



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월06일
(11) 등록번호 10-2702926
(24) 등록일자 2024년08월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61P 31/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7033365
- (22) 출원일자(국제) 2018년04월13일
심사청구일자 2021년04월12일
- (85) 번역문제출일자 2019년11월11일
- (65) 공개번호 10-2019-0140454
- (43) 공개일자 2019년12월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/NL2018/050234
- (87) 국제공개번호 WO 2018/190719
국제공개일자 2018년10월18일
- (30) 우선권주장
2018708 2017년04월13일 네덜란드(NL)
2019166 2017년07월03일 네덜란드(NL)
- (56) 선행기술조사문헌
W02015138600 A2

- (73) 특허권자
사이로파 비.브이,
네덜란드, 로테르담 3013에이케이, 유닛
에이4.004, 스테이션스플레인 45
- (72) 발명자
반 에이넨나엄 한스
네덜란드 5349 에이비 오에스에스 클루스터스트라
트 9 알엑스1101 내
반 엘사스 안드레아
네덜란드 5349 에이비 오에스에스 클루스터스트라
트 9 알엑스1101 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인아주김장리

전체 청구항 수 : 총 19 항

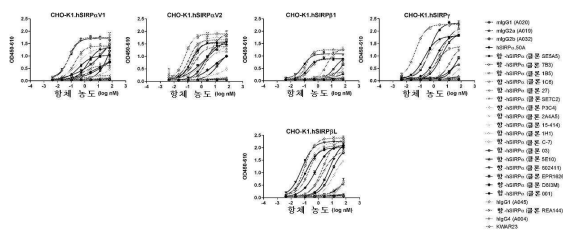
심사관 : 김윤선

(54) 발명의 명칭 항-SIRP 알파 항체

(57) 요약

본 발명은 항-SIRP α 항체뿐만 아니라 질환, 예컨대, 암 및 감염성 질환의 치료에서 이들 항체의 용도에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
G01N 33/57484 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/70 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
G01N 2333/70503 (2013.01)

홀시크 데이비드 뤼제

네덜란드 5349 에이비 오에스에스 클루스터스트라
트 9 알엑스1101 내

(72) 발명자

보에츠 에릭

네덜란드 5349 에이비 오에스에스 클루스터스트라
트 9 알엑스1101 내

빈크 폴

네덜란드 5349 에이비 오에스에스 클루스터스트라
트 9 알엑스1101 내

명세서

청구범위

청구항 1

4.83 nM 내지 0.022 nM의 EC₅₀으로 서열번호 34의 서열을 갖는 인간 SIRP αV1에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각

- a. 아미노산 서열 SYWMH(서열번호 69)를 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1,
- b. 아미노산 서열 AIYPVNDDTTYNQKFKG(서열번호: 70), AIYPVNSDDTTYNQKFKG(서열번호: 136) 또는 ALYPVNSDDTTYNQKFKG(서열번호: 137)을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2,
- c. 아미노산 서열 SFYYSLDAAWFVY(서열번호 71)를 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3,
- d. 아미노산 서열 RASQDIGSRLN(서열번호 72)을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1,
- e. 아미노산 서열 ATSSLDS(서열번호 73)를 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2, 및
- f. 아미노산 서열 LQYASSPFT(서열번호 74)를 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하거나, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각
- g. 아미노산 서열 NYIYH(서열번호 1)를 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1,
- h. 아미노산 서열 WIYPGNVNTKYNEKFKA(서열번호 2)를 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2,
- i. 아미노산 서열 PIIATDFDV(서열번호 3)를 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3,
- j. 아미노산 서열 KASQGVGTAVG(서열번호 4)를 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1,
- k. 아미노산 서열 WASTRHT(서열번호 5)를 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2, 및
- l. 아미노산 서열 QQYSTYPFT(서열번호 6)를 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 결합 단편은

서열번호 75 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,

서열번호 78 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,

서열번호 80 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,

서열번호 82 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,

서열번호 84 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,

서열번호 86 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,

서열번호 88 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열, 및

서열번호 102 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및

서열번호: 76 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,

서열번호 90 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,

서열번호 92 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,

서열번호 94 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,

서열번호 96 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,
 서열번호 98 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,
 서열번호 100 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열, 및
 서열번호 104 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하거나,
 상기 항체 또는 이의 결합 단편은
 서열번호 7 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,
 서열번호 10 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,
 서열번호 12 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,
 서열번호 14 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,
 서열번호 16 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,
 서열번호 18 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열, 및
 서열번호 30 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및
 서열번호 8 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,
 서열번호 20 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,
 서열번호 22 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,
 서열번호 24 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,
 서열번호 26 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열,
 서열번호 28 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열, 및
 서열번호 32 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음의 중쇄 가변 영역 서열 및 경쇄 가변 영역 서열의 조합 또는 각 경우에 각 서열번호와 적어도 95% 동일한 중쇄 가변 영역 서열 및 경쇄 가변 영역 서열의 조합 중 하나를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

- 서열번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,
- 서열번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,
- 서열번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,
- 서열번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,
- 서열번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 98의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,
- 서열번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 100의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,
- 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가

영역,

서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 항체는 무손상(intact) IgG인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 항체는 야생형 또는 돌연변이된 IgG2 Fc 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 항체는 돌연변이된 IgG1 Fc 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 항체는 돌연변이된 IgG4 Fc 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 8

제3항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 9

제3항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영

역 및 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 10

제3항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 11

제3항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 12

제3항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 98의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 13

제3항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 100의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 14

제1항에 있어서, 중쇄 가변 영역 CDR1은 서열번호 69의 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄 가변 영역 CDR2는 서열번호 136의 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄 가변 영역 CDR3은 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1은 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR2는 서열번호 73의 아미노산 서열을 포함하며, 경쇄 가변 영역 CDR3은 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 15

제1항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 암 또는 감염성 질환을 치료하기 위한 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, ADCC 및/또는 ADCP를 유도하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 17

제1항의 항체 또는 항원 결합 단편 중 어느 하나를 코딩하는 단리된 핵산.

청구항 18

제17항의 단리된 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 19

제18항의 발현 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

- 삭제
- 청구항 55
- 삭제
- 청구항 56
- 삭제
- 청구항 57
- 삭제
- 청구항 58
- 삭제
- 청구항 59
- 삭제
- 청구항 60
- 삭제
- 청구항 61
- 삭제
- 청구항 62
- 삭제
- 청구항 63
- 삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2017년 4월 13일자로 출원된 네덜란드 특허 출원 제2018708호, 및 2017년 7월 3일자로 출원된 네덜란드 특허 출원 제2019166호의 유익을 주장하며, 이들 기초출원의 각각은 모든 표, 도면 및 청구범위를 포함하는 그들의 전문이 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0002] **본 발명의 기술분야**

[0003] 본 발명은 항-SIRP α 항체뿐만 아니라 질환의 치료에서 이들 항체의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 신호 조절 단백질(Signal regulatory protein alpha: SIRP α)은 SIRP 패밀리로부터의 막 당단백질이다. SIRP 패밀리의 막은 소정의 통상적인 구조적 모티프를 공유한다. 이들은 이황화 결합의 3개의 쌍에 의해 연결된 3개의 Ig 유사 루프를 함유하는 막 관통성 세그먼트 및 N-말단의 세포외 도메인을 포함한다. 그러나, C-말단의 세포내 도메인은 SIRP 패밀리 구성원 간에 상이하다. SIRP α 는 2개의 면역수용체 타이로신계 저해 모티프(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif: ITIM)를 형성하는 4개의 타이로신 잔기를 함유하는 연장된 세포내 도메인을 갖는 한편, SIRP β 1은 막관통 도메인 내 라이신 잔기 다음에 DAP12에 대한 수용체로서 작용하는 ITIM을 결여하는 짧은 세포내 꼬리를 함유한다. 8개의 SIRP α 단일 뉴클레오타이드 다형성이 동정되었는데, 가장 우세한 것은 SIRP α V1 및 SIRP α V2이다(Takenaka et al., *Nat. Immunol.* 2007, 8:1313-23).

[0005] "포식(Eat-me)"신호(즉, "변경된 그 자체")는 세포자멸사 세포(그러나 건강한 세포는 아님)의 표면에 의해 특이

적으로 생성되고 세포 표면 상에 나타난 세포의 플레이어(player)이며, 식세포 수용체의 활성화 및 후속적 신호 전달 캐스케이드에 의해 식세포작용의 개시에 대한 열쇠이다. 포식 신호는 세포자멸사 세포 상에 나타나도록 세포의 수송을 필요로 한다. 포식 신호의 특정 범주는 막-고정된 단백질, 예컨대, 포스포티딜세린(PtdSer) 및 칼레티쿨린(calreticulin: CRT)에 의해 제공된다. 외재화된 PtdSer은 세포자멸사 세포의 클리어런스(탐식 작용(efferocytosis)으로서 알려진 과정)를 용이하게 하기 위해 식세포 상의 그의 수용체에 결합한다. 마찬가지로, CRT는 세포자멸사 세포 표면 상에서 상향조절되고, 식세포 상의 LDL-수용체-관련 단백질 1(LRP1)에 결합함으로써, 탐식(engulfment)을 매개한다.

[0006] SIRP α는 식세포(예를 들어, 대식세포, 과립구 및 수지상 세포) 상에서 광범위하게 발현되고, 막관통 단백질 CD47과 그의 상호작용을 통해 저해 수용체로서 작용한다. 이 상호작용은 "공격 무력화(don't eat me)" 신호로서 지칭되는 반응을 매개한다. 이 상호작용은 선천성 면역 세포, 예컨대, 숙주 세포 식세포 작용의 효과기 작용을 음성 조절한다. CD47은 종종 종양 세포 상에 존재하기 때문에, 이런 "공격 무력화" 신호는 식세포-의존적 클리어런스에 대한 종양의 내성에 기여하는 것으로 생각된다. SIRP α 및 SIRP β1의 세포의 도메인에서의 유사성에도 불구하고, SIRP 패밀리 구성원 간에 기능적 차이가 존재한다. 예를 들어, SIRP β1은 검출 가능한 수준으로 CD47에 결합하지 않으며, 따라서 "공격 무력화" 신호를 매개하지 않는다. 대신에, SIRP β1은 골수성 세포의 활성화에 연루된다.

[0007] (예를 들어, CD47 또는 SIRP α 중 하나에 결합하는 길항적 단클론성 항체에 의한) CD47-SIRP α 신호전달의 붕괴는 보고에 따르면 시험관내 교모세포종세포 및 생체내 상당한 항-종양 활성의 증가된 식세포 작용을 비롯한, 고형 종양과 조혈 종양 세포 둘 다의 향상된 식세포 작용을 초래한다.

발명의 내용

[0008] 제1 양상에서, 본 발명은 이하에 구체화되는 구조적 및 기능적 특징을 포함하는 항-SIRP α 항체 및 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0009] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 (i), (ii) 및 (iii) 중 1, 2 또는 모두 3가지를 포함하는 인간 SIRP α에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다: (i) 서열번호 1의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 1과 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (ii) 서열번호 2의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 2와 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및/또는 (iii) 서열번호 3의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 3과 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3.

[0010] 다양한 다른 실시형태에서, 본 발명은 (i), (ii) 및 (iii) 중 1, 2 또는 모두 3가지를 포함하는 인간 SIRP α에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다: (i) 서열번호 69의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 1과 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (ii) 서열번호 70의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 2와 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및/또는 (iii) 서열번호 71의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 3과 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3.

[0011] 소정의 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은,

[0012] 서열번호 75 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,

[0013] 서열번호 78 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,

[0014] 서열번호 80 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,

[0015] 서열번호 82 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,

[0016] 서열번호 84 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,

[0017] 서열번호 86 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,

[0018] 서열번호 88 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,

[0019] 서열번호 102 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,

[0020] 서열번호 7 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,

- [0021] 서열번호 10 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0022] 서열번호 12 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0023] 서열번호 14 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0024] 서열번호 16 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0025] 서열번호 18 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열, 및
- [0026] 서열번호 30 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0027] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 또한 (i), (ii) 및 (iii) 중 1, 2 또는 모두 3가지를 포함하는 인간 SIRP α 에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다: (i) 서열번호 4의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 4와 상이한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (ii) 서열번호 5의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 5와 상이한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및/또는 (iii) 서열번호 6의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 6과 상이한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3.
- [0028] 다양한 다른 실시형태에서, 본 발명은 또한 (i), (ii) 및 (iii) 중 1, 2 또는 모두 3가지를 포함하는 인간 SIRP α 에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다: (i) 서열번호 72의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 4와 상이한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (ii) 서열번호 73의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 5와 상이한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및/또는 (iii) 서열번호 74의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 6과 상이한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3.
- [0029] 소정의 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은,
- [0030] 서열번호 76 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0031] 서열번호 90 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0032] 서열번호 92 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0033] 서열번호 94 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0034] 서열번호 96 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0035] 서열번호 98 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0036] 서열번호 100 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0037] 서열번호 104 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0038] 서열번호 8 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0039] 서열번호 20 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0040] 서열번호 22 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0041] 서열번호 24 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0042] 서열번호 26 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0043] 서열번호 28 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열, 및
- [0044] 서열번호 32 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0045] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 인간 SIRP α 에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:
- [0046] (i) 서열번호 1의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 1과 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (ii) 서열번호 2의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열

번호 2와 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및/또는 (iii) 서열번호 3의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 3과 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

- [0047] 및
- [0048] (iv) 서열번호 4의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 4와 상이한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (v) 서열번호 5의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 5와 상이한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및/또는 (vi) 서열번호 6의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 6과 상이한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3.
- [0049] 다양한 다른 실시형태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 인간 SIRP α에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:
- [0050] (i) 서열번호 69의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 1과 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (ii) 서열번호 70의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 2와 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및/또는 (iii) 서열번호 71의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 3과 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;
- [0051] 및
- [0052] (iv) 서열번호 72의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 4와 상이한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (v) 서열번호 73의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 5와 상이한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및/또는 (vi) 서열번호 74의 아미노산 서열 또는 1, 2, 3개 이상의 보존적 치환만큼 서열번호 6과 상이한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3.
- [0053] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 하기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 인간 SIRP α에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:
- [0054] 중쇄 가변 영역으로서,
- [0055] 서열번호 7 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0056] 서열번호 10 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0057] 서열번호 12 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0058] 서열번호 14 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0059] 서열번호 16 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0060] 서열번호 18 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열, 및
- [0061] 서열번호 30 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역,
- [0062] 및
- [0063] 경쇄 가변 영역으로서,
- [0064] 서열번호 8 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0065] 서열번호 20 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0066] 서열번호 22 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0067] 서열번호 24 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0068] 서열번호 26 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열, 및
- [0069] 서열번호 28 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열, 및
- [0070] 서열번호 32 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열로 이루어진

군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역.

- [0071] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 하기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 인간 SIRP α에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:
- [0072] 중쇄 가변 영역으로서,
- [0073] 서열번호 75 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0074] 서열번호 78 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0075] 서열번호 80 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0076] 서열번호 82 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0077] 서열번호 84 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0078] 서열번호 86 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0079] 서열번호 88 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열, 및
- [0080] 서열번호 102 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역,
- [0081] 및
- [0082] 경쇄 가변 영역으로서,
- [0083] 서열번호 76 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0084] 서열번호 90 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0085] 서열번호 92 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0086] 서열번호 94 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0087] 서열번호 96 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0088] 서열번호 98 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0089] 서열번호 100 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열, 및
- [0090] 서열번호 104 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0091] 이와 관련하여, "서열 유사성"은 보존적 변화 정도와 조합된 동일성 정도에 기반한다. "서열 유사성"의 백분율은 동일한 또는 보존적으로 변화된 아미노산 또는 뉴클레오타이드의 백분율(즉, "서열 유사성" = 서열 동일성 + 보존적 변화)이다. 따라서, 본 발명의 목적을 위해, "보존적 변화" 및 "동일성"은 더 넓은 용어 "유사성"의 종이 되는 것으로 고려된다. 따라서, 서열 "유사성"이라는 용어가 사용될 때는 언제든지, 서열 "동일성" 및 "보존적 변화"를 포함한다. 소정의 실시형태에 따르면, 보존적 변화는 무시되며, 서열 유사성 백분율은 서열 동일성 백분율을 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 언급된 서열 동일성 백분율에 의해 허용되는 서열의 변화는 모든 또는 거의 모든 보존적 변화이며; 즉, 서열이 90% 동일할 때, 남아있는 10%는 모든 또는 거의 모든 보존적 변화이다. 이와 관련하여 용어 "거의 모든"은 허용되는 서열 변화의 적어도 75%, 더 바람직하게는 적어도 85%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 90%, 및 가장 바람직하게는 적어도 95%가 보존적 변화라는 것을 지칭한다. 항체 중쇄 및/또는 경쇄의 소정의 실시형태에서, 허용되는 서열 변화는 프레임워크 영역 내이고 CDR에서는 아니다.
- [0092] 바람직하게는 상기 항체는 서열번호 7에 따른 중쇄를 가진다. 추가로 바람직하게는 상기 항체는 서열번호 8에 따른 경쇄를 가진다. 더 바람직하게는, 중쇄는 서열번호 10, 12, 14, 16, 18 또는 30 중 어떤 것으로부터 선택된다. 더 바람직하게는, 경쇄는 서열번호 20, 22, 24, 26, 28, 또는 32 중 어떤 것으로부터 선택된다.
- [0093] 대안적으로, 상기 항체는 서열번호 75에 따른 중쇄를 가진다. 추가로 바람직하게는 상기 항체는 서열번호 76에 따른 경쇄를 가진다. 더 바람직하게는, 중쇄는 서열번호 78, 80, 82, 84, 86, 88 또는 102 중 어떤 것으로부터 선택된다. 더 바람직하게는, 경쇄는 서열번호 90, 92, 94, 96, 98, 100 또는 104 중 어떤 것으로부터 선택된다.
- [0094] 임의의 상기 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단리될 수 있으며, 상기 용어는 본 명세서에 정의

된 바와 같다.

- [0095] 임의의 상기 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 재조합 항체이며, 상기 용어는 본 명세서에 정의된 바와 같다.
- [0096] 임의의 상기 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 전장 항체이며, 상기 용어는 본 명세서에 정의된 바와 같다.
- [0097] 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편은 다양한 종으로부터 얻을 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체는 토끼, 마우스, 래트, 기니픽, 닭, 염소, 양, 당나귀, 인간, 라마 또는 낙타 서열, 또는 이러한 서열의 조합(소위 키메라 항체)인 면역글로불린 서열을 포함할 수 있다. 더 바람직하게는, 항체 또는 항체 결합 단편은 인간 또는 인간화된 항체 또는 항원 결합 단편이다.
- [0098] 용어 항체는 (i) V_L , V_H , C_L 및 C_{H1} 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 이황화 브리지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편은 $F(ab')_2$ 단편; (iii) V_H 및 C_{H1} 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어진 Fv 단편, (v) VH 도메인으로 이루어진 dAb 단편(Ward et al., (1989) Nature 341:544-546); 및 (vi) 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는, 항원에 결합하는 능력을 보유하는 항원-결합 부분, 즉, "항원 결합 부위"(예를 들어, 단편, 하위서열, 상보성 결정 영역(CDR))를 포함한다. 단일쇄 항체는 또한 용어 "항체"에서 참고로 포함된다. 바람직한 치료적 항체는 무손상 IgG 항체이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "무손상 IgG"는 인식된 면역글로불린 감마 유전자에 의해 실질적으로 암호화된 항체 부류에 속하는 폴리펩타이드를 의미한다. 인간에서, 이 부류는 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함한다. 마우스에서, 이 부류는 IgG1, IgG2a, IgG2b 및 IgG3을 포함한다. 항체의 IgG 부류에서 알려진 Ig 도메인은 V_H , $C\gamma 1$, $C\gamma 2$, $C\gamma 3$, V_L 및 C_L 이다.
- [0099] 임의의 상기 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 인간 또는 인간화된 항체이다. 일 실시형태에서, 항체는 IgG이다. 바람직한 실시형태에서, 항체는 IgG1, IgG2 또는 IgG4, 및 바람직하게는 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4이다.
- [0100] 임의의 상기 언급한 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 상기 기재한 임의의 경쇄 가변 영역 및 인간 카파 또는 람다 경쇄 불변 도메인 및 IgG1, IgG2 또는 IgG4 중쇄 불변 도메인을 포함할 수 있다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 예시적인 경쇄(카파) 및 중쇄(IgG2 및 IgG4) 불변 영역 서열은 서열번호 63, 65, 67(각각 뉴클레오타이드 서열), 64, 66 및 68(각각 폴리펩타이드 서열)에 열거된다.
- [0101] 단지 예로서, 다양한 실시형태에서, 이러한 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 서열/경쇄 가변 영역 서열의 다음의 조합 중 하나를 포함한다:
- [0102] 서열번호 10 / 서열번호 20(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L1로서 지칭됨)
- [0103] 서열번호 10 / 서열번호 22(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L2로서 지칭됨)
- [0104] 서열번호 10 / 서열번호 24(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L3로서 지칭됨)
- [0105] 서열번호 10 / 서열번호 26(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L4로서 지칭됨)
- [0106] 서열번호 10 / 서열번호 28(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L5로서 지칭됨)
- [0107] 서열번호 12 / 서열번호 20(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L1로서 지칭됨)
- [0108] 서열번호 12 / 서열번호 22(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L2로서 지칭됨)
- [0109] 서열번호 12 / 서열번호 24(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L3로서 지칭됨)
- [0110] 서열번호 12 / 서열번호 26(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L4로서 지칭됨)
- [0111] 서열번호 12 / 서열번호 28(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L5로서 지칭됨)
- [0112] 서열번호 14 / 서열번호 20(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L1로서 지칭됨)
- [0113] 서열번호 14 / 서열번호 22(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L2로서 지칭됨)
- [0114] 서열번호 14 / 서열번호 24(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L3로서 지칭됨)

- [0115] 서열번호 14 / 서열번호 26(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L4로서 지칭됨)
- [0116] 서열번호 14 / 서열번호 28(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L5로서 지칭됨)
- [0117] 서열번호 16 / 서열번호 20(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L1로서 지칭됨)
- [0118] 서열번호 16 / 서열번호 22(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L2로서 지칭됨)
- [0119] 서열번호 16 / 서열번호 24(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L3으로서 지칭됨)
- [0120] 서열번호 16 / 서열번호 26(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L4로서 지칭됨)
- [0121] 서열번호 16 / 서열번호 28(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L5로서 지칭됨)
- [0122] 서열번호 18 / 서열번호 20(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L1로서 지칭됨)
- [0123] 서열번호 18 / 서열번호 22(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L2로서 지칭됨)
- [0124] 서열번호 18 / 서열번호 24(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L3으로서 지칭됨)
- [0125] 서열번호 18 / 서열번호 26(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L4로서 지칭됨)
- [0126] 서열번호 18 / 서열번호 28(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L5로서 지칭됨)
- [0127] 서열번호 78 / 서열번호 90(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L1로서 지칭됨)
- [0128] 서열번호 78 / 서열번호 92(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L2로서 지칭됨)
- [0129] 서열번호 78 / 서열번호 94(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L3으로서 지칭됨)
- [0130] 서열번호 78 / 서열번호 96(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L4로서 지칭됨)
- [0131] 서열번호 78 / 서열번호 98(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L5로서 지칭됨)
- [0132] 서열번호 78 / 서열번호 100(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L6으로서 지칭됨)
- [0133] 서열번호 80 / 서열번호 90(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L1로서 지칭됨)
- [0134] 서열번호 80 / 서열번호 92(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L2로서 지칭됨)
- [0135] 서열번호 80 / 서열번호 94(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L3으로서 지칭됨)
- [0136] 서열번호 80 / 서열번호 96(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L4로서 지칭됨)
- [0137] 서열번호 80 / 서열번호 98(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L5로서 지칭됨)
- [0138] 서열번호 80 / 서열번호 100(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L6으로서 지칭됨)
- [0139] 서열번호 82 / 서열번호 90(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L1로서 지칭됨)
- [0140] 서열번호 82 / 서열번호 92(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L2로서 지칭됨)
- [0141] 서열번호 82 / 서열번호 94(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L3으로서 지칭됨)
- [0142] 서열번호 82 / 서열번호 96(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L4로서 지칭됨)
- [0143] 서열번호 82 / 서열번호 98(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L5로서 지칭됨)
- [0144] 서열번호 82 / 서열번호 100(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L6으로서 지칭됨)
- [0145] 서열번호 84 / 서열번호 90(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L1로서 지칭됨)
- [0146] 서열번호 84 / 서열번호 92(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L2로서 지칭됨)
- [0147] 서열번호 84 / 서열번호 94(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L3으로서 지칭됨)
- [0148] 서열번호 84 / 서열번호 96(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L4로서 지칭됨)
- [0149] 서열번호 84 / 서열번호 98(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L5로서 지칭됨)
- [0150] 서열번호 84 / 서열번호 100(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L6으로서 지칭됨)

- [0151] 서열번호 86 / 서열번호 90(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L1로서 지칭됨)
- [0152] 서열번호 86 / 서열번호 92(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L2로서 지칭됨)
- [0153] 서열번호 86 / 서열번호 94(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L3으로서 지칭됨)
- [0154] 서열번호 86 / 서열번호 96(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L4로서 지칭됨)
- [0155] 서열번호 86 / 서열번호 98(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L5로서 지칭됨)
- [0156] 서열번호 86 / 서열번호 100(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L6으로서 지칭됨)
- [0157] 서열번호 88 / 서열번호 90(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L1로서 지칭됨)
- [0158] 서열번호 88 / 서열번호 92(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L2로서 지칭됨)
- [0159] 서열번호 88 / 서열번호 94(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L3으로서 지칭됨)
- [0160] 서열번호 88 / 서열번호 96(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L4로서 지칭됨)
- [0161] 서열번호 88 / 서열번호 98(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L5로서 지칭됨)
- [0162] 서열번호 88 / 서열번호 100(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L6으로서 지칭됨)
- [0163] 또는, 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 서열.
- [0164] 일부 바람직한 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 인간화된 항체이되, 각각의 중쇄는 서열번호 10을 포함하고, 각각의 경쇄는 서열번호 20을 포함하거나, 또는 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일하고, 가장 바람직하게는 각각의 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄 불변 도메인을 포함하며; 그리고 각각의 중쇄는 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4 불변 영역을 포함한다.
- [0165] 다른 바람직한 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 인간화된 항체이되, 각각의 중쇄는 서열번호 16을 포함하고, 각각의 경쇄는 서열번호 28을 포함하거나, 또는 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일하고, 가장 바람직하게는 각각의 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄 불변 도메인을 포함하며; 그리고 각각의 중쇄는 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4 불변 영역을 포함한다.
- [0166] 또 다른 바람직한 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 인간화된 항체이되, 각각의 중쇄는 서열번호 18을 포함하고, 각각의 경쇄는 서열번호 20을 포함하거나, 또는 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일하고, 가장 바람직하게는 각각의 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄 불변 도메인을 포함하며; 그리고 각각의 중쇄는 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4 불변 영역을 포함한다.
- [0167] 일부 바람직한 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 인간화된 항체이되, 각각의 중쇄는 서열번호 80을 포함하고, 각각의 경쇄는 서열번호 90을 포함하거나, 또는 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일하고, 가장 바람직하게는 각각의 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄 불변 도메인을 포함하며; 그리고 각각의 중쇄는 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4 불변 영역을 포함한다.
- [0168] 일부 바람직한 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 인간화된 항체이되, 각각의 중쇄는 서열번호 80을 포함하고, 각각의 경쇄는 서열번호 92를 포함하거나, 또는 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일하고, 가장 바람직하게는 각각의 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄 불변 도메인을 포함하며; 그리고 각각의 중쇄는 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4 불변 영역을 포함한다.
- [0169] 일부 바람직한 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 인간화된 항체이되, 각각의 중쇄는 서열번호 80을 포함하고, 각각의 경쇄는 서열번호 96을 포함하거나, 또는 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일하고, 가장 바람직하게는 각각의 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄 불변 도메인을 포함하며; 그리고 각각의 중쇄는 인간

IgG1, IgG2 또는 IgG4 불변 영역을 포함한다.

- [0170] 일 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체는 상기 인용한 바와 같은 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 갖는 전장 항체 구조를 포함하되, 각각의 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄 불변 도메인을 포함하고; 그리고 각각의 중쇄는 인간 IgG1 불변 영역을 포함한다.
- [0171] 일 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체는 상기 인용한 바와 같은 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 갖는 전장 항체 구조를 포함하되, 각각의 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄 불변 도메인을 포함하고; 그리고 각각의 중쇄는 인간 IgG2 불변 영역을 포함한다.
- [0172] 일 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체는 상기 인용한 바와 같은 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 갖는 전장 항체 구조를 포함하되, 각각의 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄 불변 도메인을 포함하고; 그리고 각각의 중쇄는 인간 IgG4 불변 영역을 포함한다.
- [0173] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편은 다음의 기능적 특징 중 1, 2, 3, 4가지 이상 그리고 바람직하게는 각각을 가진다:
- [0174] 서열번호 34의 서열을 갖는 인간 SIRP α V1 단백질에 EC₅₀ < 1nM로 결합하고; 그리고 서열번호 62의 서열을 갖는 SIRP α V1(P74A)에 대해 적어도 100배 더 높은 EC₅₀을 나타내며; 그리고 선택적으로 또한 서열번호 38의 서열을 갖는 인간 SIRP β 1 단백질에 대해 적어도 100배 더 높은 EC₅₀을 가진다(각각의 경우에 감소된 EC₅₀은 서열번호 34의 서열을 갖는 인간 SIRP α V1 단백질에 대한 EC₅₀에 대한 것이며, 그리고 각각의 경우에 바람직하게는 본 명세서에서 이후에 기재하는 바와 같이 세포의 ELISA(CELISA)에 의해 측정할 때임);
- [0175] 인간 SIRP α V1 단백질을 발현시키는 세포에 EC₅₀ < 10nM, 바람직하게는 < 5nM, 더 바람직하게는 < 1.5nM, 훨씬 더 바람직하게는 < 1.0nM, 훨씬 더 바람직하게는 < 0.5nM, 가장 바람직하게는 약 0.3nM 이하로 결합하고;
- [0176] 인간 SIRP α V2 단백질을 발현시키는 세포에 EC₅₀ < 10nM, 바람직하게는 < 5nM, 더 바람직하게는 < 1.5nM, 훨씬 더 바람직하게는 < 1.0nM, 훨씬 더 바람직하게는 < 0.5nM, 가장 바람직하게는 약 0.3nM 이하로 결합하고;
- [0177] SIRP β 1 단백질에 50nM, 바람직하게는 67nM, 그리고 더 바람직하게는 100nM의 항체 농도에서; 또는 대안적으로는 SIRP α V1 또는 SIRP α V2에 대한 항체의 EC₅₀보다 10배 초과, 바람직하게는 50배 초과, 더 바람직하게는 100배 초과 그리고 훨씬 더 바람직하게는 200배 초과인 농도에서 뚜렷하게 결합하지 않으며;
- [0178] 인간 SIRP α 와 CD47 사이의 결합을 IC₅₀ < 10.0nM, 더 바람직하게는 < 5.0nM, 훨씬 더 바람직하게는 < 2.5nM, 가장 바람직하게는 약 1.0nM 이하로 저해하고; 그리고
- [0179] 적어도 79, 그리고 더 바람직하게는 85의 T20 "인간성" 스코어를 나타낸다.
- [0180] 바람직하게는, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 항원 결합 단편은 100nM의 항체 농도에서 또는 대안적으로 SIRP α V1 또는 SIRP α V2에 대한 항체의 EC₅₀ 보다 200배 더 큰 항체 농도에서 SIRP α V1(P74A) 및 SIRP β 1 단백질 중 하나 또는 둘 다에 뚜렷하게 결합하지 않는 반면, EC₅₀ < 10nM로 인간 SIRP α V1 단백질을 발현시키는 세포에 결합한다. 더 바람직하게는, 각각의 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄 불변 도메인을 포함하고; 그리고 각각의 중쇄는 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4 불변 영역을 포함한다.
- [0181] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 1종의 치료제에 접합될 수 있다. 일 실시형태에서, 치료제는 제2 항체 또는 이의 단편, 면역조절제, 호르몬, 세포독성제, 효소, 방사성 핵종 또는 적어도 1종의 면역조절제에 접합된 제2 항체, 효소, 방사성 표지, 호르몬, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 또는 세포독성제, 또는 이들의 조합이다.
- [0182] 본 발명은 또한 서열번호 75, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 76, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 7, 10, 12, 14, 16, 18, 30, 8, 20, 22, 24, 26, 28 및 32 중 어느 하나의 아미노산 서열 또는 임의의 상기 서열의 단편, 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 단리된 폴리펩타이드를 제공한다.
- [0183] 본 발명은 또한 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 항원 결합 단편 중 어느 하나를 암호화하는 단리된 핵산을 제공한다.

- [0184] 일 실시형태에서, 본 발명은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 암호화하는 단리된 핵산을 제공한다:
- [0185] 서열번호 75 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0186] 서열번호 78 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0187] 서열번호 80 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0188] 서열번호 82 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0189] 서열번호 84 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0190] 서열번호 86 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0191] 서열번호 88 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0192] 서열번호 102 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0193] 서열번호 10 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0194] 서열번호 12 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0195] 서열번호 14 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0196] 서열번호 16 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0197] 서열번호 18 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열, 및
- [0198] 서열번호 30 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열.
- [0199] 소정의 실시형태에서, 서열번호 10의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 9의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0200] 소정의 실시형태에서, 서열번호 12의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 11의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0201] 소정의 실시형태에서, 서열번호 14의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 13의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0202] 소정의 실시형태에서, 서열번호 16의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 15의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0203] 소정의 실시형태에서, 서열번호 18의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 17의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0204] 소정의 실시형태에서, 서열번호 30의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 29의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0205] 소정의 실시형태에서, 서열번호 78의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 77의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0206] 소정의 실시형태에서, 서열번호 80의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 79의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0207] 소정의 실시형태에서, 서열번호 82의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사

하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 81의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.

- [0208] 소정의 실시형태에서, 서열번호 84의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 83의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0209] 소정의 실시형태에서, 서열번호 86의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 85의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0210] 소정의 실시형태에서, 서열번호 88의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 87의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0211] 소정의 실시형태에서, 서열번호 102의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 101의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0212] 일 실시형태에서, 본 발명은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 암호화하는 단리된 핵산을 제공한다:
- [0213] 서열번호 76 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0214] 서열번호 90 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0215] 서열번호 92 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0216] 서열번호 94 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0217] 서열번호 96 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0218] 서열번호 98 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0219] 서열번호 100 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0220] 서열번호 104 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0221] 서열번호 8 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0222] 서열번호 20 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0223] 서열번호 22 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0224] 서열번호 24 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0225] 서열번호 26 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열,
- [0226] 서열번호 28 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열, 및
- [0227] 서열번호 32 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열.
- [0228] 소정의 실시형태에서, 서열번호 20의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 19의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0229] 소정의 실시형태에서, 서열번호 22의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 21의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0230] 소정의 실시형태에서, 서열번호 24의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 23의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0231] 소정의 실시형태에서, 서열번호 26의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사

하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 25의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.

- [0232] 소정의 실시형태에서, 서열번호 28의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 27의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0233] 소정의 실시형태에서, 서열번호 32의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 31의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0234] 소정의 실시형태에서, 서열번호 90의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 89의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0235] 소정의 실시형태에서, 서열번호 92의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 91의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0236] 소정의 실시형태에서, 서열번호 94의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 93의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0237] 소정의 실시형태에서, 서열번호 96의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 95의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0238] 소정의 실시형태에서, 서열번호 98의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 97의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0239] 소정의 실시형태에서, 서열번호 100의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 99의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0240] 소정의 실시형태에서, 서열번호 104의 아미노산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 또는 동일한 아미노산 서열은 서열번호 103의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0241] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 단리된 핵산은 선택적으로 리더 서열을 포함할 수 있다.
- [0242] 이러한 핵산은 다음의 핵산 서열 중 하나 이상을 포함할 수 있다:
- [0243] 서열번호 77의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0244] 서열번호 79의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0245] 서열번호 81의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0246] 서열번호 83의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0247] 서열번호 85의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0248] 서열번호 87의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0249] 서열번호 101의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0250] 서열번호 89의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0251] 서열번호 91의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0252] 서열번호 93의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,

- [0253] 서열번호 95의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0254] 서열번호 97의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0255] 서열번호 99의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0256] 서열번호 101의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0257] 서열번호 103의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0258] 서열번호 9의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0259] 서열번호 11의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0260] 서열번호 13의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0261] 서열번호 15의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0262] 서열번호 17의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0263] 서열번호 29의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0264] 서열번호 19의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0265] 서열번호 21의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0266] 서열번호 23의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0267] 서열번호 25의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0268] 서열번호 27의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열, 및/또는
- [0269] 서열번호 31의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열.
- [0270] 소정의 실시형태에서, 핵산은 인간 또는 인간화된 항체를 암호화할 수 있고, 중쇄와 경쇄 둘 다에 대한 핵산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 항체는 IgG이다. 바람직한 실시형태에서, 항체는 IgG1, IgG2 또는 IgG4, 및 바람직하게는 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4이다. 소정의 실시형태에서, 경쇄 서열은 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄 불변 도메인 서열을 포함하고; 그리고 각각의 중쇄 서열은 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4 불변 영역 서열을 포함한다.
- [0271] 바람직하게는, 이러한 핵산이 중쇄 및 경쇄 가변 영역 핵산 서열의 다음의 조합을 포함한다:
- [0272] 서열번호 9 / 서열번호 19(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L1로서 지칭됨)
- [0273] 서열번호 9 / 서열번호 21(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L2로서 지칭됨)
- [0274] 서열번호 9 / 서열번호 23(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L3으로서 지칭됨)
- [0275] 서열번호 9 / 서열번호 25(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L4로서 지칭됨)
- [0276] 서열번호 9 / 서열번호 27(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L5로서 지칭됨)
- [0277] 서열번호 11 / 서열번호 19(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L1로서 지칭됨)
- [0278] 서열번호 11 / 서열번호 21(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L2로서 지칭됨)
- [0279] 서열번호 11 / 서열번호 23(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L3으로서 지칭됨)
- [0280] 서열번호 11 / 서열번호 25(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L4로서 지칭됨)
- [0281] 서열번호 11 / 서열번호 27(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L5로서 지칭됨)
- [0282] 서열번호 13 / 서열번호 19(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L1로서 지칭됨)
- [0283] 서열번호 13 / 서열번호 21(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L2로서 지칭됨)
- [0284] 서열번호 13 / 서열번호 23(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L3으로서 지칭됨)
- [0285] 서열번호 13 / 서열번호 25(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L4로서 지칭됨)

- [0286] 서열번호 13 / 서열번호 27(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L5로서 지칭됨)
- [0287] 서열번호 15 / 서열번호 19(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L1로서 지칭됨)
- [0288] 서열번호 15 / 서열번호 21(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L2로서 지칭됨)
- [0289] 서열번호 15 / 서열번호 23(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L3으로서 지칭됨)
- [0290] 서열번호 15 / 서열번호 25(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L4로서 지칭됨)
- [0291] 서열번호 15 / 서열번호 27(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L5로서 지칭됨)
- [0292] 서열번호 17 / 서열번호 19(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L1로서 지칭됨)
- [0293] 서열번호 17 / 서열번호 21(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L2로서 지칭됨)
- [0294] 서열번호 17 / 서열번호 23(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L3으로서 지칭됨)
- [0295] 서열번호 17 / 서열번호 25(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L4로서 지칭됨)
- [0296] 서열번호 17 / 서열번호 27(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L5로서 지칭됨)
- [0297] 서열번호 77 / 서열번호 89(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L1로서 지칭됨)
- [0298] 서열번호 77 / 서열번호 91(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L2로서 지칭됨)
- [0299] 서열번호 77 / 서열번호 93(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L3으로서 지칭됨)
- [0300] 서열번호 77 / 서열번호 95(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L4로서 지칭됨)
- [0301] 서열번호 77 / 서열번호 97(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L5로서 지칭됨)
- [0302] 서열번호 77 / 서열번호 99(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L6으로서 지칭됨)
- [0303] 서열번호 79 / 서열번호 89(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L1로서 지칭됨)
- [0304] 서열번호 79 / 서열번호 91(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L2로서 지칭됨)
- [0305] 서열번호 79 / 서열번호 93(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L3으로서 지칭됨)
- [0306] 서열번호 79 / 서열번호 95(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L4로서 지칭됨)
- [0307] 서열번호 79 / 서열번호 97(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L5로서 지칭됨)
- [0308] 서열번호 79 / 서열번호 99(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L6으로서 지칭됨)
- [0309] 서열번호 81 / 서열번호 89(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L1로서 지칭됨)
- [0310] 서열번호 81 / 서열번호 91(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L2로서 지칭됨)
- [0311] 서열번호 81 / 서열번호 93(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L3으로서 지칭됨)
- [0312] 서열번호 81 / 서열번호 95(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L4로서 지칭됨)
- [0313] 서열번호 81 / 서열번호 97(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L5로서 지칭됨)
- [0314] 서열번호 81 / 서열번호 99(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L6으로서 지칭됨)
- [0315] 서열번호 83 / 서열번호 89(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L1로서 지칭됨)
- [0316] 서열번호 83 / 서열번호 91(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L2로서 지칭됨)
- [0317] 서열번호 83 / 서열번호 93(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L3으로서 지칭됨)
- [0318] 서열번호 83 / 서열번호 95(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L4로서 지칭됨)
- [0319] 서열번호 83 / 서열번호 97(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L5로서 지칭됨)
- [0320] 서열번호 83 / 서열번호 99(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L6으로서 지칭됨)
- [0321] 서열번호 85 / 서열번호 89(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L1로서 지칭됨)

- [0322] 서열번호 85 / 서열번호 91(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L2로서 지칭됨)
- [0323] 서열번호 85 / 서열번호 93(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L3으로서 지칭됨)
- [0324] 서열번호 85 / 서열번호 95(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L4로서 지칭됨)
- [0325] 서열번호 85 / 서열번호 97(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L5로서 지칭됨)
- [0326] 서열번호 85 / 서열번호 99(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L6으로서 지칭됨)
- [0327] 서열번호 87 / 서열번호 89(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L1로서 지칭됨)
- [0328] 서열번호 87 / 서열번호 91(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L2로서 지칭됨)
- [0329] 서열번호 87 / 서열번호 93(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L3으로서 지칭됨)
- [0330] 서열번호 87 / 서열번호 95(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L4로서 지칭됨)
- [0331] 서열번호 87 / 서열번호 97(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L5로서 지칭됨)
- [0332] 서열번호 87 / 서열번호 99(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L6으로서 지칭됨)
- [0333] 또는, 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열.
- [0334] 일부 바람직한 실시형태에서, 핵산은 서열번호 9 및 서열번호 19를 포함하거나, 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다.
- [0335] 일부 바람직한 실시형태에서, 핵산은 서열번호 15 및 서열번호 27을 포함하거나, 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다.
- [0336] 일부 바람직한 실시형태에서, 핵산은 서열번호 17 및 서열번호 19를 포함하거나, 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다.
- [0337] 일부 바람직한 실시형태에서, 핵산은 서열번호 79 및 서열번호 89를 포함하거나, 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다.
- [0338] 일부 바람직한 실시형태에서, 핵산은 서열번호 79 및 서열번호 91을 포함하거나, 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다.
- [0339] 일부 바람직한 실시형태에서, 핵산은 서열번호 79 및 서열번호 95를 포함하거나, 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다.
- [0340] 본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 핵산을 포함하는 발현 벡터를 제공한다. 발현 벡터는 숙주 세포에서 표적 핵산의 전사에 필요한 조절 요소를 포함하는 DNA 분자이다. 전형적으로, 표적 핵산은 구성적 또는 유도성 프로모터, 조직-특이적 조절 요소 및 인핸서 요소를 포함하는, 소정의 조절 요소의 제어 하에 놓인다. 이러한 표적 핵산은 조절 요소가 유전자의 발현을 제어할 때 조절 요소에 "작동 가능하게 연결되는" 것으로 언급된다.
- [0341] 이들 단리된 핵산 및 그들을 포함하는 발현 벡터는 재조합 숙주 세포에서 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 발현시키기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.
- [0342] 이러한 발현 벡터는 조절 요소에 작동 가능하게 연결된 다음의 핵산 서열 중 하나 이상을 포함할 수 있다:
- [0343] 서열번호 77의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0344] 서열번호 79의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0345] 서열번호 81의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0346] 서열번호 83의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0347] 서열번호 85의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0348] 서열번호 87의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0349] 서열번호 101의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,

- [0350] 서열번호 89의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0351] 서열번호 91의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0352] 서열번호 93의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0353] 서열번호 95의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0354] 서열번호 97의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0355] 서열번호 99의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0356] 서열번호 103의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0357] 서열번호 11의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0358] 서열번호 13의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0359] 서열번호 15의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0360] 서열번호 17의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0361] 서열번호 29의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0362] 서열번호 19의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0363] 서열번호 21의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0364] 서열번호 23의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0365] 서열번호 25의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [0366] 서열번호 27의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열, 및/또는
- [0367] 서열번호 31의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열.
- [0368] 소정의 실시형태에서, 발현 벡터는 본 발명의 항-SIRP α 항체의 중쇄 서열과 경쇄 서열을 둘 다 암호화하는 핵산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 이러한 발현 벡터는 중쇄와 경쇄 가변 영역 핵산 서열의 다음의 조합을 포함한다:
- [0369] 서열번호 9 / 서열번호 19(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L1로서 지칭됨)
- [0370] 서열번호 9 / 서열번호 21(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L2로서 지칭됨)
- [0371] 서열번호 9 / 서열번호 23(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L3으로서 지칭됨)
- [0372] 서열번호 9 / 서열번호 25(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L4로서 지칭됨)
- [0373] 서열번호 9 / 서열번호 27(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L5로서 지칭됨)
- [0374] 서열번호 11 / 서열번호 19(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L1로서 지칭됨)
- [0375] 서열번호 11 / 서열번호 21(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L2로서 지칭됨)
- [0376] 서열번호 11 / 서열번호 23(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L3으로서 지칭됨)
- [0377] 서열번호 11 / 서열번호 25(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L4로서 지칭됨)
- [0378] 서열번호 11 / 서열번호 27(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L5로서 지칭됨)
- [0379] 서열번호 13 / 서열번호 19(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L1로서 지칭됨)
- [0380] 서열번호 13 / 서열번호 21(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L2로서 지칭됨)
- [0381] 서열번호 13 / 서열번호 23(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L3으로서 지칭됨)
- [0382] 서열번호 13 / 서열번호 25(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L4로서 지칭됨)
- [0383] 서열번호 13 / 서열번호 27(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L5로서 지칭됨)

- [0384] 서열번호 15 / 서열번호 19(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L1로서 지칭됨)
- [0385] 서열번호 15 / 서열번호 21(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L2로서 지칭됨)
- [0386] 서열번호 15 / 서열번호 23(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L3으로서 지칭됨)
- [0387] 서열번호 15 / 서열번호 25(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L4로서 지칭됨)
- [0388] 서열번호 15 / 서열번호 27(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L5로서 지칭됨)
- [0389] 서열번호 17 / 서열번호 19(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L1로서 지칭됨)
- [0390] 서열번호 17 / 서열번호 21(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L2로서 지칭됨)
- [0391] 서열번호 17 / 서열번호 23(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L3으로서 지칭됨)
- [0392] 서열번호 17 / 서열번호 25(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L4로서 지칭됨)
- [0393] 서열번호 17 / 서열번호 27(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L5로서 지칭됨)
- [0394] 서열번호 77 / 서열번호 89(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L1로서 지칭됨)
- [0395] 서열번호 77 / 서열번호 91(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L2로서 지칭됨)
- [0396] 서열번호 77 / 서열번호 93(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L3으로서 지칭됨)
- [0397] 서열번호 77 / 서열번호 95(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L4로서 지칭됨)
- [0398] 서열번호 77 / 서열번호 97(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L5로서 지칭됨)
- [0399] 서열번호 77 / 서열번호 99(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L6으로서 지칭됨)
- [0400] 서열번호 79 / 서열번호 89(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L1로서 지칭됨)
- [0401] 서열번호 79 / 서열번호 91(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L2로서 지칭됨)
- [0402] 서열번호 79 / 서열번호 93(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L3으로서 지칭됨)
- [0403] 서열번호 79 / 서열번호 95(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L4로서 지칭됨)
- [0404] 서열번호 79 / 서열번호 97(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L5로서 지칭됨)
- [0405] 서열번호 79 / 서열번호 99(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L6으로서 지칭됨)
- [0406] 서열번호 81 / 서열번호 89(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L1로서 지칭됨)
- [0407] 서열번호 81 / 서열번호 91(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L2로서 지칭됨)
- [0408] 서열번호 81 / 서열번호 93(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L3으로서 지칭됨)
- [0409] 서열번호 81 / 서열번호 95(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L4로서 지칭됨)
- [0410] 서열번호 81 / 서열번호 97(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L5로서 지칭됨)
- [0411] 서열번호 81 / 서열번호 99(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L6으로서 지칭됨)
- [0412] 서열번호 83 / 서열번호 89(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L1로서 지칭됨)
- [0413] 서열번호 83 / 서열번호 91(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L2로서 지칭됨)
- [0414] 서열번호 83 / 서열번호 93(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L3으로서 지칭됨)
- [0415] 서열번호 83 / 서열번호 95(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L4로서 지칭됨)
- [0416] 서열번호 83 / 서열번호 97(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L5로서 지칭됨)
- [0417] 서열번호 83 / 서열번호 99(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L6으로서 지칭됨)
- [0418] 서열번호 85 / 서열번호 89(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L1로서 지칭됨)
- [0419] 서열번호 85 / 서열번호 91(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L2로서 지칭됨)

- [0420] 서열번호 85 / 서열번호 93(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L3으로서 지칭됨)
- [0421] 서열번호 85 / 서열번호 95(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L4로서 지칭됨)
- [0422] 서열번호 85 / 서열번호 97(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L5로서 지칭됨)
- [0423] 서열번호 85 / 서열번호 99(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L6으로서 지칭됨)
- [0424] 서열번호 87 / 서열번호 89(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L1로서 지칭됨)
- [0425] 서열번호 87 / 서열번호 91(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L2로서 지칭됨)
- [0426] 서열번호 87 / 서열번호 93(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L3으로서 지칭됨)
- [0427] 서열번호 87 / 서열번호 95(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L4로서 지칭됨)
- [0428] 서열번호 87 / 서열번호 97(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L5로서 지칭됨)
- [0429] 서열번호 87 / 서열번호 99(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L6으로서 지칭됨)
- [0430] 또는, 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열.
- [0431] 임의의 상기 실시형태에서, 발현 벡터는 발현을 위해 인간 또는 인간화된 항체를 암호화하고, 그리고 중쇄와 경쇄 둘 다에 대해 핵산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 항체는 IgG이다. 바람직한 실시형태에서, 항체는 IgG1, IgG2 또는 IgG4, 및 바람직하게는 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4이다. 소정의 실시형태에서, 경쇄 서열은 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄 불변 도메인 서열을 포함하고; 그리고 각각의 중쇄 서열은 인간 IgG4 불변 영역 서열을 포함한다.
- [0432] 일부 바람직한 실시형태에서, 발현 벡터는 발현을 위해 인간 또는 인간화된 항체를 암호화하되, 중쇄 핵산 서열은 서열번호 9를 포함하고, 경쇄 핵산 서열은 서열번호 19를 포함하거나, 또는 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하고, 그리고 가장 바람직하게는 IgG1, IgG2 또는 IgG4 아이소타입이다.
- [0433] 일부 바람직한 실시형태에서, 발현 벡터는 발현을 위해 인간 또는 인간화된 항체를 암호화하되, 중쇄 핵산 서열은 서열번호 15를 포함하고, 경쇄 핵산 서열은 서열번호 27을 포함하거나, 또는 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하고, 그리고 가장 바람직하게는 IgG1, IgG2 또는 IgG4 아이소타입이다.
- [0434] 일부 바람직한 실시형태에서, 발현 벡터는 발현을 위해 인간 또는 인간화된 항체를 암호화하되, 중쇄 핵산 서열은 서열번호 17을 포함하고 경쇄 핵산 서열은 서열번호 19를 포함하거나, 또는 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하거나, 또는 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하고, 그리고 가장 바람직하게는 IgG1, IgG2 또는 IgG4 아이소타입이다.
- [0435] 일부 바람직한 실시형태에서, 발현 벡터는 발현을 위해 인간 또는 인간화된 항체를 암호화하되, 중쇄 핵산 서열은 서열번호 79를 포함하고, 경쇄 핵산 서열은 서열번호 89를 포함하거나, 또는 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하고, 그리고 가장 바람직하게는 IgG1, IgG2 또는 IgG4 아이소타입이다.
- [0436] 일부 바람직한 실시형태에서, 발현 벡터는 발현을 위해 인간 또는 인간화된 항체를 암호화하되, 중쇄 핵산 서열은 서열번호 79를 포함하고, 경쇄 핵산 서열은 서열번호 91을 포함하거나, 또는 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하고, 그리고 가장 바람직하게는 IgG1, IgG2 또는 IgG4 아이소타입이다.
- [0437] 일부 바람직한 실시형태에서, 발현 벡터는 발현을 위해 인간 또는 인간화된 항체를 암호화하되, 중쇄 핵산 서열은 서열번호 79를 포함하고, 경쇄 핵산 서열은 서열번호 95를 포함하거나, 또는 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하고, 그리고 가장 바람직하게는 IgG1, IgG2 또는 IgG4 아이소타입이다.
- [0438] 일 실시형태에서, 숙주 세포는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포이다. 일 실시형태에서, 숙주 세포는 포유류 세포(예를 들어, 인간 세포, 예컨대, HEK293 세포, 햄스터 세포, 예컨대, CHO 세포 등), 박테리아 세포(예를 들어, 이콜라이 세포) 효모 세포(예를 들어, 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*) 세포 등), 식물 세포(예를 들어, 니코

티아나 벤타미아나(*Nicotiana benthamiana*) 세포) 등이다. 포유류 세포가 가장 바람직한 글리코실화 패턴 때문에 바람직하다.

[0439] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0440] 일 실시형태에서, 조성물은 1종 이상의 추가적인 치료제를 포함한다. 일 실시형태에서, 추가적인 치료제는 항-CD27 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-LAG3 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-APRIL 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-VISTA 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-BTLA 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-TIM3 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-CTLA4 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-HVEM 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-CD137 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-OX40 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-CD28 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-PD1 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-PDL1 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-PDL2 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-GITR 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ICOS 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ILT2 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ILT3 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ILT4 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 및 항-ILT5 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-4-1BB 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항- NKG2A 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-NKG2C 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-NKG2E 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-TSLP 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-IL-10 항체 또는 이의 항원 결합 단편; IL-10 또는 폐길화된(PEGylated) IL-10; TNF 수용체 단백질의 작용제(예를 들어, 작용성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 가용성 용합); 면역글로불린-유사 단백질; 사이토카인 수용체; 인테그린; 신호전달 림프구 활성화 분자(SLAM 단백질); 활성화 NK 세포 수용체; To11 유사 수용체; OX40; CD2; CD7; CD27; CD28; CD30; CD40; ICAM-1; LFA-1(CD11a/CD18); 4-1BB(CD137); B7-H3; ICOS(CD278); GITR; BAFRR; LIGHT; HVEM(LIGHTR); KIRDS2; SLAMF7; NKp80(KLRF1); NKp44; NKp30; NKp46; CD19; CD4; CD8알파; CD8베타; IL2R 베타; IL2R 감마; IL7R 알파; ITGA4; VLA1; CD49a; ITGA4; IA4; CD49D; ITGA6; VLA-6; CD49f; ITGAD; CD11d; ITGAE; CD103; ITGAL; ITGAM; CD11b; ITGAX; CD11c; ITGB1; CD29; ITGB2; CD18; ITGB7; NKG2D; NKG2C; TNFR2; TRANCE/RANKL; DNAM1(CD226); SLAMF4(CD244; 2B4); CD84; CD96(택타일(Tactile)); CEACAM1; CRTAM; Ly9(CD229); CD160(BY55); PSGL1; CD100(SEMA4D); CD69; SLAMF6(NTB-A; Ly108); SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3); SLAM7; BLAME(SLAMF8); SELPLG(CD162); LTBR; LAT; GADS; PAG/Cbp; CD19a; CD83에 특이적으로 결합하는 리간드; CD47, PD-1, PD-L1의 저해제; PD-L2; CTLA4; TIM3; LAG3; CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5); VISTA; BTLA; TIGIT; LAIR1; IDO; TDO; CD160; TGFR 베타; 및 환식 다이뉴클레오타이드 또는 다른 STING 경로 작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0441] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 ADCC를 유도하는 제2 항체를 포함하는 조합물을 포함하되, 본 발명의 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 항체에 의해 세포의 항체-매개 파괴를 향상시킨다. 항체-의존적 세포-매개 세포독성(ADCC)은 세포-매개 면역 방어 메커니즘이며, 이에 의해 면역계의 효과기 세포는 표적 세포를 활발하게 용해시키는데, 이의 막-표면 항원은 특정 항체에 의해 결합되었다. ADCC는 종종 자연살해(natural killer: NK) 세포에 의해 매개되는 것으로 생각되지만, 수지상 세포, 대식세포, 단핵구 및 과립구가 또한 ADCC를 매개할 수 있다.

