr Gly Ala Thr Gly Lys

[1804] 20 25 30

[1805] Glu Leu Lys Val Thr Gln Pro Glu Lys Ser Val Ser Val Ala Ala Gly

[1806] 35 40 45

[1807] Asp Ser Thr Val Leu Asn Cys Thr Leu Thr Ser Leu Leu Pro Val Gly

[1808] 50 55 60

[1809] Pro Ile Arg Trp Tyr Arg Gly Val Gly Pro Ser Arg Leu Leu Ile Tyr

[1810] 65 70 75 80

[1811] Ser Phe Ala Gly Glu Tyr Val Pro Arg Ile Arg Asn Val Ser Asp Thr

[1812] 85 90 95

[1813] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Asn Val Thr

[1814] 100 105 110

[1815] Pro Ala Asp Ala Gly Ile Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Gln Lys Gly Ser

[1816] 115 120 125

[1817] Ser Glu Pro Asp Thr Glu Ile Gln Ser Gly Gly Gly Thr Glu Val Tyr

[1818] 130 135 140

[1819] Val Leu Ala Lys Pro Ser Pro Pro Glu Val Ser Gly Pro Ala Asp Arg

[1820] 145 150 155 160

[1821] Gly Ile Pro Asp Gln Lys Val Asn Phe Thr Cys Lys Ser His Gly Phe

[1822] 165 170 175

[1823] Ser Pro Arg Asn Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asp Gly Gln Glu Leu

[1824] 180 185 190

[1825] His Pro Leu Glu Thr Thr Val Asn Pro Ser Gly Lys Asn Val Ser Tyr

[1826] 195 200 205

[1827] Asn Ile Ser Ser Thr Val Arg Val Val Leu Asn Ser Met Asp Val Asn

[1828] 210 215 220

[1829] Ser Lys Val Ile Cys Glu Val Ala His Ile Thr Leu Asp Arg Ser Pro

[1830] 225 230 235 240

[1831] Leu Arg Gly Ile Ala Asn Leu Ser Asn Phe Ile Arg Val Ser Pro Thr

[1832] 245 250 255

[1833] Val Lys Val Thr Gln Gln Ser Pro Thr Ser Met Asn Gln Val Asn Leu
[1834] 260 265 270
[1835] Thr Cys Arg Ala Glu Arg Phe Tyr Pro Glu Asp Leu Gln Leu Ile Trp
[1836] 275 280 285
[1837] Leu Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Asn Asp Thr Pro Lys Asn Leu Thr
[1838] 290 295 300
[1839] Lys Asn Thr Asp Gly Thr Tyr Asn Tyr Thr Ser Leu Phe Leu Val Asn
[1840] 305 310 315 320
[1841] Ser Ser Ala His Arg Glu Asp Val Val Phe Thr Cys Gln Val Lys His
[1842] 325 330 335
[1843] Asp Gln Gln Pro Ala Ile Thr Arg Asn His Thr Val Leu Gly Phe Ala
[1844] 340 345 350
[1845] His Ser Ser Asp Gln Gly Ser Met Gln Thr Phe Pro Asp Asn Asn Ala
[1846] 355 360 365
[1847] Thr His Asn Trp Asn
[1848] 370
[1849] <210> 103
[1850] <211> 372
[1851] <212> PRT
[1852] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1853] <220>
[1854] <223> SIRPα2 ECD序列
[1855] <400> 103
[1856] Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys
[1857] 1 5 10 15
[1858] Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu
[1859] 20 25 30
[1860] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala Ala Gly
[1861] 35 40 45
[1862] Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
[1863] 50 55 60
[1864] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu Ile Tyr
[1865] 65 70 75 80
[1866] Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Glu Ser
[1867] 85 90 95
[1868] Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn Ile Thr
[1869] 100 105 110
[1870] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[1871] 115 120 125

[1872] Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg
[1873] 130 135 140
[1874] Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala Thr
[1875] 145 150 155 160
[1876] Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro
[1877] 165 170 175
[1878] Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp
[1879] 180 185 190
[1880] Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser Ile
[1881] 195 200 205
[1882] His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser Gln
[1883] 210 215 220
[1884] Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg
[1885] 225 230 235 240
[1886] Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu
[1887] 245 250 255
[1888] Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr Cys
[1889] 260 265 270
[1890] Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu
[1891] 275 280 285
[1892] Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu Asn
[1893] 290 295 300
[1894] Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val Ser
[1895] 305 310 315 320
[1896] Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly
[1897] 325 330 335
[1898] Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His Pro
[1899] 340 345 350
[1900] Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn Glu
[1901] 355 360 365
[1902] Arg Asn Ile Tyr
[1903] 370
[1904] <210> 104
[1905] <211> 601
[1906] <212> PRT
[1907] <213> 食蟹猴(Cynomolgus)
[1908] <220>
[1909] <223> 食蟹猴SIRPα-Fc
[1910] <400> 104

[1911] Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys
[1912] 1 5 10 15
[1913] Leu Leu Leu Thr Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Leu Gly Glu Glu
[1914] 20 25 30
[1915] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Glu Lys Ser Val Ser Val Ala Ala Gly
[1916] 35 40 45
[1917] Glu Ser Ala Thr Leu Asn Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
[1918] 50 55 60
[1919] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Val Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
[1920] 65 70 75 80
[1921] Ser Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Pro Val Ser Asp Pro
[1922] 85 90 95
[1923] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Asn Ile Thr
[1924] 100 105 110
[1925] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[1926] 115 120 125
[1927] Pro Asp Val Glu Leu Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg
[1928] 130 135 140
[1929] Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Val Arg Ala Thr
[1930] 145 150 155 160
[1931] Ala Glu His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro
[1932] 165 170 175
[1933] Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp
[1934] 180 185 190
[1935] Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Ala Gly Lys Ser Val Ser Tyr Ser Ile
[1936] 195 200 205
[1937] Arg Ser Thr Ala Arg Val Val Leu Thr Arg Arg Asp Val His Ser Gln
[1938] 210 215 220
[1939] Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg
[1940] 225 230 235 240
[1941] Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Ala Ile Arg Val Pro Pro Phe Leu Glu
[1942] 245 250 255
[1943] Val Thr Gln Gln Ser Met Arg Ala Asp Asn Gln Val Asn Val Thr Cys
[1944] 260 265 270
[1945] Gln Val Thr Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu
[1946] 275 280 285
[1947] Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Met Ala Ser Ala Leu Pro Glu Asn
[1948] 290 295 300
[1949] Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Thr Ser Trp Leu Leu Val Asn Val Ser

[1950] 305 310 315 320
[1951] Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly
[1952] 325 330 335
[1953] Gln Pro Ala Val Asn Lys Ser Phe Ser Val Lys Val Ser Ala His Pro
[1954] 340 345 350
[1955] Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Thr Asn Glu
[1956] 355 360 365
[1957] Arg Asn Ile Tyr Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
[1958] 370 375 380
[1959] Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
[1960] 385 390 395 400
[1961] Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
[1962] 405 410 415
[1963] Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
[1964] 420 425 430
[1965] Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[1966] 435 440 445
[1967] Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
[1968] 450 455 460
[1969] Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[1970] 465 470 475 480
[1971] Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
[1972] 485 490 495
[1973] Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
[1974] 500 505 510
[1975] Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[1976] 515 520 525
[1977] Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[1978] 530 535 540
[1979] Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[1980] 545 550 555 560
[1981] Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[1982] 565 570 575
[1983] Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[1984] 580 585 590
[1985] Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1986] 595 600
[1987] <210> 105
[1988] <211> 373

[1989] <212> PRT

[1990] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1991] <220>

[1992] <223> SIRPα3 ECD序列

[1993] <400> 105

[1994] Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys
[1995] 1 5 10 15
[1996] Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu
[1997] 20 25 30
[1998] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
[1999] 35 40 45
[2000] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
[2001] 50 55 60
[2002] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
[2003] 65 70 75 80
[2004] Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
[2005] 85 90 95
[2006] Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
[2007] 100 105 110
[2008] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[2009] 115 120 125
[2010] Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
[2011] 130 135 140
[2012] Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala
[2013] 145 150 155 160
[2014] Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser
[2015] 165 170 175
[2016] Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser
[2017] 180 185 190
[2018] Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser
[2019] 195 200 205
[2020] Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser
[2021] 210 215 220
[2022] Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu
[2023] 225 230 235 240
[2024] Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu
[2025] 245 250 255
[2026] Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr
[2027] 260 265 270

[2028] Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu
[2029] 275 280 285
[2030] Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu
[2031] 290 295 300
[2032] Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val
[2033] 305 310 315 320
[2034] Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp
[2035] 325 330 335
[2036] Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His
[2037] 340 345 350
[2038] Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn
[2039] 355 360 365
[2040] Glu Arg Asn Ile Tyr
[2041] 370
[2042] <210> 106
[2043] <211> 450
[2044] <212> PRT
[2045] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2046] <220>
[2047] <223> SIRPAB-12-AAS的重链序列
[2048] <400> 106
[2049] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2050] 1 5 10 15
[2051] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[2052] 20 25 30
[2053] Gly Ile Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2054] 35 40 45
[2055] Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ala Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[2056] 50 55 60
[2057] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2058] 65 70 75 80
[2059] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2060] 85 90 95
[2061] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg
[2062] 100 105 110
[2063] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[2064] 115 120 125
[2065] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[2066] 130 135 140

[2067] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[2068] 145 150 155 160
[2069] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[2070] 165 170 175
[2071] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[2072] 180 185 190
[2073] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[2074] 195 200 205
[2075] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[2076] 210 215 220
[2077] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
[2078] 225 230 235 240
[2079] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[2080] 245 250 255
[2081] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu
[2082] 260 265 270
[2083] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[2084] 275 280 285
[2085] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[2086] 290 295 300
[2087] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[2088] 305 310 315 320
[2089] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[2090] 325 330 335
[2091] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[2092] 340 345 350
[2093] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[2094] 355 360 365
[2095] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[2096] 370 375 380
[2097] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[2098] 385 390 395 400
[2099] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[2100] 405 410 415
[2101] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[2102] 420 425 430
[2103] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[2104] 435 440 445
[2105] Gly Lys

[2106] 450

[2107] <210> 107

[2108] <211> 25

[2109] <212> PRT

[2110] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2111] <220>

[2112] <223> Avi-HIS Tagg

[2113] <400> 107

[2114] Arg Ser Gly Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu

[2115] 1 5 10 15

[2116] Trp His Glu His His His His His His

[2117] 20 25

[2118] <210> 108

[2119] <211> 371

[2120] <212> PRT

[2121] <213> 智人(Homo sapiens)

[2122] <220>

[2123] <223> 人SIRPβ

[2124] <400> 108

[2125] Met Pro Val Pro Ala Ser Trp Pro His Leu Pro Ser Pro Phe Leu Leu

[2126] 1 5 10 15

[2127] Met Thr Leu Leu Leu Gly Arg Leu Thr Gly Val Ala Gly Glu Asp Glu

[2128] 20 25 30

[2129] Leu Gln Val Ile Gln Pro Glu Lys Ser Val Ser Val Ala Ala Gly Glu

[2130] 35 40 45

[2131] Ser Ala Thr Leu Cys Cys Ala Met Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly Pro

[2132] 50 55 60

[2133] Ile Met Trp Phe Arg Gly Ala Gly Ala Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn

[2134] 65 70 75 80

[2135] Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Glu Leu Thr

[2136] 85 90 95

[2137] Lys Arg Asn Asn Leu Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn Ile Thr Pro

[2138] 100 105 110

[2139] Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser Pro

[2140] 115 120 125

[2141] Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg

[2142] 130 135 140

[2143] Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Val Arg Ala Thr

[2144] 145 150 155 160

[2145] Pro Glu His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro
[2146] 165 170 175
[2147] Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp
[2148] 180 185 190
[2149] Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Ala Gly Asp Ser Val Ser Tyr Ser Ile
[2150] 195 200 205
[2151] His Ser Thr Ala Arg Val Val Leu Thr Arg Gly Asp Val His Ser Gln
[2152] 210 215 220
[2153] Val Ile Cys Glu Met Ala His Ile Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg
[2154] 225 230 235 240
[2155] Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Ala Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu
[2156] 245 250 255
[2157] Val Thr Gln Gln Pro Met Arg Ala Glu Asn Gln Ala Asn Val Thr Cys
[2158] 260 265 270
[2159] Gln Val Ser Asn Phe Tyr Pro Arg Gly Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu
[2160] 275 280 285
[2161] Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Leu Ile Glu Asn
[2162] 290 295 300
[2163] Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Thr Cys
[2164] 305 310 315 320
[2165] Ala His Arg Asp Asp Val Val Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly
[2166] 325 330 335
[2167] Gln Gln Ala Val Ser Lys Ser Tyr Ala Leu Glu Ile Ser Ala His Gln
[2168] 340 345 350
[2169] Lys Glu His Gly Ser Asp Ile Thr His Glu Pro Ala Leu Ala Pro Thr
[2170] 355 360 365
[2171] Ala Pro Leu
[2172] 370
[2173] <210> 109
[2174] <211> 227
[2175] <212> PRT
[2176] <213> 智人(Homo sapiens)
[2177] <220>
[2178] <223> 人IGHG1_Fc
[2179] <400> 109
[2180] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[2181] 1 5 10 15
[2182] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[2183] 20 25 30

[2184] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[2185] 35 40 45
[2186] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[2187] 50 55 60
[2188] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
[2189] 65 70 75 80
[2190] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[2191] 85 90 95
[2192] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[2193] 100 105 110
[2194] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[2195] 115 120 125
[2196] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
[2197] 130 135 140
[2198] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[2199] 145 150 155 160
[2200] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[2201] 165 170 175
[2202] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[2203] 180 185 190
[2204] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[2205] 195 200 205
[2206] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[2207] 210 215 220
[2208] Pro Gly Lys
[2209] 225
[2210] <210> 110
[2211] <211> 449
[2212] <212> PRT
[2213] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2214] <220>
[2215] <223> SIRPAB-20的重链序列
[2216] <400> 110
[2217] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[2218] 1 5 10 15
[2219] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
[2220] 20 25 30
[2221] Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[2222] 35 40 45

[2223] Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser
[2224] 50 55 60
[2225] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[2226] 65 70 75 80
[2227] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[2228] 85 90 95
[2229] Cys Ser Lys Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
[2230] 100 105 110
[2231] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[2232] 115 120 125
[2233] Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
[2234] 130 135 140
[2235] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
[2236] 145 150 155 160
[2237] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[2238] 165 170 175
[2239] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
[2240] 180 185 190
[2241] Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
[2242] 195 200 205
[2243] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
[2244] 210 215 220
[2245] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
[2246] 225 230 235 240
[2247] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[2248] 245 250 255
[2249] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[2250] 260 265 270
[2251] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[2252] 275 280 285
[2253] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[2254] 290 295 300
[2255] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[2256] 305 310 315 320
[2257] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[2258] 325 330 335
[2259] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[2260] 340 345 350
[2261] Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

[2262] 355 360 365
[2263] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[2264] 370 375 380
[2265] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[2266] 385 390 395 400
[2267] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[2268] 405 410 415
[2269] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[2270] 420 425 430
[2271] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2272] 435 440 445
[2273] Lys
[2274] <210> 111
[2275] <211> 447
[2276] <212> PRT
[2277] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2278] <220>
[2279] <223> SIRPAB-12-4P的重链序列
[2280] <400> 111
[2281] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2282] 1 5 10 15
[2283] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[2284] 20 25 30
[2285] Gly Ile Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2286] 35 40 45
[2287] Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ala Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[2288] 50 55 60
[2289] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2290] 65 70 75 80
[2291] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2292] 85 90 95
[2293] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg
[2294] 100 105 110
[2295] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[2296] 115 120 125
[2297] Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
[2298] 130 135 140
[2299] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[2300] 145 150 155 160

[2301] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[2302] 165 170 175
[2303] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[2304] 180 185 190
[2305] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
[2306] 195 200 205
[2307] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
[2308] 210 215 220
[2309] Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
[2310] 225 230 235 240
[2311] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[2312] 245 250 255
[2313] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
[2314] 260 265 270
[2315] Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[2316] 275 280 285
[2317] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[2318] 290 295 300
[2319] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[2320] 305 310 315 320
[2321] Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
[2322] 325 330 335
[2323] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[2324] 340 345 350
[2325] Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[2326] 355 360 365
[2327] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[2328] 370 375 380
[2329] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[2330] 385 390 395 400
[2331] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[2332] 405 410 415
[2333] Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[2334] 420 425 430
[2335] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[2336] 435 440 445
[2337] <210> 112
[2338] <211> 447
[2339] <212> PRT

[2340] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2341] <220>

[2342] <223> SIRPAB-11-4P的重链序列

[2343] <400> 112

[2344] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[2345] 1 5 10 15

[2346] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg Gly Tyr

[2347] 20 25 30

[2348] Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[2349] 35 40 45

[2350] Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Gly Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

[2351] 50 55 60

[2352] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[2353] 65 70 75 80

[2354] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2355] 85 90 95

[2356] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg

[2357] 100 105 110

[2358] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[2359] 115 120 125

[2360] Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

[2361] 130 135 140

[2362] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[2363] 145 150 155 160

[2364] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[2365] 165 170 175

[2366] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[2367] 180 185 190

[2368] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

[2369] 195 200 205

[2370] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

[2371] 210 215 220

[2372] Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

[2373] 225 230 235 240

[2374] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

[2375] 245 250 255

[2376] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

[2377] 260 265 270

[2378] Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

[2379] 275 280 285
[2380] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[2381] 290 295 300
[2382] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[2383] 305 310 315 320
[2384] Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
[2385] 325 330 335
[2386] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[2387] 340 345 350
[2388] Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[2389] 355 360 365
[2390] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[2391] 370 375 380
[2392] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[2393] 385 390 395 400
[2394] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[2395] 405 410 415
[2396] Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[2397] 420 425 430
[2398] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[2399] 435 440 445
[2400] <210> 113
[2401] <211> 589
[2402] <212> PRT
[2403] <213> 智人(Homo sapiens)
[2404] <220>
[2405] <223> 人SIRPγ-Fc
[2406] <400> 113
[2407] Met Pro Val Pro Ala Ser Trp Pro His Pro Pro Gly Pro Phe Leu Leu
[2408] 1 5 10 15
[2409] Leu Thr Leu Leu Leu Gly Leu Thr Glu Val Ala Gly Glu Glu Glu Leu
[2410] 20 25 30
[2411] Gln Met Ile Gln Pro Glu Lys Leu Leu Leu Val Thr Val Gly Lys Thr
[2412] 35 40 45
[2413] Ala Thr Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Leu Pro Val Gly Pro Val
[2414] 50 55 60
[2415] Leu Trp Phe Arg Gly Val Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln
[2416] 65 70 75 80
[2417] Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr Lys

[2418] 85 90 95

[2419] Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Ser Ile Thr Pro Ala

[2420] 100 105 110

[2421] Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser Pro Glu

[2422] 115 120 125

[2423] Asn Val Glu Phe Lys Ser Gly Pro Gly Thr Glu Met Ala Leu Gly Ala

[2424] 130 135 140

[2425] Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Leu Gly Pro Ala Ala Arg Thr Thr Pro

[2426] 145 150 155 160

[2427] Glu His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro Arg

[2428] 165 170 175

[2429] Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp Phe

[2430] 180 185 190

[2431] Gln Thr Asn Val Asp Pro Thr Gly Gln Ser Val Ala Tyr Ser Ile Arg

[2432] 195 200 205

[2433] Ser Thr Ala Arg Val Val Leu Asp Pro Trp Asp Val Arg Ser Gln Val

[2434] 210 215 220

[2435] Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg Gly

[2436] 225 230 235 240

[2437] Thr Ala Asn Leu Ser Glu Ala Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu Val

[2438] 245 250 255

[2439] Thr Gln Gln Pro Met Arg Val Gly Asn Gln Val Asn Val Thr Cys Gln

[2440] 260 265 270

[2441] Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Ser Leu Gln Leu Thr Trp Ser Glu Asn

[2442] 275 280 285

[2443] Gly Asn Val Cys Gln Arg Glu Thr Ala Ser Thr Leu Thr Glu Asn Lys

[2444] 290 295 300

[2445] Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Thr Ser Trp Phe Leu Val Asn Ile Ser Asp

[2446] 305 310 315 320

[2447] Gln Arg Asp Asp Val Val Leu Thr Cys Gln Val Lys His Asp Gly Gln

[2448] 325 330 335

[2449] Leu Ala Val Ser Lys Arg Leu Ala Leu Glu Val Thr Val His Gln Lys

[2450] 340 345 350

[2451] Asp Gln Ser Ser Asp Ala Thr Pro Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys

[2452] 355 360 365

[2453] Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

[2454] 370 375 380

[2455] Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

[2456] 385 390 395 400

[2457] Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
[2458] 405 410 415
[2459] Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
[2460] 420 425 430
[2461] Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
[2462] 435 440 445
[2463] Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
[2464] 450 455 460
[2465] Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
[2466] 465 470 475 480
[2467] Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
[2468] 485 490 495
[2469] Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
[2470] 500 505 510
[2471] Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
[2472] 515 520 525
[2473] Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
[2474] 530 535 540
[2475] Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
[2476] 545 550 555 560
[2477] Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
[2478] 565 570 575
[2479] His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2480] 580 585
[2481] <210> 114
[2482] <211> 360
[2483] <212> PRT
[2484] <213> 智人(Homo sapiens)
[2485] <220>
[2486] <223> 人SIRPγ
[2487] <400> 114
[2488] Met Pro Val Pro Ala Ser Trp Pro His Pro Pro Gly Pro Phe Leu Leu
[2489] 1 5 10 15
[2490] Leu Thr Leu Leu Leu Gly Leu Thr Glu Val Ala Gly Glu Glu Glu Leu
[2491] 20 25 30
[2492] Gln Met Ile Gln Pro Glu Lys Leu Leu Leu Val Thr Val Gly Lys Thr
[2493] 35 40 45
[2494] Ala Thr Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Leu Pro Val Gly Pro Val
[2495] 50 55 60

[2496] Leu Trp Phe Arg Gly Val Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln
[2497] 65 70 75 80
[2498] Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr Lys
[2499] 85 90 95
[2500] Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Ser Ile Thr Pro Ala
[2501] 100 105 110
[2502] Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser Pro Glu
[2503] 115 120 125
[2504] Asn Val Glu Phe Lys Ser Gly Pro Gly Thr Glu Met Ala Leu Gly Ala
[2505] 130 135 140
[2506] Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Leu Gly Pro Ala Ala Arg Thr Thr Pro
[2507] 145 150 155 160
[2508] Glu His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro Arg
[2509] 165 170 175
[2510] Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp Phe
[2511] 180 185 190
[2512] Gln Thr Asn Val Asp Pro Thr Gly Gln Ser Val Ala Tyr Ser Ile Arg
[2513] 195 200 205
[2514] Ser Thr Ala Arg Val Val Leu Asp Pro Trp Asp Val Arg Ser Gln Val
[2515] 210 215 220
[2516] Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg Gly
[2517] 225 230 235 240
[2518] Thr Ala Asn Leu Ser Glu Ala Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu Val
[2519] 245 250 255
[2520] Thr Gln Gln Pro Met Arg Val Gly Asn Gln Val Asn Val Thr Cys Gln
[2521] 260 265 270
[2522] Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Ser Leu Gln Leu Thr Trp Ser Glu Asn
[2523] 275 280 285
[2524] Gly Asn Val Cys Gln Arg Glu Thr Ala Ser Thr Leu Thr Glu Asn Lys
[2525] 290 295 300
[2526] Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Thr Ser Trp Phe Leu Val Asn Ile Ser Asp
[2527] 305 310 315 320
[2528] Gln Arg Asp Asp Val Val Leu Thr Cys Gln Val Lys His Asp Gly Gln
[2529] 325 330 335
[2530] Leu Ala Val Ser Lys Arg Leu Ala Leu Glu Val Thr Val His Gln Lys
[2531] 340 345 350
[2532] Asp Gln Ser Ser Asp Ala Thr Pro
[2533] 355 360
[2534] <210> 115

[2535] <211> 372

[2536] <212> PRT

[2537] <213> 食蟹猴(Cynomolgus)

[2538] <220>

[2539] <223> 食蟹猴SIRPa

[2540] <400> 115

[2541] Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys

[2542] 1 5 10 15

[2543] Leu Leu Leu Thr Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Leu Gly Glu Glu

[2544] 20 25 30

[2545] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Glu Lys Ser Val Ser Val Ala Ala Gly

[2546] 35 40 45

[2547] Glu Ser Ala Thr Leu Asn Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly

[2548] 50 55 60

[2549] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Val Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr

[2550] 65 70 75 80

[2551] Ser Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Pro Val Ser Asp Pro

[2552] 85 90 95

[2553] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Asn Ile Thr

[2554] 100 105 110

[2555] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser

[2556] 115 120 125

[2557] Pro Asp Val Glu Leu Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg

[2558] 130 135 140

[2559] Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Val Arg Ala Thr

[2560] 145 150 155 160

[2561] Ala Glu His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro

[2562] 165 170 175

[2563] Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp

[2564] 180 185 190

[2565] Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Ala Gly Lys Ser Val Ser Tyr Ser Ile

[2566] 195 200 205

[2567] Arg Ser Thr Ala Arg Val Val Leu Thr Arg Arg Asp Val His Ser Gln

[2568] 210 215 220

[2569] Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg

[2570] 225 230 235 240

[2571] Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Ala Ile Arg Val Pro Pro Phe Leu Glu

[2572] 245 250 255

[2573] Val Thr Gln Gln Ser Met Arg Ala Asp Asn Gln Val Asn Val Thr Cys

[2574] 260 265 270
[2575] Gln Val Thr Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu
[2576] 275 280 285
[2577] Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Met Ala Ser Ala Leu Pro Glu Asn
[2578] 290 295 300
[2579] Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Thr Ser Trp Leu Leu Val Asn Val Ser
[2580] 305 310 315 320
[2581] Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly
[2582] 325 330 335
[2583] Gln Pro Ala Val Asn Lys Ser Phe Ser Val Lys Val Ser Ala His Pro
[2584] 340 345 350
[2585] Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Thr Asn Glu
[2586] 355 360 365
[2587] Arg Asn Ile Tyr
[2588] 370
[2589] <210> 116
[2590] <211> 136
[2591] <212> PRT
[2592] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2593] <220>
[2594] <223> CD47-ECD
[2595] <400> 116
[2596] Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
[2597] 1 5 10 15
[2598] Val Thr Asn Ser Gln Leu Leu Phe Asn Lys Thr Lys Ser Val Glu Phe
[2599] 20 25 30
[2600] Thr Phe Cys Asn Asp Thr Val Val Ile Pro Cys Phe Val Thr Asn Met
[2601] 35 40 45
[2602] Glu Ala Gln Asn Thr Thr Glu Val Tyr Val Lys Trp Lys Phe Lys Gly
[2603] 50 55 60
[2604] Arg Asp Ile Tyr Thr Phe Asp Gly Ala Leu Asn Lys Ser Thr Val Pro
[2605] 65 70 75 80
[2606] Thr Asp Phe Ser Ser Ala Lys Ile Glu Val Ser Gln Leu Leu Lys Gly
[2607] 85 90 95
[2608] Asp Ala Ser Leu Lys Met Asp Lys Ser Asp Ala Val Ser His Thr Gly
[2609] 100 105 110
[2610] Asn Tyr Thr Cys Glu Val Thr Glu Leu Thr Arg Glu Gly Glu Thr Ile
[2611] 115 120 125
[2612] Ile Glu Leu Lys Tyr Arg Val Val

[2613] 130 135

[2614] <210> 117

[2615] <211> 449

[2616] <212> PRT

[2617] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2618] <220>

[2619] <223> SIRPAB-19的重链序列

[2620] <400> 117

[2621] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

[2622] 1 5 10 15

[2623] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

[2624] 20 25 30

[2625] Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

[2626] 35 40 45

[2627] Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser

[2628] 50 55 60

[2629] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

[2630] 65 70 75 80

[2631] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

[2632] 85 90 95

[2633] Cys Ser Lys Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

[2634] 100 105 110

[2635] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

[2636] 115 120 125

[2637] Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

[2638] 130 135 140

[2639] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

[2640] 145 150 155 160

[2641] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

[2642] 165 170 175

[2643] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

[2644] 180 185 190

[2645] Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

[2646] 195 200 205

[2647] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

[2648] 210 215 220

[2649] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

[2650] 225 230 235 240

[2651] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

[2652] 245 250 255

[2653] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

[2654] 260 265 270

[2655] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

[2656] 275 280 285

[2657] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

[2658] 290 295 300

[2659] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

[2660] 305 310 315 320

[2661] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

[2662] 325 330 335

[2663] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

[2664] 340 345 350

[2665] Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

[2666] 355 360 365

[2667] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

[2668] 370 375 380

[2669] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

[2670] 385 390 395 400

[2671] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

[2672] 405 410 415

[2673] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

[2674] 420 425 430

[2675] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[2676] 435 440 445

[2677] Lys

[2678] <210> 118

[2679] <211> 447

[2680] <212> PRT

[2681] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2682] <220>

[2683] <223> SIRPAB-12-4PE的重链序列

[2684] <400> 118

[2685] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[2686] 1 5 10 15

[2687] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

[2688] 20 25 30

[2689] Gly Ile Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[2690] 35 40 45

[2691] Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ala Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[2692] 50 55 60
[2693] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2694] 65 70 75 80
[2695] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2696] 85 90 95
[2697] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg
[2698] 100 105 110
[2699] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[2700] 115 120 125
[2701] Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
[2702] 130 135 140
[2703] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[2704] 145 150 155 160
[2705] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[2706] 165 170 175
[2707] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[2708] 180 185 190
[2709] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
[2710] 195 200 205
[2711] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
[2712] 210 215 220
[2713] Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val
[2714] 225 230 235 240
[2715] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[2716] 245 250 255
[2717] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
[2718] 260 265 270
[2719] Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[2720] 275 280 285
[2721] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[2722] 290 295 300
[2723] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[2724] 305 310 315 320
[2725] Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
[2726] 325 330 335
[2727] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[2728] 340 345 350
[2729] Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

[2730] 355 360 365
[2731] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[2732] 370 375 380
[2733] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[2734] 385 390 395 400
[2735] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[2736] 405 410 415
[2737] Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[2738] 420 425 430
[2739] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[2740] 435 440 445
[2741] <210> 119
[2742] <211> 450
[2743] <212> PRT
[2744] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2745] <220>
[2746] <223> SIRPAB-11-K322A的重链序列
[2747] <400> 119
[2748] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2749] 1 5 10 15
[2750] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg Gly Tyr
[2751] 20 25 30
[2752] Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2753] 35 40 45
[2754] Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Gly Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[2755] 50 55 60
[2756] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2757] 65 70 75 80
[2758] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2759] 85 90 95
[2760] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg
[2761] 100 105 110
[2762] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[2763] 115 120 125
[2764] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[2765] 130 135 140
[2766] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[2767] 145 150 155 160
[2768] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[2769] 165 170 175
[2770] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[2771] 180 185 190
[2772] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[2773] 195 200 205
[2774] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[2775] 210 215 220
[2776] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[2777] 225 230 235 240
[2778] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[2779] 245 250 255
[2780] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[2781] 260 265 270
[2782] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[2783] 275 280 285
[2784] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[2785] 290 295 300
[2786] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[2787] 305 310 315 320
[2788] Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[2789] 325 330 335
[2790] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[2791] 340 345 350
[2792] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[2793] 355 360 365
[2794] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[2795] 370 375 380
[2796] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[2797] 385 390 395 400
[2798] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[2799] 405 410 415
[2800] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[2801] 420 425 430
[2802] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[2803] 435 440 445
[2804] Gly Lys
[2805] 450
[2806] <210> 120
[2807] <211> 447

[2808] <212> PRT

[2809] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2810] <220>

[2811] <223> SIRPAB-11-4PE的重链序列

[2812] <400> 120

[2813] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[2814] 1 5 10 15

[2815] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg Gly Tyr

[2816] 20 25 30

[2817] Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[2818] 35 40 45

[2819] Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Gly Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

[2820] 50 55 60

[2821] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[2822] 65 70 75 80

[2823] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2824] 85 90 95

[2825] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg

[2826] 100 105 110

[2827] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[2828] 115 120 125

[2829] Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

[2830] 130 135 140

[2831] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[2832] 145 150 155 160

[2833] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[2834] 165 170 175

[2835] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[2836] 180 185 190

[2837] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

[2838] 195 200 205

[2839] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

[2840] 210 215 220

[2841] Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val

[2842] 225 230 235 240

[2843] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

[2844] 245 250 255

[2845] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

[2846] 260 265 270

[2847] Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[2848] 275 280 285
[2849] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[2850] 290 295 300
[2851] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[2852] 305 310 315 320
[2853] Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
[2854] 325 330 335
[2855] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[2856] 340 345 350
[2857] Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[2858] 355 360 365
[2859] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[2860] 370 375 380
[2861] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[2862] 385 390 395 400
[2863] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[2864] 405 410 415
[2865] Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[2866] 420 425 430
[2867] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[2868] 435 440 445
[2869] <210> 121
[2870] <211> 16
[2871] <212> PRT
[2872] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2873] <220>
[2874] <223> 抗体SIRPAB-17至SIRPAB-21的VH CDR2
[2875] <400> 121
[2876] Ala Ile Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[2877] 1 5 10 15
[2878] <210> 122
[2879] <211> 357
[2880] <212> DNA
[2881] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2882] <220>
[2883] <223> 抗体SIRPAB-17的VH核苷酸序列
[2884] <400> 122
[2885] caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

[2886] acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120
[2887] cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt ggggctatct attacagtgg gccgatctac 180
[2888] tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
[2889] tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagag 300
[2890] ggataccact caggaatgga cgtatggggc cagggaacaa ctgtcaccgt ctcctca 357
[2891] <210> 123
[2892] <211> 119
[2893] <212> PRT
[2894] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2895] <220>
[2896] <223> 抗体SIRPAB-17的VH结构域
[2897] <400> 123
[2898] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[2899] 1 5 10 15
[2900] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
[2901] 20 25 30
[2902] Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[2903] 35 40 45
[2904] Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser
[2905] 50 55 60
[2906] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[2907] 65 70 75 80
[2908] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[2909] 85 90 95
[2910] Cys Ala Arg Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
[2911] 100 105 110
[2912] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2913] 115
[2914] <210> 124
[2915] <211> 321
[2916] <212> DNA
[2917] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2918] <220>
[2919] <223> 抗体SIRPAB-17的VL核苷酸序列
[2920] <400> 124
[2921] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[2922] atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[2923] gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggcaacagg ggtcccatca 180
[2924] aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

[2925] gaagatattg caacatatta ctgtcagcag ttcgcctacc tcccttggac ttttggcgga 300
[2926] gggaccaagg ttgagatcaa a 321
[2927] <210> 125
[2928] <211> 11
[2929] <212> PRT
[2930] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2931] <220>
[2932] <223> 抗体SIRPAB-18至SIRPAB-21的VH CDR3
[2933] <400> 125
[2934] Ser Lys Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val
[2935] 1 5 10
[2936] <210> 126
[2937] <211> 357
[2938] <212> DNA
[2939] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2940] <220>
[2941] <223> 抗体SIRPAB-18的VH核苷酸序列
[2942] <400> 126
[2943] caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
[2944] acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120
[2945] cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt ggggctatct attacagtgg gccgatctac 180
[2946] tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
[2947] tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cagtaaggag 300
[2948] ggataccact caggaatgga cgtatggggg caagggacca cggtcaccgt ctcctca 357
[2949] <210> 127
[2950] <211> 119
[2951] <212> PRT
[2952] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2953] <220>
[2954] <223> 抗体SIRPAB-18至SIRPAB-21的VH结构域
[2955] <400> 127
[2956] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[2957] 1 5 10 15
[2958] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
[2959] 20 25 30
[2960] Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[2961] 35 40 45
[2962] Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser
[2963] 50 55 60

[2964] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[2965] 65 70 75 80
[2966] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[2967] 85 90 95
[2968] Cys Ser Lys Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
[2969] 100 105 110
[2970] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2971] 115
[2972] <210> 128
[2973] <211> 321
[2974] <212> DNA
[2975] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2976] <220>
[2977] <223> 抗体SIRPAB-18的VL核苷酸序列
[2978] <400> 128
[2979] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[2980] atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[2981] gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggcaacagg ggtcccatca 180
[2982] aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
[2983] gaagatattg caacatatta ctgtcagcag ttcgcctacc tcccttggac ttttggcgga 300
[2984] gggaccaagg ttgagatcaa a 321
[2985] <210> 129
[2986] <211> 357
[2987] <212> DNA
[2988] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2989] <220>
[2990] <223> 抗体SIRPAB-19的VH核苷酸序列
[2991] <400> 129
[2992] caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
[2993] acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120
[2994] cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt ggggctatct attacagtgg gccgatctac 180
[2995] tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
[2996] tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cagtaaggag 300
[2997] ggataccact caggaatgga cgtatggggg caagggacca cggtcaccgt ctcctca 357
[2998] <210> 130
[2999] <211> 11
[3000] <212> PRT
[3001] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3002] <220>

[3003] <223> 抗体SIRPAB-19和SIRPAB-21的VL CDR1

[3004] <400> 130

[3005] Gln Ala Ser Asp Asp Ile Ser Asp Tyr Leu Asn

[3006] 1 5 10

[3007] <210> 131

[3008] <211> 7

[3009] <212> PRT

[3010] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3011] <220>

[3012] <223> 抗体SIRPAB-19的VL CDR2

[3013] <400> 131

[3014] Asp Ala Ser Asn Ile Glu Asp

[3015] 1 5

[3016] <210> 132

[3017] <211> 321

[3018] <212> DNA

[3019] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3020] <220>

[3021] <223> 抗体SIRPAB-19的VL核苷酸序列

[3022] <400> 132

[3023] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

[3024] atcacttgcc aggcgagtga cgacattagc gactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