[0442] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 ADCP를 유도하는 제2 항체를 포함하는 조합물을 포함하되, 본 발명의 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 항체에 의해 세포의 항체-매개 식세포 작용을 향상시킨다. 항체-의존적 세포 매개 식세포 작용(Antibody-dependent cell-mediated phagocytosis: ADCP)은 세포-매개 면역 방어 메커니즘이며, 이에 의해 표적 세포는 과립구, 단핵구, 수지상 세포 또는 대식세포-매개 식세포 작용을 통해 사멸된다.

[0443] 자연살해(NK) 세포는 단클론성 항체(mAb)에 의해 표적화하는 종양-항원을 수반하는 암 면역요법에서 주된 역할을 한다. 표적화 세포와 관련하여, NK 세포는 그들의 세포 표면 상에서 발현된 특정 Fc 수용체를 통해 "특이적으로 활성화"될 수 있다. NK 세포는 Fc γ RIIIA 및/또는 Fc γ RIIC를 발현시킬 수 있는데, 이는 면역글로불린의 Fc 부분에 결합하여, NK 세포 내에서 활성화 신호를 전달할 수 있다. 일단 표적 세포에 결합된 항체에 의해 Fc 수용체를 통해 활성화되면, NK 세포는 프라이밍 없이 표적 세포를 용해시킬 수 있고, 적응 면역 세포를 보충하기 위해 인터페론 감마와 같은 사이토카인을 분비한다. 마찬가지로, 종양-관련 대식세포(tumor-associated macrophage: TAM)는 항체의 Fc 단편에 결합하는 표면 수용체를 발현시키며, Ab-의존적 세포의 세포독성/식세포 작용(ADCC/ADCP)에서 그들이 맞물리게 할 수 있다. SIRP α /CD47 신호전달은 ADCC/ADCP를 감소시키는 "공격 무력화" 반응을 유도하기 때문에, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 항원 결합 단편에 의한 이 신호전달의 차단은 치

료 항체가 향하는 항원 결정소를 보유하는 종양 세포의 ADCC를 향상시킬 수 있다.

[0444] 작용 방식으로서 이런 ADCC/ADCP는 다양한 암 및 감염성 질환의 치료에서 이용될 수 있다. 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편과 조합될 수 있는 ADCC/ADCP-유도 항체 및 항체 접합체의 예시적 목록은 리톡시맵, 유블리톡시맵, 마르게톡시맵, IMGN-529, SCT400, 벨투주맵, 오비누투주맵, ADCT-502, Hu14.18K322A, Hu3F8, 디니톡시맵, 트라스투주맵, 세톡시맵, 리톡시맵-RLI, c.60C3-RLI, Hu14.18-IL2, KM2812, AFM13 및 (CD20)₂xCD16, 에를로티닙 (타세바(Tarceva)), 다라투무맵, 알렘투주맵, 퍼투주맵, 브렌톡시맵, 엘로투주맵, 이브리투모맵, 이파보투주맵, 파렐투주맵, 오틀레르투주맵, 카로톡시맵, 에프라투주맵, 이네빌리주맵, 롬레투주맵, 4G7SDIE, AFM21, AFM22, LY-3022855, SNDX-6352, AFM-13, BI-836826, BMS-986012, BVX-20, 모가몰리주맵, ChiLob-7/4, 류코톡시맵, 이사톡시맵, DS-8895, FPA144, GM102, GSK-2857916, IGN523, IT1208, ADC-1013, CAN-04, XOMA-213, PankoMab-GEX, chKM-4927, IGN003, IGN004, IGN005, MDX-1097, MOR202, MOR-208, 오포르투주맵, 엔시톡시맵, 베도틴(애드세트리스(Adcetris)), 이브리투모맵 티우세탄, ABBV-838, HuMax-AXL-ADC 및 아도-트라스투주맵 엠탄신(캐싸일라)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이러한 ADCC/ADCP-유도 항체에 대한 표적 항원의 예시적 목록은 AMHR2, AXL, BCMA, CA IX, CD4, CD16, CD19, CD20, CD22, CD30, CD37, CD38, CD40, CD52, CD98, CSF1R, GD2, CCR4, CS1, EpCam, EGFR, EGFRvIII, 엔도글린, EPHA2, EphA3, FGFR2b, 엽산 수용체 알파, 푸코실-GM1, HER2, HER3, IL1RAP, 카파 골수종 항원, MS4A1, 프롤락틴 수용체, TA-MUC1 및 PSMA를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0445] 소정의 실시형태에서, 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 ADCP를 유도한다. 단지 예로서, 이러한 항체는 리톡시맵, 유블리톡시맵, 마르게톡시맵, IMGN-529, SCT400, 벨투주맵, 오비누투주맵, 트라스투주맵, 세톡시맵, 알렘투주맵, 이브리투모맵, 파렐투주맵, 이네빌리주맵, 롬레투주맵, 4G7SDIE, BMS-986012, BVX-20, 모가몰리주맵, ChiLob-7/4, GM102, GSK-2857916, PankoMab-GEX, chKM-4927, MDX-1097, MOR202 및 MOR-208로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0446] 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편이 ADCC/ADCP-유도 항체 및 항체 접합체와 조합되는 실시형태에서, 이러한 조합은 또한 추가적인 치료제 또는 치료적 절차와 함께 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 추가적인 치료제는 항-LAG3 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-APRIL 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-VISTA 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-BTLA 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-TIM3 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-CTLA4 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-HVEM 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-CD137 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-OX40 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-CD28 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-PD1 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-PDL1 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-PDL2 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-GITR 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ICOS 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ILT2 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ILT3 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ILT4 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ILT5 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 및 항-4-1BB 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항- NKG2A 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-NKG2C 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-NKG2E 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-TSLP 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-IL-10 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 및 IL-10 또는 폐길화된 IL-10으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0447] 본 발명은 또한 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 항원 결합 단편 중 어느 하나를 포함하는 용기 또는 주사 장치를 제공한다.

[0448] 본 발명은 또한 폴리뉴클레오타이드의 발현에 바람직한 조건 하에 본 발명의 항체(또는 이의 항원 결합 단편)의 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 숙주 세포를 배양시키는 단계; 및 선택적으로, 숙주 세포 및/또는 배양 배지로부터 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 회수하는 단계를 포함하는, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 생산하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 중쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 경쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 단일 벡터에 있다. 다른 실시형태에서, 중쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 경쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 상이한 벡터에 있다.

[0449] 본 발명은 또한 대상체에게 선택적으로 추가적인 치료제 또는 치료적 절차와 함께 유효량의 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0450] 일 실시형태에서, 치료될 대상체는 인간 대상체이다. 일 실시형태에서, 추가적인 치료제는 항-LAG3 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-APRIL 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-VISTA 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-BTLA 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-TIM3 항체 또는 이의 항원

결합 단편; 항-CTLA4 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-HVEM 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-CD137 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-OX40 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-CD28 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-PD1 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-PDL1 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-PDL2 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-GITR 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ICOS 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ILT2 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ILT3 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ILT4 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ILT5 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 및 항-4-1BB 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항- NKG2A 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-NKG2C 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-NKG2E 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-TSLP 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-IL-10 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 및 IL-10 또는 폐길화된 IL-10으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0451] 본 발명은 또한 대상체에게 선택적으로 추가적인 치료제 또는 치료적 절차와 함께 유효량의 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 치료가 필요한 대상체에서 감염 또는 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 치료될 대상체는 인간 대상체이다.

[0452] 일 실시형태에서, 추가적인 치료제는 항-LAG3 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-APRIL 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-VISTA 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-BTLA 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-TIM3 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-CTLA4 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-HVEM 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-CD137 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-OX40 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-CD28 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-PD1 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-PDL1 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-PDL2 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-GITR 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ICOS 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ILT2 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ILT3 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ILT4 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-ILT5 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 및 항-4-1BB 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항- NKG2A 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-NKG2C 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-NKG2E 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-TSLP 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 항-IL-10 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 및 IL-10 또는 폐길화된 IL-10으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0453] 본 발명은 또한 샘플을 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계 및 항체 또는 단편과 펩타이드 사이의 복합체 존재를 검출하는 단계를 포함하는 샘플 내 SIRP α 펩타이드 또는 이의 단편의 존재를 검출하기 위한 방법을 제공하되; 상기 복합체의 검출은 SIRP α 펩타이드의 존재를 나타낸다.

도면의 간단한 설명

- [0454] 도 1은 상업적으로 입수 가능한 항-hSIRP α 항체의 hSIRP β 1과의 교차 반응성 및 hSIRP α V1 및 hSIRP α V2에 대한 대립유전자-특이적 결합을 도시한 도면.
- 도 2는 KWAR23 항체의 hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP β 1 및 hSIRP γ 와의 반응성을 도시한 도면.
- 도 3은 다양한 hSIRP α 대립유전자에 대한 항체 클론 hSIRP α .50A의 반응성을 도시한 도면.
- 도 4는 세포 표면 발현된 hSIRP α 에 대한 재조합 hCD47/Fc-단백질 결합을 차단하는 hSIRP α .50A 항체의 능력을 도시한 도면.
- 도 5A 및 도 5B는 1차 인간 CD14+ 농축 단핵구에 대한 hSIRP α .50A 항체의 결합을 도시한 도면.
- 도 5C 및 도 5D는 1차 인간 CD14+ 농축 단핵구에 대한 hCD47 결합을 차단하는 hSIRP α .50A 항체의 능력을 도시한 도면.
- 도 6a는 1차 인간 과립구에 대한 hSIRP α .50A 항체의 결합을 도시한 도면.
- 도 6b는 리톡시맙 + 또는 - hSIRP α .50A 항체의 존재 하에 1차 인간 과립구에 의한 중앙 세포의 식세포 작용을 도시한 도면.
- 도 6c는 다라투무맙 + 또는 - hSIRP α .50A 항체의 존재 하에 1차 인간 과립구에 의한 중앙 세포의 식세포 작용을 도시한 도면.
- 도 6d는 알렘투주맙 + 또는 - hSIRP α .50A 항체의 존재 하에 1차 인간 과립구에 의한 중앙 세포의 식세포 작용을 도시한 도면.

- 도 6e는 세특시맵 + 또는 - hSIRP α .50A 항체의 존재 하에 1차 인간 과립구에 의한 중앙 세포의 식세포 작용을 도시한 도면.
- 도 7은 표시된 항체(리특시맵 또는 다라투무맵) + 또는 - hSIRP α .50A 항체의 존재 하에 인간 대식세포에 의한 중앙 세포의 식세포 작용을 도시한 도면.
- 도 8은 hSIRP α 에 대한 마우스 hSIRP α .50A 및 인간화된 hSIRP α .50A 항체에 의한 hSIRP α /hCD47 상호작용의 차단을 도시한 도면.
- 도 9는 hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP β 1, hSIRP α -V β C1 α C2 α, hSIRP α -V α C1 β C2 α 및 hSIRP α -V α C1 α C2 β 에 대한 hSIRP α .50A 항체 결합을 도시한 도면.
- 도 10a는 hSIRP α 및 hSIRP β 1 IgV 도메인 아미노산 서열의 정렬을 도시한 도면.
- 도 10b는 hSIRP α V1(P74A)에 대한 hSIRP α .50A 항체 결합의 상실을 도시한 도면.
- 도 11은 hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP β 1, hSIRP β L 및 hSIRP γ 에 대한 hSIRP α .40A 및 hSIRP α .50A 항체의 결합을 도시한 도면.
- 도 12는 hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP α V3, hSIRP α V4, hSIRP α V5, hSIRP α V6, hSIRP α V8 및 hSIRP α V9에 대한 hSIRP α .40A 및 hSIRP α .50A 항체의 결합을 도시한 도면.
- 도 13은 세포 표면 발현된 hSIRP α 에 대한 제조항 hCD47/Fc-단백질 결합을 차단하는 hSIRP α .40A 및 hSIRP α .50A 항체의 능력을 도시한 도면.
- 도 14A 및 도 14B는 1차 인간 CD14+ 농축된 단핵구에 대한 hSIRP α .40A 항체의 결합을 도시한 도면.
- 도 14C 및 도 14D는 1차 인간 CD14+ 농축된 단핵구에 대한 hCD47 결합을 차단하는 hSIRP α .40A 항체의 능력을 도시한 도면.
- 도 15A는 1차 인간 과립구에 대한 hSIRP α .40A 및 hSIRP α .50A 항체의 결합을 도시한 도면.
- 도 15B는 리특시맵 + 또는 - hSIRP α .40A 및 hSIRP α .50A 항체의 존재 하에 1차 인간 과립구에 의한 Ramos 세포의 식세포 작용을 도시한 도면.
- 도 16은 hSIRP α .40A 및 hSIRP α .50A 항체에 의한 리특시맵-유도 Raji 세포 식세포 작용의 향상을 도시한 도면.
- 도 17은 hSIRP α 에 대한 마우스 hSIRP α .40A 및 인간화된 hSIRP α .40A 항체의 결합을 도시한 도면.
- 도 18은 인간화된 hSIRP α .40A 항체 변이체의 존재 하에 hSIRP α 에 대한 hCD47 결합의 차단을 도시한 도면.
- 도 19는 hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP β 1, hSIRP-V γ C1 β C2 β, hSIRP-V β C1 γ C2 β 및 hSIRP-V β C1 β C2 γ 에 대한 hSIRP α .40A 및 hSIRP α .50A 항체의 결합을 도시한 도면.
- 도 20은 hSIRP α V1(P74A)에 대한 hSIRP α .40A 및 hSIRP α .50A 항체 결합의 상실을 도시한 도면.
- 도 21은 리특시맵-매개 식세포 작용에 영향을 미치는 키메라 hSIRP α .40A 항체 변이체의 능력을 도시한 도면.
- 도 22는 리특시맵-매개 식세포 작용에 영향을 미치는 인간화된 hSIRP α .40A 항체 변이체의 능력을 도시한 도면.
- 도 23a는 리특시맵-매개 식세포 작용에 영향을 미치는 마우스 hSIRP α .50A 및 키메라 hSIRP α .50A hIgG2 및 hIgG4 항체 변이체의 능력을 도시한 도면.
- 도 23b는 리특시맵-매개 식세포 작용에 영향을 미치는 키메라 hSIRP α .50A hIgG2 및 hIgG4 항체 변이체의 능력을 도시한 도면.
- 도 23c는 다라투무맵-매개 식세포 작용에 영향을 미치는 키메라 hSIRP α .50A hIgG2 및 hIgG4 항체 변이체의 능력을 도시한 도면.
- 도 23d는 과립구에서 리특시맵-매개 식세포 작용에 영향을 미치는 마우스 hSIRP α .50A 및 키메라 hSIRP α .50A hIgG2 항체 변이체의 능력을 도시한 도면.
- 도 24a는 리특시맵-매개 식세포 작용에 영향을 미치는 마우스 hSIRP α .50A 및 키메라 hSIRP α .50A.hIgG1.N297Q, hSIRP α .50A.hIgG4.N297Q 또는 hSIRP α .50A.hIgG2 항체 변이체의 능력을 도시한 도면.

도 24b는 다라투무맙-매개 식세포 작용에 영향을 미치는 마우스 hSIRP α.50A 및 키메라 hSIRP α.50A.hIgG1.N297Q, hSIRP α.50A.hIgG4.N297Q 또는 hSIRP α.50A.hIgG2 항체 변이체의 능력을 도시한 도면.

도 25는 리톡시맙-매개 식세포 작용에 영향을 미치는 키메라 hSIRP α.50A.hIgG1.N297Q, hSIRP α.50A.hIgG1.L234A.L235A.P329G 및 hSIRP α.50A.hIgG2 또는 hIgG4 항체 변이체의 능력을 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0455]

약어

[0456] 본 발명의 상세한 설명 및 실시예 전체적으로, 다음의 약어를 사용할 것이다:

- [0457] ADCC 항체-의존적 세포의 세포독성
- [0458] ADCP 항체-의존적 세포의 식세포 작용
- [0459] CDC 상보체-의존적 세포독성
- [0460] CDR 카바트 넘버링 시스템을 이용하여 정의한, 면역글로불린 가변 영역 내 상보성 결정 영역
- [0461] CHO 중국 햄스터 난소
- [0462] EC50 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도
- [0463] ELISA 효소-결합 면역흡착 분석
- [0464] FR 항체 프레임워크 영역: CDR 영역을 제외한 면역글로불린 가변 영역.
- [0465] HRP 겨자무과산화효소
- [0466] IFN 인터페론
- [0467] IC50 50% 저해를 야기하는 농도
- [0468] IgG 면역글로불린 G
- [0469] 카바트 문헌[Elvin A. Kabat ((1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)]에 의해 개척된 면역글로불린 정렬 및 넘버링 시스템
- [0470] mAb 또는 Mab 또는 MAb 단클론성 항체
- [0471] SEB 스타필로코커스 엔테로톡신 B(Staphylococcus Enterotoxin B)
- [0472] TT 파상풍 독소이드
- [0473] V 영역 상이한 항체 사이의 서열에서 가변적인 Ig 쇄의 세그먼트. 이는 경쇄에서 카바트 잔기 109 및 중쇄에서 113으로 연장한다.
- [0474] VH 면역글로불린 중쇄 가변 영역
- [0475] VK 면역글로불린 카파 경쇄 가변 영역
- [0476] VL 면역글로불린 경쇄 가변 영역

[0477]

정의

[0478] 따라서 본 발명은 더 용이하게 이해될 수 있으며, 소정의 기술적 및 과학적 용어를 이하에 구체적으로 정의한다. 본 문헌의 다른 곳에서 달리 구체적으로 정의하지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 다른 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 가진다.

[0479] 첨부되는 청구범위를 포함하는 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 단수 형태의 단어는 달리 분명하게 표시되지 않는 한 그들의 대응하는 복수의 언급을 포함한다.

[0480] "투여" 및 "치료"는 그것이 동물, 인간, 실험 대상체, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체에 적용한다면, 동물, 인간, 대상체, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체에 대한 외인성 약제학적, 치료적, 진단제 또는 조성물

의 접촉을 지칭한다. 세포의 치료는 세포에 대한 시약의 접촉뿐만 아니라 유체에 대한 시약의 접촉을 포함하며, 여기서 유체는 세포에 접촉된다. "투여" 및 "치료"는 또한, 예를 들어, 세포의, 시약, 진단제, 결합 화합물에 의한 또는 다른 세포에 의한, 시험관내 및 생체의 치료를 의미한다.

[0481] "치료한다" 또는 "치료하는"은 하나 이상의 질환 증상을 갖는, 또는 제제가 치료적 활성을 갖는 질환을 갖는 것으로 의심되는 대상체 또는 환자에 내부에 또는 외부에 치료제, 예컨대, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편 중 어떤 것을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 의미한다. 전형적으로, 제제는 임의의 임상적으로 측정 가능한 정도에 의해 이러한 증상(들)의 퇴행을 유도함으로써 또는 진행을 저해함으로써 치료되는 대상체 또는 집단에서 하나 이상의 질환 증상을 완화하는 데 효과적인 양으로 투여된다. 임의의 특정 질환 증상을 완화하는 데 효과적인 치료제의 양은 질환 상태, 연령 및 환자의 체중, 및 대상체에서 목적하는 반응을 유발하는 약물의 능력과 같은 인자에 따라 다를 수 있다. 질환 증상이 완화되었는지의 여부는 증상의 중증도 또는 진행 상태를 평가하기 위해 의사 또는 다른 숙련된 건강관리 제공자에 의해 전형적으로 사용되는 임의의 임상 측정에 의해 평가될 수 있다.

[0482] 단백질의 "재조합 발현"은 본 명세서에서 "재조합 단백질"로서 지칭되는 단백질을 생성하기 위한 숙주 유기체 내 외인성 유전자의 전사 및 번역을 의미한다.

[0483] **SIRP α 및 관련된 단백질**

[0484] SIRP α는 반대의(활성화 또는 저해) 신호전달 능력을 갖는 상이한 막관통 및/또는 세포질 영역을 제외하고, 유사한 세포외 영역을 갖는 단백질(예를 들어, SIRP α, SIRP β1 및 SIRP γ)에 대한 몇몇 유전자 암호를 함유하는 "짜지어진 수용체"로서 알려진 막관통 단백질 부류에 속한다. SIRP α와 같이, NK 세포 상에서의 짜지어진 수용체의 몇몇 예 그리고 SIRP 및 CD200 수용체 패밀리를 비롯하여, 골수성 세포 상에서의 일부가 있다(Hatherley *et al.*, *Mol Cell*. 2008; 31: 266-277).

[0485] SIRP α는 3개의 별개의 도메인으로 다시 나눌 수 있는 세포외 영역을 함유한다: Ig-유사(면역글로불린-유사) V-유형(IgV), Ig-유사 C1-유형(IgC1) 및 Ig-유사 C2-유형(IgC2) 도메인. IgV 도메인은 또한 SIRP α의 리간드-결합 N-말단 도메인으로서 알려져 있다. SIRP α와 같이, 또한 관련 단백질 SIRP β1 및 SIRP γ는 IgV, IgC1 및 IgC2 도메인으로 다시 나눌 수 있는 세포외 영역을 포함한다. 그러나, SIRP α, SIRP β1 및 SIRP γ는 상이한 세포질 영역을 가진다. SIRP β1은 단지 6개의 아미노산의 매우 짧은 세포질 영역을 가지며, 포스파타제와의 결합을 위한 신호전달 모티프를 결여한다. 대신에, 본 단백질은 SIRP β1의 막관통 영역에서 염기성 측쇄를 갖는 아미노산에 결합하는 이량체 어댑터 단백질인 DNAX 활성화 단백질 12(DAP12)와 회합하며, 그의 면역수용체 타이로신 기반 활성화 모티프(ITAM)를 통해 활성화 신호를 전달할 수 있다. SIRP γ는 또한 4개 아미노산의 짧은 세포질 영역을 갖지만, 이는 막관통 영역에서 하전된 아미노산 측쇄를 결여하고, 따라서 DAP12와 회합하지 않는다. 따라서, SIRP γ는 비-신호전달 단백질로서 주석이 달린다(Barclay, A.N. and Brown, M.H., *Nat Rev Immunol*. 2006; 6: 457-464).

[0486] SIRP α의 주요 리간드는 CD47인데, 이는 하나의 세포외 IgV 도메인, 5배의 막관통-스패닝 도메인 및 짧은 세포질 꼬리로 이루어진다. CD47은 SIRP α의 NH2-말단 IgV 도메인을 통해 매개된 결합을 갖는 세포 리간드로서 작용한다. CD47이 자기 인식에 기여한다는 증거는 CD47-발현 마우스로부터 유래된 비장 대식세포가 CD47^{-/-} 마우스로부터부터의 주입된 혈액 세포를 클리어한다는 관찰로부터 나온다(Oldenborg *et al.*, *Science*. 2000; 288: 2051-2054).

[0487] CD47에 추가로, 계면활성제 단백질 A 및 D(Sp-A 및 Sp-D)(이들 둘 다 콜렉틴 패밀리에 속함)로서 알려진 2개의 다른 SIRP α 리간드가 보고되었다. Sp-D는 칼슘- 및 당류 의존적 방식으로 SIRP α의 막-근위 IgC2 도메인에 결합하는 것으로 보고되었다. Sp-A 및 Sp-D는 폐포 대식세포 상에서 SIRP α를 자극함으로써 폐에서 항-염증 환경을 유지하게 하는 것으로 생각된다(Gardai *et al.*, *Cell*. 2003; 115: 13-23).

[0488] 8명의 인간 SIRP α 변이체의 아미노산 서열은 서열번호 34, 36, 44, 46, 48, 50, 52, 및 54에 열거되며; 이들 변이체를 암호화하는 예시적인 핵산 서열은 각각 서열번호 33, 35, 43, 45, 47, 49, 51 및 53에 열거된다.

[0489] 비교를 위해, 인간 SIRP β1 및 SIRP γ의 아미노산 서열을 서열번호 38 및 40에 각각 열거하고, 예시적인 핵산 서열을 서열번호 37 및 39에 각각 열거한다.

[0490] 인간 CD47의 아미노산 서열을 서열번호 42에 열거하고, 예시적인 핵산 서열을 서열번호 41에 열거한다.

[0491] 본 명세서에서 이후에 논의하는 변형된 SIRP α 폴리펩타이드 hSIRP α-VβC1αC2α, hSIRP α-VαC1βC2α, hSIRP

α -V α C1 α C2 β 및 hSIRP α V1(P74A)은 서열번호 56, 58, 60 및 62에 열거되어 있고; 이들 변이체를 암호화하는 예시적인 핵산 서열은 각각 각각 서열번호 55, 57, 59 및 61에 열거되어 있다.

- [0492] **항-SIRP α 항체 및 이의 항원-결합 단편**
- [0493] 본 발명은 인간 SIRP α 에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 이러한 항체 또는 단편의 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 항-SIRP α 항체가 단리된다.
- [0494] 항체가 폴리펩타이드 서열(예를 들어, 인간 SIRP α , hSIRP β 1등)에 특이적으로 결합하는지의 여부는 당업계에 공지된 임의의 분석을 이용하여 결정될 수 있다. 결합 친화도를 결정하는 것에 대한 당업계에 공지된 분석의 예는 표면 플라즈몬 공명(예를 들어, BIACORE) 또는 유사한 기법(예를 들어, KinExa 또는 OCTET)을 포함한다.
- [0495] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체"는 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 임의의 형태의 항체를 지칭한다. 용어 항체는 (i) V_L, V_H, C_L 및 C_{H1} 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 이황화 브리지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편은 F(ab')₂ 단편; (iii) V_H 및 C_{H1} 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어진 Fv 단편, (v) V_H 도메인으로 이루어진 dAb 단편 (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546); 및 (vi) 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는, 항원에 결합하는 능력을 보유하는 항원-결합 부분, 즉, "항원 결합 부위"(예를 들어, 단편, 하위서열, 상보성 결정 영역(CDR))를 포함한다. 단일쇄 항체는 또한 용어 "항체"에서 참고로 포함된다. 바람직한 치료적 항체는 무손상 IgG 항체이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "무손상 IgG"은 인식된 면역글로불린 감마 유전자에 의해 실질적으로 암호화된 항체 부류에 속하는 폴리펩타이드를 의미한다. 인간에서, 이 부류는 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함한다. 마우스에서, 이 부류는 IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3을 포함한다. 항체의 IgG 부류에서 알려진 Ig 도메인은 V_H, C γ 1, C γ 2, C γ 3, V_L 및 C_L이다.
- [0496] 본 발명은 항-SIRP α 항원-결합 단편 및 이의 사용 방법을 포함한다.
- [0497] 본 명세서에서 사용되는, "전장 항체"는 IgG의 경우에 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 2가 분자이다. 각각의 중쇄는 V_H 도메인 다음에 불변 도메인(C_{H1}), 힌지 영역, 및 2개 이상의 불변(C_{H2} 및 C_{H3}) 도메인을 포함하는 한편; 각각의 경쇄는 하나의 V_L 도메인 및 하나의 불변(C_L) 도메인을 포함한다. IgM의 경우에 전장 항체는 면역글로불린 각각의 단량체가 중쇄 및 경쇄로 형성된 2개의 항원 결합 부위를 갖는 5 또는 6개의 연결된 면역글로불린을 포함하는 10가 또는 12가 분자이다.
- [0498] 달리 표시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "항체 단편" 또는 "항원-결합 단편"은 항체의 항원-결합 단편, 즉, 전장 항체에 의해 결합된 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체 단편, 예를 들어, 하나 이상의 CDR 영역을 보유하는 단편을 지칭한다. 항원-결합 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편; 다이어마디; 선형 항체; 단일쇄 항체 분자, 예를 들어, sc-Fv; 나노바디 및 항체 단편으로부터 형성된 다중 특이성 항체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0499] 본 발명은 항-SIRP α Fab 단편 및 이의 사용 방법을 포함한다. "Fab 단편"은 하나의 경쇄 및 C_{H1} 및 하나의 중쇄의 가변 영역으로 구성된다. Fab 분자의 중쇄는 다른 중쇄 분자와 이황화 결합을 형성할 수 없다. "Fab 단편"은 항체의 파파인 절단 산물일 수 있다.
- [0500] 본 발명은 Fc 영역을 포함하는 항-SIRP α 항체 및 이의 항원-결합 단편 및 이의 사용 방법을 포함한다. "Fc" 영역은 항체의 C_{H3} 및 C_{H2} 도메인을 포함하는 2개의 중쇄 단편을 함유한다. 2개의 중쇄 단편은 2 이상의 이황화 결합에 의해 그리고 C_{H3} 도메인의 소수성 상호작용에 의해 함께 보유된다.
- [0501] 본 발명은 항-SIRP α Fab' 단편 및 이의 사용 방법을 포함한다. "Fab' 단편"은 F(ab')₂ 분자를 형성하기 위해 쇄간 이황화 결합이 2개의 Fab 단편 사이에 2개의 중쇄 사이에 형성될 수 있도록, 하나의 경쇄 및 V_H 도메인 및 C_{H1} 도메인을 함유하는 하나의 중쇄의 일부 또는 단편 및 또한 C_{H1}과 C_{H2} 도메인 사이의 영역을 함유한다.
- [0502] 본 발명은 항-SIRP α F(ab')₂ 단편 및 이의 사용 방법을 포함한다. "F(ab')₂ 단편"은 쇄간 이황화 결합이 2개의 중쇄 사이에 형성되도록, C_{H1}과 C_{H2} 도메인 사이에 불변 영역의 일부를 함유하는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 함

유한다. 따라서 $F(ab')_2$ 단편은 2개의 중쇄 사이의 이황화 결합에 의해 함께 보유되는 2개의 Fab' 단편으로 구성된다. "F(ab')₂ 단편"은 항체의 펩신 절단 산물일 수 있다.

- [0503] 본 발명은 항-SIRP α Fv 단편 및 이의 사용 방법을 포함한다. "Fv 영역"은 중쇄와 경쇄 둘 다로부터의 가변 영역을 포함하지만, 불변 영역을 결여한다.
- [0504] 본 발명은 항-SIRP α scFv 단편 및 이의 사용 방법을 포함한다. 용어 "단일쇄 Fv" 또는 "scFv" 항체는 항체의 V_H 및 V_L 도메인을 포함하는 항체 단편을 지칭하되, 이들 도메인은 단일 폴리펩타이드 쇠로 존재한다. 일반적으로, Fv 폴리펩타이드는 V_H와 V_L 도메인 사이에 폴리펩타이드 링커를 추가로 포함하는 데, 이는 scFv가 항원-결합을 위해 목적하는 구조를 형성할 수 있게 한다. scFv의 검토를 위해, 문헌[Pluckthun (1994) *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp. 269-315] 참조. 또한, 국제 특허 출원 공개 WO 88/01649 및 미국 특허 제4,946,778호 및 제5,260,203호 참조.
- [0505] 본 발명은 항-SIRP α 도메인 항체 및 이의 사용 방법을 포함한다. "도메인 항체"는 중쇄의 가변 영역 또는 경쇄의 가변 영역만을 함유하는 면역학적으로 기능적인 면역글로불린 단편이다. 일부 예에서, 2 이상의 V_H 영역은 2가를 생성하기 위해 펩타이드 링커와 공유 결합된다. 2가 도메인 항체의 2개의 V_H 영역은 동일 또는 상이한 항원을 표적화할 수 있다.
- [0506] 본 발명은 항-SIRP α 2가 항체 및 이의 사용 방법을 포함한다. "2가 항체"는 2개의 항원-결합 부위를 포함한다. 일부 예에서, 2개의 결합 부위는 동일한 항원 특이성을 가진다. 그러나, 2가 항체는 이중 특이성일 수 있다(이하 참조).
- [0507] 본 발명은 항-SIRP α 다이어바디 및 이의 사용 방법을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "다이어바디"는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 작은 항체 단편을 지칭하며, 이 단편은 동일 폴리펩타이드 쇠(V_H-V_L 또는 V_L-V_H) 내 경쇄 가변 도메인(V_L)에 연결된 중쇄 가변 도메인(V_H)을 포함한다. 동일한 쇠 상에서 두 도메인 사이의 짝짓기를 허용하기에 너무 짧은 링커를 이용함으로써, 도메인은 다른 쇠의 상보성 도메인과 짝지어지도록 강제되며, 2개의 항원-결합 부위를 생성한다. 다이어바디는, 예를 들어, 유럽 특허 제404,097호; WO 93/11161; 및 문헌[Holliger *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448]에서 더 완전하게 기재되어 있다. 듀오바디(Duobody)는 문헌[Labrijn *et al.*, 2013, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110(13): 5145-5150]에 기재되어 있다. 조각된 항체 변이체의 검토를 위해, 일반적으로 문헌[Holliger and Hudson (2005) *Nat. Biotechnol.* 23:1126-1136] 참조.
- [0508] 전형적으로, 일부 방법에서 변형된 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편은 활성이 물 기준으로 발현될 때 (모 항체에 비교할 때) 그의 결합 활성의 적어도 10%를 보유한다. 바람직하게는, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편은 모 항체로서 SIRP α 결합 친화도의 적어도 20%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 이상을 보유한다. 또한 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편은 그의 생물학적 활성을 실질적으로 변경시키지 않는 보존적 또는 비보존적 아미노산 치환(항체의 "보존적 변이체" 또는 "기능 보존된 변이체"로서 지칭됨)을 포함할 수 있는 것으로 의도된다.
- [0509] 본 발명은 단리된 항-SIRP α 항체 및 이의 항원-결합 단편 및 이의 사용 방법을 포함한다. 본 명세서에서, 용어 "단리된"은 이러한 생물학적 분자의 완전한 부재 또는 물, 완충제 또는 염의 부재 또는 항체 또는 단편을 포함하는 약제학적 제형의 성분을 지칭하는 것으로 의도되지 않는다. "단리된" 항체, 항원-결합 단편, 핵산 등은 그의 천연 환경의 하나 이상의 성분으로부터 동정 및 분리되고/되거나 회수된 것이다. 바람직한 실시형태에서, 항체, 항원-결합 단편, 핵산 등은 75중량% 이상, 더 바람직하게는 90중량% 이상, 훨씬 더 바람직하게는 95중량% 이상, 훨씬 더 바람직하게는 98중량% 이상으로 정제된다. 따라서, "단리된" 생물학적 분자는 그들이 생성된 세포 또는 세포 배양물로부터의 다른 생물학적 분자가 적어도 부분적으로 없다. 이러한 생물학적 분자는 핵산, 단백질, 지질, 탄수화물 또는 다른 물질, 예컨대, 세포 파편 및 성장 배지를 포함한다. 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로 발현 시스템 성분, 예컨대, 숙주 세포로부터의 생물학적 분자 또는 이의 성장 배지가 적어도 부분적으로 없을 수 있다.
- [0510] 본 발명은 항-SIRP α 키메라 항체(예를 들어, 인간 불변 도메인/마우스 가변 도메인) 및 이의 사용 방법을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는, "키메라 항체"는 제1 항체로부터의 가변 도메인 및 제2 항체로부터의 불변 도메인을 갖는 항체이며, 제1항체 및 제2 항체는 상이한 종으로부터 유래된다. (미국 특허 제4,816,567호; 및 문헌

[Morrison *et al.*, (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851-6855]). 전형적으로, 가변 도메인은 실험 동물("모 항체"), 예컨대, 설치류로부터의 항체로부터 얻으며, 불변 도메인 서열은 인간 항체로부터 얻고, 따라서 얻어진 키메라 항체는 모(예를 들어, 마우스) 항체보다 인간 대상체에서 유해한 면역 반응을 유발할 가능성이 더 적을 것이다.

[0511] 본 발명은 항-SIRP α 인간화된 항체 및 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 인간화된 래트 또는 마우스 항체) 및 이의 사용 방법을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "인간화된 항체"는 인간과 비인간(예를 들어, 마우스 또는 래트) 항체 둘 다로부터의 서열을 함유하는 항체의 형태를 지칭한다. 일반적으로, 인간화된 항체는 실질적으로 적어도 하나, 그리고 전형적으로 2개의 가변 도메인을 포함할 것이며, 이때 모든 또는 실질적으로 모든 추가 변 루프는 비인간 면역글로불린의 그것에 대응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 프레임워크(FR) 영역은 인간 면역글로불린 서열의 그것이다. 인간화된 항체는 선택적으로 인간 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 인간화된 항체에 관한 더 상세한 설명에 대해, 예를 들어, 문헌[Jones *et al.*, *Nature*, 321:522-525 (1986); Reichmann *et al.*, *Nature*, 332:323-329 (1988); Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 2:593-596(1992); 및 Clark, *Immunol. Today* 21: 397-402 (2000)] 참조.

[0512] 일반적으로, 염기성 항체 구조 단위는 사량체를 포함한다. 각각의 사량체는 폴리펩타이드 쇠의 2개의 동일한 쌍을 포함하며, 각각의 상은 하나의 "경"쇄(약 25kDa) 및 하나의 "중"쇄(약 50 내지 70kDa)를 가진다. 각각의 쇠의 아미노-말단 부분은 주로 항원 인식을 초래하는 약 100 내지 110개 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 중쇄의 카복시-말단 부분은 주로 효과기 기능을 초래하는 불변 영역을 정할 수 있다. 전형적으로, 인간 경쇄는 카파 및 람다 경쇄로서 분류된다. 더 나아가, 인간 중쇄는 전형적으로 뮤, 델타, 감마, 알파 또는 엡실론으로서 분류되며, 그리고 각각 IgM, IgD, IgG, IgA 및 IgE로서 항체의 아이소타입을 정한다. 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 및 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 결합되며, 중쇄는 또한 약 10개 이상의 아미노산의 "D" 영역을 포함한다. 일반적으로, 문헌[Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)] 참조.

[0513] 각각의 경쇄/중쇄쌍의 가변 영역은 항체 결합 부위를 형성한다. 따라서, 일반적으로, 무손상 항체는 2개의 결합 부위를 가진다. 2작용성 또는 이중 특이성 항체에서 이를 제외하고, 2개의 결합 부위는, 일반적으로 동일하다.

[0514] 전형적으로, 중쇄와 경쇄 둘 다의 가변 도메인은 상대적으로 보존된 프레임워크 영역(FR) 내에 위치한 상보성 결정 영역(CDR)으로도 불리는 3개의 추가 변 영역을 포함한다. CDR은 보통 프레임워크 영역에 의해 정렬되어, 특정 에피토프에 대한 결합을 가능하게 한다. 일반적으로, N-말단으로부터 C-말단까지, 경쇄와 중쇄 가변 도메인은 둘 다 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 각각의 도메인에 대한 아미노산의 정렬은 일반적으로 문헌[Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, *et al.*; National Institutes of Health, Bethesda, MD; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75; Kabat, *et al.*, (1977) *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616; Chothia, *et al.*, (1987) *J Mol. Biol.* 196:901-917 또는 Chothia, *et al.*, (1989) *Nature* 342:878-883]의 정의에 따른다.

[0515] 본 명세서에서 사용되는 용어, "추가 변 영역"은 항원-결합을 초래하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 아미노산 잔기를 지칭한다. 추가 변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"(즉, 경쇄 가변 도메인에서 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 및 중쇄 가변 도메인에서 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3)로부터의 아미노산 잔기를 포함한다. 문헌[Kabat *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.](서열에 의해 항체의 CDR 영역을 정함)을 참조하며; 또한 문헌[Chothia and Lesk (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917](구조에 따라 항체의 CDR 영역을 정함)을 참조한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 CDR 잔기로서 본 명세서에 정의된 추가 변 영역 잔기 이외의 해당 가변 도메인 잔기를 지칭한다.

[0516] "단리된 핵산 분자" 또는 "단리된 폴리뉴클레오타이드"는 단리된 폴리뉴클레오타이드가 천연에서 발견되거나, 또는 그것이 천연에서 연결되지 않는 폴리펩타이드에 연결된 폴리뉴클레오타이드의 모두 또는 일부와 회합되지 않은, 게놈의 DNA 또는 RNA, mRNA, cDNA, 또는 합성 유래 또는 이들의 일부 조합을 의미한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 특정 뉴클레오타이드 서열을 "포함하는 핵산 분자"는 무손상 염색체를 포함하지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 구체화된 핵산 서열을 "포함하는" 단리된 핵산 분자는, 구체화된 서열에 추가로, 10개까지 또는 심지어 20개 이상까지의 다른 단백질 또는 이의 일부 또는 단편에 대한 암호 서열을 포함할 수 있거나, 또는 인 용된 핵산 서열의 암호 영역의 발현을 제어하는 작동 가능하게 연결된 조절 서열을 포함할 수 있고, 그리고/또는 벡터 서열을 포함할 수 있다.

- [0517] 어구 "제어 서열"은 특정 숙주 유기체에서 작동 가능하게 연결된 암호 서열의 발현에 필요한 DNA 서열을 지칭한다. 원핵세포에 적합한 제어 서열은, 예를 들어, 프로모터, 선택적으로 오퍼레이터 서열 및 리보솜 결합 부위를 포함한다. 진핵세포는 프로모터, 폴리아데닐화 신호 및 인헨서를 사용하는 것으로 알려져 있다.
- [0518] 핵산 또는 폴리뉴클레오타이드는 그것이 다른 핵산 서열과 기능성 관계에 놓일 때 "작동가능하게 연결된다". 예를 들어, 전서열(presequence) 또는 분비 리더에 대한 DNA는 폴리펩타이드 분비에 참여하는 프레단백질로서 발현된다면 폴리펩타이드에 대해 DNA에 작동 가능하게 연결되거나; 프로모터 또는 인헨서는 서열의 전사에 영향을 미친다면, 암호 서열에 작동 가능하게 연결되거나; 또는 리보솜 결합 부위는 번역을 용이하게 하도록 위치된다면 암호 서열에 작동 가능하게 연결된다. 일반적으로, 항상은 아니지만, "작동 가능하게 연결된"은 연결 중인 DNA 서열이 인접하며, 분비 리더의 경우에, 인접해 있고 관독기(reading phase)에 있다는 것을 의미한다. 그러나, 인헨서는 인접하지 않아야 한다. 연결은 편리한 제한 부위에서 결찰에 의해 달성된다. 이러한 부위가 존재하지 않는다면, 합성 올리고뉴클레오타이드 어댑터 또는 링커는 통상적인 실행에 따라 사용된다.
- [0519] 본 명세서에서 사용되는 표현 "세포", "세포주" 및 "세포 배양물"은 상호 호환적으로 사용되며, 모든 이러한 표기는 자손을 포함한다. 따라서, 단어 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"는 전달 수와 관련 없이 1차 대상체 세포 및 그로부터 유래된 배양물을 포함한다. 또한 모든 자손은 의도적인 또는 부적절한 돌연변이에 기인하여 정확하게 동일한 DNA 함량을 갖지 않는다는 것이 이해된다. 본래 형질전환된 세포에 대해 선별된 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손이 포함된다. 별개의 표기가 의도되는 경우, 이는 문맥으로부터 분명하게 될 것이다.
- [0520] 본 명세서에서 사용되는, "생식계열 서열"은 재배열되지 않은 면역글로불린 DNA 서열의 서열을 지칭한다. 재배열되지 않은 면역글로불린 서열의 임의의 적합한 공급원이 사용될 수 있다. 인간 생식계열 서열은, 예를 들어, 미국 국립보건원 산하 미국 관절염 근골격 피부질환 국립연구소(National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases of the United States National Institutes of Health)에 대한 웹사이트 상의 JOINSOLVER 생식계열 데이터베이스로부터 얻을 수 있다. 마우스 생식계열 서열은, 예를 들어, 문헌 [Giudicelli *et al.* (2005) *Nucleic Acids Res.* 33: D256-D261]에 기재된 바와 같이 얻을 수 있다.

예시적인 항-SIRP α 항체의 물리적 및 기능적 특성

- [0521] 본 발명은 구체화된 구조적 및 기능적 특징을 갖는 항-SIRP α 항체 및 이의 항원-결합 단편, 및 질환(예를 들어, 암 또는 감염성 질환)의 치료 또는 예방에서 항체 또는 이의 항원-결합의 사용 방법을 제공한다.
- [0522] 상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편 중 어떤 것과 동일한 에피토프에 결합하는 항체 및 단편은 또한 본 발명의 부분을 형성한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 중쇄 서열 / 경쇄 서열 (또는 각각의 경우에 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열)의 다음의 조합 중 하나를 포함하는 항체와 동일한 인간 SIRP α의 에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:
- [0523] 서열번호 10 / 서열번호 20(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L1로서 지칭됨)
- [0524] 서열번호 10 / 서열번호 22(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L2로서 지칭됨)
- [0525] 서열번호 10 / 서열번호 24(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L3으로서 지칭됨)
- [0526] 서열번호 10 / 서열번호 26(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L4로서 지칭됨)
- [0527] 서열번호 10 / 서열번호 28(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H1L5로서 지칭됨)
- [0528] 서열번호 12 / 서열번호 20(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L1로서 지칭됨)
- [0529] 서열번호 12 / 서열번호 22(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L2로서 지칭됨)
- [0530] 서열번호 12 / 서열번호 24(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L3으로서 지칭됨)
- [0531] 서열번호 12 / 서열번호 26(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L4로서 지칭됨)
- [0532] 서열번호 12 / 서열번호 28(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H2L5로서 지칭됨)
- [0533] 서열번호 14 / 서열번호 20(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L1로서 지칭됨)
- [0534] 서열번호 14 / 서열번호 22(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L2로서 지칭됨)

- [0536] 서열번호 14 / 서열번호 24(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L3으로서 지칭됨)
- [0537] 서열번호 14 / 서열번호 26(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L4로서 지칭됨)
- [0538] 서열번호 14 / 서열번호 28(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H3L5로서 지칭됨)
- [0539] 서열번호 16 / 서열번호 20(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L1로서 지칭됨)
- [0540] 서열번호 16 / 서열번호 22(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L2로서 지칭됨)
- [0541] 서열번호 16 / 서열번호 24(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L3으로서 지칭됨)
- [0542] 서열번호 16 / 서열번호 26(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L4로서 지칭됨)
- [0543] 서열번호 16 / 서열번호 28(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H4L5로서 지칭됨)
- [0544] 서열번호 18 / 서열번호 20(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L1로서 지칭됨)
- [0545] 서열번호 18 / 서열번호 22(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L2로서 지칭됨)
- [0546] 서열번호 18 / 서열번호 24(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L3으로서 지칭됨)
- [0547] 서열번호 18 / 서열번호 26(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L4로서 지칭됨)
- [0548] 서열번호 18 / 서열번호 28(본 명세서에서 hSIRP α .50A.H5L5로서 지칭됨)
- [0549] 서열번호 78 / 서열번호 90(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L1로서 지칭됨)
- [0550] 서열번호 78 / 서열번호 92(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L2로서 지칭됨)
- [0551] 서열번호 78 / 서열번호 94(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L3으로서 지칭됨)
- [0552] 서열번호 78 / 서열번호 96(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L4로서 지칭됨)
- [0553] 서열번호 78 / 서열번호 98(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L5로서 지칭됨)
- [0554] 서열번호 78 / 서열번호 100(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H1L6으로서 지칭됨)
- [0555] 서열번호 80 / 서열번호 90(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L1로서 지칭됨)
- [0556] 서열번호 80 / 서열번호 92(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L2로서 지칭됨)
- [0557] 서열번호 80 / 서열번호 94(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L3으로서 지칭됨)
- [0558] 서열번호 80 / 서열번호 96(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L4로서 지칭됨)
- [0559] 서열번호 80 / 서열번호 98(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L5로서 지칭됨)
- [0560] 서열번호 80 / 서열번호 100(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H2L6으로서 지칭됨)
- [0561] 서열번호 82 / 서열번호 90(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L1로서 지칭됨)
- [0562] 서열번호 82 / 서열번호 92(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L2로서 지칭됨)
- [0563] 서열번호 82 / 서열번호 94(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L3으로서 지칭됨)
- [0564] 서열번호 82 / 서열번호 96(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L4로서 지칭됨)
- [0565] 서열번호 82 / 서열번호 98(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L5로서 지칭됨)
- [0566] 서열번호 82 / 서열번호 100(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H3L6으로서 지칭됨)
- [0567] 서열번호 84 / 서열번호 90(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L1로서 지칭됨)
- [0568] 서열번호 84 / 서열번호 92(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L2로서 지칭됨)
- [0569] 서열번호 84 / 서열번호 94(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L3으로서 지칭됨)
- [0570] 서열번호 84 / 서열번호 96(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L4로서 지칭됨)
- [0571] 서열번호 84 / 서열번호 98(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L5로서 지칭됨)

- [0572] 서열번호 84 / 서열번호 100(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H4L6으로서 지칭됨)
- [0573] 서열번호 86 / 서열번호 90(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L1로서 지칭됨)
- [0574] 서열번호 86 / 서열번호 92(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L2로서 지칭됨)
- [0575] 서열번호 86 / 서열번호 94(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L3으로서 지칭됨)
- [0576] 서열번호 86 / 서열번호 96(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L4로서 지칭됨)
- [0577] 서열번호 86 / 서열번호 98(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L5로서 지칭됨)
- [0578] 서열번호 86 / 서열번호 100(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H5L6으로서 지칭됨)
- [0579] 서열번호 88 / 서열번호 90(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L1로서 지칭됨)
- [0580] 서열번호 88 / 서열번호 92(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L2로서 지칭됨)
- [0581] 서열번호 88 / 서열번호 94(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L3으로서 지칭됨)
- [0582] 서열번호 88 / 서열번호 96(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L4로서 지칭됨)
- [0583] 서열번호 88 / 서열번호 98(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L5로서 지칭됨)
- [0584] 서열번호 88 / 서열번호 100(본 명세서에서 hSIRP α .40A.H6L6으로서 지칭됨).
- [0585] H/D-Ex 질량분석법, 가교 결합된 질량분석법, X-선 결정학, 펄스칸 분석 및 부위 지정 돌연변이유발을 포함하는, 표적 항원 상에서 항체 에피토프를 맵핑하는데 이용 가능한 몇몇 방법이 있다. 예를 들어, 단백질분해 및 질량분석법과 결합된 HDX(중수소 교환(Hydrogen Deuterium Exchange))는 특정 항원 Y 상에서 항체의 에피토프를 결정하는 데 사용될 수 있다. HDX-MS는 그 자체에 대해 D₂O에서 그리고 다양한 시간 간격으로 그의 항체의 존재 하에 인큐베이션될 때 항체에 의한 중수소 혼입 정도의 정확한 측정 및 비교에 의존한다. 중수소는 노출된 면적에서 단백질의 아마이드 골격 상의 수소로 교환되는 반면, 항체에 결합된 항원의 영역은 보호되고 단백질분해 단편의 LC-MS/MS에 의한 분석 후에 교환을 더 적게 나타내거나 또는 교환을 나타내지 않으며, 가교 결합된 질량분석법은 항체 및 항원을 질량 표지된 화학적 가교제와 결합함으로써 시작한다. 다음에, 복합체의 존재는 고질량 MALDI 검출을 이용하여 확인된다. 가교 화학 후에, Ab/Ag 복합체는 극도로 안정하기 때문에, 다수의 다양한 효소 및 분해 조건은 다수의 상이한 중복 펩타이드를 제공하도록 복합체에 적용될 수 있다. 이들 펩타이드의 동정은 고분해능 질량분석법 및 MS/MS 기법을 이용하여 수행된다. 가교된 펩타이드의 동정은 가교 시약에 연결된 질량 태그를 이용하여 결정된다. MS/MS 단편화 및 데이터 분석 후에, 에피토프와 파라토프는 둘 다 동일한 실험에서 결정된다.
- [0586] 본 발명의 범주는 또한 본 명세서에 제시된 번역글로불린 쇄의 변이체를 포함하는 단리된 항-SIRP α 항체 및 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 인간화된 항체)을 포함하되, 변이체는 다음의 특성 중 하나 이상을 나타낸다:
- [0587] 서열번호 34의 서열을 갖는 인간 SIRP α V1 단백질에 EC₅₀ < 1nM로 결합하고; 그리고 서열번호 62의 서열을 갖는 SIRP α V1(P74A)에 대해 적어도 100배 더 높은 EC₅₀을 나타내며; 그리고 선택적으로 또한 서열번호 38의 서열을 갖는 인간 SIRP β 1 단백질에 대해 적어도 100배 더 높은 EC₅₀을 가진다(각각의 경우에 감소된 EC₅₀은 서열번호 34의 서열을 갖는 인간 SIRP α V1 단백질에 대한 EC₅₀에 대한 것이며, 그리고 각각의 경우에 바람직하게는 본 명세서에서 이후에 기재하는 바와 같이 세포의 ELISA (CELISA)에 의해 측정할 때);
- [0588] 인간 SIRP α V1 단백질을 발현시키는 세포에 EC₅₀ < 10nM, 바람직하게는 < 5nM, 더 바람직하게는 < 1.5nM, 훨씬 더 바람직하게는 < 1.0nM, 훨씬 더 바람직하게는 < 0.5nM, 가장 바람직하게는 약 0.3nM 이하로 결합하고;
- [0589] 인간 SIRP α V2 단백질을 발현시키는 세포에 EC₅₀ < 10nM, 바람직하게는 < 5nM, 더 바람직하게는 < 1.5nM, 훨씬 더 바람직하게는 < 1.0nM, 훨씬 더 바람직하게는 < 0.5nM, 가장 바람직하게는 약 0.3nM 이하로 결합하고;
- [0590] SIRP β 1 단백질에 50nM, 바람직하게는 67nM, 그리고 더 바람직하게는 100nM의 항체 농도에서; 또는 대안적으로는 SIRP α V1 또는 SIRP α V2에 대한 항체의 EC₅₀보다 10배 초과, 바람직하게는 50배 초과, 더 바람직하게는 100배 초과 그리고 훨씬 더 바람직하게는 200배 초과인 농도에서 뚜렷하게 결합하지 않으며;

- [0591] 인간 SIRP α 와 CD47 사이의 결합을 IC₅₀ < 10.0nM, 더 바람직하게는 < 5.0nM, 훨씬 더 바람직하게는 < 2.5nM, 가장 바람직하게는 약 1.0nM 이하로 저해하고; 그리고
- [0592] 적어도 79, 및 더 바람직하게는 85%의 T20 "인간성"을 나타낸다.
- [0593] 다른 실시형태에서, 본 발명은 인간 SIRP α (예를 들어, 인간화된 항체)에 결합하고, 서열번호 75, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 102, 7, 10, 12, 14, 16, 18, 및 30; 및 76, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 104, 8, 20, 22, 24, 26, 28 및 32와 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 V_H 도메인 및 V_L 도메인을 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 인간 SIRP α (예를 들어, 인간화된 항체)에 결합하고, 서열번호 75, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 102, 7, 10, 12, 14, 16, 18, 및 30; 및 76, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 104, 8, 20, 22, 24, 26, 28 및 32와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 V_H 도메인 및 V_L 도메인을 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 인간 SIRP α (예를 들어, 인간화된 항체)에 결합하고, 서열번호 75, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 102, 7, 10, 12, 14, 16, 18, 및 30; 및 76, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 104, 8, 20, 22, 24, 26, 28 및 32와 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 V_H 도메인 및 V_L 도메인을 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 인간 SIRP α (예를 들어, 인간화된 항체)에 결합하고, 서열번호 75, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 102, 7, 10, 12, 14, 16, 18, 및 30; 및 76, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 104, 8, 20, 22, 24, 26, 28 및 32와 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 V_H 도메인 및 V_L 도메인을 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 인간 SIRP α (예를 들어, 인간화된 항체)에 결합하고, 서열번호 75, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 102, 7, 10, 12, 14, 16, 18, 및 30; 및 76, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 104, 8, 20, 22, 24, 26, 28 및 32와 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 V_H 도메인 및 V_L 도메인을 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 바람직하게는, 각각의 경우에, 서열번호 75, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 102, 7, 10, 12, 14, 16, 18 및 30; 및 76, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 104, 8, 20, 22, 24, 26, 28 및 32와 변이체 사이의 서열 차이는 보존적 치환으로 이루어지고, 가장 바람직하게는 프레임워크 잔기 내의 치환으로 제한된다.
- [0594] 다음의 참고문헌은 서열 분석을 위해 종종 사용되는 BLAST 알고리즘에 관한 것이다: 문헌[BLAST ALGORITHMS: Camacho, C. et al. (2009): *BMC Bioinformatics* 10:421; Altschul et al. (2005) *FEBS J.* 272(20): 5101-5109; Altschul, S.F., et al., (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410; Gish, W., et al., (1993) *Nature Genet.* 3:266-272; Madden, T.L., et al., (1996) *Meth. Enzymol.* 266:131-141; Altschul, S.F., et al., (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402; Zhang, J., et al., (1997) *Genome Res.* 7:649-656; Wootton, J.C., et al., (1993) *Comput. Chem.* 17:149-163; Hancock, J.M. et al., (1994) *Comput. Appl. Biosci.* 10:67-70; ALIGNMENT SCORING SYSTEMS: Dayhoff, M.O., et al., "A model of evolutionary change in proteins." in *Atlas of Protein Sequence and Structure*, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), pp. 345-352, *Natl. Biomed. Res. Found.*, Washington, DC; Schwartz, R.M., et al., "Matrices for detecting distant relationships." in *Atlas of Protein Sequence and Structure*, (1978) vol. 5, suppl. 3." M.O. Dayhoff (ed.), pp. 353-358, *Natl. Biomed. Res. Found.*, Washington, DC; Altschul, S.F., (1991) *J. Mol. Biol.* 219:555-565; States, D.J., et al., (1991) *Methods* 3:66-70; Henikoff, S., et al., (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10915-10919; Altschul, S.F., et al., (1993) *J. Mol. Evol.* 36:290-300; ALIGNMENT STATISTICS: Karlin, S., et al., (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:2264-2268; Karlin, S., et al., (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:5873-5877; Dembo, A., et al., (1994) *Ann. Prob.* 22:2022-2039; 및 Altschul, S.F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments." in *Theoretical and Computational Methods in Genome Research* (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1-14, Plenum, New York]. 본 출원에서, 동일성 백분율 비교는 바람직하게는 BLAST 알고리즘에 의해 수행되며, 알고리즘의 매개변수는 각각의 기준 서열의 전체 길이에 걸쳐 각각의 서열 사이의 가장 큰 매치를 제공하도록 선택된다(예를 들어, 예상 역치: 10; 단어 크기: 6; 질의 범위에서의 최대 매치: 0; BLOSUM 62 매트릭스; 갭 비용: 존재 11, 확대 1; 조건적 조성 스코어 매트릭스 조절).
- [0595] "보존적으로 변형된 변이체" 또는 "보존적 치환"은 단백질의 생물학적 활성을 변경시키는 일 없이 변화가 빈번하게 이루어질 수 있도록 단백질에서 아미노산의 유사한 특징(예를 들어, 전하, 측쇄 크기, 소수성/친수성, 골격 입체배좌 및 강성 등)을 갖는 다른 아미노산으로의 치환을 지칭한다. 당업자는 일반적으로, 폴리펩타이드의 비필수 영역 내 단일 아미노산 치환이 생물학적 활성을 실질적으로 변경시키지 않는다는 것을 인식한다(예를 들

어, 문헌[Watson *et al.* (1987) *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)] 참조). 추가로, 구조적으로 또는 기능적으로 유사한 아미노산의 치환은 생물학적 활성을 파괴할 가능성이 더 적다. 예시적인 보존적 치환은 다음의 표 1에 제시한다.