[3025] gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaata tcgaagacgg ggtcccatca 180

[3026] aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

[3027] gaagatattg caacatatta ctgtcagcag ttcgcctacc tcccttggac ttttggcgga 300

[3028] gggaccaagg ttgagatcaa a 321

[3029] <210> 133

[3030] <211> 107

[3031] <212> PRT

[3032] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3033] <220>

[3034] <223> 抗体SIRPAB-19的VL结构域

[3035] <400> 133

[3036] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[3037] 1 5 10 15

[3038] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Asp Asp Ile Ser Asp Tyr

[3039] 20 25 30

[3040] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[3041] 35 40 45

[3042] Tyr Asp Ala Ser Asn Ile Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3043] 50 55 60
[3044] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3045] 65 70 75 80
[3046] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ala Tyr Leu Pro Trp
[3047] 85 90 95
[3048] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3049] 100 105
[3050] <210> 134
[3051] <211> 357
[3052] <212> DNA
[3053] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3054] <220>
[3055] <223> 抗体SIRPAB-20的VH核苷酸序列
[3056] <400> 134
[3057] caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
[3058] acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120
[3059] cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt ggggctatct attacagtgg gccgatctac 180
[3060] tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
[3061] tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cagtaaggag 300
[3062] ggataccact caggaatgga cgtatggggg caagggacca cggtcaccgt ctcctca 357
[3063] <210> 135
[3064] <211> 11
[3065] <212> PRT
[3066] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3067] <220>
[3068] <223> 抗体SIRPAB-20的VL CDR1
[3069] <400> 135
[3070] Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Tyr Leu Asn
[3071] 1 5 10
[3072] <210> 136
[3073] <211> 7
[3074] <212> PRT
[3075] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3076] <220>
[3077] <223> 抗体SIRPAB-20的VL CDR2
[3078] <400> 136
[3079] Asp Ala Asp Asn Leu Glu Thr
[3080] 1 5

[3081] <210> 137
[3082] <211> 321
[3083] <212> DNA
[3084] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3085] <220>
[3086] <223> 抗体SIRPAB-20的VL核苷酸序列
[3087] <400> 137
[3088] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[3089] atcacttgcc aggcgagtca ggacatttcc gactatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[3090] gggaaagccc ctaagctcct gatctacgac gcagacaatt tggaaacagg ggtcccatca 180
[3091] aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
[3092] gaagatattg caacatatta ctgtcagcag ttcgcctacc tcccttggac ttttggcgga 300
[3093] gggaccaagg ttgagatcaa a 321
[3094] <210> 138
[3095] <211> 107
[3096] <212> PRT
[3097] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3098] <220>
[3099] <223> 抗体SIRPAB-20的VL结构域
[3100] <400> 138
[3101] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3102] 1 5 10 15
[3103] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Tyr
[3104] 20 25 30
[3105] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3106] 35 40 45
[3107] Tyr Asp Ala Asp Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3108] 50 55 60
[3109] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3110] 65 70 75 80
[3111] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ala Tyr Leu Pro Trp
[3112] 85 90 95
[3113] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3114] 100 105
[3115] <210> 139
[3116] <211> 357
[3117] <212> DNA
[3118] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3119] <220>

[3120] <223> 抗体SIRPAB-21的VH核苷酸序列

[3121] <400> 139

[3122] caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

[3123] acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

[3124] cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt ggggctatct attacagtgg gccgatctac 180

[3125] tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

[3126] tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cagtaaggag 300

[3127] ggataccact caggaatgga cgtatggggg caagggacca cggtcaccgt ctcctca 357

[3128] <210> 140

[3129] <211> 321

[3130] <212> DNA

[3131] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3132] <220>

[3133] <223> 抗体SIRPAB-21的VL核苷酸序列

[3134] <400> 140

[3135] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

[3136] atcacttgcc aggcgagtga cgacattagc gactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

[3137] gggaaagccc ctaagctcct gatctacgac gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

[3138] aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

[3139] gaagatattg caacatatta ctgtcagcag ttcgcctacc tcccttggac ttttggcgga 300

[3140] gggaccaagg ttgagatcaa a 321

[3141] <210> 141

[3142] <211> 107

[3143] <212> PRT

[3144] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3145] <220>

[3146] <223> 抗体SIRPAB-21的VL结构域

[3147] <400> 141

[3148] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[3149] 1 5 10 15

[3150] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Asp Asp Ile Ser Asp Tyr

[3151] 20 25 30

[3152] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[3153] 35 40 45

[3154] Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[3155] 50 55 60

[3156] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[3157] 65 70 75 80

[3158] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ala Tyr Leu Pro Trp

[3159] 85 90 95

[3160] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[3161] 100 105

[3162] <210> 142

[3163] <211> 450

[3164] <212> PRT

[3165] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3166] <220>

[3167] <223> SIRPAB-11的重链序列

[3168] <400> 142

[3169] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[3170] 1 5 10 15

[3171] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg Gly Tyr

[3172] 20 25 30

[3173] Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[3174] 35 40 45

[3175] Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Gly Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

[3176] 50 55 60

[3177] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[3178] 65 70 75 80

[3179] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[3180] 85 90 95

[3181] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg

[3182] 100 105 110

[3183] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[3184] 115 120 125

[3185] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[3186] 130 135 140

[3187] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[3188] 145 150 155 160

[3189] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[3190] 165 170 175

[3191] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[3192] 180 185 190

[3193] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[3194] 195 200 205

[3195] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

[3196] 210 215 220

[3197] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

[3198] 225 230 235 240
[3199] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[3200] 245 250 255
[3201] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[3202] 260 265 270
[3203] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[3204] 275 280 285
[3205] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[3206] 290 295 300
[3207] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[3208] 305 310 315 320
[3209] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[3210] 325 330 335
[3211] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[3212] 340 345 350
[3213] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[3214] 355 360 365
[3215] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[3216] 370 375 380
[3217] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[3218] 385 390 395 400
[3219] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[3220] 405 410 415
[3221] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[3222] 420 425 430
[3223] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[3224] 435 440 445
[3225] Gly Lys
[3226] 450
[3227] <210> 143
[3228] <211> 214
[3229] <212> PRT
[3230] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3231] <220>
[3232] <223> 抗SIRPAB-8至SIRPAB-13(也是SIRPAB-11和SIRPAB-12变体K332A、AAS、4PE和4P)
[3233] 的轻链序列
[3234] <400> 143
[3235] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

[3236] 1 5 10 15
[3237] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
[3238] 20 25 30
[3239] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3240] 35 40 45
[3241] Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3242] 50 55 60
[3243] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3244] 65 70 75 80
[3245] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Ser Phe Pro Ile
[3246] 85 90 95
[3247] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3248] 100 105 110
[3249] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3250] 115 120 125
[3251] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3252] 130 135 140
[3253] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3254] 145 150 155 160
[3255] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3256] 165 170 175
[3257] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3258] 180 185 190
[3259] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3260] 195 200 205
[3261] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3262] 210
[3263] <210> 144
[3264] <211> 330
[3265] <212> PRT
[3266] <213> 智人(Homo sapiens)
[3267] <220>
[3268] <223> 人IgG1-AAS Fc区
[3269] <400> 144
[3270] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[3271] 1 5 10 15
[3272] Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3273] 20 25 30
[3274] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

[3275] 35 40 45

[3276] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

[3277] 50 55 60

[3278] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

[3279] 65 70 75 80

[3280] Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

[3281] 85 90 95

[3282] Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

[3283] 100 105 110

[3284] Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

[3285] 115 120 125

[3286] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

[3287] 130 135 140

[3288] Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

[3289] 145 150 155 160

[3290] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

[3291] 165 170 175

[3292] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

[3293] 180 185 190

[3294] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

[3295] 195 200 205

[3296] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

[3297] 210 215 220

[3298] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

[3299] 225 230 235 240

[3300] Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

[3301] 245 250 255

[3302] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

[3303] 260 265 270

[3304] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

[3305] 275 280 285

[3306] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

[3307] 290 295 300

[3308] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

[3309] 305 310 315 320

[3310] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

[3311] 325 330

[3312] <210> 145

[3313] <211> 504

[3314] <212> PRT

[3315] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3316] <220>

[3317] <223> 具有信号肽(1-30)的SIRP-α序列

[3318] <400> 145

[3319] Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys
[3320] 1 5 10 15
[3321] Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu
[3322] 20 25 30
[3323] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
[3324] 35 40 45
[3325] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
[3326] 50 55 60
[3327] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
[3328] 65 70 75 80
[3329] Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
[3330] 85 90 95
[3331] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
[3332] 100 105 110
[3333] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[3334] 115 120 125
[3335] Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
[3336] 130 135 140
[3337] Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala
[3338] 145 150 155 160
[3339] Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser
[3340] 165 170 175
[3341] Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser
[3342] 180 185 190
[3343] Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser
[3344] 195 200 205
[3345] Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser
[3346] 210 215 220
[3347] Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu
[3348] 225 230 235 240
[3349] Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu
[3350] 245 250 255
[3351] Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr
[3352] 260 265 270

[3353] Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu
[3354] 275 280 285
[3355] Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu
[3356] 290 295 300
[3357] Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val
[3358] 305 310 315 320
[3359] Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp
[3360] 325 330 335
[3361] Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His
[3362] 340 345 350
[3363] Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn
[3364] 355 360 365
[3365] Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val
[3366] 370 375 380
[3367] Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys
[3368] 385 390 395 400
[3369] Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn
[3370] 405 410 415
[3371] Ala Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu
[3372] 420 425 430
[3373] Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn
[3374] 435 440 445
[3375] Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser
[3376] 450 455 460
[3377] Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg
[3378] 465 470 475 480
[3379] Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr
[3380] 485 490 495
[3381] Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
[3382] 500
[3383] <210> 146
[3384] <211> 474
[3385] <212> PRT
[3386] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3387] <220>
[3388] <223> 无信号肽的SIRP-α序列
[3389] <400> 146
[3390] Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
[3391] 1 5 10 15

[3392] Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro
[3393] 20 25 30
[3394] Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
[3395] 35 40 45
[3396] Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
[3397] 50 55 60
[3398] Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
[3399] 65 70 75 80
[3400] Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
[3401] 85 90 95
[3402] Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
[3403] 100 105 110
[3404] Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala
[3405] 115 120 125
[3406] Arg Ala Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly
[3407] 130 135 140
[3408] Phe Ser Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu
[3409] 145 150 155 160
[3410] Leu Ser Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser
[3411] 165 170 175
[3412] Tyr Ser Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val
[3413] 180 185 190
[3414] His Ser Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp
[3415] 195 200 205
[3416] Pro Leu Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro
[3417] 210 215 220
[3418] Thr Leu Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn
[3419] 225 230 235 240
[3420] Val Thr Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr
[3421] 245 250 255
[3422] Trp Leu Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val
[3423] 260 265 270
[3424] Thr Glu Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val
[3425] 275 280 285
[3426] Asn Val Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu
[3427] 290 295 300
[3428] His Asp Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser
[3429] 305 310 315 320
[3430] Ala His Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly

[3431] 325 330 335
[3432] Ser Asn Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu
[3433] 340 345 350
[3434] Leu Val Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln
[3435] 355 360 365
[3436] Lys Lys Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu
[3437] 370 375 380
[3438] Lys Asn Ala Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala
[3439] 385 390 395 400
[3440] Asp Leu Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu
[3441] 405 410 415
[3442] Pro Asn Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro
[3443] 420 425 430
[3444] Ala Ser Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu
[3445] 435 440 445
[3446] Asn Arg Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser
[3447] 450 455 460
[3448] Glu Tyr Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
[3449] 465 470
[3450] <210> 147
[3451] <211> 7
[3452] <212> PRT
[3453] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3454] <220>
[3455] <223> 无信号肽的SIRP-α的SIRP-α表位1、30-36
[3456] <400> 147
[3457] Leu Ile Pro Val Gly Pro Ile
[3458] 1 5
[3459] <210> 148
[3460] <211> 449
[3461] <212> PRT
[3462] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3463] <220>
[3464] <223> SIRPAB-21的重链序列
[3465] <400> 148
[3466] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[3467] 1 5 10 15
[3468] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
[3469] 20 25 30

[3470] Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[3471] 35 40 45
[3472] Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser
[3473] 50 55 60
[3474] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[3475] 65 70 75 80
[3476] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[3477] 85 90 95
[3478] Cys Ser Lys Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
[3479] 100 105 110
[3480] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[3481] 115 120 125
[3482] Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
[3483] 130 135 140
[3484] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
[3485] 145 150 155 160
[3486] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[3487] 165 170 175
[3488] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
[3489] 180 185 190
[3490] Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
[3491] 195 200 205
[3492] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
[3493] 210 215 220
[3494] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
[3495] 225 230 235 240
[3496] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[3497] 245 250 255
[3498] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[3499] 260 265 270
[3500] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[3501] 275 280 285
[3502] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[3503] 290 295 300
[3504] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[3505] 305 310 315 320
[3506] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[3507] 325 330 335
[3508] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

[3509] 340 345 350
[3510] Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[3511] 355 360 365
[3512] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[3513] 370 375 380
[3514] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[3515] 385 390 395 400
[3516] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[3517] 405 410 415
[3518] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[3519] 420 425 430
[3520] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3521] 435 440 445
[3522] Lys
[3523] <210> 149
[3524] <211> 31
[3525] <212> PRT
[3526] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3527] <220>
[3528] <223> SIRPα v1 (在IgV结构域中的SIRPα/CD47结合界面)
[3529] <400> 149
[3530] Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr
[3531] 1 5 10 15
[3532] Thr Val Ser Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile
[3533] 20 25 30
[3534] <210> 150
[3535] <211> 31
[3536] <212> PRT
[3537] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3538] <220>
[3539] <223> SIRPα v2 (在IgV结构域中的SIRPα/CD47结合界面)
[3540] <400> 150
[3541] Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr
[3542] 1 5 10 15
[3543] Thr Val Ser Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile
[3544] 20 25 30
[3545] <210> 151
[3546] <211> 31
[3547] <212> PRT

[3548] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3549] <220>
[3550] <223> SIRPα v3 (在IgV结构域中的SIRPα/CD47结合界面)
[3551] <400> 151
[3552] Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr
[3553] 1 5 10 15
[3554] Thr Val Ser Asp Leu Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile
[3555] 20 25 30
[3556] <210> 152
[3557] <211> 31
[3558] <212> PRT
[3559] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3560] <220>
[3561] <223> SIRPα v4 (在IgV结构域中的SIRPα/CD47结合界面)
[3562] <400> 152
[3563] Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr
[3564] 1 5 10 15
[3565] Thr Val Ser Glu Ser Thr Lys Arg Lys Asn Met Asp Phe Ser Ile
[3566] 20 25 30
[3567] <210> 153
[3568] <211> 31
[3569] <212> PRT
[3570] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3571] <220>
[3572] <223> SIRPα v5 (在IgV结构域中的SIRPα/CD47结合界面)
[3573] <400> 153
[3574] Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr
[3575] 1 5 10 15
[3576] Thr Val Ser Glu Pro Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile
[3577] 20 25 30
[3578] <210> 154
[3579] <211> 31
[3580] <212> PRT
[3581] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3582] <220>
[3583] <223> SIRPα v6 (在IgV结构域中的SIRPα/CD47结合界面)
[3584] <400> 154
[3585] Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr
[3586] 1 5 10 15

[3587] Thr Val Ser Glu Leu Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile
[3588] 20 25 30
[3589] <210> 155
[3590] <211> 330
[3591] <212> PRT
[3592] <213> 智人(Homo sapiens)
[3593] <220>
[3594] <223> 人IgG1 Fc区
[3595] <400> 155
[3596] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[3597] 1 5 10 15
[3598] Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3599] 20 25 30
[3600] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3601] 35 40 45
[3602] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3603] 50 55 60
[3604] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[3605] 65 70 75 80
[3606] Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3607] 85 90 95
[3608] Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[3609] 100 105 110
[3610] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[3611] 115 120 125
[3612] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[3613] 130 135 140
[3614] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[3615] 145 150 155 160
[3616] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[3617] 165 170 175
[3618] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[3619] 180 185 190
[3620] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[3621] 195 200 205
[3622] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[3623] 210 215 220
[3624] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[3625] 225 230 235 240

[3626] Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[3627] 245 250 255
[3628] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[3629] 260 265 270
[3630] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[3631] 275 280 285
[3632] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[3633] 290 295 300
[3634] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[3635] 305 310 315 320
[3636] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3637] 325 330
[3638] <210> 156
[3639] <211> 327
[3640] <212> PRT
[3641] <213> 智人(Homo sapiens)
[3642] <220>
[3643] <223> 人IgG4 Fc区
[3644] <400> 156
[3645] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[3646] 1 5 10 15
[3647] Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3648] 20 25 30
[3649] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3650] 35 40 45
[3651] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3652] 50 55 60
[3653] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
[3654] 65 70 75 80
[3655] Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3656] 85 90 95
[3657] Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
[3658] 100 105 110
[3659] Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[3660] 115 120 125
[3661] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[3662] 130 135 140
[3663] Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[3664] 145 150 155 160

[3665] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[3666] 165 170 175
[3667] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[3668] 180 185 190
[3669] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
[3670] 195 200 205
[3671] Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[3672] 210 215 220
[3673] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
[3674] 225 230 235 240
[3675] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[3676] 245 250 255
[3677] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[3678] 260 265 270
[3679] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[3680] 275 280 285
[3681] Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
[3682] 290 295 300
[3683] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[3684] 305 310 315 320
[3685] Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[3686] 325
[3687] <210> 157
[3688] <211> 330
[3689] <212> PRT
[3690] <213> 智人(Homo sapiens)
[3691] <220>
[3692] <223> 人IgG1 K322A Fc区
[3693] <400> 157
[3694] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[3695] 1 5 10 15
[3696] Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3697] 20 25 30
[3698] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3699] 35 40 45
[3700] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3701] 50 55 60
[3702] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[3703] 65 70 75 80

[3704] Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3705] 85 90 95
[3706] Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[3707] 100 105 110
[3708] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[3709] 115 120 125
[3710] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[3711] 130 135 140
[3712] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[3713] 145 150 155 160
[3714] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[3715] 165 170 175
[3716] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[3717] 180 185 190
[3718] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn
[3719] 195 200 205
[3720] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[3721] 210 215 220
[3722] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[3723] 225 230 235 240
[3724] Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[3725] 245 250 255
[3726] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[3727] 260 265 270
[3728] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[3729] 275 280 285
[3730] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[3731] 290 295 300
[3732] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[3733] 305 310 315 320
[3734] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3735] 325 330
[3736] <210> 158
[3737] <211> 327
[3738] <212> PRT
[3739] <213> 智人(Homo sapiens)
[3740] <220>
[3741] <223> 人IgG4P Fc区
[3742] <400> 158

[3743] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[3744] 1 5 10 15
[3745] Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3746] 20 25 30
[3747] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3748] 35 40 45
[3749] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3750] 50 55 60
[3751] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
[3752] 65 70 75 80
[3753] Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3754] 85 90 95
[3755] Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[3756] 100 105 110
[3757] Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[3758] 115 120 125
[3759] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[3760] 130 135 140
[3761] Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[3762] 145 150 155 160
[3763] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[3764] 165 170 175
[3765] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[3766] 180 185 190
[3767] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
[3768] 195 200 205
[3769] Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[3770] 210 215 220
[3771] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
[3772] 225 230 235 240
[3773] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[3774] 245 250 255
[3775] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[3776] 260 265 270
[3777] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[3778] 275 280 285
[3779] Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
[3780] 290 295 300
[3781] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

[3782] 305 310 315 320
[3783] Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[3784] 325
[3785] <210> 159
[3786] <211> 327
[3787] <212> PRT
[3788] <213> 智人(Homo sapiens)
[3789] <220>
[3790] <223> 人IgG4PE Fc区
[3791] <400> 159
[3792] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[3793] 1 5 10 15
[3794] Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3795] 20 25 30
[3796] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3797] 35 40 45
[3798] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3799] 50 55 60
[3800] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
[3801] 65 70 75 80
[3802] Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3803] 85 90 95
[3804] Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[3805] 100 105 110
[3806] Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[3807] 115 120 125
[3808] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[3809] 130 135 140
[3810] Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[3811] 145 150 155 160
[3812] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[3813] 165 170 175
[3814] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[3815] 180 185 190
[3816] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
[3817] 195 200 205
[3818] Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[3819] 210 215 220
[3820] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

[3821] 225 230 235 240
[3822] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[3823] 245 250 255
[3824] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[3825] 260 265 270
[3826] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[3827] 275 280 285
[3828] Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
[3829] 290 295 300
[3830] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[3831] 305 310 315 320
[3832] Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[3833] 325
[3834] <210> 160
[3835] <211> 23
[3836] <212> PRT
[3837] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3838] <220>
[3839] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位2、30-52
[3840] <400> 160
[3841] Leu Ile Pro Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly
[3842] 1 5 10 15
[3843] Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln
[3844] 20
[3845] <210> 161
[3846] <211> 38
[3847] <212> PRT
[3848] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3849] <220>
[3850] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位3、30-67
[3851] <400> 161
[3852] Leu Ile Pro Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly
[3853] 1 5 10 15
[3854] Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr
[3855] 20 25 30
[3856] Thr Val Ser Asp Leu Thr
[3857] 35
[3858] <210> 162
[3859] <211> 40

[3860] <212> PRT

[3861] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3862] <220>

[3863] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位4、30-69

[3864] <400> 162

[3865] Leu Ile Pro Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly

[3866] 1 5 10 15

[3867] Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr

[3868] 20 25 30

[3869] Thr Val Ser Asp Leu Thr Lys Arg

[3870] 35 40

[3871] <210> 163

[3872] <211> 45

[3873] <212> PRT

[3874] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3875] <220>

[3876] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位5、30-74

[3877] <400> 163

[3878] Leu Ile Pro Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly

[3879] 1 5 10 15

[3880] Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr

[3881] 20 25 30

[3882] Thr Val Ser Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe

[3883] 35 40 45

[3884] <210> 164

[3885] <211> 64

[3886] <212> PRT

[3887] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3888] <220>

[3889] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位6、30-93

[3890] <400> 164

[3891] Leu Ile Pro Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly

[3892] 1 5 10 15

[3893] Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr

[3894] 20 25 30

[3895] Thr Val Ser Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg

[3896] 35 40 45

[3897] Ile Gly Asn Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys

[3898] 50 55 60

[3899] <210> 165
[3900] <211> 66
[3901] <212> PRT
[3902] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3903] <220>
[3904] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位7、30-95
[3905] <400> 165
[3906] Leu Ile Pro Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly
[3907] 1 5 10 15
[3908] Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr
[3909] 20 25 30
[3910] Thr Val Ser Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg
[3911] 35 40 45
[3912] Ile Gly Asn Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys
[3913] 50 55 60
[3914] Phe Arg
[3915] 65
[3916] <210> 166
[3917] <211> 67
[3918] <212> PRT
[3919] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3920] <220>
[3921] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位8、30-96
[3922] <400> 166
[3923] Leu Ile Pro Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly
[3924] 1 5 10 15
[3925] Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr
[3926] 20 25 30
[3927] Thr Val Ser Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg
[3928] 35 40 45
[3929] Ile Gly Asn Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys
[3930] 50 55 60
[3931] Phe Arg Lys
[3932] 65
[3933] <210> 167
[3934] <211> 69
[3935] <212> PRT
[3936] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3937] <220>

[3938] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位9、30-98

[3939] <400> 167

[3940] Leu Ile Pro Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly

[3941] 1 5 10 15

[3942] Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr

[3943] 20 25 30

[3944] Thr Val Ser Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg

[3945] 35 40 45

[3946] Ile Gly Asn Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys

[3947] 50 55 60

[3948] Phe Arg Lys Gly Ser

[3949] 65

[3950] <210> 168

[3951] <211> 17

[3952] <212> PRT

[3953] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3954] <220>

[3955] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位10、36-52

[3956] <400> 168

[3957] Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn

[3958] 1 5 10 15

[3959] Gln

[3960] <210> 169

[3961] <211> 32

[3962] <212> PRT

[3963] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3964] <220>

[3965] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位11、36-67

[3966] <400> 169

[3967] Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn

[3968] 1 5 10 15

[3969] Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr

[3970] 20 25 30

[3971] <210> 170

[3972] <211> 34

[3973] <212> PRT

[3974] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3975] <220>

[3976] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位12、36-69

[3977] <400> 170
[3978] Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn
[3979] 1 5 10 15
[3980] Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr
[3981] 20 25 30
[3982] Lys Arg
[3983] <210> 171
[3984] <211> 39
[3985] <212> PRT
[3986] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3987] <220>
[3988] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位13、36-74
[3989] <400> 171
[3990] Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn
[3991] 1 5 10 15
[3992] Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr
[3993] 20 25 30
[3994] Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe
[3995] 35
[3996] <210> 172
[3997] <211> 58
[3998] <212> PRT
[3999] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4000] <220>
[4001] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位14、36-93
[4002] <400> 172
[4003] Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn
[4004] 1 5 10 15
[4005] Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr
[4006] 20 25 30
[4007] Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr Pro
[4008] 35 40 45
[4009] Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys
[4010] 50 55
[4011] <210> 173
[4012] <211> 60
[4013] <212> PRT
[4014] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4015] <220>

[4016] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位15、36-95

[4017] <400> 173

[4018] Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn

[4019] 1 5 10 15

[4020] Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr

[4021] 20 25 30

[4022] Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr Pro

[4023] 35 40 45

[4024] Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg

[4025] 50 55 60

[4026] <210> 174

[4027] <211> 61

[4028] <212> PRT

[4029] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4030] <220>

[4031] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位16、36-96

[4032] <400> 174

[4033] Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn

[4034] 1 5 10 15

[4035] Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr

[4036] 20 25 30

[4037] Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr Pro

[4038] 35 40 45

[4039] Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

[4040] 50 55 60

[4041] <210> 175

[4042] <211> 63

[4043] <212> PRT

[4044] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4045] <220>

[4046] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位17、36-98

[4047] <400> 175

[4048] Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn

[4049] 1 5 10 15

[4050] Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr

[4051] 20 25 30

[4052] Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr Pro

[4053] 35 40 45

[4054] Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser

[4055] 50 55 60

[4056] <210> 176

[4057] <211> 16

[4058] <212> PRT

[4059] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4060] <220>

[4061] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位18、52-67

[4062] <400> 176

[4063] Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr

[4064] 1 5 10 15

[4065] <210> 177

[4066] <211> 18

[4067] <212> PRT

[4068] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4069] <220>

[4070] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位19、52-69

[4071] <400> 177

[4072] Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr

[4073] 1 5 10 15

[4074] Lys Arg

[4075] <210> 178

[4076] <211> 23

[4077] <212> PRT

[4078] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4079] <220>

[4080] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位20、52-74

[4081] <400> 178

[4082] Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr

[4083] 1 5 10 15

[4084] Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe

[4085] 20

[4086] <210> 179

[4087] <211> 42

[4088] <212> PRT

[4089] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4090] <220>

[4091] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位21、52-93

[4092] <400> 179

[4093] Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr

[4094] 1 5 10 15
[4095] Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr Pro
[4096] 20 25 30
[4097] Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys
[4098] 35 40
[4099] <210> 180
[4100] <211> 44
[4101] <212> PRT
[4102] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4103] <220>
[4104] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位22、52-95
[4105] <400> 180
[4106] Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr
[4107] 1 5 10 15
[4108] Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr Pro
[4109] 20 25 30
[4110] Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg
[4111] 35 40
[4112] <210> 181
[4113] <211> 45
[4114] <212> PRT
[4115] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4116] <220>
[4117] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位23、52-96
[4118] <400> 181
[4119] Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr
[4120] 1 5 10 15
[4121] Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr Pro
[4122] 20 25 30
[4123] Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
[4124] 35 40 45
[4125] <210> 182
[4126] <211> 47
[4127] <212> PRT
[4128] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4129] <220>
[4130] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位24、52-98
[4131] <400> 182
[4132] Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr

[4133] 1 5 10 15
[4134] Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr Pro
[4135] 20 25 30
[4136] Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[4137] 35 40 45
[4138] <210> 183
[4139] <211> 8
[4140] <212> PRT
[4141] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4142] <220>
[4143] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位26、67-74
[4144] <400> 183
[4145] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe
[4146] 1 5
[4147] <210> 184
[4148] <211> 27
[4149] <212> PRT
[4150] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4151] <220>
[4152] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位27、67-93
[4153] <400> 184
[4154] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
[4155] 1 5 10 15
[4156] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys
[4157] 20 25
[4158] <210> 185
[4159] <211> 29
[4160] <212> PRT
[4161] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4162] <220>
[4163] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位28、67-95
[4164] <400> 185
[4165] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
[4166] 1 5 10 15
[4167] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg
[4168] 20 25
[4169] <210> 186
[4170] <211> 30
[4171] <212> PRT

[4172] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4173] <220>
[4174] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位29、67-96
[4175] <400> 186
[4176] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
[4177] 1 5 10 15
[4178] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
[4179] 20 25 30
[4180] <210> 187
[4181] <211> 32
[4182] <212> PRT
[4183] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4184] <220>
[4185] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位30、67-98
[4186] <400> 187
[4187] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
[4188] 1 5 10 15
[4189] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[4190] 20 25 30
[4191] <210> 188
[4192] <211> 6
[4193] <212> PRT
[4194] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4195] <220>
[4196] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位31、69-74
[4197] <400> 188
[4198] Arg Asn Asn Met Asp Phe
[4199] 1 5
[4200] <210> 189
[4201] <211> 25
[4202] <212> PRT
[4203] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4204] <220>
[4205] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位32、69-93
[4206] <400> 189
[4207] Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr Pro Ala
[4208] 1 5 10 15
[4209] Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys
[4210] 20 25

[4211] <210> 190
[4212] <211> 27
[4213] <212> PRT
[4214] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4215] <220>
[4216] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位33、69-95
[4217] <400> 190
[4218] Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr Pro Ala
[4219] 1 5 10 15
[4220] Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg
[4221] 20 25
[4222] <210> 191
[4223] <211> 28
[4224] <212> PRT
[4225] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4226] <220>
[4227] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位34、69-96
[4228] <400> 191
[4229] Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr Pro Ala
[4230] 1 5 10 15
[4231] Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
[4232] 20 25
[4233] <210> 192
[4234] <211> 30
[4235] <212> PRT
[4236] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4237] <220>
[4238] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位35、69-98
[4239] <400> 192
[4240] Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr Pro Ala
[4241] 1 5 10 15
[4242] Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[4243] 20 25 30
[4244] <210> 193
[4245] <211> 20
[4246] <212> PRT
[4247] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4248] <220>
[4249] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位36、74-93

[4250] <400> 193

[4251] Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr

[4252] 1 5 10 15

[4253] Tyr Cys Val Lys

[4254] 20

[4255] <210> 194

[4256] <211> 22

[4257] <212> PRT

[4258] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4259] <220>

[4260] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位37、74-95

[4261] <400> 194

[4262] Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr

[4263] 1 5 10 15

[4264] Tyr Cys Val Lys Phe Arg

[4265] 20

[4266] <210> 195

[4267] <211> 23

[4268] <212> PRT

[4269] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4270] <220>

[4271] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位38、74-96

[4272] <400> 195

[4273] Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr

[4274] 1 5 10 15

[4275] Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

[4276] 20

[4277] <210> 196

[4278] <211> 25

[4279] <212> PRT

[4280] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4281] <220>

[4282] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位39、74-98

[4283] <400> 196

[4284] Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr

[4285] 1 5 10 15

[4286] Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser

[4287] 20 25

[4288] <210> 197

[4289] <211> 23
[4290] <212> PRT
[4291] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4292] <220>
[4293] <223> 抗体SIRPAB-6和SIRPAB-7的VL FR1
[4294] <400> 197
[4295] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4296] 1 5 10 15
[4297] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
[4298] 20
[4299] <210> 198
[4300] <211> 4
[4301] <212> PRT
[4302] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4303] <220>
[4304] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位41、93-96
[4305] <400> 198
[4306] Lys Phe Arg Lys
[4307] 1
[4308] <210> 199
[4309] <211> 6
[4310] <212> PRT
[4311] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4312] <220>
[4313] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位42、93-98
[4314] <400> 199
[4315] Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[4316] 1 5
[4317] <210> 200
[4318] <211> 214
[4319] <212> PRT
[4320] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4321] <220>
[4322] <223> SIRPAB-1至SIRPAB-5、SIRPAB-17和SIRPAB-18的轻链序列
[4323] <400> 200
[4324] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4325] 1 5 10 15
[4326] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
[4327] 20 25 30

[4328] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4329] 35 40 45
[4330] Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4331] 50 55 60
[4332] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4333] 65 70 75 80
[4334] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ala Tyr Leu Pro Trp
[4335] 85 90 95
[4336] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4337] 100 105 110
[4338] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[4339] 115 120 125
[4340] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4341] 130 135 140
[4342] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4343] 145 150 155 160
[4344] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4345] 165 170 175
[4346] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4347] 180 185 190
[4348] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4349] 195 200 205
[4350] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4351] 210
[4352] <210> 201
[4353] <211> 4
[4354] <212> PRT
[4355] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4356] <220>
[4357] <223> 无信号肽的SIRPα的SIRPα表位44、95-98
[4358] <400> 201
[4359] Arg Lys Gly Ser
[4360] 1
[4361] <210> 202
[4362] <211> 214
[4363] <212> PRT
[4364] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4365] <220>
[4366] <223> SIRPAB-6和SIRPAB-7的轻链序列

[4367] <400> 202

[4368] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[4369] 1 5 10 15

[4370] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

[4371] 20 25 30

[4372] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[4373] 35 40 45

[4374] Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[4375] 50 55 60

[4376] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[4377] 65 70 75 80

[4378] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ala Tyr Leu Pro Tyr

[4379] 85 90 95

[4380] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

[4381] 100 105 110

[4382] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

[4383] 115 120 125

[4384] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

[4385] 130 135 140

[4386] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

[4387] 145 150 155 160

[4388] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

[4389] 165 170 175

[4390] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

[4391] 180 185 190

[4392] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

[4393] 195 200 205

[4394] Phe Asn Arg Gly Glu Cys

[4395] 210

[4396] <210> 203

[4397] <211> 107

[4398] <212> PRT

[4399] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4400] <220>

[4401] <223> SIRPα IgV结构域

[4402] <400> 203

[4403] Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

[4404] 1 5 10 15

[4405] Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro

[4406] 20 25 30
[4407] Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
[4408] 35 40 45
[4409] Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
[4410] 50 55 60
[4411] Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
[4412] 65 70 75 80
[4413] Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
[4414] 85 90 95
[4415] Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly
[4416] 100 105
[4417] <210> 204
[4418] <211> 450
[4419] <212> PRT
[4420] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4421] <220>
[4422] <223> SIRPAB-12的重链序列
[4423] <400> 204
[4424] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4425] 1 5 10 15
[4426] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[4427] 20 25 30
[4428] Gly Ile Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4429] 35 40 45
[4430] Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ala Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[4431] 50 55 60
[4432] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4433] 65 70 75 80
[4434] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4435] 85 90 95
[4436] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg
[4437] 100 105 110
[4438] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[4439] 115 120 125
[4440] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[4441] 130 135 140
[4442] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[4443] 145 150 155 160
[4444] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[4445] 165 170 175
[4446] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[4447] 180 185 190
[4448] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[4449] 195 200 205
[4450] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[4451] 210 215 220
[4452] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[4453] 225 230 235 240
[4454] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[4455] 245 250 255
[4456] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[4457] 260 265 270
[4458] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[4459] 275 280 285
[4460] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[4461] 290 295 300
[4462] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[4463] 305 310 315 320
[4464] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[4465] 325 330 335
[4466] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[4467] 340 345 350
[4468] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[4469] 355 360 365
[4470] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[4471] 370 375 380
[4472] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[4473] 385 390 395 400
[4474] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[4475] 405 410 415
[4476] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[4477] 420 425 430
[4478] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[4479] 435 440 445
[4480] Gly Lys
[4481] 450
[4482] <210> 205
[4483] <211> 450

[4484] <212> PRT

[4485] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4486] <220>

[4487] <223> SIRPAB-12-K322A的重链序列

[4488] <400> 205

[4489] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[4490] 1 5 10 15

[4491] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

[4492] 20 25 30

[4493] Gly Ile Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[4494] 35 40 45

[4495] Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ala Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

[4496] 50 55 60

[4497] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[4498] 65 70 75 80

[4499] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[4500] 85 90 95

[4501] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg

[4502] 100 105 110

[4503] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[4504] 115 120 125

[4505] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[4506] 130 135 140

[4507] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[4508] 145 150 155 160

[4509] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[4510] 165 170 175

[4511] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[4512] 180 185 190

[4513] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[4514] 195 200 205

[4515] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

[4516] 210 215 220

[4517] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

[4518] 225 230 235 240

[4519] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

[4520] 245 250 255

[4521] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

[4522] 260 265 270

[4523] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[4524] 275 280 285
[4525] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[4526] 290 295 300
[4527] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[4528] 305 310 315 320
[4529] Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[4530] 325 330 335
[4531] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[4532] 340 345 350
[4533] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[4534] 355 360 365
[4535] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[4536] 370 375 380
[4537] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[4538] 385 390 395 400
[4539] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[4540] 405 410 415
[4541] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[4542] 420 425 430
[4543] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[4544] 435 440 445
[4545] Gly Lys
[4546] 450
[4547] <210> 206
[4548] <211> 38
[4549] <212> PRT
[4550] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4551] <220>
[4552] <223> 用于表达SIRPα的信号肽序列
[4553] <400> 206
[4554] Met Leu Leu Val Asn Gln Ser His Gln Gly Phe Asn Lys Glu His Thr
[4555] 1 5 10 15
[4556] Ser Lys Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala
[4557] 20 25 30
[4558] Ala His Ser Ala Phe Ala
[4559] 35
[4560] <210> 207
[4561] <211> 449