표 1

예시적인 보존적 아미노산 치환

본래의 잔기	보존적 치환
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

[0596]

[0597]

본 발명의 항체의 기능-보존적 변이체가 또한 본 발명에 의해 상정된다. 본 명세서에서 사용되는 "기능-보존적 변이체"는 하나 이상의 아미노산 잔기가 목적인 특성을 변경시키는 일 없이, 이러한 항원 친화도 및/또는 특이성을 변화시킨 항체 또는 단편을 지칭한다. 이러한 변이체는 유사한 특성을 갖는 아미노산으로 아미노산의 대체, 예컨대, 표 1의 보존적 아미노산 치환을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 또한 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 이상까지의 아미노산 치환, 및 바람직하게는 보존적 치환을 갖는 본 발명의 항-SIRP α 항체의 V_L 도메인을 포함하는 단리된 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 76, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 8, 20, 22, 24, 26, 28 및 32), 및 본 발명의 항-SIRP α 항체의 V_H 도메인을 포함하는 단리된 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 75, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 7, 10, 12, 14, 16, 18 및 30)가 제공된다.

[0598]

본 발명은 추가로 본 발명의 항-SIRP α 항체 및 이의 항원-결합 단편의 임의의 폴리펩타이드 또는 면역글로불린쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 서열번호 75, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 102, 7, 10, 12, 14, 16, 18 및 30; 및 서열번호 76, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 104, 8, 20, 22, 24, 26, 28 및 32 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.

[0599]

일 실시형태에서, 본 명세서에 제시된 단리된 항체 또는 항원-결합 단편의 폴리펩타이드쇄를 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어 DNA가 제공된다. 일 실시형태에서, 단리된 폴리뉴클레오타이드는 본 발명에 따른 적어도 하나의 성숙 면역글로불린 경쇄 가변(VL) 도메인 및/또는 본 발명에 따른 적어도 하나의 성숙 면역글로불린 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 암호화한다. 일부 실시형태에서, 단리된 폴리뉴클레오타이드는 단일 폴리뉴클레오타이드 분자 상에서 경쇄와 중쇄를 둘 다 암호화하고, 다른 실시형태에서 경쇄 및 중쇄는 별개의 폴리뉴클레오타이드 분자 상에서 암호화된다. 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 신호 서열을 추가로 암호화한다.

[0600]

본 발명은 또한 본 발명의 단리된 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터, 예를 들어, 발현 벡터, 예컨대, 플라스미드를 제공하되, 폴리뉴클레오타이드는 숙주 세포가 벡터로 형질감염될 때 숙주 세포에 의해 인식되는 제어 서열에 작동 가능하게 연결된다. 또한 본 발명의 벡터를 포함하는 숙주 세포, 및 배양 배지에서 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 면역글로불린쇄를 암호화하는 발현 벡터 또는 핵산을 보유하는 숙주 세포를 배양시키는

단계, 및 숙주 세포 또는 배양 배지로부터 항원 또는 이의 항원-결합 단편을 단리시키는 단계를 포함하는, 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 폴리펩타이드를 생산하는 방법이 제공된다.

[0601]

결합 친화도

[0602]

예로서, 그리고 제한 없이, 본 명세서에 개시된 항체 및 항원-결합 단편은 표면 플라즈몬 공명(예를 들어, 비아코어(BIACORE)) 또는 유사한 기법(예를 들어, KinExa 또는 생물층 간섭계(OCTET))에 의해 결정된 바와 같은 10×10^{-9} M 이하의 K_D 값으로 인간 SIRP α 에 2가로 결합할 수 있다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 항체 및 항원-결합 단편은 표면 플라즈몬 공명(예를 들어, 비아코어) 또는 유사한 기법(예를 들어, KinExa 또는 OCTET)에 의해 결정된 바와 같이 결정하여 약 5 내지 10×10^{-9} M의 K_D 값으로 인간 SIRP α 에 또는 2가로 결합할 수 있다. 친화도는 $K_D = k_{off}/k_{on}$ (k_{off} 는 해리 속도 상수이고, K_{on} 은 결합 속도 상수이며 그리고 K_D 는 평형 상수임)로서 계산된다. 친화도는 다양한 농도(c)에서 표지된 리간드의 결합된 분획(r)을 측정함으로써 평형상태에서 결정될 수 있다. 데이터는 스캐차트 방정식: $r/c = K(n-r)$ 을 이용하여 그래프화한다(여기서 r = 결합된 리간드의 mol/평형상태에서 수용체의 mol; c = 평형상태에서의 유리 리간드 농도; K = 평형상태 해리 상수; 및 n = 수용체 분자당 리간드 결합 부위의 수). 그래프 분석에 의해, r/c 를 Y축 상에 r 을 X-축 상에 플롯팅하여, 스캐차트 플롯을 생성한다. 스캐차트 분석에 의한 항체 친화도는 당업계에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[van Erp *et al.*, *J. Immunoassay* 12: 425-43, 1991; Nelson and Griswold, *Comput. Methods Programs Biomed.* 27: 65-8, 1988] 참조.

[0603]

인간화

[0604]

본 문헌의 목적을 위해, "인간화"는 문헌[Gao SH, Huang K, Tu H, Adler AS. Monoclonal antibody humanness score and its applications. *BMC Biotechnology.* 2013: 13:55. doi:10.1186/1472-6750-13-55]에 기재된 바와 같은 단클론성 항체의 가변 영역의 인간화를 정량화하기 위해 T20 스코어 분석기를 이용하여 측정된다.

[0605]

웹 기반 틀은 T20 컷오프 인간 데이터베이스(<http://abAnalyzer.lakepharma.com>)를 이용하여 항체 서열의 T20 스코어를 계산하도록 제공된다. T20 스코어를 컴퓨터 계산함에 있어서, 입력 VH, VK 또는 VL 가변 영역 단백질 서열은 처음 배정된 카바트 넘버링이며, CDR 잔기가 확인된다. 전장 서열 또는 프레임워크 단독 서열(CDR 잔기가 제거됨)은 blastp 단백질-단백질 BLAST 알고리즘을 이용하여 각각의 항체 데이터베이스 내 모든 서열에 비교된다. 각각의 쌍별 비교 간의 서열 동일성은 분리되고, 그리고 데이터베이스 내 모든 서열이 분석된 후에, 서열은 입력 서열에 대한 서열 동일성에 기반하여 높음으로부터 낮음으로 분류된다. 상위 20개의 매칭된 서열의 동일성 백분율은 평균을 내어 T20 스코어를 얻는다.

[0606]

"모든 인간 데이터베이스"에서 각각의 쇄 유형(VH, VK, VL) 및 서열 길이(전장 또는 프레임워크 단독)에 대해, 각각의 항체 서열을 T20 스코어 분석기를 이용하여 그의 각각의 데이터베이스로 스코어링하였다. T20 스코어는 입력 서열 그 자체가 제외된 후에 상위 20개의 매칭된 서열에 대해 얻었다(서열 2 내지 21의 동일성 백분율을 평균내었는데, 서열 1은 항상 입력 항체 그 자체이기 때문이다). 각각의 그룹에 대한 T20 스코어를 높음으로부터 낮음으로 분류하였다. 스코어의 감소는 대부분의 서열에 대해 거의 선형이었지만; 그러나, 항체의 하위 대략 15%에 대한 T20 스코어는 급격하게 감소하기 시작하였다. 따라서, 서열의 하위 15%는 제거되었고, 남아있는 서열은 T20 컷오프 인간 데이터베이스를 형성하였으며, 여기서 T20 스코어 컷오프는 새로운 데이터베이스에서 서열의 가장 낮은 T20 스코어를 나타낸다.

[0607]

본 명세서에 사용된 바와 같은 "인간" 항체는 T20 인간화 스코어가 적어도 79%, 그리고 더 바람직하게는 적어도 85%인 것이다.

[0608]

CD47에 대한 결합을 차단하는 항-hSIRP α 항체의 능력

[0609]

일부 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 CD47에 대한 인간 SIRP α 의 결합을 차단할 수 있다. 인간 CD47에 대한 인간 SIRP α 의 결합을 차단하는 능력은 당업계에 공지된 임의의 방법을 이용하여 결정될 수 있다. 일 실시형태에서, 인간 CD47에 대한 인간 SIRP α 의 결합을 차단하는 항체의 능력은 ELISA 분석을 이용하여 결정된다.

[0610]

항체 및 이의 항원-결합 단편의 제조 방법

[0611]

따라서, 본 발명은 항체 또는 단편을 발현시키는 하이브리도마 세포를 이러한 발현에 바람직한 조건 하에 배양시키는 단계, 및 선택적으로 하이브리도마 및/또는 성장 배지(예를 들어, 세포 배양 배지)로부터 항체 또는 단

편을 단리시키는 단계를 포함하는, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제조 방법을 포함한다.

- [0612] 본 명세서에 개시된 항-SIRP α 항체는 또한 (예를 들어, 이콜라이/T7 발현 시스템, 포유류 세포 발현 시스템 또는 더 하등의 진핵 발현 시스템에서) 재조합적으로 생성될 수 있다. 본 실시형태에서, 본 발명의 항체 면역글로불린 분자(예를 들어, V_H 또는 V_L)를 암호화하는 핵산은 pET-기반 플라스미드에 삽입될 수 있고, 이콜라이/T7 시스템에서 발현될 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 T7 프로모터에 작동 가능하게 연결된 면역글로불린쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 또한 포함하는 세포에서 T7 RNA 중합효소를 발현시키는 단계를 포함하는, 숙주 세포(예를 들어, 박테리아 숙주 세포, 예컨대, 이콜라이, 예컨대, BL21 또는 BL21DE3)에서 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이의 면역글로불린쇄를 발현시키는 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 실시형태에서, 박테리아 숙주 세포, 예컨대, 이콜라이는 *lac* 프로모터에 작동 가능하게 연결된 T7 RNA 중합효소 유전자를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 중합효소 및 쇠의 발현은 IPTG(아이소프로필-베타-D-티오갈락토피라노사이드)와 함께 숙주 세포를 인큐베이션시킴으로써 유도된다.
- [0613] 당업계에 공지된 재조합 항체를 생성하기 위한 몇몇 방법이 있다. 항체의 재조합 생산을 위한 방법의 한 가지 예는 미국 특허 제4,816,567호에 개시되어 있다.
- [0614] 형질전환은 숙주 세포 내로 폴리뉴클레오타이드를 도입하기 위한 임의의 공지된 방법에 의할 수 있다. 포유류 세포 내로 이중성 폴리뉴클레오타이드의 도입을 위한 방법은 당업계에 잘 공지되어 있으며, 텍스트란-매개 형질 감염, 인산칼슘 침전, 폴리브렌-매개 형질감염, 원형질체 융합, 전기천공법, 리포솜 내 폴리뉴클레오타이드(들)의 캡슐화, 유전자총 및 핵산 내로 DNA의 직접 미세주입을 포함한다. 추가로, 핵산 분자는 바이러스 벡터에 의해 포유류 세포 내로 도입될 수 있다. 세포의 형질전환 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 제4,399,216호; 제4,912,040호; 제4,740,461호 및 제 4,959,455호 참조.
- [0615] 따라서, 본 발명은 항체 또는 단편의 하나 이상의 면역글로불린쇄(예를 들어, 중쇄 및/또는 경쇄 면역글로불린쇄)를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 도입하는 단계; 숙주 세포(예를 들어, CHO 또는 피키아(*Pichia*) 또는 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*))를 이러한 발현에 바람직한 조건 하에 배양시키는 단계, 및 선택적으로 숙주 세포 또는 숙주 세포가 성장하는 배지로부터 항체 또는 단편 또는 쇠를 단리시키는 단계를 포함하는, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 면역글로불린쇄의 제조를 위한 재조합 방법을 포함한다.
- [0616] 항-SIRP α 항체는 미국 특허 제6,331,415호에 제시된 임의의 방법에 의해 합성될 수 있다.
- [0617] 본 명세서에 개시된 항체 또는 단편 또는 면역글로불린쇄의 발현을 위한 숙주로서 포유류 세포를 비롯한 진핵 및 원핵 숙주 세포는 당업계에 잘 공지되어 있고, 미국 미생물 보존 센터(ATCC)로부터 이용 가능한 다수의 불멸 세포주를 포함한다. 이들은, 그 중에서도, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, NSO, SP2 세포, HeLa 세포, 새끼 햄스터 신장(BHK) 세포, 원숭이 신장 세포(COS), 인간 간세포 암종 세포(예를 들어, Hep G2), A549 세포, 3T3 세포, HEK-293 세포 및 다수의 다른 세포주를 포함한다. 포유류 숙주 세포는 인간, 마우스, 래트, 개, 당나귀, 돼지, 염소, 소, 말 및 햄스터 세포를 포함한다. 특히 선호되는 세포주는 세포주가 고발현 수준을 갖는지의 결정을 통해 선택된다. 사용될 수 있는 다른 세포주는 곤충 세포주, 예컨대, Sf9 세포, 양서류 세포, 박테리아 세포, 식물 세포 및 진균 세포이다. 진균 세포는, 예를 들어, 피키아 파스토리스, 피키아 핀란드카(*Pichia finlandica*), 피키아 트레할로필라(*Pichia trehalophila*), 피키아 코클라매(*Pichia koclamae*), 피키아 멤브라나에피엔스(*Pichia membranaefaciens*), 피키아 미누타(*Pichia minuta*)(오가타에아 미누타(*Ogataea minuta*)), 피키아 린드네리(*Pichia lindneri*), 피키아 오펀티에(*Pichia opuntiae*), 피키아 써모톨레란스(*Pichia thermotolerans*), 피키아 살릭타리아(*Pichia salictaria*), 피키아 구에르쿰(*Pichia guercuum*), 피키아 피페리(*Pichia pijperi*), 피키아 스티프티스(*Pichia stiptis*), 피키아 메타놀리카(*Pichia methanolica*), 피키아 종, 사카로마이세스 세레비시애(*Saccharomyces cerevisiae*), 사카로마이세스 종, 한센놀라 폴리모르파(*Hansenula polymorpha*), 클루이베로마이세스 종(*Kluyveromyces sp.*), 클루베로마이세스 락티스(*Kluyveromyces lactis*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 아스퍼질러스 니둘란스(*Aspergillus nidulans*), 아스퍼질러스 니거(*Aspergillus niger*), 아스퍼질러스 오리자에(*Aspergillus oryzae*), 트리콰터마 레세이(*Trichoderma reesei*), 크리소스포륨 루크노웬스(*Chrysosporium lucknowense*), 푸사리움 종(*Fusarium sp.*), 푸사리움 그라미네움(*Fusarium gramineum*), 푸사리움 베네나툼(*Fusarium venenatum*), 피스코미트렐라 파텐스(*Physcomitrella patens*) 및 뉴로스포라 크라사(*Neurospora crassa*), 피키아 종, 임의의 사카로마이세스 종, 한센놀라 폴리모르파(*Hansenula polymorpha*), 임의의 클루이베로마이세스 종, 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 임의의 아스퍼

질러스 종(*Aspergillus sp.*), 트리코더마 레세이(*Trichoderma reesei*), 크리소스포룸 루크노웬스, 임의의 푸사리움 종, 야로이아 리폴리티카(*Yarrowia lipolytica*) 및 뉴로스포라 크라사(*Neurospora crassa*)를 포함하는 효모 및 섬유향균 세포를 포함한다. 중쇄 또는 이의 항원-결합 부분 또는 단편, 및/또는 경쇄 또는 이의 항원-결합 단편을 암호화하는 재조합 발현 벡터가 포유류 숙주 세포에 도입될 때, 항체는 숙주 세포에서 항체 또는 단편 또는쇄의 발현 또는 숙주 세포가 성장하는 배양 배지 내로의 분비를 허용하기에 충분한 시간 기간 동안 숙주 세포를 배양시킴으로써 생성된다.

[0618] 항체 및 이의 항원-결합 단편 및 면역글로불린쇄는 표준 단백질 정제 방법을 이용하여 배양 배지로부터 회수될 수 있다. 추가로, 생성 세포주로부터 본 발명의 항체 및 이의 항원-결합 단편 및 면역글로불린쇄(또는 이들로 부터의 다른 모이어티)의 발현은 다수의 공지된 기법을 이용하여 향상될 수 있다. 예를 들어, 글루타민 합성효소 유전자 발현 시스템(GS 시스템)은 소정의 조건 하에 발현을 향상시키기 위한 통상적인 접근이다. GS 시스템은 유럽 특허 제0216846호, 제0256055호 및 제0323997호 및 제0338841호와 관련하여 전체적으로 또는 부분적으로 논의된다. 따라서, 본 발명의 실시형태에서, 포유류 숙주 세포(예를 들어, CHO)는 글루타민 합성효소 유전자를 결여하며, 배지에서 글루타민의 부재 하에 성장하되, 그러나, 면역글로불린쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 숙주 세포에서 유전자의 결여를 보완하는 글루타민 합성효소 유전자를 포함한다.

[0619] 본 발명은 항체 또는 단편을 포함하는 샘플을 정제 배지(예를 들어, 양이온 교환 배지, 음이온 교환 배지, 소수성 교환 배지, 친화도 정제 배지(예를 들어, 단백질-A, 단백질-G, 단백질-A/G, 단백질-L))에 도입하는 단계 및 배지에 결합하지 않는 상기 샘플의 통과 분획으로부터 정제된 항체 또는 단편을 수집하는 단계; 또는 통과 분획을 폐기하는 단계 및 배지로부터 결합 항체 또는 단편을 용리시키는 단계 및 용리액을 수집하는 단계를 포함하는, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 항원-결합 단편을 정제하는 방법을 포함한다. 본 발명의 실시형태에서, 배지는 샘플에 적용된 칼럼에 있다. 본 발명의 실시형태에서, 정제 방법은 숙주 세포에서 항체 또는 단편의 재조합 발현 후에 수행되되, 예를 들어, 숙주 세포는 처음 용해되고, 선택적으로 배지 상에서 정제 전에 불용성 물질의 용해물은 정제된다.

[0620] 일반적으로, 특정 세포주 또는 유전자이식 동물에서 생성된 당단백질은 세포주 또는 유전자이식 동물에서 생성된 당단백질에 대한 특징인 글리코실화 패턴을 가질 것이다. 따라서, 항체의 특정 글리코실화 패턴은 항체를 생성하기 위해 사용된 특정 세포주 또는 유전자이식 동물에 의존할 것이다. 그러나, 본 명세서에 제공되는 핵산 분자에 의해 암호화되거나, 또는 본 명세서에 제공된 아미노산 서열을 포함하는 모든 항체는 항체가 가질 수 있는 글리코실화 패턴과 독립적으로 본 발명을 포함한다. 유사하게, 특정 실시형태에서, 비-푸코실화된 N-글리칸만을 포함하는 글리코실화 패턴을 갖는 항체는, 이들 항체가 시험관내 그리고 생체내 둘 다에서 그들의 푸코실화된 상대보다 전형적으로 더 강한 효능을 발휘하는 것으로 나타났기 때문에, 유리할 수 있다(예를 들어, 문헌 [Shinkawa *et al.*, *J. Biol. Chem.* 278: 3466-3473 (2003)]; 미국 특허 제6,946,292호 및 제7,214,775호). 비-푸코실화된 N-글리칸을 갖는 이들의 항체는 그들의 탄수화물 구조는 인간 혈청 IgG에 존재하는 집단의 정상 성분이기 때문에 면역원성이 될 가능성이 없다.

[0621] 본 발명은 SIRP α 및 다른 항원, 예를 들어, CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD38, CD44, CD52, CD56, CD70, CD96, CD97, CD99, CD117, CD123, c-Met, CEA, EGFR, EpCAM, HER2, HER3, PSMA, PTHR2, 메소텔린, PD-1, PD-L1, TIM3에 대한 결합 특이성을 갖는 이중특이성 및 2작용성 항체 및 항원-결합 단편, 및 이의 사용 방법을 포함한다. 이중특이성 또는 2작용성 항체는 2개의 상이한 중쇄/경쇄쌍 및 2개의 상이한 결합 부위를 갖는 인공 혼성 항체이다. 이중특이성 항체는 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편의 연결을 포함하는 다양한 방법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Songsivilai, *et al.*, (1990) *Clin. Exp. Immunol.* 79: 315-321, Kostelny, *et al.*, (1992) *J Immunol.* 148:1547- 1553] 참조. 추가로, 이중특이성 항체는 "다이어바디"로서(Holliger, *et al.*, (1993) *PNAS USA* 90:6444-6448) 또는 "야누신(Janusin)"으로서(Traunecker, *et al.*, (1991) *EMBO J.* 10:3655-3659 및 Traunecker, *et al.*, (1992) *Int. J. Cancer Suppl.* 7:51-52) 형성될 수 있다. 정상 IgG 구조를 갖는 이중특이성 항체인 "듀오바디(Duobody)"가 포함된다(Labrijn *et al.*, 2013, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110(13): 5145-5150).

[0622] 본 발명은 본 명세서에 개시된 항-SIRP α 항체의 항-SIRP α 항원-결합 단편을 추가로 포함한다. 항체 단편은, 예를 들어, 펩신에 의해 IgG의 효소 절단에 의해 생성될 수 있는 F(ab)₂ 단편을 포함한다. Fab 단편은, 예를 들어, 다이티오프로판올 또는 머캅토에틸아민에 의한 F(ab)₂의 환원에 의해 생성될 수 있다.

[0623] 면역글로불린은 그들의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라서 상이한 분류로 배정될 수 있다. 일부 실

시형태에서, 상이한 불변 도메인은 본 명세서에 제공된 CDR로부터 유래된 인간화된 V_L 및 V_H 영역에 현수될 수 있다. 적어도 5가지의 주된 부류의 면역글로불린(IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM)이 있으며, 이들 중 몇몇은 하위부류(아이소타입), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4; IgA1 및 IgA2로 추가로 나누어질 수 있다. 본 발명은 항체의 임의의 이들 부류 또는 하위부류의 항체 및 항원-결합 단편을 포함한다.

[0624] 일 실시형태에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 중쇄 불변 영역, 예를 들어, 인간 불변 영역, 예컨대, $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$ 또는 $\gamma 4$ 의 인간 중쇄 불변 영역 또는 이들의 변이체를 포함한다. 다른 실시형태에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 경쇄 불변 영역, 예를 들어, 인간 경쇄 불변 영역, 예컨대, 람다 또는 카파 인간 경쇄 영역 또는 이의 변이체를 포함한다. 예로서 그리고 제한 없이, 인간 중쇄 불변 영역은 $\gamma 4$ 일 수 있고, 인간 경쇄 불변 영역은 카파일 수 있다. 대안의 실시형태에서, 항체의 Fc 영역은 Ser228Pro 돌연변이를 갖는 $\gamma 4$ 이다(Schuurman, J *et al.*, *Mol. Immunol.* 38: 1-8, 2001).

[0625] 일 실시형태에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 IgG1 아형의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 IgG2 아형의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 IgG4 아형의 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0626] **항체 조작**

[0627] 추가로, 예를 들어, 항체 또는 단편의 특성을 개선시키기 위해 항-SIRP α 항체 및 이의 항원-결합 단편이 항체의 가변 도메인 내의 프레임워크 잔기에 변형을 포함하도록 조작된 항체가 되는 실시형태가 포함된다. 전형적으로, 항체 또는 단편의 면역원성을 감소시키기 위한 이러한 프레임워크 변형이 이루어진다. 이는 보통 모(예를 들어, 설치류) 항체 또는 단편에서 가변 도메인(즉, 프레임워크 잔기) 내 비-CDR 잔기를 항체가 사용되는 종의 면역 레퍼토리로 부터의 유사한 잔기, 예를 들어, 인간 치료제의 경우에 인간 잔기로 대체함으로써 달성된다. 이러한 항체 또는 단편은 "인간화된" 항체 또는 단편으로서 지칭된다. 일부 경우에, 조작된(예를 들어, 인간화된) 항체의 친화도를 증가시키거나, 또는 특이성을 변경시키는 것이 바람직하다. 한 가지 접근은 대응하는 생식계열 서열에 대해 하나 이상의 프레임워크 잔기를 돌연변이시키는 것이다. 더 구체적으로는, 체세포 돌연변이를 겪은 항체 또는 단편은 항체로부터 유래된 생식계열 서열과 상이한 프레임워크 잔기를 함유할 수 있다. 이러한 잔기는 항체 또는 단편 프레임워크 서열을 항체 또는 단편으로부터 유래된 생식계열 서열과 비교함으로써 동정될 수 있다. 다른 접근은 조작된(예를 들어, 인간화된) 항체의 하나 이상의 위치에서 본래의 모(예를 들어, 설치류) 잔기로 복귀하는 것, 예를 들어, 프레임워크 잔기를 대체하는 과정에서 상실될 수 있는 결합 친화도를 회복하는 것이다. (예를 들어, 미국 특허 제5,693,762호, 미국 특허 제5,585,089호 및 미국 특허 제5,530,101호 참조).

[0628] 소정의 실시형태에서, 항-SIRP α 항체 및 이의 항원-결합 단편은 그들의 특성을 개선시키기 위해 프레임워크 및 /또는 CDR 내 변형을 포함하도록 조작된다(예를 들어, 인간화된). 이러한 조작된 변화는 분자 모델링에 기반할 수 있다. 모(비-인간) 항체 서열에 대한 가변 영역에 대한 분자 모델은 항체의 구조적 특징을 이해하도록 구성될 수 있고, 항원과 상호작용할 수 있는 항체 상의 잠재적 영역을 동정하기 위해 사용된다. 통상적인 CDR은 면역글로불린 서열의 배열 및 가변 영역의 동정에 기반한다. 문헌[Kabat *et al.*, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Kabat, *et al.*; National Institutes of Health, Bethesda, MD; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242; Kabat (1978) *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75; Kabat, *et al.*, (1977) *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616]. 코티아 및 공동작업자는 항체 및 제안된 초가변 루프의 결정 구조에서 루프의 입체배치를 조심해서 시험하였다. 문헌[Chothia, *et al.*, (1987) *J Mol. Biol.* 196:901-917 또는 Chothia, *et al.*, (1989) *Nature* 342:878-883]. "CDR"로서 분류되는 영역과 "초가변 루프" 사이에 변화가 있다. 이후의 연구(Raghunathan *et al.*, (2012) *J. Mol. Recog.* 25, 3, 103-113)는 몇몇 항체-항원 결정 복합체를 분석하였고, 항체 내 항원 결합 영역이 반드시 "CDR" 잔기 또는 "초가변" 루프에 엄격하게 따르는 않는다는 것을 관찰하였다. 비인간 항체의 가변 영역에 대한 분자 모델은 항원에 잠재적으로 결합할 수 있는 영역의 선택을 유도하기 위해 사용될 수 있다. 실제로, 모델에 기반한 잠재적 항원 결합은 통상적인 "CDR" 또는 "초가변" 루프와 상이하다. 상업적 과학 소프트웨어, 예컨대, 디스커버리 스튜디오(Discovery Studio)(바이오비아(BIOVIA), 다쏘시스템즈(Dassault Systems)))는 분자 모델링을 위해 사용될 수 있다. 인간 프레임워크는 프레임워크에서 그리고 CDR에서 비인간 서열과의 최고의 매치에 기반하여 선택될 수 있다. VH에서 FR4(프레임워크 4)에 대해, 인간 생식계열에 대한 VJ 영역은 대응하는 비인간 영역에 비교된다. VL에서 FR4(프레임워크 4)의 경우에, 인간 생식계열 서열의 J-카파 및 J-람다 영역은 대응하는 비인간 영역에 비교된다. 일단 적합한 인간 프레임워크가 동정되면, CDR은 선택된 인간 프레임워크에 접합된다. 일부 경우에, VL-VH 계면에서 소정의 잔기는 비-인간(모) 서열로서 보유될 수 있다. 분자 모델은 또한 CDR 입체배치 및 그에 따른 항원에 대한 결합을 잠재적으로 변경시

킬 수 있는 잔기를 동정하기 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에, 이들 잔기는 비-인간(모) 서열에서와 같이 보유된다. 분자 모델은 또한 원치 않는 효과, 예컨대, 글리코실화, 탈아미드화 및 산화를 초래할 수 있는 용매 노출된 아미노산을 동정하기 위해 사용될 수 있다. 이들 잠재적 문제를 제거/최소화하기 위해 개발 가능성 필터가 설계 단계에서 초기에 도입될 수 있다.

[0629] 다른 유형의 프레임워크 변형은 T 세포 에피토프를 제거하기 위해 프레임워크 영역 내에서, 또는 하나 이상의 CDR 영역 내에서 하나 이상의 잔기를 돌연변이시키고, 이에 의해 항체의 잠재적 면역원성을 감소시킨다. 이 접근은 또한 "탈면역화"로서 지칭되고, 미국 특허 제7,125,689호에서 추가로 상세하게 기재된다.

[0630] 특정 실시형태에서, 탈아미드화 또는 이성질체화를 피하기 위해 최종 항체의 더 큰 화학적 안정성을 제공하기 위하여 노출된 측쇄를 함유하는 특정 아미노산을 다른 아미노산 잔기로 바꾸는 것이 바람직할 것이다. 아스파라긴의 탈아미드화는 NG, DG, NG, NS, NA, NT, QG 또는 QS 서열 상에서 일어나고, 폴리펩타이드 쇠에 뒤뜰름을 도입하고 그의 안정성을 감소시키는 아이소아스파르트산 잔기의 생성을 야기할 수 있다(아이소아스파르트산 효과). 이성질체화는 DG, DS, DA 또는 DT 서열에서 일어날 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항체는 탈아미드화 또는 아스파라긴 이성질체화 부위를 함유하지 않는다.

[0631] 예를 들어, 아스파라긴(Asn) 잔기는 임의의 Asn-Gly 서열에서, 특히 CDR 내에서 아이소아스파르트산염의 형성에 대한 가능성을 감소시키기 위해 Gln 또는 Ala으로 바뀔 수 있다. 유사한 문제가 Asp-Gly 서열에서 일어날 수 있다. 문헌[Reissner and Aswad (2003) *Cell. Mol. Life Sci.* 60:1281]. 아이소아스파르트산염 형성은 항체의 그의 표적 항원에 대한 결합을 약화시키거나 또는 완전히 없앨 수 있다. 문헌[Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731 내지 734] 참조. 일 실시형태에서, 아스파라긴은 글루타민(Gln)으로 변화된다. 또한 탈아미드화 가능성을 감소시키기 위해 아스파라긴(Asn) 또는 글루타민(Gln) 잔기에 인접한 아미노산을 변경시키는 것이 바람직할 수 있는데, 이는 작은 아미노산이 아스파라긴 또는 글루타민에 인접하여 생길 때 더 큰 비율로 생긴다. 문헌[Bischoff & Kolbe (1994) *J. Chromatog.* 662:261] 참조. 추가로, CDR에서 임의의 메티오닌 잔기(전형적으로 용매 노출된 Met)은 메티오닌 황이 산화될 가능성을 감소시키기 위해 Lys, Leu, Ala 또는 Phe 또는 다른 아미노산으로 변화될 수 있는데, 이는 항원-결합 친화도를 감소시킬 수 있고, 또한 최종 항체 제조에서 분자 균일성에 기여한다. 이하 참조. 추가적으로, 잠재적으로 자를 수 있는 Asn-Pro 펩타이드 결합을 방지하거나 또는 최소화하기 위해, CDR에서 발견된 임의의 Asn-Pro 조합을 Gln-Pro, Ala-Pro 또는 Asn-Ala로 변경시키는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 치환을 갖는 항체는 치환이 SIRP α에 대한 항체의 친화도 또는 특이성, 또는 다른 목적하는 생물학적 활성을 허용 가능하지 않은 수준으로 감소시키지 않는다는 것을 보장하기 위해 후속적으로 선별된다.

표 2

예시적인 안정화 CDR 변이체

CDR 잔기	안정화 변이체 서열
Asn-Gly (N-G)	Gln-Gly, Ala-Gly 또는 Asn-Ala (Q-G), (A-G) 또는 (N-A)
Asp-Gly (D-G)	Glu-Gly, Ala-Gly 또는 Asp-Ala (E-G), (A-G) 또는 (D-A)
Met (M)	Lys, Leu, Ala 또는 Phe (K), (L), (A) 또는 (F)
Asn (N)	Gln 또는 Ala (Q) 또는 (A)
Asn-Pro (N-P)	Gln-Pro, Ala-Pro 또는 Asn-Ala (Q-P), (A-P) 또는 (N-A)

[0632]

[0633] 다른 유형의 프레임워크 변형은 응집을 방지하기 위해 프레임워크 영역 내에서 하나 이상의 잔기를 돌연변이시키는 것을 수반한다. 응집하는 항체의 위험은 공간적 응집 성향을 이용하여 평가될 수 있다 - 문헌 [Chennamsetty, N et al (2010) *J. Phys. Chem.* 114, 6614-6624] 참조. 상기 방법은 각각의 원자에 대해 용매 접근 가능 면적(Solvent Accessible Area: SAA)의 계산을 필요로 한다. 이어서, 분자 응집 스코어는 모든 원자 스코어의 합계로서 계산된다. 분자의 주어진 반경 및 크기에 대해, 이는 그의 응집하는 전반적인 경향의 근사값 표현이다. 높은 응집 스코어를 갖는 잔기는 더 낮은 스코어를 갖는 잔기(예를 들어, 더 친수성 아미노산)에 의

해 대체된다.

[0634]

Fc 영역의 항체 조작

[0635]

본 명세서에 개시된 항체(예를 들어, 인간화된 항체) 및 이의 항원-결합 단편은 또한 전형적으로 항체의 하나 이상의 특성, 예컨대, 혈청 반감기, 상보체 고정, Fc 수용체 결합 및/또는 효과기 기능(예를 들어, 항체-의존적 세포의 세포독성)을 변경시키기 위해, Fc 영역 내에 변형을 포함하도록 조작될 수 있다. 더 나아가, 본 명세서에 개시된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 화학적으로 변형될 수 있거나(예를 들어, 하나 이상의 화학적 모이어티는 항체에 부착될 수 있음) 또는 항체 또는 단편의 하나 이상의 특성을 다시 변경시키기 위해 그의 글리코실화를 변경하도록 변형될 수 있다. 이들 실시형태의 각각은 이하에 추가로 상세하게 기재된다. Fc 영역 내 잔기의 넘버링은 카바트의 EU 지표에 따른다.

[0636]

본 명세서에 개시된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 또한 변경된 효과기 기능을 제공하기 위해 변형된(또는 차단된) Fc 영역을 갖는 항체 및 단편을 포함한다. 미국 특허 제5,624,821호; WO2003/086310; WO2005/120571; WO2006/0057702 참조. 이러한 변형은 진단 및 요법에서 가능한 유리한 효과와 함께, 면역계의 다양한 반응을 향상시키거나 또는 억제하기 위해 사용될 수 있다. Fc 영역의 변경은 아미노산 변화(치환, 결실 및 삽입), 글리코실화 또는 탈글리코실화, 및 다중 Fc 영역의 첨가를 포함한다. Fc에 대한 변화는 또한 치료적 항체에서 항체의 반감기를 변경시켜, 덜 빈번한 투약 그리고 그에 따라 편리함을 증가시키고 물질의 사용을 감소시키는 것을 가능하게 할 수 있다. 문헌[Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731 내지 734-35] 참조.

[0637]

일 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편은 중쇄 불변 영역의 힌지 영역에서 위치 228에 대응하는 위치에서 세린의 프롤린 돌연변이(S228P; EU 지표; 서열번호 66)를 포함하는 IgG4 아이소타입 항체 또는 단편이다. 이 돌연변이는 힌지 영역에서 중쇄간 이황화 브리지의 이질성을 없애는 것으로 보고되었다(Angal *et al* (1993). *Mol. Immunol.* 30:105-108; 위치 241은 카바트 넘버링 시스템에 기반함).

[0638]

본 발명의 일 실시형태에서, 힌지 영역 내 시스테인 잔기의 수가 증가되거나 또는 감소되도록 CH1의 힌지 영역은 변형된다. 이 접근은 미국 특허 제5,677,425호에서 추가로 기재된다. CH1의 힌지 영역 내 시스테인 잔기의 수는, 예를 들어, 경쇄 및 중쇄의 조립을 용이하게 하기 위해 또는 항체의 안정성을 증가 또는 감소시키기 위해 변경된다.

[0639]

다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편의 Fc 힌지 영역은 항체 또는 단편의 생물학적 반감기를 감소시키도록 돌연변이된다. 더 구체적으로는, 항체 또는 단편이 천연 Fc-힌지 도메인 SpA 결합에 대해 스타필로코커스 단백질 A(SpA) 결합을 갖도록, 하나 이상의 아미노산 돌연변이가 Fc-힌지 단편의 CH2-CH3 도메인 계면 영역에 도입된다. 이 접근은 미국 특허 제6,165,745호에 더욱 상세하게 기재되어 있다.

[0640]

다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편은 그의 생물학적 반감기를 증가시키도록 변형된다. 다양한 접근이 가능하다. 예를 들어, 미국 특허 제6,277,375호에 기재된 바와 같은 다음의 돌연변이 중 하나 이상이 도입될 수 있다: T252L, T254S, T256F. 대안적으로, 생물학적 반감기를 증가시키기 위해, 항체는 미국 특허 제5,869,046호 및 제6,121,022호에 기재된 바와 같은 IgG의 Fc 영역의 CH2 도메인의 2개의 루프로부터 취한 셀비지(salvage) 수용체 결합 에피토프를 함유하기 위해 CH1 또는 CL 영역 내에서 변경될 수 있다.

[0641]

또 다른 실시형태에서, Fc 영역은 항체 또는 항원-결합 단편의 효과기 기능(들)을 변경하기 위해 적어도 하나의 아미노산 잔기를 상이한 아미노산 잔기로 대체함으로써 변경된다. 예를 들어, 항체가 효과기 리간드에 대해 변경된 친화도를 갖고 모 항체의 항원의 항원-결합 능력을 보유하도록 아미노산 잔기 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 및 322로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기는 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 친화도가 변경된 효과기 리간드는, 예를 들어, Fc 수용체 또는 상보체의 C1 성분일 수 있다. 이 접근은 미국 특허 제 5,624,821호 및 제5,648,260호에 더욱 상세하게 기재되어 있다.

[0642]

다른 예에서, 항체가 변경된 C1q 결합을 갖고/갖거나 감소된 또는 없어진 상보체 의존적 세포독성(CDC)을 갖도록, 아미노산 잔기 329, 331 및 322로부터 선택된 하나 이상의 아미노산은 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 이 접근은 미국 특허 제6,194,551호에 더욱 상세하게 기재되어 있다.

[0643]

다른 예에서, 아미노산 위치 231 및 239 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 변경되고, 이에 의해 상보체를 고정하는 항체의 능력을 변경한다. 이 접근은 국제 특허 출원 공개 WO 94/29351에서 추가로 기재된다.

[0644]

바람직하게는 항체 및 가장 바람직하게는 IgG 항체 또는 이의 단편인 본 발명의 단백질은 변경된(예를 들어, 비 변형 항체에 비해) FcγR 결합 특성(결합 특성의 예는 결합 특이성, 평형 해리 상수(K_D), 해리 및 결합 속도(각

각 k_{off} 및 k_{on}), 결합 친화도 및/또는 결합활성을 포함하지만, 이들로 제한되지 않음)을 가질 수 있고, 특정 변경은 다소 바람직하다. 평형 해리 상수(K_D)는 k_{off}/k_{on} 으로서 정의되며, K_a 는 K_D 의 역수라는 것은 당업계에 공지되어 있다.

[0645] Fc 영역의 그의 리간드에 대한 친화도 및 결합 특성은 Fc-Fc γ R 상호작용의 결정을 위해 당업계에 공지된 다양한 시험관내 분석 방법(생화학적 또는 면역학적 기반 분석), 즉, 평형상태 방법(예를 들어, 효소-결합 면역 흡착 분석(ELISA) 또는 방사면역측정법(RIA)), 또는 역학(예를 들어, 비아코어(등록상표), 옥텟(Octet)(등록상표) 또는 KinExa(등록상표) 분석을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 Fc γ R에 대한 Fc 영역의 특이적 결합), 및 다른 방법, 예컨대, 간접 결합 분석, 경쟁적 저해 분석, 형광 공명 에너지 전달(fluorescence resonance energy transfer: FRET), 겔 전기영동 및 크로마토그래피(예를 들어, 겔 여과)에 의해 결정될 수 있다. 이들 및 다른 방법은 시험 중인 성분 중 하나 이상에 대해 표지를 이용하고/하거나 색소생산성, 형광, 발광 또는 동위원소 표지를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 검출 방법을 사용할 수 있다.

[0646] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 단백질은 야생형 인간 IgG1 중쇄 불변 도메인(서열번호 119) Fc 영역 또는 야생형 인간 IgG4 중쇄 불변 도메인(서열번호 66) Fc 영역을 갖는 동등한 단백질보다 적어도 10배, 바람직하게는 적어도 30배 및 더 바람직하게는 적어도 100배 미만의 친화도로 Fc γ RI, Fc γ RIIB, Fc γ RIIC, Fc γ RIIIA-F158 및 Fc γ RIIIA-V158로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 인간 Fc γ R에 결합한다.

[0647] 다양한 실시형태에서, 본 발명의 단백질은 면역글로불린 C2 영역 및 면역글로불린 C3 영역 및 면역글로불린 힌지 영역을 포함하는, 면역글로불린 Fc 영역을 포함한다. 예로서, 면역글로불린 Fc 영역은 IgG Fc 영역, IgE Fc 영역 또는 IgA Fc 영역일 수 있다. 소정의 바람직한 실시형태에서, 단백질은 2개의 면역글로불린 Fc 영역을 포함하며, 각각의 면역글로불린 Fc 영역은 면역글로불린 C2 영역 및 면역글로불린 C3 영역 및 면역글로불린 힌지 영역을 포함하되, 면역글로불린 Fc 영역 중 하나의 힌지 영역은 다른 면역글로불린 Fc 영역의 힌지 영역에 결합하여 이량체 Fc 구조를 형성한다. 더 바람직하게는, 이러한 단백질은 인간 또는 인간화된 IgG 단백질이다.

[0648] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 단백질은 돌연변이된 IgG4 Fc 영역을 포함하고, 바람직하게는 단백질은 이량체 Fc 구조를 형성되도록 2개의 돌연변이된 IgG4 Fc 영역을 포함하는 IgG이다. 예로서, 돌연변이된 IgG4 Fc 영역은 표 3에 열거된 돌연변이 중 하나 또는 돌연변이의 조합을 포함할 수 있다. 이 표에 언급된 불변 영역의 넘버링 시스템은 문헌[Kabat *et al.* (1991, NIH Publication 91-3242, National Technical Information Service, Springfield, VA)]에 제시된 바와 같은 EU 지표의 넘버링 시스템이다. 표에서, 첫 번째 글자 및 수는 비변형 아미노산 및 그의 위치를 나타내고, 두 번째 글자는 상기 위치에서 치환된 아미노산을 나타낸다. 하나 초과 돌연변이의 조합을 포함하는 독립체에 대해, 조합에서 각각의 돌연변이는 "/"에 의해 분리된다.

표 3

N297Q	L235E	N297Q/L235E
F234A	Q268A	F234A/L235A/G237A/P238A
F234A/L235A/ Δ G236 /G237A/P238A	F234A/L235A/G237A /P238A/Q268A	F234A/L235A/ Δ G236/G237A /P238A/Q268A
F234A/L235A	L235E/P329G	L235A/G237A/E318A
F234A/L235A/G237A /P238S	F234A/L235A/ Δ G236 /G237A/P238S	F234A/L235A/G237A /P238S/Q268A
F234A/L235A/ Δ G236 /G237A/P238S/Q268A		

[0649]

[0650] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 단백질은 돌연변이된 IgG1 Fc 영역을 포함하고, 바람직하게는 단백질은 이량체 Fc 구조를 형성하도록 2개의 돌연변이된 IgG1 Fc 영역을 포함하는 IgG이다. 예로서, 돌연변이된 IgG1 Fc 영역은 표 4에 열거된 돌연변이 중 하나를 포함할 수 있다. 이 표에 언급된 불변 영역의 넘버링 시스템은 문헌[Kabat *et al.* (1991, NIH Publication 91-3242, National Technical Information Service, Springfield, VA)]에 제시된 바와 같은 EU 지표의 넘버링 시스템이다. 표에서, 첫 번째 글자 및 수는 비변형 아미노산 및 그의 위치를 나타내고, 두 번째 글자는 상기 위치에서 치환된 아미노산을 나타낸다.

표 4

K222Y	P232K	A231K
E233N	E233Q	E233R
E233S	E233T	E233H
E233A	E233V	E233L

[0651]

E233F	E233M	E233Y
E233W	E233G	L234D
L234E	L234N	L234Q
L234T	L234H	L234F
L234K	L234R	L234S
L234A	L234M	L234V
L235E	L235T	L235F
L235K	L235R	L235A
L235M	L235W	L235N
L235Q	L235H	L235V
G236A	G236N	G236R
G236H	G236L	G236F
G236P	G237A	G237E
G237N	G237Q	G237K
G237R	G237S	G237T
G237H	G237L	G237I
G237F	G237M	G237Y
G237P	P238K	P238N
P238R	P238S	P238T
P238Y	P238G	P238A
S239A	S239N	S239F
S239K	S239R	S239V
S239W	S239P	S239H
S239Y	D249H	V240A
F241W	F241L	F243W
F243L	F243E	P244H
P245A	P247V	P247G
V253I	V263I	V263T
V263M	V264D	V264E
V264K	V264F	V264M
V264H	V264W	V264G
V264Q	V264A	V264L
D265A	D265E	D265Q
D265S	D265H	D265V
D265L	D265F	D265M
D265Y	D265N	D265G
V266T	V266M	V266A
S267G	S267H	S267N
S267P	S267R	S267T
S267F	S267W	E269A
E269K	E269S	E269V
E269F	E269I	E269M
E269W	E269H	E269T
E269L	E269N	E269Y
E269R	E269P	E269G

[0652]

D270A	D270N	D270E
D270Q	D270T	D270H
D270R	D270S	D270L
D270I	D270F	D270W
D270P	D270G	P271H
P271Q	P271K	P271R
P271S	P271V	P271F
P271W	D280L	D280W
D280P	E293F	E294A
E293Y	E294K	E294R
E294S	E294V	E294L
E294F	Q295A	Q295W
Q295P	Q295G	Y296E
Y296Q	Y296D	Y296N
Y296S	Y296T	Y296L
Y296I	Y296A	Y296V
Y296M	N297S	N297D
N297Q	N297A	S298T
S298N	S298K	S298R
T299A	T299H	T299D
T299E	T299N	T299Q
T299K	T299R	T299I
T299F	T299M	T299Y
T299W	T299S	T299V
T299P	T299G	Y300E
Y300K	Y300R	Y300S
Y300P	Y300W	V303A
V303D	W313F	E318A
E318V	E318Q	E318H
E318L	E318Y	K320A
K322A	K322E	N325A
N325V	N325H	N325K
N325Y	N325W	N325P
N325G	N325Q	N325D
N325E	N325L	N325I
A327Q	A327E	A327N
A327L	A327I	A327F
A327W	L328N	L328F
L328H	L328R	L328T
L328V	L328I	L328P
L328M	L328E	L328A
P329A	P329F	P329D
P329N	P329Q	P329K
P329S	P329T	P329H
P329V	P329L	P329M

[0653]

P329Y	P329W	P329G
P329R	A330L	A330R
A330P	A330T	A330V
A330F	A330H	P331A
P331S	P331N	P331E
I332K	I332N	I332Q
I332T	I332H	I332Y
I332A	I332R	E333N
E333R	I336E	I336Y
S337H		

[0654]

[0655]

소정의 실시형태에서, 돌연변이된 IgG1 Fc 영역은 표 5에 열거된 돌연변이 조합 중 하나를 포함할 수 있다. 이 표에 언급된 불변 영역의 넘버링 시스템은 문헌[Kabat *et al.* (1991, NIH Publication 91-3242, National Technical Information Service, Springfield, VA)]에 제시된 바와 같은 EU 지표의 넘버링 시스템이다. 표에서, 첫 번째 글자 및 수는 비변형 아미노산 및 그의 위치를 나타내고, 두 번째 글자는 상기 위치에서 치환된 아미노산을 나타낸다. 하나 초과 돌연변이의 조합의 각각에 대해, 조합에서 각각의 돌연변이는 "/"에 의해 분리되고, 정의는 "Δ"로 나타낸다.

표 5

C220S/C226S/C229S/P238S	C226S/C229S/E233P/L234V/L235A	E233P/L234V/L235A
E233P/L234V/L235A/ΔG236	E233P/L234V/L235A/ΔG236/A327G/A330S/P331S	L234A/L235A
L235A/G237A	L235A/G237A/E318S/K320S/K322S	L235A/G237A/P331A
L234F/L235E	L234F/L235E/D265A	L234F/L235E/D265A/N297Q/P331S
L234F/L235E/N297Q	L234F/L235E/P329G	L234F/L235A/K322Q/M252Y/S254T/T256E
L234F/L235Q/K322Q/M252Y/S254T/T256E	L234F/L235Q/P331G/M252Y/S254T/T256E	G236R/L328R
S239D/D265I/N297D/I332E	S239D/D265L/N297D/I332E	S239D/D265F/N297D/I332E
S239D/D265Y/N297D/I332E	S239D/D265T/N297D/I332E	S239D/N297D/A330Y/I332E
S239D/F241S/F243H/V262T/V264T/N297D/K326E/I332E	V264E/N297D/I332E	D265A/P331S
D265A/N297Q	N297D/D265Y/T299L/I332E	N297D/D265Y/I332E
N297D/I332E/Y296D	N297D/I332E	N297D/I332E/Y296E
N297D/I332E/Y296N	N297D/I332E/Y296Q	N297D/I332E/Y296H

[0656]

N297D/I332E/Y296T	N297D/I332E/T299V	N297D/I332E/T299I
N297D/I332E/T299L	N297D/I332E/T299F	N297D/I332E/T299H
N297D/I332E/T299E	N297D/I332E/A330Y	N297D/I332E/S298A/A330Y
N297E/D265F/I332E	N297E/I332E	F241E/F243R/V262E/V264R
F241E/F243Q/V262T/V264E	F241L/F243L/V262I/V264I	F241W/F243W
F241W/F243W/V262A/V264A	F241L/V262I	F243L/V262I/V264W
F241Y/F243Y/V262T/V264T	F241E/F243R/V262E/V264R	F241E/F243Q/V262T/V264E
F241R/F243Q/V262T/V264R	F241E/F243Y/V262T/V264R	P244H/P245A/P247V
F241E/F243R/V262E/V264R/I332E	F241E/F243Y/V262T/V264R	F241E/F243Y/V262T/V264R/I332E
S239E/D265G	S239E/D265N	S239E/D265Q
M252Y/S254T/T256E	S267Q/A327S	S267L/A327S
N297S/I332E	S239N/I332N	S239N/I332Q
S239Q/I332N	S239Q/I332Q	S298N/Y300S
S298N/T299A/Y300S	N297Q/S298N/Y300S	E318S/K320S/K322S
E318S/K320S/K322S/P311A	L328E/I332E	L328N/I332E
L234A/L235A/G237A/P238A/H268A/A330S/P331S	L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S	L234A/L235A/G237A/P238A/H268A/A330S/P331S
L328Q/I332E	L328H/I332E	

[0657]

[0658]

소정의 실시형태에서, 본 발명의 단백질은 야생형 또는 돌연변이된 IgG2 Fc 영역을 포함하고, 바람직하게는 단백질은 이량체 Fc 구조를 형성되도록 2개의 야생형 또는 돌연변이된 IgG2 Fc 영역을 포함하는 IgG이다. 돌연변이된 IgG2 Fc 영역은 표 6에 열거된 돌연변이 중 하나 또는 돌연변이의 조합을 포함할 수 있다. 이 표에 언급된 불변 영역의 넘버링 시스템은 문헌[Kabat *et al.* (1991, NIH Publication 91-3242, National Technical Information Service, Springfield, VA)]에 제시된 바와 같은 EU 지표의 넘버링 시스템이다. 표에서, 첫 번째 글자 및 수는 비변형 아미노산 및 그의 위치를 나타내고, 두 번째 글자는 상기 위치에서 치환된 아미노산을 나타낸다. 하나 초과 돌연변이의 조합을 포함하는 독립체에 대해, 조합에서 각각의 돌연변이는 "/"에 의해 분리된다.

표 6

V234A	G237A	A235E/G237A
V234A/A235E/G237A	V234A/G237A	V234A/G237A/P238S
H268Q/V309L/A330S/P331S	V234A/G237A/H268A/V309L/A330S/P331S	V234A/G237A/H268Q/V309L/A330S/P331S
V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S	P233S/V234A/G237A/P238S	P233S/V234A/G237A/H268A/V309L/A330S/P331S
P233S/V234A/G237A/H268Q/V309L/A330S/P331S	P233S/V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S	

[0659]

[0660]

변형된 글리코실화를 갖는 항체의 생성

[0661]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편은 특정 글리코실화 패턴을 포함한다. 예를 들어, 비푸코실화 또는 비글리코실화된 항체 또는 단편이 만들어질 수 있다(즉, 항체는 각각 푸코스 또는 글리코실화를 결여함). 항체 또는 단편의 글리코실화 패턴은, 예를 들어, SIRP α 항원에 대한 항체 또는 단편의 친화도 또는 결합활성을 증가시키도록 변경될 수 있다. 이러한 변형은, 예를 들어, 항체 또는 단편 서열 내의 글리코실화 부위 중 하나 이상을 변경시킴으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 가변 영역 프레임워크 글리코실화 부위 중 하나 이상의 제거를 야기하는 하나 이상의 아미노산 치환이 이루어지고, 이에 의해 해당 부위에서 글리코실화를 제거할 수 있다. 이러한 탈글리코실화는 항체 또는 항원에 대한 단편의 친화도 또는 결합활성을 증가시킬 수 있다. 미국 특허 제5,714,350호 및 제6,350,861호 참조.

[0662]

본 명세서에 개시된 항체 및 항원-결합 단편은 더 하등의 진핵 숙주 세포에서 생성된 것을 추가로 포함할 수 있고, 특히 진균 숙주 세포, 예컨대, 효모 및 사상성 진균은 포유류 또는 인간-유사 글리코실화 패턴을 갖는 당단백질을 생성하도록 유전자 조작되었다(예를 들어, 문헌[Choi *et al.*, (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100: 5022-5027; Hamilton *et al.*, (2003) *Science* 301: 1244-1246; Hamilton *et al.*, (2006) *Science* 313: 1441-1443; Nett *et al.*, *Yeast* 28(3):237-52 (2011); Hamilton *et al.*, *Curr Opin Biotechnol.* 18(5): 387-92 (2007)] 참조). 현재 사용되는 포유류 세포주 이상으로 이들 유전자 변형된 숙주 세포의 특정 이점은 특정 N-글리칸 구조가 지배적인 당단백질의 조성이 생성될 수 있도록 세포에서 생성된 당단백질의 글리코실화 프로파일을 제어하는 능력이다(예를 들어, 미국 특허 제7,029,872호 및 미국 특허 제7,449,308호 참조). 이들 유전자 변형된 숙주 세포는 지배적으로 특정 N-글리칸 구조를 갖는 항체를 생성하기 위해 사용되었다(예를 들어, 문헌[Li *et al.*, (2006) *Nat. Biotechnol.* 24: 210-215] 참조).

[0663]

특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 더 하등의 진핵 숙주 세포에서 생성된 것을 추가로 포함하고, N-글리칸, 예컨대, GlcNAc₍₁₋₄₎Man₃GlcNAc₂; Gal₍₁₋₄₎GlcNAc₍₁₋₄₎Man₃GlcNAc₂; NANA₍₁₋₄₎Gal₍₁₋₄₎GlcNAc₍₁₋₄₎Man₃GlcNAc₂를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 이등분된 중 및 다중 안테나 종을 포함하는, 푸코실화 및 비푸코실화된 혼성체 및 복합체 N-글리칸을 포함한다.

[0664]

특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 GlcNAcMan₃GlcNAc₂; GalGlcNAcMan₃GlcNAc₂; 및 NANAGalGlcNAcMan₃GlcNAc₂로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 혼성체 N-글리칸을 갖는 항체 또는 단편을 포함할 수 있다. 특정 양상에서, 혼성체 N-글리칸은 조성물에서 우세한 N-글리칸 종이다.

[0665]

특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 GlcNAcMan₃GlcNAc₂; GalGlcNAcMan₃GlcNAc₂; NANAGalGlcNAcMan₃GlcNAc₂; GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂; GalGlcNAc₂Man₃GlcNAc₂; Gal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂; NANAGal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂; 및 NANA₂Gal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 복합체 N-글리칸을 갖는 항체 및 단편을 포함한다. 특정 양상에서, 복합체 N-글리칸은 조성물에서 우세한 N-글리칸 종이다. 추가 양상에서, 복합체 N-글리칸은 조성물에서 복합체 N-글리칸의 약 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100%를 포함하는 특정 N-글리칸이다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 및 이의 항원 결합 단편은 복합체 N-글리칸을 포함하되, 복합체 N-글리칸의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100%는 구조 NANA₂Gal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂를 포함하고, 이러한 구조는 비푸코실화된다. 이러한 구조는, 예를 들어, 조작된 피키아 파스토리스 숙주 세포에서 생성될 수

있다.

- [0666] 특정 실시형태에서, *N*-글리칸은 푸코실화된다. 일반적으로, 푸코스는 *N*-글리칸의 환원 말단에서 GlcNAc와 α 1,3-결합, *N*-글리칸의 환원 말단에서 GlcNAc와 α 1,6-결합, *N*-글리칸의 비환원 말단에서 Gal과 α 1,2-결합, *N*-글리칸의 비환원 말단에서 GlcNAc와 α 1,3-결합, 또는 *N*-글리칸의 비환원 말단에서 GlcNAc와 α 1,4-결합된다.
- [0667] 따라서, 상기 특정 양상에서, 당단백질 조성물인 당형(glycoform)은 Man₅GlcNAc₂(Fuc), GlcNAcMan₅GlcNAc₂(Fuc), Man₃GlcNAc₂(Fuc), GlcNAcMan₃GlcNAc₂(Fuc), GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂(Fuc), GalGlcNAc₂Man₃GlcNAc₂(Fuc), Gal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂(Fuc), NANAGal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂(Fuc) 및 NANA₂Gal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂(Fuc)로 이루어진 군으로부터 선택된 당형을 생성하기 위해 푸코스에 α 1,3-결합 또는 α 1,6-결합되고; GlcNAc(Fuc)Man₅GlcNAc₂, GlcNAc(Fuc)Man₃GlcNAc₂, GlcNAc₂(Fuc₁₋₂)Man₃GlcNAc₂, GalGlcNAc₂(Fuc₁₋₂)Man₃GlcNAc₂, Gal₂GlcNAc₂(Fuc₁₋₂)Man₃GlcNAc₂, NANAGal₂GlcNAc₂(Fuc₁₋₂)Man₃GlcNAc₂ 및 NANA₂Gal₂GlcNAc₂(Fuc₁₋₂)Man₃GlcNAc₂로 이루어진 군으로부터 선택된 당형을 생성하기 위해 푸코스에 α 1,3-결합 또는 α 1,4-결합되거나; 또는 Gal(Fuc)GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂, Gal₂(Fuc₁₋₂)GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂, NANAGal₂(Fuc₁₋₂)GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂ 및 NANA₂Gal₂(Fuc₁₋₂)GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂로 이루어진 군으로부터 선택된 당형을 생성하기 위해 푸코스에 α 1,2-결합된다.
- [0668] 추가 양상에서, 항체(예를 들어, 인간화된 항체) 또는 이의 항원-결합 단편은 Man₃GlcNAc₂ *N*-글리칸 구조로 이루어진 Man₈GlcNAc₂, Man₇GlcNAc₂, Man₆GlcNAc₂, Man₅GlcNAc₂, Man₄GlcNAc₂ 또는 *N*-글리칸을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 고만노스 *N*-글리칸을 포함한다.
- [0669] 상기의 추가 양상에서, 복합체 *N*-글리칸은 추가로 푸코실화 및 비푸코실화된 이등분 및 다중 안테나 종을 포함한다.
- [0670] 본 명세서에서 사용되는 용어 "*N*-글리칸" 및 "당형"은 상호 호환 가능하게 사용되며, *N*-연결된 올리고당, 예를 들어, 폴리펩타이드의 아스파라긴 잔기에 대한 아스파라긴-*N*-아세틸글루코사민 결합에 의해 부착된 것을 지칭한다. *N*-연결된 당단백질은 단백질 내 아스파라긴 잔기의 아마이드 질소에 연결된 *N*-아세틸글루코사민 잔기를 함유한다. 당단백질 상에서 발견된 우세한 당은 글루코스, 갈락토스, 만노스, 푸코스, *N*-아세틸갈락토사민(GalNAc), *N*-아세틸글루코사민(GlcNAc) 및 시알산(예를 들어, *N*-아세틸-뉴라민산(NANA))이다. 당기의 가공은 ER의 내강에서 공동번역에 의해 생기며, *N*-연결된 당단백질에 대한 골지체에서 번역 후에 지속된다.
- [0671] *N*-글리칸은 Man₃GlcNAc₂의 통상적인 5당류 코어를 가진다("Man"은 만노스를 지칭하고; "Glc"은 글루코스를 지칭하며; 그리고 "NAc"는 *N*-아세틸을 지칭하고; GlcNAc는 *N*-아세틸글루코사민을 지칭함). 보통, 좌측에 대해 비환원 말단 그리고 우측에 대해 환원 말단을 갖는 *N*-글리칸 구조가 제시된다. *N*-글리칸의 환원 말단은 단백질 상의 글리코실화 부위를 포함하는 Asn 잔기에 부착된 말단이다. *N*-글리칸은 "삼만노스 코어", "5당류 코어" 또는 "소수의 만노스 코어"로서도 지칭되는 Man₃GlcNAc₂("Man3") 코어 구조에 추가되는 주변의 당(예를 들어, GlcNAc, 갈락토스, 푸코스 및 시알산)을 포함하는 분지(안테나)의 수에 대해 상이하다. *N*-글리칸은 그들의 분지된 구성 성분(예를 들어, 고만노스, 복합체 또는 혼성체)에 따라 분류된다. "고 만노스" 유형 *N*-글리칸은 5개 이상의 만노스 잔기를 가진다. "복합체" 유형 *N*-글리칸은 전형적으로 1,3 만노스 아암에 부착된 적어도 하나의 GlcNAc 및 "라이만노스" 코어의 1,6 만노스 아암에 부착된 적어도 하나의 GlcNAc를 포함한다. 복합체 *N*-글리칸은 또한 선택적으로 시알산 또는 유도체로 변형된 갈락토스("Gal") 또는 *N*-아세틸갈락토사민("GalNAc") 잔기를 가질 수 있다(예를 들어, "NANA" 또는 "NeuAc", 여기서 "Neu"는 뉴라민산을 지칭하고, "Ac"는 아세틸을 지칭한다). 복합체 *N*-글리칸은 또한 "이등분" GlcNAc 및 코어 푸코스("Fuc")를 포함하는 쇠내 치환을 가질 수 있다. 복잡한 *N*-글리칸은 또한 종종 "다중 안테나 글리칸"으로서 지칭되는 "트라이만노스 코어" 상에서 다중 안테나를 가질 수 있다. "혼성" *N*-글리칸은 트라이만노스 코어의 1,3 만노스 아암의 말단 상에서 적어도 하나의 GlcNAc 및 트라이만노스 코어의 1,6 만노스 아암 상에서 0개 이상의 만노스를 가진다. 다양한 *N*-글리칸은 또한 "당형"으로서 지칭된다.
- [0672] 복합체 *N*-글리칸에 대해, 용어 "G-2", "G-1", "G0", "G1", "G2", "A1" 및 "A2"는 다음을 의미한다. "G-2"는 Man₃GlcNAc₂를 특징으로 할 수 있는 *N*-글리칸 구조를 지칭하고; 용어 "G-1"은 GlcNAcMan₃GlcNAc₂를 특징으로 할 수 있는 *N*-글리칸 구조를 지칭하며; 용어 "G0"는 GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂를 특징으로 할 수 있는 *N*-글리칸 구조를 지

칭하고; 용어 "G1"은 GalGlcNAc₂Man₃GlcNAc₂를 특징으로 할 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭하며; 용어 "G2"는 Gal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂를 특징으로 할 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭하고; 용어 "A1"은 NANAGal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂를 특징으로 할 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭하며; 그리고 용어 "A2"는 NANA₂Gal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂를 특징으로 할 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭한다. 달리 표시되지 않는 한, 용어 G-2", "G-1", "G0", "G1", "G2", "A1" 및 "A2"는 N-글리칸의 환원 말단에서 GlcNAc 잔기에 부착된 푸코스를 결여하는 N-글리칸 종을 지칭한다. 상기 용어가 "F"를 포함할 때, "F"는 N-글리칸 종이 N-글리칸의 환원성 말단에서 GlcNAc 잔기 상에 푸코스 잔기를 함유한다는 것을 나타낸다. 예를 들어, G0F, G1F, G2F, A1F 및 A2F는 모두 N-글리칸이 N-글리칸의 환원성 말단에서 GlcNAc 잔기에 부착된 푸코스 잔기를 추가로 포함한다는 것을 나타낸다. 더 하등의 진핵생물, 예컨대, 효모 및 사상성 진균은 푸코스를 생성하는 N-글리칸을 정상적으로 생성하지 않는다.

[0673] 다중 안테나 N-글리칸에 대해, 용어 "다중 안테나 N-글리칸"은 N-글리칸의 1,6 아암 또는 1,3 아암의 비환원 말단을 포함하는 만노스 잔기 상에 GlcNAc 잔기 또는 N-글리칸의 1,6 아암 및 1,3 아암의 비환원 말단을 포함하는 각각의 만노스 잔기 상에 GlcNAc 잔기를 추가로 포함하는 N-글리칸을 지칭한다. 따라서, 다중 안테나 N-글리칸은 식 GlcNAc₍₂₋₄₎Man₃GlcNAc₂, Gal₍₁₋₄₎GlcNAc₍₂₋₄₎Man₃GlcNAc₂ 또는 NANA₍₁₋₄₎Gal₍₁₋₄₎GlcNAc₍₂₋₄₎Man₃GlcNAc₂를 특징으로 할 수 있다. 용어 "1-4"는 1, 2, 3 또는 4개의 잔기를 지칭한다.

[0674] 이등분된 N-글리칸에 대해, 용어 "이등분된 N-글리칸"은 GlcNAc 잔기가 N-글리칸의 환원성 말단에서 만노스 잔기에 연결된 N-글리칸을 지칭한다. 이등분된 N-글리칸은 식 GlcNAc₃Man₃GlcNAc₂를 특징으로 할 수 있되, 각각의 만노스 잔기는 GlcNAc 잔기에 대해 그의 비환원성 말단에 연결된다. 대조적으로, 다중 안테나 N-글리칸이 GlcNAc₃Man₃GlcNAc₂를 특징으로 할 때, 상기 식은 2개의 GlcNAc 잔기가 N-글리칸의 2개의 아암 중 하나의 비환원성 말단에서 만노스 잔기에 연결되고 하나의 GlcNAc 잔기는 N-글리칸의 다른 아암의 비환원성 말단에서 만노스 잔기에 연결된다는 것을 나타낸다.

[0675] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 단백질은 비글리코실화된 Fc 영역을 포함한다. 예로서, IgG1 Fc 영역은 잔기 N297를 결실 또는 치환함으로써 비글리코실화될 수 있다.

[0676] **항체 물리적 특성**

[0677] 본 명세서에 개시된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 경쇄 또는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 중 하나에서 하나 이상의 글리코실화 부위를 추가로 함유할 수 있다. 이러한 글리코실화 부위는 변경된 항원-결합에 기인하는 항체 또는 단편의 증가된 면역원성 또는 항체의 pI의 변경을 초래할 수 있다(Marshall *et al.* (1972) *Annu Rev Biochem* 41:673-702; Gala and Morrison (2004) *J Immunol* 172:5489-94; Wallick *et al* (1988) *J Exp Med* 168:1099-109; Spiro (2002) *Glycobiology* 12:43R-56R; Parekh *et al* (1985) *Nature* 316:452-7; Mimura *et al.* (2000) *Mol Immunol* 37:697-706). 글리코실화는 N-X-S/T 서열을 함유하는 모티프에서 생기는 것으로 알려져 있었다.

[0678] 각각의 항체 또는 항원-결합 단편은 독특한 등전점(pI)을 갖는데, 이는 일반적으로 6 내지 9.5의 pH 범위에 속한다. IgG1 항체에 대한 pI는 전형적으로 7 내지 9.5의 pH 범위 내에 속하고, IgG4 항체에 대한 pI는 전형적으로 6 내지 8의 pH 범위 내에 속한다.

[0679] 각각의 항체 또는 항원-결합 단편은 특징적 용점을 갖는데, 더 높은 용점은 생체내에서 더 큰 전반적 안정성을 나타낼 것이다(Krishnamurthy R and Manning MC (2002) *Curr Pharm Biotechnol* 3:361-71). 일반적으로, T_M(초기 비폴딩 온도)은 60°C 초과, 65°C 초과 또는 70°C 초과일 수 있다. 항체 또는 단편의 용점은 시차주사 열량측정법(Chen *et al* (2003) *Pharm Res* 20:1952-60; Ghirlando *et al* (1999) *Immunol Lett* 68:47-52) 또는 원이색법(Murray *et al.* (2002) *J. Chromatogr Sci* 40:343-9)을 이용하여 측정될 수 있다.

[0680] 추가적인 실시형태에서, 빠르게 분해되지 않는 항체 및 이의 항원-결합 단편이 선택된다. 항체 또는 단편의 분해는 모세관 전기영동법(CE) 및 MALDI-MS를 이용하여 측정될 수 있다(Alexander AJ and Hughes DE (1995) *Anal Chem* 67:3626-32).

[0681] 추가적인 실시형태에서, 최소 응집 효과를 갖는 항체 및 이의 항원-결합 단편이 선택되는데, 이는 원치않는 면역 반응 및/또는 변경된 또는 바람직하지 않은 약물동태학적 특성의 촉발을 야기할 수 있다. 일반적으로, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하 또는 5% 이하의 응집을 갖는 항체 및 단편이 허용 가능하다. 크기-배제 칼

럼(SEC), 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 광산란을 비롯한 몇몇 기법에 의해 응집이 측정될 수 있다.

[0682] **항체 접합체**

[0683] 본 명세서에 개시된 항-SIRP α 항체 및 이의 항원-결합 단편은 또한 화학적 모이어티에 접합될 수 있다. 화학적 모이어티는 그 중에서도 중합체, 방사성핵종 또는 세포독성 인자일 수 있다. 특정 실시형태에서, 화학적 모이어티는 대상체의 신체에서 항체 또는 단편의 반감기를 증가시키는 중합체이다. 적합한 중합체는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)(예를 들어, 분자량이 2kDa, 5kDa, 10kDa, 12kDa, 20kDa, 30kDa 또는 40kDa인 PEG), 텍스트란 및 모노메톡시폴리에틸렌 글리콜(mPEG)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 친수성 중합체를 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는다. 문헌[Lee, *et al.*, (1999) (*Bioconj. Chem.* 10:973-981)]은 PEG 접합 단일쇄 항체를 개시한다. 문헌[Wen, *et al.*, (2001) (*Bioconj. Chem.* 12:545-553)]은 방사성금속 킬레이터(다이에틸렌트리아민펜타아세트산(DTPA))에 부착된 PEG를 갖는 접합 항체를 개시한다.

[0684] 본 명세서에 개시된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 또한 ⁹⁹Tc, ⁹⁰Y, ¹¹¹In, ³²P, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³H, ¹³¹I, ¹¹C, ¹⁵O, ¹³N, ¹⁸F, ³⁵S, ⁵¹Cr, ⁵⁷To, ²²⁶Ra, ⁶⁰Co, ⁵⁹Fe, ⁵⁷Se, ¹⁵²Eu, ⁶⁷CU, ²¹⁷Ci, ²¹¹At, ²¹²Pb, ⁴⁷Sc, ¹⁰⁹Pd, ²³⁴Th 및 ⁴⁰K, ¹⁵⁷Gd, ⁵⁵Mn, ⁵²Tr 및 ⁵⁶Fe와 같은 표지와 접합될 수 있다.

[0685] 본 명세서에 개시된 항체 및 항원-결합 단편은 또한, 예를 들어 그의 생물학적(예를 들어, 혈청) 반감기를 증가시키기 위해, 폐길화될 수 있다. 항체 또는 단편을 폐길화하기 위해, 항체 또는 단편은 전형적으로 하나 이상의 PEG 기가 항체 또는 항체 단편에 부착되는 조건 하에 폴리에틸렌 글리콜(PEG)의 반응성 형태, 예컨대, PEG의 반응성 에스터 또는 알데하이드 유도체와 반응된다. 특정 실시형태에서, 폐길화는 아실화 반응 또는 반응성 PEG 분자(또는 유사한 반응성 수용성 중합체)와의 알킬화 반응을 통해 수행된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 다른 단백질을 유도하기 위해 사용된 PEG의 임의의 형태, 예컨대, 모노(C1-C10) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜-말레이미드를 포함하도록 의도된다. 소정의 실시형태에서, 폐길화될 항체 또는 단편은 비글리코실화된 항체 또는 단편이다. 단백질을 폐길화하는 방법은 당업계에서 공지되어 있고, 본 발명의 항체에 적용될 수 있다. 예를 들어, 유럽 특허 제0 154 316호 및 유럽 특허 제0 401 384호 참조.

[0686] 본 명세서에 개시된 항체 및 항원-결합 단편은 또한 형광단, 예컨대, 희토류 킬레이트, 플루오레세인 및 그의 유도체, 로다민 및 그의 유도체, 아이소티오시아아네이트, 피코에리트린, 피코시아닌, 알로피코시아닌, o-프탈알데하이드, 플루오레스카민, ¹⁵²Eu, 단실, 움벨리페론, 루시페린, 루미날 표지, 아이소루미날 표지, 방향족 아크리디늄 에스터 표지, 이미다졸 표지, 아크리디늄 염 표지, 옥살레이트 에스터 표지, 에퀴린 표지, 2,3-다이하이드로프탈라진다이온, 바이오틴/아비딘, 스피린 표지 및 안정한 유리 라디칼을 비롯한 형광 또는 화학발광 표지와 접합될 수 있다.

[0687] 본 발명의 항체 및 이의 항원-결합 단편은 또한 세포독성 인자, 예컨대, 디프테리아 독소, 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 엑소톡신 A 쇠, 리신 A 쇠, 아브린 A 쇠, 모텍신 A 쇠, 알파-사르신, 알레우리테스 포르디(*Aleurites fordii*) 단백질 및 화합물(예를 들어, 지방산), 디안틴 단백질, 피토티아카 아메리카나(*Phytolacca americana*) 단백질 PAPI, PAPII 및 PAP-S, 모모르디카 카란티카(*Momordica charantia*) 저해제, 쿠르신, 크로틴, 사포나리아 오피시날리스(*saponaria officinalis*) 저해제, 미토켈린, 레스트릭토신, 페노마이신 및 에노마이신에 접합될 수 있다.

[0688] 문헌[Hunter, *et al.*, (1962) *Nature* 144:945; David, *et al.*, (1974) *Biochemistry* 13:1014; Pain, *et al.*, (1981) *J. Immunol. Meth.* 40:219; 및 Nygren, J., (1982) *Histochem. and Cytochem.* 30:407]에 의해 기재된 방법을 포함하는, 다양한 모이어티에 본 발명의 항체 및 이의 항원-결합 단편을 접합시키기 위한 당업계에 공지된 임의의 방법이 사용될 수 있다. 항체 및 단편을 접합시키기 위한 방법은 통상적이며, 당업계에 매우 잘 공지되어 있다.

[0689] **항-SIRP α 항체의 치료적 용도**

[0690] 추가로 본 명세서에 개시된 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의한 치료가 필요한 인간 대상체를 포함하는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 본 발명의 일 실시형태에서, 이러한 대상체는 감염 또는 감염성 질환에 걸려있다.

[0691] 본 발명의 다른 실시형태에서, 이러한 대상체는 암에 걸려 있다. 일 실시형태에서, 암은, 예를 들어, 골육종,

횡문근육종, 신경아세포종, 신장암, 백혈병, 신장 이행 세포암, 방광암, 율름암, 난소암, 췌장암, 유방암, 전립선암, 골암, 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암), 위암, 결장직장암, 자궁경부암, 활막육종, 두경부암, 편평세포암종, 다발성 골수종, 신세포암, 망막아세포종, 간아세포종, 간세포암종, 흑색종, 신장의 간상종양, 유잉 육종, 연골육종, 뇌암, 교모세포종, 뇌수막종, 뇌하수체 선종, 청신경초종, 원시신경외배엽 종양, 수아세포종, 성상세포종, 악성 성상세포종, 핏지교종, 상의세포종, 맥락막 열기 유두종, 진성다혈증, 혈소판증가증, 특발성 골수섬유증, 연부조직육종, 갑상선암, 자궁내막암, 유암종 또는 간암, 유방암 또는 위암이다. 본 발명의 실시형태에서, 암은, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 다양한 것의 전이암이다.

[0692] 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편, 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있는 암은 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: 심장: 육종(혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지원성 암종(편평세포, 미분화 소세포, 미분화 거대세포, 선암종), 폐포(세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종성 과오종, 중피종; 위장: 식도(편평세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(유관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 유암종, 비포마), 소장(선암종, 림프종, 유암종, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장(선암종, 관상선종, 용모상선종, 과오종, 평활근종) 결장직장; 비뇨생식관: 신장(선암종, 율름 종양[율름스 종양], 림프종, 백혈병), 방광과 요도(편평세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선(선암종, 육종), 고환(정상피종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 용모막암종, 육종, 간질세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 유선종성 종양, 지방종); 간: 간세포(간세포암종), 담도암종, 간아세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; 뼈: 골원성 육종(골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종(망상세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대세포 종양 척색종, 골연골종(골연골성 외골종), 양성 연골종, 연골아세포종, 연골점액섬유종, 유골골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막(뇌수막종, 수막육종, 신경교종), 뇌(성상세포종, 수아세포종, 신경교종, 상의세포종, 배세포종[송과체종], 다형성 교모세포종, 핏지교종, 슈반세포종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁(자궁내막 암종), 자궁경부(자궁경부 암종, 전종양 자궁경부 이행성증), 난소(난소 암종[장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 암종], 과립난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음부(편평 세포 암종, 상피 내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종(배아 횡문근육종), 나팔관(암종), 유방; 혈액학적: 혈액(골수성 백혈병 [급성 및 만성], 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종[악성 림프종]; 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평세포 암종, 카포시 육종, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경아세포종. 따라서, 본 명세서에서 제공되는 용어 "암성 세포"는 상기 동정된 병태 중 임의의 하나에 걸린 세포를 포함한다.

[0693] 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 본 발명의 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있는 암은 유방암, 위암, 식도암, 위식도접합부 암종, 결장직장암, 두경부암, 비소세포 폐암, 골육종, 신경아세포종, 방광암, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 폐암, 편평세포 암종, 흑색종, 췌장암, 전립선암, 소세포 폐암, 신장암, 신세포 암종, 갑상선암, 교모세포종 다형성, 나팔관암, 복막암, 혈관육종, 간세포암종, 용모막암종, 연부조직육종, 만성 림프구 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 비호지킨 림프종, B-세포 비호지킨 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 맨틀세포 림프종, 골수이형성 증후군, 급성 골수구성 백혈병, T-세포 림프종, 자연살해 세포 림프종, 외부 변연대 B-세포 림프종, 급성 림프구성 백혈병, 다발성 골수종을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0694] 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 감염 및 감염성 질환의 치료를 위해 사용될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "감염"은 유기체(즉, 대상체)의 적어도 하나의 세포가 감염체에 의해 감염된 임의의 상태를 지칭한다(예를 들어, 대상체는 세포내 병원균 감염, 예를 들어, 만성 세포내 병원균 감염을 가진다). 본 명세서에서 사용되는 용어 "감염제"는 감염된 유기체의 적어도 하나의 세포에서 CD47 발현(예를 들어, 증가된 CD47 발현)을 유도하는 외래 생물학적 독립체(즉, 병원균)를 지칭한다. 예를 들어, 감염제는 박테리아, 바이러스, 원생동물 및 진균을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0695] 세포내 병원균은 특정 관심 대상이다. 감염성 질환은 감염체에 의해 야기되는 장애이다. 일부 감염제는 소정의 병태 하에 인식 가능한 증상 또는 질환을 야기하지 않지만, 변화된 병태 하에 증상 또는 질환을 야기할 가능성을 가진다. 대상 방법은 바이러스 감염, 예를 들어, 레트로바이러스, 렌티바이러스, 헤르페스 바이러스, 헤르페스 바이러스, 폭스 바이러스, 인유두종 바이러스 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 만성 병원균 감염; 세포내 박테리아 감염, 예를 들어, 마이코박테륨(*Mycobacterium*), 클라미도필라(*Chlamydophila*), 에를리키아

(*Ehrlichia*), 리케차(*Rickettsia*), 브루셀라(*Bruceella*), 레지오넬라(*Legionella*), 프란시셀라(*Francisella*), 리스테리아(*Listeria*), 콕시엘라(*Coxiella*), 네이세리아(*Neisseria*), 살모넬라(*Salmonella*), 예르시니아 종(*Yersinia* sp), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 등; 및 세포내 원생동물 병원균, 예를 들어, 플라즈모듐 종(*Plasmodium* sp), 트립파노소마 종(*Trypanosoma* sp.), 지아르디아 종(*Giardia* sp.), 톡소플라즈마 종(*Toxoplasma* sp.), 리슈마니아 종(*Leishmania* sp.) 등의 치료에서 사용될 수 있다.

[0696] 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용하여 대상체를 치료하는 방법을 제공하되, 대상체는 바이러스에 감염되어 있다. 일 실시형태에서, 바이러스 감염은 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 간염 바이러스(A, B 또는 C), 헤르페스 바이러스(예를 들어, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II 및 CMV, 엡스타인 바르 바이러스), 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕사키 바이러스, 코로나바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 메프스 바이러스, 로타바이러스, 홍역바이러스, 풍진바이러스, 파보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 탱그 바이러스, 유두종바이러스, 연속종 바이러스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스 또는 아르보바이러스 뇌염바이러스로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스에 의한 감염이다.

[0697] 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용하여 대상체를 치료하는 방법을 제공하되, 대상체는 박테리아에 감염되어 있다. 일 실시형태에서, 박테리아 감염은 클라미디아, 리케차 박테리아, 마이코박테리아, 포도상구균, 연쇄상구균, 폐렴구균, 뇌척수막염균 및 임균, 클렙시엘라, 프로테우스, 세라티아(*serratia*), 슈도모나스(*pseudomonas*), 레지오넬라(*Legionella*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), 살모넬라(*Salmonella*), 바실리(*bacilli*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 클로스트리듐 테탄(*Clostridium tetan*), 클로스트리듐 보툴리눔(*Clostridium botulinum*), 바실러스 안트릭시스(*Bacillus anthracis*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 마이코박테리움 레프라이에(*Mycobacterium leprae*), 마이코박테리움 레프로마토시스(*Mycobacterium lepromatosis*) 및 보리엘라(*Borriella*)로 이루어진 군으로부터 선택된 박테리아에 의한 감염이다.

[0698] 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용하여 대상체를 치료하는 방법을 제공하되, 대상체는 진균에 감염 되어 있다. 일 실시형태에서, 진균 감염은 칸디다(*Candida*) (알비칸스(*albicans*), 크루세이(*krusei*), 글라브라타(*glabrata*), 트로피칼리스(*tropicalis*) 등), 크립토코커스 네오포만스(*Cryptococcus neoformans*), 아스퍼질러스(*Aspergillus*) (푸미가투스(*fumigatus*), 니거(*niger*) 등), 게누스 무코랄레스(Genus *Mucorales*) (무코르(*mucor*), अब시디아(*absidia*), 리조푸스(*rhizopus*)), 스포로트릭스 스펀키(*Sporothrix schenkii*), 블라스토마이세스 더마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 파라코키디오이데스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 콕시디오이데스 임미티스(*Coccidioides immitis*) 및 히스토플라즈마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*)으로 이루어진 군으로부터 선택된 진균에 의한 감염이다.

[0699] 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용하여 대상체를 치료하는 방법을 제공하되, 대상체는 기생충에 감염되어 있다. 일 실시형태에서, 기생충 감염은 이질아메바, 대장섬모충, 파울리자유아메바, 가시아메바, 지아디아 람비아(*Giardia lamblia*), 크립토스포리듐(*Cryptosporidium*), 폐포자충, 삼일열 말라리아 원충, 바베스열원충, 트립파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*), 트립파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*), 리슈마니아 도노바니(*Leishmania donovani*), 톡소플라즈마 곤디(*Toxoplasma gondii*) 및 니포스트롱길루스 브라질리엔시스(*Nippostrongylus brasiliensis*)로 이루어진 군으로부터 선택된 기생충에 의한 감염이다.

[0700] "대상체"는 포유류, 예컨대, 인간, 개, 고양이, 말, 소, 마우스, 래트, 원숭이(예를 들어, 사이노몰거스 원숭이, 예를 들어, 마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*)) 또는 토끼일 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 대상체는 인간 대상체이다.

[0701] 용어 "와 함께"는 항암제와 함께 본 발명의 방법에서 투여되는 성분(예를 들어, 항-SIRP α 항체(예를 들어, 인간화된 항체) 또는 이의 항원-결합 단편이 동시 전달을 위한 단일 조성물로 제형화될 수 있거나 또는 2가지 이상의 조성물(예를 들어, 키트)로 별개로 제형화될 수 있다는 것을 나타낸다. 각각의 성분은 다른 성분이 투여될 때와 상이한 시간에 대상체에게 투여될 수 있고; 예를 들어, 각각의 투여는 주어진 시간 기간에 걸쳐 몇몇 간격으로 동시가 아니도록(예를 들어, 별개로 또는 순차적으로) 주어질 수 있다. 게다가, 별개의 성분은 동일한 경로에 의해 또는 상이한 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.

[0702] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이러한 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 임의의 질환, 예를 들어 본 명세서에 논의되는 바와 같은 암을 치료하거나 또는 예방하기 위해 단독으

로 또는 다른 추가적인 치료제 및/또는 치료적 절차와 함께 사용될 수 있다. 조성물, 예를 들어, 추가적인 치료제와 함께 이러한 항체 및 단편을 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물은 또한 본 발명의 부분이다.

[0703] 본 발명은 대상체에게 선택적으로 추가적인 치료제 또는 치료적 절차와 함께 유효량의 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 따라서, 본 발명은 또한 대상체에게 선택적으로 추가적인 치료제 또는 치료적 절차와 함께 유효량의 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서 감염 또는 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 면역 세포의 활성 증가가 필요한 대상체에게 유효량의 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 면역 세포의 활성을 증가시키는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 암의 치료; 감염 또는 감염성 질환의 치료를 위해; 또는 백신 아류반트로서 사용된다.

[0704] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단독으로 또는 종양 백신과 함께 사용될 수 있다. 종양 백신의 예는 인유두종바이러스(Human Papillomavirus: HPV) 감염 유발 암에 대한 백신, 예컨대, 가다실(Gardasil)(등록상표), 가다실9(Gardasil9)(등록상표) 및 씨바릭스(Cervarix)(등록상표); B형 간염 바이러스 유발 암을 예방하는 백신, 예컨대, 엔지릭스-B(Engerix-B)(등록상표) 및 리콤비박스 HB(Recombivax HB)(emdfhrtkdvy); 면역 반응을 촉발하는 항암 바이러스 요법, 예컨대, 임리직(Imlygic)(등록상표); DNA 백신, 예컨대, 신코트로프(Synchotrope) MA2M 플라즈미드 DNA 백신 및 ZYC101; 마마글로빈-a DNA 백신(문헌[Clinical Cancer Res. 2014 20(23):5964-75] 참조); 벡터 기반 백신, 예컨대, PSA-TRICOM(프로스트박), PANVAC-VF, 리스테리아 모노사이토게네스-기반 백신(예를 들어, 문헌[Therapeutic Advances in Vaccines, 2014, 2(5) 137-148] 참조), 리스테리아-기반 백신(리스트리아 발현 하나 이상의 암 백신, 예컨대, 리스테리아-메소텔린(예를 들어, CRS-207), ADXS-HPV, 악살리모진 필로리스박(Axalimogene Filolisbac), 리스테리아-HER2/Neu, 리스테리아-EGFRvIII), 아테노-CEA; 동종이계 백신, 예컨대, GVAX, BLP-25(항-양카라-뮤신 1), 벨라겐푸마투셀-L(Belagenpumatucel-L), TG4010, CIMAvax 표피 성장 인자 백신, NY-ESO, GM.CD40L-CCL21; 자가 백신, 예컨대:Adeno-CD40L, BCG, INGN-225, 수지상 세포 백신, 예컨대, 프로벤지(Provence)(등록상표)(시풀루셀-T(Sipuleucel-T)), rF-CEA-MUC1-TRICOM(panvac-DC); 항원 백신, 예컨대, MUC-1(stimuvax), NY-ESO-1, GP-100, MAGE-A3(흑색종 항원 암호화 유전자 A3), INGN-225(문헌[Pharmacology & Therapeutics 153 (2015) 1-9] 참조)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0705] 포식 신호는 방사선요법 또는 안트라사이클린(독소루비신, 에피루비신, 다우노루비신, 이다루비신, 미톡산트론), 옥살리플라틴, 보르테조밐, 사이클로포스파마이드, 블레오마이신, 보리노스탯, 파클리탁셀, 5-플루오로우라실, 사이타라빈, 프레드니솔론, 도세탁셀, 미토마이신 C, 토포테칸/캄토테신, 에토포사이드, 졸레드론산, 메토티렉세이트, 이브루티닙, 애플리버셉트, 베마시주맵, 토레미펜, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 이델라리십, 머캅토피린, 탈리도마이드, 소라페닙을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 화학치료제와 같은 세포독성 요법에 의해 상승될 수 있었다. 따라서, 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 화학치료제와 함께, 방사선요법 등과 함께 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단독으로, 또는 표적화된 요법과 함께 사용될 수 있다. 표적화된 요법의 예는 호르몬 요법, 신호전달 저해제(예를 들어, EGFR 저해제, 예컨대, 세톡시맵(엘비투스(Erbix)) 및 에틀로티닙(타제바)); CD20 저해제(예를 들어, 리툽시맵(리툽산(Rituxan)) 및 오파투무맵(아르제라(Arzerra)); CD38 저해제(예를 들어, 다라투무맵(다르잘렉스(DARZALEX)); CD52 저해제(예를 들어, 알렘투주맵(캄파트(Campath)); HER2 저해제(예를 들어, 트라스투주맵(허셉틴(Herceptin)) 및 퍼투주맵(퍼제타(Perjeta)); BCR-ABL 저해제(예컨대, 이마티닙(글리벡(Gleevec)) 및 다사티닙(스프리셀(Sprycel)); ALK 저해제(예컨대, 크리조티닙(젤코리(Xalkori)) 및 세리티닙(자이카디아)); BRAF 저해제(예컨대, 베무라페닙(젤보라프) 및 다브라페닙(타핀라(Tafinlar))), 유전자 발현 조절제(예를 들어, 데시타빈(다코젠(Dacogen)) 및 보리노스탯(Vorinostat)(졸린자(Zolinza))), 세포자멸사 유도제(예를 들어, 보르테조밐(벨카드(Velcade)) 및 카르필조밐(키프롤리스(Kyprolis))), 혈관신생 저해제(예를 들어, 베마시주맵(아바스틴(Avastin)) 및 라무시루맵(사이람자(Cyramza))), 면역조절 이미드 약물(예를 들어, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드 및 아프레밀라스트), 독소에 부착된 단클론성 항체(예를 들어, 브렌투시맵 베도틴(애드세트리스) 및 아도-트라스투주맵 엠탄신(캐싸일라))를 포함한다.

[0706] 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 바람직하게는 항체가 ADCC/ADCP를 매개하는 데 사용되는 표적화된 요법과 관련한 용도를 발견할 수 있다. 항체 약물의 작용 방식을 분석하기 위해 그리고 ADCP를 ADCC로부터의 작용 방식과 구별하기 위해 기능성 생체분석을 이용 가능하다. 예로서, 항체-의존적 세포-매개 세포독성

(ADCC) 분석은 전형적으로 정상 인간 말초 혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cell: PBMC) 또는 이의 단리된 효과기 세포를 이용한다. 분석 변화는 정해진 Fc γ 수용체 IIa(Fc γ RIIa/CD32a), IIIa(Fc γ RIIIa/CD16a) 또는 IIb(Fc γ RIIb/CD16b) 유전자 복제수 변화(copy number variation: CNV) 또는 유전자형, 예컨대, Fc γ RIIIa-158 V/V 대 V/F 또는 F/F, Fc γ RIIIa-131 H/H 대 H/R 또는 R/R, 및 Fc γ RIIIb-NA1 및 -NA2 다형성 변이체와 함께 선택적 공여자 풀을 이용함으로써 감소될 수 있다. 대안적으로, 효과기 세포, 예컨대, PBMC, PBMC-유래 자연살해(NK) 세포, 과립구, 단핵구, 단핵구-유래 대식세포 또는 수지상 세포(DC)는 Fc γ RIIIa-발현 세포주(예를 들어, 조작된 NK92)로 대체될 수 있다. 표적 세포의 사멸은 ⁵¹크로뮴(⁵¹Cr) 또는 형광 염료, 예컨대, 칼세인-아세톡시메틸(칼세인-AM), 카복시플루오레세인 숙신이미딜 에스터(CFSE), 2',7'-비스-(2-카복시에틸)-5-(및 -6)-카복시플루오레세인 (BCECF), 유로뮴(Eu) 또는 프로피디움 요오드화물(PI)을 이용하여 표지된 표적 세포로부터 특정 프로브의 방출을 측정함으로써, 또는 사이토졸 효소, 예컨대, 락트산탈수소효소(LDH)의 방출 또는 뉴클레오사이드 트라이포스페이트(ATP)의 방출을 측정함으로써 평가될 수 있다.

[0707] 대조적으로, 항체-의존적 세포의 식세포 작용(ADCP)은 과립구, 단핵구, 수지상 세포, 또는 대식세포-매개 식세포 작용을 통해 표적 세포의 파괴를 측정함으로써 평가될 수 있다. ADCP 분석은 PBMC-유래 세포 또는 골수성 세포주, 예컨대, HL-60, THP-1, 및 대식세포 또는 과립구로 분화되는 U937 세포를 사용한다. 단핵 세포주에서 대식세포 분화를 유도하기 위해 통상적으로 사용되는 자극은 포볼-12-미리스테인-13-아세테이트(PMA), 1,25-다이하이드록시비타민 D3(VD3) 및 레티노산(RA)을 포함한다. RA는 또한, 예를 들어 HL-60 세포의 최종 과립구 분화를 유도하는 것으로 알려져 있다. 표적 세포의 식세포작용은 형광 염료, 예컨대, 세포 증식 염료 eFluor450, CFSE, 및 pHrodo 및 CypHer5E를 포함하는 pH-민감 염료로 사전 표지된 표적 세포로부터의 특정 프로브의 내재화를 위한 효과기 세포를 모니터링함으로써 평가될 수 있다. 식세포작용은 유세포분석 또는 형광 현미경을 이용하여 형광 표지된 효과기 세포의 증가에 의해 측정된다. "리포터 유전자" 분석은 또한 ADCP를 평가하는 데 이용 가능하다. 리포터 유전자 분석에서 ADCP 기능을 측정하기 위해, 표적 세포는 관심 대상의 항체의 적정과 함께 처음 인큐베이션된다. 일단 항체가 표적 세포 표면 상에서 그의 동적 표적에 결합된다면, 조작된 Jurkat 효과기 세포가 첨가된다. ADCP 경로 활성화가 이어진다면, Jurkat 세포는 리포터 유전자 NFAT-RE-luc2의 발현에 의해 루시페라제 산물을 생성한다. 이어서, 루시페라제 활성은 루시페라제 분석 시약의 첨가 후에 4 내지 24시간 유도 기간 후에 측정된다. 미량정량관-기반 분석에서 용량-의존적 반응은 적합한 기준 항목의 용량-반응 곡선에 비교되는 치료적 항체의 상대적 생물학적 활성을 정량화하는데 사용될 수 있다.

[0708] 특정 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항암 치료제 또는 면역조절 약물, 예컨대, 면역조절 수용체 저해제, 예를 들어, 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합하여 사용될 수 있다.

[0709] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음 중 하나 이상과 함께 사용된다:

[0710] TNF 수용체 단백질의 작용제(예를 들어, 작용성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 가용성 용합), 면역글로불린-유사 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구 활성화 분자(SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, Toll 유사 수용체, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), 4-1BB(CD137), B7-H3, ICOS(CD278), GITR, BAFTR, LIGHT, HVEM(LIGHT), KIRDS2, SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96(택타일), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), SLAM7, BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, PAG/Cbp, CD19a, 및 CD83에 특이적으로 결합하는 리간드; 또는

[0711] CD47, PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, IDO, TDO, CD160 및/또는 TGF β 베타의 저해제.

[0712] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하나 이상의 환식 다이뉴클레오타이드 또는 다른 STING 경로 작용제와 함께 사용된다. STING(TMEM173, MITA, ERIS 및 MPYS로서도 알려진 인터페론 유전자의 자극제)는 TBK1 활성화, IRF-3 인산화 및 IFN- β 와 다른 사이토카인의 생성을 수반하는 하류의 신호전달 캐스케이드를 야기하는 환식 다이뉴클레오타이드(cyclic dinucleotide: CDN)의 직접 결합에 반응하여 입체배좌 변화를 겪는 ER에 국소화된 막관통 단백질이다. 종양-체류 숙주 항원 제시 c3e11s에서 STING 경로는

중양-유래 항원에 대한 자발적 CD8+ T 세포 반응의 유도에 수반된다. 이 경로의 활성화 및 IFN-β의 후속적 생성은 또한 알려진 바에 따르면 방사선의 항-중양 효과에 기여한다. STING 작용제 및 그들의 용도는, 예를 들어, 미국 특허 제20060040887호, 미국 특허 제20080286296호, 미국 특허 제20120041057호, 미국 특허 제20140205653호, WO2014179335, WO 2014179760, 미국 특허 제20150056224호, WO 2015185565, WO 2016096174, WO 2016145102, WO 2017011444, WO 2017027645, WO 2017027646, WO 2017123657, WO 2017123669, WO 2017175147, WO 2017175156, WO 2018045204, WO 2018009648, WO 2018006652, WO 2018013887, WO 2018013908, 미국 특허 제20180002369, 미국 특허 제20180092937호 및 미국 특허 제20180093964호에 기재되어 있다.

- [0713] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-CD47 항체, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 항-PDL1 항체, 항-TIGIT 항체, 항-APRIL 항체, 항-CTLA4 항체, 항-CS1 항체(예를 들어, 엘로투주맙), 항-KIR2DL1/2/3 항체(예를 들어, 릴리루맙), 항-CD137 항체(예를 들어, 우렐루맙), 항-GITR 항체(예를 들어, TRX518), 항-PD-L1 항체(예를 들어, BMS-936559, MSB0010718C 또는 MPDL3280A), 항-PD-L2 항체, 항-ILT1 항체, 항-ILT2 항체, 항-ILT3 항체, 항-ILT4 항체, 항-ILT5 항체, 항-ILT6 항체, 항-ILT7 항체, 항-ILT8 항체, 항-CD40 항체, 항-OX40 항체, 항-ICOS, 항-KIR2DL1 항체, 항-KIR2DL2/3 항체, 항-KIR2DL4 항체, 항-KIR2DL5A 항체, 항-KIR2DL5B 항체, 항-KIR3DL1 항체, 항-KIR3DL2 항체, 항-KIR3DL3 항체, 항-NKG2A 항체, 항-NKG2C 항체, 항-NKG2E 항체, 항-4-1BB 항체(예를 들어, PF-05082566), 항-TSLP 항체, 항-IL-10 항체, IL-10 또는 폐길화된 IL-10, 또는 이러한 표적의 임의의 작은 유기 분자 저해제 중 하나 이상과 함께 사용된다.
- [0714] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-CD20 항체(예를 들어, 리툽시맙, 오파투무맙, 오크렐리주맙, 오비누투주맙, 오카라투주맙, 유플리톡시맙, 벨투주맙, 이브리투모맙 티우세탄, 토시투모맙, BVX-20, SCT-400 또는 PR0131921)와 함께 사용된다.
- [0715] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-CD38 항체(예를 들어, 다라투무맙, 이사톡시맙 또는 MOR202)와 함께 사용된다.
- [0716] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-EGFR 항체(예를 들어, 세툽시맙, CetuGEX, 파니투무맙, 니모투주맙, 데파톡시주맙 또는 AFM-21)와 함께 사용된다.
- [0717] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-HER2 항체(예를 들어, 트라스투주맙, TrasGEX, 퍼투주맙, 마르계톡시맙 또는 ADCT-502)와 함께 사용된다.
- [0718] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-HER3 항체(예를 들어, 롬레투주맙, 파트리투맙 또는 LJM716)와 함께 사용된다.
- [0719] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-CD19 항체(예를 들어, 이네빌리주맙, 블린사이토, DI-B4, MDX-1342, MEDI-551, MOR208 또는 4-G7SDIE)과 함께 사용된다.
- [0720] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-CD52 항체(예를 들어, 알렘투주맙)와 함께 사용된다.
- [0721] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-EpCAM 항체(예를 들어, 아테카투무맙, 카투막소맙, 에드레콜로맙 또는 ING-1)와 함께 사용된다.
- [0722] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-SLAMF7 항체(예를 들어, 엘로투주맙 또는 ABBV-838)와 함께 사용된다.
- [0723] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-PD-1 항체(예를 들어, 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙)와 함께 사용된다.
- [0724] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-PD-L1 항체(예를 들어, BMS-936559, MSB0010718C 또는 MPDL3280A)와 함께 사용된다.
- [0725] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-CTLA4 항체(예를 들어, 이필리루맙 또는 트레멜리루맙)와 함께 사용된다.
- [0726] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-CD137 항체(예를 들어, 우렐루맙)와 함께 사용된다.

- [0727] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-GITR 항체(예를 들어, TRX518 또는 FPA154)와 함께 사용된다.
- [0728] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-OX40 항체(예를 들어, MEDI6469, MOXR0916 또는 INCAGN1949)와 함께 사용된다.
- [0729] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-CD40 항체(예를 들어, 루카 투무맙, 다세투주무맙, APX005M, ChiLob7/4, CP-870,893 또는 JNJ-64457107)와 함께 사용된다. 본 발명의 실시 형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-CS1 항체와 함께 사용된다.
- [0730] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-KIR2DL1/2/3 항체와 함께 사용된다.
- [0731] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-CD137(예를 들어, 우렐루맙) 항체와 함께 사용된다.
- [0732] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-GITR(예를 들어, TRX518) 항체와 함께 사용된다.
- [0733] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-PD-L2 항체와 함께 사용된다.
- [0734] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-ITL1 항체와 함께 사용된다.
- [0735] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-ITL2 항체와 함께 사용된다.
- [0736] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-ITL3 항체와 함께 사용된다.
- [0737] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-ITL4 항체와 함께 사용된다.
- [0738] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-ITL5 항체와 함께 사용된다.
- [0739] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-ITL6 항체와 함께 사용된다.
- [0740] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-ITL7 항체와 함께 사용된다.
- [0741] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-ITL8 항체와 함께 사용된다.
- [0742] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-CD40 항체와 함께 사용된다.
- [0743] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-OX40 항체와 함께 사용된다.
- [0744] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-KIR2DL1 항체와 함께 사용된다.
- [0745] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-KIR2DL2/3 항체와 함께 사용된다.
- [0746] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-KIR2DL4 항체와 함께 사용된다.
- [0747] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-KIR2DL5A 항체와 함께 사용된다.

된다.