[4562] <212> PRT

[4563] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4564] <220>

[4565] <223> SIRPAB-18的重链序列

[4566] <400> 207

[4567] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

[4568] 1 5 10 15

[4569] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

[4570] 20 25 30

[4571] Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

[4572] 35 40 45

[4573] Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser

[4574] 50 55 60

[4575] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

[4576] 65 70 75 80

[4577] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

[4578] 85 90 95

[4579] Cys Ser Lys Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

[4580] 100 105 110

[4581] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

[4582] 115 120 125

[4583] Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

[4584] 130 135 140

[4585] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

[4586] 145 150 155 160

[4587] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

[4588] 165 170 175

[4589] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

[4590] 180 185 190

[4591] Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

[4592] 195 200 205

[4593] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

[4594] 210 215 220

[4595] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

[4596] 225 230 235 240

[4597] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

[4598] 245 250 255

[4599] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

[4600] 260 265 270

[4601] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[4602] 275 280 285
[4603] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[4604] 290 295 300
[4605] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[4606] 305 310 315 320
[4607] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[4608] 325 330 335
[4609] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[4610] 340 345 350
[4611] Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[4612] 355 360 365
[4613] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[4614] 370 375 380
[4615] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[4616] 385 390 395 400
[4617] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[4618] 405 410 415
[4619] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[4620] 420 425 430
[4621] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4622] 435 440 445
[4623] Lys
[4624] <210> 208
[4625] <211> 214
[4626] <212> PRT
[4627] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4628] <220>
[4629] <223> SIRPAB-19的轻链序列
[4630] <400> 208
[4631] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4632] 1 5 10 15
[4633] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Asp Asp Ile Ser Asp Tyr
[4634] 20 25 30
[4635] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4636] 35 40 45
[4637] Tyr Asp Ala Ser Asn Ile Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4638] 50 55 60
[4639] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[4640] 65 70 75 80
[4641] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ala Tyr Leu Pro Trp
[4642] 85 90 95
[4643] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4644] 100 105 110
[4645] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[4646] 115 120 125
[4647] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4648] 130 135 140
[4649] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4650] 145 150 155 160
[4651] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4652] 165 170 175
[4653] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4654] 180 185 190
[4655] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4656] 195 200 205
[4657] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4658] 210
[4659] <210> 209
[4660] <211> 214
[4661] <212> PRT
[4662] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4663] <220>
[4664] <223> SIRPAB-20的轻链序列
[4665] <400> 209
[4666] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4667] 1 5 10 15
[4668] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Tyr
[4669] 20 25 30
[4670] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4671] 35 40 45
[4672] Tyr Asp Ala Asp Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4673] 50 55 60
[4674] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4675] 65 70 75 80
[4676] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ala Tyr Leu Pro Trp
[4677] 85 90 95
[4678] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

[4679] 100 105 110
[4680] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[4681] 115 120 125
[4682] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4683] 130 135 140
[4684] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4685] 145 150 155 160
[4686] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4687] 165 170 175
[4688] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4689] 180 185 190
[4690] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4691] 195 200 205
[4692] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4693] 210
[4694] <210> 210
[4695] <211> 214
[4696] <212> PRT
[4697] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4698] <220>
[4699] <223> SIRPAB-21的轻链序列
[4700] <400> 210
[4701] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4702] 1 5 10 15
[4703] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Asp Asp Ile Ser Asp Tyr
[4704] 20 25 30
[4705] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4706] 35 40 45
[4707] Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4708] 50 55 60
[4709] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4710] 65 70 75 80
[4711] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ala Tyr Leu Pro Trp
[4712] 85 90 95
[4713] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4714] 100 105 110
[4715] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[4716] 115 120 125
[4717] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

[4718] 130 135 140
[4719] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4720] 145 150 155 160
[4721] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4722] 165 170 175
[4723] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4724] 180 185 190
[4725] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4726] 195 200 205
[4727] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4728] 210
[4729] <210> 211
[4730] <211> 107
[4731] <212> PRT
[4732] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4733] <220>
[4734] <223> VL之后的LC恒定区序列
[4735] <400> 211
[4736] Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[4737] 1 5 10 15
[4738] Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[4739] 20 25 30
[4740] Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
[4741] 35 40 45
[4742] Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[4743] 50 55 60
[4744] Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[4745] 65 70 75 80
[4746] Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[4747] 85 90 95
[4748] Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4749] 100 105
[4750] <210> 212
[4751] <211> 449
[4752] <212> PRT
[4753] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4754] <220>
[4755] <223> SIRPAB-1的重链序列
[4756] <400> 212

[4757] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[4758] 1 5 10 15
[4759] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
[4760] 20 25 30
[4761] Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[4762] 35 40 45
[4763] Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[4764] 50 55 60
[4765] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[4766] 65 70 75 80
[4767] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[4768] 85 90 95
[4769] Cys Ala Arg Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
[4770] 100 105 110
[4771] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[4772] 115 120 125
[4773] Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
[4774] 130 135 140
[4775] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
[4776] 145 150 155 160
[4777] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[4778] 165 170 175
[4779] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
[4780] 180 185 190
[4781] Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
[4782] 195 200 205
[4783] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
[4784] 210 215 220
[4785] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
[4786] 225 230 235 240
[4787] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[4788] 245 250 255
[4789] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[4790] 260 265 270
[4791] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[4792] 275 280 285
[4793] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[4794] 290 295 300
[4795] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

[4796] 305 310 315 320
[4797] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[4798] 325 330 335
[4799] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[4800] 340 345 350
[4801] Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[4802] 355 360 365
[4803] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[4804] 370 375 380
[4805] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[4806] 385 390 395 400
[4807] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[4808] 405 410 415
[4809] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[4810] 420 425 430
[4811] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4812] 435 440 445
[4813] Lys
[4814] <210> 213
[4815] <211> 449
[4816] <212> PRT
[4817] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4818] <220>
[4819] <223> SIRPAB-2的重链序列
[4820] <400> 213
[4821] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[4822] 1 5 10 15
[4823] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
[4824] 20 25 30
[4825] Gly Asp Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[4826] 35 40 45
[4827] Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[4828] 50 55 60
[4829] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[4830] 65 70 75 80
[4831] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[4832] 85 90 95
[4833] Cys Ala Arg Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
[4834] 100 105 110

[4835] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[4836] 115 120 125
[4837] Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
[4838] 130 135 140
[4839] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
[4840] 145 150 155 160
[4841] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[4842] 165 170 175
[4843] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
[4844] 180 185 190
[4845] Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
[4846] 195 200 205
[4847] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
[4848] 210 215 220
[4849] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
[4850] 225 230 235 240
[4851] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[4852] 245 250 255
[4853] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[4854] 260 265 270
[4855] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[4856] 275 280 285
[4857] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[4858] 290 295 300
[4859] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[4860] 305 310 315 320
[4861] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[4862] 325 330 335
[4863] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[4864] 340 345 350
[4865] Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[4866] 355 360 365
[4867] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[4868] 370 375 380
[4869] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[4870] 385 390 395 400
[4871] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[4872] 405 410 415
[4873] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

[4874] 420 425 430

[4875] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[4876] 435 440 445

[4877] Lys

[4878] <210> 214

[4879] <211> 449

[4880] <212> PRT

[4881] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4882] <220>

[4883] <223> SIRPAB-3的重链序列

[4884] <400> 214

[4885] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

[4886] 1 5 10 15

[4887] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

[4888] 20 25 30

[4889] Gly Trp Tyr Trp Gln Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

[4890] 35 40 45

[4891] Trp Ile Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser

[4892] 50 55 60

[4893] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

[4894] 65 70 75 80

[4895] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

[4896] 85 90 95

[4897] Cys Ala Arg Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

[4898] 100 105 110

[4899] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

[4900] 115 120 125

[4901] Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

[4902] 130 135 140

[4903] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

[4904] 145 150 155 160

[4905] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

[4906] 165 170 175

[4907] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

[4908] 180 185 190

[4909] Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

[4910] 195 200 205

[4911] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

[4912] 210 215 220

[4913] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
[4914] 225 230 235 240
[4915] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[4916] 245 250 255
[4917] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[4918] 260 265 270
[4919] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[4920] 275 280 285
[4921] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[4922] 290 295 300
[4923] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[4924] 305 310 315 320
[4925] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[4926] 325 330 335
[4927] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[4928] 340 345 350
[4929] Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[4930] 355 360 365
[4931] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[4932] 370 375 380
[4933] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[4934] 385 390 395 400
[4935] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[4936] 405 410 415
[4937] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[4938] 420 425 430
[4939] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4940] 435 440 445
[4941] Lys
[4942] <210> 215
[4943] <211> 449
[4944] <212> PRT
[4945] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4946] <220>
[4947] <223> SIRPAB-4的重链序列
[4948] <400> 215
[4949] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[4950] 1 5 10 15
[4951] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

[4952] 20 25 30
[4953] Ser Pro Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[4954] 35 40 45
[4955] Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Ala Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[4956] 50 55 60
[4957] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[4958] 65 70 75 80
[4959] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[4960] 85 90 95
[4961] Cys Ala Arg Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
[4962] 100 105 110
[4963] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[4964] 115 120 125
[4965] Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
[4966] 130 135 140
[4967] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
[4968] 145 150 155 160
[4969] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[4970] 165 170 175
[4971] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
[4972] 180 185 190
[4973] Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
[4974] 195 200 205
[4975] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
[4976] 210 215 220
[4977] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
[4978] 225 230 235 240
[4979] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[4980] 245 250 255
[4981] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[4982] 260 265 270
[4983] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[4984] 275 280 285
[4985] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[4986] 290 295 300
[4987] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[4988] 305 310 315 320
[4989] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[4990] 325 330 335

[4991] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[4992] 340 345 350
[4993] Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[4994] 355 360 365
[4995] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[4996] 370 375 380
[4997] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[4998] 385 390 395 400
[4999] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[5000] 405 410 415
[5001] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[5002] 420 425 430
[5003] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5004] 435 440 445
[5005] Lys
[5006] <210> 216
[5007] <211> 449
[5008] <212> PRT
[5009] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5010] <220>
[5011] <223> SIRPAB-5的重链序列
[5012] <400> 216
[5013] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[5014] 1 5 10 15
[5015] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
[5016] 20 25 30
[5017] Pro Ala Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[5018] 35 40 45
[5019] Trp Ile Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
[5020] 50 55 60
[5021] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[5022] 65 70 75 80
[5023] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[5024] 85 90 95
[5025] Cys Ala Arg Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
[5026] 100 105 110
[5027] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[5028] 115 120 125
[5029] Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

[5030] 130 135 140

[5031] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

[5032] 145 150 155 160

[5033] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

[5034] 165 170 175

[5035] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

[5036] 180 185 190

[5037] Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

[5038] 195 200 205

[5039] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

[5040] 210 215 220

[5041] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

[5042] 225 230 235 240

[5043] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

[5044] 245 250 255

[5045] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

[5046] 260 265 270

[5047] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

[5048] 275 280 285

[5049] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

[5050] 290 295 300

[5051] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

[5052] 305 310 315 320

[5053] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

[5054] 325 330 335

[5055] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

[5056] 340 345 350

[5057] Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

[5058] 355 360 365

[5059] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

[5060] 370 375 380

[5061] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

[5062] 385 390 395 400

[5063] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

[5064] 405 410 415

[5065] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

[5066] 420 425 430

[5067] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[5068] 435 440 445

[5069] Lys

[5070] <210> 217

[5071] <211> 451

[5072] <212> PRT

[5073] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5074] <220>

[5075] <223> SIRPAB-6的重链序列

[5076] <400> 217

[5077] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

[5078] 1 5 10 15

[5079] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

[5080] 20 25 30

[5081] Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

[5082] 35 40 45

[5083] Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

[5084] 50 55 60

[5085] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

[5086] 65 70 75 80

[5087] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

[5088] 85 90 95

[5089] Cys Ala Arg Glu Gly Leu Asp Gly Ser Tyr Gly Ser Ser Ala Trp Gly

[5090] 100 105 110

[5091] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

[5092] 115 120 125

[5093] Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

[5094] 130 135 140

[5095] Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

[5096] 145 150 155 160

[5097] Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

[5098] 165 170 175

[5099] Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

[5100] 180 185 190

[5101] Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

[5102] 195 200 205

[5103] Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

[5104] 210 215 220

[5105] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

[5106] 225 230 235 240

[5107] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

[5108] 245 250 255
[5109] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[5110] 260 265 270
[5111] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[5112] 275 280 285
[5113] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[5114] 290 295 300
[5115] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[5116] 305 310 315 320
[5117] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[5118] 325 330 335
[5119] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[5120] 340 345 350
[5121] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[5122] 355 360 365
[5123] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[5124] 370 375 380
[5125] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[5126] 385 390 395 400
[5127] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[5128] 405 410 415
[5129] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[5130] 420 425 430
[5131] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[5132] 435 440 445
[5133] Pro Gly Lys
[5134] 450
[5135] <210> 218
[5136] <211> 451
[5137] <212> PRT
[5138] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5139] <220>
[5140] <223> SIRPAB-7的重链序列
[5141] <400> 218
[5142] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[5143] 1 5 10 15
[5144] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
[5145] 20 25 30
[5146] Glu Tyr Tyr Trp Glu Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

[5147] 35 40 45
[5148] Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[5149] 50 55 60
[5150] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[5151] 65 70 75 80
[5152] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[5153] 85 90 95
[5154] Cys Ala Arg Glu Gly Leu Asp Gly Ser Tyr Gly Ser Ser Ala Trp Gly
[5155] 100 105 110
[5156] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
[5157] 115 120 125
[5158] Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
[5159] 130 135 140
[5160] Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
[5161] 145 150 155 160
[5162] Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
[5163] 165 170 175
[5164] Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[5165] 180 185 190
[5166] Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
[5167] 195 200 205
[5168] Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
[5169] 210 215 220
[5170] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[5171] 225 230 235 240
[5172] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[5173] 245 250 255
[5174] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[5175] 260 265 270
[5176] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[5177] 275 280 285
[5178] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[5179] 290 295 300
[5180] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[5181] 305 310 315 320
[5182] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[5183] 325 330 335
[5184] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[5185] 340 345 350

[5186] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[5187] 355 360 365
[5188] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[5189] 370 375 380
[5190] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[5191] 385 390 395 400
[5192] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[5193] 405 410 415
[5194] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[5195] 420 425 430
[5196] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[5197] 435 440 445
[5198] Pro Gly Lys
[5199] 450
[5200] <210> 219
[5201] <211> 450
[5202] <212> PRT
[5203] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5204] <220>
[5205] <223> SIRPAB-8的重链序列
[5206] <400> 219
[5207] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5208] 1 5 10 15
[5209] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[5210] 20 25 30
[5211] Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[5212] 35 40 45
[5213] Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[5214] 50 55 60
[5215] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[5216] 65 70 75 80
[5217] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5218] 85 90 95
[5219] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg
[5220] 100 105 110
[5221] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[5222] 115 120 125
[5223] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[5224] 130 135 140

[5225] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[5226] 145 150 155 160
[5227] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[5228] 165 170 175
[5229] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[5230] 180 185 190
[5231] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[5232] 195 200 205
[5233] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[5234] 210 215 220
[5235] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[5236] 225 230 235 240
[5237] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[5238] 245 250 255
[5239] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[5240] 260 265 270
[5241] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[5242] 275 280 285
[5243] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[5244] 290 295 300
[5245] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[5246] 305 310 315 320
[5247] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[5248] 325 330 335
[5249] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[5250] 340 345 350
[5251] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[5252] 355 360 365
[5253] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[5254] 370 375 380
[5255] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[5256] 385 390 395 400
[5257] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[5258] 405 410 415
[5259] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[5260] 420 425 430
[5261] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[5262] 435 440 445
[5263] Gly Lys

[5264] 450

[5265] <210> 220

[5266] <211> 450

[5267] <212> PRT

[5268] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5269] <220>

[5270] <223> SIRPAB-9的重链序列

[5271] <400> 220

[5272] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[5273] 1 5 10 15

[5274] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Gly Gly Tyr

[5275] 20 25 30

[5276] Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[5277] 35 40 45

[5278] Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Gly Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

[5279] 50 55 60

[5280] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[5281] 65 70 75 80

[5282] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[5283] 85 90 95

[5284] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg

[5285] 100 105 110

[5286] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[5287] 115 120 125

[5288] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[5289] 130 135 140

[5290] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[5291] 145 150 155 160

[5292] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[5293] 165 170 175

[5294] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[5295] 180 185 190

[5296] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[5297] 195 200 205

[5298] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

[5299] 210 215 220

[5300] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

[5301] 225 230 235 240

[5302] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

[5303] 245 250 255

[5304] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

[5305] 260 265 270

[5306] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

[5307] 275 280 285

[5308] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

[5309] 290 295 300

[5310] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

[5311] 305 310 315 320

[5312] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

[5313] 325 330 335

[5314] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

[5315] 340 345 350

[5316] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

[5317] 355 360 365

[5318] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

[5319] 370 375 380

[5320] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

[5321] 385 390 395 400

[5322] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

[5323] 405 410 415

[5324] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

[5325] 420 425 430

[5326] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

[5327] 435 440 445

[5328] Gly Lys

[5329] 450

[5330] <210> 221

[5331] <211> 450

[5332] <212> PRT

[5333] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5334] <220>

[5335] <223> SIRPAB-10的重链序列

[5336] <400> 221

[5337] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[5338] 1 5 10 15

[5339] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

[5340] 20 25 30

[5341] Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[5342] 35 40 45

[5343] Gly Trp Ile Tyr Ala Tyr Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

[5344] 50 55 60

[5345] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[5346] 65 70 75 80

[5347] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[5348] 85 90 95

[5349] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg

[5350] 100 105 110

[5351] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[5352] 115 120 125

[5353] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[5354] 130 135 140

[5355] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[5356] 145 150 155 160

[5357] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[5358] 165 170 175

[5359] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[5360] 180 185 190

[5361] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[5362] 195 200 205

[5363] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

[5364] 210 215 220

[5365] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

[5366] 225 230 235 240

[5367] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

[5368] 245 250 255

[5369] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

[5370] 260 265 270

[5371] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

[5372] 275 280 285

[5373] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

[5374] 290 295 300

[5375] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

[5376] 305 310 315 320

[5377] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

[5378] 325 330 335

[5379] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

[5380] 340 345 350

[5381] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[5382] 355 360 365
[5383] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[5384] 370 375 380
[5385] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[5386] 385 390 395 400
[5387] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[5388] 405 410 415
[5389] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[5390] 420 425 430
[5391] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[5392] 435 440 445
[5393] Gly Lys
[5394] 450
[5395] <210> 222
[5396] <211> 450
[5397] <212> PRT
[5398] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5399] <220>
[5400] <223> SIRPAB-13的重链序列
[5401] <400> 222
[5402] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5403] 1 5 10 15
[5404] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe His Gly Tyr
[5405] 20 25 30
[5406] Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[5407] 35 40 45
[5408] Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[5409] 50 55 60
[5410] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[5411] 65 70 75 80
[5412] Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5413] 85 90 95
[5414] Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Phe Asp Leu Trp Gly Arg
[5415] 100 105 110
[5416] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[5417] 115 120 125
[5418] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[5419] 130 135 140

[5420] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[5421] 145 150 155 160
[5422] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[5423] 165 170 175
[5424] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[5425] 180 185 190
[5426] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[5427] 195 200 205
[5428] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[5429] 210 215 220
[5430] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[5431] 225 230 235 240
[5432] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[5433] 245 250 255
[5434] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[5435] 260 265 270
[5436] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[5437] 275 280 285
[5438] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[5439] 290 295 300
[5440] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[5441] 305 310 315 320
[5442] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[5443] 325 330 335
[5444] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[5445] 340 345 350
[5446] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[5447] 355 360 365
[5448] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[5449] 370 375 380
[5450] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[5451] 385 390 395 400
[5452] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[5453] 405 410 415
[5454] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[5455] 420 425 430
[5456] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[5457] 435 440 445
[5458] Gly Lys

[5459] 450

[5460] <210> 223

[5461] <211> 449

[5462] <212> PRT

[5463] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5464] <220>

[5465] <223> SIRPAB-17的重链序列

[5466] <400> 223

[5467] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

[5468] 1 5 10 15

[5469] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

[5470] 20 25 30

[5471] Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

[5472] 35 40 45

[5473] Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser

[5474] 50 55 60

[5475] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

[5476] 65 70 75 80

[5477] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

[5478] 85 90 95

[5479] Cys Ala Arg Glu Gly Tyr His Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

[5480] 100 105 110

[5481] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

[5482] 115 120 125

[5483] Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

[5484] 130 135 140

[5485] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

[5486] 145 150 155 160

[5487] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

[5488] 165 170 175

[5489] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

[5490] 180 185 190

[5491] Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

[5492] 195 200 205

[5493] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

[5494] 210 215 220

[5495] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

[5496] 225 230 235 240

[5497] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

[5498] 245 250 255
[5499] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[5500] 260 265 270
[5501] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[5502] 275 280 285
[5503] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[5504] 290 295 300
[5505] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[5506] 305 310 315 320
[5507] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[5508] 325 330 335
[5509] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[5510] 340 345 350
[5511] Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[5512] 355 360 365
[5513] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[5514] 370 375 380
[5515] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[5516] 385 390 395 400
[5517] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[5518] 405 410 415
[5519] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[5520] 420 425 430
[5521] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5522] 435 440 445
[5523] Lys
[5524] <210> 224
[5525] <211> 215
[5526] <212> PRT
[5527] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5528] <220>
[5529] <223> 参考抗SIRPα轻链(215 AA)
[5530] <400> 224
[5531] Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
[5532] 1 5 10 15
[5533] Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
[5534] 20 25 30
[5535] Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
[5536] 35 40 45

[5537] Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
[5538] 50 55 60
[5539] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
[5540] 65 70 75 80
[5541] Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
[5542] 85 90 95
[5543] Arg Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala
[5544] 100 105 110
[5545] Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
[5546] 115 120 125
[5547] Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
[5548] 130 135 140
[5549] Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
[5550] 145 150 155 160
[5551] Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[5552] 165 170 175
[5553] Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
[5554] 180 185 190
[5555] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
[5556] 195 200 205
[5557] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[5558] 210 215
[5559] <210> 225
[5560] <211> 443
[5561] <212> PRT
[5562] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5563] <220>
[5564] <223> 参考抗SIRPα重链(442 AA)
[5565] <400> 225
[5566] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[5567] 1 5 10 15
[5568] Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
[5569] 20 25 30
[5570] Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Arg Thr Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5571] 35 40 45
[5572] Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
[5573] 50 55 60
[5574] Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
[5575] 65 70 75 80

[5576] Leu His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5577] 85 90 95
[5578] Ala Arg Trp Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[5579] 100 105 110
[5580] Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
[5581] 115 120 125
[5582] Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
[5583] 130 135 140
[5584] Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
[5585] 145 150 155 160
[5586] Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
[5587] 165 170 175
[5588] Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
[5589] 180 185 190
[5590] Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
[5591] 195 200 205
[5592] Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
[5593] 210 215 220
[5594] Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[5595] 225 230 235 240
[5596] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[5597] 245 250 255
[5598] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[5599] 260 265 270
[5600] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[5601] 275 280 285
[5602] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[5603] 290 295 300
[5604] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser
[5605] 305 310 315 320
[5606] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[5607] 325 330 335
[5608] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
[5609] 340 345 350
[5610] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[5611] 355 360 365
[5612] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[5613] 370 375 380
[5614] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

[5615] 385 390 395 400

[5616] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

[5617] 405 410 415

[5618] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

[5619] 420 425 430

[5620] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

[5621] 435 440

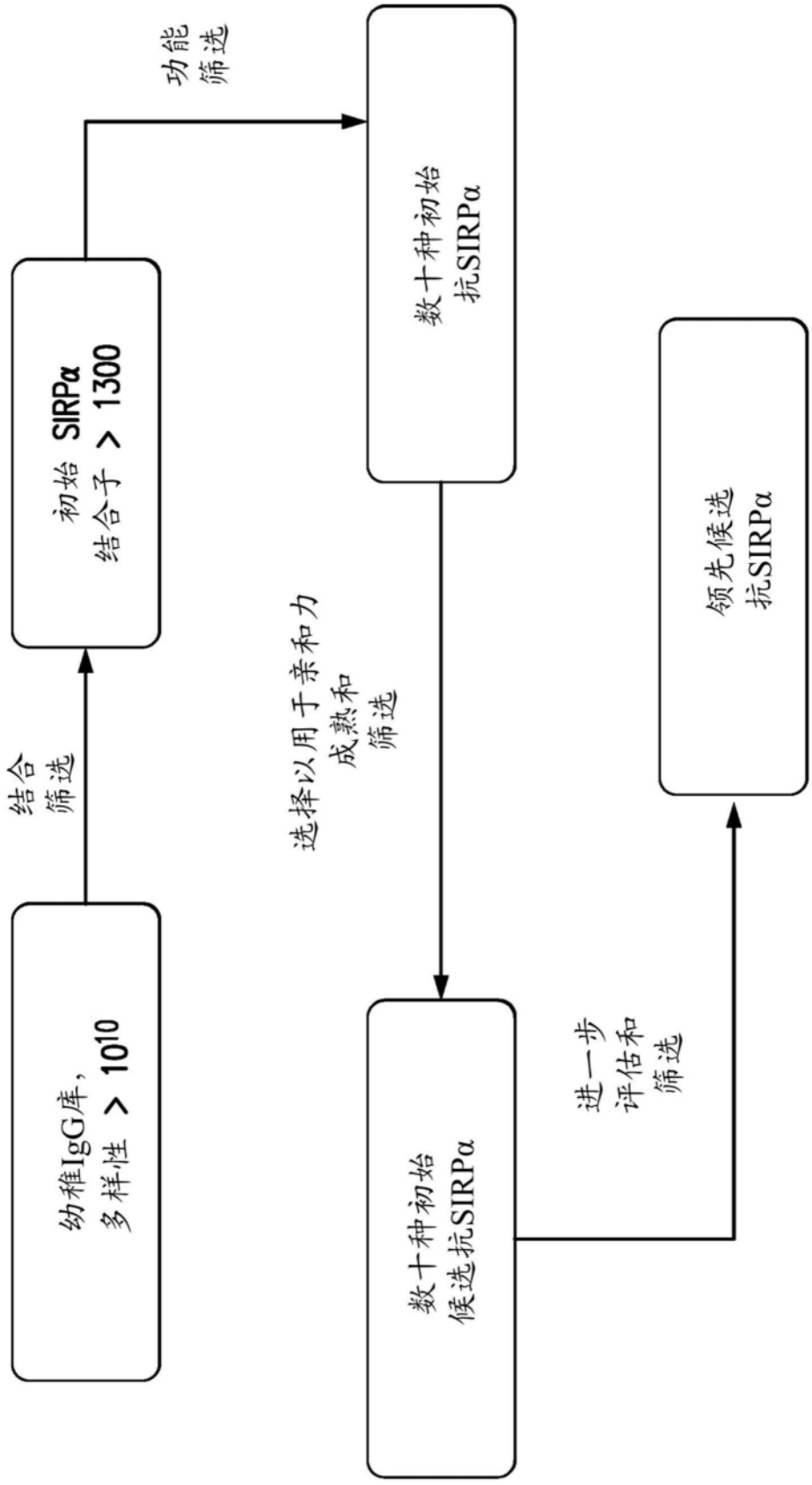

幼稚IgG库，
多样性 > 10^{10}
结合
筛选
初始 SIRPα
结合子 > 1300
功能
筛选
数十种初始
抗SIRPα
选择以用于亲和力
成熟和
筛选
数十种初始
候选抗SIRPα
进一步
评估和
筛选
领先候选
抗SIRPα

图1

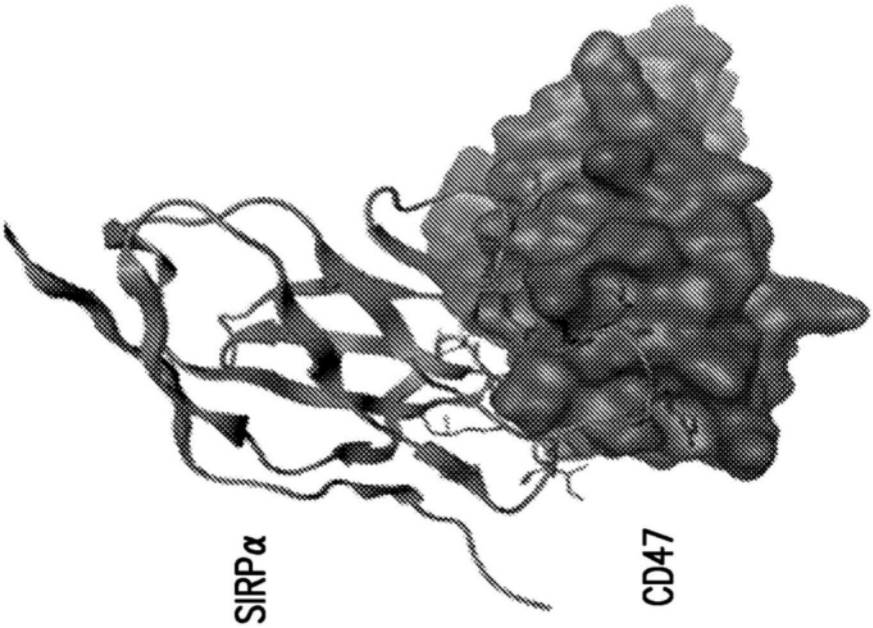


图2

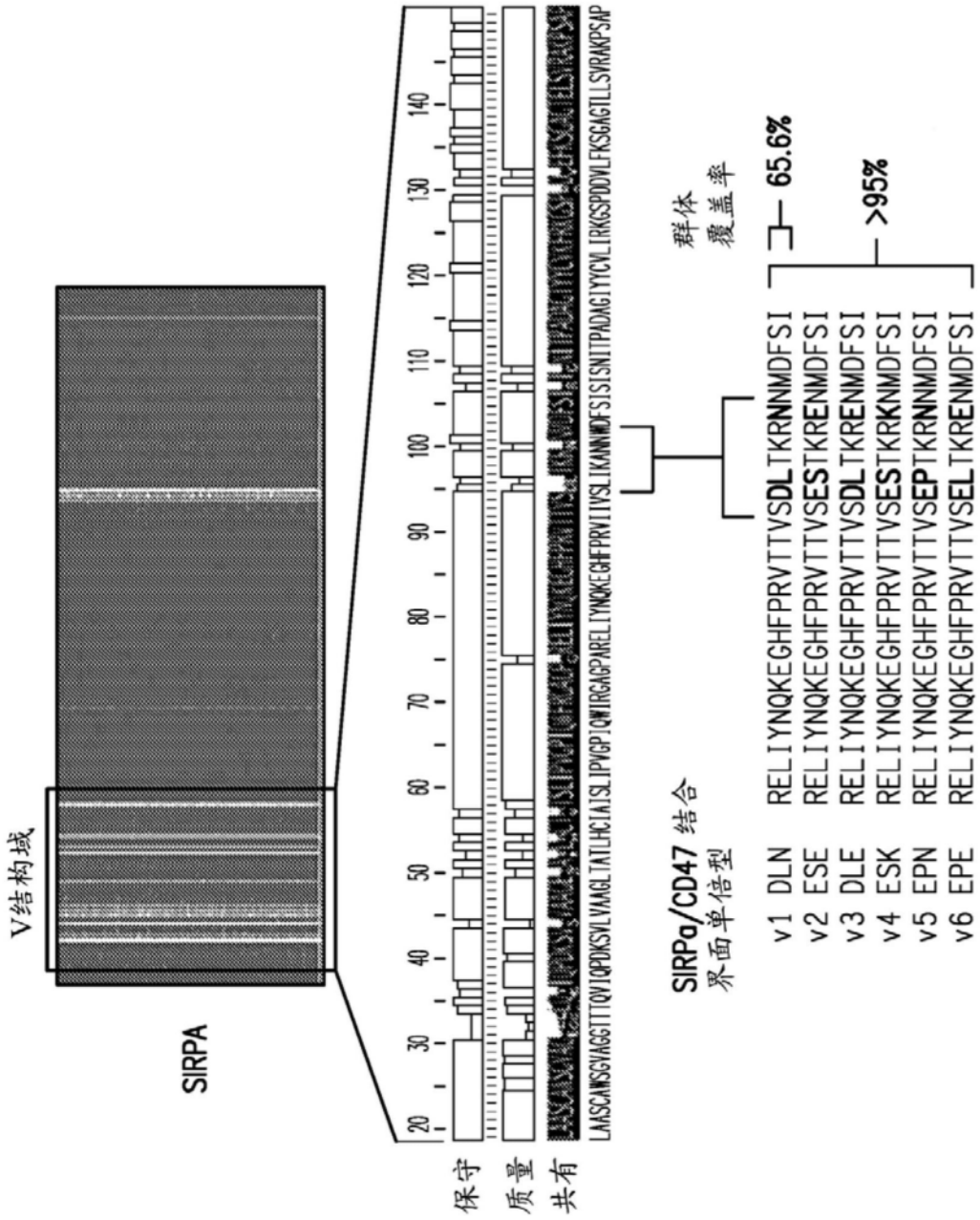

V结构域
SIRPA
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
保守
质量
共有
LAASCAVVSGVAGSTTTQVTQPDKSVLVAAGLTATLHCTATSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSLIKANMDFSISINITPADAGTYYCVLIRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAP
SIRPα/CD47 结合
界面单倍型
群体
覆盖率
v1 DLN RELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSI
v2 ESE RELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSI
v3 DLE RELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRENMDFSI
v4 ESK RELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRKNMDFSI
v5 EPN RELIYNQKEGHFPRVTTVSEPTKRNNMDFSI
v6 EPE RELIYNQKEGHFPRVTTVSELTKRENMDFSI
65.6%
>95%

图2续

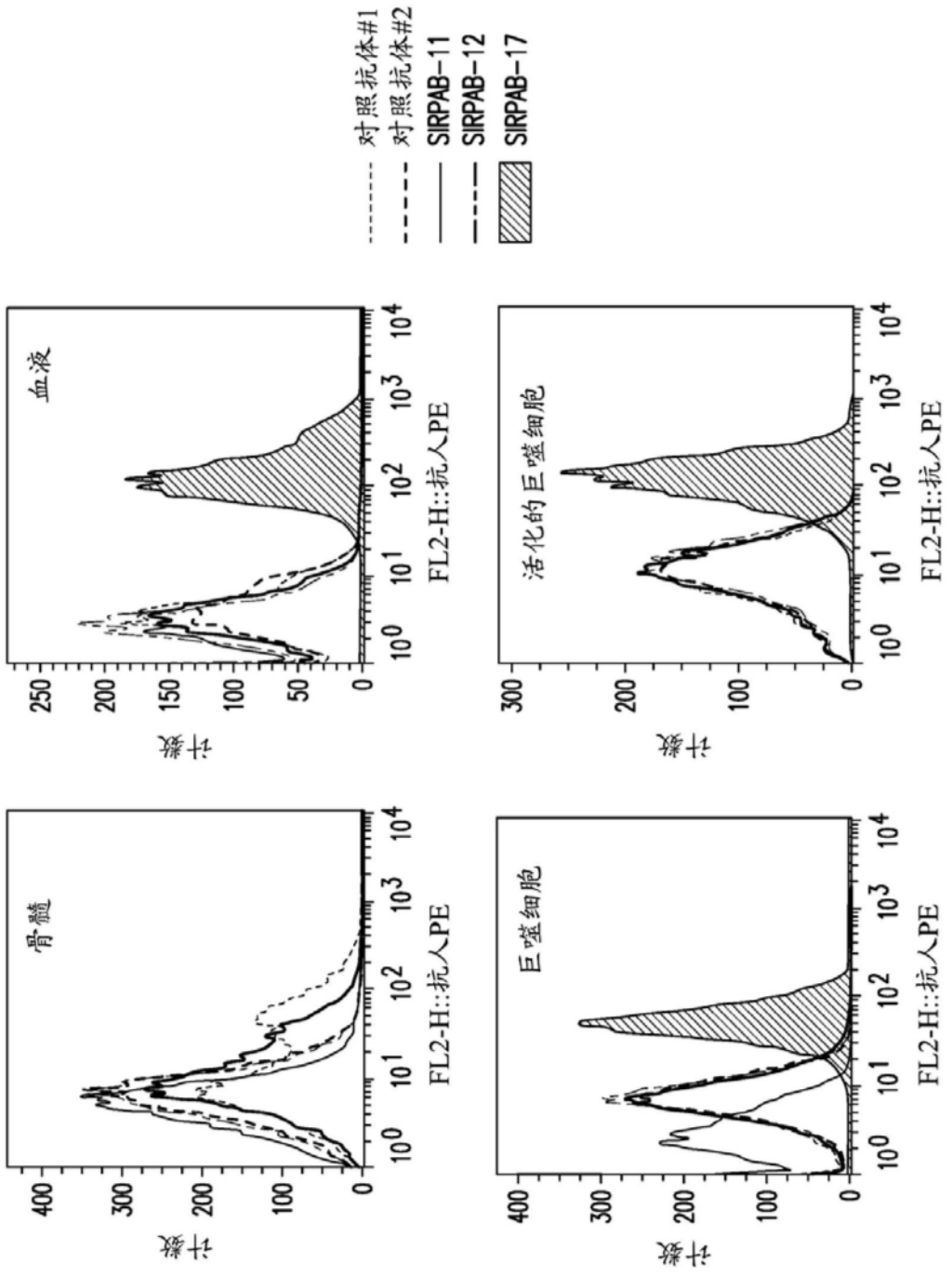

对照抗体#1
对照抗体#2
SIRPAB-11
SIRPAB-12
SIRPAB-17
血液
骨髓
活化的巨噬细胞
巨噬细胞
计数
FL2-H::抗人PE

图3

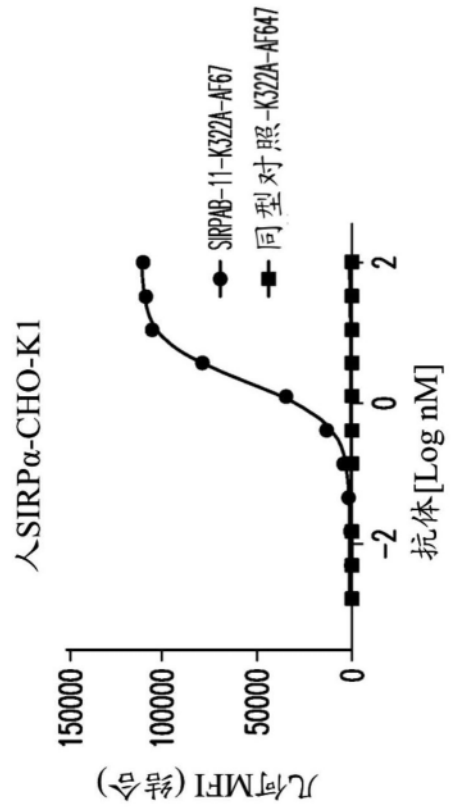

人SIRPα-CHO-K1
几何MFI (结合)
150000
100000
50000
0
-2
0
2
抗体[Log nM]
SIRPAB-11-K322A-AF67
同型对照-K322A-AF647