- [0748] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-KIR2DL5B 항체와 함께 사용된다.
- [0749] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-KIR3DL1 항체와 함께 사용된다.
- [0750] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-KIR3DL2 항체와 함께 사용된다.
- [0751] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-KIR3DL3 항체와 함께 사용된다.
- [0752] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-NKG2A 항체와 함께 사용된다.
- [0753] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-NKG2C 항체와 함께 사용된다.
- [0754] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-ICOS 항체와 함께 사용된다.
- [0755] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-4-1BB 항체와 함께 사용된다.
- [0756] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-IL-10 항체와 함께 사용된다.
- [0757] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-TSLP 항체와 함께 사용된다.
- [0758] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IL-10 또는 폐길화된 IL-10 항체와 함께 사용된다.
- [0759] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 저해제(예를 들어, 소 유기 분자 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 예컨대: MTOR(라파마이신의 포유류 표적) 저해제, 세포독성제, 백금 제제, EGFR 저해제, VEGF 저해제, 미세소관 안정제, 탁산, CD20 저해제, CD52 저해제, CD30 저해제, RANK(핵 인자 카파-B의 수용체 활성화제) 저해제, RANKL(핵 인자 카파-B 리간드의 수용체 활성화제) 저해제, ERK 저해제, MAP 키나제 저해제, AKT 저해제, MEK 저해제, PI3K 저해제, HER1 저해제, HER2 저해제, HER3 저해제, HER4 저해제, Bc12 저해제, CD22 저해제, CD79b 저해제, ErbB2 저해제 또는 파네실 단백질 트랜스퍼라제 저해제 중 하나 이상과 함께 사용된다.
- [0760] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음 중 임의의 하나 이상과 함께 사용된다: 13-시스-레티노산, 3-[5-(메틸설포닐피페라딘메틸)-인돌릴]-퀴놀론, 4-하이드록시타목시펜, 5-데옥시유리딘, 5'-데옥시-5-플루오로유리딘, 5-플루오로유라실, 6-머캅토피린, 7-하이드록시스타우로스포린, A-443654, 아비라테론아세테이트, 아브락산, ABT-578, 아콜비펜, ADS-100380, ALT-110, 알트레타민, 아미포스틴, 아미노글루테티마이드, 암루비신, 암사크린, 아나그렐라이드, 아나스트로졸, 안지오스타틴, AP-23573, ARQ-197, 아르족시펜, AS-252424, AS-605240, 아스파라기나제, AT-9263, 아트라센탄, 악시티닙, AZD1152, 바실러스 칼메트-구에린(*Bacillus Calmette-Guerin*: BCG) 백신, 바타불린, BC-210, 베소듀톡스, 베바시주맙, 비칼루타마이드, Bio111, BIO140, 블레오마이신, BMS-214662, BMS-247550, BMS-275291, BMS-310705, 보르테조밐, 부세렐린, 부של관, 칼시트라이올, 캄토테신, 카네르티닙, 카넥시타빈, 카보플라틴, 카무스틴, CC8490, 세디라닙, CG-1521, CG-781, 클라미도신, 클로람부실, 클로로톡신, 실렌지타이드, 시미티딘, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, COL-3, CP-724714, 사이클로포스파마이드, 사이프로테론, 사이프로테론아세테이트, 사이타라빈, 사이토신아라비노사이드, 다카르바진, 닥시노스맷, 닥티노마이신, 달로투주맙, 다누세르팁, 다사타닙, 다우노루비신, 데카타닙, 데구엘린, 데닐류킨, 데옥시코포마이신, 데프시페타이드, 다이아릴프로피오나이트릴, 다이에틸stil베스트롤, 디프티톡스, 도세탁셀, 도비티닙, 독소루비신, 드롤록시펜, 에도테카린, 이트림-90 표지된-에도트레오타이드, 에도트레오타이드, EKB-569, EMD121974, 엔도스타틴, 엔잘루타마이드, 엔자스타우린, 에피

루비신, 에피틸론 B, ERA-923, 얼비투스, 에를로티닙, 에스트라다이올, 에스트라무스틴, 에토포사이드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 피클라투주맵, 피나스테라이드, 플라보피리돌, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루드로코티손, 플루옥시메스테론, 플루타마이드, 폴폭스(FOLFOX) 섭생, 폴베스트란트, 갈레테론, 게피티닙, 겐시타빈, 기마테칸, 고세렐린, 고세렐린 아세테이트, 고시폴, GSK461364, GSK690693, HMR-3339, 하이드록시프로게스테론카프로에이트, 하이드록시유레아, IC87114, 이다루비신, 이독시켄, 이포스파마이드, IM862, 이마티닙, IMC-1C11, INCB24360, INO1001, 인터페론, 인터키닌-12, 이필리무맵, 이리노테칸, JNJ-16241199, 케토코나졸, KRX-0402, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 아프레밀라스트, 라파티닙, 라소폭시켄, 레트로졸, 류코보린, 류프롤라이드, 류프롤라이드 아세테이트, 레바미솔, 리포좀 포집 파클리탁셀, 로무스틴, 로나파닙, 루칸톤, LY292223, LY292696, LY293646, LY293684, LY294002, LY317615, 마리마스탯, 메클로르에타민, 메드록시프로게스테론아세테이트, 메게스트롤아세테이트, 멜팔란, 머캅토피린, 메스나, 메토티렉세이트, 미트라마이신, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 토자세르티프, MLN8054, 네오바스탯, 네라티닙, 류라디압, 닐로티닙, 닐루티마이드, 놀라트렉세드, NVP-BEZ235, 오블리머센, 옥트레오타이드, 오파투무맵, 오레고보맵, 오르테로넬, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 팔보시클립, 파미드로네이트, 파니투무맵, 파조파닙, PD0325901, PD184352, PEG-인터페론, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 페리포신, 페닐알라닌머스타드, PI-103, 픽틸리십, PIK-75, 피펜독시켄, PKI-166, 플리카마이신, 포르피머, 프레드니손, 프로카바진, 프로게스틴, PX-866, R-763, 탈록시켄, 탈티트렉세드, 라족신, 리다포롤리무스, 리톡시맵, 로미덱신, RTA744, 루비테칸, 스크립타이드, Sdx102, 셀릭시클립, 셀루메티닙, 세막사닙, SF1126, 시롤리무스, SN36093, 소라페닙, 스피로놀락톤, 스쿠알라민, SR13668, 스트렙토조신, SU6668, 수베로일란알라이드 하이드록사민산, 수니티닙, 합성 에스트로겐, 탈람파넬, 탈리모겐 라헤르파렙백, 타목시켄, 테모졸로마이드, 템시롤리무스, 테니포사이드, 테스밀리켄, 테스토스테론, 테트란드린, TGX-221, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 트레멜리무맵, 티피파닙, 티보자닙, TKI-258, TLK286, 토포테칸, 토레미펜 시트레이트, 트라벡테딘, 트라스투주맵, 트레티노인, 트라이코스타틴 A, 트라이시리빈포스페이트 일수화물, 트립토텔린 파모에이트, TSE-424, 유라실 머스타드, 발프론산, 발루비신, 반테타닙, 바탈라닙, VEGF 트랩, 빈블라스틴, 빈크리 스티틴, 빈데신, 비노렐빈, 비탁신, 비테스판, 보리노스탯, VX-745, 보르트만닌, Xr311, 자놀리무맵, ZK186619, ZK-304709, ZM336372, ZSTK474.

- [0761] 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합하여 사용될 적합한 항암제의 비제한적 예는 암 및 신생물 질환에 대한 세포정지제, 면역 조절 이미드 약물, 세포독성제, 표적화된 치료제(소분자, 생물체제, siRNA 및 마이크로RNA)를 포함한다,
- [0762] 1) 항-대사물질(예컨대, 메토티렉세이트, 5-플루오로유라실, 겐시타빈, 플루다라빈, 카펙시타빈);
- [0763] 2) 알킬화제, 예컨대, 테모졸로마이드, 사이클로포스파마이드,
- [0764] 3) DNA 상호작용 및 DNA 손상제, 예컨대, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 독소루비신,
- [0765] 4) 이온화 조사, 예컨대, 방사선 요법,
- [0766] 5) 토포아이스머라제 II 저해제, 예컨대, 에토포사이드, 독소루비신,
- [0767] 6) 토포아이스머라제 I 저해제, 예컨대, 이리노테칸, 토포테칸,
- [0768] 7) 튜불린 상호작용제, 예컨대, 파클리탁셀, 도세탁셀, 아브락산, 에포틸론,
- [0769] 8) 키네신 방추사 단백질 저해제,
- [0770] 9) 스핀들 방추사 검사점(checkpoint) 저해제,
- [0771] 10) 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP) 저해제, 예컨대, 올라파립, MK-4827 및 벨리파립
- [0772] 11) 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 저해제
- [0773] 12) 프로테아제 저해제, 예컨대, 카텡신 D 및 카텡신 K 저해제
- [0774] 13) 프로테아좀 또는 유비퀴틴화 저해제, 예컨대, 보르테조밐,
- [0775] 14) 야생형 p53 활성을 회복하기 위한 돌연변이체 p53의 활성체
- [0776] 15) 아데노바이러스-p53
- [0777] 16) Bcl-2 저해제, 예컨대, ABT-263

- [0778] 17) 열 충격 단백질(HSP) 조절제, 예컨대, 켈다나마이신 및 17-AAG
- [0779] 18) 히스톤 탈아세틸라제(HDAC) 저해제, 예컨대, 보리노스탯(SAHA),
- [0780] 19) 성 호르몬 조절제,
- [0781] a. 항-에스트로겐, 예컨대, 타목시펜, 퓌베스트란트,
- [0782] b. 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 예컨대, 랄록시펜,
- [0783] c. 항-안드로겐, 예컨대, 비칼루마이드, 플루타마이드
- [0784] d. LHRH 작용제, 예컨대, 류프롤라이드,
- [0785] e. 5 α -환원효소 저해제, 예컨대, 피나스테라이드,
- [0786] f. 사이토크롬 P450 C17 분해효소(CYP450c17, 또한 17 α C로 불림);
- [0787] g. 방향화효소 저해제, 예컨대, 레트로졸, 아나스트로졸, 엑세메스탄,
- [0788] 20) EGFR 키나제 저해제, 예컨대, 게프티닙, 에를로티닙, 라프티닙
- [0789] 21) 이중 erbB1 및 erbB2 저해제, 예컨대, 라파티닙
- [0790] 22) 다중 표적화된 키나제(세린/트레오닌 및/또는 타이로신 키나제) 저해제,
- [0791] a. ABL 키나제 저해제, 이마티닙 및 닐로티닙, 다사티닙
- [0792] b. VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, KDR, FLT, c-Kit, Tie2, Raf, MEK 및 ERK 저해제, 예컨대, 수니티
닙, 소라페닙, 반데타닙, 파조파닙, PLX-4032, 악시티닙, PTK787, GSK-1120212
- [0793] c. 폴로-유사 키나제 저해제
- [0794] d. 오로라 키나제 저해제
- [0795] e. JAK 저해제
- [0796] f. c-MET 키나제 저해제
- [0797] g. 사이클린-의존적 키나제 저해제, 예컨대, CDK1 및 CDK2 저해제 다이나시클립 SCH 727965(문헌
[Parry et al, Molecular Cancer Therapeutics 9 (8): 2344-53 (2010)] 참조) 및 CDK4/6 저해제, 예컨대, 리보
시클립, 팔보시클립, 아베마시클립 및 트라이악시클립.
- [0798] h. PI3K 및 mTOR 저해제, 예컨대, GDC-0941, BEZ-235, BKM-120 및 AZD-8055
- [0799] i. 라파마이신 및 그의 유사체, 예컨대, 템시롤리무스, 에베롤리무스 및 데포롤리무스
- [0800] 23) 및 기타 항암제(또한 항신생물체로서 알려짐)는 아라-C, 아드리아마이신, 사이톡산, 카보플라틴, 유라
실 머스타드, 클로르메틴, 이포스포마이드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸
렌멜라민, 트라이에틸렌티오포스포르아민, 부셀판, 카무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진,
플록수리딘, 사이타라빈, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 빈블라스틴, 빈크
리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 나벨빈, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 테니
포사이드, 사이타라빈, 페메트렉세드, 이다루비신, 미트라마이신, 데옥시코포마이신, 미토마이신-C, L-아스파라
기나제, 테니포사이드, 에티닐에스트라다이올, 다이에틸stil베스트롤, 테스토스테론, 프레드니솔론, 플루옥시메
스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스톨락톤, 메게스트롤아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스
테론, 프레드니솔론, 트라이암시놀론, 클로로트라이아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티마이드, 에
스트라무스틴, 플루타마이드 메드록시프로게스테론아세테이트, 토레미펜, 고세렐린, 카보플라틴, 하이드록시유
레아, 암사크린, 프로카바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 드롤록사핀, 헥사메틸멜라민, 벡사, 제발린, 트라
이세녹스, 프로피머, 티오테파, 알트레타민, 독실, 온탁, 데포사이트, 아라네스프, 뉴조겐, 뉴라스타, 케피반스
를 포함하지만, 이들로 제한되지 않음.
- [0801] 24) 파네실 단백질 트랜스퍼라제 저해제, 예컨대, SARASAR(상표명)(4-[2-[4-[(11R)-3,10-다이브로모-8-클로
로-6, 11-다이하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일-]-1-피페리딘일]-2-옥소에틸]-피페리딘카
복사마이드, 티피파닙

- [0802] 25) 인터페론, 예컨대, 인트론 A, Peg-인트론,
- [0803] 26) 항-erbB1 항체, 예컨대, 세톡시맙, 파니투무맙,
- [0804] 27) 항-erbB2 항체, 예컨대, 트라스투주맙,
- [0805] 28) 항-CD52 항체, 예컨대, 알렘투주맙,
- [0806] 29) 항-CD20 항체, 예컨대, 리툽시맙
- [0807] 30) 항-CD33 항체, 예컨대, 겐투주맙 오조가미신
- [0808] 31) 항-VEGF 항체, 예컨대, 아바스틴,
- [0809] 32) TRIAL 리간드, 예컨대, 렉사투무맙, 마파투무맙 및 AMG-655
- [0810] 33) 항-CTLA-4 항체, 예컨대, 이필리무맙
- [0811] 34) CTA1, CEA, CD5, CD19, CD22, CD30, CD44, CD44V6, CD55, CD56, EpCAM, FAP, MHCII, HGF, IL-6, MUC1, PSMA, TAL6, TAG-72, TRAILR, VEGFR, IGF-2, FGF에 대한 항체,
- [0812] 35) 항-IGF-1R 항체, 예컨대, 달로투주맙(MK-0646) 및 로바투무맙(SCH 717454).
- [0813] "에스트로겐 수용체 조절제"는 메커니즘과 상관없이 수용체에 대한 에스트로겐의 결합을 방해하거나 또는 저해하는 화합물을 지칭한다. 에스트로겐 수용체 조절제의 예는 타목시펜, 탈록시펜, 이독시펜, LY353381, LY117081, 토레미펜, 플베스트란트, 4-[7-(2,2-다이메틸-1-옥소프로폭시-4-메틸-2-[4-[2-(1-피페리딘일)에톡시]페닐]-2H-1-벤조피란-3-일]-페닐-2,2-다이메틸프로파노에이트, 4,4'-다이하이드록시벤조페논-2,4-다이아이트로페닐-하이드라존 및 SH646을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0814] "안드로겐 수용체 조절제"는 메커니즘과 상관없이 수용체에 대한 안드로겐의 결합을 방해하거나 또는 저해하는 화합물을 지칭한다. 안드로겐 수용체 조절제의 예는 피나스테라이드 및 다른 5 α -환원효소 저해제, 닐루타마이드, 플루타마이드, 비칼루타마이드, 리아로졸 및 아비라테론 아세테이트를 포함한다.
- [0815] "레티노이드 수용체 조절제"는 메커니즘과 상관없이 수용체에 대한 레티노이드의 결합을 방해하거나 또는 저해하는 화합물을 지칭한다. 이러한 레티노이드 수용체 조절제의 예는 벡사로텐, 트레티노인, 13-시스-레티노산, 9-시스-레티노산, α -다이플루오로메틸오르니틴, ILX23-7553, 트랜스-N-(4'-하이드록시페닐) 레틴아마이드 및 N-4-카복시페닐 레틴아마이드를 포함한다.
- [0816] "세포독성/세포정지제"는 알킬화제, 종양 괴사 인자, 삼입제, 저산소증 활성화 가능한 화합물, 미세소관 저해제/미세소관-안정화제, 유사분열 키네신의 저해제, 히스톤 탈아세틸라제 저해제, 유사분열 진행에 연루된 키나제의 저해제, 성장인자 및 사이토카인 신호 전달 경로에 연루된 키나제의 저해제, 대사길항물질, 생물학적 반응 변형제, 호르몬/항-호르몬 치료제, 조절 성장 인자, 단클론성 항체 표적화된 치료제, 토포아이스머라제 저해제, 프로테오좀 저해제, 유비퀴틴 리가제 저해제 및 오로라 키나제 저해제를 포함하는, 세포사를 야기하거나 또는 세포 기능화를 직접적으로 방해함으로써 주로 세포 증식을 저해하거나 또는 세포 유사분열을 저해하거나 방해하는 화합물을 지칭한다.
- [0817] 세포독성/세포정지제의 예는 백금 배위 화합물, 세르테네프, 카렉틴, 이포스파마이드, 타소네르민, 이오니다민, 카보플라틴, 알트레타민, 프레드니무스틴, 다이브로모돌시톨, 라니무스틴, 포테무스틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 테모졸로마이드, 헵타플라틴, 에스트라무스틴, 임프로셀판 토실레이트, 트로포스파마이드, 니무스틴, 다이브로스피딤 클로라이드, 푸미테파, 로바플라틴, 사트라플라틴, 프로피로마이신, 시스플라틴, 이로플벤, 텍시포스파마이드, 시스-아민다이클로로(2-메틸-피리딘)백금, 벤질구아닌, 글루포스파마이드, GPX100, (트랜스, 트랜스, 트랜스)-비스-뮤-(헥산-1,6-다이아민)-뮤-[다이아민-백금(II)]비스[다이아민(클로로)백금(II)]테트라클로라이드, 다이아리지딘일스퍼민, 삼산화비소, 1-(11-도데실아미노-10-하이드록시우데실)-3,7-다이메틸잔틴, 조루비신, 이다루비신, 다우노루비신, 비산트렌, 미톡산트론, 피라루비신, 피나파이드, 발루비신, 암루비신, 안티네오플라스토, 3'-데아미노-3'-몰폴리노-13-데옥소-10-하이드록시카미노마이신, 아나마이신, 갈라루비신, 엘리나파이드, MEN10755, 4-테메톡시-3-데아미노-3-아지리딘일-4-메틸설포닐-다우노루비신을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다(WO 00/50032 참조).
- [0818] 저산소증 활성화 가능 화합물의 예는 티라파자민이다.

- [0819] 프로테오솜 저해제의 예는 락타시스틴 및 MLN-341(벨케이드)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0820] 미세소관 저해제/미세소관-안정제의 예는 일반적으로 탁산을 포함한다. 구체적 화합물은 파클리탁셀(탁솔(Taxol)(등록상표)), 빈데신 설페이트, 3',4'-다이테하이드로-4'-데옥시-8'-노르빈카류코블라스틴, 도세탁솔(탁소텔(Taxotere)(등록상표)), 리족신, 둘라스틴, 미보불린 이세티오네이트, 아우리스타틴, 세마도틴, RPR109881, BMS184476, 빈플루닌, 크립토피신, 2,3,4,5,6-펜타플루오로-N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)벤젠 서러폰아마이드, 안하이드로빈블라스틴, N,N-다이메틸-L-발릴-L-발릴-N-메틸-L-발릴-L-프로필-L-프롤린-t-뷰틸아마이드, TDX258, 에포틸론(예를 들어, 미국 특허 제6,284,781호 및 제6,288,237호 참조) 및 BMS188797을 포함한다.
- [0821] 토포아이스머라제 저해제의 일부 예는 토포테칸, 하이캡타민, 이리노테칸, 루비테칸, 6-에톡시프로피오닐-3',4'-O-엑소-벤질리덴-차트류신, 9-메톡시-N,N-다이메틸-5-나이트로피라졸로[3,4,5-k1]아크리딘-2-(6H) 프로판아민, 1-아미노-9-에틸-5-플루오로-2,3-다이하이드로-9-하이드록시-4-메틸-1H,12H-벤조[데]피라노[3',4':b,7]-인돌리지노[1,2b]퀴놀린-10,13(9H,15H)다이온, 루르토테칸, 7-[2-(N-아이스프로필아미노)에틸]-(20S)캄토테신, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, 에토포사이드 포스페이트, 테니포사이드, 소부족산, 2'-다이메틸아미노-2'-데옥시-에토포사이드, GL331, N-[2-(다이메틸아미노)에틸]-9-하이드록시-5,6-다이메틸-6H-피리도[4,3-b]카바졸-1-카복사마이드, 아술라크린, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(다이메틸아미노)에틸]-N-메틸아미노]에틸]-5-[4-하이드록시-3,5-다이메톡시페닐]-5,5a,6,8,8a,9-헥소하이드로퓨로(3',4':6,7)나프토(2,3-d)-1,3-다이옥솔-6-온, 2,3-(메틸렌다이옥시)-5-메틸-7-하이드록시-8-메톡시벤조[c]-페난트리디늄, 6,9-비스[(2-아미노에틸)아미노]벤조[g]아이소구이놀린-5,10-다이온, 5-(3-아미노프로필아미노)-7,10-다이하이드록시-2-(2-하이드록시에틸아미노메틸)-6H-피라졸로[4,5,1-데]아크리딘-6-온, N-[1-[2(다이메틸아미노)에틸아미노]-7-메톡시-9-옥소-9H-티옥산텐-4-일메틸]폼아마이드, N-(2-(다이메틸아미노)에틸)아크리딘-4-카복사아마이드, 6-[[2-(다이메틸아미노)에틸]아미노]-3-하이드록시-7H-인데노[2,1-c]퀴놀린-7-온 및 다이메스나이다.
- [0822] 유사분열 키네신의 저해제, 특히 인간 유사분열 키네신 KSP의 예는 국제 특허 출원 공개 W003/039460, W003/050064, W003/050122, W003/049527, W003/049679, W003/049678, W004/039774, W003/079973, W003/099211, W003/105855, W003/106417, W004/037171, W004/058148, W004/058700, W004/126699, W005/018638, W005/019206, W005/019205, W005/018547, W005/017190, 미국 특허 제2005/0176776호에 기재되어 있다. 실시형태에서 유사분열 키네신의 저해제는 KSP의 저해제, MKLP1의 저해제, CENP-E의 저해제, MCAK의 저해제 및 Rab6-KIFL의 저해제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0823] "히스톤 데아세틸라제 저해제"의 예는 SAHA, TSA, 옥삼플라틴, PXD101, MG98 및 스크립타이드를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 다른 히스톤 데아세틸라제 저해제에 대한 추가적인 언급은 다음의 사본에서 찾을 수 있다; 문헌[Miller, T.A. et al. *J. Med. Chem.* 46(24):5097-5116(2003)].
- [0824] "유사분열 진행에 연루된 키나제의 저해제"는 오로라 키나제의 저해제, Polo-유사 키나제의 저해제(PLK; 특히 PLK-1의 저해제), bub-1의 저해제 및 bub-R1의 저해제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. "오로라 키나제 저해제"의 예는 VX-680이다.
- [0825] "항증식제"는 안티센스 RNA 및 DNA 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 및 INX3001, 및 항대사물질, 예컨대, 에노시타빈, 카르보푸르, 테가푸르, 펜토스타틴, 독시플루리딘, 트라이메트렉세이트, 플루다라빈, 카펙시타빈, 갈로시타빈, 사이타라빈 옥포스페이트, 포스테아빈 나트륨 수화물, 랄티트렉세드, 팔티트렉시드, 에미테푸르, 티아조푸린, 데시타빈, 놀라트렉세드, 페메트렉세드, 벨자라빈, 2'-데옥시-2'-메틸리덴사이티딘, 2'-플루오로메틸렌-2'-데옥시사이티딘, N-[5-(2,3-다이하이드로-벤조퓨릴)설포닐]-N'-(3,4-다이클로로페닐)유레아, N6-[4-데옥시-4-[N2-[2(E),4(E)-테트라데카다이엔오일]글리실아미노]-L-글리세로-B-L-만노-헵토피라노실]아데닌, 아플리딘, 액테이나시딘, 트록사시타빈, 4-[2-아미노-4-옥소-4,6,7,8-테트라하이드로-3H-피리미디논[5,4-b][1,4]티아진-6-일-(S)-에틸]-2,5-티에노일-L-글루탐산, 아미노프테린, 5-플루오로 유라실, 알라노신, 11-아세틸-8-(카바모일옥시메틸)-4-폼일-6-메톡시-14-옥사-1,11-다이아자테트라사이클로(7.4.1.0.0)-테트라데카-2,4,6-트라이엔-9-일 아세트산 에스터, 스와인소닌, 로메트렉솔, 텍스트라족산, 메티오 니나제, 2'-사이아노-2'-데옥시-N4-팔미토일-1-B-D-아라비노 퓨라노실 사이토신, 3-아미노피리딘-2-카복살데하이드 티오세미카바존 및 트라스투주맙을 포함한다.
- [0826] 단클론성 항체 표적화된 치료제의 예는 암세포 특이적 또는 표적 세포 특이적 단클론성 항체에 부착된 세포독성 제 또는 방사성동위원소를 갖는 해당 치료제를 포함한다. 예는 벅사(Bexxar)를 포함한다.
- [0827] "프레닐-단백질 트랜스퍼라제 저해제"는 파네실-단백질 트랜스퍼라제(FPTase), 게라닐게라닐-단백질 트랜스퍼라

제 I형(GGPTase-I) 및 게라닐게라닐-단백질 트랜스퍼라제 II형(GGPTase-II, 또한 Rab GGPTase로 불림)을 포함하는 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 효소 중 임의의 하나 또는 임의의 조합을 저해하는 화합물을 지칭한다.

[0828] 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 저해제의 예는 다음의 간행물 및 특허에서 찾을 수 있다: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, 미국 특허 제 5,420,245호, 미국 특허 제5,523,430호, 미국 특허 제5,532,359호, 미국 특허 제5,510,510호, 미국 특허 제 5,589,485호, 미국 특허 제5,602,098호, 유럽 특허 공개 제0 618 221호, 유럽 특허 공개 제0 675 112호, 유럽 특허 공개 제0 604 181호, 유럽특허 공개 제 0 696 593호, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, 미국 특허 제5,661,152호, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, 미국 특허 제5,571,792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436 및 미국 특허 제5,532,359호. 혈관신생에 대한 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 저해제의 역할의 예에 대해, 문헌[*European J. of Cancer*, Vol. 35, No. 9, pp.1394-1401(1999)] 참조.

[0829] "혈관신생 저해제"는 메커니즘과 상관없이 새로운 혈관의 형성을 저해하는 화합물을 지칭한다. 혈관신생 저해제의 예는 타이로신 키나제 저해제, 예컨대, 타이로신 키나제 수용체 Flt-1(VEGFR1) 및 Flk-1/KDR(VEGFR2)의 저해제, 표피-유래, 섬유아세포-유래 또는 혈소판 유래 성장인자의 저해제, MMP(매트릭스 메탈로프로테아제) 저해제, 인테그린 차단제, 인티페론- α , 인티류킨-12, 펜토산 폴리실페이트, 사이클로옥시게나제 저해제(아스피린 및 이부프로펜과 같은 비스테로이드 항-염증제(NSAID)뿐만 아니라 셀레코싹 및 로페코싹과 같은 선택적 사이클로옥시게나제-2 저해제를 포함)(*PNAS*, Vol. 89, p. 7384 (1992); *JNCI*, Vol. 69, p. 475 (1982); *Arch. Ophthalmol.*, Vol. 108, p.573 (1990); *Anat. Rec.*, Vol. 238, p. 68 (1994); *FEBS Letters*, Vol. 372, p. 83 (1995); *Clin. Orthop.* Vol. 313, p. 76(1995); *J. Mol. Endocrinol.*, Vol. 16, p.107 (1996); *Jpn. J. Pharmacol.*, Vol. 75, p. 105 (1997); *Cancer Res.*, Vol. 57, p. 1625 (1997); *Cell*, Vol. 93, p. 705 (1998); *Intl. J. Mol. Med.*, Vol. 2, p. 715 (1998); *J. Biol. Chem.*, Vol. 274, p. 9116(1999)), 스테로이드성 항염증제(예컨대, 코티코스테로이드, 미네랄코티코이드, 텍사메타손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드, 베타메타손), 카복시아미도트라이아졸, 콤프레타스타틴 A-4, 스쿠알라민, 6-O-클로로아세틸-카보닐-푸마길롤, 탈리도마이드, 안지오스타틴, 트로포닌-1, 안지오텐신 II 길항제(문헌[Fernandez et al., *J. Lab. Clin. Med.* 105: 141-145 (1985)] 참조), 및 VEGF에 대한 항체(문헌[*Nature Biotechnology*, Vol. 17, pp.963-968 (October 1999); Kim et al., *Nature*, 362, 841-844 (1993)]; WO 00/44777; 및 WO 00/61186 참조)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0830] 혈관신생 저해제의 다른 예는 엔도스타틴, 우크라인, 란피르나제, IM862, 5-메톡시-4-[2-메틸-3-(3-메틸-2-뷰테닐)옥시란일]-1-옥사스피로[2,5]옥트-6-일(클로로아세틸)카바메이트, 아세틸다이아날린, 5-아미노-1-[[3,5-다이클로로-4-(4-클로로벤조일)페닐]메틸]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복시아마이드, CM101, 스쿠알라민, 콤프레타스타틴, RPI4610, NX31838, 황산화된 만노펜타오스 포스페이트, 7,7-(카보닐-비스[이미노-N-메틸-4,2-피롤로카보닐이미노[N-메틸-4,2-피롤]-카보닐이미노]-비스-(1,3-나프탈렌 다이설포네이트) 및 3-[(2,4-다이메틸피롤-5-일)메틸렌]-2-인돌린온(SU5416)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0831] 혈관신생을 조절하거나 또는 저해하고 또한 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 다른 치료는 응고 및 섬유소 용해 시스템을 조절하거나 또는 저해하는 제제를 포함한다(문헌[*Clin. Chem. La. Med.* 38:679-692 (2000)]에서의 검토를 참조). 응고물 및 섬유소 분해 경로를 조절하거나 또는 저해하는 이러한 제제의 예는 헤파린(문헌[*Thromb. Haemost.* 80:10-23 (1998)]), 저분자량 헤파린 및 카복시펩티다제 U 저해제(또한 활성 트롬빈 활성화 가능한 섬유소 분해 저해제 [TAFIa]의 저해제로서 알려진)(문헌[*Thrombosis Res.* 101:329-354 (2001)] 참조)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. TAFIa 저해제는 미국 특허 출원 제60/310,927호(2001년 8월 8일 출원됨) 및 제60/349,925호(2002년 1월 18일자로 출원됨)에 기재되어 있다.

[0832] "세포 주기 검사점을 방해하는 제제"는 세포 주기 검사점 신호를 전달하는 단백질 키나제를 저해함으로써, DNA 손상제에 대해 암 세포를 민감화하는 화합물을 지칭한다. 이러한 제제는 ATR, ATM, CHK1 및 CHK2 키나제의 저해제 및 cdk 및 cdc 키나제 저해제를 포함하고, 7-하이드록시스타우로스포린, 플라보피리돌, CYC202(사이클라셀(Cyclacel)) 및 BMS-387032에 의해 특이적으로 예시된다.

- [0833] "수용체 타이로신 키나제(RTK)를 방해하는 제제"는 RTK 및 그에 따라 증양발생 및 증양 진행에 연루된 메커니즘을 저해하는 화합물을 지칭한다. 이러한 제제는 c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 및 c-Met의 저해제를 포함한다. 추가적인 제제는 문헌[Bume-Jensen and Hunter, *Nature*, 411:355-365, 2001]에 의해 기재된 RTK의 저해제를 포함한다.
- [0834] "세포 증식 및 생존 신호전달 경로의 저해제"는 세포 표면 수용체 하류의 신호전달 캐스케이드를 저해하는 화합물을 지칭한다. 이러한 제제는 세린/트레오닌 키나제의 저해제(WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, 미국 특허 제 2004-0116432호, WO 02/083138, 미국 특허 제2004-0102360호, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, 미국 특허 제2005/029941호, 미국 특허 제2005/44294호, 미국 특허 제2005/43361호, 제60/734188호, 제60/652737호, 제60/670469호에 기재되어 있는 것과 같은 Akt의 저해제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않음), Raf 키나제의 저해제(예를 들어 PLX-4032), MEK의 저해제(예를 들어 Arry-162, RO-4987655 및 GSK-1120212), mTOR의 저해제(예를 들어 AZD-8055, BEZ-235 및 에베롤리무스), 및 PI3K의 저해제(예를 들어 GDC-0941, BKM-120)를 포함한다.
- [0835] 상기 사용한 바와 같은, "인테그린 차단제"는 $\alpha_v\beta_3$ 인테그린에 대한 생리학적 리간드의 결합을 선택적으로 길항시키거나, 저해하거나 또는 대응하는 화합물, $\alpha_v\beta_5$ 인테그린에 대한 생리학적 리간드의 결합을 선택적으로 길항시키거나, 저해하거나 또는 대응하는 화합물, $\alpha_v\beta_3$ 인테그린과 $\alpha_v\beta_5$ 인테그린 둘 다에 대해 생리학적 리간드의 결합을 선택적으로 길항시키거나, 저해하거나 또는 대응하는 화합물, 및 모세혈관 내피 세포 상에서 발현된 특정 인테그린(들)의 활성을 길항시키거나, 저해하거나 또는 대응하는 화합물을 지칭한다. 상기 용어는 또한 $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, 및 $\alpha_6\beta_4$ 인테그린의 길항제를 지칭한다. 상기 용어는 또한 $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ 과 $\alpha_6\beta_4$ 인테그린의 임의의 조합물의 길항제를 지칭한다.
- [0836] 타이로신 키나제 저해제의 일부 구체적 예는 N-(트라이플루오로메틸페닐)-5-메틸아이소옥사졸-4-카복사아마이드, 3-[(2,4-다이메틸피롤-5-일)메틸리덴일]인돌린-2-온, 17-(알릴아미노)-17-데메톡시겔다나마이신, 4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-[3-(4-몰폴린일몰폴린일)프로폭실]퀴나졸린, N-(3-에틸일페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-헥사하이드로-10-(하이드록시메틸)-10-하이드록시-9-메틸-9,12-에폭시-1H-다이안돌로[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]피롤로[3,4-i][1,6]벤조디아아조신-1-온, SH268, 게니스테인, STI571, CEP2563, 4-(3-클로로페닐아미노)-5,6-다이메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘메탄 설포네이트, 4-(3-브로모-4-하이드록시페닐)아미노-6,7-다이메톡시퀴나졸린, 4-(4'-하이드록시페닐)아미노-6,7-다이메톡시퀴나졸린, SU6668, STI571A, N-4-클로로페닐-4-(4-피리디메틸)-1-프탈라진아민 및 EMD121974를 포함한다.
- [0837] PPAR- γ (즉, PPAR-감마) 작용제 및 PPAR- δ (즉, PPAR-델타) 작용제와 본 발명에 청구된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 조합은 소정의 악성종양의 치료에서 유용할 수 있다. PPAR- γ 및 PPAR- δ 는 핵 폐록시솜 증식체-활성화된 수용체 γ 및 δ 이다. 내피 세포 상에서 PPAR- γ 의 발현 및 혈관신생에서 그의 연루가 문헌에서 보고되었다(문헌[J. *Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31: 909-913; *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 9116-9121; *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* 2000; 41: 2309-2317] 참조). 더 최근에, PPAR- γ 작용제는 시험관내 VEGF에 반응하여 혈관형성 반응을 저해하는 것으로 나타났고; 트로글리타존과 로시글리타존 말레이트는 둘 다 마우스에서 망막혈관신생의 발생을 저해한다. (*Arch. Ophthalmol.* 2001; 119: 709-717). PPAR- γ 작용제 및 PPAR- γ/α 작용제의 예는 린파자(Lynparza)(등록상표), 루카파립(Rucaparib)(등록상표), 탈라조파립(Talazoparib)(등록상표), 니라파립(niraparib), 벨리파립(Veliparib)(등록상표), 티아졸리딘다이온(예컨대, DRF2725, CS-011, 트로글리타존, 로시글리타존 및 피오글리타존), 페노피브레이트, 겐피브로질, 클로피브레이트, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, 2-[(5,7-다이프로필-3-트라이플루오로메틸-1,2-벤즈아이소옥사졸-6-일)옥시]-2-메틸프로피온산 및 2(R)-7-(3-(2-클로로-4-(4-플루오로페녹시) 페녹시)프로폭시)-2-에틸크로만-2-카복실산을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0838] 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 또한 방향화효소 저해제와 조합하여 유방암을 치료하거나 또는 예방하는 데 유용할 수 있다. 방향화효소 저해제의 예는 아나스트로졸, 레트로졸 및 엑세메스탄을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0839] 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 또한 다음의 화학치료제와 조합하여 암을 치료하는 데 유용할 수

있다: 아바렐릭스(플레나시스 데포(Plenaxis depot)(등록상표)); 알데스류킨(프로카인(Prokine)(등록상표)); 알데스류킨(프로류킨(Proleukin)(등록상표)); 알렘투주맙(캄파트(등록상표)); 알리트레티노인(판레틴(Panretin)(등록상표)); 알로퓨린올(자일로프림(Zyloprim)(등록상표)); 알트레타민(헥살렌(Hexalen)(등록상표)); 아미포스틴(에티올(Ethyol)(등록상표)); 아나스트로졸(아리미덱스(Arimidex)(등록상표)); 삼산화비소(트라이세녹스(Trisenox)(등록상표)); 아스파라기나제(엘스파르(Elspar)(등록상표)); 아자시티딘(비다자(Vidaza)(등록상표)); 벤다무스틴 하이드로클로라이드(트레안다(Treanda)(등록상표)); 베바쿠지맙(아바스틴(Avastin)(등록상표)); 백사로텐 캡슐(타르그레틴(Targretin)(등록상표)); 백사로텐 겔(타르그레틴(Targretin)(등록상표)); 블레오마이신(블레녹산(Blenoxane)(등록상표)); 보르테조밐(벨케이드(Velcade)(등록상표)); 브레펠린 A; 부설관 정맥주사(부설펙스(Busulfex)(등록상표)); 부설관 경구(마일러란(Myleran)(등록상표)); 칼루스테론(메토사브(Methosarb)(등록상표)); 카팩시타빈(젤로다(Xeloda)(등록상표)); 카보플라틴(파라플라틴(Paraplatin)(등록상표)); 카무스틴(BCNU(등록상표), BiCNU(등록상표)); 카무스틴(글리아델(Gliadel)(등록상표)); 폴리페프로산 20 이식물을 갖는 카무스틴(글리아델 웨이퍼(Gliadel Wafer)(등록상표)); 셀레콕십(셀레브렉스(Celebrex)(등록상표)); 세톡시맙(얼비투스(등록상표)); 클로람부실(류케란(Leukeran)(등록상표)); 시스플라틴(플라티놀(Platinol)(등록상표)); 클라드리닌(류스타틴(Leustatin)(등록상표), 2-CdA(등록상표)); 클로파라빈(클로라르(Clolar)(등록상표)); 사이클로포스파마이드(사이톡산(Cytosan)(등록상표), 네오사르(Neosar)(등록상표)); 사이클로포스파마이드(사이톡산 주사(Cytosan Injection)(등록상표)); 사이클로포스파마이드(사이톡산 정제(Cytosan Tablet)(등록상표)); 사이타라빈(사이토사르-U(등록상표)); 사이타라빈 리포솜(데포사이트(DepoCyt)(등록상표)); 다카바진(DTIC-돔(DTIC-Dome)(등록상표)); 닥티노마이신, 악티노마이신 D(Cosmegen(등록상표)); 달테파린 나트륨 주사(프라민(Fragmin)(등록상표)); 다라투무맙(DARZALEX(등록상표)); 다르베오에틴 알파(아라네스프(Aranesp)(등록상표)); 다사티닙(스프리셀(Sprycel)(등록상표)); 다우노루비신 리포솜(다누옥솜(DanuoXome)(등록상표)); 다우노루비신, 다우노마이신(다우노루비신(Daunorubicin)(등록상표)); 다우노루비신, 다우노마이신(세루비딘(Cerubidine)(등록상표)); 데가렐릭스(피르마곤(Firmagon)(등록상표)); 데니류킨 디프티톡스(Denileukin diftitox)(온탁(Ontak)(등록상표)); 텍스라죽산(지네카드(Zincard)(등록상표)); 텍스라죽산 하이드로클로라이드(토텍트(Totect)(등록상표)); 디렘닌 B; 17-DMAG; 도세탁셀(탁소텔(Taxotere)(등록상표)); 독소루비신(아드리아마이신 PFS(등록상표)); 독소루비신(아드리아마이신(등록상표), 루벡스(Rubex)(등록상표)); 독소루비신(아드리아마이신 PFS 주사(등록상표)); 독소루비신 리포솜(독실(Doxil)(등록상표)); 드로모스타놀론 프로피오네이트(드로모스타놀론(Dromostanolone)(등록상표)); 드로모스타놀론 프로피오네이트(마스테론(Masterone) 주사(등록상표)); 에콜리주맙 주사(솔리리스(Soliris)(등록상표)); 엘리엇 B 용액(엘리엇 B 용액(Elliott's B Solution)(등록상표)); 엘트롬보과그(프로막타(Promacta)(등록상표)); 에피루비신(엘렌스(Ellence)(등록상표)); 에포에틴 알파(에포젠(epogen)(등록상표)); 에를로티닙(타제바(등록상표)); 에스트라무스틴(엠사이트(Emcyt)(등록상표)); 에틴일 에스트라다이올; 에토포사이드 포스페이트(에토포포스(Etopophos)(등록상표)); 에토포사이드, VP-16(베페시드(Vepesid)(등록상표)); 에베롤리무스 정제(아피니터(Afinitor)(등록상표)); 액세메스탄(아로마신(Aromasin)(등록상표)); 페루목시톨(페라헴(Feraheme) 주사(등록상표)); 필그라스티맙(Filgrastim)(뉴포젠(Neupogen)(등록상표)); 플록수리딘(동맥내)(FUDR(등록상표)); 플루다라빈(플루다라(Fludara)(등록상표)); 플루오로유라실, 5-FU(아드루실(Adrucil)(등록상표)); 플베스트란트(파솔로덱스(Faslodex)(등록상표)); 게피티닙(이레사(Iressa)(등록상표)); 겐다나마이신; 겐시타빈(겐자르(Gemzar)(등록상표)); 겐투주맙 오조가미신(마일로타르그(Mylotarg)(등록상표)); 고세렐린 아세테이트(졸라덱스 이식물(Zoladex Implant)(등록상표)); 고세렐린 아세테이트(졸라덱스(Zoladex)(등록상표)); 히스트렐린 아세테이트(히스트렐린 이식물(Histrelin implant)(등록상표)); 하이드록시우레아(하이드레아(Hydraea)(등록상표)); 이브리투모맙 티옥세탄(Ibritumomab Tiuxetan)(제발린(Zevalin)(등록상표)); 이다루비신(이다마이신(Idamycin)(등록상표)); 이포스파마이드(IFEX(등록상표)); 이마티닙 메실레이트(글리벡(Gleevec)(등록상표)); 인터페론 알파 2a(로페론 A(Roferon A)(등록상표)); 인터페론 알파-2b(인트론 A(등록상표)); 이오벤구안 I 123 주사(아드레뷰(AdreView)(등록상표)); 이리노테칸(캄프노사(Camptosar)(등록상표)); 익사베필론(익셈프라(Ixempra)(등록상표)); 라파티닙 정제(타이커브(Tykerb)(등록상표)); 레날리도마이신(레블리미드(Revlimid)(등록상표)); 레트로졸(페마라(Femara)(등록상표)); 류코보린(웰코보린(Wellcovorin)(등록상표), 류코보린(등록상표)); 류프플라이드 아세테이트(엘리가드(Eligard)(등록상표)); 레바미솔(에르가미솔(Ergamisol)(등록상표)); 로무스틴, CCNU(CeeBU(등록상표)); 메클로르에타민, 질소 머스타드(머스타르겐(Mustargen)(등록상표)); 메게스트롤 아세테이트(메가세(Megace)(등록상표)); 멜팔란, L-PAM(알케란(Alkeran)(등록상표)); 머캅토피린, 6-MP(퓨린톨(Purinethol)(등록상표)); 메스나(mesna)(메스넥스(Mesnex)(등록상표)); 메스나(메스넥스 탭스(Mesnex tabs)(등록상표)); 메토티렉세이트(Methotrexate(등록상표)); 메톡스살렌(우바덱스(Uvadex)(등록상표)); 8-메톡시프솔라렌; 미토마이신 C(뮤타마이신(Mutamycin)(등록상표)); 미토탄(라이소드렌(Lysodren)(등록상표)); 미톡산트

론(노반트론(Novantrone)(등록상표)); 미트라마이신; 난드롤론 펜프로피오네이트(듀라볼린(Durabolin)-50(등록상표)); 벨라빈(아라논(Arranon)(등록상표)); 닐로티닙(타시그나(Tasigna)(등록상표)); 노페투모맵(베르루마(Verluma)(등록상표)); 오파투무맵(아르제라(Arzerra)(등록상표)); 오프렐베킨(Oprelvekin)(뉴메가(Neumega)(등록상표)); 옥살리플라틴(엘록사틴(Eloxatin)(등록상표)); 파클리탁셀(팍센(Paxene)(등록상표)); 파클리탁셀(탁솔(등록상표)); 파클리탁셀 단백질-결합 입자(아브락산(Abraxane)(등록상표)); 팔리페르민(케피반스(Kepivance)(등록상표)); 파미드로네이트(아레디아(Aredia)(등록상표)); 파니투무맵(벡티빅스(Vectibix)(등록상표)); 파조파닙 정제(보트리엔툼(Votrienttm)(등록상표)); 페가데마제(아다겐(Adagen)(페가데마제 보빈(Pegademase Bovine))(등록상표)); 페가스파르가제(온카스파르(Oncaspar)(등록상표)); 페그필그라스티姆(뉴라스타(Neulasta)(등록상표)); 페메트렉세드 다이나트륨(아림타(Alimta)(등록상표)); 펜토스타틴(니펜트(Nipent)(등록상표)); 피로프로만(버사이트(Vercyte)(등록상표)); 프레릭사포르(plerixafor)(모조빌(Mozobil)(등록상표)); 플리카마이신, 미트라마이신(미트라신(Mithracin)(등록상표)); 포피머 나트륨(포토프린(Photofrin)(등록상표)); 프랄라트렉세이트 주사(폴로틴(Folotyn)(등록상표)); 프로카바진(마투란(Matulane)(등록상표)); 퀴나크린(아타브린(Atabrine)(등록상표)); 라파마이신; 라스부리카세(엘리텍(Elitek)(등록상표)); 랄록시펜 하이드로클로라이드(에비스타(Evista)(등록상표)); 리투시맵(리투산(Rituxan)(등록상표)); 로미덱스(이스토닥스(Istodax)(등록상표)); 로미플로스티姆(엔플레이트(Nplate)(등록상표)); 사르그라마스티姆(류킨(Leukine)(등록상표)); 사르그라마스티姆(프로카인(Prokine)(등록상표)); 소라페닙(넥사바르(Nexavar)(등록상표)); 스트렙토조신(자노사르(Zanosar)(등록상표)); 수니티닙 말레이트(수텐트(Sutent)(등록상표)); 텔크(스클레로졸(Sclerosol)(등록상표)); 타목시펜 (놀바덱스(Nolvadex)(등록상표)); 테모졸로마이드(테모다르(Temodar)(등록상표)); 템시롤리무스(토리셀(Torisel)(등록상표)); 테니포사이드, VM-26(부몬(Vumon)(등록상표)); 테스틀라톤(테스락(Teslac)(등록상표)); 티오구아닌, 6-TG(티오구아닌(등록상표)); 티오피린; 티오테파(티오플렉스(Thioplex)(등록상표)); 토포테칸(하이캄틴(Hycamtin)(등록상표)); 토레미펜(파레스톤(Fareston)(등록상표)); 토시투모맵(백사(등록상표)); 토시투모맵/I-131 토시투모맵(백사(등록상표)); 트랜스-레티노산; 트라스투주맵(허셉틴(등록상표)); 트레티노인, ATRA(Vesanoid(등록상표)); 트라이에틸렌멜라민; 유라실 머스타드(유라실 머스타드 캡슐(등록상표)); 발루비신(발스타(Valstar)(등록상표)); 빈블라스틴(벨반(Velban)(등록상표)); 빈크리스틴(온코빈(Oncovin)(등록상표)); 비노렐빈(나벨빈(Navelbine)(등록상표)); 보리노스맷(졸린자(Zolinza)(등록상표)); 보르트만닌; 및 졸레드로네이트(조메타(Zometa)(등록상표)).

[0840] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카소피탄트(글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), 네투피탄트(Netupitant)(MGI-헬신(Helsinn)) 및 기타 NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론(MGI 파마(MGI Pharma)에 의해 알록시(Aloxi)로서 시판됨), 아프레피탄트(머크 앤드 코.(Merck and Co.)에 의해 에멘드(Emend)로서 시판됨; 뉴저지주 라웨이에 소재), 다이펜하이드라민(화이자(Pfizer)에 의해 베나드라이(Benadryl)(등록상표)로서 시판됨; 뉴욕주 뉴욕시에 소재), 하이드록시진(화이자에 의해 아타락스(Atarax)(등록상표)로서 시판됨; 뉴욕주 뉴욕시에 소재), 메토클로프라마이드(AH 로빈스 코(AH Robins Co.)에 의해 아티반(Ativan)(등록상표)으로서 시판됨; 버지니아주 리치먼드에 소재), 로라제팜(와이어스에 의해 아티반(등록상표)으로서 시판됨; 뉴욕주 메디슨에 소재), 알프라졸람(화이자에 의해 자낙스(Xanax)(등록상표)로서 시판됨; 뉴욕주 뉴욕시에 소재), 할로페디돌(오쏘-맥닐(Ortho-McNeil)에 의해 할돌(Haldol)(등록상표)으로서 시판됨; 뉴욕주 라리탄에 소재), 드로페리돌(이냅신(Inapsine)(등록상표)), 드로나비놀(예컨대, 솔베이 파마슈티칼스 인코포레이티드(Solvay Pharmaceuticals, Inc)에 의한 마리놀(Marinol)(등록상표)); 조지아주 매리에타에 소재), 텍사메타손(머크 앤드 코에 의한 데카드론(Decadron)(등록상표)으로서 시판됨; 뉴욕주 라웨이에 소재), 메틸프레드니솔론(화이자에 의해 메드롤(Medrol)(등록상표)로서 시판됨; 뉴욕주 뉴욕시에 소재), 프로클로르페라진(글락소스미스클라인에 의해 콤파진(Compazine)(등록상표)으로서 시판됨; 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크(Research Triangle Park)에 소재), 그라니세트론(호프만-라 로슈 인코포레이티드(Hoffmann-La Roche Inc.)에 의해 카이트릴(Kytril)(등록상표)로서 시판됨; 뉴저지주 너틀리에 소재), 온단세트론(글락소스미스클라인(Glaxosmithkline)에 의해 조프란(Zofran)(등록상표)으로서 시판됨; 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크(Research Triangle Park)), 둘라세트론(사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis)에 의해 안제메트(Anzemet)(등록상표)로서 시판됨; 뉴욕주 뉴욕시에 소재), 트로피세트론(노바티스(Novartis)에 의해 나보반(Navoban)(등록상표)으로서 시판됨; 뉴저지주 이스트 하노버에 소재)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 1종 이상의 유사분열제와 조합된다.

[0841] 암 치료의 다른 부작용은 적혈구 및 백혈구 결핍증을 포함한다. 따라서, 본 발명의 실시형태에서, 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이러한 결핍증을 치료하거나 또는 예방하는 제제, 예컨대, 필그라스티姆, PEG-필그라스티姆, 에리스로포이에틴, 에포에틴 알파 또는 다르베포에틴 알파와 조합된다.

[0842] 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항암 방사선 요법과 함께 투여된다. 예를 들어, 본 발명의 실시형태에서, 방사선 요법은 외부 빔 요법(external beam therapy: EBT): 즉, 종양의 위치에 고에너지 X선의 빔을 전달하는 방법이다. 빔은 환자 외부에서(예를 들어, 선형 가속기에 의해) 생성되고, 종양 부위에서 표적화된다. 이들 X-선은 암 세포를 파괴할 수 있고, 조심스러운 치료 계획은 주변의 정상 조직은 피하도록 허용한다. 환자 신체 내부에 어떠한 방사선원도 놓이지 않는다. 본 발명의 실시형태에서, 방사선 요법은 양성자 빔 요법(X-선 대신 양성자를 이용하여 병에 걸린 조직을 포격하는 입체조형치료의 유형)이다. 본 발명의 실시형태에서, 방사선 요법은 외부 빔 방사선 요법(개개의 신체 구조에 방사선 요법을 맞추기 위해 진보된 기술을 사용하는 절차)이다. 본 발명의 실시형태에서, 방사선 요법은 보통 면적에 대한 방사선의 여분 용량(또는 부스트)을 제공하기 위해 사용되는 근접 방사선 치료(신체 내에서 방사성 물질의 일시적 배치)이다.

[0843] 본 발명의 실시형태에서, 수술적 절차는 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 함께 투여되며, 수술적 종양 절제술이다.

[0844] **실험적 및 진단적 용도**

[0845] 본 명세서에 개시된 항-SIRP α 항체 및 이의 항원-결합 단편은 진화도 정제 제제로서 사용될 수 있다. 이 과정에서, 항-SIRP α 항체 및 이의 항원-결합 단편은 당업계에 잘 공지된 방법을 이용하여 고체상, 예컨대, 세파덱스(Sephadex), 유리 또는 아가로스 수지 또는 여과지 상에 고정된다. 고정된 항체 또는 단편은 정제될 SIRP α 단백질(또는 이의 단편)을 함유하는 샘플과 접촉되며, 이후에, 지지체는 고정된 항체 또는 단편에 결합되는 SIRP α 단백질을 제외하고 샘플에서 실질적으로 모든 물질을 제거하는 적합한 용매로 세척된다. 최종적으로, 지지체는 결합된 SIRP α (예를 들어, 단백질 A)를 용리시키는 용매로 세척한다. 이러한 고정된 항체 및 단편은 본 발명의 부분을 형성한다.

[0846] 추가로, 예를 들어 웨스턴 블롯 및 본 명세서에 논의된 다른 면역분석을 수행하는 데 유용한 2차 항체를 생성하기 위한 항원이 제공된다.

[0847] 항-SIRP α 항체(예를 들어, 인간화된 항체) 및 이의 항원-결합 단편은 또한 SIRP α 단백질에 대한 분석, 예를 들어, 특정 세포, 조직 또는 혈청, 예를 들어, 골수성 세포, 예컨대, 단핵구, 대식세포, 호중구, 호염구, 호산구 및 수지상 세포에서 그의 발현을 검출하는 데 유용할 수 있다. 이러한 진단 방법은 다양한 질환 진단에서 유용할 수 있다.

[0848] 본 발명은 본 명세서에 개시된 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 사용을 포함하는 ELISA 분석(효소-결합 면역흡착 분석)을 포함한다.

[0849] 예를 들어, 이러한 방법은 다음의 단계를 포함한다:

[0850] (a) 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 기재(예를 들어, 미량정량관 웰, 예를 들어, 플라스틱 플레이트)를 코팅하는 단계;

[0851] (b) SIRP α 의 존재에 대해 시험될 샘플을 기재에 적용하는 단계;

[0852] (c) 샘플 내 비결합 물질이 제거되도록 플레이트를 세척하는 단계;

[0853] (d) 또한 SIRP α 항원에 특이적인 검출 가능하게 표지된 항체(예를 들어, 효소 결합 항체)를 적용하는 단계;

[0854] (e) 비결합, 표지 항체가 제거되도록 기재를 세척하는 단계;

[0855] (f) 표지된 항체가 효소 결합된다면, 효소에 의해 전환된 화학물질을 형상 신호에 적용하는 단계; 및

[0856] (g) 표지된 항체의 존재를 검출하는 단계.

[0857] 기재와 회합된 표지의 검출은 SIRP α 단백질의 존재를 나타낸다.

[0858] 추가적인 실시형태에서, 표지된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 검출 가능한 색 변화를 생성하기 위해 ABTS(예를 들어, 2,2'-아지노-비스(3-에틸벤즈티아졸린-6-설폰산)) 또는 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘과 반응하는 페록시다제로 표지된다. 대안적으로, 표지된 항체 또는 단편은 섬광의 존재하에 섬광 계수기에 의해 검출될 수 있는 검출 가능한 방사성동위원소(예를 들어, ³H)로 표지된다.

[0859] 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 웨스턴 블롯 또는 면역-단백질 블롯 절차에서 사용될 수

있다. 이러한 절차는 본 발명의 부분을 형성하고, 예를 들어, 하기를 포함한다:

- [0860] (1) 선택적으로 당업계에 공지된 방법(예를 들어, 반건조 블롯팅 또는 탱크 블롯팅)을 이용하여 SIRP α의 존재 하에 시험될 샘플로부터(예를 들어, 샘플 내 단백질의 PAGE 또는 SDS-PAGE 전기영동 분리로부터) 막 또는 다른 고체 기재에 단백질을 전달하는 단계; 결합된 SIRP α 또는 이의 단편의 존재에 대해 시험될 막 또는 다른 고체 기재를 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉시키는 단계.
- [0861] (2) 비결합 항-SIRP α 항체 또는 단편을 제거하기 위해 막 및 다른 비결합 기재를 1회 이상 세척하는 단계; 및
- [0862] (3) 결합된 항-SIRP α 항체 또는 단편을 검출하는 단계.
- [0863] 이러한 막은 비변성 PAGE(폴리아크릴아마이드 겔 전기영동) 겔 또는 SDS-PAGE(도데실황산나트륨 폴리아크릴아마이드 겔 전기영동) 겔에서 SIRP α의 존재에 대해 시험될 단백질이 전달된(예를 들어, 겔에서 전기영동 분리 후) 나이트로셀룰로스 또는 비닐-계(예를 들어, 폴리비닐리덴(PVDF))의 형태를 취할 수 있다. 막을 항-SIRP α 항체 또는 단편과 접촉시키기 전에, 막은 막 상에서 비특이적 단백질 결합 부위에 결합하도록, 예를 들어, 탈지분유 등에 의해 선택적으로 차단된다.
- [0864] 결합된 항체 또는 단편의 검출은 SIRP α 단백질이 막 또는 기재 상에 그리고 샘플에 존재한다는 것을 나타낸다. 결합된 항체 또는 단편의 검출은 항체 또는 단편을 검출 가능하게 표지된 2차 항체(항-면역글로불린 항체)와 결합하는 것에 의해, 그리고, 이어서, 2차 항체의 존재를 검출하는 것에 의할 수 있다.
- [0865] 본 명세서에 개시된 항-SIRP α 항체 및 이의 항원-결합 단편은 또한 면역조직화학에 대해 사용될 수 있다. 이러한 방법은 본 발명의 부분을 형성하며, 예를 들어, 하기를 포함한다,
- [0866] (1) SIRP α 단백질의 존재에 대해 시험될 세포(예를 들어, 골수성 세포, 예컨대, 단핵구, 대식세포, 호중구, 호염구, 호산구 및 수지상 세포를 함유하는 샘플)를 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉시키는 단계; 및
- [0867] (2) 세포 상에서 또는 세포 내에서 항체 또는 단편을 검출하는 단계.
- [0868] 항체 또는 단편 그 자체가 검출 가능하게 표지된다면, 이는 직접적으로 검출될 수 있다. 대안적으로, 항체 또는 단편은 검출되는 검출 가능하게 표지된 2차 항체에 의해 결합될 수 있다.
- [0869] 본 명세서에 개시된 소정의 항-SIRP α 항체 및 이의 항원-결합 단편은 또한 생체내 종양 영상화에 대해 사용될 수 있다. 이러한 방법은 (예를 들어, 예를 들어, 종양 세포 표면 상에서 SIRP α를 발현시키는) SIRP α 발현과 관련된 종양의 존재에 대해 시험될 환자의 신체 내로 방사성표지된 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 주사 다음에, 예를 들어, 종양에 결합된 고농도의 항체 또는 단편을 포함하는 좌위에서 표지된 항체 또는 단편의 존재를 검출하기 위한 환자 신체의 핵 영상화를 포함할 수 있다. 좌위의 검출은 SIRP α⁺ 종양 및 종양 세포의 존재를 나타낸다.
- [0870] 영상화 기법은 SPECT 영상화(단일 광자 단층 촬영) 또는 PET 영상화(양전자방출 단층 촬영)를 포함한다. 표지는, 예를 들어, SPECT 영상화 또는 ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O 또는 ¹⁸F와 함께, 예를 들어, PET 영상화 또는 인듐-111과 함께, 예를 들어, 아이오딘-123(¹²³I) 및 테크네튬-99m(^{99m}Tc)을 포함한다(예를 들어, 문헌[Gordon *et al.*, (2005) *International Rev. Neurobiol.* 67:385-440] 참조).

약제학적 조성물 및 투여

- [0871]
- [0872] 본 발명의 항-SIRP α 항체 및 항원-결합 단편의 약제학적 또는 멸균 조성물을 준비하기 위해, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 혼합된다. 예를 들어, 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences and U.S. Pharmacopeia: National Formulary*, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984)] 참조.
- [0873] 치료제 및 진단제의 제형은, 예를 들어, 동결건조 분말, 슬러리, 수용액 또는 현탁액의 형태로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정제와 혼합함으로써 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌[Hardman, *et al.* (2001) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, New York, NY; Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY; Avis, *et al.* (eds.) (1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Marcel Dekker, NY; Lieberman, *et al.* (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker, NY; Lieberman, *et*

al. (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) *Excipient Toxicity and Safety*, Marcel Dekker, Inc., New York, NY] 참조).

- [0874] 단독으로 다른 치료제와 조합한 본 발명의 항체의 독성 및 치료적 효능은 세포 배양물 또는 실험 동물, 예를 들어, LD₅₀(집단의 50%에 대해 치명적인 용량) 및 ED₅₀(집단의 50%에서 치료적으로 유효한 용량)을 결정하기 위해, 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료적 효과 사이의 용량비는 치료 지수(LD₅₀/ ED₅₀)이다. 이들 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간에서 사용하기 위한 다양한 투약량으로 제형화하는 데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투약량은 바람직하게는 독성이 거의 없거나 또는 전혀 없이 ED₅₀을 포함하는 다양한 순환 농도 내에 놓인다. 투약량은 사용되는 투약 형태 및 투여 경로에 따라서 이 범위 내에서 다를 수 있다.
- [0875] 추가적인 실시형태에서, 문헌[Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare; 57th edition (November 1, 2002))]에 따라 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 함께 대상체에게 투여되는 추가적인 치료제가 제공된다.
- [0876] 투여 방식은 다를 수 있다. 투여 경로는 경구, 직장, 정맥, 장, 비경구; 근육내, 피하, 진피내, 골수내, 척추강내, 직접 심실내, 정맥내, 복강내, 비강내, 안구내, 흡입, 통기법, 국소, 피부, 경피 또는 동맥내를 포함한다.
- [0877] 특정 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 침윤성 경로에 의해, 예컨대, 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 추가 실시형태에서, 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 약제학적 조성물은 정맥내, 피하로, 근육내로, 동맥내로, 중앙내로 또는 흡입, 에어로졸 전달에 의해 투여된다. 비침윤성 경로에 의한(예를 들어, 경구로; 예를 들어, 알약, 캡슐 또는 정제에서) 투여는 또한 본 발명의 범주 내이다.
- [0878] 본 발명은 본 발명의 임의의 항체 또는 항원-결합 단편 또는 이의 약제학적 조성물을 포함하는 용기(예를 들어, 캡 또는 크로마토그래피 칼럼, 중공 보어 바늘 또는 주사기 실린더를 갖는, 예를 들어, 플라스틱 또는 유리 바이알)를 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 임의의 항체 또는 항원-결합 단편 또는 이의 약제학적 조성물을 포함하는 주사 장치를 제공한다. 주사 장치는 비경구 경로를 통해, 예를 들어, 근육내, 피하 또는 정맥내로 환자의 신체에 물질을 도입하는 장치이다. 예를 들어, 주사 장치는, 예를 들어, 주사될 유체를 보유하기 위한 실린더 또는 배럴(예를 들어, 항체 또는 이의 단편 또는 약제학적 조성물), 유체의 주사를 위해 피부 및/또는 혈관을 뚫기 위한 바늘; 및 실린더 밖으로 그리고 바늘 보어를 통해 유체를 밀어내기 위한 플런저를 포함하는, 주사기(예를 들어, 약제학적 조성물, 예컨대, 자동-주사기로 사전 충전됨)일 수 있다. 본 발명의 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이의 약제학적 조성물을 포함하는 주사 장치는 정맥내(IV) 주사 장치이다. 이러한 장치는 캐놀라 또는 투관침/바늘을 통해 환자의 신체에 도입된 유체(예를 들어, 식염수; 또는 NaCl, 젯산나트륨, KCl, CaCl₂를 포함하고 선택적으로 글루코스를 포함하는 젯산 링거 용액)를 보유하기 위한 백(bag) 또는 저장소에 부착될 수 있는 관에 부착될 수 있는 캐놀라 또는 투관침/바늘에 항체 또는 이의 단편 또는 약제학적 조성물을 포함한다. 일단 투관침 및 캐놀라가 대상체의 정맥에 삽입되고 투관침이 삽입된 캐놀라로부터 제거된다면, 항체 또는 이의 단편 또는 약제학적 조성물은, 본 발명의 실시형태에서, 장치에 도입될 수 있다. IV 장치는, 예를 들어, 말초 정맥 내로(예를 들어, 손 또는 팔에); 상대정맥 또는 하대정맥, 또는 심장의 우심방(예를 들어, 중심 IV) 내에; 또는 쇄골하 동맥, 속목정맥, 또는 대퇴정맥 내로 삽입될 수 있고, 예를 들어, 그것이 상대정맥 또는 우심방(예를 들어, 중심정맥관)에 도달될 때까지 심장쪽으로 전진할 수 있다. 본 발명의 실시형태에서, 주사 장치는 자동주사기; 제트 주사기 또는 외부 주입 펌프이다. 제트 주사기는 환자 신체에 항체 또는 이의 단편 또는 약제학적 조성물을 도입하기 위해 표피에 침투하는 액체의 고압 좁은 분사를 사용한다. 외부 주입 펌프는 항체 또는 이의 단편 또는 약제학적 조성물을 환자의 신체에 제어된 양으로 전달하는 의학적 장치이다. 외부 주입 펌프는 전기적으로 또는 기계적으로 동력을 이용할 수 있다. 상이한 펌프가 상이한 방법으로 작동하며, 예를 들어, 주사기 펌프는 주사기의 저장소에 유체를 보유하고, 이동 가능한 피스톤은 유체 전달을 제어하며, 탄성중합체 펌프는 신장 가능한 풍선 저장소에 유체를 보유하고, 풍선의 탄성 벽으로부터의 압력은 유체 전달을 유도한다. 연동 펌프에서, 롤러의 세트는 가요성 튜브의 길이 아래쪽으로 끼여져서, 유체를 앞으로 밀어낸다. 다중-통로 펌프에서, 유체는 다중 속도로 다중 저장소로부터 전달될 수 있다.
- [0879] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 또한 무바늘 피하주사기 주사 장치; 예컨대, 미국 특허 제6,620,135호; 제6,096,002호; 제5,399,163호; 제5,383,851호; 제5,312,335호; 제5,064,413호; 제4,941,880호; 제4,790,824호

또는 제4,596,556호에 개시된 장치로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물을 포함하는 이러한 무바늘 장치는 또한 본 발명의 부분이다. 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 또한 주입에 의해 투여될 수 있다. 약제학적 조성물을 투여하기 위한 잘 공지된 이식물 및 모듈의 예는: 제어된 속도로 의약을 조제하기 위한 이식 가능한 마이크로주입 펌프를 개시하는 미국 특허 제4,487,603호; 정확한 주입 속도로 의약을 전달하기 위해 의약 주입 펌프를 개시하는 미국 특허 제4,447,233호; 연속 약물 전달을 위한 가변 유동 이식 가능 주입 장치를 개시하는 미국 특허 제4,447,224호; 다중-통로 구획을 갖는 삼투 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 제4,439,196호에 개시된 것을 포함한다. 다수의 다른 이러한 이식물, 전달 시스템 및 모듈은 당업자에게 잘 공지되어 있고, 본 발명의 약제학적 조성물을 포함하는 것은 본 발명의 범주 내이다.

[0880] 대안적으로, 예를 들어, 종양 내로 직접 항체 또는 단편의 주사를 통해 전신 방식보다는 국소로 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 항원-결합 단편을 투여할 수 있다. 더 나아가, 표적화된 약물 전달 시스템에서, 예를 들어, 종양을 표적화하는, 예를 들어, 종양-특이적 항체로 코팅된 리포솜에서 항체 또는 단편을 투여할 수 있다. 리포솜은 표적화되고 병에 걸린 조직에 의해 선택적으로 취해질 것이다. 이러한 방법 및 리포솜은 본 발명의 부분이다.

[0881] 투여 섭생은 치료적 항체 또는 항원-결합 단편의 혈청 또는 조직 전환율, 증상 수준, 치료적 항체의 면역원성 및 생물학적 기질에서 표적 세포의 접근성을 비롯한 몇몇 인자에 의존한다. 바람직하게는, 투여 요법은 표적 질환 상태에서 개선을 달성하기 위한 충분한 치료적 항체 또는 단편을 전달하는 한편, 동시에 원치않는 부작용을 최소화한다. 따라서, 전달되는 생물학적 제제의 양은 특정 치료적 항체 및 치료 중인 병태의 중증도에 부분적으로 의존한다. 치료적 항체 또는 단편의 적절한 용량을 선택함에 있어서 가이드를 이용 가능하다(예를 들어, 문헌[Wawrzynczak (1996) *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (ed.) (1993) *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*, Marcel Dekker, New York, NY; Baert, et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 348:601-608; Milgrom et al. (1999) *New Engl. J. Med.* 341:1966-1973; Slamon et al. (2001) *New Engl. J. Med.* 344:783-792; Beniaminovitz et al. (2000) *New Engl. J. Med.* 342:613-619; Ghosh et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 348:24-32; Lipsky et al. (2000) *New Engl. J. Med.* 343:1594-1602] 참조).

[0882] 적절한 용량의 결정은 임상시에 의해, 예를 들어, 치료에 영향을 미치는 당업계에 공지되거나 또는 의심되는 매개변수 또는 인자를 이용함으로써 이루어진다. 일반적으로, 용량은 최적의 용량보다 다소 적은 양으로 시작하고, 이는 임의의 부작용에 대해 목적하는 또는 최적의 효과가 달성될 때까지 이후에 적은 증분으로 증가된다. 중요한 진단적 측정, 예를 들어, 염증의 증상 또는 생성된 염증 사이토카인의 수준의 측정을 포함한다. 일반적으로, 사용될 생물제제는 치료를 위해 표적화되는 동물과 동일한 종으로부터 유래되고, 이에 의해 시약에 대한 임의의 면역 반응을 최소화하는 것이 바람직하다. 인간 대상체의 경우에, 예를 들어, 인간화된 그리고 완전 인간 항체가 바람직할 수 있다.

[0883] 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 연속 주입에 의해, 또는 투여되는 용량에 의해, 예를 들어, 매일, 1주당 1 내지 7회, 매주, 2주마다, 매달, 2개월마다, 분기당, 반년마다, 해마다 등으로 제공될 수 있다. 용량은, 예를 들어, 정맥내, 피하, 국소, 경구, 비강내, 직장, 근육내, 대뇌내, 척수내 또는 흡입에 의해 제공될 수 있다. 총 1주 용량은 일반적으로 적어도 0.05 μ g/kg 체중, 더 일반적으로는 적어도 0.2 μ g/kg, 0.5 μ g/kg, 1 μ g/kg, 10 μ g/kg, 100 μ g/kg, 0.25mg/kg, 1.0mg/kg, 2.0mg/kg, 5.0mg/ml, 10mg/kg, 25mg/kg, 50mg/kg 이상이다(예를 들어, 문헌[Yang, et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434; Herold, et al. (2002) *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698; Liu, et al. (1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67: 451-456; Portielji, et al. (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52: 151-144] 참조). 용량은 또한 대상체의 혈청 중의 항-SIRP α 항체의 사전 결정된 표적 농도, 예컨대, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 μ g/ml 이상을 달성하기 위해 제공될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 항-SIRP α 항체는 10, 20, 50, 80, 100, 200, 500, 1000 또는 2500mg/대상체로 매주, 2주마다, "4주마다", 매달, 2개월마다 또는 분기 기준으로, 예를 들어, 피하 또는 정맥내로 투여된다.

[0884] 본 명세서에서 사용되는 용어 "유효량"은 단독으로 또는 세포, 조직 또는 대상체에 추가적인 치료제와 조합하여 투여될 때 질환, 예를 들어 암 또는 암 진행의 하나 이상의 증상에서 측정 가능한 개선을 야기하는 데 효과적인 본 발명의 항-SIRP α 또는 이의 항원-결합 단편의 양을 지칭한다. 유효 용량은 추가로 증상의 적어도 부분적인 개선, 예를 들어, 종양 수축 또는 제거, 종양 성장의 결여, 증가된 생존 시간을 야기하기에 충분한 항체 또는 단편의 양을 지칭한다. 단독으로 투여되는 개개 활성 성분에 적용될 때, 유효 용량은 해당 성분 단독을 지칭한

다. 조합물에 적용될 때, 유효 용량은 조합물로 투여되든, 연속적으로 투여되든 또는 동시에 투여되든 치료적 효과를 야기하는 활성 성분의 조합된 양을 지칭한다. 유효량의 치료제는 적어도 10%만큼; 보통 적어도 20%; 바람직하게는 적어도 약 30%; 더 바람직하게는 적어도 40%만큼, 그리고 가장 바람직하게는 적어도 50%만큼 진단적 측정 또는 매개변수의 개선을 초래할 것이다. 유효량은 또한 질환 중증도를 평가하기 위해 주관적 측정이 사용되는 경우에 주관적 측정의 개선을 초래할 수 있다.

[0885]

키트

[0886]

추가로 약제학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 본 명세서에서 논의되는 치료제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 추가적인 성분과 함께 본 명세서에 논의되는 바와 같은 항-SIRP α 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 성분을 포함하는 키트가 제공된다. 항체 또는 단편 및/또는 치료제는 약제학적 조성물에서 순수한 조성물로서, 또는 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합하여 제형화될 수 있다.

[0887]

일 실시형태에서, 키트는 하나의 용기에서(예를 들어, 멸균 유리 또는 플라스틱 바이알에서) 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이의 약제학적 조성물 및/또는 다른 용기에서(예를 들어, 멸균 유리 또는 플라스틱 바이알에서) 치료제 및 이의 약제학적 조성물을 포함한다.

[0888]

다른 실시형태에서, 키트는, 선택적으로, 단일, 공통 용기 내 약제학적 조성물에서 함께 제형화된 선택적으로 1 종 이상의 치료제와 조합하여 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는, 본 발명의 조합물을 포함한다.

[0889]

키트가 대상체에 대한 비경구 투여를 위한 약제학적 조성물을 포함한다면, 키트는 이러한 투여를 수행하기 위한 장치를 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트는 상기 논의한 바와 같은 하나 이상의 피하 바늘 또는 다른 주사 장치를 포함할 수 있다.

[0890]

키트는 키트에 약제학적 조성물 및 투약 형태에 관한 정보를 포함하는 패키지 삽입물을 포함할 수 있다. 일반적으로, 이러한 정보는 동봉된 약제학적 조성물 및 투약 형태를 효과적으로 그리고 안전하게 이용함에 있어서 환자 및 의사에게 도움을 준다. 예를 들어, 본 발명의 조합물에 관한 다음의 정보는 삽입물에 공급될 수 있다: 약물동태학, 약리학, 임상 연구, 효능 매개변수, 적응증 및 용법, 금기사항, 경고, 주의사항, 이상 반응, 과량투여상태, 적절한 투약량 및 투여, 공급 방법, 적절한 저장 조건, 참고사항, 제조업자/유통업자 정보 및 환자 정보.

[0891]

키트는 또한 제2 치료제, 예를 들어 항-CD47 항체, 항-APRIL 항체, 항-PD-1 항체(예를 들어, 니볼루맵, 펨브롤리주맵, 항-PDL1 항체, 항-TIGIT 항체, 항-CTLA4 항체, 항-CS1 항체(예를 들어, 엘로투주맵), 항-KIR2DL1/2/3 항체(예를 들어, 릴리루맵), 항-CD137 항체(예를 들어, 우렐루맵), 항-GITR 항체(예를 들어, TRX518), 항-PD-L1 항체(예를 들어, BMS-936559, MSB0010718C 또는 MPDL3280A), 항-PD-L2 항체, 항-ILT1 항체, 항-ILT2 항체, 항-ILT3 항체, 항-ILT4 항체, 항-ILT5 항체, 항-ILT6 항체, 항-ILT7 항체, 항-ILT8 항체, 항-CD40 항체, 항-OX40 항체, 항-ICOS, 항-KIR2DL1 항체, 항-KIR2DL2/3 항체, 항-KIR2DL4 항체, 항-KIR2DL5A 항체, 항-KIR2DL5B 항체, 항-KIR3DL1 항체, 항-KIR3DL2 항체, 항-KIR3DL3 항체, 항-NKG2A 항체, 항-NKG2C 항체, 항-NKG2E 항체, 항-4-1BB 항체(예를 들어, PF-05082566), 항-TSLP 항체, 항-IL-10 항체, IL-10 또는 폐쇄화된 IL-10, 또는 이러한 표적의 임의의 소 유기 분자 저해제 중 하나 이상을 포함할 수 있고; 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 AMHR2, AXL, BCMA, CA IX, CD4, CD16, CD19, CD20, CD22, CD30, CD37, CD38, CD40, CD52, CD98, CSF1R, GD2, CCR4, CS1, EpCam, EGFR, EGFRvIII, 엔도글린, EPHA2, EphA3, FGFR2b, 엽산 수용체 알파, 푸코실-GM1, HER2, HER3, IL1RAP, 카파 골수종 항원, MS4A1, 프로락틴 수용체, TA-MUC1, 및 PSMA; 리톡시맵, 유플리톡시맵, 마르케톡시맵, IMGN-529, SCT400, 벨투주맵, 오비누투주맵, ADCT-502, Hu14.18K322A, Hu3F8, 디니톡시맵, 트라스투주맵, 세톡시맵, 리톡시맵-RLI, c.60C3-RLI, Hu14.18-IL2, KM2812, AFM13 및 (CD20)₂xCD16, 예를로티닙(타세바), 다라투무맵, 알렘투주맵, 퍼투주맵, 브렌톡시맵, 엘로투주맵, 이브리투모맵, 이파보투주맵, 파렐투주맵, 오틀레르투주맵, 카로톡시맵, 에프라투주맵, 이네빌리주맵, 롬레투주맵, 4G7SDIE, AFM21, AFM22, LY-3022855, SNDX-6352, AFM-13, BI-836826, BMS-986012, BVX-20, 모가몰리주맵, ChiLob-7/4, 류코톡시맵, 이사톡시맵, DS-8895, FPA144, GM102, GSK-2857916, IGN523, IT1208, ADC-1013, CAN-04, XOMA-213, PankoMab-GEX, chKM-4927, IGN003, IGN004, IGN005, MDX-1097, MOR202, MOR-208, 오포르투주맵, 엔시톡시맵, 베도틴 (에드세트리스), 이브리투모맵 티우세탄, ABBV-838, HuMax-AXL-ADC 및 아도-트라스투주맵 엠탄신(캐싸일라)으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원; 방사선요법 또는 안트라사이클린(독소루비신, 에피루비신, 다우노루비신, 이다루비신, 미톡산트론), 옥살리플라틴, 보르테조밐, 사이클로포스파마이드, 블레오마이신, 보

리노스텐, 파클리탁셀, 5-플루오로유라실, 사이타라빈, 프레드니솔론, 도세탁셀, 미토마이신 C, 토포테칸/캄토테신, 에토포사이드, 졸레드론산, 메토틀렉세이트, 이브루티닙, 애플리버셉트, 베마시주맵, 토레미펜, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 이멜라리십, 머캅토티린, 탈리도마이드, 소라페닙을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 화학치료제; 환식 다이뉴클레오타이드 또는 다른 STING 경로 작용제 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합한다.

[0892] **검출 키트 및 치료 키트**

[0893] 편리함의 문제로서, 본 발명의 항-SIRP α 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 키트, 즉, 진단적 또는 검출 분석을 수행하기 위한 지침에 따른 사전 결정된 양으로 시약의 패키징된 조합에 제공될 수 있다. 항체 또는 단편이 효소로 표시되는 경우, 키트는 효소에 의해 요구되는 기질 및 보조인자(예를 들어, 검출 가능한 발색단 또는 형광단을 제공하는 기질 전구체)를 포함할 것이다. 추가로, 다른 첨가제, 예컨대, 안정제, 완충제(예를 들어, 차단 완충제 또는 용해 완충제) 등이 포함될 수 있다. 다양한 시약의 상대적 양은 분석 민감성을 실질적으로 최적화하는 시약의 용액 중의 농도를 제공하기 위해 크게 변화될 수 있다. 특히, 용해 시 적절한 농도를 갖는 시약 용액을 제공하는 부형제를 포함하는 시약은 보통 동결건조된 건조 분말로서 제공될 수 있다.

[0894] 또한 예를 들어, 면역분석, 예컨대, ELISA(샌드위치형 또는 경쟁적 형식)를 포함하는 다양한 검출 분석을 위한 1종 이상의 시약을 포함하는, 진단 또는 검출 시약 및 키트가 제공된다. 키트의 성분은 고체 지지체에 사전 부착될 수 있거나, 또는 키트가 사용될 때 고체 지지체의 표면에 적용될 수 있다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 신호 생성 수단은 본 발명의 항체 또는 단편과 사전 결합될 수 있거나 또는 사용 전에 하나 이상의 성분, 예를 들어, 완충제, 항체-효소 접합체, 효소 기질 등과의 조합물을 필요로 할 수 있다. 키트는 또한 추가적인 시약, 예를 들어, 고체상 표면에 대한 비특이적 결합을 감소시키기 위한 차단 시약, 세척 시약, 효소 기질 등을 포함할 수 있다. 고체상 표면은 판, 비드, 미량정량판, 마이크로스피어 또는 단백질, 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 고정시키기에 적합한 다른 물질의 형태일 수 있다. 특정 양상에서, 화학발광 또는 색소생산성 산물의 형성 또는 화학발광 또는 색소생산성 기질의 감소를 측정하는 효소는 신호 생성 수단의 성분이다. 이러한 효소는 당업계에 잘 공지되어 있다. 키트는 본 명세서에 기재된 임의의 포획 제제 및 검출 시약을 포함할 수 있다. 선택적으로 키트는 또한 본 발명의 방법을 수행하기 위한 설명서를 포함할 수 있다.

[0895] 또한 바이알 또는 보틀과 같은 용기에 패키징된 항-SIRP α 항체(예를 들어, 인간화된 항체) 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 용기에 부착되거나 또는 용기와 함께 패키징되는 라벨을 추가로 포함하는 키트가 제공되며, 표지는 용기의 내용물을 기재하고, 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 질환 상태를 치료하기 위한 용기의 내용물의 사용에 관한 지시사항 및/또는 지침을 제공한다.

[0896] 일 양상에서, 키트는 암을 치료하기 위한 것이며, 항-SIRP α 항체(예를 들어, 인간화된 항체) 또는 이의 항원-결합 단편 및 추가적인 치료제 또는 백신을 포함한다. 키트는 선택적으로 비경구, 예를 들어, 정맥내 투여를 위한 주사기를 추가로 포함할 수 있다. 다른 양상에서, 키트는 항-SIRP α 항체(예를 들어, 인간화된 항체) 또는 이의 항원-결합 단편 및 항체 또는 단편의 용도를 기재하는 용기에 부착되거나 또는 용기와 함께 패키징된 라벨과 함께 백신 또는 추가적인 치료제를 포함한다. 또 다른 양상에서, 키트는 백신 또는 추가적인 치료제 및 항-SIRP α 항체 또는 단편을 갖는 백신 또는 추가적인 치료제의 용도를 기재하는 용기에 부착되거나 또는 용기와 함께 패키징된 라벨을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 항-SIRP α 항체 및 백신 또는 추가적인 치료제는 별개의 바이알에 있거나 또는 동일한 약제학적 조성물에서 함께 조합된다.

[0897] 조합 요법 부문에서 상기 논의한 바와 같이, 제제가 그들의 치료적 효과를 발휘하는 동안의 시간 기간과 중복된다면, 두 치료제의 동시 투여는 제제가 동시에 또는 동일한 경로로 투여될 것을 필요로 하지는 않는다. 동시 또는 순차적 투여는 상이한 일자로 또는 주수의 투여에서와 같이 상정된다.

[0898] 본 명세서에 개시된 항체, 펩타이드, 항원-결합 단편 또는 폴리뉴클레오타이드 중 적어도 하나 및 검출 시약 또는 치료제로서 조성물을 이용하기 위한 설명서를 포함하는 본 명세서에 개시된 치료 및 검출 키트가 또한 제조될 수 있다. 이러한 키트에서 사용하기 위한 용기는 검출 및/또는 치료적 조성물(들) 중 하나 이상이 위치되고, 바람직하게는 적합하게 분취될 수 있는 적어도 하나의 바이알, 시험관, 플라스크, 보틀, 주사기 또는 다른 적합한 용기를 전형적으로 포함할 수 있다. 제2 치료제가 또한 제공되는 경우, 키트는 또한 이런 제2 검출 및/또는 치료적 조성물이 놓일 수 있는 제2의 별개의 용기를 함유할 수 있다. 대안적으로, 복수의 화합물이 단일 약제학적 조성물에서 제조될 수 있고, 단일 용기 수단, 예컨대, 바이알, 플라스크, 주사기, 보틀 또는 다른 적합한 단일 용기에서 패키징될 수 있다. 본 명세서에 개시된 키트는 또한 상업적 판매를 위해 밀폐된 바이알(들)을 수용하기 위한 수단, 예를 들어, 목적하는 바이알(들)이 보유된 사출 성형 또는 블로우 성형된(blow-molded) 플라스

틱 용기를 전형적으로 포함할 것이다. 방사성표지, 색소생산성, 형광원 또는 다른 유형의 검출 가능한 표지 또는 검출 수단이 키트 내에 포함되는 경우, 표지체는 검출 또는 치료적 조성물 그 자체와 동일한 용기에 제공될 수 있거나, 또는 대안적으로 이런 제2의 조성물이 위치되고 적합하게 분취될 수 있는 제2의 별개의 용기 수단에 위치될 수 있다. 대안적으로, 검출 시약 및 표지는 단일 용기 수단에서 제조될 수 있고, 대부분의 경우에, 키트는 또한 상업적 판매 및/또는 편리한 패키징 및 전달을 위해 밀폐된 바이알(들)을 수용하는 수단을 전형적으로 포함할 것이다.

[0899] 본 명세서에 기재된 검출 또는 모니터링 방법을 수행하기 위한 장치 또는 기구가 또한 제공된다. 이러한 기구는 샘플이 유입되는 챔버 또는 관, 선택적으로 장치를 통해 샘플의 유동을 지시하는 밸브 또는 펌프를 포함하는 유체 조절 시스템, 선택적으로 혈액으로부터의 혈장 또는 혈청을 분리시키기 위한 필터, 포획제 또는 검출 시약의 첨가를 위한 혼합 챔버, 및 선택적으로 포획제 면역복합체에 결합된 검출 가능한 표지의 양을 검출하기 위한 검출 장치를 포함할 수 있다. 샘플의 유동은 수동적(예를 들어, 모세관, 정역학, 또는 일단 샘플이 적용되면 장치의 추가적인 조작을 필요로 하지 않는 다른 힘에 의해) 또는 능동적(예를 들어, 기계적 펌프, 전기삼투펌프, 원심분리력 또는 증가된 기압을 통해 생성된 힘의 적용에 의해), 또는 능동적 힘과 수동적 힘의 조합에 의할 수 있다.

[0900] 추가적인 실시형태에서, 또한 프로세서, 컴퓨터 판독 가능한 메모리 및 컴퓨터 판독 가능한 메모리에서 저장된 그리고 본 명세서에 기재된 임의의 방법을 수행하기 위해 프로세서 상에 실행되기에 적합한 루틴이 제공된다. 적합한 컴퓨터 시스템, 환경 및/또는 구성의 예는 퍼스널 컴퓨터, 서버 컴퓨터, 소형 디바이스, 멀티프로세서 시스템, 마이크로프로세서 기반 시스템, 셋탑 박스, 프로그램 가능한 가전제품, 네트워크 PC, 소형 컴퓨터, 대형 컴퓨터, 임의의 상기 시스템 또는 장치를 포함하는 분산된 컴퓨터 환경, 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 시스템을 포함한다.

[0901] **선호되는 실시형태**

[0902] 실시형태 1. 인간 SIRP α에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은:

[0903] a. 서열번호 69의 아미노산 서열 또는 서열번호 1과 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1,

[0904] b. 서열번호 70의 아미노산 서열 또는 서열번호 2와 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2,

[0905] c. 서열번호 71의 아미노산 서열 또는 서열번호 3과 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3,

[0906] d. 서열번호 72의 아미노산 서열 또는 서열번호 4와 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1,

[0907] e. 서열번호 73의 아미노산 서열 또는 서열번호 5와 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2, 및

[0908] f. 서열번호 74의 아미노산 서열 또는 서열번호 6과 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

[0909] 중 하나 이상의, 그리고 선택적으로 이들 각각을 포함하거나,

[0910] 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은:

[0911] g. 서열번호 1의 아미노산 서열 또는 서열번호 1과 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1,

[0912] h. 서열번호 2의 아미노산 서열 또는 서열번호 2와 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2,

[0913] i. 서열번호 3의 아미노산 서열 또는 서열번호 3과 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3,

[0914] j. 서열번호 4의 아미노산 서열 또는 서열번호 4와 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서

열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1,

- [0915] k. 서열번호 5의 아미노산 서열 또는 서열번호 5와 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2, 및
- [0916] l. 서열번호 6의 아미노산 서열 또는 서열번호 6과 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3
- [0917] 중 하나 이상, 그리고 선택적으로 이들 각각을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0918] 실시형태 2. 실시형태 1에 있어서,
- [0919] 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은
- [0920] 서열번호 69의 아미노산 서열 또는 서열번호 69와 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열; 서열번호 70의 아미노산 서열 또는 서열번호 70과 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열; 및 서열번호 71의 아미노산 서열 또는 서열번호 71과 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열을 포함하는 각각의 중쇄 서열;
- [0921] 및/또는
- [0922] 서열번호 72의 아미노산 서열 또는 서열번호 72 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열; 서열번호 73의 아미노산 서열 또는 서열번호 73과 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열; 및 서열번호 74의 아미노산 서열 또는 서열번호 74와 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열을 포함하는 각각의 경쇄 서열을 포함하거나;
- [0923] 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은
- [0924] 서열번호 1의 아미노산 서열 또는 서열번호 1과 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열; 서열번호 2의 아미노산 서열 또는 서열번호 2와 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열; 및 서열번호 3의 아미노산 서열 또는 서열번호 3과 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열을 포함하는 각각의 중쇄 서열;
- [0925] 및/또는
- [0926] 서열번호 4의 아미노산 서열 또는 서열번호 4와 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열; 서열번호 5의 아미노산 서열 또는 서열번호 5와 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열; 및 서열번호 6의 아미노산 서열 또는 서열번호 6과 1, 2 또는 3개의 보존적 치환만큼 상이한 아미노산 서열을 포함하는 각각의 경쇄 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0927] 실시형태 3. 실시형태 2에 있어서,
- [0928] 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은,
- [0929] 중쇄 가변 영역으로서,
- [0930] 서열번호 75 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0931] 서열번호 78 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0932] 서열번호 80 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0933] 서열번호 82 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0934] 서열번호 84 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0935] 서열번호 86 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0936] 서열번호 88 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열, 및
- [0937] 서열번호 102 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역,
- [0938] 및

- [0939] 경쇄 가변 영역으로서,
- [0940] 서열번호 76 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0941] 서열번호 90 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0942] 서열번호 92 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0943] 서열번호 94 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0944] 서열번호 96 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0945] 서열번호 98 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0946] 서열번호 100 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열, 및
- [0947] 서열번호 104 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역
- [0948] 중 하나 또는 둘 다를 포함하거나,
- [0949] 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은
- [0950] 중쇄 가변 영역으로서,
- [0951] 서열번호 7 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0952] 서열번호 10 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0953] 서열번호 12 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0954] 서열번호 14 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0955] 서열번호 16 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0956] 서열번호 18 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열, 및
- [0957] 서열번호 30 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역,
- [0958] 및
- [0959] 경쇄 가변 영역으로서,
- [0960] 서열번호 8 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0961] 서열번호 20 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0962] 서열번호 22 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0963] 서열번호 24 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열,
- [0964] 서열번호 26 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열, 및
- [0965] 서열번호 28 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열, 및
- [0966] 서열번호 32 또는 이와 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역
- [0967] 중 하나 또는 둘 다를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0968] 실시형태 4. 실시형태 3에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편은 다음의 특징을 갖되,
- [0969] 인간 SIRP α V1 단백질질을 발현시키는 세포에 $EC_{50} < 10nM$, 바람직하게는 $< 5nM$, 더 바람직하게는 $< 1.5nM$, 훨씬 더 바람직하게는 $< 1.0nM$, 훨씬 더 바람직하게는 $< 0.5nM$, 가장 바람직하게는 약 $0.3nM$ 이하로 결합하고;
- [0970] 인간 SIRP α V2 단백질질을 발현시키는 세포에 $EC_{50} < 10nM$, 바람직하게는 $< 5nM$, 더 바람직하게는 $< 1.5nM$, 훨씬 더 바람직하게는 $< 1.0nM$, 훨씬 더 바람직하게는 $< 0.5nM$, 가장 바람직하게는 약 $0.3nM$ 이하로 결합하고;

- [0971] SIRPβ1 단백질에 50nM, 바람직하게는 67nM, 그리고 더 바람직하게는 100nM의 항체 농도에서; 또는 대안적으로는 SIRPαV1 또는 SIRPαV2에 대한 항체의 EC₅₀보다 10배 초과, 바람직하게는 50배 초과, 더 바람직하게는 100배 초과 그리고 훨씬 더 바람직하게는 200배 초과인 농도에서 뚜렷하게 결합하지 않으며;
- [0972] 인간 SIRPα와 CD47 사이의 결합을 IC₅₀ < 10.0nM, 더 바람직하게는 < 5.0nM, 훨씬 더 바람직하게는 < 2.5nM, 가장 바람직하게는 약 1.0nM 이하로 저해하고; 그리고
- [0973] 적어도 79, 및 더 바람직하게는 85의 T20 "인간성" 스코어를 나타내는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0974] 실시형태 5. 실시형태 1에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 서열 / 경쇄 서열의 다음의 조합 중 하나를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:
- [0975] 서열번호 78 / 서열번호 90,
- [0976] 서열번호 78 / 서열번호 92,
- [0977] 서열번호 78 / 서열번호 94,
- [0978] 서열번호 78 / 서열번호 96,
- [0979] 서열번호 78 / 서열번호 98,
- [0980] 서열번호 78 / 서열번호 100,
- [0981] 서열번호 80 / 서열번호 90,
- [0982] 서열번호 80 / 서열번호 92,
- [0983] 서열번호 80 / 서열번호 94,
- [0984] 서열번호 80 / 서열번호 96,
- [0985] 서열번호 80 / 서열번호 98,
- [0986] 서열번호 80 / 서열번호 100,
- [0987] 서열번호 82 / 서열번호 90,
- [0988] 서열번호 82 / 서열번호 92,
- [0989] 서열번호 82 / 서열번호 94,
- [0990] 서열번호 82 / 서열번호 96,
- [0991] 서열번호 82 / 서열번호 98,
- [0992] 서열번호 82 / 서열번호 100,
- [0993] 서열번호 84 / 서열번호 90,
- [0994] 서열번호 84 / 서열번호 92,
- [0995] 서열번호 84 / 서열번호 94,
- [0996] 서열번호 84 / 서열번호 96,
- [0997] 서열번호 84 / 서열번호 98,
- [0998] 서열번호 84 / 서열번호 100,
- [0999] 서열번호 86 / 서열번호 90,
- [1000] 서열번호 86 / 서열번호 92,
- [1001] 서열번호 86 / 서열번호 94,
- [1002] 서열번호 86 / 서열번호 96,

- [1003] 서열번호 86 / 서열번호 98,
- [1004] 서열번호 86 / 서열번호 100,
- [1005] 서열번호 88 / 서열번호 90,
- [1006] 서열번호 88 / 서열번호 92,
- [1007] 서열번호 88 / 서열번호 94,
- [1008] 서열번호 88 / 서열번호 96,
- [1009] 서열번호 88 / 서열번호 98,
- [1010] 서열번호 88 / 서열번호 100,
- [1011] 서열번호 10 / 서열번호 20,
- [1012] 서열번호 10 / 서열번호 22,
- [1013] 서열번호 10 / 서열번호 24,
- [1014] 서열번호 10 / 서열번호 26,
- [1015] 서열번호 10 / 서열번호 28,
- [1016] 서열번호 12 / 서열번호 20,
- [1017] 서열번호 12 / 서열번호 22,
- [1018] 서열번호 12 / 서열번호 24,
- [1019] 서열번호 12 / 서열번호 26,
- [1020] 서열번호 12 / 서열번호 28,
- [1021] 서열번호 14 / 서열번호 20,
- [1022] 서열번호 14 / 서열번호 22,
- [1023] 서열번호 14 / 서열번호 24,
- [1024] 서열번호 14 / 서열번호 26,
- [1025] 서열번호 14 / 서열번호 28,
- [1026] 서열번호 16 / 서열번호 20,
- [1027] 서열번호 16 / 서열번호 22,
- [1028] 서열번호 16 / 서열번호 24,
- [1029] 서열번호 16 / 서열번호 26,
- [1030] 서열번호 16 / 서열번호 28,
- [1031] 서열번호 18 / 서열번호 20,
- [1032] 서열번호 18 / 서열번호 22,
- [1033] 서열번호 18 / 서열번호 24,
- [1034] 서열번호 18 / 서열번호 26,
- [1035] 서열번호 18 / 서열번호 28,
- [1036] 또는, 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열.
- [1037] 실시형태 6. 실시형태 1 내지 5 중 하나에 있어서, 상기 항체는 무손상 IgG인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

- [1038] 실시형태 7. 실시형태 1 내지 6 중 하나에 있어서, 상기 항체는 야생형 또는 돌연변이된 IgG2 Fc 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1039] 실시형태 8. 실시형태 1 내지 6 중 하나에 있어서, 상기 항체는 돌연변이된 IgG1 Fc 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1040] 실시형태 9. 실시형태 1 내지 6 중 하나에 있어서, 상기 항체는 돌연변이된 IgG4 Fc 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1041] 실시형태 10. 실시형태 5에 따른 항체와 동일한 인간 SIRP α 의 에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1042] 실시형태 11. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화된, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1043] 실시형태 12. 실시형태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 인간화된 항체이되, 각각의 중쇄는 서열번호 10을 포함하고, 각각의 경쇄는 서열번호 20을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1044] 실시형태 13. 실시형태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 인간화된 항체이되, 각각의 중쇄는 서열번호 16을 포함하고, 각각의 경쇄는 서열번호 28을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1045] 실시형태 14. 실시형태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 인간화된 항체이되, 각각의 중쇄는 서열번호 18을 포함하고, 각각의 경쇄는 서열번호 20을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1046] 실시형태 15. 실시형태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 인간화된 항체이되, 각각의 중쇄는 서열번호 80을 포함하고, 각각의 경쇄는 서열번호 90을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1047] 실시형태 16. 실시형태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 인간화된 항체이되, 각각의 중쇄는 서열번호 80을 포함하고, 각각의 경쇄는 서열번호 92을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1048] 실시형태 17. 실시형태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 인간화된 항체이되, 각각의 중쇄는 서열번호 80을 포함하고, 각각의 경쇄는 서열번호 95를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1049] 실시형태 18. 실시형태 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 포유류 세포에 의한 발현의 특징인 글리코실화 패턴을 포함하고, 그리고 선택적으로 CHO 세포로부터의 발현에 의해 글리코실화된, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1050] 실시형태 19. 서열번호 75, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 76, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 7, 10, 12, 14, 16, 18, 30, 8, 20, 22, 24, 26, 28 및 32 중 임의의 하나의 아미노산 서열, 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.
- [1051] 실시형태 20. 실시형태 1 내지 18의 항체 또는 항원 결합 단편 중 임의의 하나, 또는 실시형태 19의 폴리펩타이드 중 임의의 하나를 암호화하는, 단리된 핵산.
- [1052] 실시형태 21. 실시형태 20에 있어서,
- [1053] 서열번호 77의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1054] 서열번호 79의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1055] 서열번호 81의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1056] 서열번호 83의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1057] 서열번호 85의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,

- [1058] 서열번호 87의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1059] 서열번호 101의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1060] 서열번호 89의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1061] 서열번호 91의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1062] 서열번호 93의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1063] 서열번호 95의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1064] 서열번호 97의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1065] 서열번호 99의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1066] 서열번호 103의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1067] 서열번호 9의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1068] 서열번호 11의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1069] 서열번호 13의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1070] 서열번호 15의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1071] 서열번호 17의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1072] 서열번호 29의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1073] 서열번호 19의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1074] 서열번호 21의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1075] 서열번호 23의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1076] 서열번호 25의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열,
- [1077] 서열번호 27의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열, 및/또는
- [1078] 서열번호 31의 핵산 서열 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열을 포함하는, 단리된 핵산.
- [1079] 실시형태 22. 실시형태 20 또는 21의 단리된 핵산을 포함하는 발현 벡터.
- [1080] 실시형태 23. 실시형태 22에 있어서, 항-SIRP α 항체의 중쇄 서열과 경쇄 서열을 둘 다 암호화하되, 상기 발현 벡터는 하기로 이루어진 균으로부터 선택된 다음의 제1 핵산 서열 / 제2 핵산 서열을 포함하는, 발현 벡터:
- [1081] 서열번호 77 / 서열번호 89,
- [1082] 서열번호 77 / 서열번호 91,
- [1083] 서열번호 77 / 서열번호 93,
- [1084] 서열번호 77 / 서열번호 95,
- [1085] 서열번호 77 / 서열번호 97,
- [1086] 서열번호 77 / 서열번호 99,
- [1087] 서열번호 79 / 서열번호 89,
- [1088] 서열번호 79 / 서열번호 91,
- [1089] 서열번호 79 / 서열번호 93,
- [1090] 서열번호 79 / 서열번호 95,
- [1091] 서열번호 79 / 서열번호 97,

- [1092] 서열번호 79 / 서열번호 99,
- [1093] 서열번호 81 / 서열번호 89,
- [1094] 서열번호 81 / 서열번호 91,
- [1095] 서열번호 81 / 서열번호 93,
- [1096] 서열번호 81 / 서열번호 95,
- [1097] 서열번호 81 / 서열번호 97,
- [1098] 서열번호 81 / 서열번호 99,
- [1099] 서열번호 83 / 서열번호 89,
- [1100] 서열번호 83 / 서열번호 91,
- [1101] 서열번호 83 / 서열번호 93,
- [1102] 서열번호 83 / 서열번호 95,
- [1103] 서열번호 83 / 서열번호 97,
- [1104] 서열번호 83 / 서열번호 99,
- [1105] 서열번호 85 / 서열번호 89,
- [1106] 서열번호 85 / 서열번호 91,
- [1107] 서열번호 85 / 서열번호 93,
- [1108] 서열번호 85 / 서열번호 95,
- [1109] 서열번호 85 / 서열번호 97,
- [1110] 서열번호 85 / 서열번호 99,
- [1111] 서열번호 87 / 서열번호 89,
- [1112] 서열번호 87 / 서열번호 91,
- [1113] 서열번호 87 / 서열번호 93,
- [1114] 서열번호 87 / 서열번호 95,
- [1115] 서열번호 87 / 서열번호 97,
- [1116] 서열번호 87 / 서열번호 99,
- [1117] 서열번호 9 / 서열번호 19,
- [1118] 서열번호 9 / 서열번호 21,
- [1119] 서열번호 9 / 서열번호 23,
- [1120] 서열번호 9 / 서열번호 25,
- [1121] 서열번호 9 / 서열번호 27,
- [1122] 서열번호 11 / 서열번호 19,
- [1123] 서열번호 11 / 서열번호 21,
- [1124] 서열번호 11 / 서열번호 23,
- [1125] 서열번호 11 / 서열번호 25,
- [1126] 서열번호 11 / 서열번호 27,
- [1127] 서열번호 13 / 서열번호 19,

- [1128] 서열번호 13 / 서열번호 21,
- [1129] 서열번호 13 / 서열번호 23,
- [1130] 서열번호 13 / 서열번호 25,
- [1131] 서열번호 13 / 서열번호 27,
- [1132] 서열번호 15 / 서열번호 19,
- [1133] 서열번호 15 / 서열번호 21,
- [1134] 서열번호 15 / 서열번호 23,
- [1135] 서열번호 15 / 서열번호 25,
- [1136] 서열번호 15 / 서열번호 27,
- [1137] 서열번호 17 / 서열번호 19,
- [1138] 서열번호 17 / 서열번호 21,
- [1139] 서열번호 17 / 서열번호 23,
- [1140] 서열번호 17 / 서열번호 25 및
- [1141] 서열번호 17 / 서열번호 27,
- [1142] 또는, 각각의 경우에, 각각의 서열번호에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열.
- [1143] 실시형태 24. 실시형태 22 또는 23의 발현 백터를 포함하는, 숙주 세포.
- [1144] 실시형태 25. 실시형태 24에 있어서, 전장 항-SIRP α 항체를 생성하는, 숙주 세포.
- [1145] 실시형태 26. 실시형태 24 또는 25 중 하나에 있어서, 박테리아 세포, 인간 세포, 포유류 세포, 피키아 (*Pichia*) 세포, 식물 세포, HEK293 세포 또는 중국 햄스터 난소 세포인, 숙주 세포.
- [1146] 실시형태 27. 실시형태 1 내지 18 중 어느 하나의 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물.
- [1147] 실시형태 28. 실시형태 27에 있어서, ADCC 및/또는 ADCP를 유도하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 더 포함하되, 본 발명의 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 상기 제2 항체에 의해 세포의 항체-매개 파괴를 향상시키는, 조성물.
- [1148] 실시형태 29. 실시형태 28에 있어서, 상기 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 AMHR2, AXL, BCMA, CA IX, CD4, CD16, CD19, CD20, CD22, CD30, CD37, CD38, CD40, CD52, CD98, CSF1R, GD2, CCR4, CS1, EpCam, EGFR, EGFRvIII, 엔도글린, EPHA2, EphA3, FGFR2b, 염산 수용체 알파, 푸코실-GM1, HER2, HER3, IL1RAP, 카파 골수종 항원, MS4A1, 프롤락틴 수용체, TA-MUC1 및 PSMA로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는, 조성물.
- [1149] 실시형태 30. 실시형태 29에 있어서, 상기 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 리톡시맵, 유블리톡시맵, 마르케톡시맵, IMGN-529, SCT400, 벨투주맵, 오비누투주맵, ADCT-502, Hu14.18K322A, Hu3F8, 디니톡시맵, 트라스투주맵, 세톡시맵, 리톡시맵-RLI, c.60C3-RLI, Hu14.18-IL2, KM2812, AFM13, (CD20)2xCD16, 예플로티닙 (타쎌바), 다라투무맵, 알렘투주맵, 퍼투주맵, 브렌톡시맵, 엘로투주맵, 이브리투모맵, 이파보투주맵, 파렘투주맵, 오틀레르투주맵, 카로톡시맵, 에프라투주맵, 이네빌리주맵, 룬레투주맵, 4G7SDIE, AFM21, AFM22, LY-3022855, SNDX-6352, AFM-13, BI-836826, BMS-986012, BVX-20, 모가물리주맵, ChiLob-7/4, 류코톡시맵, 이사톡시맵, DS-8895, FPA144, GM102, GSK-2857916, IGN523, IT1208, ADC-1013, CAN-04, XOMA-213, PankoMab-GEX, chKM-4927, IGN003, IGN004, IGN005, MDX-1097, MOR202, MOR-208, 오포르투주맵, 엔시톡시맵, 베도틴(애드세트리스), 이브리투모맵 티우세탄, ABBV-838, HuMax-AXL-ADC 및 아도-트라스투주맵 엠탄신(캐싸일라)으로 이루어진 군으로부터 선택된, 조성물.
- [1150] 실시형태 31. 실시형태 28에 있어서, 상기 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 ADCP를 유도하는, 조성물.
- [1151] 실시형태 32. 실시형태 31에 있어서, 상기 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 리톡시맵, 유블리톡시맵, 마르케톡시맵, IMGN-529, SCT400, 벨투주맵, 오비누투주맵, 트라스투주맵, 세톡시맵, 알렘투주맵,

이브리투모맵, 파렐투주맵, 이네빌리주맵, 룬레투주맵, 4G7SDIE, BMS-986012, BVX-20, 모가물리주맵, ChiLob-7/4, GM102, GSK-2857916, PankoMab-GEX, chKM-4927, MDX-1097, MOR202 및 MOR-208로 이루어진 군으로부터 선택된, 조성물.

[1152] 실시형태 33. 실시형태 27에 있어서, 항-CD27 항체, 항-CD47 항체, 항-APRIL 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-TIGIT 항체, 항-CTLA4 항체, 항-CS1 항체, 항-KIR2DL1/2/3 항체, 항-CD137 항체, 항-GITR 항체, 항-PD-L2 항체, 항-ILT1 항체, 항-ILT2 항체, 항-ILT3 항체, 항-ILT4 항체, 항-ILT5 항체, 항-ILT6 항체, 항-ILT7 항체, 항-ILT8 항체, 항-CD40 항체, 항-OX40 항체, 항-ICOS, 항-KIR2DL1 항체, 항-KIR2DL2/3 항체, 항-KIR2DL4 항체, 항-KIR2DL5A 항체, 항-KIR2DL5B 항체, 항-KIR3DL1 항체, 항-KIR3DL2 항체, 항-KIR3DL3 항체, 항-NKG2A 항체, 항-NKG2C 항체, 항-NKG2E 항체, 항-4-1BB 항체, 항-TSLP 항체, 항-IL-10 항체, IL-10 폐길화된 (PEGylated) IL-10, TNF 수용체 단백질의 작용제(예를 들어, 작용성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 가용성 용합), 면역글로불린-유사 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구 활성화 분자(SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, Toll 유사 수용체, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), 4-1BB(CD137), B7-H3, ICOS(CD278), GITR, BAFTR, LIGHT, HVEM(LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80(KLRP1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96(택타일(Tactile)), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), SLAM7, BLAME (SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, PAG/Cbp, CD19a, CD83에 특이적으로 결합하는 리간드, CD47의 저해제, PD-1의 저해제, PD-L1의 저해제, PD-L2의 저해제, CTLA4의 저해제, TIM3의 저해제, LAG3의 저해제, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5)의 저해제, VISTA의 저해제, BTLA의 저해제, TIGIT의 저해제, LAIR1의 저해제,IDO의 저해제, TDO의 저해제, CD160의 저해제, TGFR 베타의 저해제, 및 환식 다이뉴클레오타이드 또는 다른 STING 경로 작용제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 제제를 더 포함하는, 조성물.

[1153] 실시형태 34. 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 생성하는 방법으로서,

[1154] 폴리뉴클레오타이드의 발현에 바람직한 조건 하에 실시형태 1 내지 18의 항체 또는 항원 결합 단편 중 임의의 하나의 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 숙주 세포를 배양시키는 단계; 및 선택적으로, 상기 숙주 세포 및/또는 배양 배지로부터 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 회수하는 단계를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 생성하는 방법.

[1155] 실시형태 35. 샘플 내 SIRP α 펩타이드 또는 이의 단편의 존재를 검출하기 위한 방법으로서, 샘플을 실시형태 1 내지 18 중 어느 하나의 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계 및 항체 또는 단편과 펩타이드 사이의 복합체 존재를 검출하는 단계를 포함하되; 상기 복합체의 검출은 SIRP α 펩타이드의 존재를 나타내는, 방법.

[1156] 실시형태 36. 암 또는 감염 질환의 치료를 위한, 실시형태 1 내지 18 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 실시형태 21 내지 25 중 어느 하나에 따른 조성물.

[1157] 실시형태 37. 인간 대상체에서 SIRP α /CD47 신호전달을 감소시키기 위한 실시형태 1 내지 18의 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 실시형태 27 내지 33 중 어느 하나에 따른 조성물.

[1158] 실시형태 38. 인간 대상체에서의 암 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 실시형태 1 내지 18 중 어느 하나의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 실시형태 22 또는 23 중 하나에 따른 발현 벡터, 또는 실시형태 24 내지 26 중 하나에 따른 숙주 세포, 또는 실시형태 27 내지 33 중 하나에 따른 조성물을, 선택적으로 추가적인 치료제 또는 치료적 절차와 함께 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료 방법.