图4A

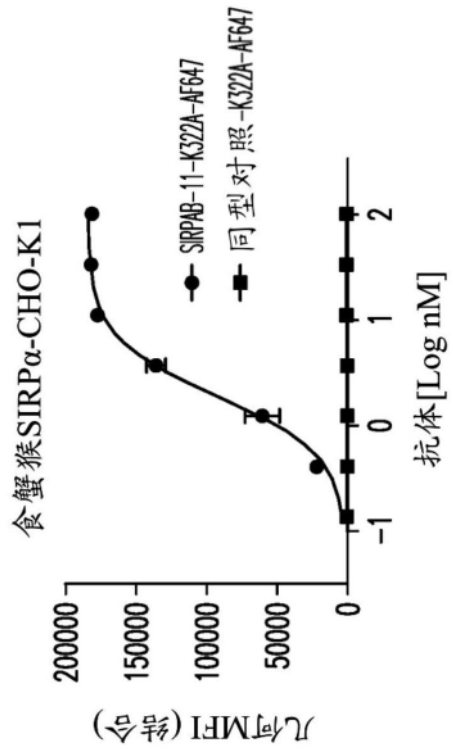

食蟹猴SIRPα-CHO-K1
几何MFI (结合)
200000
150000
100000
50000
0
-1
0
1
2
抗体[Log nM]
SIRPAB-11-K322A-AF647
同型对照-K322A-AF647

图4B

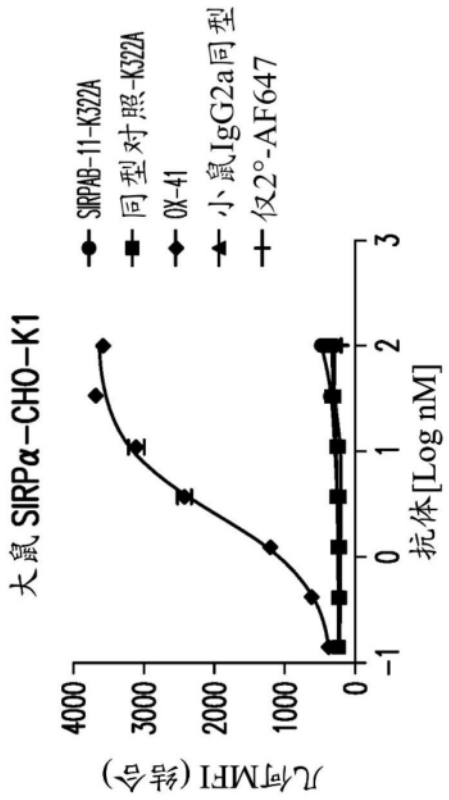

大鼠 SIRPα-CHO-K1
SIRPAB-11-K322A
同型对照-K322A
OX-41
小鼠IgG2a同型
仅2°-AF647
几何MFI (结合)
4000
3000
2000
1000
0
-1
0
1
2
3
抗体[Log nM]

图4C

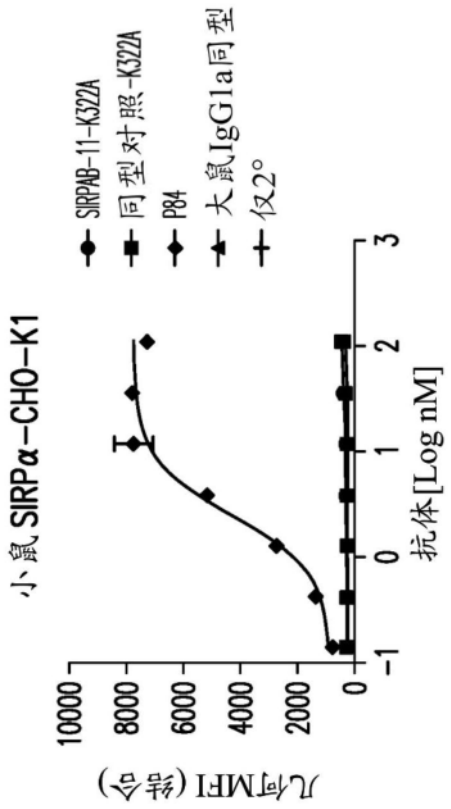

小鼠 SIRPα-CHO-K1
几何MFI (结合)
10000
8000
6000
4000
2000
0
-1
0
1
2
3
抗体[Log nM]
SIRPAB-11-K322A
同型对照-K322A
P84
大鼠IgG1a同型
仅2°

图4D

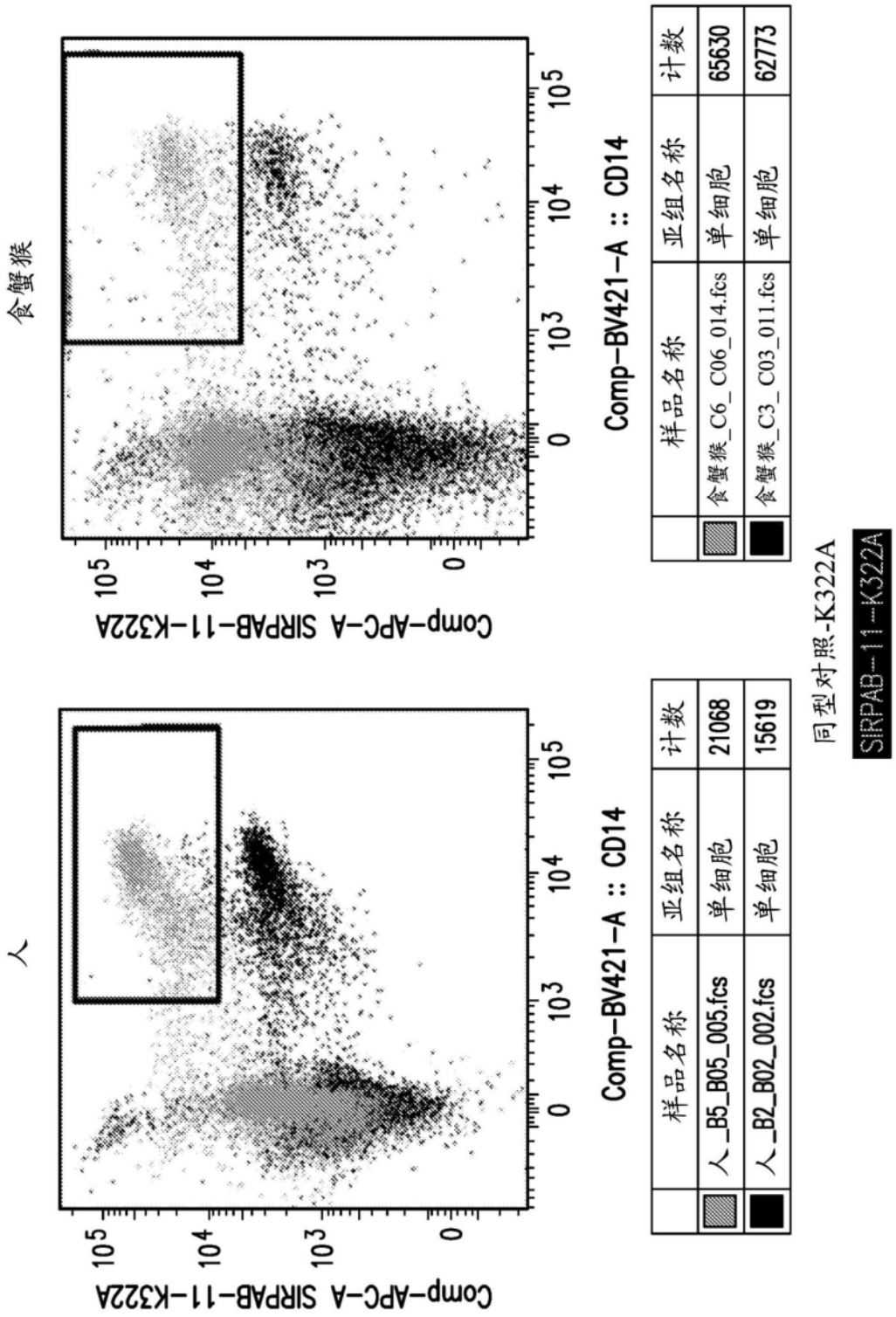

食蟹猴
人
Comp-APC-A SIRPAB-11-K322A
Comp-BV421-A :: CD14
样品名称 亚组名称 计数
食蟹猴_C6_ C06_014.fcs 单细胞 65630
食蟹猴_C3_ C03_011.fcs 单细胞 62773
人_B5_B05_005.fcs 单细胞 21068
人_B2_B02_002.fcs 单细胞 15619
同型对照-K322A
SIRPAB--11--K322A

图5A

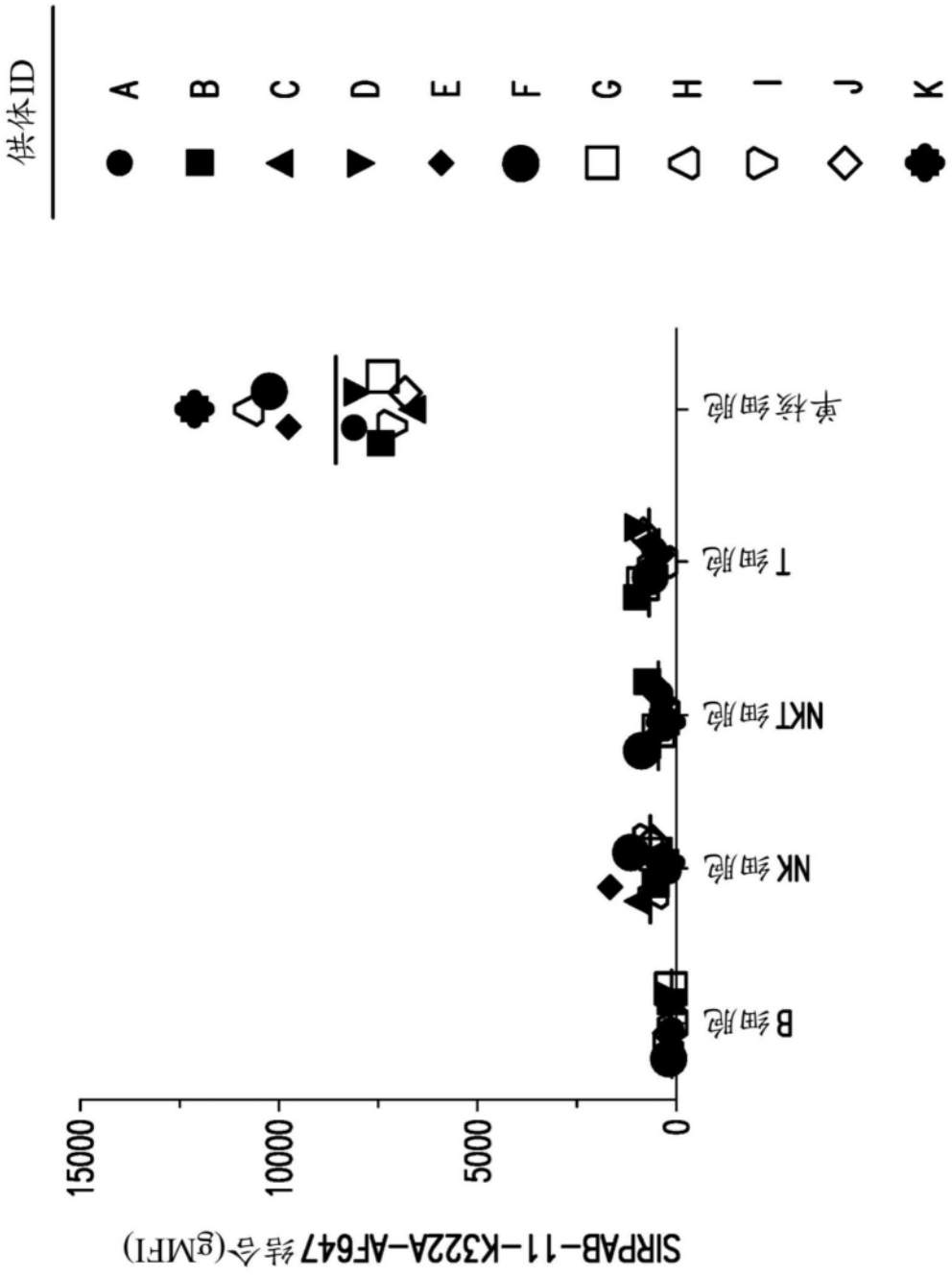

供体ID
A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
单核细胞
T细胞
NKT细胞
NK细胞
B细胞
0
5000
10000
15000
SIRPAB-11-K322A-AF647结合(gMFI)

图5B

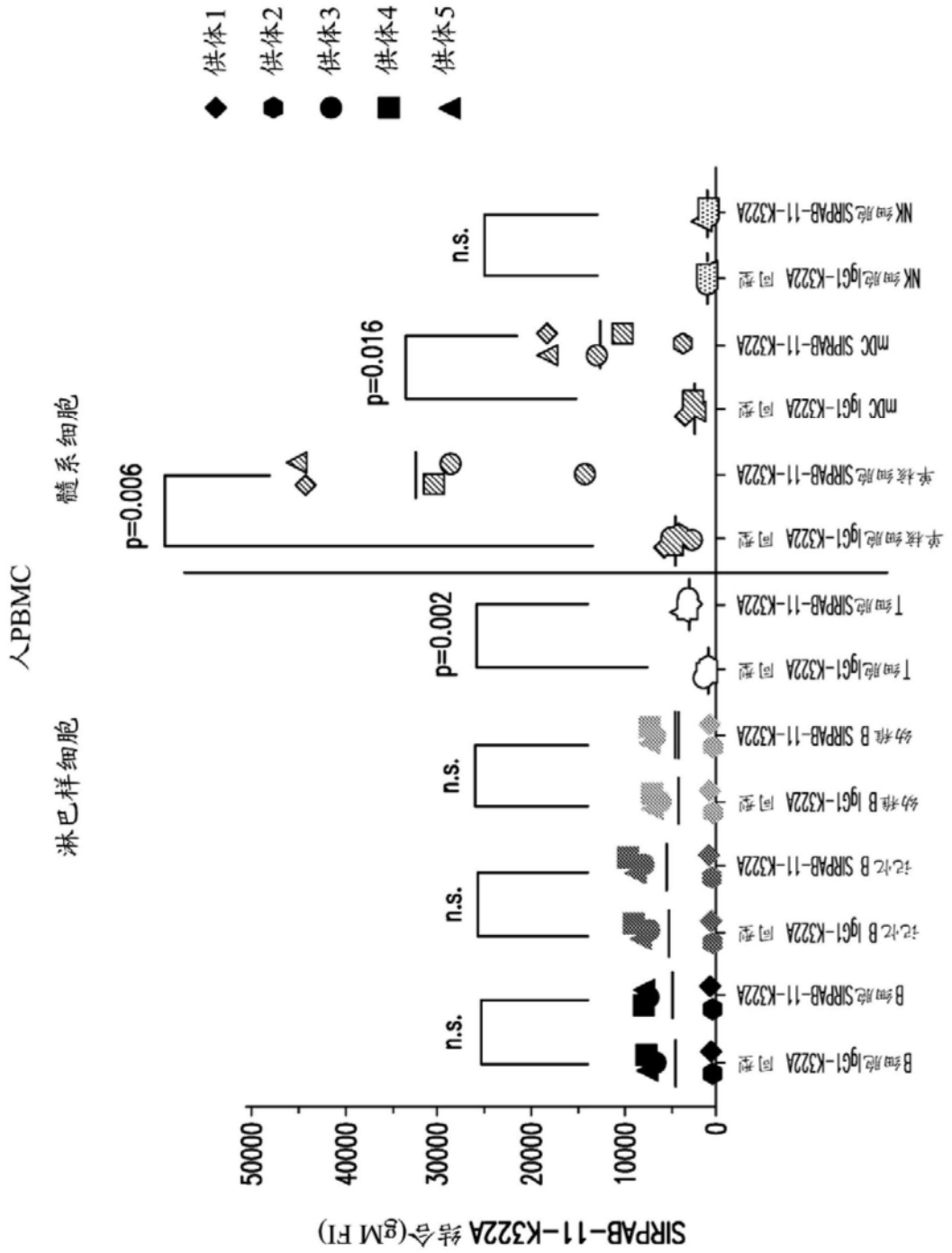

供体1
供体2
供体3
供体4
供体5
人PBMC
淋巴样细胞
髓系细胞
SIRPAB-11-K322A 结合(gMFI)
50000
40000
30000
20000
10000
0
n.s.
n.s.
n.s.
p=0.002
p=0.006
p=0.016
n.s.
B细胞 IgG1-K322A 同型
B细胞 SIRPAB-11-K322A
记忆 B IgG1-K322A 同型
记忆 B SIRPAB-11-K322A
幼稚 B IgG1-K322A 同型
幼稚 B SIRPAB-11-K322A
T细胞 IgG1-K322A 同型
T细胞 SIRPAB-11-K322A
单核细胞 IgG1-K322A 同型
单核细胞 SIRPAB-11-K322A
mDC IgG1-K322A 同型
mDC SIRPAB-11-K322A
NK细胞 IgG1-K322A 同型
NK细胞 SIRPAB-11-K322A

图5C

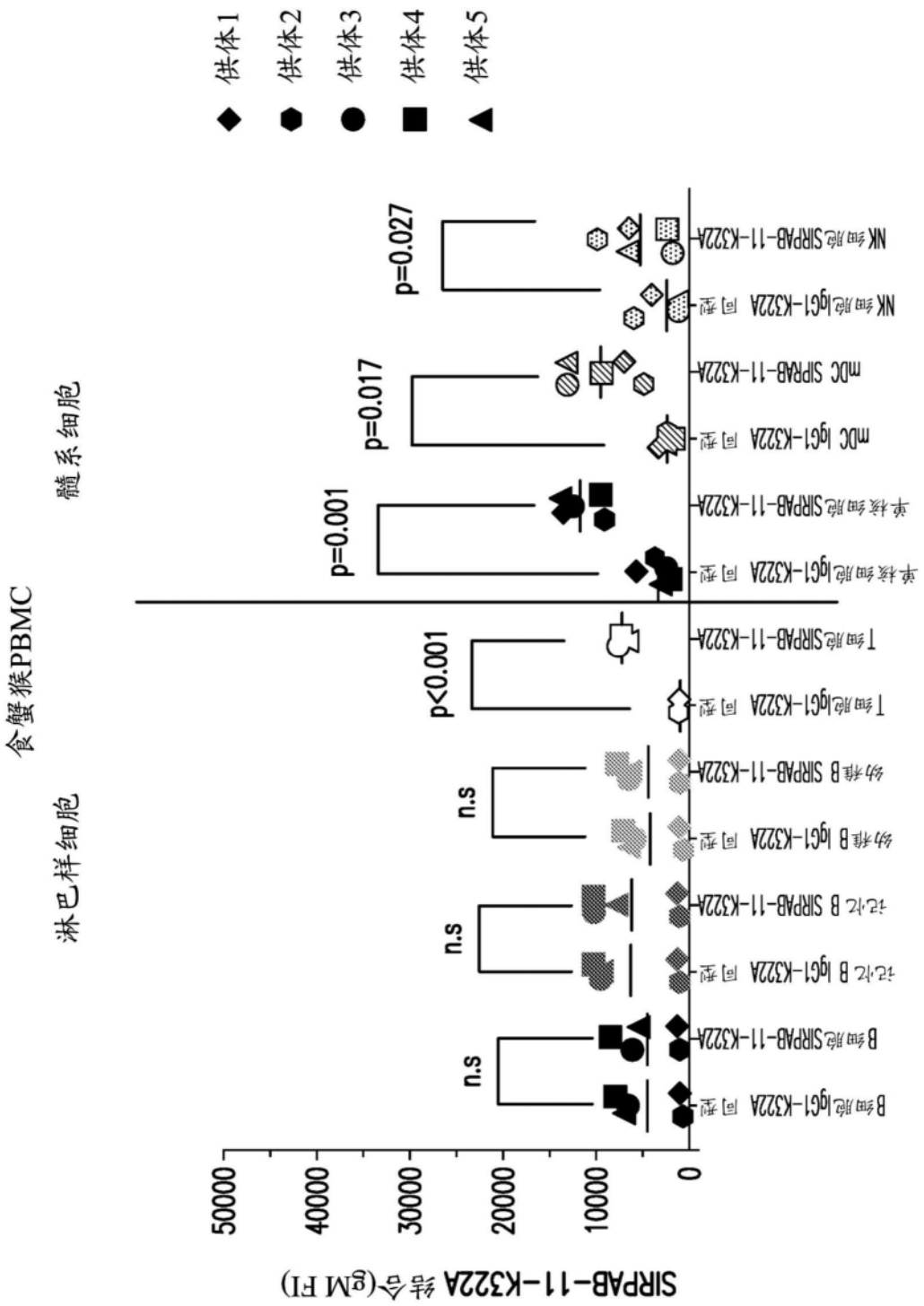
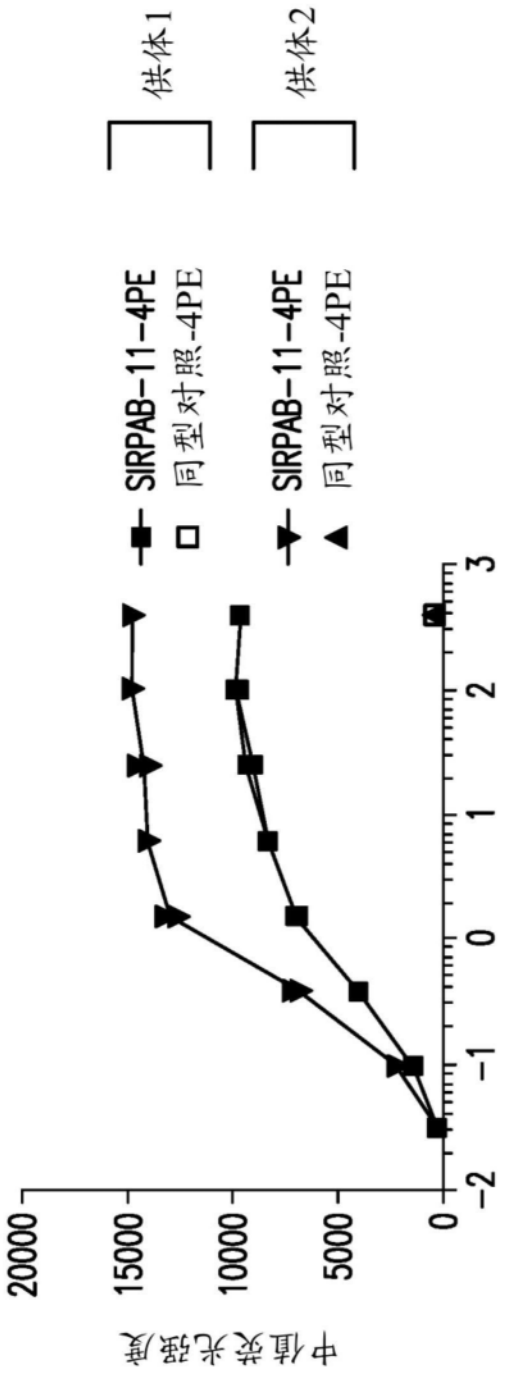

供体1
供体2
供体3
供体4
供体5
食蟹猴PBMC
淋巴样细胞
髓系细胞
SIRPAB-11-K322A 结合(gM FI)
50000
40000
30000
20000
10000
0
n.s
n.s
p<0.001
p=0.001
p=0.017
p=0.027
B细胞IgG1-K322A 同型
B细胞SIRPAB-11-K322A
记忆 B IgG1-K322A 同型
记忆 B SIRPAB-11-K322A
幼稚B IgG1-K322A 同型
幼稚B SIRPAB-11-K322A
T细胞IgG1-K322A 同型
T细胞SIRPAB-11-K322A
单核细胞IgG1-K322A 同型
单核细胞SIRPAB-11-K322A
mDC IgG1-K322A 同型
mDC SIRPAB-11-K322A
NK细胞IgG1-K322A 同型
NK细胞SIRPAB-11-K322A

图5D



EC_{50} nM	供体1	供体2
SIRPAB-11-4PE	0.426	0.390

图5E

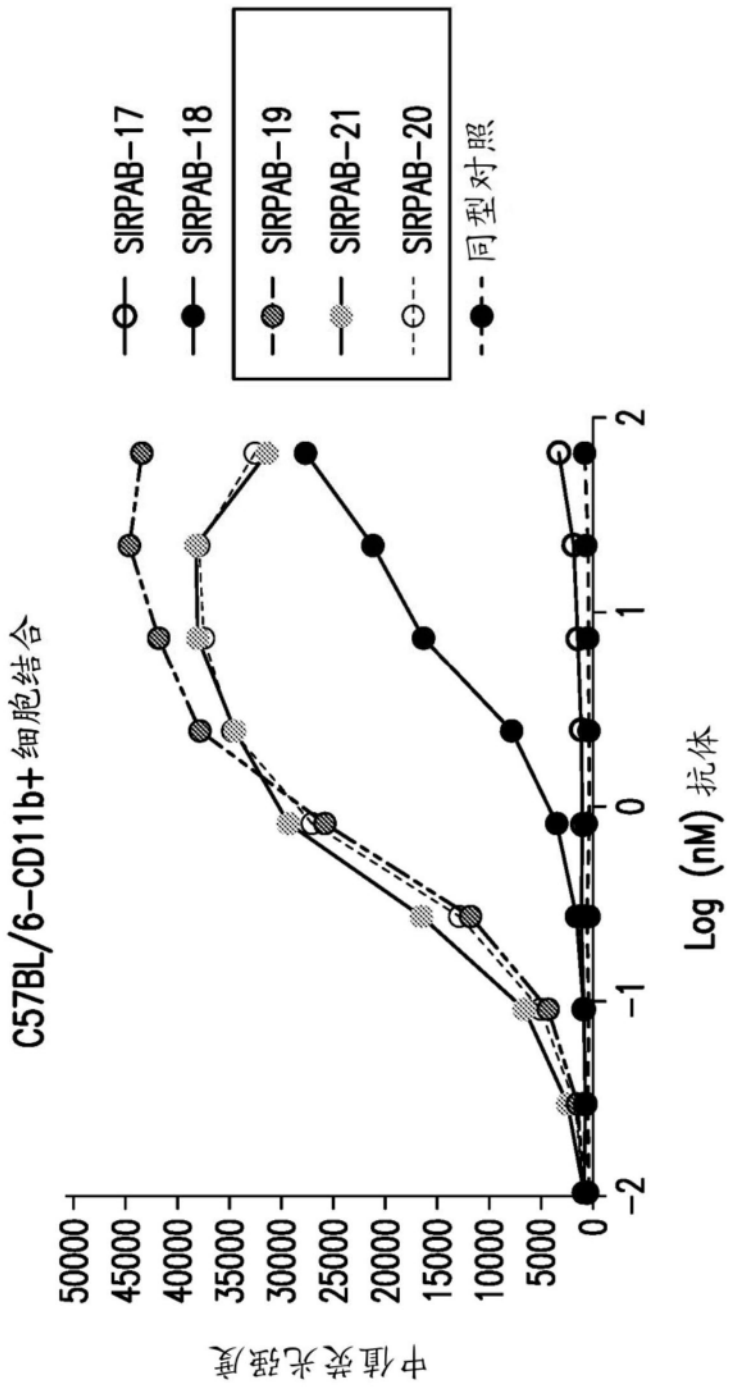

SIRPAB-17
SIRPAB-18
SIRPAB-19
SIRPAB-21
SIRPAB-20
同型对照
C57BL/6-CD11b+ 细胞结合
中值荧光强度
50000
45000
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
-2
-1
0
1
2
Log (nM) 抗体

图5F

SIRPAB-11-K322A (nM)	反应 (RU)	计算浓度结合平衡 (nM)	CD47结合百分比	抑制百分比
0	307.6	18.56	100	0
0.4	298.1	17.55	96.91	3.09
1.2	275.7	15.36	89.63	10.37
3.7	239.1	12.23	77.73	22.27
11.11	167	7.306	54.29	45.71
33.33	25	0.8135	8.13	91.87
100	7.9	0.2523	2.57	97.43

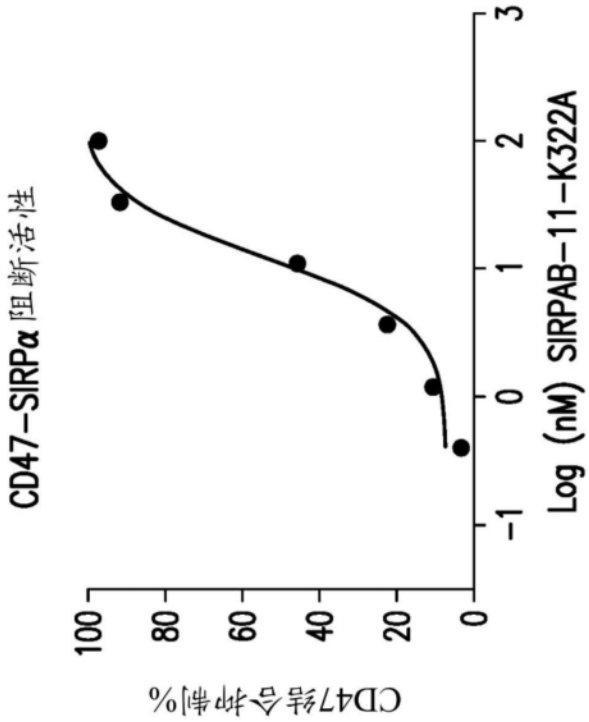


图6A

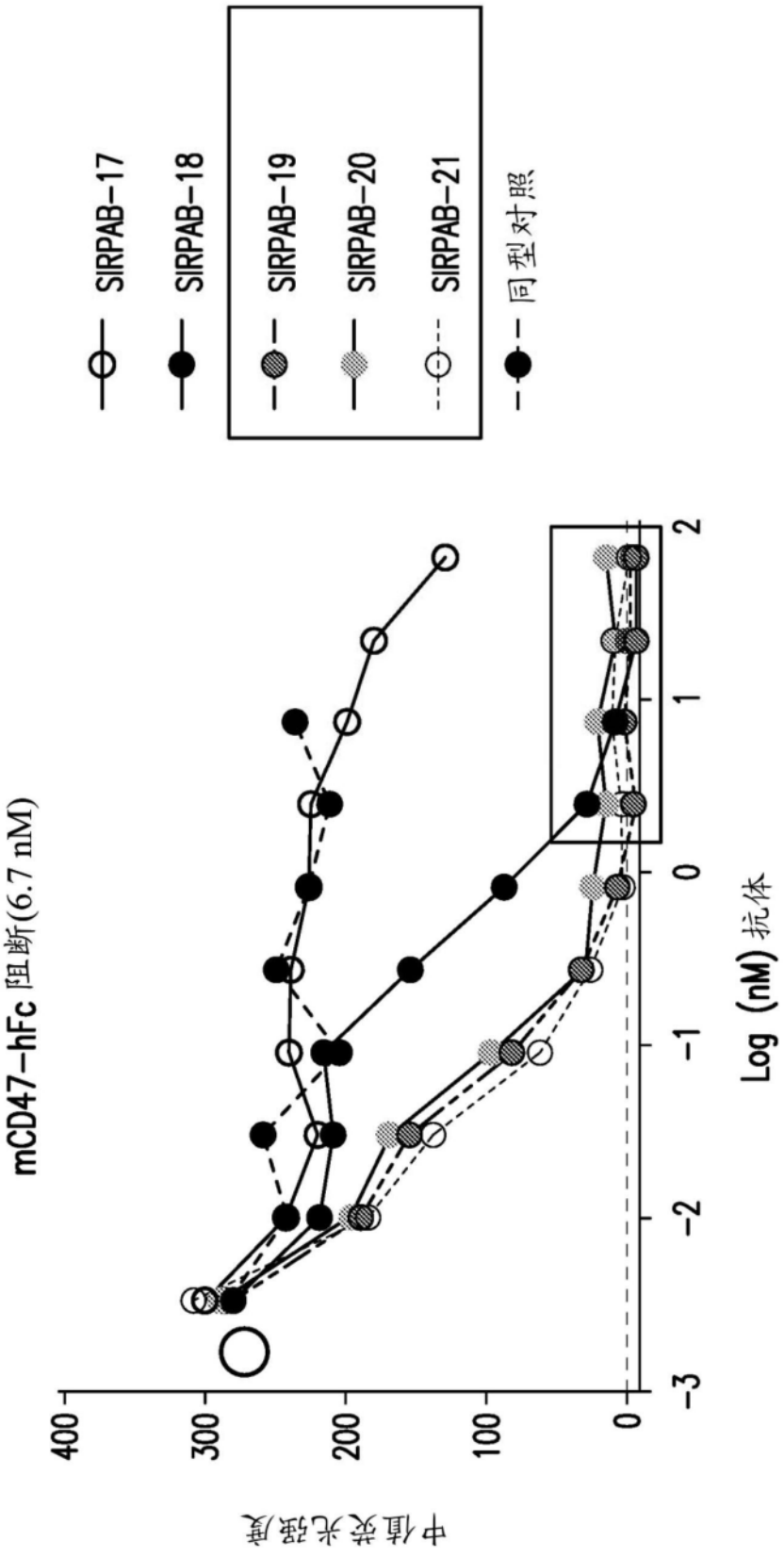

SIRPAB-17
SIRPAB-18
SIRPAB-19
SIRPAB-20
SIRPAB-21
同型对照
mCD47-hFc 阻断(6.7 nM)
中值荧光强度
400
300
200
100
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log (nM) 抗体

图6B

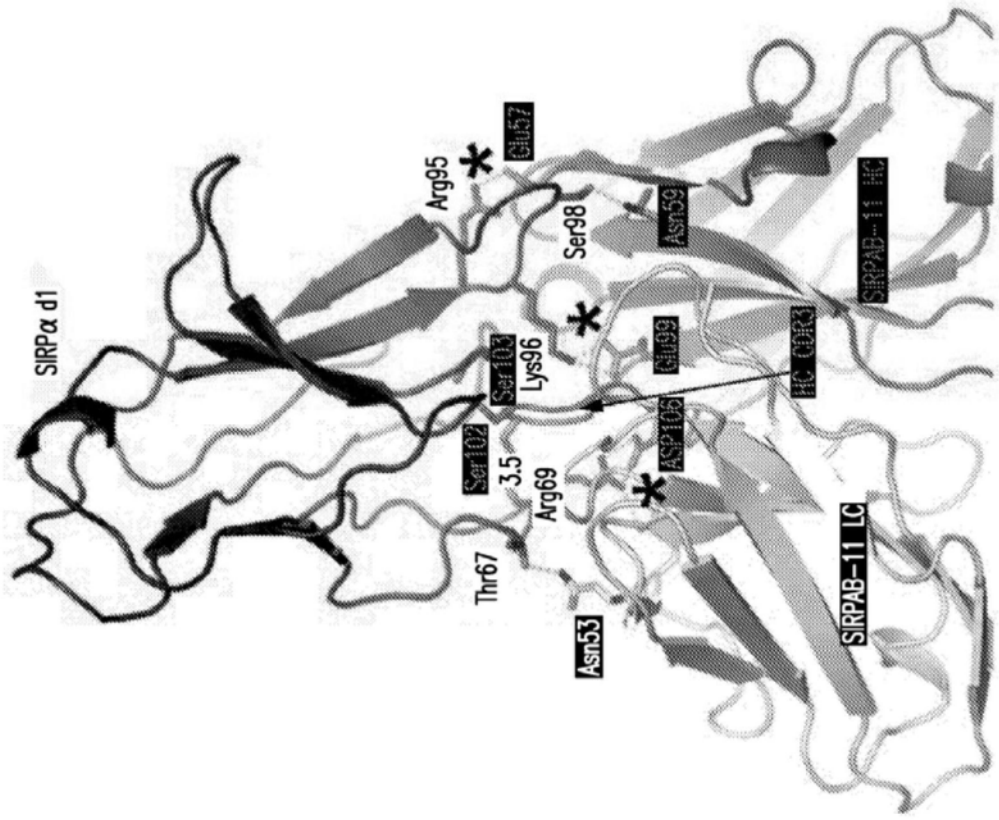

SIRPα d1
Arg95
Glu57
Ser98
Asn59
SIRPAB--11 HC
Ser102
Lys96
Glu99
HC CDR3
3.5
Arg69
ASP105
Thr67
Asn53
SIRPAB--11 LC