[1159] 실시형태 39. 인간 대상체에서의 암 치료 방법으로서,

[1160] 상기 대상체에게 유효량의

[1161] (i) ADCC 및/또는 ADCP를 유도하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 및

[1162] (ii) 실시형태 1 내지 18 중 어느 하나의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 실시형태 22 또는 23 중 하나에 따른 발현 벡터, 또는 실시형태 24 내지 26 중 하나에 따른 숙주 세포, 또는 실시형태 27 내지 33 중 하나에 따른 조성물을, 선택적으로 추가적인 치료제 또는 치료적 절차와 함께

- [1163] 투여하는 단계를 포함하되,
- [1164] (ii)의 투여는 ADCC 및/또는 ADCP를 유도하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 의해 세포의 항체-매개 파괴를 향상시키는, 암 치료 방법.
- [1165] 실시형태 40. 실시형태 39에 있어서, ADCC 및/또는 ADCP를 유도하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 AMHR2, AXL, BCMA, CA IX, CD4, CD16, CD19, CD20, CD22, CD30, CD37, CD38, CD40, CD52, CD98, CSF1R, GD2, CCR4, CS1, EpCam, EGFR, EGFRvIII, 엔도글린, EPHA2, EphA3, FGFR2b, 엽산 수용체 알파, 푸코실-GM1, HER2, HER3, IL1RAP, 카파 글수중 항원, MS4A1, 프롤락틴 수용체, TA-MUC1 및 PSMA로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는, 방법.
- [1166] 실시형태 41. 실시형태 40에 있어서, 상기 ADCC 및/또는 ADCP를 유도하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 리톡시맙, 유블리톡시맙, 마르게톡시맙, IMGN-529, SCT400, 벨투주맙, 오비누투주맙, ADCT-502, Hu14.18K322A, Hu3F8, 디니톡시맙, 트라스투주맙, 세톡시맙, 리톡시맙-RLI, c.60C3-RLI, Hu14.18-IL2, KM2812, AFM13, (CD20)2xCD16, 에플로티닙(타세바), 다라투무맙, 알렘투주맙, 퍼투주맙, 브렌톡시맙, 엘로투주맙, 이브리투모맙, 이파보투주맙, 파렘투주맙, 오텔레르투주맙, 카로톡시맙, 에프라투주맙, 이네빌리주맙, 롬레투주맙, 4G7SDIE, AFM21, AFM22, LY-3022855, SNDX-6352, AFM-13, BI-836826, BMS-986012, BVX-20, 모가물리주맙, ChiLob-7/4, 류코톡시맙, 이사톡시맙, DS-8895, FPA144, GM102, GSK-2857916, IGN523, IT1208, ADC-1013, CAN-04, XOMA-213, PankoMab-GEX, chKM-4927, IGN003, IGN004, IGN005, MDX-1097, MOR202, MOR-208, 오포르투주맙, 엔시톡시맙, 베도틴(에드세트리스), 이브리투모맙 티우세탄, ABBV-838, HuMax-AXL-ADC 및 아도-트라스투주맙 엠탄신(캐싸일라)으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.
- [1167] 실시형태 42. 실시형태 39 또는 40에 있어서, 상기 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 ADCP를 유도하는, 방법.
- [1168] 실시형태 43. 실시형태 42에 있어서, 상기 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 리톡시맙, 유블리톡시맙, 마르게톡시맙, IMGN-529, SCT400, 벨투주맙, 오비누투주맙, 트라스투주맙, 세톡시맙, 알렘투주맙, 이브리투모맙, 파렘투주맙, 이네빌리주맙, 롬레투주맙, 4G7SDIE, BMS-986012, BVX-20, 모가물리주맙, ChiLob-7/4, GM102, GSK-2857916, PankoMab-GEX, chKM-4927, MDX-1097, MOR202 및 MOR-208로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.
- [1169] 실시형태 44. 인간 대상체에서의 감염 또는 감염성 질환의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 실시형태 1 내지 18 중 어느 하나의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 실시형태 22 또는 23 중 하나에 따른 발현 백터, 또는 실시형태 24 내지 26 중 하나에 따른 숙주 세포, 또는 실시형태 27 내지 33 중 하나에 따른 조성물을, 선택적으로 추가적인 치료제 또는 치료적 절차와 함께 투여하는 단계를 포함하는, 감염 또는 감염성 질환의 치료 방법.
- [1170] 실시형태 45. 다음의 특징 중 하나 이상을 갖는 항체로서,
- [1171] 서열번호 34의 서열을 갖는 인간 SIRP α V1 단백질에 $EC_{50} < 1nM$ 로 결합하고; 서열번호 62의 서열을 갖는 SIRP α V1(P74A)에 대해 적어도 100배 더 높은 EC_{50} 을 나타내며; 그리고 바람직하게는 세포의 ELISA에 의해 측정될 때, 서열번호 38의 서열을 갖는 인간 SIRP β 1 단백질에 대해 적어도 100배 더 높은 EC_{50} 을 나타내고;
- [1172] 인간 SIRP α V1 단백질을 발현시키는 세포에 $EC_{50} < 10nM$, 바람직하게는 $< 5nM$, 더 바람직하게는 $< 1.5nM$, 훨씬 더 바람직하게는 $< 1.0nM$, 훨씬 더 바람직하게는 $< 0.5nM$, 가장 바람직하게는 약 $0.3nM$ 이하로 결합하고;
- [1173] 인간 SIRP α V2 단백질을 발현시키는 세포에 $EC_{50} < 10nM$, 바람직하게는 $< 5nM$, 더 바람직하게는 $< 1.5nM$, 훨씬 더 바람직하게는 $< 1.0nM$, 훨씬 더 바람직하게는 $< 0.5nM$, 가장 바람직하게는 약 $0.3nM$ 이하로 결합하고;
- [1174] SIRP β 1 단백질에 $50nM$, 바람직하게는 $67nM$, 그리고 더 바람직하게는 $100nM$ 의 항체 농도에서; 또는 대안적으로는 SIRP α V1 또는 SIRP α V2에 대한 항체의 EC_{50} 보다 10배 초과, 바람직하게는 50배 초과, 더 바람직하게는 100배 초과 그리고 훨씬 더 바람직하게는 200배 초과인 농도에서 뚜렷하게 결합하지 않으며;
- [1175] 인간 SIRP α 와 CD47 사이의 결합을 $IC_{50} < 10.0nM$, 더 바람직하게는 $< 5.0nM$, 훨씬 더 바람직하게는 $< 2.5nM$, 가장 바람직하게는 약 $1.0nM$ 이하로 저해하고; 그리고

- [1176] 적어도 79, 및 더 바람직하게는 85의 T20 "인간성" 스코어를 나타내는, 항체.
- [1177] 실시형태 46. 실시형태 45에 있어서, 서열번호 34의 서열을 갖는 인간 SIRP α V1 단백질에 EC₅₀ < 1nM로 결합하고; 서열번호 62의 서열을 갖는 SIRP α V1(P74A)에 대해 적어도 100배 더 높은 EC₅₀을 나타내며; 그리고 서열번호 38의 서열을 갖는 인간 SIRP β 1 단백질에 대해 적어도 100배 더 높은 EC₅₀을 나타내는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1178] 실시형태 47. 실시형태 45 또는 46에 있어서, 서열번호 20 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 1 또는 2개의 경쇄 및 서열번호 10 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 1 또는 2개의 중쇄를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1179] 실시형태 48. 실시형태 45 또는 46에 있어서, 서열번호 28 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 1 또는 2개의 경쇄 및 서열번호 16 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 1 또는 2개의 중쇄를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1180] 실시형태 49. 실시형태 45 또는 46에 있어서, 서열번호 20 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 1 또는 2개의 경쇄 및 서열번호 18 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 1 또는 2개의 중쇄를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1181] 실시형태 50. 실시형태 45 또는 46에 있어서, 서열번호 90 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 1 또는 2개의 경쇄 및 서열번호 80 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 1 또는 2개의 중쇄를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1182] 실시형태 51. 실시형태 45 또는 46에 있어서, 서열번호 92 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 1 또는 2개의 경쇄 및 서열번호 80 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 1 또는 2개의 중쇄를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1183] 실시형태 52. 실시형태 45 또는 46에 있어서, 서열번호 96 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 1 또는 2개의 경쇄 및 서열번호 80 또는 이에 대해 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 1 또는 2개의 중쇄를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1184] 실시형태 53. 실시형태 45 내지 52 중 하나에 있어서, 상기 항체는 무손상 IgG인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1185] 실시형태 54. 실시형태 45 내지 52 중 하나에 있어서, 상기 항체는 야생형 또는 돌연변이된 IgG2 Fc 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1186] 실시형태 55. 실시형태 45 내지 52 중 하나에 있어서, 상기 항체는 돌연변이된 IgG1 Fc 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1187] 실시형태 56. 실시형태 45 내지 52 중 하나에 있어서, 상기 항체는 돌연변이된 IgG4 Fc 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1188] 실시형태 57. 실시형태 45 내지 52 중 하나에 따른 항체와 동일한 인간 SIRP α 의 에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1189] 실시형태 58. 실시형태 45 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화된, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [1190] 실시형태 59. 실시형태 45 내지 52 중 어느 하나의 항체 또는 항원 결합 단편 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 조성물.
- [1191] 실시형태 60. 암 또는 감염 질환의 치료를 위한, 실시형태 45 내지 52 중 어느 하나에 따른 항체 또는 항원 결합 단편 또는 실시형태 59에 따른 조성물.
- [1192] 실시형태 61. 실시형태 45 내지 52 중 어느 하나에 따른 항체 또는 항원 결합 단편 또는 인간 대상체에서 SIRP α /CD47 신호전달을 감소시키기 위한 실시형태 59에 따른 조성물.
- [1193] 실시형태 62. 인간 대상체에서의 암 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 실시형태 45 내지 52 중 어느 하나에 따른 항체 또는 항원 결합 단편 또는 실시형태 59에 따른 조성물을 선택적으로 추가적인 치료제 또는

치료적 절차와 함께 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료 방법.

[1194] 실시형태 63. 인간 대상체에서의 감염 또는 감염성 질환의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 실시 형태 45 내지 52 중 어느 하나에 따른 항체 또는 항원 결합 단편 또는 실시형태 59에 따른 조성물을 선택적으로 추가적인 치료제 또는 치료적 절차와 함께 투여하는 단계를 포함하는, 감염 또는 감염성 질환의 치료 방법.

[1195] **일반적 방법**

[1196] 분자 생물학에서 표준 방법은 문헌[Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2nd Edition, 2001 3rd Edition) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook and Russell (2001) *Molecular Cloning, 3rd ed.*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) *Recombinant DNA*, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA]에 기재되어 있다. 표준 방법은 또한 박테리아 세포 및 DNA 돌연변이유발에서의 클로닝(Vol. 1), 포유류 세포 및 효모에서의 클로닝(Vol. 2), 당포합체 및 단백질 발현(Vol. 3) 및 생물정보학(Vol. 4)을 기재하는 문헌[Ausbel, et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology, Vols.1-4*, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY]에 나타난다.

[1197] 번역침전, 크로마토그래피, 전기영동법, 원심분리 및 결정화를 포함하는 단백질 정제 방법은 기재되어 있다 (Coligan, et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science, Vol. 1*, John Wiley and Sons, Inc., New York). 화학적 분석, 화학적 변형, 번역후 변형, 융합 단백질의 생성, 단백질의 글리코실화는 기재되어 있다(예를 들어, 문헌[Coligan, et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science, Vol. 2*, John Wiley and Sons, Inc., New York; Ausubel, et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 3*, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5-16.22.17; Sigma-Aldrich, Co. (2001) *Products for Life Science Research*, St. Louis, MO; pp. 45-89; Amersham Pharmacia Biotech (2001) *BioDirectory*, Piscataway, N.J., pp. 384-391] 참조). 다클론성 및 단클론성 항체의 생성, 정제 및 단편화가 기재되어 있다(Coligan, et al. (2001) *Current Protocols in Immunology, Vol. 1*, John Wiley and Sons, Inc., New York; Harlow and Lane (1999) *Using Antibodies*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Harlow and Lane, 상기 참조). 리간드/수용체 상호작용을 특성규명하기 위한 표준 기법은 이용 가능하다(예를 들어, 문헌 [Coligan, et al. (2001) *Current Protocols in Immunology, Vol. 4*, John Wiley, Inc., New York] 참조).

[1198] 단클론성, 다클론성 및 인간화된 항체가 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌[Sheperd and Dean (eds.) (2000) *Monoclonal Antibodies*, Oxford Univ. Press, New York, NY; Kontermann and Dubel (eds.) (2001) *Antibody Engineering*, Springer-Verlag, New York; Harlow and Lane (1988) *Antibodies A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139-243; Carpenter, et al. (2000) *J. Immunol.* 165:6205; He, et al. (1998) *J. Immunol.* 160:1029; Tang et al. (1999) *J. Biol. Chem.* 274:27371-27378; Baca et al. (1997) *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684; Chothia et al. (1989) *Nature* 342:877-883; Foote and Winter (1992) *J. Mol. Biol.* 224:487-499]; 미국 특허 제6,329,511호 참조).

[1199] 인간화에 대한 대안은 파지에서 나타난 인간 항체 라이브러리 또는 유전자이식 마우스에서 인간 항체 라이브러리를 사용하는 것이다(Vaughan et al. (1996) *Nature Biotechnol.* 14:309-314; Barbas (1995) *Nature Medicine* 1:837-839; Mendez et al. (1997) *Nature Genetics* 15:146-156; Hoogenboom and Chames (2000) *Immunol. Today* 21:371-377; Barbas et al. (2001) *Phage Display: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kay et al. (1996) *Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual*, Academic Press, San Diego, CA; de Bruin et al. (1999) *Nature Biotechnol.* 17:397-399).

[1200] 단일쇄 항체 및 다이어바디가 기재된다(예를 들어, 문헌[Malecki et al. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:213-218; Conrath et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276:7346-7350; Desmyter et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276:26285-26290; Hudson and Kortt (1999) *J. Immunol. Methods* 231:177-189]; 및 미국 특허 제4,946,778호 참조). 2작용성 항체가 제공된다(예를 들어, 문헌[Mack, et al. (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:7021-7025; Carter (2001) *J. Immunol. Methods* 248:7-15; Volkel, et al. (2001) *Protein Engineering* 14:815-823; Segal, et al. (2001) *J. Immunol. Methods* 248:1-6; Brennan, et al. (1985) *Science* 229:81-83; Raso, et al. (1997) *J. Biol. Chem.* 272:27623; Morrison (1985) *Science* 229:1202-1207; Traunecker, et al. (1991) *EMBO J.* 10:3655-3659]; 및 미국 특허 제5,932,448호, 제5,532,210호 및 제6,129,914호 참조).

- [1201] 이종 특이성 항체가 또한 제공된다(예를 들어, 문헌[Azzoni *et al.* (1998) *J. Immunol.* 161:3493; Kita *et al.* (1999) *J. Immunol.* 162:6901; Merchant *et al.* (2000) *J. Biol. Chem.* 74:9115; Pandey *et al.* (2000) *J. Biol. Chem.* 275:38633; Zheng *et al.* (2001) *J. Biol. Chem.* 276:12999; Propst *et al.* (2000) *J. Immunol.* 165:2214; Long (1999) *Ann. Rev. Immunol.* 17:875] 참조).
- [1202] 항원의 정제는 항체의 생성에 필수적이지 않다. 동물은 관심 대상의 항원을 보유하는 세포로 면역화될 수 있다. 이어서, 비장세포는 면역화된 동물로부터 단리될 수 있고, 비장세포는 하이브리도마를 생성하기 위해 골수종 세포와 융합될 수 있다(예를 들어, 문헌[Meyaard *et al.* (1997) *Immunity* 7:283-290; Wright *et al.* (2000) *Immunity* 13:233-242; Preston *et al.*, 상기 참조]; [Kaithamana *et al.* (1999) *J. Immunol.* 163:5157-5164] 참조).
- [1203] 항체는, 예를 들어, 소 약물 분자, 효소, 리포솜, 폴리에틸렌 글리콜(PEG)에 접합될 수 있다. 항체는 치료적, 진단적, 키트 또는 다른 목적에 유용하며, 예를 들어, 염료, 방사성동위원소, 효소 또는 금속, 예를 들어, 콜로이드 금에 결합된 항체를 포함한다(예를 들어, 문헌[Le Doussal *et al.* (1991) *J. Immunol.* 146:169-175; Gibellini *et al.* (1998) *J. Immunol.* 160:3891-3898; Hsing and Bishop (1999) *J. Immunol.* 162:2804-2811; Everts *et al.* (2002) *J. Immunol.* 168:883-889] 참조).
- [1204] 형광 활성화 세포 분류(FACS)를 포함하는, 유세포 측정을 위한 방법을 이용 가능하다(예를 들어, 문헌[Owens, *et al.* (1994) *Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; Givan (2001) *Flow Cytometry*, 2nd ed.; Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro (2003) *Practical Flow Cytometry*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ] 참조). 예를 들어, 진단제로서 사용하기 위해 핵산 프라이머 및 프로브, 폴리캡타이드 및 항체를 포함하는, 핵산을 변형하는데 적합한 형광 시약을 이용 가능하다(Molecular Probes (2003) *Catalogue*, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR; Sigma-Aldrich (2003) *Catalogue*, St. Louis, MO).
- [1205] 면역계 조직학의 표준 방법이 기재된다(예를 들어, 문헌[Muller-Harmelink (ed.) (1986) *Human Thymus: Histopathology and Pathology*, Springer Verlag, New York, NY; Hiatt, *et al.* (2000) *Color Atlas of Histology*, Lippincott, Williams, 및 Wilkins, Phila, PA; Louis, *et al.* (2002) *Basic Histology: Text and Atlas*, McGraw-Hill, New York, NY] 참조).
- [1206] 예를 들어, 항원 단편, 리더 서열, 단백질 폴딩, 기능성 도메인, 글리코실화 부위 및 서열 정렬을 결정하기 위한 소프트웨어 패키지 및 데이터베이스를 이용 가능하다(예를 들어, 젠뱅크(GenBank), 벡터 NTI(등록상표) 스위트(Suite)(메릴랜드주 베데스다에 소재한 인포맥스 인코포레이티드(Informax, Inc)); GCG 위스콘신 패키지(캘리포니아주 샌디에이고에 소재한 액셀리스 인코포레이티드(Accelrys, Inc.)); 데사이퍼(DeCypher)(등록상표)(네바다주 크리스탈 베이에 소재한 타임로직 코포레이션(TimeLogic Corp.)); 문헌[Menne, *et al.* (2000) *Bioinformatics* 16: 741-742; Menne, *et al.* (2000) *Bioinformatics Applications Note* 16:741-742; Wren, *et al.* (2002) *Comput. Methods Programs Biomed.* 68:177-181; von Heijne (1983) *Eur. J. Biochem.* 133:17-21; von Heijne (1986) *Nucleic Acids Res.* 14:4683-4690]).
- [1207] **실시예**
- [1208] 다음의 실시예는 본 발명을 예시하는 작용을 한다. 이들 실시예는 본 발명의 범주를 어떤 방법으로 제한하는 것으로 의도하지 않는다.
- [1209] 실시예 1: 상업적 hSIRP α 항체의 특이성
- [1210] hSIRP α 변이체 1(hSIRP α V1; 젠뱅크 수탁번호: NM_001040022.1)(서열번호 34), hSIRP α 변이체 2(hSIRP α V2; 젠뱅크 수탁번호: D86043.1)(서열번호 36), hSIRP β 1(젠뱅크 수탁번호: NM_006065.4)(서열번호 38), hSIRP β 1 전사체 변이체 3 / hSIRP β L(NCBI 수탁번호: NM_001135844.3)(서열번호 117) 및 hSIRP γ(NCBI 수탁번호: NM_018556.3)(서열번호 40)에 대한 결합을 위한 다양한 상업적으로 입수 가능한 단클론성 항-hSIRP α 항체(표 7)의 특이성을 세포 ELISA(CELISA)에 의해 평가하였다. pCI-네오 벡터(위스콘신주 메디슨에 소재한 프로메가(Promega))에 다시 클로닝되는 hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP β 1, hSIRP β L 및 hSIRP γ의 전장 오픈 리딩 프레임을 암호화하는 cDNA와 함께 리포펙타민(Lipofectamine) 2000을 이용하여 일시적으로 형질감염시킨 CHO-K1 세포(ATCC CCL-61)를 이용하여 반응성을 확인하였다. CHO-K1.hSIRP α V1, CHO-K1.hSIRP α V2, CHO-K1.hSIRP β 1, CHO-K1.hSIRP β L 및 CHO-K1.hSIRP γ 세포를 배양 배지(96-웰 편평 바닥 조직 배양 플레이트에서 5% 초생 송아지(바이오웨스트(BioWest)) 및 페니실린/스트렙토마이신(길코(Gibco))으로 보충한 배양 배지DMEM-F12(길코))에 과

중하고 나서, 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 후속적으로, 배양 배지를 제거하고 나서, 세포를 1시간 동안 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 정제된 hSIRP α 항체(10μg/ml 그리고 이의 희석물로 사용함)와 함께 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS-T로 세척하고 나서, 1시간 동안 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 염소-항-마우스 IgG-HRP(서던 바이오테크(Southern Biotech))와 함께 인큐베이션시켰다. 후속적으로, 세포를 PBS-T로 3회 세척하고 나서, hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP β 1, hSIRP β L 및 hSIRP γ 에 대한 면역반응성을 TMB 안정화된 색원체(TMB Stabilized Chromogen)(인비트로젠(Invitrogen))로 시각화하였다. 0.5 M H₂SO₄로 반응을 중단시키고, 450 및 610nm에서 흡광도를 관독하였다. 그래프패드 프리즘 6(GraphPad Prism 6)(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드(GraphPad Software, Inc.))를 이용하여 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도인 EC50 값을 계산하였다.

표 7

본 명세서에서 생성된 항체와의 비교를 위해 사용한 상업적으로 입수 가능한 hSIRP α 항체.

표적	클론	카탈로그 번호	회사	종	반응성	아이소타입
hSIRPα	SE5A5	323802	바이오레전드	마우스	인간	IgG1
hSIRPα	7B3	LS-C340387	라이프스팬 바이오사이언시즈	마우스	인간	IgG1
hSIRPα	1B5	LS-C338479	라이프스팬 바이오사이언시즈	마우스	인간	IgG1
hSIRPα	1C6	LS-C338477	라이프스팬 바이오사이언시즈	마우스	인간	IgG1
hSIRPα	27	sc-136067	산타 크루즈 바이오테크놀로지	마우스	인간, 마우스, 래트	IgG1
hSIRPα	SE7C2	sc-23863	산타 크루즈 바이오테크놀로지	마우스	인간	IgG1
hSIRPα	P3C4	LS-C179629-100	클리니사이언시즈	마우스	인간	IgG2a
hSIRPα	2A4A5	W172-3	MBL 인터내셔널	마우스	인간	IgG2a
hSIRPα	15-414	LS-C58098	라이프스팬 바이오사이언시즈	마우스	인간	IgG2a
hSIRPα	1H1	LS-C338476	라이프스팬 바이오사이언시즈	마우스	인간	IgG2a
hSIRPα	C-7	sc-376884	산타 크루즈 바이오테크놀로지	마우스	인간	IgG2a
hSIRPα	03	11612-MM03-100	시노 바이올로지컬 인코포레이티드	마우스	인간	IgG2b
hSIRPα	5E10	LS C83566	라이프스팬 바이오사이언시즈	마우스	인간	IgG2b
hSIRPα	602411	MAB4546	알앤디	마우스	인간	IgG2b
hSIRPα	EPR16264	ab191419	에이비캠	토끼	인간, 마우스, 래트	IgG
hSIRPα	D613M	13379S	셀 시그널링 테크놀로지	토끼	인간, 마우스, 래트, 원숭이	IgG
hSIRPα	001	50956-R001_100ug	시노 바이올로지컬 인코포레이티드	토끼	마우스, 인간	IgG
hSIRPα	REA144	130-099-768	밀테니 바이오테크	인간	인간	IgG1
hSIRPα	KWAR23	TAB-453CT	크리에이티브 바이오랩스	인간	인간	IgG4

[1211]

[1212]

도 1 및 다음의 표 8에 나타낸 바와 같이, 상업적으로 입수 가능한 hSIRP α 항체는 적어도 hSIRP β 1, hSIRP β L 또는 hSIRP γ 와 교차반응하거나 또는 hSIRP α V2에 대한 대립유전자-특이적 결합을 입증한다. KWAR23 항체는 시

험한 SIRP 수용체 패밀리의 모든 교차반응하고: 이는 hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP β 1, hSIRP β L 및 hSIRP γ 에 결합한다.

표 8

항체	hSIRPαV1 결합 EC50 (nM)	hSIRPαV2 결합 EC50 (nM)	hSIRPβ1 결합 EC50 (nM)	hSIRPγ 결합 EC50 (nM)	hSIRPβL 결합 EC50 (nM)
hSIRPα.50A	1.626	1.627	nd	1.475	0.639
항-hSIRPα (클론 SE5A5)	0.372	0.186	0.185	0.200	0.122
항-hSIRPα (클론 7B3)	0.187	0.300	0.255	nd	0.206
항-hSIRPα (클론 1B5)	nd	0.122	nd	nd	nd
항-hSIRPα (클론 1C6)	0.739	0.167	2.965	15.589	2.008
항-hSIRPα (클론 27)	nd	nd	nd	nd	nd
항-hSIRPα (클론 SE7C2)	1.269*	0.300	nd	1.525	26.818*
항-hSIRPα (클론 P3C4)	0.288	2.154	0.383	0.365	0.136
항-hSIRPα (클론 2A4A5)	nd	1.005	8.633	nd	12.156*
항-hSIRPα (클론 15-414)	nd	nd	nd	nd	nd
항-hSIRPα (클론 1H1)	nd	0.204	nd	nd	nd
항-hSIRPα (클론 C-7)	nd	nd	nd	nd	nd
항-hSIRPα (클론 03)	96.016*	15.059*	16.043*	17.303*	9.109*
항-hSIRPα (클론 5E10)	nd	nd	nd	nd	nd
항-hSIRPα (클론 602411)	0.068	nd	0.081	3.622	0.060
항-hSIRPα (클론 EPR16264)	nd	2.450*	nd	nd	nd
항-hSIRPα (클론 D613M)	18.690*	8.762*	nd	nd	nd
항-hSIRPα (클론 001)	18.081*	nd	nd	0.494	6.253*
항-hSIRPα (클론 REA144)	5.243*	3.274*	4.534*	3.212*	2.147*
KWAR23	0.067	0.062	0.140	0.043	0.097

*로 나타낸 값을 추천함; nd, 검출되지 않음

[1213]

[1214]

실시예 2: 항-hSIRP α 항체의 면역화 및 선택

[1215]

모든 공지된 SIRP α 대립유전자에 결합하고 SIRP β 1 마우스에 결합하지 않는 SIRP α 항체를 생성하기 위해 hSIRP α V1 및 hSIRP α V2를 암호화하는 pCI-neo 발현 작제물로 면역화시켰다. 마우스를 제조업자의 설명서에 따라 헬리오 진 건(Helios Gene gun)(캘리포니아주 허큘리스에 소재한 바이오라드(BioRad)) 및 DNA 코팅된 골드 불릿(gold bullet)(바이오라드)를 이용하여 유전자 총 면역화에 의해 면역화시켰다. 간략하게, 1μm 금 입자를 2:1:1 비로 마우스 Flt3L 및 마우스 GM-CSF에 대해(네바다주 파고에 소재한 알테브론(Aldevron)사제) pCI-neo-hSIRP α V1 또는 pCI-neo-hSIRP α V2 cDNA 및 상업적 발현 벡터로 코팅하였다. 총 1μg의 플라스미드 DNA를 사용하여 500μg의 금 입자를 코팅하였다. 구체적으로는, 7 내지 8주령의 암컷 BALB/C 마우스(할런(Harlan))는 유전자 총으로 귀에 면역화시켰고, 양쪽 귀에 3번의 투여 주기를 받았다.

[1216]

양성 및 음성 B-세포 선택 및 CELISA 목적을 위해, 각각 hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP β 1 및 hCD47 (NCBI 수탁 번호: NM_001777.3)(서열번호 42)의 전장 오픈 리딩 프레임을 암호화하는 pCI-neo 벡터로 CHO-K1 세포를 형질감염시킴으로써 CHO-K1.hSIRP α V1, CHO-K1.hSIRP α V2, CHO-K1.hSIRP β 1 및 CHO-K1.hCD47 안정 세포주를 생성하였다. 안정한 클론을 제한 희석에 의해 얻었다.

- [1217] CHO-K1.hSIRP αV1 및 CHO-K1.hSIRP αV2 안정 세포주를 이용하여 CELISA에 의해 항체 역가를 평가하였다. 이들 hSIRP α-발현 CHO-K1 세포주를 10% 소태아 혈청(하이클론(Hyclone)) 및 80U 페니실린/스트렙토마이신(길코)으로 보충한 DMEM-F12(길코)에서 유지하였다. 8×10^4 개의 세포/웰에서 96웰 편평 바닥 조직 배양물에 세포를 파종시키고 나서, 세포층이 합류로 될 때까지 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 배양시켰다. 세포를 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 1시간 동안 회석 마우스 혈청의 각각의 샘플과 함께 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 인산염 완충 식염수(PBS)/0.05% 트윈-20(PBS-T)으로 세척하고 나서, 1시간 동안 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 염소-항-마우스 IgG-HRP 접합체(서던 바이오테크)와 함께 인큐베이션시켰다. 후속적으로, 세포를 PBS-T로 3회 세척하고 나서, 항-hSIRP α 면역반응성을 TMB 안정화된 색원체(인비트로젠)로 시각화하였다. 0.5M H₂SO₄로 반응을 중단시키고, 450 및 610nm에서 흡광도를 판독하였다. 항-hSIRP α 역가는 2회의 DNA 면역화 후에 검출된 바와 같은 각각의 개개 마우스 혈청 샘플에서 1:2,500보다 더 높았다. hSIRP αV1 및 hSIRP αV2에 대해 반응성을 입증한 모든 마우스를 최종, 3회 동안 면역화시키고, 14일 후에 회생시켰다. 적혈구-고갈 비장 및 림프절 세포 집단을 앞서 기재한 바와 같이 준비하였고(*Steenbakkers et al., 1992, J. Immunol. Meth. 152: 69-77; Steenbakkers et al., 1994, Mol. Biol. Rep. 19: 125-134*) -180°C에서 냉동하였다.
- [1218] 항-hSIRP α 항체 생성 B-세포를 선택하기 위해, hSIRP αV1 및 hSIRP αV2에 결합하는 B-세포 발현 항체에 우선적으로 결합하는 선택 전략을 설계하고, 개발하였다. 비장세포 및 림프절을 hSIRP αV1/V2 면역화된 마우스로부터 채취하고 나서, 단리된 세포를 T25 배양 플라스크에 파종하고 30 Gray에서 방사선 조사한 CHO-K1.hSIRP β1과 함께 인큐베이션시켰다. 1시간 후에, 플라스크를 앞뒤로 흔들어서 비결합 세포를 약하게 제거하였다. 이어서, 비결합 세포를 함유하는 배지를 방사선 조사한 CHO-K1.hSIRP β1 세포를 함유하는 새로운 T25 플라스크에 옮겼다. hSIRP β1 반응성 B-세포를 음성 선택하기 위해 얼음 위에서 총 3회 동안 이 절차에 따랐다. 다음에, 비결합 B-세포를 함유하는 배지를 3,000 Gray에서 방사선 조사한 CHO-K1.hSIRP αV1 및 CHO-K1.hSIRP αV2 세포와 함께 인큐베이션시켰다. 얼음 상에서 1.5시간 인큐베이션시킨 후에, 비결합 세포를 배양 배지를 이용하는 다중 세척 단계를 이용하여 제거하였다. 후속적으로, 결합된 림프구와 함께 CHO-K1.hSIRP αV1 및 CHO-K1.hSIRP αV2 세포를 함유하는 T25 플라스크를 트립신-EDTA(시그마(Sigma))로 채취하였다. 비결합 B-세포를 문헌[*Steenbakkers et al., 1994, Mol. Biol. Rep. 19: 125-134*]에 기재된 바와 같이 배양하였다. 간략하게, 선택된 B-세포를 96-웰 편평 바닥 조직 배양 플레이트에서 최종 용적 200μl 배지에서 10%(v/v) T-세포 상청액 및 50,000개의 방사선 조사된(25 Gray) EL-4 B5 피더 세포와 혼합하였다. 제8일에, 상청액을 이하에 기재하는 바와 같이 CELISA에 의해 hSIRP αV1 및 hSIRP αV2에 대해 선별하였다.
- [1219] CHO-K1.hSIRP αV1, CHO-K1.hSIRP αV2 및 CHO-K1.hSIRP β1을 96-웰 편평 바닥 조직 배양물 플레이트에서 배양 배지(10% 소태아 혈청(하이클론) 및 80U 페니실린/스트렙토마이신(길코)로 보충한 DMEM-F12(길코))에 파종하였고, 그들이 합류가 될 때까지 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 배양시켰다. 후속적으로, 배양물 배지를 제거하고 나서, 세포를 B-세포 배양물로부터의 상청액과 함께 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS-T로 세척하고 나서, 1시간 동안 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 염소-항-마우스 IgG-HRP 접합체(서던 바이오테크)와 함께 인큐베이션시켰다. 후속적으로, 세포를 PBS-T로 3회 세척하고 나서, 항-hSIRP αV1, 항-hSIRP αV2 및 항-hSIRP β1 면역반응성을 TMB 안정화된 색원체(인비트로젠)로 시각화하였다. 0.5 M H₂SO₄로 반응을 중단시키고, 450 및 610nm에서 흡광도를 판독하였다.
- [1220] 인간 SIRP γ에 대한 면역반응성을 96-웰 막시소프(MaxiSorp) 편평-바닥 플레이트로 코팅한 재조합 hSIRP γ/Fc-단백질(알앤디 시스템즈(R&D Systems), 카탈로그 번호 4486-SB-050; 서열번호 108)을 이용하여 ELISA에 의해 평가하였다. 단백질 코팅된 96-웰 플레이트 PBS/1% 소 혈청 알부민(BSA)에서 1시간 동안 실온(RT)에서 차단시켰다. PBS/1% BSA를 제거하고 나서, 플레이트를 B-세포 배양물로부터의 상청액과 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 다음에, 플레이트를 PBS-T로 세척하고 나서, 염소-항-마우스 IgG-HRP 접합체(서던 바이오테크)와 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 후속적으로, 웰을 PBS-T로 3회 세척하고 나서, 항-hSIRP γ 면역반응성을 TMB 안정화된 색원체(인비트로젠)로 시각화하였다. 0.5 M H₂SO₄로 반응을 중단시키고, 450 및 610nm에서 흡광도를 판독하였다.
- [1221] hSIRP β1에 대해 최소로 반응성이 아닌 또는 최소로 반응성인 hSIRP α 반응성 상청액으로부터의 B-세포 클론을 약간 변경한(예를 들어, 프로나제 반응을 생략함) 공개된 절차 후에 미니-전기융합에 의해 불멸화하였다(*Steenbakkers et al., 1992, J. Immunol. Meth. 152: 69-77; Steenbakkers et al., 1994, Mol. Biol. Rep.*

19:125-34). 간략하게, B-세포를 전기융합 아이소플 완충제(에펜도르프(Eppendorf))에서 10^6 개의 Sp2/0-Ag14 무린 골수종 세포(ATCC CRL-1581)와 혼합하였다. 전기융합을 15 s, 1M Ω , 23 Vrms AC의 교류 전기장에 이어서, 10 μ s, 180 볼트 DC의 정사각형, 고 전기장 DC 펄스 그리고 다시 15 s, 1M Ω , 23 Vrms AC의 교류 전기장에 의해 50 μ l 융합 챔버에서 수행하였다. 챔버의 내용물을 하이브리도마 선택 배지에 옮기고 나서, 제한 희석 조건 하에 96-웰 플레이트에 두었다. 전기융합 후 제10일에, 하이브리도마 상청액을 상기 기재한 바와 같이 CELISA 및 ELISA에 의해 hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP β 1 및 hSIRP γ 결합 활성에 대해 선별하였다. hSIRP α V1 및 hSIRP α V2에 특이적으로 결합한 상청액 중의 항체를 분비한 하이브리도마를 -180°C (-1 배취)에서 냉동시키고 그들의 완전성 및 안정성을 보호하기 위해 제한 희석에 의해 서브클로닝시켰다. 세포층이 합류로 될 때까지 안정한 하이브리도마를 -180°C (-LD1 배취)에서 냉동시켰다.

[1222] CELISA 형식으로 hSIRP α V1/hCD47 상호작용의 차단 능력을 평가함으로써 하이브리도마의 추가적인 선택을 수행하였다. hCD47 차단의 평가를 위해, CHO-K1.hCD47 세포를 384-웰 편평 바닥 조직 배양물 플레이트에 과종하였고, 배양물 배지에서 37°C , 5% CO_2 및 95% 습도에서 인큐베이션시켰다. 재조합 hSIRP α /Fc-단백질(알앤디 시스템즈, 카탈로그 번호 4546-SA-050; 서열번호 107)을 37°C , 5% CO_2 및 95% 습도에서 30분 동안 hSIRP α 반응성 항체 및 대조군 항체를(10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 및 이의 희석물에서) 함유하는 하이브리도마 상청액의 연속 희석물과 함께 사전 인큐베이션시켰다. 합류 CHO-K1.hCD47 세포를 PBS-T로 세척하고 나서, 37°C , 5% CO_2 및 95% 습도에서 hSIRP α 반응성 항체 및 재조합 hSIRP α /Fc-단백질을 함유하는 혼합물과 함께 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS-T로 세척한 후에, 세포에 염소-항-인간 IgG-HRP 접합체(잭슨 이뮤노 리서치(Jackson Immuno Research))를 첨가하고, 이를 37°C , 5% CO_2 및 95% 습도에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 후속적으로, 세포를 PBS-T로 3회 세척하고 나서, hSIRP α /Fc-단백질의 결합을 TMB 안정화된 색원체(인비트로젠)로 시각화하였다. 0.5 M H_2SO_4 로 반응을 중단시키고, 450 및 610nm에서 흡광도를 판독하였다.

[1223] 선택한 안정한 하이브리도마를 7일 동안 무혈청 배지에서 배양시키고; 상청액을 채취하고 나서, 제조업자의 설명서(GE 헬스케어(GE Healthcare))에 따라 맵셀렉트 슈어 단백질 A(MabSelect Sure Protein A) 수지를 이용하여 항체를 정제하였다. 분광 측정법을 이용하여 항체 농도를 정량화하였다. 하이브리도마의 아이소타이핑을 위해 하이브리도마 배양물의 상청액을 사용하였다. 요약하면, 공통 마우스 아이소타입 및 경쇄 각각에 대해 고정된 염소-항-마우스 항체 밴드를 갖는 디프스티에 기반하여 마우스 단클론성 항체 아이소타이핑 키트(바이오라드)를 이용하여 아이소타이핑을 행하였다. 회수된 항체를 모두 마우스 IgG1로서 확인하였다. 항체 서열을 다음의 방법을 이용하여 레이크파마(LakePharma)에서 수행한 마우스 IgG1 하이브리도마 물질의 가변 영역을 서열분석함으로써 설명하였다: 하이브리도마 세포의 총 RNA를 추출하였는데, 이는 cDNA 합성을 허용하였다. TOPO(써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific)) 벡터에서 양성 단편의 클로닝을 허용한 cDNA 말단의 빠른 증폭(Rapid Amplification of cDNA End: RACE)을 수행하였다. TOPO 클론을 서열분석하고 나서, VBASE2(Retter et al., VBASE2, 통합 V 유전자 데이터베이스. *Nucleic Acids Res.* 2005 Jan 1;33(데이터베이스 배포):D671-4)를 이용하여 서열에 주석을 달았다.

[1224] 실시예 3: hSIRP α 항체의 특성규명

[1225] hSIRP α 에 대한 항체 hSIRP α .50A의 결합 특이성을 CELISA 형식으로 항체 KWAR23(캐나다 특허 2939293 A1)과 비교하였다. hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP β 1 및 hSIRP γ (젠뱅크 수탁번호: NM_018556.3)(서열번호 39) cDNA를 이용하여 CHO-K1 세포를 일시적으로 형질감염시켰다. 후속적으로, CHO-K1.hSIRP α V1, CHO-K1.hSIRP α V2, CHO-K1.hSIRP β 1 및 CHO-K1.hSIRP γ 세포를 이용하는 CELISA에 의해 hSIRP α 결합을 평가하였다. 결합된 항체의 검출을 hSIRP α .50A 및 대조군 항체를 포함하는 마우스 항체에 대해 염소-항-마우스 IgG-HRP(서던 바이오테크)를 이용하여, 또는 대안적으로 KWAR23 항체에 대해 염소-항-인간 IgG-HRP 접합체(잭슨 이뮤노 리서치)를 이용하여 수행하였다. KWAR23(서열번호 130; 서열번호 131)을 CHO 세포에서 키메라 인간 IgG4 카파 항체로서 발현시켰다. 도 2에 그리고 다음의 표 9에 나타내는 바와 같이, KWAR23 항체는 시험한 SIRP 수용체 패밀리의 모든 교차반응하고: 이는 hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP β 1 및 hSIRP γ 에 결합한다. EC50 값은 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도를 나타낸다(두 독립 실험의 값으로부터 평균 및 SD를 계산하였다).

표 9

항체	hSIRPαV1 결합 EC50 (nM)		hSIRPαV2 결합 EC50 (nM)	
	평균	SD	평균	SD
KWAR23	0,081	0,001	0,051	0,004
hSIRPα.50A	1,365	0,164	1,296	0,186
항-hSIRPα (클론 SE5A5)	0,304		0,200	
항-hSIRPγ (클론 LSB2.20)	nd		nd	
항체	hSIRPβ1 결합 EC50 (nM)		hSIRPγ 결합 EC50 (nM)	
	평균	SD	평균	SD
KWAR23	0,161	0,007	0,040	0,002
hSIRPα.50A	nd	nd	1,249	0,179
항-hSIRPα (클론 SE5A5)	0,192		0,168	
항-hSIRPγ (클론 LSB2.20)	nd		0,265	

빈칸은 n=1 측정을 나타냄. nd, 검출되지 않음

[1226]

[1227]

추가로, 모든 공지된 hSIRP α 대립유전자에 대한 hSIRP α .50A의 특이성(문헌[Takenaka *et al.*, 2007, Nat Immunol. 8:1313-1323]에 기재한 바와 같은 대립유전자 변이체)을 상기와 동일한 전략을 이용하여 CELISA에 의해 추가로 조사하였다. 이를 위하여, 전장 hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP α V3 (NA07056_V3) (서열번호 43), hSIRP α V4 (NA11832_V4) (서열번호 45), hSIRP α V5 (NA18502_V5) (서열번호 47), hSIRP α V6(NA18507_V6) (서열번호 49), hSIRP α V8 (NA18570_V8) (서열번호 51) 및 hSIRP α V9 (NA18943_V9) (서열번호 53)를 암호화하는 cDNA로 일시적으로 형질감염시킨 CHO-K1 세포를 이용하여 hSIRP α .50A 결합을 평가하였다. 도 3 및 다음의 표 10은 이들 hSIRP α 대립유전자의 각각에 대한 항체 클론 hSIRP α .50A의 반응성을 입증하였다. EC50 값은 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도를 나타낸다(두 독립 실험의 값으로부터 평균 및 SD를 계산하였다).

표 10

		항체	
		hSIRPα.50A	항-hSIRPα (클론 SE5A5)
hSIRPαV1	EC50 (nM)	0,936	0,327
	SD	0,285	0,107
hSIRPαV2	EC50 (nM)	0,665	0,200
	SD	0,106	0,046
hSIRPαV3	EC50 (nM)	0,688	0,226
	SD	0,097	0,052
hSIRPαV4	EC50 (nM)	0,824	0,256
	SD	0,280	0,085
hSIRPαV5	EC50 (nM)	0,765	0,276
	SD	0,210	0,086
hSIRPαV6	EC50 (nM)	0,954	0,098
	SD	0,437	0,050
hSIRPαV8	EC50 (nM)	0,644	0,300
	SD	0,066	0,061
hSIRPαV9	EC50 (nM)	0,733	0,260
	SD	0,205	0,079

[1228]

[1229]

실시예 4: hSIRP α .50A의 hCD47 차단 능력

[1230]

hSIRP α .50A 항체를 세포 표면 발현된 hSIRP α 에 대한 재조합 hCD47/Fc-단백질(알앤디 시스템즈, 카탈로그 번호 4670-CD-050; 서열번호 109) 결합을 차단하는 그의 능력에 대해 유세포분석에 의해 분석하였다. 이 목적을

위해, 분석에서 hSIRP α의 공급원으로서 THP-1(ATCC TIB-202) 및 U-937(ATCC CRL-1593.2) 단핵구 세포주를 사용하였다. THP-1 및 U-937 세포를 96-웰 둥근 바닥 조직 배양 플레이트에 파종하였고, 4°C에서 PBS/1% BSA 중에서 FcR 차단 시약(Miltenyi Biotec) 및 hSIRP α.50A 항체(200µg/ml 및 이의 희석물)와 함께 45분 동안 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS/1% BSA로 3회 세척하였고, 30분 동안 4°C에서 DyLight 488-표지된 재조합 hCD47/Fc-단백질과 함께 인큐베이션시켰다. 이 표지 절차 후에, 세포를 2회 세척하였고, 0.1µg/ml DAPI(바이올레전드(BioLegend))를 함유하는 PBS/1% BSA 중에서 재현탁시키고 나서, FACSCanto II(BD 바이오사이언시즈(BD Biosciences)) 상에서 유세포분석에 의해 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, FlowJo V10 소프트웨어(플로우조 엘엘씨(FlowJo, LLC))로 분석하였다.

[1231] 도 4에 그리고 다음의 표 11에 도시한 바와 같이, 인간 IgG1의 Fc 도메인에 융합된 재조합 hCD47의 결합을 증가된 양의 hSIRP α.50A 항체의 존재 하에 모니터링하였다. 상기 기재한 유세포분석 방법을 이용하여, 항체 hSIRP α.50A는 hSIRP α/hCD47 상호작용을 차단하였다. hCD47의 차단에 대한 IC50 값을 이 데이터로부터 계산하였다. IC50 값은 저해의 절반이 관찰된 농도를 나타낸다.

표 11

항체	THP-1	U-937
	IC50 (nM)	IC50 (nM)
hSIRPα.50A	4,605	7,164

[1232]

[1233] 다음에, 1차 인간 CD14⁺ 단핵구 상에서 발현된 hSIRP α에 대한 hSIRP α.50A의 결합을 연구하였다. 추가로, hSIRP α와 재조합 hCD47/Fc-단백질 사이의 상호작용을 차단하는 hSIRP α.50A의 능력을 평가하였다. 이 목적을 위해, CD14⁺ 단핵구를 RosetteSep 인간 단핵구 농축 각테일(스텨셀(Stemcell))을 이용하여 Ficoll-정제된 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터 분리시켰다. 농축 후에 존재하는 단핵구의 백분율은 APC-Cy7-접합 마우스-항-인간 CD14 검출 항체(BD 바이오사이언시즈)를 이용하여 CD14 염색에 기반하여 FACSVerse(BD 바이오사이언시즈)에 의해 결정하였다. 후속적으로, CD14⁺ 농축 PBMC를 96-웰 둥근 바닥 조직 배양 플레이트에서 파종하고 나서, 4°C에서 PBS/1% BSA 중에 hSIRP α.50A 항체(25µg/ml 및 이의 희석물)를 함유하는 FcR 차단 시약(밀리텍 바이오텍(Miltenyi Biotec))과 함께 40분 동안 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS/1% BSA로 3회 세척하였고, 4°C에서 40분 동안 PBS/1% BSA 중의 FITC-표지된 염소-항-마우스 Ig(BD 바이오사이언시즈) 검출 항체와 함께 인큐베이션시켰다. 이 표지 절차 후에, 세포를 2회 세척하였고, 0.1µg/ml DAPI(바이올레전드)를 함유하는 PBS/1% BSA 중에서 재현탁시키고 나서, FACSVerse(BD 바이오사이언시즈) 상에서 유세포분석에 의해 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, FlowJo V10 소프트웨어(플로우조 엘엘씨)로 분석하였다.

[1233]

[1234] 도 5A 및 도 5B 및 다음의 표 12는 hSIRP α.50A가 1차 인간 CD14⁺ 농축 단핵구에 결합한다는 것을 나타낸다. EC50 값은 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도를 나타낸다. hSIRP α.50A를 차단하는 능력을 평가하기 위해, CD14⁺ 농축 단핵구 세포를 96-웰 둥근 바닥 조직 배양 플레이트에 파종하였고, 4°C에서 PBS/1% BSA 중에서 FcR 차단 시약(Miltenyi Biotec) 및 hSIRP α.50A 항체(200µg/ml 및 이의 희석물)와 함께 45분 동안 인큐베이션시켰다. 그 후에, 세포를 PBS/1% BSA로 3회 세척하였고, 45분 동안 4°C에서 10µg/ml의 DyLight 488-표지된 재조합 hCD47/Fc-단백질과 함께 인큐베이션시켰다. 이 표지 절차 후에, 세포를 2회 세척하였고, 0.1µg/ml DAPI(바이올레전드)를 함유하는 PBS/1% BSA 중에서 재현탁시키고 나서, FACSVerse(BD 바이오사이언시즈) 상에서 유세포분석에 의해 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, FlowJo V10 소프트웨어(플로우조 엘엘씨)로 분석하였다. 도 5C 및 도 5D 및 다음의 표 12는 hSIRP α/hCD47 상호작용을 차단하는 항체 hSIRP α.50A의 능력을 입증한다. hCD47의 차단에 대한 IC50 값을 이 데이터로부터 계산하였다. IC50 값은 저해의 절반이 관찰된 농도를 나타낸다.

[1234]

표 12

항체	공여자 1		공여자 2	
	EC50 (nM)	IC50 (nM)	EC50 (nM)	IC50 (nM)
hSIRPα.50A	7,381	4,618	3,081	1,035

[1235]

[1236] 실시예 5: 인간 과립구 식세포 작용 분석에서 hSIRP α .50A mAb의 기능성

[1237] 1차 면역 세포에서 hSIRP α .50A의 기능성을 확인하기 위해, 과립구(예를 들어, 효과기 세포)를 건강한 인간 공여자 EDTA 혈액으로부터 단리시켰다. 처음에, 각각의 공여자 EDTA 혈액을 풀링하고 나서, 300g에서 6분 동안 20℃에서 원심분리시켰다. 다음에, 혈장을 흡입에 의해 제거하고 나서, 남아있는 혈액 세포를 부드럽게 재현탁시켰다. 적혈구(RBC) 용해 완충제(155mM NH₄Cl; 10mM KHC₃O₃)에서 세포를 회수하고 나서, 10분 동안 얼음 상에서 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 300 g에서 7분 동안 원심분리시켰다. 용해된 RBC를 함유하는 상청액을 흡입에 의해 제거하고 나서, 남아있는 혈액 세포를 RBC 용해 완충제에서 부드럽게 재현탁시키고, 얼음 상에서 1분 동안 유지하였다. 분석 배지(10% 소태아 혈청(킵코) 및 페니실린/스트렙토마이신(킵코)으로 보충한 IMDM(킵코))를 첨가함으로써 RBC 용해를 중화시켰다. 혈액 세포를 300 g에서 6분 동안 원심분리시키고, 남아있는 RBC를 가능한 많이 제거하기 위해 흡입에 의해 상청액을 제거하였다. 후속적으로, 적혈구-용해 혈액 세포를 10ng/ml의 IFN γ를 함유하는 분석 배지에서 재현탁시키고, 세포를 37℃, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 조직 배양 플레이트를 분석 배지로 약하게 세척함으로써 인간 과립구를 함유하는 비접착 혈액 세포를 수집하였다(플라스틱 표면에 대한 접착 때문에 단핵구가 고갈됨). 세포 현탁액 중에 존재하는 과립구의 백분율은 높은 전방산란(forward scatter: FSC) 및 측방 산란(side scatter: SSC)에 기반하여 FACSCanto II(BD 바이오사이언시스)에 대한 유세포분석에 의해 결정하였다. 인간 과립구에 대한 hSIRP α .50A의 결합은 10% 자가 혈청(PBS/1% BSA/10% 혈청)을 함유하는 PBS/1% BSA 중에서 hSIRP α .50A 항체(25μg/ml 및 이의 희석물)와 함께 4℃에서 30분 동안 세포를 인큐베이션시킴으로써 평가하였다. 다음에, 세포를 PBS/1% BSA/10% 혈청으로 3회 세척하였고, FITC-표지 염소-항-마우스 Ig(BD 바이오사이언시스) 검출 항체와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 이 표지 절차 후에, 세포를 2회 세척하였고, PBS/1% BSA/10% 혈청 중에서 재현탁시키고 나서, FACSCanto II(BD 바이오사이언시스) 상에서 유세포분석에 의해 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, FlowJo V10 소프트웨어(플로우조 엘엘씨)로 분석하였다. 도 6a는 hSIRP α .50A가 1차 인간 과립구에 결합한다는 것을 나타낸다. EC50 값은 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도를 나타낸다.

[1238] 다음에, 표적 세포를 Raji(ECACC 85011429), Daudi(ECACC 85011437), Ramos(ECACC 85030802) 및 BJAB(DSMZ ACC-757) 림프종 세포의 경우에 세포증식 염료 eFluor450(이바이오사이언스(eBioscience))로 또는 대안적으로 FaDu 세포에 대해 Vybrant DiD 세포-표지 용액(써모 피셔 사이언티픽)으로 형광 표지하였다. 제조업자의 설명서에 따라 표지를 수행하였다. 표지된 표적 세포를 0.1μg/ml의 리투시맵(항-hCD20)의 존재 하에 1:1 비(96-웰 등근 바닥 조직 배양 플레이트의 웰 당 각각의 표적 및 효과기의 7.5*10⁴개의 세포)에서 단리된 1차 인간 과립구와 함께 37℃, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 2 내지 3시간 동안 공동배양시켰다. 추가로, 세포를 10μg/ml의 hSIRP α .50A의 존재 하에 0.1μg/ml의 리투시맵과 함께 공동 배양시켰다. FACSCanto II(BD 바이오사이언시스) 상에서 유세포분석을 이용하여 eFluor450(또는 DID)에 대해 양성인 과립구의 백분율을 결정함으로써 식세포작용을 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, FlowJo V10 소프트웨어(플로우조 엘엘씨)로 분석하였다.

[1239] 마우스 IgG1 아이소타입 대조군에 비해, hSIRP α .50A는 리투시맵에 의해 유도되는 종양 세포 식세포 작용을 강하게 향상시킨다(도 6b). 다른 존재하는 치료적 항체, 예컨대, 0.05μg/ml의 다라투무맵(항-hCD38), 0.1μg/ml 알렘투주맵(항-hCD52) 및 0.1μg/ml의 세특시맵(항-hEGFR)으로 동일한 절차를 따랐다(도 6c 내지 도 6e). 이들 데이터는 hSIRP α .50A가 인간 과립구에 의한 항체-매개 종양 세포 식세포 작용을 향상시킨다는 것을 입증한다.

[1240] 실시예 6: 인간 대식세포 식세포 작용 분석에서 hSIRP α .50A mAb의 기능성

[1241] hSIRP α .50A에 의한 CD47의 차단은 인간 대식세포의 인간 림프종 세포 종양 세포의 식세포 작용을 향상시킨다. RosetteSep 인간 단핵구 농축 각테일(스텝셀)을 이용하여 Ficoll-정제된 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터 CD14+ 단핵구를 처음 농축시킴으로써 인간 대식세포를 생성하였다. 단핵구를 셀캐리어(CellCarrier) 96-웰 편평 바닥 마이크로플레이트(피킨 엘머)에 과중하고 나서, 대식세포로의 분화를 촉진시키기 위해 37℃, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 7일 동안 50ng/ml 인간 단핵구 콜로니 자극 인자(M-CSF)를 함유하는 대식세포 배지(8.5% 소태아 혈청(킵코) 및 페니실린/스트렙토마이신(킵코)으로 보충한 IMDM(킵코))에서 배양시켰다. 이들 단핵구-유래 대식세포(MDM)는 다른 세포가 세척되게 하는 접착체가 된다. 인간 Raji, Daudi, Ramos 및 BJAB 림프종 세포를 계수하고 나서, 제조업자의 설명서에 따라 세포 증식 염료 eFluor450(이바이오사이언스)으로 표지하였다. 표지 후에, 림프종 세포를 10μg/ml 항-hSIRP α 항체, 각각 아이소타입 대조군 및 0.1μg/ml의 리투시맵(항-hCD20) 또는 0.05μg/ml의 다라투무맵(항-hCD38)을 함유하는 분석 배지(10% 소태아 혈청(킵코) 및 페니실린/스트렙토마이신(킵코)으로 보충한 RPMI(킵코))과 혼합하였다. 이어서, 림프종 세포를 식세포당 2.5:1 종양 세포의 비로 MDM

을 함유하는 개개 웰에 첨가하였고, 혼합하고 나서, 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 2시간 동안 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후에, 웰을 PBS로 세척하여 비식세포 종양 세포의 대부분을 제거하고, 세포를 2% 폼알데하이드로 10분 동안 실온에서 고정시켰다. 이어서, 웰을 세척하고 나서, 암실 내 4°C에서 밤새 PBS/3% BSA 중에서 유지시켰다. 웰에 존재하는 림프종 세포를 1시간 동안 RT에서 바이오틴-접합된 항-인간 CD19 클론 HIB19(이바이오 사이언스)로 염색하고, 후속적으로 알렉사 플루오르(Alexa Fluor) 488-접합 스트렙타비딘(써모 피셔 사이언티픽)으로 1시간 동안 RT에서 대비염색하였다. 다음에, 핵을 DRAQ5(써모 피셔 사이언티픽)로 10분 동안 염색하고 나서, 혼합물을 제거하고, PBS를 각각의 웰에 첨가하였다. 세포를 오페레타(Operetta) 자동 형광 현미경(피킨 엘머)으로 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, 콜럼버스(Columbus) V2.6 소프트웨어로 분석하였다.