图7A

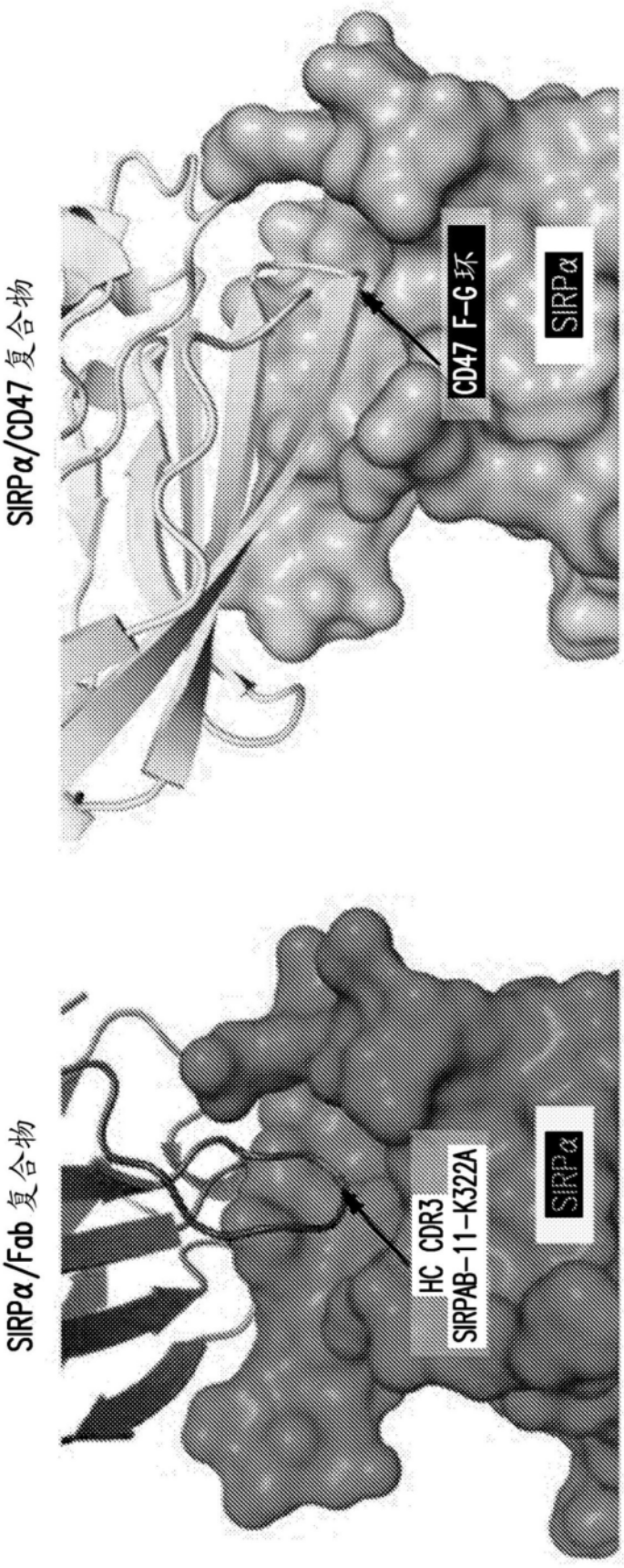

SIRPα/CD47 复合物
CD47 F-G 环
SIRPα
SIRPα/Fab 复合物
HC CDR3
SIRPAB-11-K322A
SIRPα

图7B

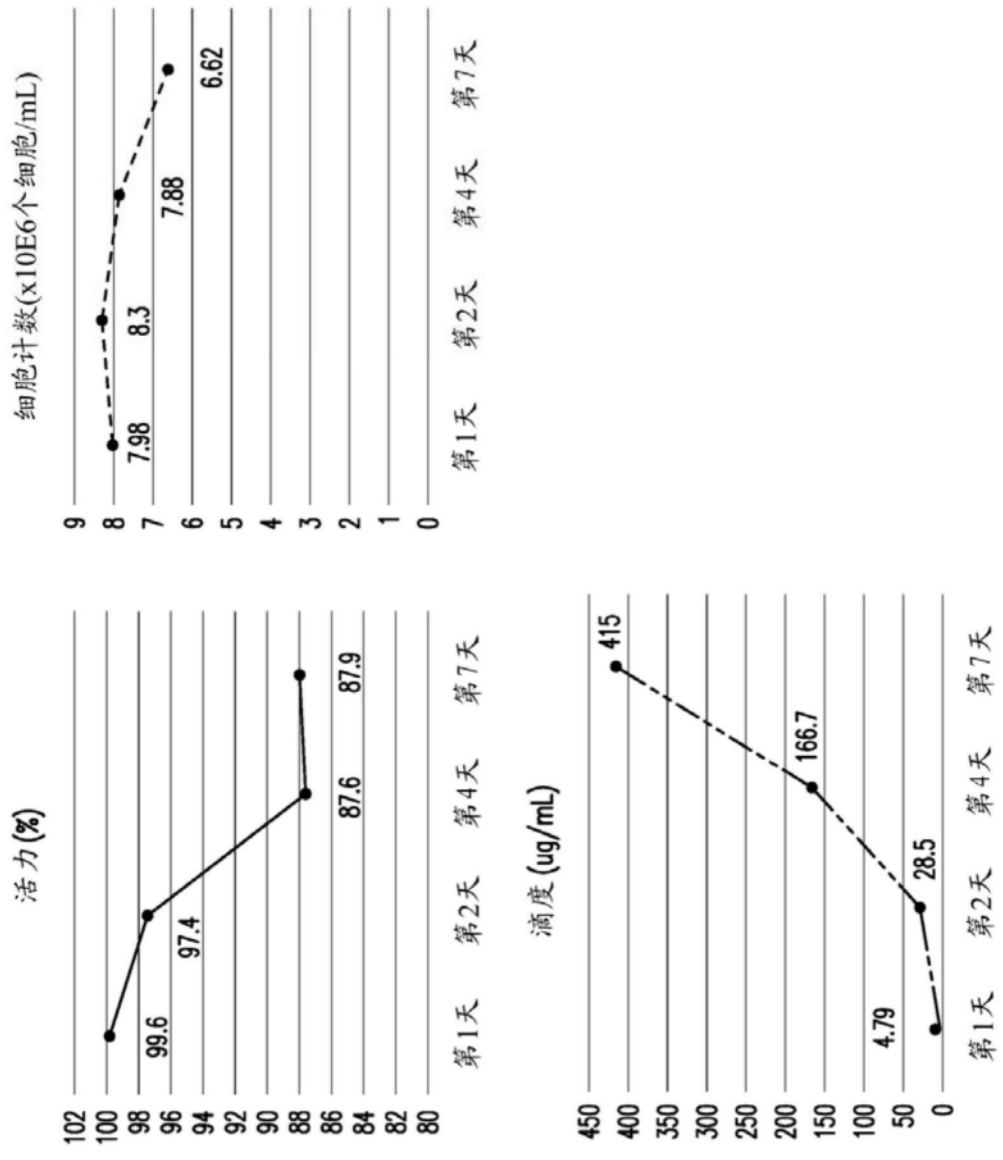

细胞计数(x10E6个细胞/mL)
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
7.98
8.3
7.88
6.62
第1天
第2天
第4天
第7天
活力(%)
102
100
98
96
94
92
90
88
86
84
82
80
99.6
97.4
87.6
87.9
第1天
第2天
第4天
第7天
滴度(ug/mL)
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
4.79
28.5
166.7
415
第1天
第2天
第4天
第7天

图8

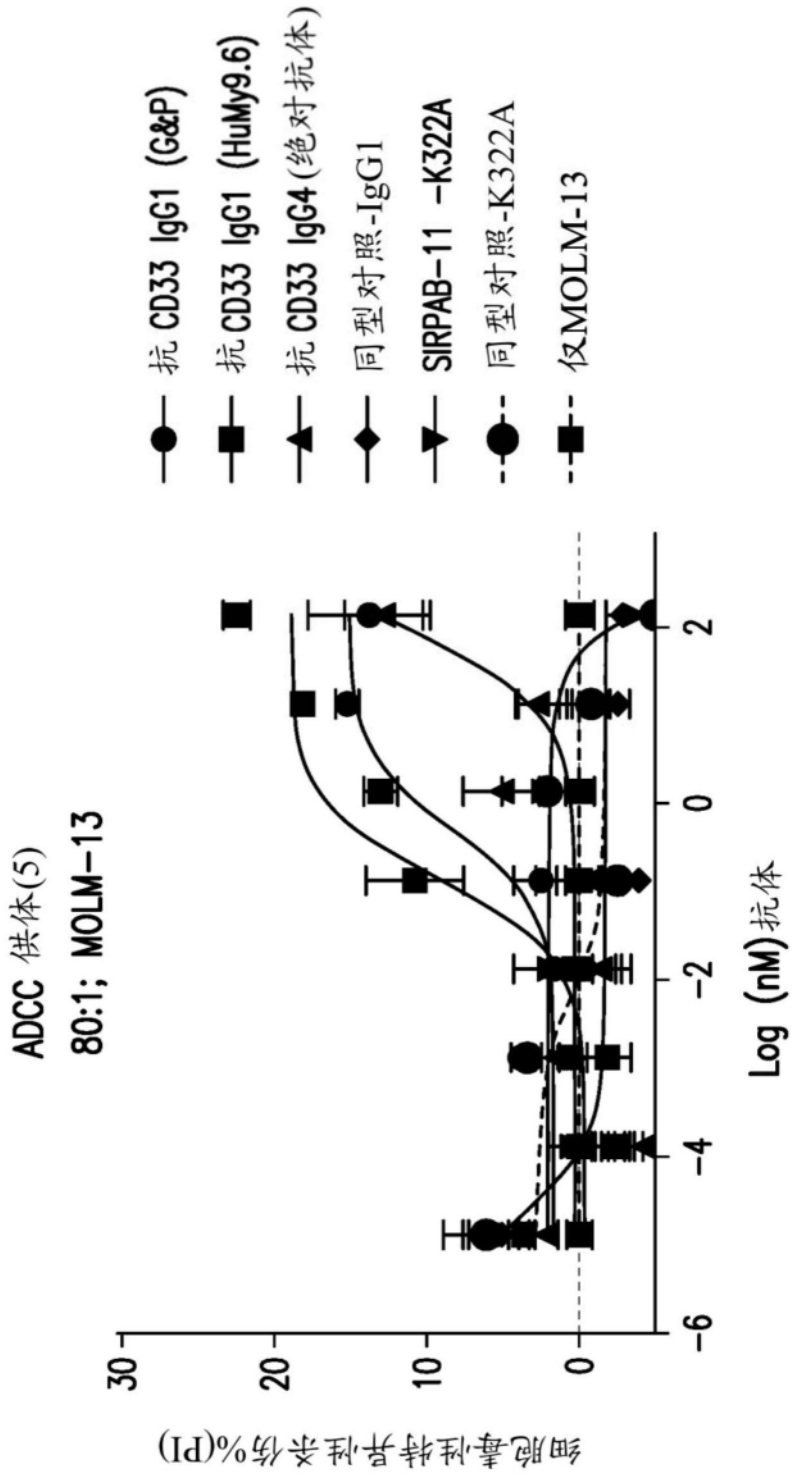

ADCC 供体(5)
80:1; MOLM-13
抗 CD33 IgG1 (G&P)
抗 CD33 IgG1 (HuMy9.6)
抗 CD33 IgG4 (绝对抗体)
同型对照-IgG1
SIRPAB-11 -K322A
同型对照-K322A
仅MOLM-13
细胞毒性特异性杀伤%(PI)
30
20
10
0
-6
-4
-2
0
2
Log (nM)抗体

图9A

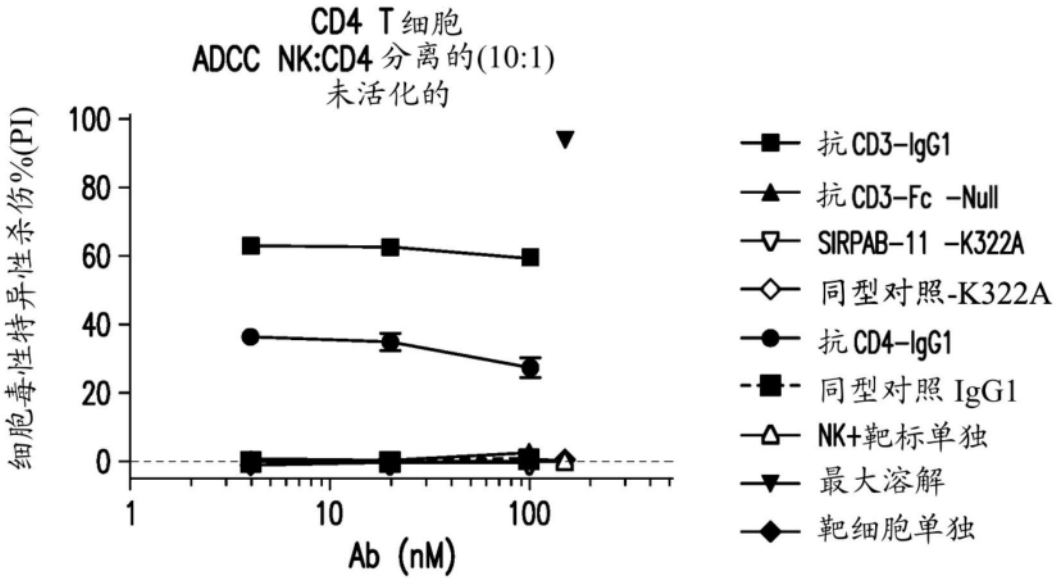

CD4 T细胞
ADCC NK:CD4分离的(10:1)
未活化的
细胞毒性特异性杀伤%(PI)
100
80
60
40
20
0
1
10
100
Ab (nM)
抗CD3-IgG1
抗CD3-Fc -Null
SIRPAB-11 -K322A
同型对照-K322A
抗CD4-IgG1
同型对照 IgG1
NK+靶标单独
最大溶解
靶细胞单独

图9B

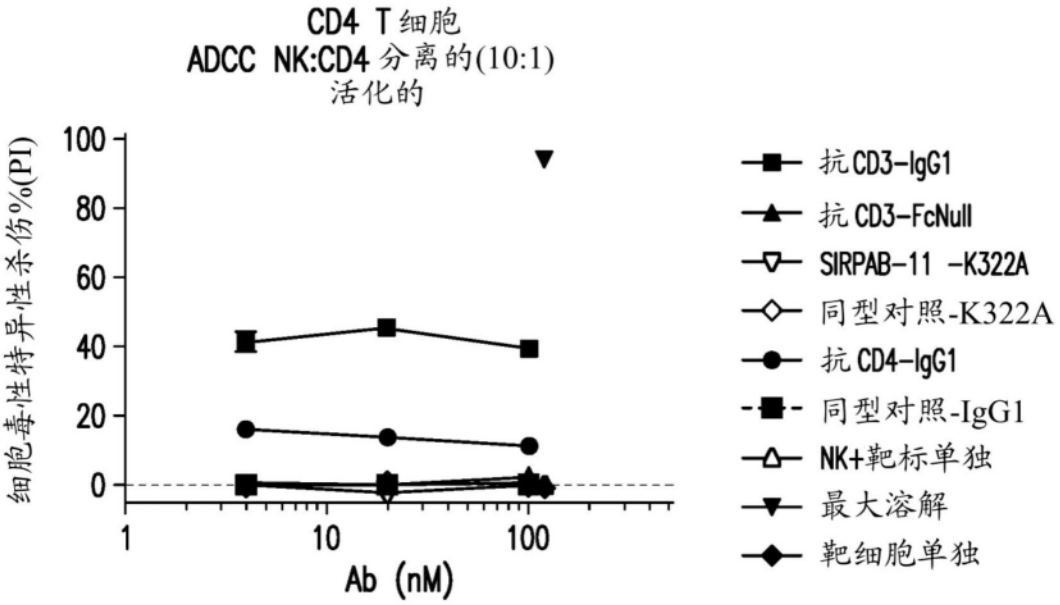

CD4 T细胞
ADCC NK:CD4分离的(10:1)
活化的
细胞毒性特异性杀伤%(PI)
100
80
60
40
20
0
1
10
100
Ab (nM)
抗CD3-IgG1
抗CD3-FcNull
SIRPAB-11 -K322A
同型对照-K322A
抗CD4-IgG1
同型对照-IgG1
NK+靶标单独
最大溶解
靶细胞单独

图9C

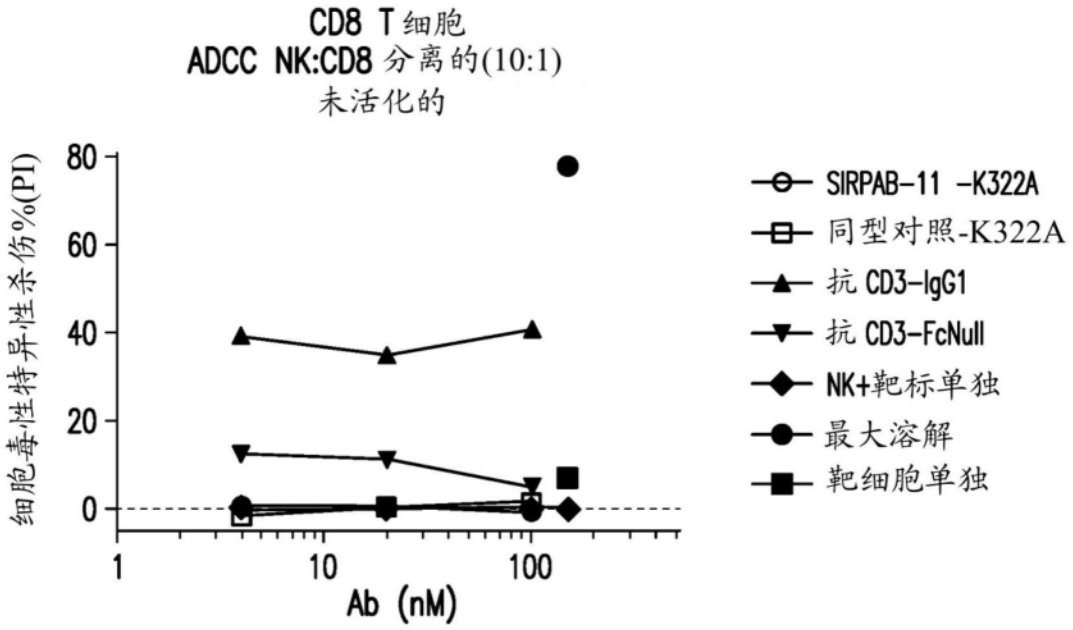

CD8 T细胞
ADCC NK:CD8分离的(10:1)
未活化的
细胞毒性特异性杀伤%(PI)
80
60
40
20
0
1
10
100
Ab (nM)
SIRPAB-11 -K322A
同型对照-K322A
抗CD3-IgG1
抗CD3-FcNull
NK+靶标单独
最大溶解
靶细胞单独

图9D

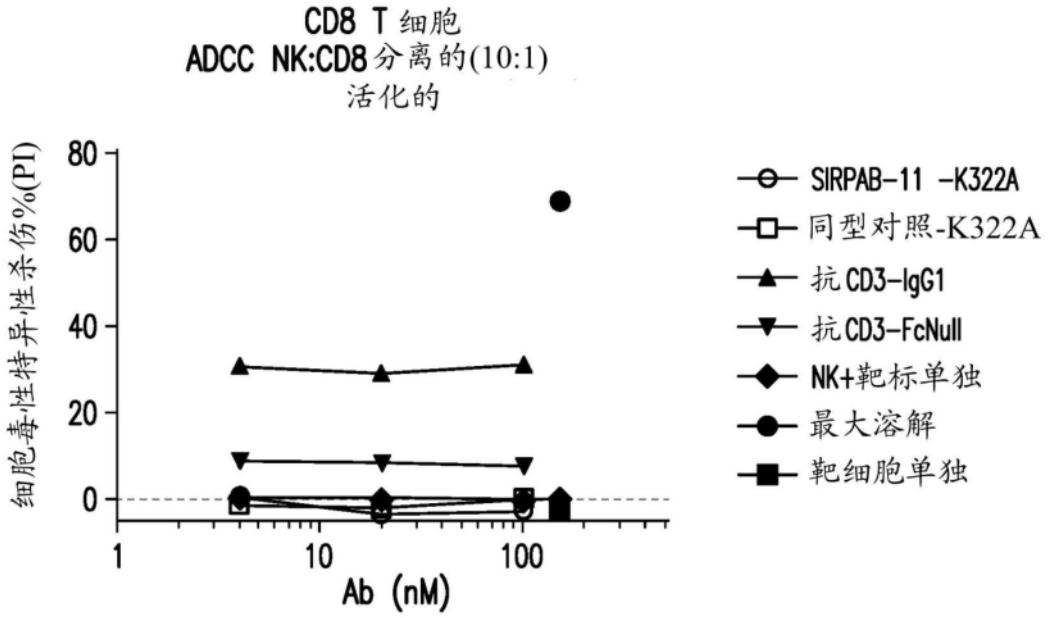

CD8 T细胞
ADCC NK:CD8分离的(10:1)
活化的
细胞毒性特异性杀伤%(PI)
80
60
40
20
0
1
10
100
Ab (nM)
SIRPAB-11 -K322A
同型对照-K322A
抗CD3-IgG1
抗CD3-FcNull
NK+靶标单独
最大溶解
靶细胞单独

图9E

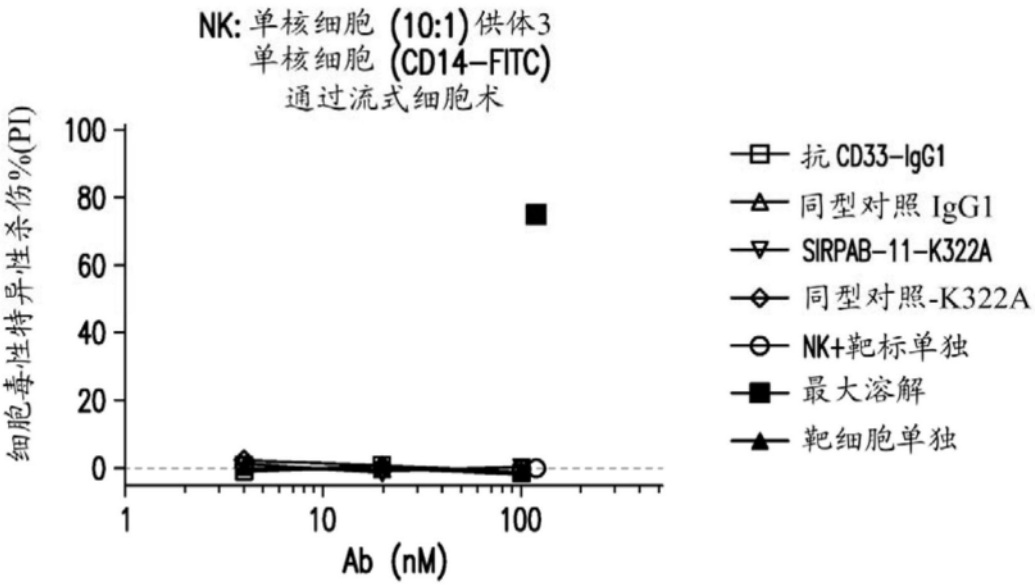

NK: 单核细胞 (10:1) 供体3
单核细胞 (CD14-FITC)
通过流式细胞术
细胞毒性特异性杀伤%(PI)
100
80
60
40
20
0
1
10
100
Ab (nM)
抗 CD33-IgG1
同型对照 IgG1
SIRPAB-11-K322A
同型对照-K322A
NK+靶标单独
最大溶解
靶细胞单独

图9F

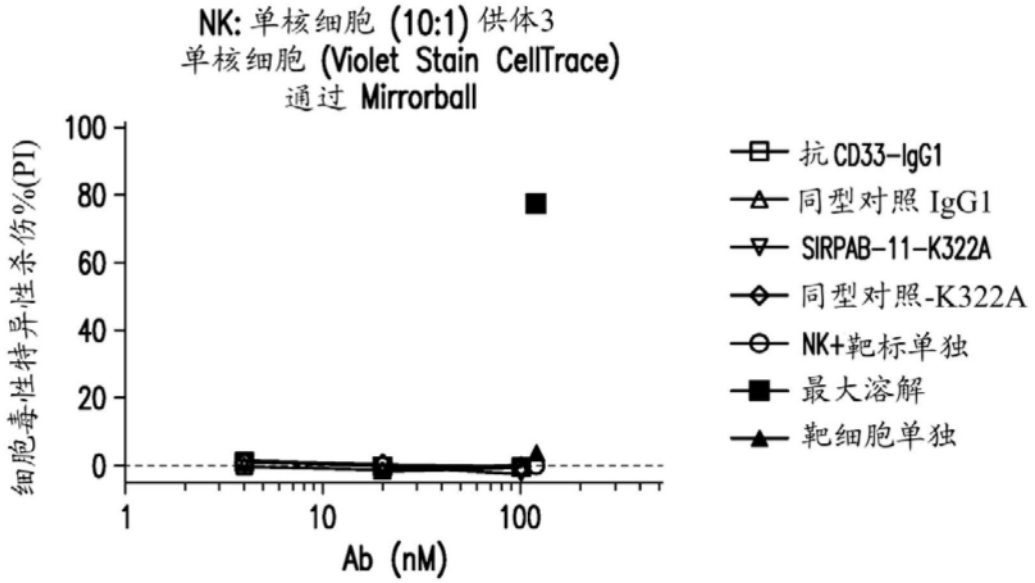
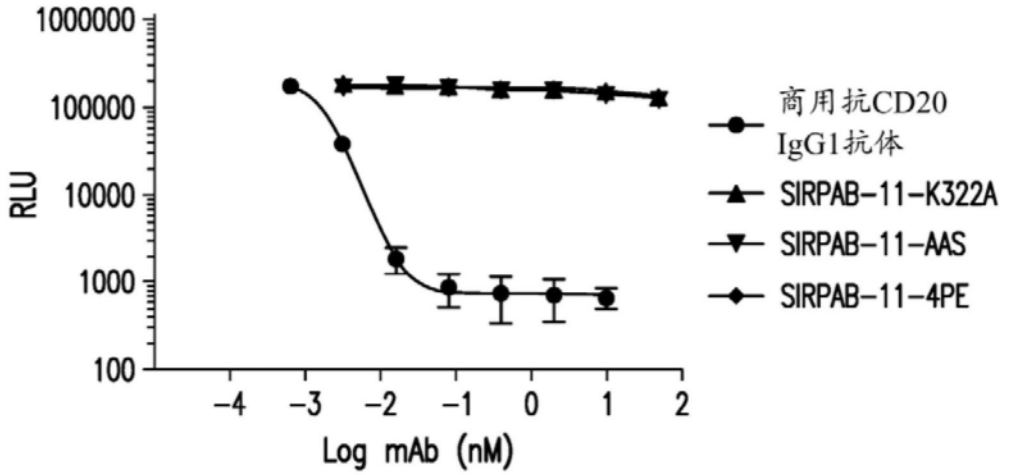

NK: 单核细胞 (10:1) 供体3
单核细胞 (Violet Stain CellTrace)
通过 Mirrorball
细胞毒性特异性杀伤%(PI)
100
80
60
40
20
0
1
10
100
Ab (nM)
抗 CD33-IgG1
同型对照 IgG1
SIRPAB-11-K322A
同型对照-K322A
NK+靶标单独
最大溶解
靶细胞单独

图9G



	商用抗CD20 IgG1抗体	SIRPAB-11-K322A	SIRPAB-11-AAS	SIRPAB-11-4PE
IC50	0.001726	~6.1e+016	~571672557027	~6767994

图9H

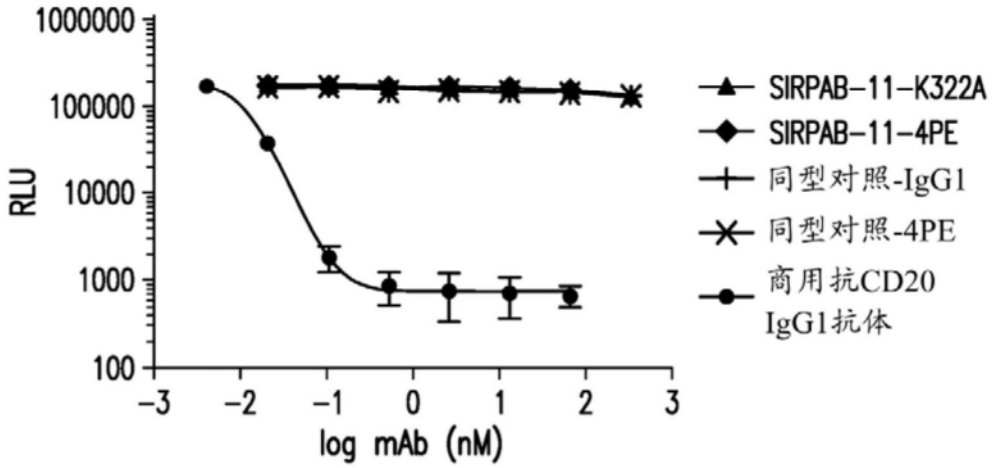


图9I

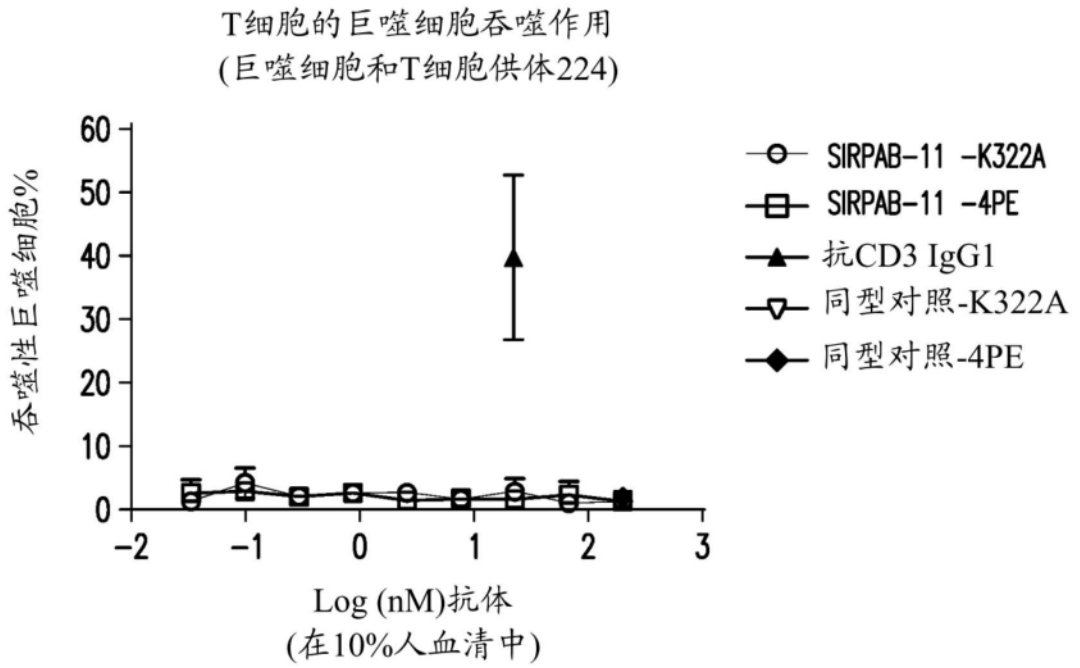

T细胞的巨噬细胞吞噬作用
(巨噬细胞和T细胞供体224)
吞噬性巨噬细胞%
60
50
40
30
20
10
0
-2
-1
0
1
2
3
Log (nM)抗体
(在10%人血清中)
SIRPAB-11 -K322A
SIRPAB-11 -4PE
抗CD3 IgG1
同型对照-K322A
同型对照-4PE

图9J

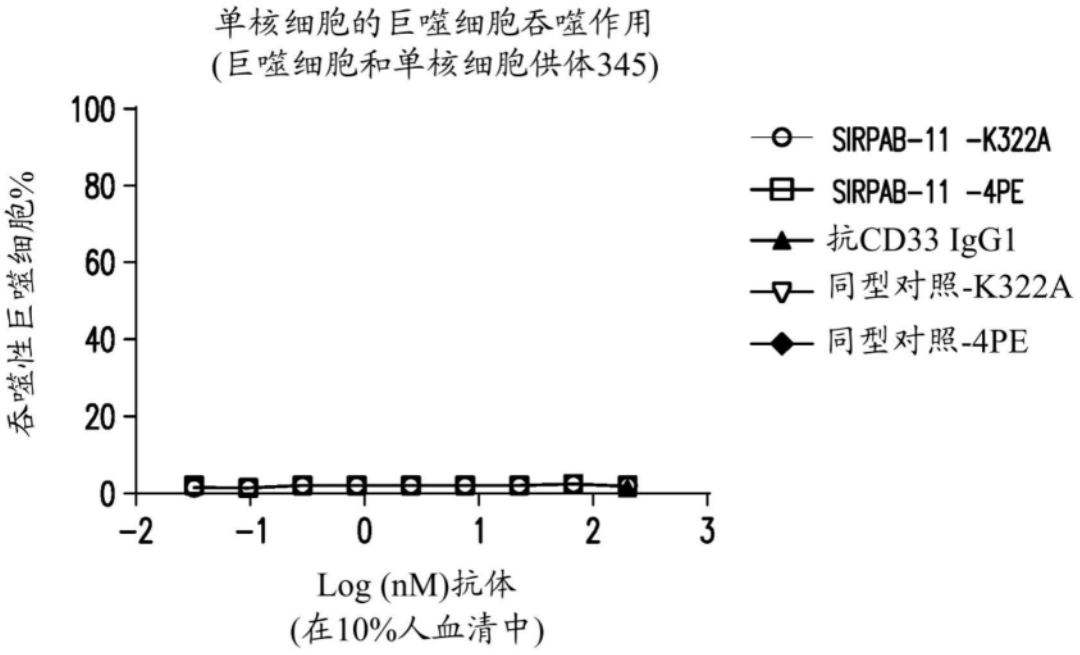

单核细胞的巨噬细胞吞噬作用
(巨噬细胞和单核细胞供体345)
吞噬性巨噬细胞%
100
80
60
40
20
0
-2
-1
0
1
2
3
Log (nM)抗体
(在10%人血清中)
SIRPAB-11 -K322A
SIRPAB-11 -4PE
抗CD33 IgG1
同型对照-K322A
同型对照-4PE

图9K

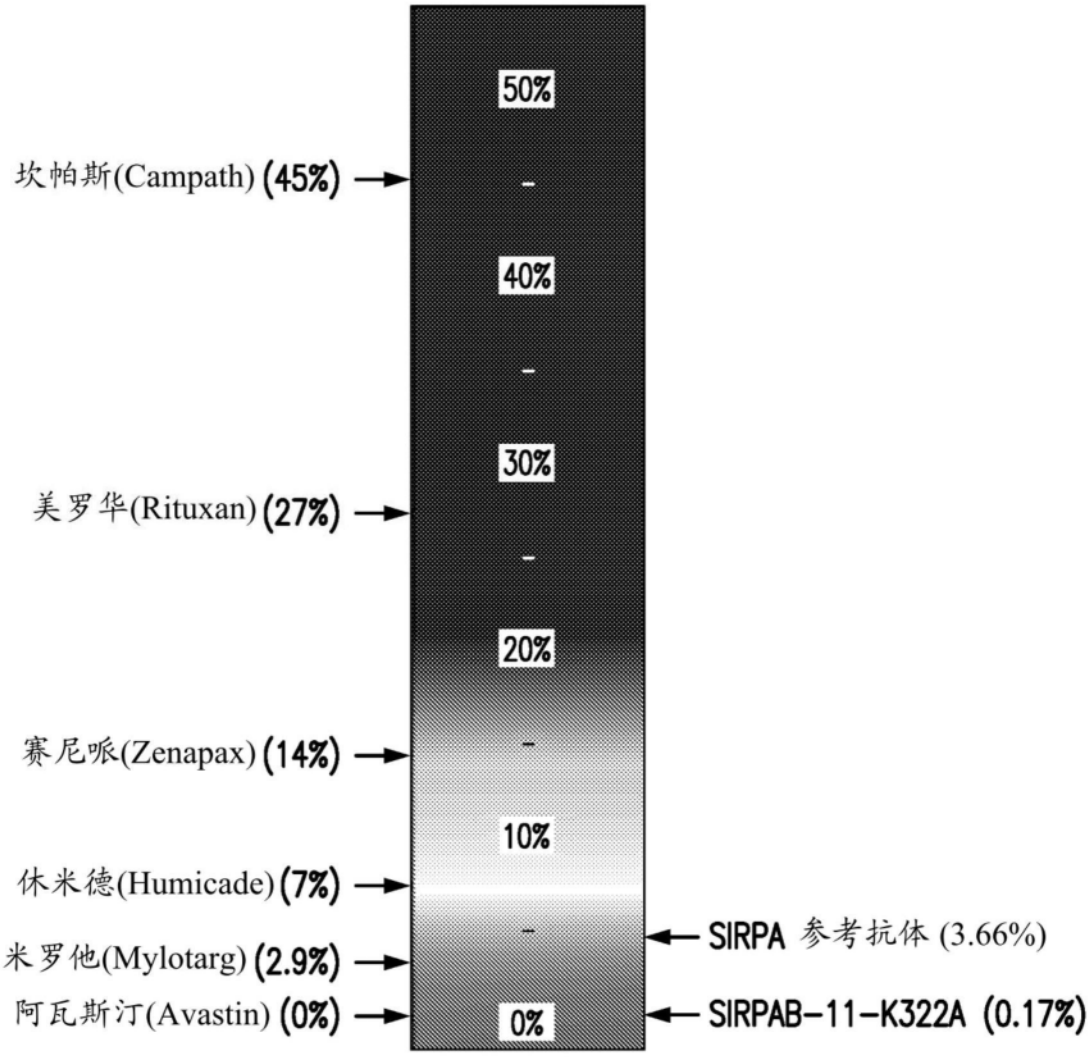

50%
坎帕斯(Campath) (45%)
40%
30%
美罗华(Rituxan) (27%)
20%
赛尼哌(Zenapax) (14%)
10%
休米德(Humicade) (7%)
SIRPA 参考抗体 (3.66%)
米罗他(Mylotarg) (2.9%)
阿瓦斯汀(Avastin) (0%)
0%
SIRPAB-11-K322A (0.17%)

图10A

分类的免疫原性潜力

最佳抗体(低效应子含量-高Tregitope含量)				
抗体	Tregitope-调整的 EpiMatrix 蛋白质分数[1]	Tregitope 含量[2]	预测的 抗体反应	观察的 抗体反应
赫赛汀	-66.56	75.26	0.00%	0.10%
SIPRAB-11-K322A	-38.19	41.10	0.17%	n.a.
阿瓦斯汀	-31.62	67.57	0.65%	0.00%
低风险抗体(低效应子含量-低Tregitope含量)				
抗体	Tregitope-调整的 EpiMatrix 蛋白质分数[1]	Tregitope 含量[2]	预测的 抗体反应	观察的 抗体反应
泰吉利(Tysabri)	-12.71	15.70	6.16%	7.00%
休米德	-3.97	17.29	10.79%	7.00%
混合型抗体(高效应子含量-高Tregitope含量)				
抗体	Tregitope-调整的 EpiMatrix 蛋白质分数[1]	Tregitope 含量[2]	预测的 抗体反应	观察的 抗体反应
达帕斯	22.94	21.73	33.27%	45.00%
高风险抗体(高效应子含量-低Tregitope含量)				
抗体	Tregitope-调整的 EpiMatrix 蛋白质分数[1]	Tregitope 含量[2]	预测的 抗体反应	观察的 抗体反应
瑞米凯德(Remicade)	14.40	2.48	24.79%	26.00%
美罗华	22.53	0.00	32.84%	27.00%

[1]Tregitope-调整的EpiMatrix分数：值大于零表示高效应子表位含量。
[2]Tregitope 含量：值大于+20表示高Tregitope含量。
[3]根据包装插页，观察到的爱必妥的免疫原性被低估。

图10B

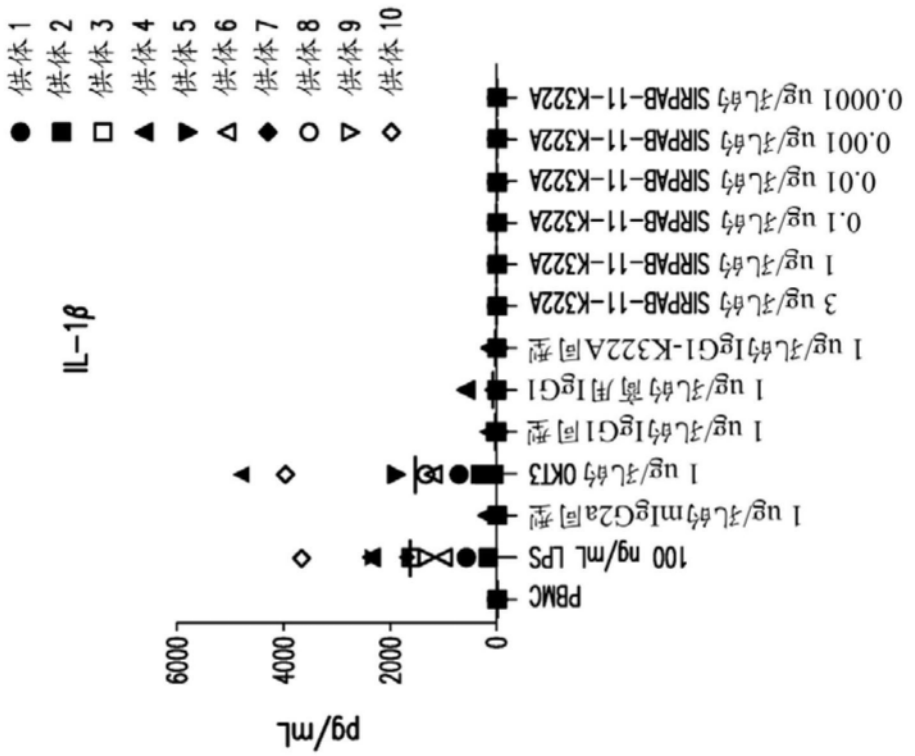

IL-1β
pg/mL
0
2000
4000
6000
PBMC
100 ng/mL LPS
1 ug/孔的mIgG2a同型
1 ug/孔的OKT3
1 ug/孔的IgG1同型
1 ug/孔的商用IgG1
1 ug/孔的IgG1-K322A同型
3 ug/孔的SIRPAB-11-K322A
1 ug/孔的SIRPAB-11-K322A
0.1 ug/孔的SIRPAB-11-K322A
0.01 ug/孔的SIRPAB-11-K322A
0.001 ug/孔的SIRPAB-11-K322A
0.0001 ug/孔的SIRPAB-11-K322A
供体 1
供体 2
供体 3
供体 4
供体 5
供体 6
供体 7
供体 8
供体 9
供体 10

图11A

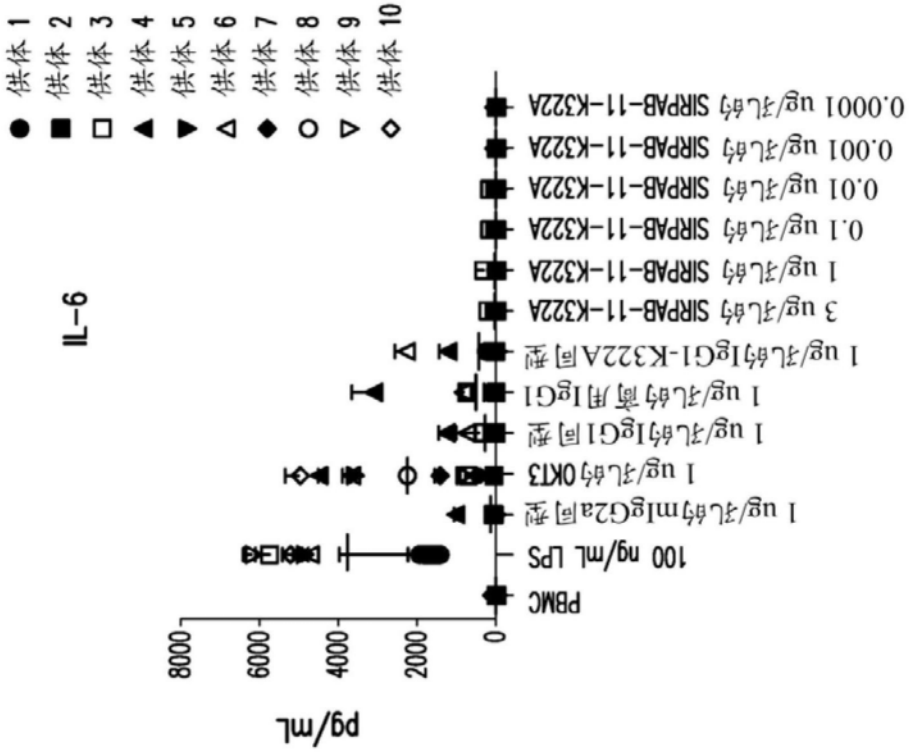

IL-6
pg/mL
0
2000
4000
6000
8000
PBMC
100 ng/mL LPS
1 ug/孔的mIgG2a同型
1 ug/孔的OKT3
1 ug/孔的IgG1同型
1 ug/孔的商用IgG1
1 ug/孔的IgG1-K322A同型
3 ug/孔的SIRPAB-11-K322A
1 ug/孔的SIRPAB-11-K322A
0.1 ug/孔的SIRPAB-11-K322A
0.01 ug/孔的SIRPAB-11-K322A
0.001 ug/孔的SIRPAB-11-K322A
0.0001 ug/孔的SIRPAB-11-K322A
供体 1
供体 2
供体 3
供体 4
供体 5
供体 6
供体 7
供体 8
供体 9
供体 10

图11B

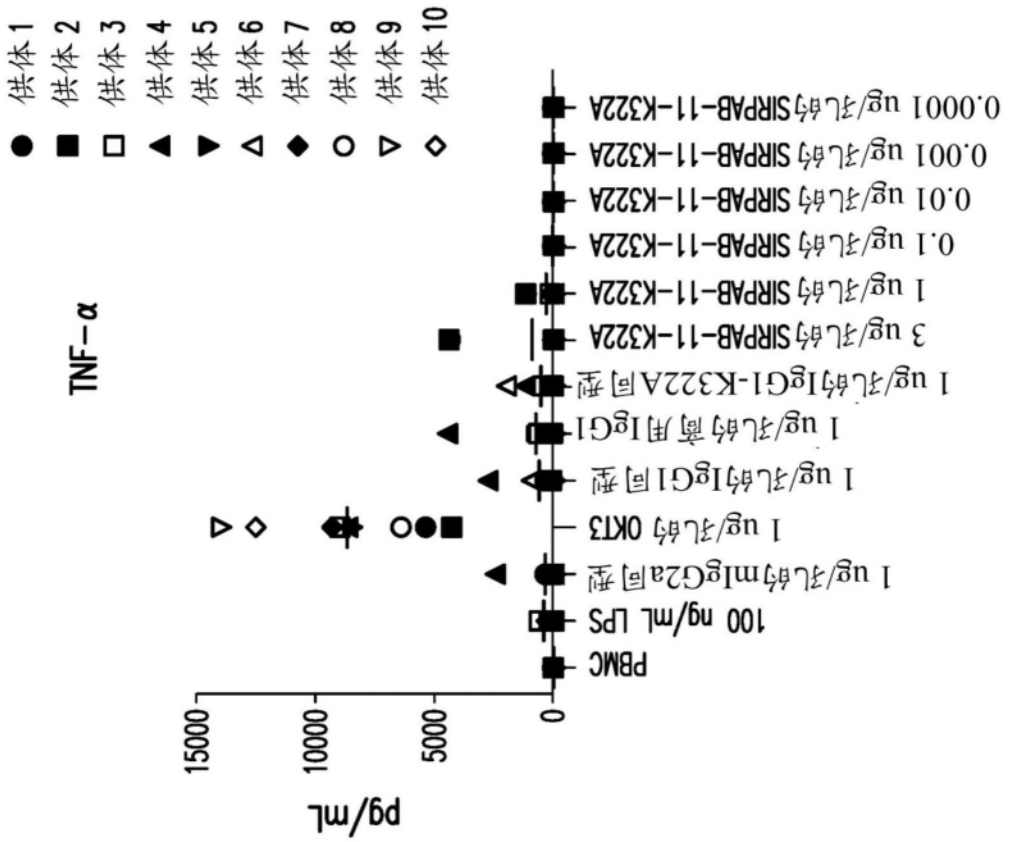

供体 1
供体 2
供体 3
供体 4
供体 5
供体 6
供体 7
供体 8
供体 9
供体 10
TNF-α
pg/mL
15000
10000
5000
0
PBMC
100 ng/mL LPS
1 ug/孔mIgG2a同型
1 ug/孔 OKT3
1 ug/孔IgG1同型
1 ug/孔商用IgG1
1 ug/孔IgG1-K322A同型
3 ug/孔SIRPAB-11-K322A
1 ug/孔SIRPAB-11-K322A
0.1 ug/孔SIRPAB-11-K322A
0.01 ug/孔SIRPAB-11-K322A
0.001 ug/孔SIRPAB-11-K322A
0.0001 ug/孔SIRPAB-11-K322A

图11C

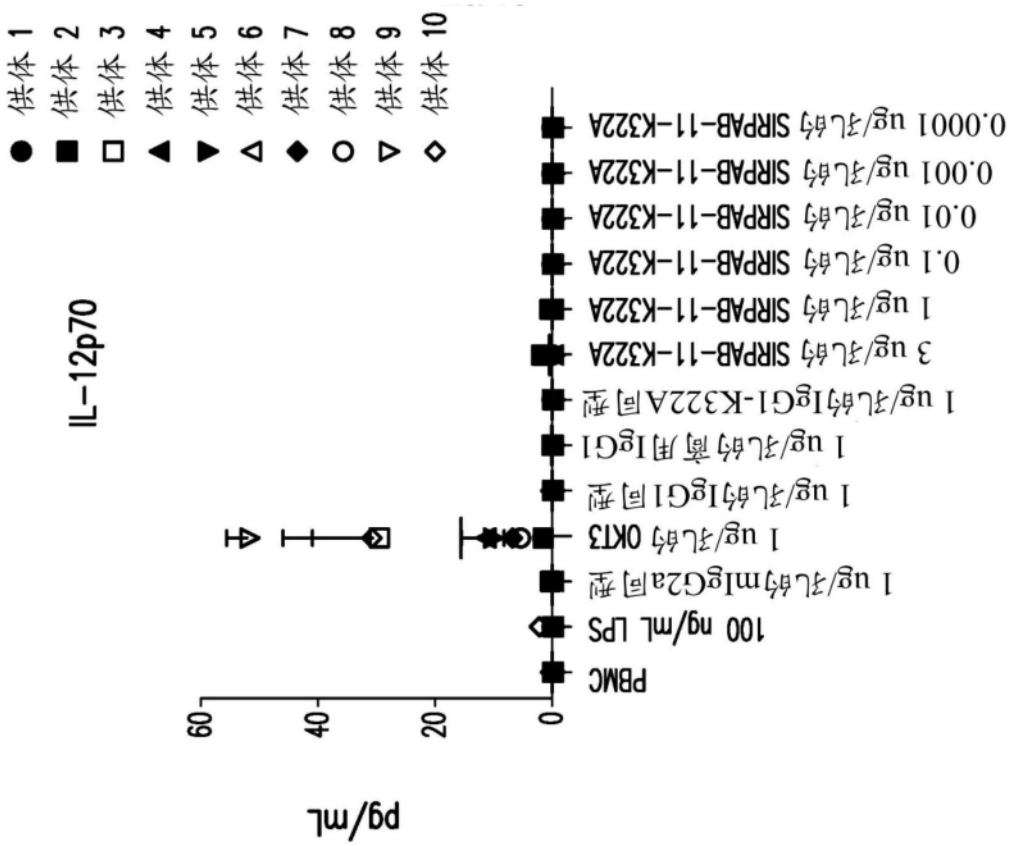

供体 1
供体 2
供体 3
供体 4
供体 5
供体 6
供体 7
供体 8
供体 9
供体 10
IL-12p70
pg/mL
0
20
40
60
PBMC
100 ng/mL LPS
1 ug/孔的mIgG2a同型
1 ug/孔的 OKT3
1 ug/孔的IgG1同型
1 ug/孔的商用IgG1
1 ug/孔的IgG1-K322A同型
3 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
1 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
0.1 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
0.01 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
0.001 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
0.0001 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A

图11D

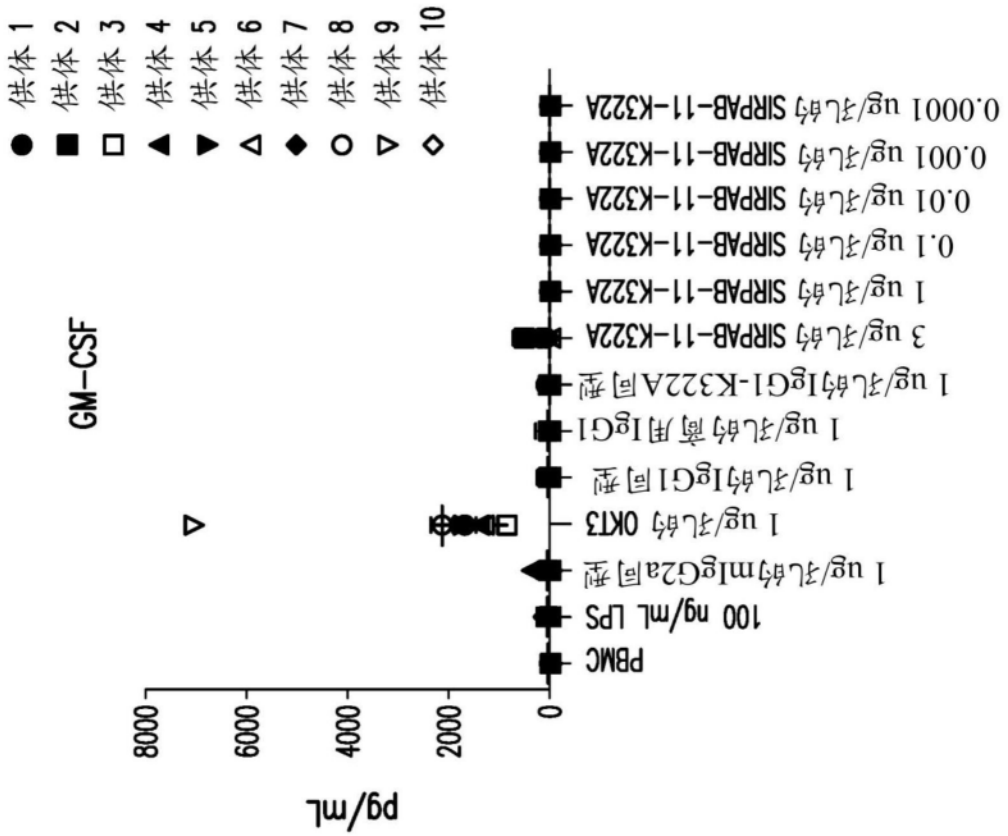

供体 1
供体 2
供体 3
供体 4
供体 5
供体 6
供体 7
供体 8
供体 9
供体 10
GM-CSF
pg/mL
8000
6000
4000
2000
0
PBMC
100 ng/mL LPS
1 ug/孔的mIgG2a同型
1 ug/孔的 OKT3
1 ug/孔的IgG1同型
1 ug/孔的商用IgG1
1 ug/孔的IgG1-K322A同型
3 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
1 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
0.1 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
0.01 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
0.001 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
0.0001 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A

图11E

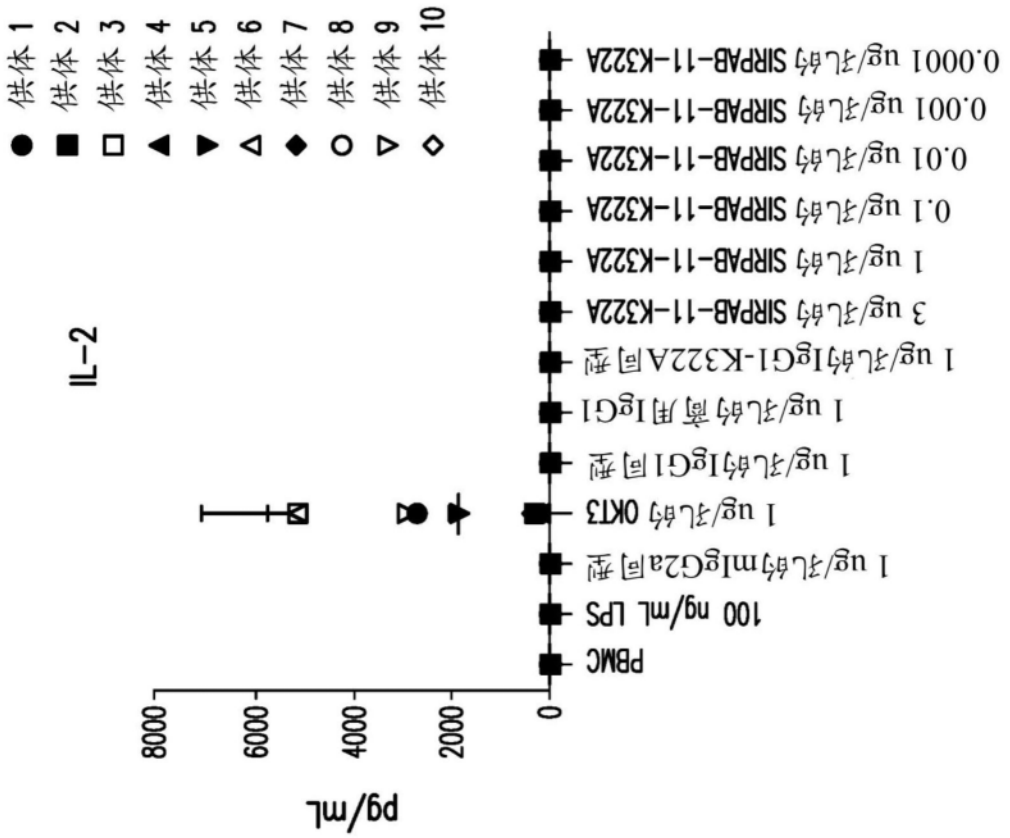

供体 1
供体 2
供体 3
供体 4
供体 5
供体 6
供体 7
供体 8
供体 9
供体 10
IL-2
pg/mL
8000
6000
4000
2000
0
PBMC
100 ng/mL LPS
1 ug/孔的 mIgG2a同型
1 ug/孔的 OKT3
1 ug/孔的IgG1同型
1 ug/孔的商用IgG1
1 ug/孔的IgG1-K322A同型
3 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
1 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
0.1 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
0.01 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
0.001 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
0.0001 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A

图11F

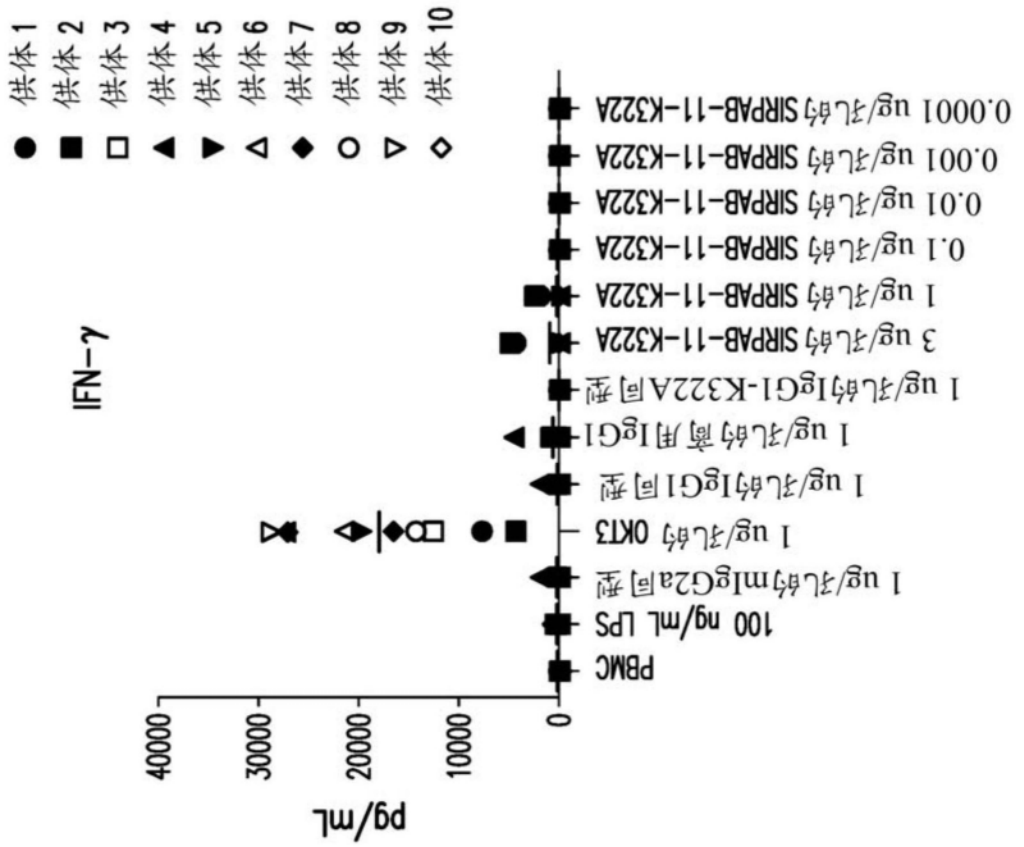

供体 1
供体 2
供体 3
供体 4
供体 5
供体 6
供体 7
供体 8
供体 9
供体 10
IFN-γ
pg/mL
40000
30000
20000
10000
0
PBMC
100 ng/mL LPS
1 ug/孔 mIgG2a同型
1 ug/孔 OKT3
1 ug/孔 IgG1同型
1 ug/孔 商用IgG1
1 ug/孔 IgG1-K322A同型
3 ug/孔 SIRPAB-11-K322A
1 ug/孔 SIRPAB-11-K322A
0.1 ug/孔 SIRPAB-11-K322A
0.01 ug/孔 SIRPAB-11-K322A
0.001 ug/孔 SIRPAB-11-K322A
0.0001 ug/孔 SIRPAB-11-K322A

图11G

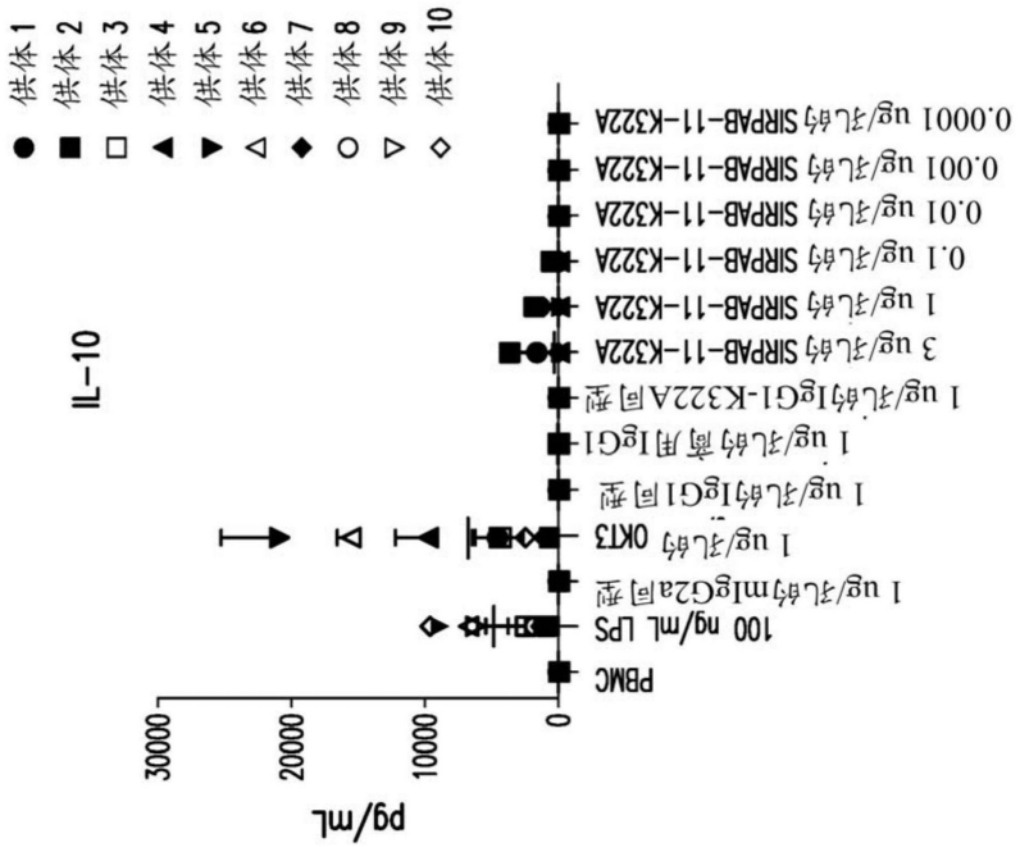

供体 1
供体 2
供体 3
供体 4
供体 5
供体 6
供体 7
供体 8
供体 9
供体 10
IL-10
pg/mL
30000
20000
10000
0
PBMC
100 ng/mL LPS
1 ug/孔 mIgG2a同型
1 ug/孔 OKT3
1 ug/孔 IgG1同型
1 ug/孔 商用IgG1
1 ug/孔 IgG1-K322A同型
3 ug/孔 SIRPAB-11-K322A
1 ug/孔 SIRPAB-11-K322A
0.1 ug/孔 SIRPAB-11-K322A
0.01 ug/孔 SIRPAB-11-K322A
0.001 ug/孔 SIRPAB-11-K322A
0.0001 ug/孔 SIRPAB-11-K322A

图11H

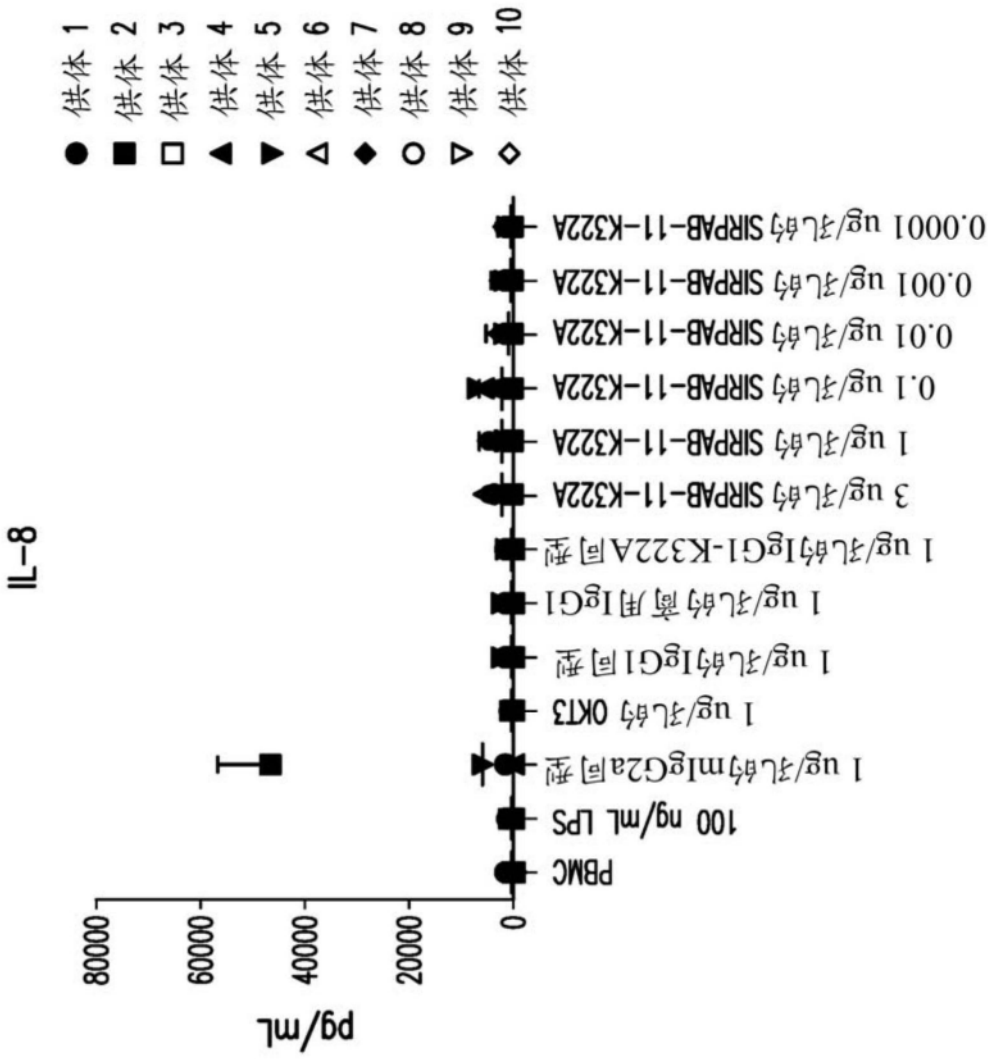

供体 1
供体 2
供体 3
供体 4
供体 5
供体 6
供体 7
供体 8
供体 9
供体 10
IL-8
pg/mL
0
20000
40000
60000
80000
PBMC
100 ng/mL LPS
1 ug/孔的mIgG2a同型
1 ug/孔的 OKT3
1 ug/孔的IgG1同型
1 ug/孔的商用IgG1
1 ug/孔的IgG1-K322A同型
3 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
1 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
0.1 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
0.01 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
0.001 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A
0.0001 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A

图11I

PBMC 100 ng/mL LPS	GM-CSF			IFN-γ			IL-10			IL-12p70			IL-1B			N
	平均	SD	比较*	平均	SD	比较*	平均	SD	比较*	平均	SD	比较*	平均	SD	比较*	
1 ug/孔的mIgG2a同型	1	1	ns	5	7	ns	3	3	ns	0	0	ns	1	3	ns	10
1 ug/孔的OKT3	25	30	ns	231	229	ns	493	308	**	0	1	ns	1381	967	*	10
1 ug/孔的商用IgG1	21	28	ns	220	591	ns	0	20	ns	0	0	ns	28	69	ns	10
1 ug/孔的IgG1-K322A同型	2159	1763	*	17730	8302	***	684	665	ns	16	16	ns	1539	1626	ns	10
3 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A	42	41	ns	186	504	ns	0	1	ns	0	0	ns	36	56	ns	10
1 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A	56	75	ns	601	1396	ns	1	1	ns	0	0	ns	77	184	ns	10
0.1 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A	42	42	////	18	28	////	1	1	////	0	0	////	45	49	////	10
0.01 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A	79	166	ns	925	1946	ns	54	123	ns	0	1	ns	14	15	ns	10
0.001 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A	15	19	ns	456	955	ns	27	62	ns	0	0	ns	8	8	ns	10
0.0001 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A	5	6	ns	105	214	ns	10	23	ns	0	0	ns	3	5	ns	10
	4	10	ns	27	47	ns	3	3	ns	0	0	ns	2	4	ns	10
	1	1	ns	3	3	ns	3	3	ns	0	0	ns	0	1	ns	10
	0	0	ns	2	2	ns	3	3	ns	0	0	ns	0	0	ns	10

*相对于IgG1-K322A同型

PBMC 100 ng/mL LPS	IL-2			IL-6			IL-8			TNF-α			N
	平均	SD	比较*	平均	SD	比较*	平均	SD	比较*	平均	SD	比较*	
1 ug/孔的mIgG2a同型	9	6	ns	14	24	ns	621	501	ns	122	344	ns	10
1 ug/孔的OKT3	6	6	ns	3789	1925	**	474	294	ns	327	223	ns	10
1 ug/孔的商用IgG1	5	5	ns	151	312	ns	6037	14379	ns	1151	1894	ns	10
1 ug/孔的IgG1-K322A同型	1882	2019	ns	2247	1796	*	265	114	ns	6082	3463	*	10
3 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A	4	2	ns	305	412	ns	796	659	ns	950	919	ns	10
1 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A	6	4	ns	519	942	ns	784	652	ns	1092	1369	ns	10
0.1 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A	5	4	////	443	733	////	640	470	////	804	728	////	10
0.01 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A	10	12	ns	69	71	ns	2267	1918	ns	1133	1758	ns	10
0.001 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A	7	6	ns	71	109	ns	2288	1822	ns	606	858	ns	10
0.0001 ug/孔的 SIRPAB-11-K322A	7	6	ns	42	63	ns	2449	2193	ns	793	2125	ns	10
	8	7	ns	29	63	ns	903	763	ns	57	84	ns	10
	9	6	ns	7	7	ns	758	836	ns	17	29	*	10
	7	5	ns	6	7	ns	596	610	ns	20	38	*	10

*相对于IgG1-K322A同型

单向ANOVA
Dunnett
ns = 不显著

图11J

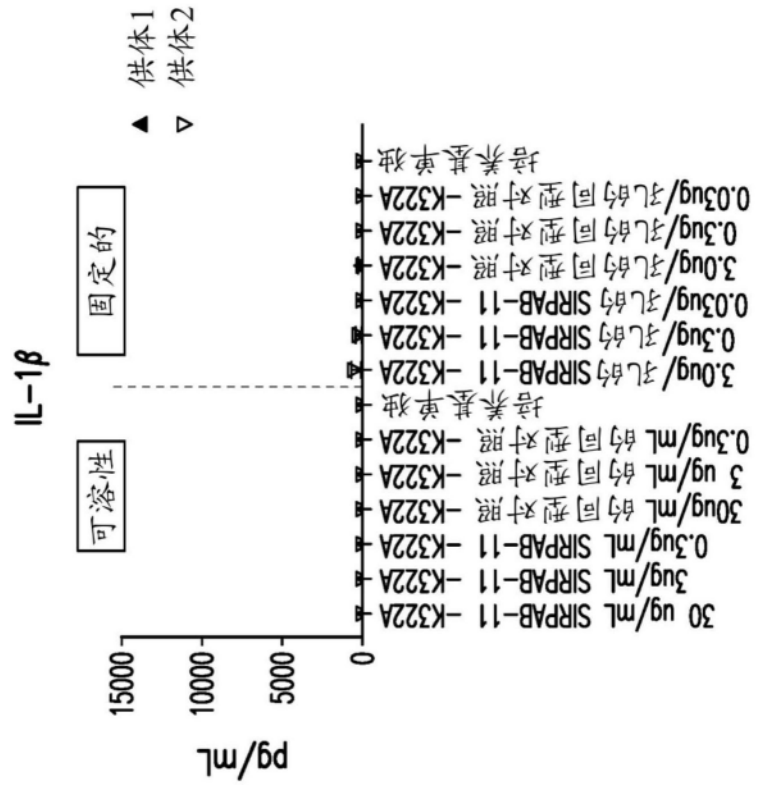

IL-1β
pg/mL
15000
10000
5000
0
可溶性
固定的
供体1
供体2
30 ug/mL SIRPAB-11 -K322A
3ug/mL SIRPAB-11 -K322A
0.3ug/mL SIRPAB-11 -K322A
30ug/mL 的同型对照 -K322A
3 ug/mL 的同型对照 -K322A
0.3ug/mL 的同型对照 -K322A
培养基单独
3.0ug/孔的 SIRPAB-11 -K322A
0.3ug/孔的 SIRPAB-11 -K322A
0.03ug/孔的 SIRPAB-11 -K322A
3.0ug/孔的同型对照 -K322A
0.3ug/孔的同型对照 -K322A
0.03ug/孔的同型对照 -K322A
培养基单独

图12A

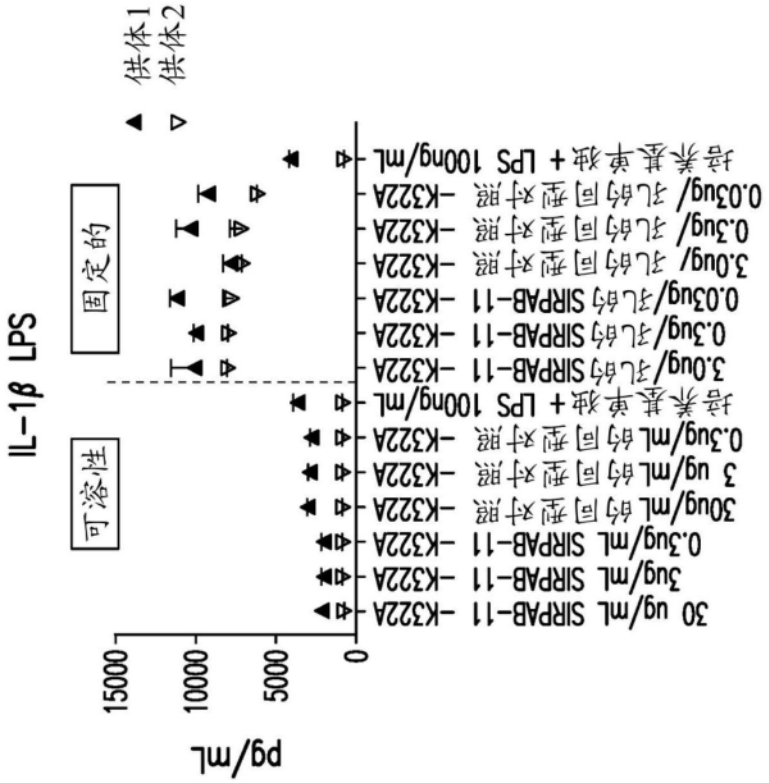
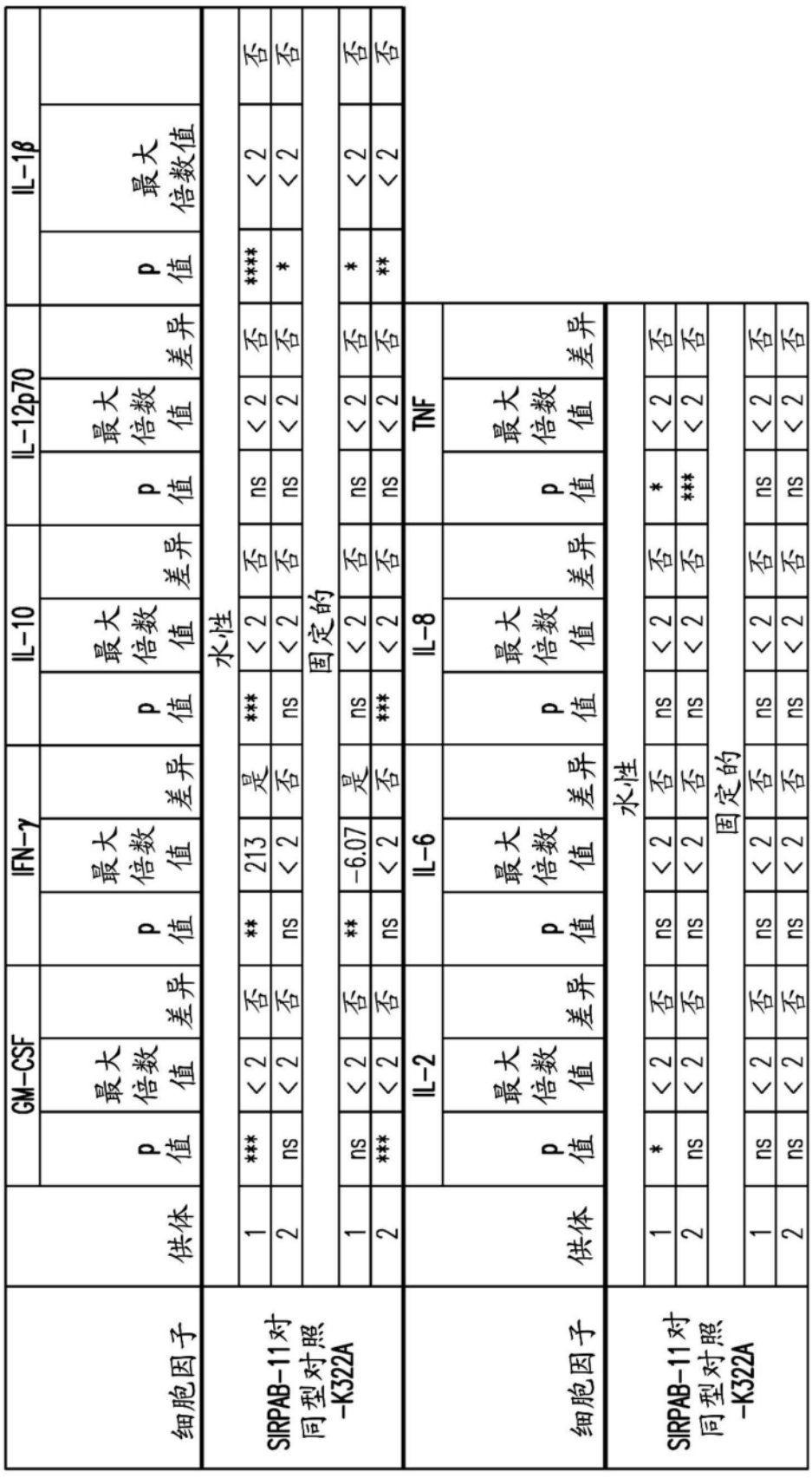

IL-1β LPS
pg/mL
15000
10000
5000
0
可溶性
固定的
供体1
供体2
30 ug/mL SIRPAB-11 -K322A
3ug/mL SIRPAB-11 -K322A
0.3ug/mL SIRPAB-11 -K322A
30ug/mL 的同型对照 -K322A
3 ug/mL 的同型对照 -K322A
0.3ug/mL 的同型对照 -K322A
培养基单独 + LPS 100ng/mL
3.0ug/孔的 SIRPAB-11 -K322A
0.3ug/孔的 SIRPAB-11 -K322A
0.03ug/孔的 SIRPAB-11 -K322A
3.0ug/ 孔的同型对照 -K322A
0.3ug/ 孔的同型对照 -K322A
0.03ug/ 孔的同型对照 -K322A
培养基单独 + LPS 100ng/mL

图12B



细胞因子	供体	GM-CSF			IFN-γ			IL-10			IL-12p70			IL-1β		
		p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	
SIRPAB-11对同型对照-K322A	水性															
	1	****	< 2	否	**	213	是	****	< 2	否	ns	< 2	否	****	< 2	否
	2	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否	*	< 2	否
	固定的															
	1	ns	< 2	否	**	-6.07	是	ns	< 2	否	ns	< 2	否	*	< 2	否
	2	***	< 2	否	ns	< 2	否	***	< 2	否	ns	< 2	否	**	< 2	否

细胞因子	供体	IL-2			IL-6			IL-8			TNF		
		p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异
SIRPAB-11对同型对照-K322A	水性												
	1	*	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否	*	< 2	否
	2	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否	***	< 2	否
	固定的												
	1	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否
	2	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否

图12C

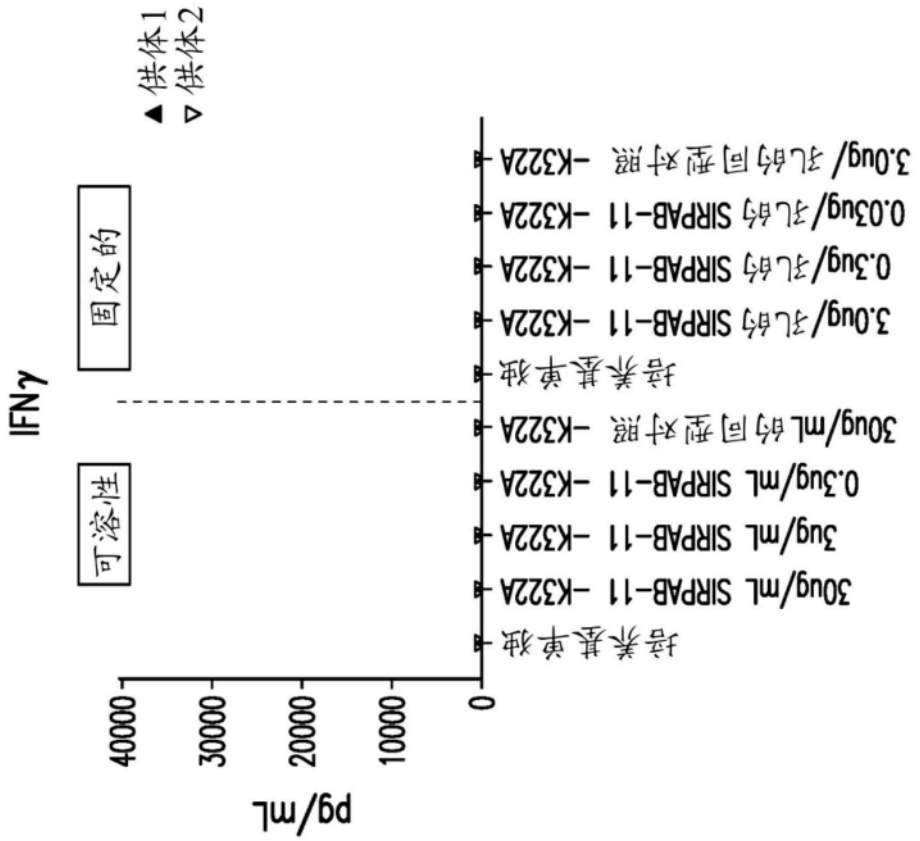

IFNγ
可溶性
固定的
▲供体1
▽供体2
pg/mL
40000
30000
20000
10000
0
培养基单独
30ug/mL SIRPAB-11 -K322A
3ug/mL SIRPAB-11 -K322A
0.3ug/mL SIRPAB-11 -K322A
30ug/mL的同型对照 -K322A
培养基单独
3.0ug/孔的 SIRPAB-11 -K322A
0.3ug/孔的 SIRPAB-11 -K322A
0.03ug/孔的 SIRPAB-11 -K322A
3.0ug/孔的同型对照 -K322A

图12D

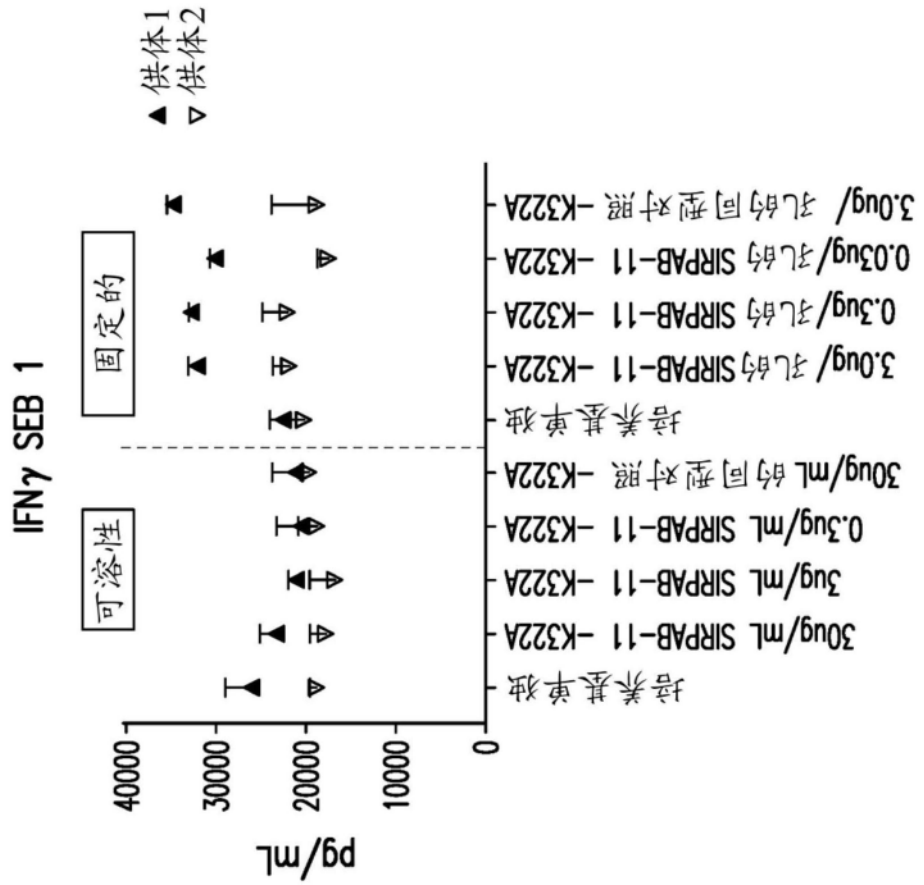

IFNγ SEB 1
pg/mL
40000
30000
20000
10000
0
可溶性
固定的
▲供体1
▽供体2
培养基单独
30ug/mL SIRPAB-11 -K322A
3ug/mL SIRPAB-11 -K322A
0.3ug/mL SIRPAB-11 -K322A
30ug/mL 的同型对照 -K322A
培养基单独
3.0ug/ 孔的SIRPAB-11 -K322A
0.3ug/孔的 SIRPAB-11 -K322A
0.03ug/孔的 SIRPAB-11 -K322A
3.0ug/ 孔的同型对照 -K322A

图12E

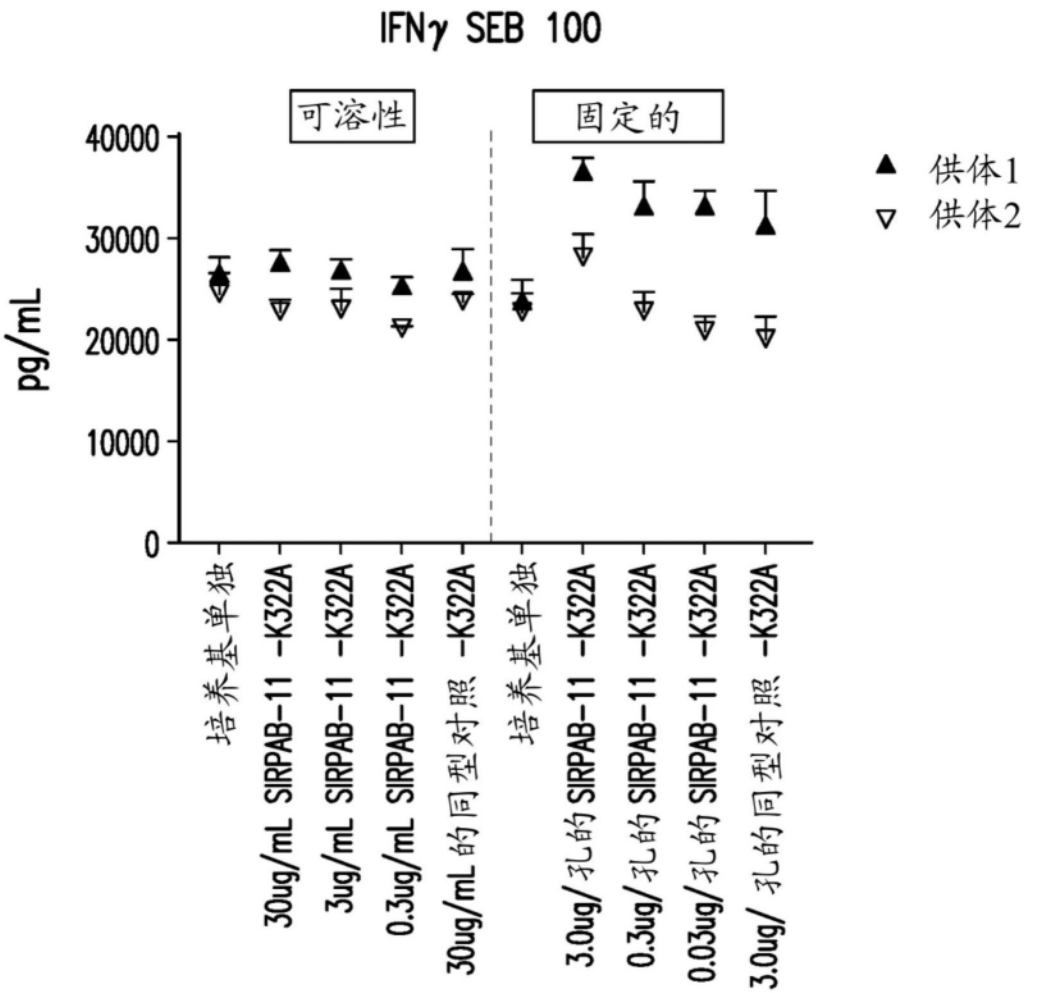
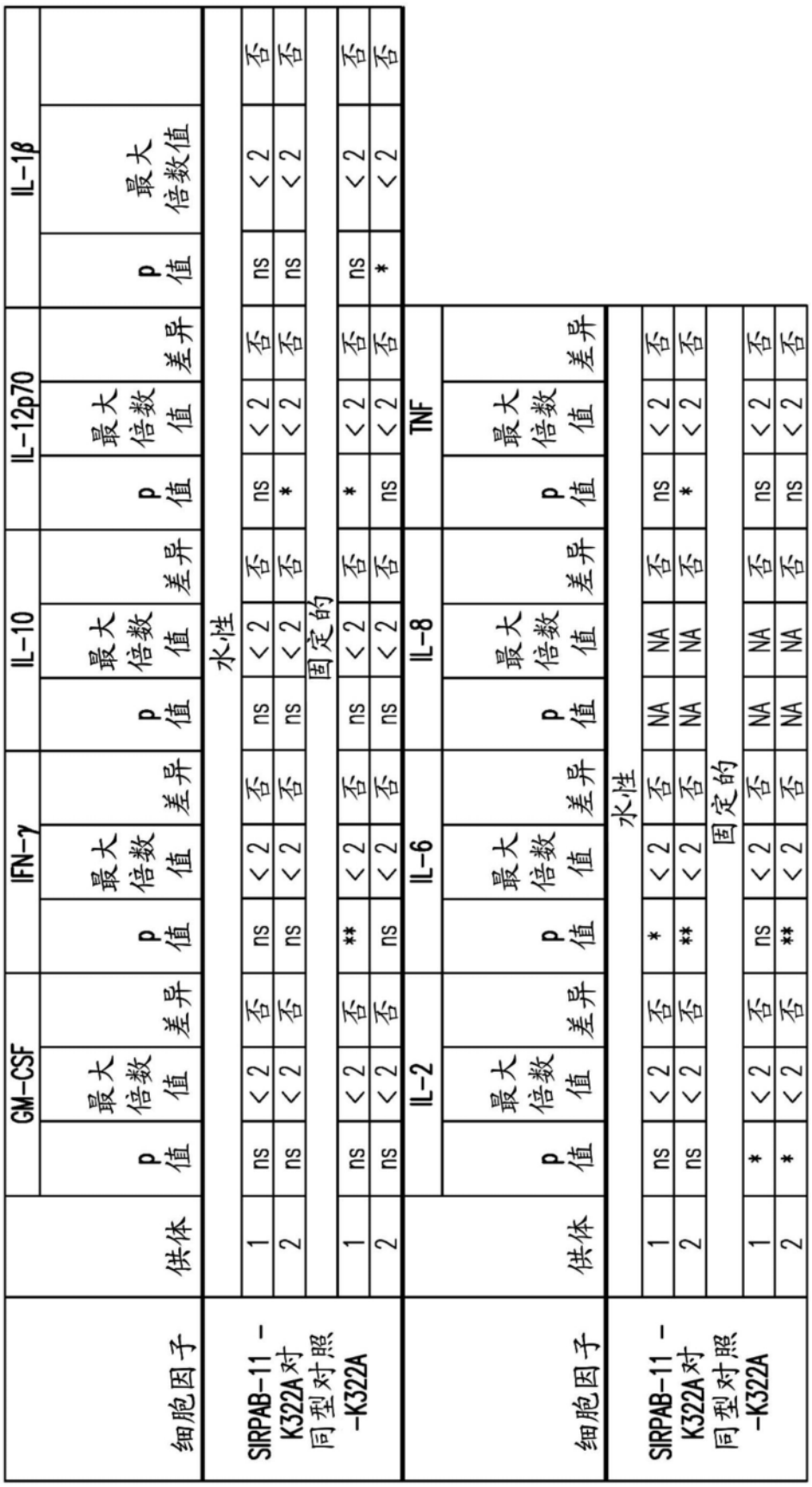
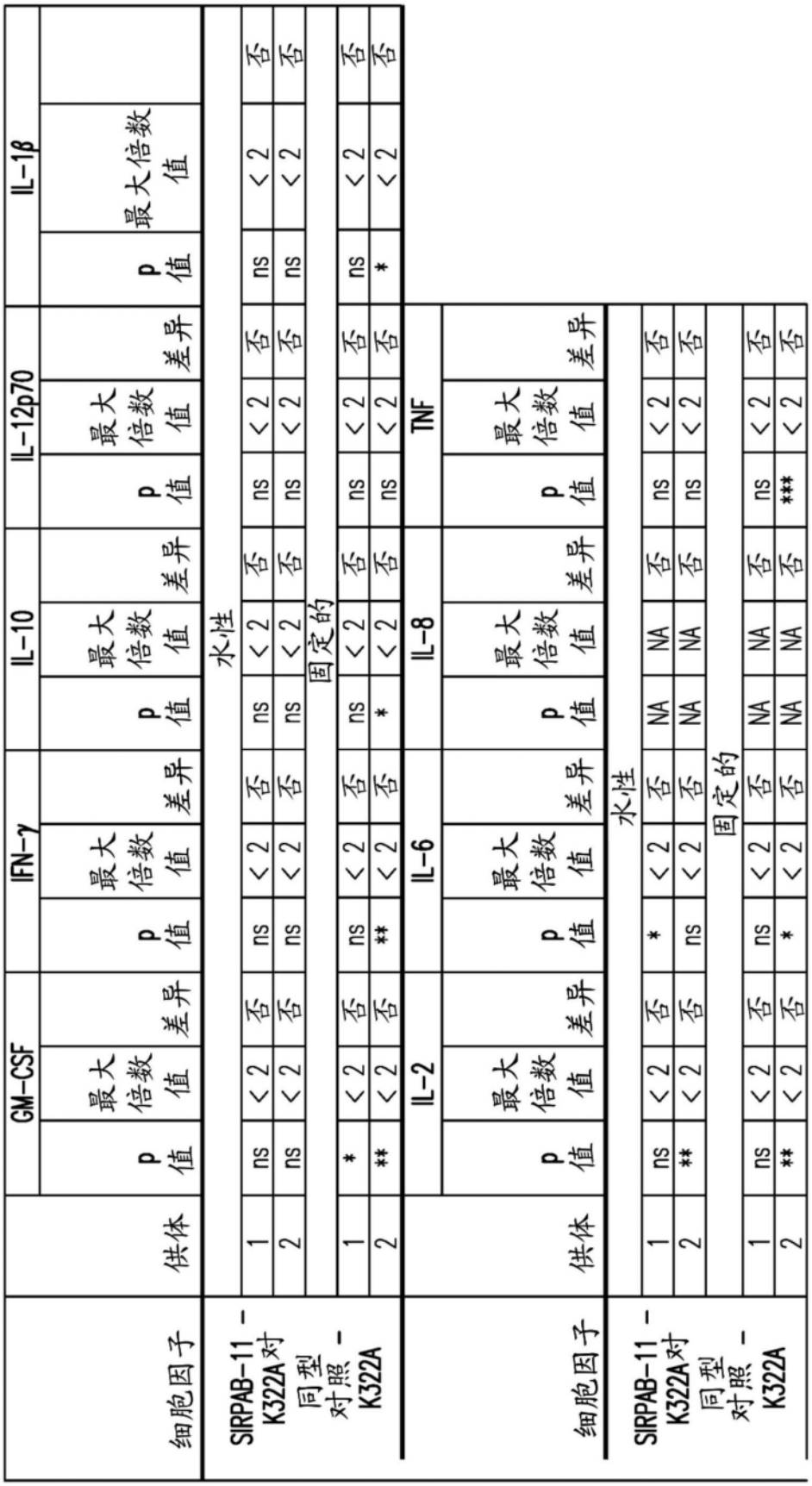

IFNγ SEB 100
可溶性
固定的
供体1
供体2
pg/mL
40000
30000
20000
10000
0
培养基单独
30ug/mL SIRPAB-11 -K322A
3ug/mL SIRPAB-11 -K322A
0.3ug/mL SIRPAB-11 -K322A
30ug/mL 的同型对照 -K322A
培养基单独
3.0ug/孔的 SIRPAB-11 -K322A
0.3ug/孔的 SIRPAB-11 -K322A
0.03ug/孔的 SIRPAB-11 -K322A
3.0ug/ 孔的同型对照 -K322A

图12F



细胞因子	供体	GM-CSF			IFN-γ			IL-10			IL-12p70			IL-1β		
		p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	
SIRPAB-11 - K322A对同型对照-K322A	水性															
	1	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否
	2	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否	*	< 2	否	ns	< 2	否
	固定的															
	1	ns	< 2	否	**	< 2	否	ns	< 2	否	*	< 2	否	ns	< 2	否
	2	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否	*	< 2	否
细胞因子	供体	IL-2			IL-6			IL-8			TNF					
		p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异			
SIRPAB-11 - K322A对同型对照-K322A	水性															
	1	ns	< 2	否	*	< 2	否	NA	NA	否	ns	< 2	否			
	2	ns	< 2	否	**	< 2	否	NA	NA	否	*	< 2	否			
	固定的															
	1	*	< 2	否	ns	< 2	否	NA	NA	否	ns	< 2	否			
	2	*	< 2	否	**	< 2	否	NA	NA	否	ns	< 2	否			

图12G



细胞因子	供体	GM-CSF			IFN-γ			IL-10			IL-12p70			IL-1β		
		p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	
SIRPAB-11 – K322A对同型对照 – K322A		水性														
	1	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否
	2	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否
		固定的														
	1	*	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否	ns	< 2	否
	2	**	< 2	否	**	< 2	否	*	< 2	否	ns	< 2	否	*	< 2	否

细胞因子	供体	IL-2			IL-6			IL-8			TNF		
		p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异	p值	最大倍数值	差异
SIRPAB-11 – K322A对同型对照 – K322A		水性											
	1	ns	< 2	否	*	< 2	否	NA	NA	否	ns	< 2	否
	2	**	< 2	否	ns	< 2	否	NA	NA	否	ns	< 2	否
		固定的											
	1	ns	< 2	否	ns	< 2	否	NA	NA	否	ns	< 2	否
	2	**	< 2	否	*	< 2	否	NA	NA	否	***	< 2	否

图12H

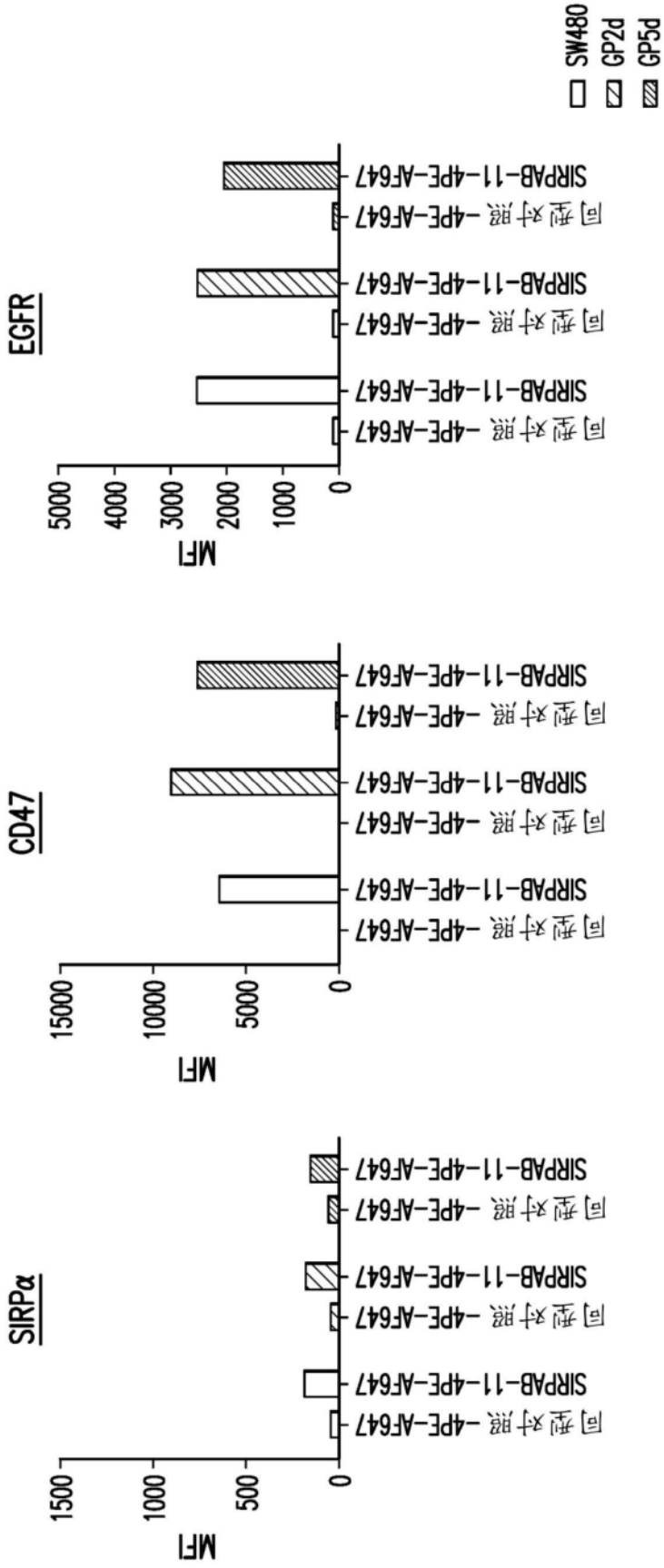


图 13A

图 13B

图 13C

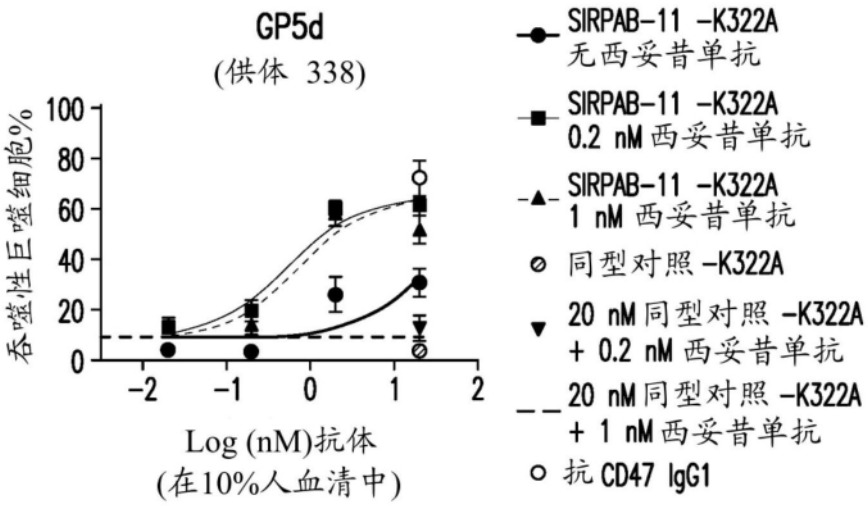

GP5d
(供体 338)
吞噬性巨噬细胞%
100
80
60
40
20
0
-2
-1
0
1
2
Log (nM)抗体
(在10%人血清中)
SIRPAB-11 -K322A
无西妥昔单抗
SIRPAB-11 -K322A
0.2 nM西妥昔单抗
SIRPAB-11 -K322A
1 nM 西妥昔单抗
同型对照 -K322A
20 nM同型对照 -K322A
+ 0.2 nM 西妥昔单抗
20 nM同型对照 -K322A
+ 1 nM西妥昔单抗
抗 CD47 IgG1

图13D

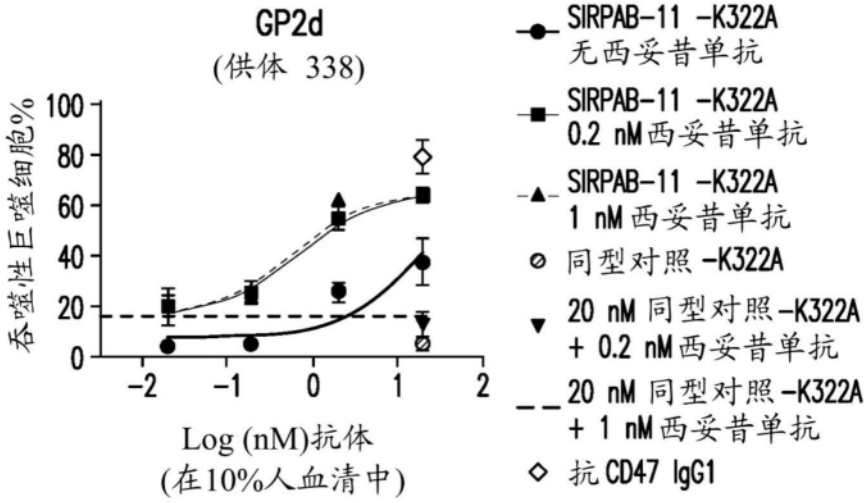

GP2d
(供体 338)
吞噬性巨噬细胞%
100
80
60
40
20
0
-2
-1
0
1
2
Log (nM)抗体
(在10%人血清中)
SIRPAB-11 -K322A
无西妥昔单抗
SIRPAB-11 -K322A
0.2 nM西妥昔单抗
SIRPAB-11 -K322A
1 nM西妥昔单抗
同型对照 -K322A
20 nM 同型对照-K322A
+ 0.2 nM西妥昔单抗
20 nM 同型对照-K322A
+ 1 nM西妥昔单抗
抗 CD47 IgG1

图13E

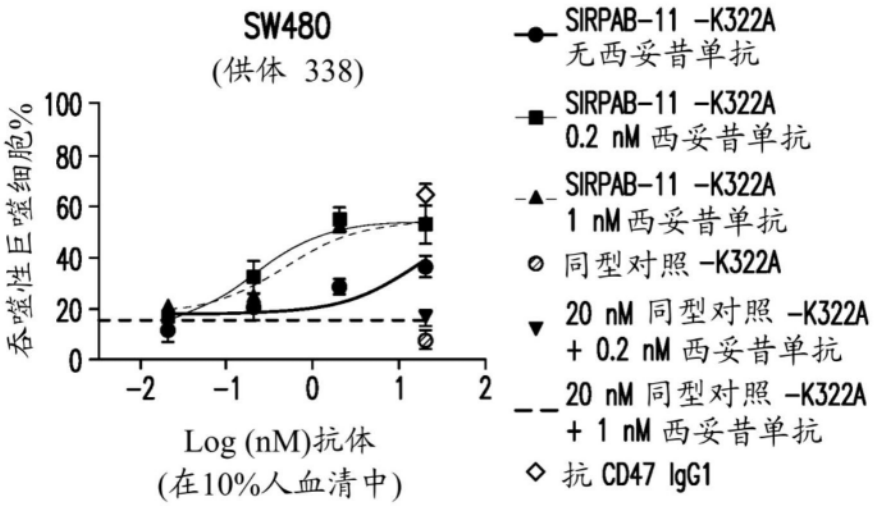

SW480
(供体 338)
吞噬性巨噬细胞%
100
80
60
40
20
0
-2
-1
0
1
2
Log (nM)抗体
(在10%人血清中)
SIRPAB-11 -K322A
无西妥昔单抗
SIRPAB-11 -K322A
0.2 nM 西妥昔单抗
SIRPAB-11 -K322A
1 nM西妥昔单抗
同型对照 -K322A
20 nM 同型对照 -K322A
+ 0.2 nM 西妥昔单抗
20 nM 同型对照 -K322A
+ 1 nM 西妥昔单抗
抗 CD47 IgG1

图13F

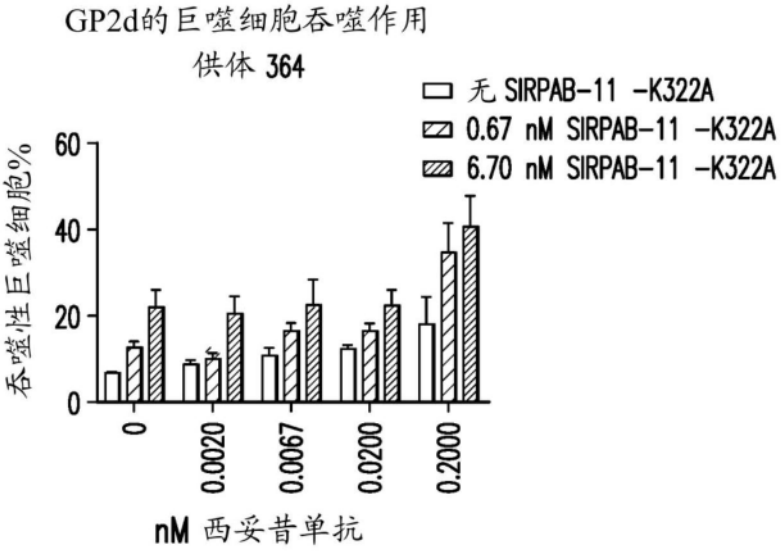

GP2d的巨噬细胞吞噬作用
供体 364
无 SIRPAB-11 -K322A
0.67 nM SIRPAB-11 -K322A
6.70 nM SIRPAB-11 -K322A
吞噬性巨噬细胞%
60
40
20
0
0
0.0020
0.0067
0.0200
0.2000
nM 西妥昔单抗

图13G

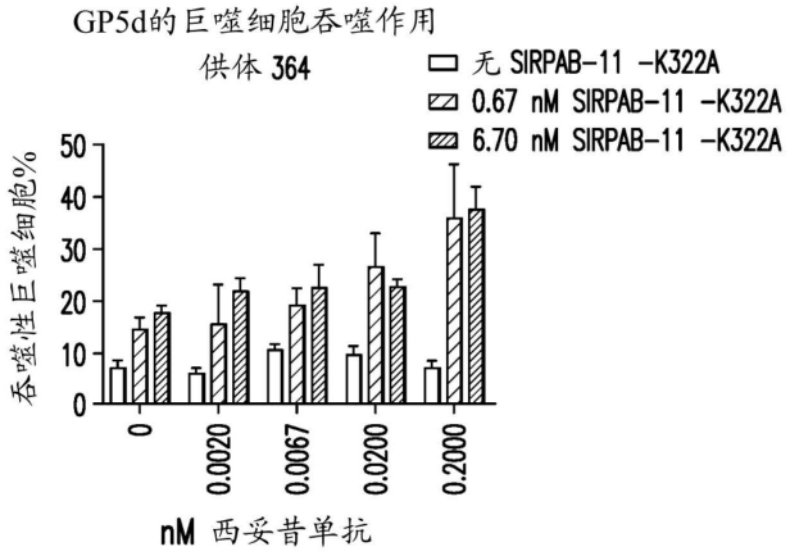

GP5d的巨噬细胞吞噬作用
供体 364
无 SIRPAB-11 -K322A
0.67 nM SIRPAB-11 -K322A
6.70 nM SIRPAB-11 -K322A
吞噬性巨噬细胞%
50
40
30
20
10
0
0
0.0020
0.0067
0.0200
0.2000
nM 西妥昔单抗

图13H

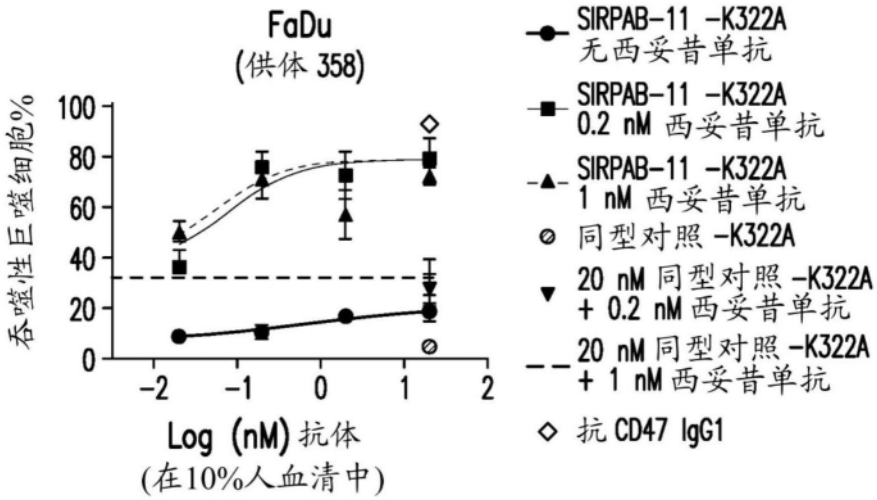

FaDu
(供体 358)
吞噬性巨噬细胞%
100
80
60
40
20
0
-2
-1
0
1
2
Log (nM) 抗体
(在10%人血清中)
SIRPAB-11 -K322A
无西妥昔单抗
SIRPAB-11 -K322A
0.2 nM 西妥昔单抗
SIRPAB-11 -K322A
1 nM 西妥昔单抗
同型对照 -K322A
20 nM 同型对照 -K322A
+ 0.2 nM 西妥昔单抗
20 nM 同型对照 -K322A
+ 1 nM 西妥昔单抗
抗 CD47 IgG1

图13I

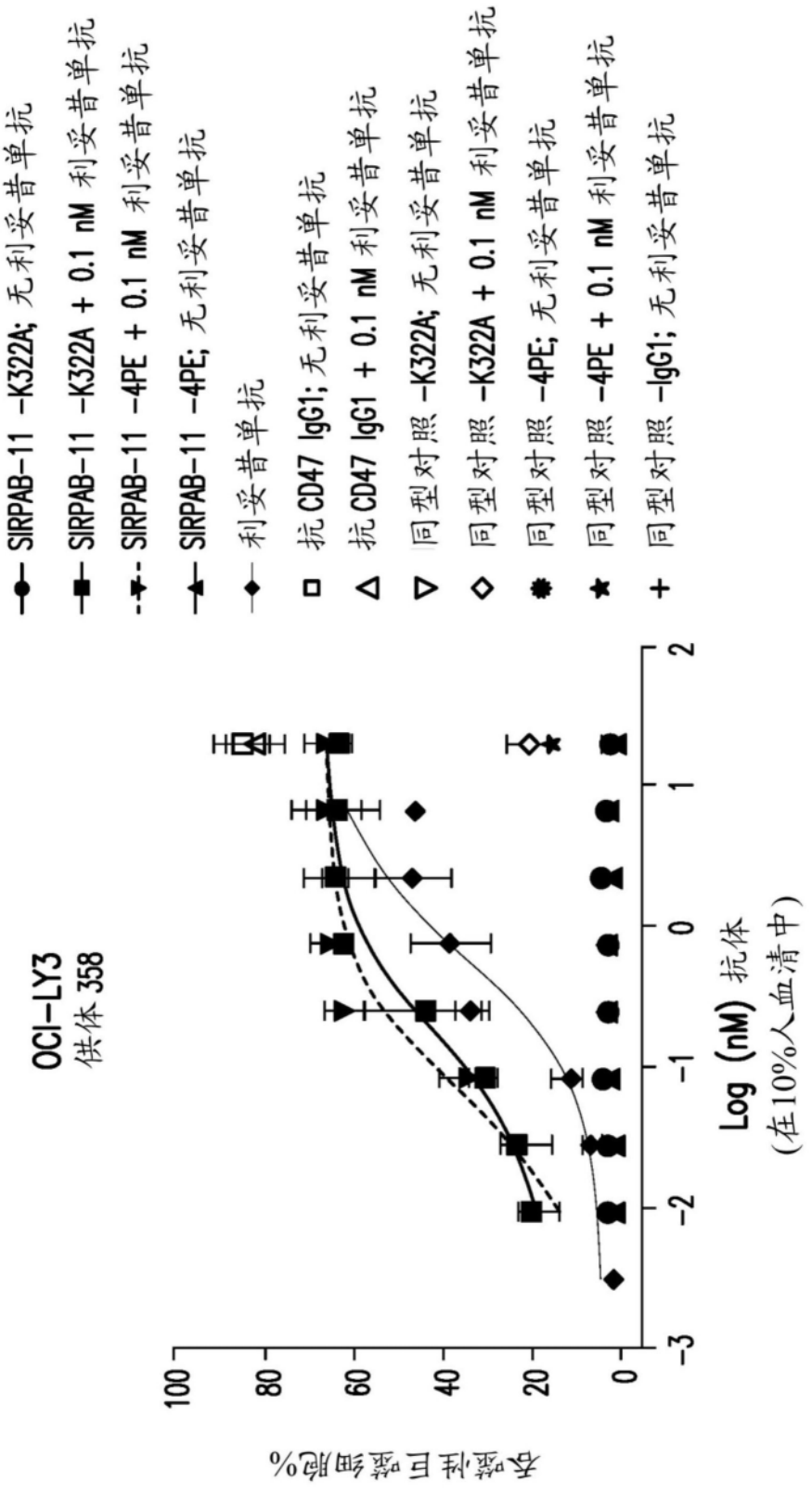

SIRPAB-11 -K322A; 无利妥昔单抗
SIRPAB-11 -K322A + 0.1 nM 利妥昔单抗
SIRPAB-11 -4PE + 0.1 nM 利妥昔单抗
SIRPAB-11 -4PE; 无利妥昔单抗
利妥昔单抗
抗 CD47 IgG1; 无利妥昔单抗
抗 CD47 IgG1 + 0.1 nM 利妥昔单抗
同型对照 -K322A; 无利妥昔单抗
同型对照 -K322A + 0.1 nM 利妥昔单抗
同型对照 -4PE; 无利妥昔单抗
同型对照 -4PE + 0.1 nM 利妥昔单抗
同型对照 -IgG1; 无利妥昔单抗
OCI-LY3
供体 358
吞噬百分比%
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log (nM) 抗体
(在10%人血清中)

图14

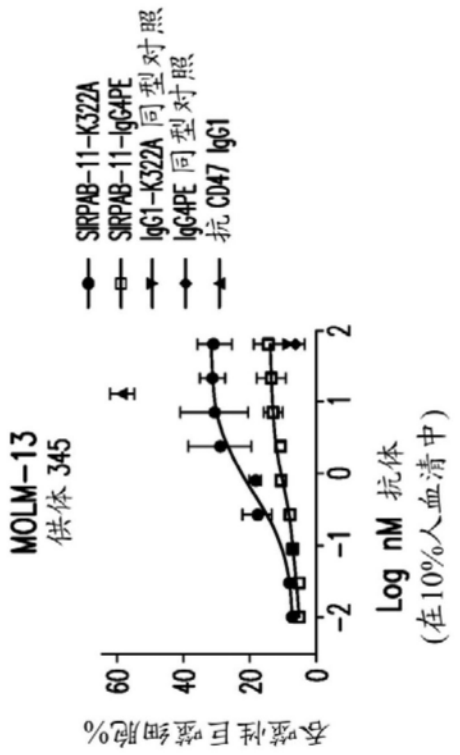

MOLM-13
供体 345
SIRPAB-11-K322A
SIRPAB-11-IgG4PE
IgG1-K322A 同型对照
IgG4PE 同型对照
抗 CD47 IgG1
60
40
20
0
-2
-1
0
1
2
Log nM 抗体
(在10%人血清中)

图15A

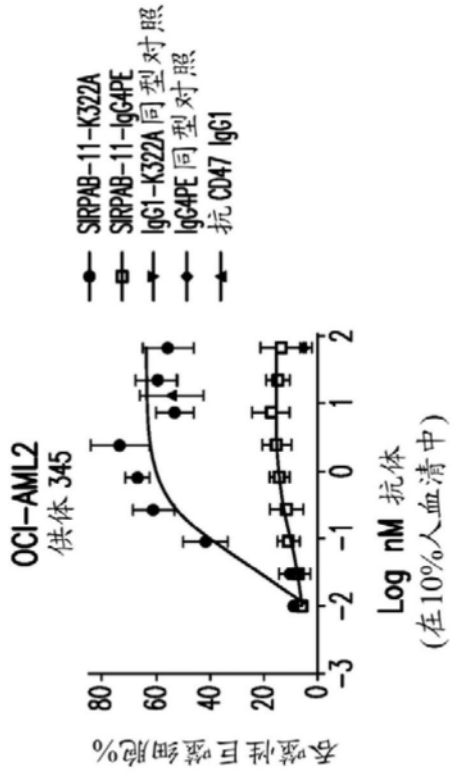

OCI-AML2
供体 345
SIRPAB-11-K322A
SIRPAB-11-IgG4PE
IgG1-K322A 同型对照
IgG4PE 同型对照
抗 CD47 IgG1
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log nM 抗体
(在10%人血清中)

图15B

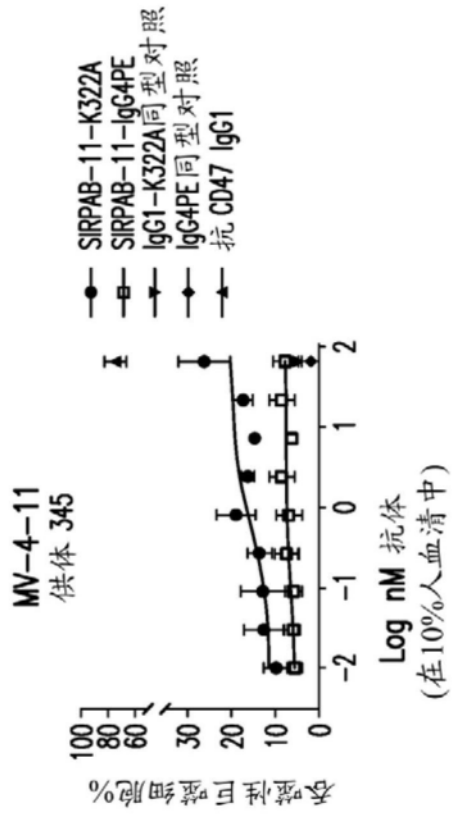

SIRPAB-11-K322A
SIRPAB-11-IgG4PE
IgG1-K322A同型对照
IgG4PE同型对照
抗 CD47 IgG1
MV-4-11
供体 345
吞噬性巨噬细胞%
Log nM 抗体
(在10%人血清中)

图15C

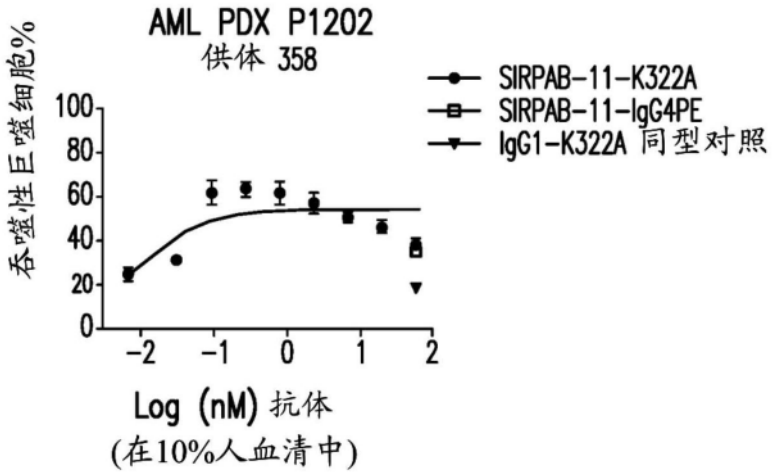

AML PDX P1202
供体 358
SIRPAB-11-K322A
SIRPAB-11-IgG4PE
IgG1-K322A 同型对照
吞噬性巨噬细胞%
Log (nM) 抗体
(在10%人血清中)

图15D

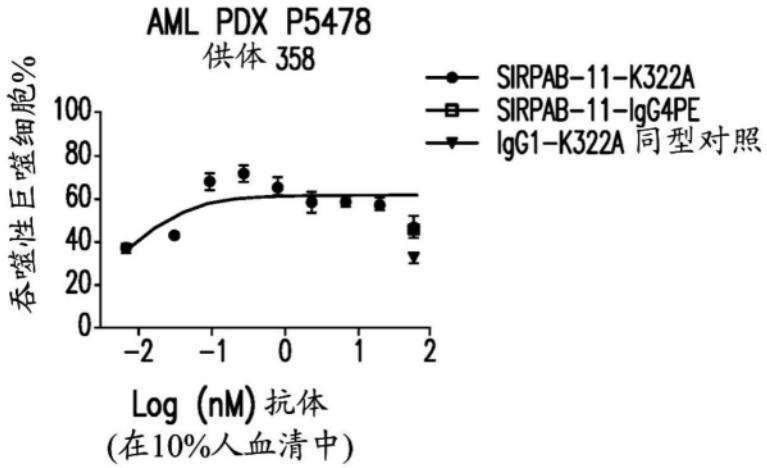

AML PDX P5478
供体 358
SIRPAB-11-K322A
SIRPAB-11-IgG4PE
IgG1-K322A 同型对照
吞噬性巨噬细胞%
100
80
60
40
20
0
-2
-1
0
1
2
Log (nM) 抗体
(在10%人血清中)

图15E

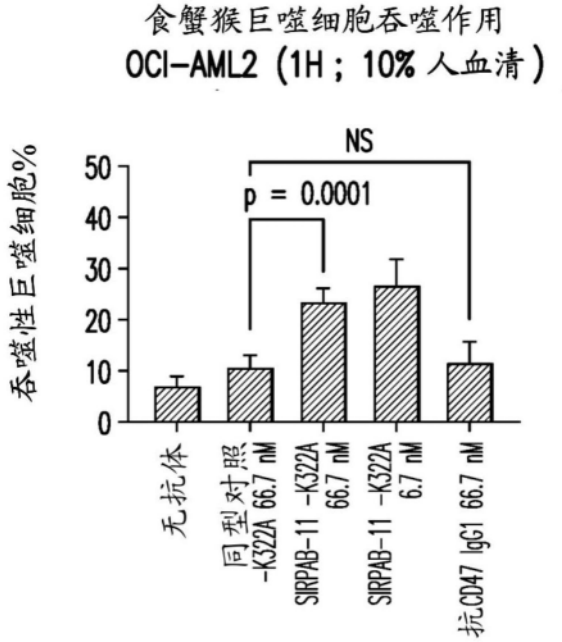

食蟹猴巨噬细胞吞噬作用
OCI-AML2 (1H; 10% 人血清)
NS
p = 0.0001
吞噬性巨噬细胞%
50
40
30
20
10
0
无抗体
同型对照 -K322A 66.7 nM
SIRPAB-11 -K322A 66.7 nM
SIRPAB-11 -K322A 6.7 nM
抗CD47 IgG1 66.7 nM

图15F

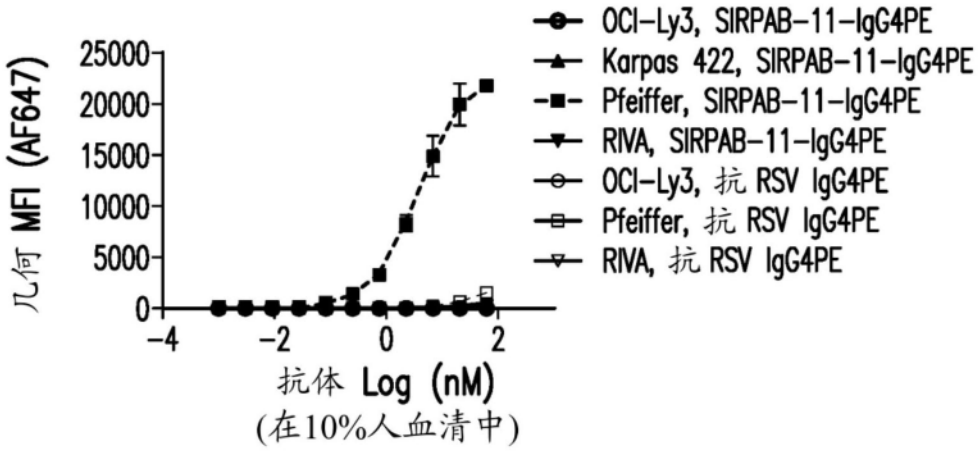


图16A

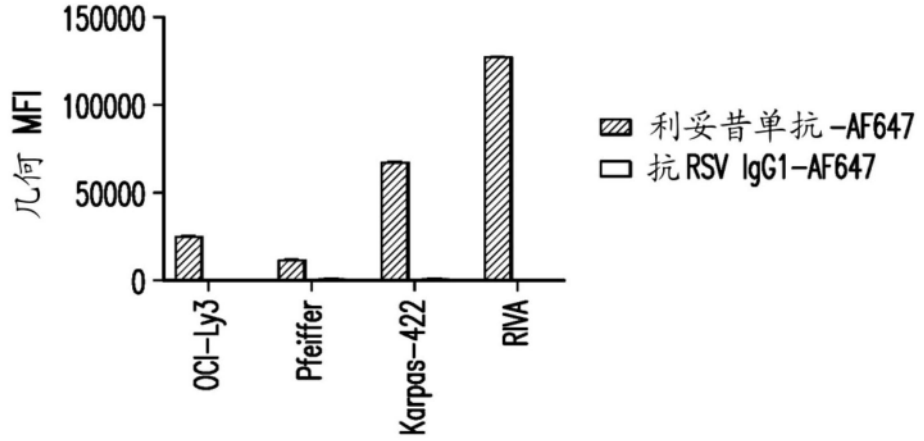


图16B

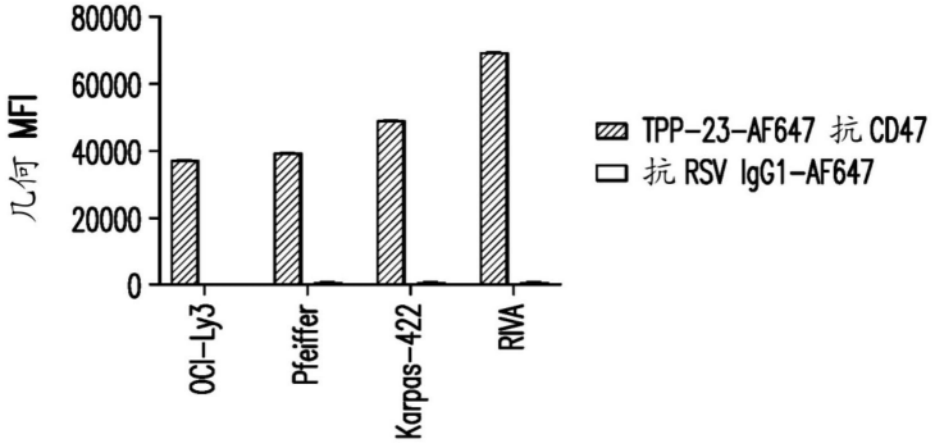


图16C

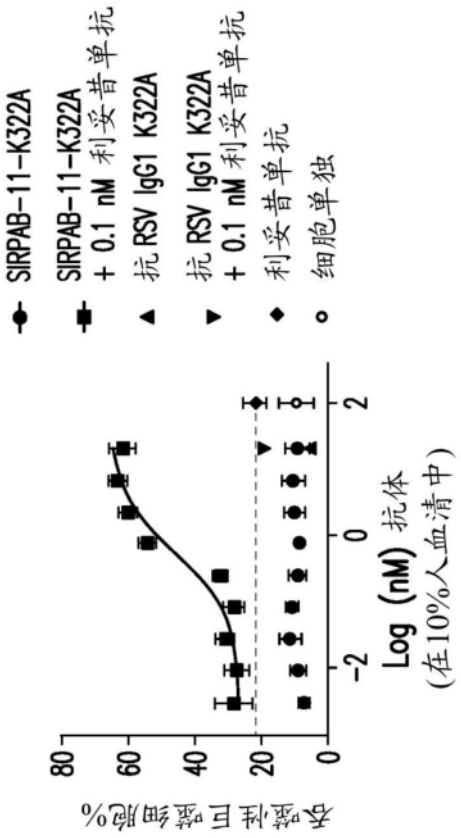

SIRPAB-11-K322A
SIRPAB-11-K322A + 0.1 nM 利妥昔单抗
抗 RSV IgG1 K322A
抗 RSV IgG1 K322A + 0.1 nM 利妥昔单抗
利妥昔单抗
细胞单独
外膜蛋白吞噬细胞%
80
60
40
20
0
-2
0
2
Log (nM) 抗体
(在10%人血清中)

图17A

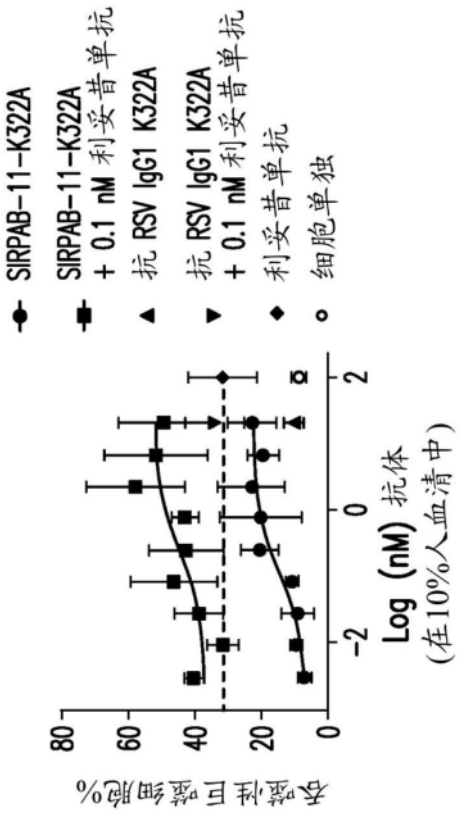

SIRPAB-11-K322A
SIRPAB-11-K322A + 0.1 nM 利妥昔单抗
抗 RSV IgG1 K322A
抗 RSV IgG1 K322A + 0.1 nM 利妥昔单抗
利妥昔单抗
细胞单独
% 吞噬巨噬细胞
0
20
40
60
80
-2
0
2
Log (nM) 抗体
(在10%人血清中)

图17B

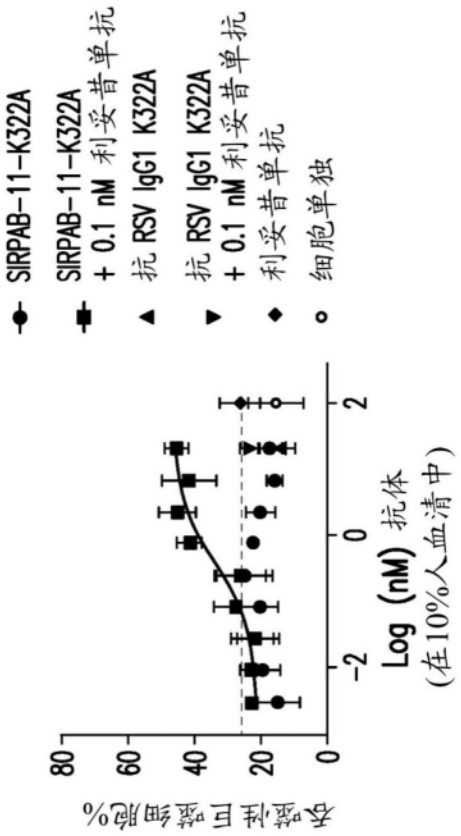

SIRPAB-11-K322A
SIRPAB-11-K322A + 0.1 nM 利妥昔单抗
抗 RSV IgG1 K322A
抗 RSV IgG1 K322A + 0.1 nM 利妥昔单抗
利妥昔单抗
细胞单独
补体依赖的细胞毒%
0
20
40
60
80
-2
0
2
Log (nM) 抗体
(在10%人血清中)

图17C

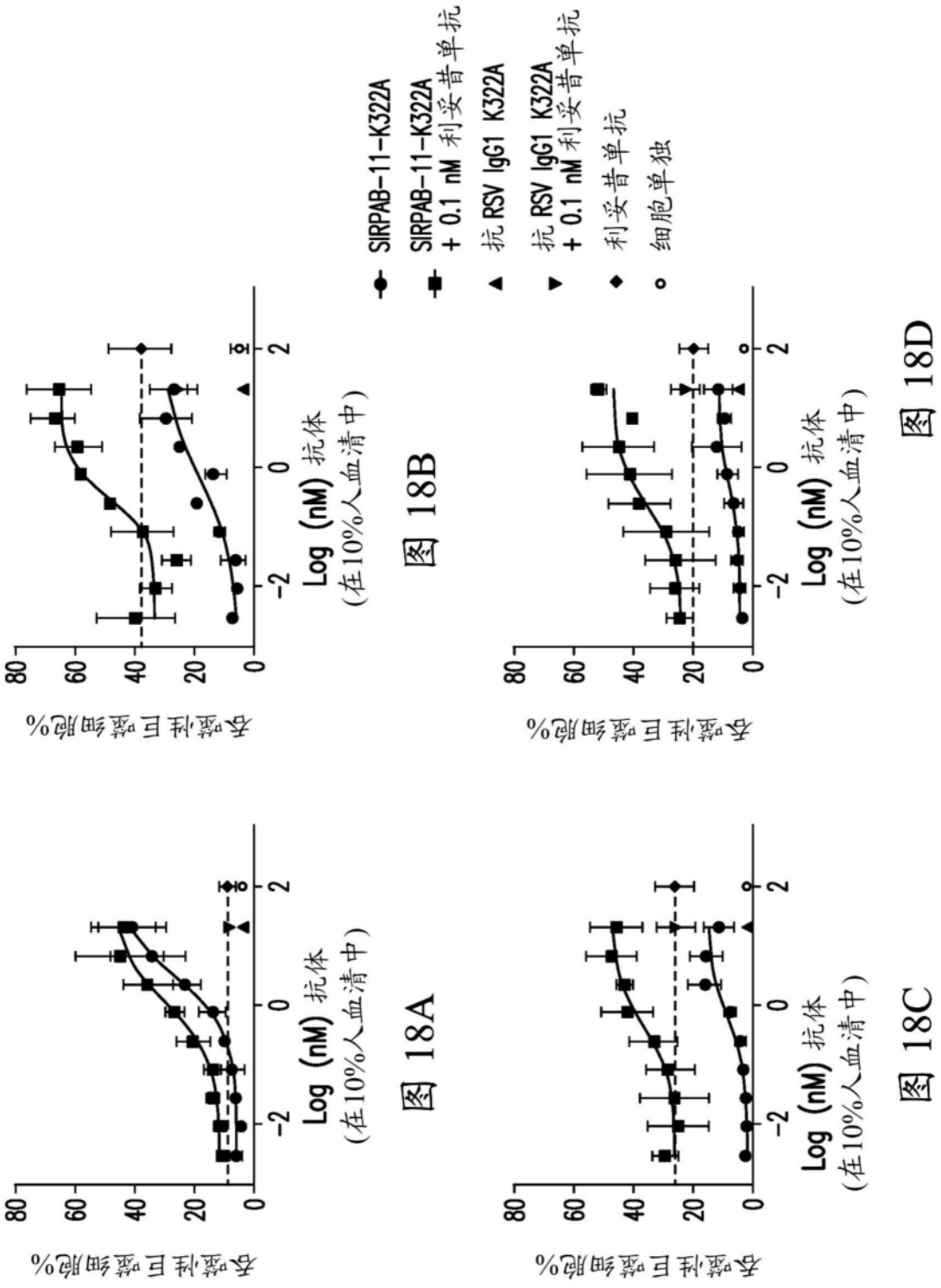


图 18A 图 18B 图 18C 图 18D

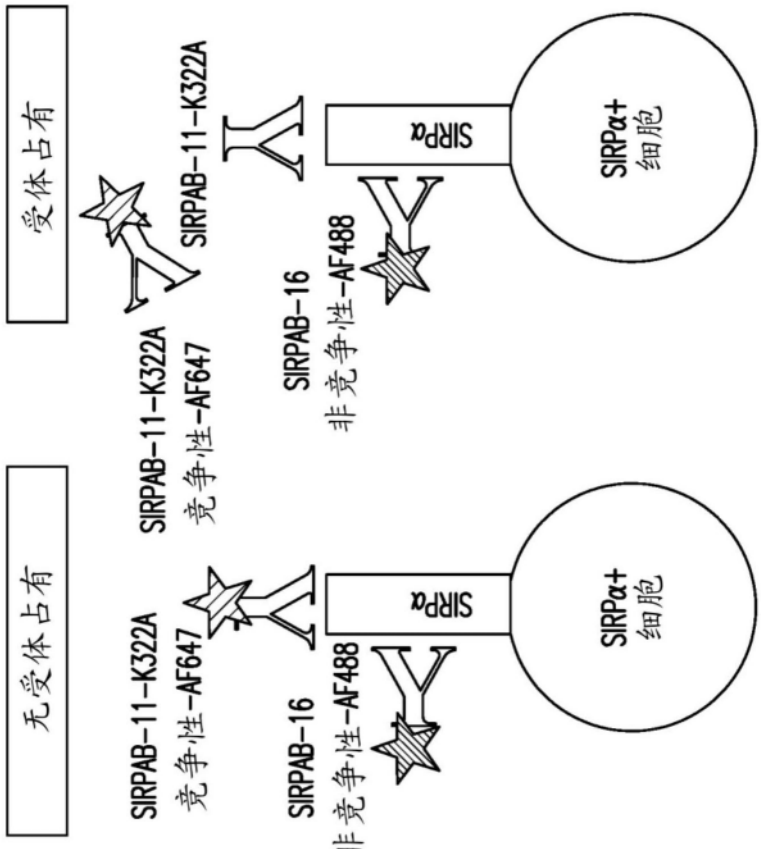

受体占有
无受体占有
SIRPAB-11-K322A
竞争性-AF647
SIRPAB-16
非竞争性-AF488
SIRPα
SIRPα+
细胞

图19A

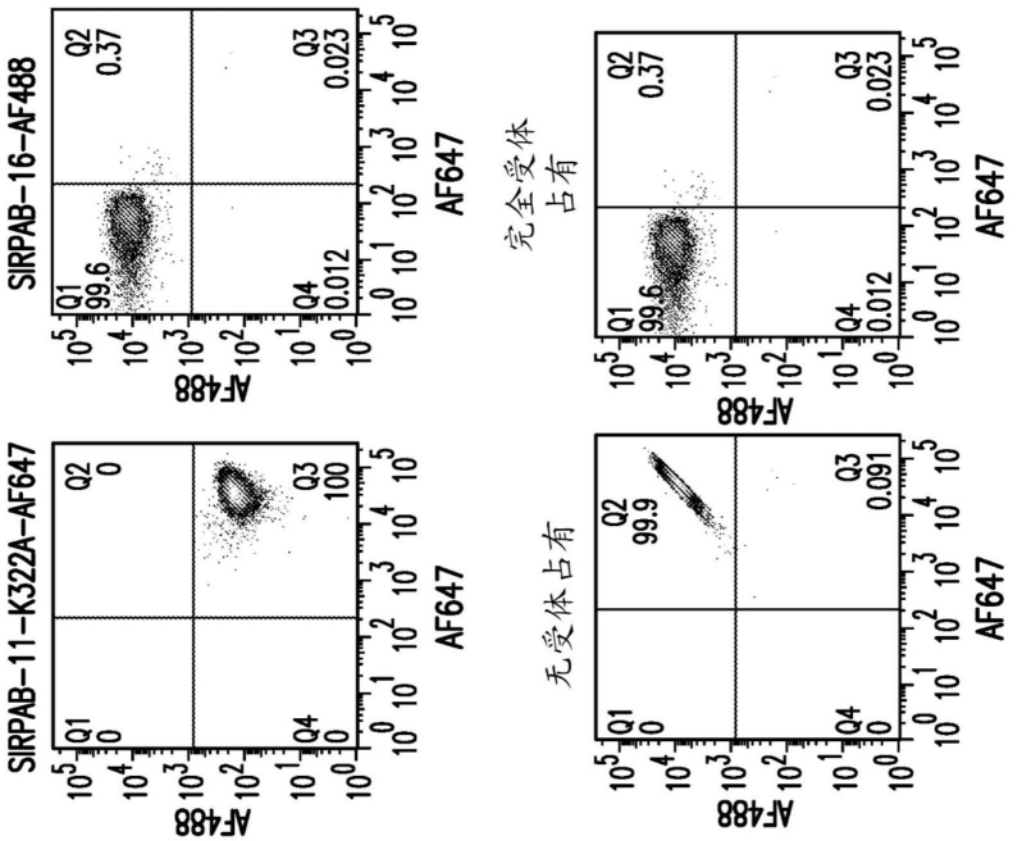

SIRPAB-16-AF488
SIRPAB-11-K322A-AF647
完全受体占有
无受体占有
AF488
AF647
Q1 99.6
Q2 0.37
Q3 0.023
Q4 0.012
Q1 0
Q2 0
Q3 100
Q4 0
Q1 0
Q2 99.9
Q3 0.091
Q4 0

图19B