[1242] 도 7에 나타난 바와 같이, hSIRP α .50A는 리톡시맙 및 다라투무맙-매개 식세포 작용 활성을 향상시킨다. 다음과 같이 식세포 작용 지수를 이용하여 인간 림프종 세포의 식세포 작용을 정량화하였다: (대식세포 내부의 종양 세포 수/대식세포의 수) * 100; 샘플당 적어도 200개의 대식세포를 계수함.

[1243] 실시예 7: 인간화된 항체 설계 및 CDR 접합

[1244] CDR-접합 기술을 이용하여 마우스 hSIRP α .50A 항체를 인간화하였다(예를 들어, 미국 특허 제5,225,539호 및 문헌[Williams, D.G. et al., 2010, Antibody Engineering, volume 1, Chapter 21] 참조).

[1245] 처음에, IgBLAST를 이용하여 인간 생식계열 서열을 동정하였다(Ye J. et al., 2013, Nucleic Acids Res. 41:W34-40). hSIRP α .50A VH 인간 생식계열 서열에 대해, V-유전자 IGHV1/OR15-2*02를 동정하였고(75.2% 동일성) 그리고 VL 인간 생식계열 서열에 대해, IGV1-27*01을 동정하였다(74.0% 동일성). 이들 두 생식계열 서열을 사용하여 마우스 CDR에 직접적으로 접합시켜, 다음의 두 cDNA 작제물을 초래하였다: 서열번호 17(VH) 및 서열번호 25(VL).

[1246] 다음에, 85,848 개개 서열을 동정하는 IMGT 데이터베이스에서 이용 가능한 모든 인간 서열을 함유하는 데이터베이스를 구성하였다(Lefranc, M.-P. et al., 1999, Nucleic Acid Res. 27:209-212). hSIRP α .50A VH 및 VL 서열의 프레임워크에 대해 가장 높은 동일성을 입증한 주형 서열을 동정하기 위해 TBLASTN(2.2.31+)을 이용하여 이들 서열을 질의하였다. 75% 이상의 유사성 스코어를 입증하고, 유사한 CDR 길이(바람직하게는 각각 hSIRP α .50A VH CDR1, CDR2, CDR3 및 VL CDR1, CDR2 및 CDR3의 길이와 동일)를 나타낸 3개의 VH 및 3개의 VL 서열을 동정하였다.

[1247] 중쇄에 대해, 켈뱅크 (Benson, D.A. et al., 2013, Nucleic Acids Res. 41(D1): D36-42) 수탁번호 AB066948, AB067235 및 U84168에 의해 암호화된 프레임워크를 hSIRP α .50A VH CDR의 끝은 접합을 위한 주형으로서 선택하여, 다음의 cDNA 작제물(각각 서열번호 9, 11 및 13)을 야기하였다. 경쇄에 대해, 켈뱅크 수탁 번호 JF894288, AB363321 및 L12101에 의해 암호화된 프레임워크를 hSIRP α .50A VL CDR의 끝은 접합을 위한 주형으로서 선택하여, 다음의 cDNA 작제물(서열번호 19, 21 및 23)을 야기하였다. 프레임워크 및 CDR 정의는 문헌[Kabat et al. ("Sequences of Proteins of Immunological Interest", Kabat, E., et al., US Department of Health and Human Services, (1983))]에 의해 기재된 것이었다.

[1248] Fv의 구조에 대한 인간화된 프레임워크 잔기의 효과를 이해하기 위해, 디스커버리 스튜디오 4.5 내에서 '항체 모델링 캐스케이드'(디폴트 매개변수)를 이용하여 마우스 hSIRP α .50A Fv의 상동성 모델을 만들었다. 경쇄 및 Fv에 대해 PDB ID 1CIC, 및 중쇄에 대해 PDB ID 4QOX에 기반하여 상동성 모델을 구성하였다. 임의의 CDR에 가깝고 버니어(Vernier) 잔기로 지칭되는 루프 입체배좌에 영향을 미칠 수 있는 잔기를 연구하기 위하여 CDR을 인실리코로 접합시켰다. 루프 입체배좌에 영향을 미치고, CDR 표면에 대해 5Å 미만 내인 잔기를 동정하고 나서, 이 위치에서 마우스 아미노산 잔기로 치환하였다. 디스커버리 스튜디오(Discovery Studio) 4.5를 이용하여 얻은 주형을 번역 후 변형(post translational modification: PTM) 모티프의 존재에 대해 확인하였고, PTM을 방지하기 위해 가능한 경우(즉, 비-CDR, 비-버니어 잔기) 바꾸었다. 중쇄에 대해, hSIRP α .50A VH에서 예측된 서열 PTM 모티프 및 구조적 고려사항(즉, 골격의 강성도)의 제거는 하나의 추가적인 작제물의 설계를 초래하였다: 서열번호 15. 경쇄에 대해, PTM 제거는 다음의 작제물을 초래하였다: 서열번호 27.

[1249] CDR을 각각의 동정된 주형 상에 접합시키고, pcDNA3.1(+) 벡터(써모 피셔 사이언티픽)에서 클로닝된 인간 IgG4(서열번호 65), 카파(서열번호 63) 항체로서 그리고 프리스타일 293-F 인간 배아 신장 세포(HEK293T/17, ATCC CRL-11268)에서 일시적 형질감염을 위해 발현시켰다. 각각의 경우에, 안정화 Adair 돌연변이를 운반하는 IgG4 형태(Angal S. et al., 1993, Mol Immunol. 30: 105-108)(여기서, 세린 228은 프롤린으로 전환됨)를 사용하였다.

[1250] 실시예 8: 인간화된 작제물의 합성, 발현 및 정제

[1251] 중쇄 및 경쇄 작제물을 암호화하는 플라스미드를 1:1 비(총 30 μ g)로 혼합하였고, 제조업자의 설명서에 따라 293 펙틴 형질감염 시약(인비트로젠)을 이용하여 프리스타일(FreeStyle) 293-F 세포에 형질감염에 의해 일시적으로 발현시켰다. 7일 후에 상청액(30ml)을 채취하고 나서, 제조업자의 설명서(GE 헬스케어)에 따라 맵셀렉트 슈어 단백질 A(MabSelect Sure Protein A 수지를 이용하여 항체를 정제하였다. 완충제를 제바 탈염 칼럼(Zeba desalting columns)(써모 피셔 사이언티픽)을 이용하여 10mM 히스티딘, 100mM NaCl pH 5.5 완충제로 교환하였다. 정제된 항체의 농도를 OD280(나노드랍(Nanodrop) ND-1000)에 기반하여 결정하였다. 제조업자의 설명서(몬자(Lonza))에 따라 LAL-검사에 의해 내독소를 결정하였다.

[1252] 실시예 9: 인간화된 SIRP α 항체의 결합

[1253] hSIRP α 에 대한 인간화된 항체의 결합을 CELISA 형식에서 연구하였다. pCI-neo 벡터로 서브클로닝된 이들 각각의 표적 각각의 전장 오픈 리딩 프레임을 암호화하는 cDNA로 일시적으로 형질감염된 CHO-K1 세포를 이용하여 인간 SIRP α V1, SIRP α V2, hSIRP β 1 및 hSIRP γ 에 대한 hSIRP α 항체의 결합을 확인하였다. CHO-K1.hSIRP α V1, CHO-K1.hSIRP α V2, CHO-K1.hSIRP β 1 및 CHO-K1.hSIRP γ 세포를 96-웰 편평 바닥 조직 배양 플레이트에서 배양 배지(5% 초생 송아지(바이오웨스트) 및 페니실린/스트렙토마이신(김코)으로 보충한 DMEM-F12(김코))에 파종하고 나서, 세포층이 합류로 될 때까지, 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 인큐베이션시켰다. 후속적으로, 배양 배지를 제거하고 나서, 세포를 1시간 동안 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 정제된 hSIRP α 항체(10 μ g/ml 및 이의 희석물)와 함께 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS-T로 세척하고 나서, 1시간 동안 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 염소-항-인간 IgG-HRP 접합체(잭슨 이뮤노 리서치) 또는 염소-항-마우스 IgG-HRP(서던 바이오테크)와 함께 인큐베이션시켰다. 후속적으로, 세포를 PBS-T로 3회 세척하고 나서, 항-hSIRP α 면역반응성을 TMB 안정화된 색원체(인비트로젠)로 시각화하였다. 0.5 M H₂SO₄로 반응을 중단시키고, 450 및 610nm에서 흡광도를 판독하였다. 그래프패드 프리즘 6(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드)를 이용하여 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도인 EC50 값을 계산하였다. 표 13에서, 인간화된 hSIRP α 항체의 EC50 값을 도시한다.

[1254] 표 13: CHO-K1.hSIRP α V1, CHO-K1.hSIRP α V2, CHO-K1.hSIRP β 1 및 CHO-K1.hSIRP γ 세포에 대한 인간화 및 모 hSIRP α .50A 항체의 결합. EC50 값은 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도를 나타낸다(두 독립 실험의 값으로부터 평균 및 SD를 계산하였다).

표 13

항체	hSIRP α V1 결합 EC50 (nM)		hSIRP α V2 결합 EC50 (nM)		hSIRP β 1 결합 EC50 (nM)		hSIRP γ 결합 EC50 (nM)	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD
hSIRP α .50H1L1	0.883	0.212	0.864	0.109	nd	nd	1.485*	0.120
hSIRP α .50H1L2	0.781	0.104	0.816	0.161	nd	nd	1.259*	0.155
hSIRP α .50H1L3	1.094	0.112	1.107	0.238	nd	nd	2.579*	0.672
hSIRP α .50H1L4	1.488	0.259	1.621	0.320	nd	nd	7.435*	0.208
hSIRP α .50H1L5	0.962	0.235	0.848	0.239	nd	nd	1.013*	0.115
hSIRP α .50H3L1	1.097	0.286	1.056	0.303	nd	nd	1.424*	0.080
hSIRP α .50H3L2	1.055	0.347	0.999	0.450	nd	nd	1.502*	0.305
hSIRP α .50H3L3	1.159	0.417	1.160	0.429	nd	nd	2.471*	0.530
hSIRP α .50H3L4	1.261	0.317	1.520	0.333	nd	nd	5.175*	0.210
hSIRP α .50H3L5	0.878	0.097	0.868	0.190	nd	nd	1.199*	0.120
hSIRP α .50H4L1	0.683	0.027	0.681	0.156	nd	nd	0.950*	0.171
hSIRP α .50H4L2	0.737	0.110	0.651	0.147	nd	nd	0.871*	0.062
hSIRP α .50H4L3	0.933	0.078	0.898	0.133	nd	nd	1.596*	0.144
hSIRP α .50H4L4	1.197	0.175	1.240	0.238	nd	nd	1.980*	0.681
hSIRP α .50H4L5	0.701	0.136	0.661	0.161	nd	nd	0.808*	0.038
hSIRP α .50H5L1	0.731	0.039	0.709	0.063	nd	nd	1.028*	0.087
hSIRP α .50H5L2	0.675	0.086	0.572	0.023	nd	nd	0.822*	0.046
hSIRP α .50H5L3	1.029	0.084	0.796	0.004	nd	nd	1.612*	0.247
hSIRP α .50H5L4	1.169	0.197	1.115	0.060	nd	nd	4.028*	0.342
hSIRP α .50H5L5	0.681	0.066	0.611	0.030	nd	nd	0.868*	0.028
hSIRP α .50A	1.365	0.164	1.296	0.186	nd	nd	1.249*	0.179

H2 중쇄가 있는 변이체는 프리스타일 293-F 세포에서 발현될 수 없었다는 것을 주목함; *로 표시한 값을 추론함; nd, 검출되지 않음

[1255]

- [1256] hSIRP γ 에 대한 모 및 인간화된 hSIRP α 항체의 결합을 NK-92 세포주로부터 유래된 자연살해 세포와 독립적인 인터류킨-2(IL-2)인 NK-92MI 세포(ATCC CRL-2408)를 이용하여 추가로 평가하였다. NK-92MI 세포를 96-웰 둥근 바닥 조직 배양 플레이트에서 과중시켰고, 4°C에서 PBS/1% BSA 중에서 인간화된 hSIRP α .50A 항체 변이체(100 μ g/ml 및 이의 희석물)와 함께 30분 동안 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS/1% BSA로 3회 세척하였고, 30분 동안 4°C에서 PBS/1% BSA 중에서 FITC-표지된 마우스-항-인간 IgG4(압캠(Abcam)) 또는 당나귀-항-마우스 IgG(잭슨 이뮤노 리서치) 검출 항체와 함께 인큐베이션시켰다. 이 표지 절차 후에, 세포를 2회 세척하였고, PBS/1% BSA 중에서 재현탁시키고 나서, FACSCanto II(BD 바이오사이언시즈) 상에서 유세포분석에 의해 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, FlowJo V10 소프트웨어(플로우조 엘엘씨)로 분석하였다.
- [1257] 실시예 10: 인간화된 hSIRP α .50A 항체에 의한 hSIRP α 에 대한 hCD47 결합의 차단
- [1258] 인간화된 hSIRP α .50A 항체의 전체 패널에 대한 유세포분석에 의해 hCD47 차단을 평가하였다. 이를 위하여, 인간 SIRP α V1의 전장 오픈 리딩 프레임을 암호화하는 pCI-neo 벡터로 리포펙타민 2000(인비트로젠)을 이용하여 HEK293 세포(ATCC CRL-1573)를 일시적으로 형질감염시켰다. 합류까지 배지(10% 소태아 혈청(김코) 및 페니실린/스트렙토마이신(김코)과 함께 DMEM-F12(김코))에서 형질감염 세포를 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 배양시켰다. 후속적으로, 세포를 해리시키고 나서, 96-웰 둥근 바닥 조직 배양 플레이트에서 과중시켰고, 4°C에서 PBS/1% BSA 중에서 인간화된 hSIRP α .50A 항체 변이체(100 μ g/ml 및 이의 희석물)와 함께 30분 동안 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS/1% BSA로 3회 세척하였고, 30분 동안 4°C에서 제조항 hCD47/Fc-단백질(모디퀘스트(Modiquest); 서열번호 42)과 함께 인큐베이션시켰다. 이후에, 세포를 PBS/1% BSA로 3회 세척하고 나서, 4°C에서 30분 동안 마우스-항-인간 IgG1 힌지-FITC(서던 바이오테크) 검출 항체와 함께 인큐베이션시켰다. 이 표지 절차 후에, 세포를 2회 세척하였고, PBS/1% BSA 중에서 재현탁시키고 나서, FACSCanto II(BD 바이오사이언시즈) 상에서 유세포분석에 의해 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, FlowJo V10 소프트웨어(플로우조 엘엘씨)로 분석하고, 그래프패드 프리즘 6(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드)(도 8)을 이용하여 플롯팅하였다.
- [1259] 도 8에 도시한 바와 같이, 인간 IgG1의 Fc 도메인에 융합된 제조항 hCD47의 결합을 증가된 양의 인간화된 hSIRP α .50A 항체 변이체의 존재 하에 모니터링하였다. 모든 항체 변이체는 hSIRP α /hCD47 상호작용을 차단하였다.
- [1260] 실시예 11: hSIRP α .50A의 결합 도메인
- [1261] hSIRP α .50A의 결합 영역을 동정하기 위해, 몇몇 SIRP α 교환-돌연변이체를 인간 SIRP α V1 및 hSIRP β 1 아미노산 서열에 기반하여 설계하였다. SIRP α 의 폴드에 기반하여, 세포외 영역은 3가지의 별개의 도메인으로 다시 나눌 수 있다: Ig-유사(면역글로불린-유사) V-유형(IgV), Ig-유사 C1-유형(IgC1) 및 Ig-유사 C2-유형(IgC2) 도메인. IgV 도메인은 또한 (CD47에 결합하는) SIRP α 의 리간드-결합 N-말단 도메인으로서 알려져 있다. 인간 SIRP α V1/ β 1 돌연변이체를 전장 hSIRP α V1 서열(서열번호 33)에 기반하여 설계하였고, 각각의 개개 Ig-유사 도메인은 인간 SIRP β 1의 동등한 도메인(서열번호 37)을 치환하였다. 작제물, 즉, hSIRP α -V β C1 α C2 α (서열번호 55), hSIRP α -V α C1 β C2 α (서열번호 57) 및 hSIRP α -V α C1 α C2 β (서열번호 59)를 암호화하는 cDNA를 합성하였고(진아트(GeneArt)) pCI-neo 벡터에 서브클로닝하였다. CELISA를 이용하여 교환 돌연변이체에 대한 hSIRP α .50A의 결합을 시험하였다. 이를 위하여, 리포펙타민 2000을 이용하여, CHO-K1 세포를 hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP β 1, hSIRP α -V β C1 α C2 α , hSIRP α -V α C1 β C2 α 및 hSIRP α -V α C1 α C2 β 를 각각 암호화하는 pCI-neo 벡터로 일시적으로 형질감염시켰다. 합류까지 배지(5% 초생 송아지 혈청(바이오웨스트) 및 페니실린/스트렙토마이신(김코)과 함께 DMEM-F12(김코))에서 형질감염 세포를 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 배양시켰다. 후속적으로, 세포를 트립신처리하고 나서, 96-웰 편평 바닥 조직 배양물 플레이트에서 과중하고, 합류까지 배양물 배지에서 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 배양시켰다. 이어서, 배양물 배지를 제거하고 나서, 세포를 hSIRP α .50A 및 항-hSIRP α 클론 SE5A5 항체와 함께 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS-T로 세척하고 나서, 1시간 동안 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 염소-항-마우스 IgG-HRP 접합체(서던 바이오테크)와 함께 인큐베이션시켰다. 그 후에, 세포를 PBS-T로 3회 세척하고 나서, 항-hSIRP α 면역반응성을 TMB 안정화된 색원체(인비트로젠)로 시각화하였다. 0.5 M H₂SO₄로 반응을 중단시키고, 450 및 610nm에서 흡광도를 판독하였다.
- [1262] 본 발명의 항체는 hSIRP α -V β C1 α C2 α 돌연변이체에 대한 결합의 상실을 입증하였는데, 이는 hSIRP α .50A가 hSIRP α 의 IgV 도메인에 결합한다는 것을 나타낸다(도 9; 표 14). EC50 값은 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도를 나타낸다(두 독립 실험의 값으로부터 평균 및 SD를 계산하였다).

표 14

		항체	
		hSIRPα.50A	항 -hSIRPα (클론 SE5A5)
hSIRPαV1	EC50 (nM)	0,321	0,117
	SD	0,018	0,001
hSIRPαV2	EC50 (nM)	0,215	0,084
	SD	0,012	0,012
hSIRPβ1	EC50 (nM)	nd	0,180
	SD	nd	0,025
hSIRPα-VβC1αC2α	EC50 (nM)	nd	0,121
	SD	nd	0,003
hSIRPα-VαC1βC2α	EC50 (nM)	0,345	0,135
	SD	0,008	0,013
hSIRPα-VαC1αC2β	EC50 (nM)	0,408	0,127
	SD	0,039	0,028

[1263]

[1264]

hSIRP α .50A의 IgV 도메인과의 상호작용을 위한 아미노산을 찾아내기 위해, hSIRP α V1/V2와 hSIRP β 1 사이의 단일 아미노산 차이에 기반하여 hSIRP α V1의 몇몇 점 돌연변이를 생성하였다. 도 10a는 hSIRP α 및 hSIRP β 1 IgV 도메인의 정렬을 나타낸다. 퀵체인지(QuikChange) II 부위-지정 돌연변이유발 키트(스트라타젠(Stratagene)) 및 공여자 cDNA로서 전장 hSIRP α V1 서열(서열번호 33)을 이용하여 hSIRP β 1에서 변경된 hSIRP α IgV 도메인에서 아미노산을 돌연변이시켰다. CELISA를 이용하여 hSIRP α V1 점 돌연변이체에 대한 hSIRP α .50A의 결합을 시험하였다. 이를 위하여, 리포펙타민 2000을 이용하여 CHO-K1 세포를 hSIRP α V1 및 이의 돌연변이체의 전장 오픈 리딩 프레임을 암호화하는 cDNA로 일시적으로 형질감염시켰고, hSIRP β 1을 pCI-neo 벡터에 서브클로닝시켰다. 형질감염 세포를 96-웰 편평 바닥 조직 배양 플레이트에서 배양 배지(5% 초생 송아지(바이오웨스트) 및 페니실린/스트렙토마이신(길코)으로 보충한 DMEM-F12(길코)에 파종하고 나서, 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 후속적으로, 배양 배지를 제거하고 나서, 세포를 1시간 동안 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 정제된 hSIRP α 항체(10µg/ml 그리고 이의 희석물로 사용함)와 함께 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS-T로 세척하고 나서, 1시간 동안 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 염소-항-마우스 IgG-HRP(서던 바이오테크)와 함께 인큐베이션시켰다. 후속적으로, 세포를 PBS-T로 3회 세척하고 나서, hSIRP α V1, hSIRP α V1 돌연변이체 및 hSIRP β 1에 대한 면역반응성을 TMB 안정화된 색원체(인비트로젠)로 시각화하였다. 0.5 M H₂SO₄로 반응을 중단시키고, 450 및 610nm에서 흡광도를 판독하였다. 그래프패드 프리즘 6(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드)를 이용하여 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도인 EC50 값을 계산하였다(평균 및 SD를 두 독립적 실험의 값으로부터 계산하였다). 도 10b 및 다음의 표 15에 나타난 바와 같이, 위치 74에서 프롤린(P74)은 hSIRP α V1에 대한 hSIRP α .50A의 특이적 결합에 대해 중요한 아미노산을 구성한다. CHO-K1 세포 상에서 hSIRP α V1(P74A)(서열번호 61)의 발현(여기서, P74는 알라닌으로 전환됨)은 hSIRP α .50A 항체 결합의 상실을 초래한다. 이 프롤린은 hSIRP β 1의 IgV 도메인 서열에서 부재이다.

표 15

항체	hSIRPαV1 결합 EC50 (nM)		hSIRPβ1 결합 EC50 (nM)		hSIRPαV1(P74A) 결합 EC50 (nM)	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD
hSIRPα.50A	0,535	0,152	nd	nd	nd	nd
항 -hSIRPα (클론 SE5A5)	0,164	0,008	0,156	0,009	0,150	0,013

[1265]

[1266]

실시예 12: hSIRP α .40A 및 hSIRP α .50A 항체의 특성규명

[1267]

hSIRP α 에 대한 항체 hSIRP α .40A 및 hSIRP α .50A의 결합 특이성을 CELISA 형식에서 비교하였다. 요약하면, hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP β 1, hSIRP β L 및 hSIRP γ cDNA를 이용하여 CHO-K1 세포를 일시적으로 형질감염시

켰다. 후속적으로, CHO-K1.hSIRP α V1, CHO-K1.hSIRP α V2, CHO-K1.hSIRP β 1, CHO-K1.hSIRP β L 및 CHO-K1.hSIRP γ 세포를 이용하는 CELISA에 의해 hSIRP α 결합을 평가하였다. 염소-항-마우스 IgG-HRP(서던 바이오테크)를 이용하여 결합된 항체의 검출을 행하였다. 도 11 및 다음의 표 16에 나타난 바와 같이, hSIRP α .40A 및 hSIRP α .50A 항체는 hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP β L 및 hSIRP γ 에 결합하지만, 검출 가능한 hSIRP β 1 결합을 나타내지 않는다. EC50 값은 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도를 나타낸다(두 독립 실험의 값으로부터 평균 및 SD를 계산하였다).

표 16

항체	hSIRPαV1 결합 EC50 (nM)		hSIRPαV2 결합 EC50 (nM)		hSIRPβ1 결합 EC50 (nM)		hSIRPγ 결합 EC50 (nM)		hSIRPβL 결합 EC50 (nM)	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD
hSIRPα.40A	0.109	0.036	0.088	0.002	nd	nd	0.099	0.055	0.141	0.078
hSIRPα.50A	1.428	0.371	1.156	0.127	nd	nd	1.990	0.827	0.632	0.277

nd, 검출되지 않음

[1268]

추가로, 모든 공지된 hSIRP α 대립유전자에 대한 hSIRP α .40A의 특이성(문헌[Takenaka *et al.*(2007) Nat Immunol. 8:1313-1323]에 기재한 바와 같은 대립유전자 변이체)을 상기와 동일한 전략을 이용하여 CELISA에 의해 추가로 조사하였다. 이를 위하여, 전장 hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP α V3 (NA07056_V3) (서열번호 44), hSIRP α V4 (NA11832_V4) (서열번호 46), hSIRP α V5 (NA18502_V5) (서열번호 48), hSIRP α V6(NA18507_V6) (서열번호 50), hSIRP α V8 (NA18570_V8) (서열번호 52) 및 hSIRP α V9 (NA18943_V9) (서열번호 54)를 암호화하는 cDNA로 일시적으로 형질감염시킨 CHO-K1 세포를 이용하여 hSIRP α .40A 결합을 평가하였다. 도 12 및 다음의 표 17은 이들 hSIRP α 대립유전자 각각에 대한 항체 클론 hSIRP α .40A의 반응성을 입증한다. EC50 값은 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도를 나타낸다(두 독립 실험의 값으로부터 평균 및 SD를 계산하였다).

[1269]

표 17

항체	EC50 (nM)	항체	
		hSIRPα.40A	hSIRPα.50A
hSIRPαV1	EC50 (nM)	0.134	1.690
hSIRPαV2	EC50 (nM)	0.089	1.066
hSIRPαV3	EC50 (nM)	0.107	1.767
hSIRPαV4	EC50 (nM)	0.100	1.297
hSIRPαV5	EC50 (nM)	0.115	1.260
hSIRPαV6	EC50 (nM)	0.136	2.219
hSIRPαV8	EC50 (nM)	0.089	1.508
hSIRPαV9	EC50 (nM)	0.115	1.367

[1270]

실시예 13: hSIRP α .40A의 hCD47 차단 능력

[1271]

hSIRP α .40A 항체를 세포 표면 발현된 hSIRP α 에 대한 재조합 hCD47/Fc-단백질(알앤디 시스템즈, 카탈로그 번호 4670-CD-050; 서열번호 109) 결합을 차단하는 그의 능력에 대해 유세포분석에 의해 분석하였다. 이 목적을 위해, 분석에서 hSIRP α 의 공급원으로서 THP-1(ATCC TIB-202) 및 U-937(ATCC CRL-1593.2) 단핵구 세포주를 사용하였다. THP-1 및 U-937 세포를 96-웰 둥근 바닥 조직 배양 플레이트에 파종하였고, 4°C에서 PBS/1% BSA 중에서 FcR 차단 시약(Miltenyi Biotec) 및 hSIRP α .40A 항체(100µg/ml 및 이의 희석물)와 함께 45분 동안 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS/1% BSA로 3회 세척하였고, 30분 동안 4°C에서 DyLight 488-표지된 재조합 hCD47/Fc-단백질과 함께 인큐베이션시켰다. 이 표지 절차 후에, 세포를 2회 세척하였고, 0.1µg/ml DAPI(바이올레전드)를 함유하는 PBS/1% BSA 중에서 재현탁시키고 나서, FACSCanto II(BD 바이오사이언시즈) 상에서 유세포 분석에 의해 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, FlowJo V10 소프트웨어(플로우조 엘엘씨)로 분석하였다.

[1272]

도 13에 그리고 다음의 표 18에 도시한 바와 같이, 인간 IgG1의 Fc 도메인에 융합된 재조합 hCD47의 결합을 증

[1273]

가된 양의 hSIRP α .40A 항체의 존재 하에 모니터링하였다. 상기 기재한 유세포분석 방법을 이용하여, 항체 hSIRP α .40A는 hSIRP α /hCD47 상호작용을 차단하였다. hCD47의 차단에 대한 IC50 값을 이 데이터로부터 계산하였다. IC50 값은 저해의 절반이 관찰된 농도를 나타낸다.

표 18

항체	THP-1	U-937
	IC50 (nM)	IC50 (nM)
hSIRPα.40A	0.646	1.344
hSIRPα.50A	7.833	19.501

[1274]

[1275]

다음에, 1차 인간 CD14⁺ 단핵구 상에서 발현된 hSIRP α 에 대한 hSIRP α .40A의 결합을 연구하였다. 추가로, hSIRP α 와 재조합 hCD47/Fc-단백질 사이의 상호작용을 차단하는 hSIRP α .40A의 능력을 평가하였다. 이 목적을 위해, CD14⁺ 단핵구를 RosetteSep 인간 단핵구 농축 각테일(줄기세포)를 이용하여 Ficoll-정제된 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMCs)로부터 분리시켰다. 농축 후에 존재하는 단핵구의 백분율은 APC-Cy7-접합 마우스-항-인간 CD14 검출 항체(BD 바이오사이언시스)를 이용하여 CD14 염색에 기반하여 FACSVerse(BD 바이오사이언시스)에 의해 결정하였다. 후속적으로, CD14⁺ 농축 PBMC를 96-웰 둥근 바닥 조직 배양 플레이트에서 파종하고 나서, 4°C에서 PBS/1% BSA 중에 hSIRP α .40A 항체(20µg/ml 및 이의 희석물)를 함유하는 FcR 차단 시약(밀리텍 바이오텍 (Miltenyi Biotec))과 함께 40분 동안 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS/1% BSA로 3회 세척하였고, 4°C에서 40분 동안 PBS/1% BSA 중의 알렉사 플루오르 647-표지된 염소-항-마우스 IgG(인비트로젠) 검출 항체와 함께 인큐베이션시켰다. 이 표지 절차 후에, 세포를 2회 세척하였고, 0.1µg/ml DAPI(바이오레전드)를 함유하는 PBS/1% BSA 중에서 재현탁시키고 나서, FACSVerse(BD 바이오사이언시스) 상에서 유세포분석에 의해 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, FlowJo V10 소프트웨어(플로우조 엘엘씨)로 분석하였다.

[1276]

도 14A 및 도 14B는 hSIRP α .40A가 1차 인간 CD14⁺ 농축 단핵구에 결합한다는 것을 나타낸다. EC50 값은 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도를 나타낸다. hSIRP α .40A를 차단하는 능력을 평가하기 위해, CD14⁺ 농축 단핵구 세포를 96-웰 둥근 바닥 조직 배양 플레이트에 파종하였고, 4°C에서 PBS/1% BSA 중에서 FcR 차단 시약(Miltenyi Biotec) 및 hSIRP α .40A 항체(20µg/ml 및 이의 희석물)와 함께 45분 동안 인큐베이션시켰다. 그 후에, 세포를 PBS/1% BSA로 3회 세척하였고, 45분 동안 4°C에서 10µg/ml의 DyLight 488-표지된 재조합 hCD47/Fc-단백질과 함께 인큐베이션시켰다. 이 표지 절차 후에, 세포를 2회 세척하였고, 0.1µg/ml DAPI(바이오레전드)를 함유하는 PBS/1% BSA 중에서 재현탁시키고 나서, FACSVerse(BD 바이오사이언시스) 상에서 유세포분석에 의해 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, FlowJo V10 소프트웨어(플로우조 엘엘씨)로 분석하였다. 도 14 C 및 도 14D는 hSIRP α /hCD47 상호작용을 차단하는 항체 hSIRP α .40A의 능력을 입증한다. hCD47의 차단에 대한 IC50 값을 이 데이터로부터 계산하였다. IC50 값은 저해의 절반이 관찰된 농도를 나타낸다.

[1277]

실시예 14: 인간 과립구 식세포 작용 분석에서 hSIRP α .40A mAb의 기능성

[1278]

1차 면역 세포에서 hSIRP α .40A의 기능성을 확인하기 위해, 과립구(예를 들어, 호파기 세포)를 건강한 인간 공여자 EDTA 혈액으로부터 분리시켰다. 처음에, 각각의 공여자 EDTA 혈액을 풀링하고 나서, 300 g에서 6분 동안 20°C에서 원심분리시켰다. 다음에, 혈장을 흡입에 의해 제거하고 나서, 남아있는 혈액 세포를 부드럽게 재현탁시켰다. 적혈구(RBC) 용해 완충제(155mM NH4Cl; 10mM KHCO3)에서 세포를 회수하고 나서, 10분 동안 얼음 상에서 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 300g에서 7분 동안 원심분리시켰다. 용해된 RBC를 함유하는 상청액을 흡입에 의해 제거하고 나서, 남아있는 혈액 세포를 RBC 용해 완충제에서 부드럽게 재현탁시키고, 얼음 상에서 1분 동안 유지하였다. 분석 배지(10% 소태아 혈청(킵코) 및 페니실린/스트렙토마이신(킵코)으로 보충한 IMDM(킵코))를 첨가함으로써 RBC 용해를 중화시켰다. 혈액 세포를 300g에서 6분 동안 원심분리시키고, 남아있는 RBC를 가능한 많이 제거하기 위해 흡입에 의해 상청액을 제거하였다. 후속적으로, 적혈구-용해 혈액 세포를 10ng/ml IFN γ 를 함유하는 분석 배지에서 재현탁시키고, 세포를 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 조직 배양 플레이트를 분석 배지로 약하게 세척함으로써 인간 과립구를 함유하는 비접착 혈액 세포를 수집하였다(플라스틱 표면에 대한 접착 때문에 단핵구가 고갈됨). 세포 현탁액 중에 존재하는 과립구의 백분율은 높은 전방산란(forward scatter: FSC) 및 측방 산란(side scatter: SSC)에 기반하여 FACSCanto II(BD 바이오사이언시스)에

대한 유세포분석에 의해 결정하였다. 인간 과립구에 대한 hSIRP α .40A의 결합은 10% 자가 혈청(PBS/1% BSA/10% 혈청)을 함유하는 PBS/1% BSA 중에서 hSIRP α .40A 항체(25µg/ml 및 이의 희석물)와 함께 4℃에서 30분 동안 세포를 인큐베이션시킴으로써 평가하였다. 다음에, 세포를 PBS/1% BSA/10% 혈청으로 3회 세척하였고, FITC-표지 염소-항-마우스 Ig(BD 바이오사이언시즈) 검출 항체와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 이 표지 절차 후에, 세포를 2회 세척하였고, PBS/1% BSA/10% 혈청 중에서 재현탁시키고 나서, FACSCanto II(BD 바이오사이언시즈) 상에서 유세포분석에 의해 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, FlowJo V10 소프트웨어(플로우조 엘엘씨)로 분석하였다. 도 15A 및 다음의 표 19는 hSIRP α .40A가 1차 인간 과립구에 결합한다는 것을 나타낸다. EC50 값은 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도를 나타낸다.

표 19

항체	공여자 1
	EC50 (nM)
hSIRPα.40A	1.227
hSIRPα.50A	4.298

[1279]

[1280]

다음에, Ramos(ECACC 85030802) 표적 세포를 세포 증식 염료 eFluor450(이바이오사이언스)로 형광 표지하였다. 제조업자의 설명서에 따라 표지를 수행하였다. 표지된 표적 세포를 0.1µg/ml의 리투시맙(항-hCD20)의 존재 하에 1:1 비(96-웰 둥근 바닥 조직 배양 플레이트의 웰 당 각각의 표적 및 효과기의 7.5*10⁴개의 세포)에서 단리된 1차 인간 과립구와 함께 37℃, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 2 내지 3시간 동안 공동배양시켰다. 추가로, 세포를 10µg/ml hSIRP α .40A의 존재 하에 0.1µg/ml의 리투시맙과 함께 공동 배양시켰다. FACSCanto II(BD 바이오사이언시즈) 상에서 유세포분석을 이용하여 eFluor450에 대해 양성인 과립구의 백분율을 결정함으로써 식세포작용을 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, FlowJo V10 소프트웨어(플로우조 엘엘씨)로 분석하였다.

[1281]

마우스 IgG1 아이소타입 대조군에 비해, hSIRP α .40A는 리투시맙에 의해 유도되는 종양 세포 식세포 작용을 강하게 향상시킨다(도 15B).

[1282]

실시예 15: 인간 대식세포 식세포 작용 분석에서 hSIRP α .40A mAb의 기능성

[1283]

hSIRP α .40A에 의한 CD47의 차단은 인간 대식세포의 인간 림프종 세포 종양 세포의 식세포 작용을 향상시킨다. RosetteSep 인간 단핵구 농축 각테일(스텝셀)을 이용하여 Ficoll-정제된 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터 CD14+ 단핵구를 처음 농축시킴으로써 인간 대식세포를 생성하였다. 단핵구를 셀캐리어(CellCarrier) 96-웰 편평 바닥 마이크로플레이트(피킨 엘머)에 파종하고 나서, 대식세포로의 분화를 촉진시키기 위해 37℃, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 7일 동안 50ng/ml 인간 단핵구 콜로니 자극 인자(M-CSF)를 함유하는 대식세포 배지(8.5% 소태아 혈청(킵코) 및 페니실린/스트렙토마이신(킵코)으로 보충한 IMDM(킵코))에서 배양시켰다. 이들 단핵구-유래 대식세포(MDM)는 다른 세포가 세척되게 하는 접착제가 된다. 인간 Raji 림프종 세포를 계수하고 나서, 제조업자의 설명서에 따라 세포 증식 염료 eFluor450(이바이오사이언스)으로 표지하였다. 표지 후에, 림프종 세포를 100µg/ml 항-hSIRP α 항체 및 이의 희석물, 각각의 아이소타입 대조군 항체 및 1µg/ml의 리투시맙(항-hCD20)을 함유하는 분석 배지(10% 소태아 혈청(킵코) 및 페니실린/스트렙토마이신(킵코)으로 보충한 RPMI(킵코))와 혼합하였다. 이어서, 림프종 세포를 식세포당 2.5:1 종양 세포의 비로 MDM을 함유하는 개개 웰에 첨가하였고, 혼합하고 나서, 37℃, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 2시간 동안 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후에, 웰을 PBS로 세척하여 비식세포 종양 세포의 대부분을 제거하고, 세포를 2% 폼알데하이드로 10분 동안 실온에서 고정시켰다. 이어서, 웰을 세척하고 나서, 암실 내 4℃에서 밤새 PBS/3% BSA 중에서 유지시켰다. 웰에 존재하는 림프종 세포를 1시간 동안 RT에서 바이오틴-접합된 항-인간 CD19 클론 HIB19(이바이오사이언스)로 염색하고, 후속적으로 알렉사 플루오르(Alexa Fluor) 488-접합 스트렙타비딘(씨모 피셔 사이언티픽)으로 1시간 동안 RT에서 대비염색하였다. 다음에, 핵을 DRAQ5(씨모 피셔 사이언티픽)로 10분 동안 염색하고 나서, 혼합물을 제거하고, PBS를 각각의 웰에 첨가하였다. 세포를 오펜레타 자동 형광 현미경(피킨 엘머)로 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, 콜럼버스 V2.6 소프트웨어로 분석하였다.

[1284]

도 16에 나타낸 바와 같이, hSIRP α .40A는 리투시맙-매개 식세포 작용 활성을 향상시킨다. 다음과 같이 식세포

작용 지수를 이용하여 인간 림프종 세포의 식세포 작용을 정량화하였다: (대식세포 내부의 중앙 세포 수/대식세포의 수) * 100; 샘플당 적어도 200개의 대식세포를 계수함.

- [1285] 실시예 16: 인간화된 항체 설계 및 CDR 접합
- [1286] CDR-접합 기술을 이용하여 마우스 hSIRP α .40A 항체를 인간화하였다(예를 들어, 미국 특허 제5,225,539호 및 문헌[Williams, D.G. et al., 2010, Antibody Engineering, volume 1, Chapter 21] 참조). 처음에, IgBLAST를 이용하여 인간 생식계열 서열을 동정하였다(Ye J. et al., Nucleic Acids Res. 41:W34-40(2013)). hSIRP α .40A VH 인간 생식계열 서열에 대해, V-유전자 IGHV1-46*01을 동정하였고(62.2% 동일성) 그리고 VL 인간 생식계열 서열에 대해 IGKV1-39*01을 동정하였다(68.4% 동일성). 이들 두 생식계열 서열을 마우스 CDR에 접합시키기 위한 주형으로서 사용하여, 다음의 두 cDNA 작제물을 초래하였다: 서열번호 87(VH) 및 서열번호 99(VL).
- [1287] 다음에, 85,848개의 개개 서열을 동정하는 IMGT 데이터베이스에서 이용 가능한 모든 인간 서열을 함유하는 데이터베이스를 구성하였다(Lefranc, M.-P. et al., Nucleic Acid Res. 27:209-212(1999)). hSIRP α .40A VH 및 VL 서열의 프레임워크에 대해 가장 높은 동일성을 입증한 주형 서열을 동정하기 위해 TBLASTN(2.2.31+)을 이용하여 이들 서열을 질의하였다. 80% 이상의 유사성 스코어를 입증하고, 유사한 CDR 길이(바람직하게는 각각 hSIRP α .40A VH CDR1, CDR2, CDR3 및 VL CDR1, CDR2 및 CDR3의 길이와 동일)를 나타낸 4개의 VH 및 4개의 VL 서열을 동정하였다.
- [1288] 중쇄에 대해, 젠뱅크(Benson, D.A. et al., Nucleic Acids Res. 41(D1):D36-42 (2013)) 수탁 번호 L39130, DJ031925, DJ326840 및 EF177968에 의해 암호화된 프레임워크를 hSIRP α .40A VH CDR의 접합을 위한 주형으로서 선택하여, 다음의 cDNA 작제물: 각각 서열번호 77, 79, 81 및 83을 야기하였다. 경쇄에 대해, 젠뱅크 수탁 번호 AY731031, DQ840993, AY942002 및 DQ535171에 의해 암호화된 프레임워크를 hSIRP α .40A VL CDR의 끝은 접합을 위한 주형으로서 선택하여, 다음의 cDNA 작제물: 서열번호 89, 91, 93 및 95를 야기하였다. 추가적으로, 공공의 도메인에서 이용 가능한 모든 인간화된 항체 서열을 함유하는 데이터베이스를 구성하여, 300개의 서열을 확인하였다. hSIRP α .40A VH 및 VL 서열의 프레임워크에 대해 가장 높은 동일성을 입증한 주형 서열을 동정하기 위해 BLASTP(2.2.31+)를 이용하여 이들 서열을 질의하였다. 중쇄에 대해, 쟂투주맴의 프레임워크를 hSIRP α .40A VH CDR의 접합을 위한 주형으로서 선택하여, 다음의 cDNA 작제물: 서열번호 85를 야기하였다. 경쇄에 대해, 알라시주맴의 프레임워크를 hSIRP α .40A VL CDR의 접합을 위한 주형으로서 선택하여, 다음의 cDNA 작제물: 서열번호 97을 야기하였다.
- [1289] 프레임워크 및 CDR 정의는 문헌[Kabat et al. ("Sequences of Proteins of Immunological Interest", Kabat, E., et al., US Department of Health and Human Services, (1983))]에 의해 기재된 것이었다.
- [1290] Fv의 구조에 대한 인간화된 프레임워크 잔기의 효과를 연구하기 위해, 디스커버리 스튜디오 4.5 내에서 '항체 모델링 캐스케이드'(디폴트 매개변수)를 이용하여 마우스 hSIRP α .40A Fv의 상동성 모델을 만들었다. 경쇄에 대해 PDB ID 3UMT, 중쇄에 대해 PDB ID 1EHL 및 Fv에 대해 PDB ID 3BGF에 기반하여 상동성 모델을 구성하였다. 임의의 CDR에 가깝고 버니어(Vernier) 잔기로 지칭되는 루프 입체배좌에 영향을 미칠 수 있는 잔기를 연구하기 위하여 CDR을 인실리코로 접합시켰다. 루프 입체배좌에 영향을 미치고, CDR 표면에 대해 5Å 미만 내인 잔기를 동정하고 나서, 이 위치에서 마우스 아미노산 잔기로 치환하였다. 디스커버리 스튜디오(Discovery Studio) 4.5를 이용하여 얻은 주형을 번역 후 변형(post translational modification: PTM) 모티프의 존재에 대해 확인하였고, PTM을 방지하기 위해 가능한 경우(즉, 비-CDR, 비-버니어 잔기) 바꾸었다. VH CDR2는 세린 돌연변이에 대해 아스파라긴에 의해 제거된 글리코실화 부위를 함유하였다.
- [1291] CDR을 각각의 동정된 주형 상에 접합시키고, pcDNA3.1(+) 벡터(써모 피셔 사이언티픽)에서 클로닝된 인간 IgG2 (서열번호 68), 카파 (서열번호 64) 항체로서 그리고 프리스타일 293-F 인간 배아 신장 세포(HEK293T/17, ATCC CRL-11268)에서 일시적 형질감염을 위해 발현시켰다.
- [1292] 실시예 17: 키메라 및 인간화된 작제물의 합성, 발현 및 정제
- [1293] 중쇄 및 경쇄 인간화된 작제물을 암호화하는 플라스미드를 1:1 비(총 30μg)로 혼합하였고, 제조업자의 설명서에 따라 293펙틴 형질감염 시약(인비트로젠)을 이용하여 프리스타일(FreeStyle) 293-F 세포에 형질감염에 의해 일시적으로 발현시켰다. 7일 후에 상청액(30mℓ)을 채취하고 나서, 0.22μm 필터로 여과시키고, 제조업자의 설명서(GE 헬스케어)에 따라 맘셀렉트 슈어 단백질 A(MabSelect Sure Protein A 수지를 이용하여 항체를 정제하였다. 완충제를 제바 탈염 칼럼(Zeba desalting columns)(써모 피셔 사이언티픽)을 이용하여 10mM 히스티딘, 100mM NaCl pH 5.5 완충제로 교환하였다. 정제된 항체의 농도를 OD280(나노드랍(Nanodrop) ND-1000)에 기반하여 결정

하였다. 제조업자의 설명서(론자(Lonza))에 따라 LAL-검사에 의해 내독소를 결정하였다.

[1294] 실시예 18: 인간화된 SIRP α 항체의 결합

[1295] CHO-K1.hSIRP α V1 안정 세포주를 이용하여 유세포분석에 의해 hSIRP α 에 대한 모 항체 및 인간화된 항체의 결합을 평가하였다. CHO-K1.hSIRP α V1 세포를 96-웰 둥근 바닥 조직 배양 플레이트에서 파종시켰고, 4℃에서 PBS/1% BSA 중에서 인간화된 hSIRP α.40A 항체 변이체(20µg/ml 및 이의 희석물)와 함께 40분 동안 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS/1% BSA로 3회 세척하였고, PBS/1% BSA에서 알렉사 플루오르 647-표지 염소-항-마우스 IgG (인비트로젠), 또는 알렉사 플루오르 647-표지된 당나귀-항-인간 IgG(잭슨 이뮤노 리서치) 검출 항체와 함께 4℃에서 40분 동안 인큐베이션시켰다. 이 표지 절차 후에, 세포를 2회 세척하였고, 0.1µg/ml DAPI(바이올레진드)를 함유하는 PBS/1% BSA 중에서 재현탁시키고 나서, FACSVerse(BD 바이오사이언시즈) 상에서 유세포분석에 의해 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, FlowJo V10 소프트웨어(플로우조 엘엘씨)로 분석하였다. 그래프패드 프리즘 6(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드)를 이용하여 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도인 EC50 값을 계산하였다(도 17 및 표 20).

표 20

항체	hSIRPαV1
	EC50 (nM)
hSIRPα.40A	0.022
hSIRPα.40H1L1	nd
hSIRPα.40H1L2	nd
hSIRPα.40H1L3	nd
hSIRPα.40H1L4	nd
hSIRPα.40H1L5	nd
hSIRPα.40H1L6	nd
hSIRPα.40H2L1	0.264
hSIRPα.40H2L2	0.298
hSIRPα.40H2L3	0.300
hSIRPα.40H2L4	0.315
hSIRPα.40H2L5	0.284
hSIRPα.40H2L6	0.251
hSIRPα.40H3L1	1.644
hSIRPα.40H3L2	1.404
hSIRPα.40H3L3	1.501
hSIRPα.40H3L4	0.693
hSIRPα.40H3L5	2.302
hSIRPα.40H3L6	0.833
hSIRPα.40H4L1	3.308
hSIRPα.40H4L2	3.360
hSIRPα.40H4L3	3.072
hSIRPα.40H4L4	3.471
hSIRPα.40H4L5	4.828
hSIRPα.40H4L6	3.028
hSIRPα.40H5L1	2.011
hSIRPα.40H5L2	1.919
hSIRPα.40H5L3	2.268
hSIRPα.40H5L4	0.869
hSIRPα.40H5L5	2.954
hSIRPα.40H5L6	2.197
hSIRPα.40H6L1	2.349
hSIRPα.40H6L2	3.002
hSIRPα.40H6L3	3.014
hSIRPα.40H6L4	1.279
hSIRPα.40H6L5	3.785
hSIRPα.40H6L6	2.677

nd, 검출되지 않음

[1296]

- [1297] 실시예 19: 인간화된 hSIRP α .40A 항체에 의한 hSIRP α 에 대한 hCD47 결합의 차단
- [1298] 인간화된 hSIRP α .40A 항체의 전체 패널에 대한 유세포분석에 의해 hCD47 차단을 평가하였다. 이를 위하여, U-937(ATCC CRL-1593.2) 단핵구 세포주를 분석에서 hSIRP α 의 공급원으로서 사용하였다. U-937 세포를 96-웰 둥근 바닥 조직 배양 플레이트에 파종하였고, 4°C에서 PBS/1% BSA 중에서 FcR 차단 시약(Miltenyi Biotec) 및 모 또는 인간화된 hSIRP α .40A 항체 변이체(20 μ g/ml 및 이의 희석물)와 함께 45분 동안 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS/1% BSA로 3회 세척하였고, 30분 동안 4°C에서 10 μ g/ml의 DyLight 488-표지된 재조합 hCD47/Fc-단백질과 함께 인큐베이션시켰다. 이 표지 절차 후에, 세포를 2회 세척하였고, 0.1 μ g/ml DAPI(바이오레전드)를 함유하는 PBS/1% BSA 중에서 재현탁시키고 나서, FACSVerse(BD 바이오사이언시즈) 상에서 유세포분석에 의해 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, FlowJo V10 소프트웨어(플로우조 엘엘씨)로 분석하고, 그래프패드 프리즘 6(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드)을 이용하여 플롯팅하였다.
- [1299] 도 18에 그리고 다음의 표 21에 도시한 바와 같이, 인간 IgG1의 Fc 도메인에 융합된 재조합 hCD47의 결합을 증가된 양의 인간화된 hSIRP α .40A 항체 변이체의 존재 하에 모니터링하였다. 상기 기재한 유세포분석 방법을 이용하여, 인간화된 hSIRP α .40A는 hSIRP α /hCD47 상호작용을 차단하였다. hCD47의 차단에 대한 IC50 값을 이 데이터로부터 계산하였다. IC50 값은 저해의 절반이 관찰된 농도를 나타낸다.

표 21

항체	U-937
	IC50 (nM)
hSIRP α .40A	1.122
hSIRP α .40H1L1	nd
hSIRP α .40H1L2	nd
hSIRP α .40H1L3	nd
hSIRP α .40H1L4	nd
hSIRP α .40H1L5	nd
hSIRP α .40H1L6	nd
hSIRP α .40H2L1	0.638
hSIRP α .40H2L2	0.773
hSIRP α .40H2L3	0.685
hSIRP α .40H2L4	0.718
hSIRP α .40H2L5	0.745
hSIRP α .40H2L6	0.901
hSIRP α .40H3L1	0.980*
hSIRP α .40H3L2	nd
hSIRP α .40H3L3	2.625*
hSIRP α .40H3L4	1.784*
hSIRP α .40H3L5	2.435*
hSIRP α .40H3L6	97.762*
hSIRP α .40H4L1	10.002*
hSIRP α .40H4L2	7.579*
hSIRP α .40H4L3	75.422*
hSIRP α .40H4L4	3.153*
hSIRP α .40H4L5	5.171*
hSIRP α .40H4L6	3.512*
hSIRP α .40H5L1	34.977*
hSIRP α .40H5L2	nd
hSIRP α .40H5L3	nd
hSIRP α .40H5L4	10.772*
hSIRP α .40H5L5	nd
hSIRP α .40H5L6	0.247*
hSIRP α .40H6L1	2.391*
hSIRP α .40H6L2	20.427*
hSIRP α .40H6L3	9.208*
hSIRP α .40H6L4	3.797*
hSIRP α .40H6L5	20.421*
hSIRP α .40H6L6	9.750*

*로 표시한 값을 추론함; nd, 검출되지 않음

[1300]

[1301]

실시예 20: hSIRP α .40A의 결합 도메인

[1302]

hSIRP α .40A의 결합 영역을 동정하기 위해, 몇몇 SIRP β 1 교환-돌연변이체를 인간 SIRP β 1 및 SIRP γ 아미노산 서열에 기반하여 설계하였다. SIRP α / β 1/ γ 의 폴드에 기반하여, 세포의 영역은 3가지의 별개의 도메인으로 다시 나눌 수 있다: Ig-유사(면역글로불린-유사) V-유형(IgV), Ig-유사 C1-유형(IgC1) 및 Ig-유사 C2-유형(IgC2) 도메인. IgV 도메인은 또한 (CD47에 결합하는) SIRP α 및 SIRP γ 의 리간드-결합 N-말단 도메인으로서 알려져 있다. 인간 SIRP β 1/ γ 돌연변이체를 전장 hSIRP β 1 서열(서열번호 38)에 기반하여 설계하였고, 각각의 개개 Ig-유사 도메인은 인간 SIRP γ 의 동등한 도메인(서열번호 40)을 치환하였다. 작제물, 즉, hSIRP-V γ C1 β C2 β (서열번호 110), hSIRP-V β C1 γ C2 β (서열번호 112) 및 hSIRP-V β C1 β C2 γ (서열번호 114)를 암호화하는 cDNA를 합성하였고(진아트(GeneArt)) pCI-neo 벡터에 서브클로닝하였다. CELISA를 이용하여 교환 돌연변이체에 대한 hSIRP α .40A의 결합을 시험하였다. 이를 위하여, 리포펙타민 2000을 이용하여, CHO-K1 세포를 hSIRP α V1, hSIRP α V2, hSIRP β 1, hSIRP-V γ C1 β C2 β , hSIRP-V β C1 γ C2 β 및 hSIRP-V β C1 β C2 γ 를 각각 암호화하는 pCI-neo 벡터로 일시적으로 형질감염시켰다. 합류까지 배지(5% 초생 송아지 혈청(바이오웨스트) 및

페니실린/스트렙토마이신(길코)과 함께 DMEM-F12(길코)에서 형질감염 세포를 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 배양시켰다. 후속적으로, 세포를 트립신처리하고 나서, 96-웰 편평 바닥 조직 배양물 플레이트에서 과중하고, 합류까지 배양물 배지에서 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 배양시켰다. 이어서, 배양물 배지를 제거하고 나서, 세포를 hSIRP α .40A, hSIRP α .50A 및 항-hSIRP α 클론 SE5A5 항체와 함께 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS-T로 세척하고 나서, 1시간 동안 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 염소-항-마우스 IgG-HRP 접합체(서던 바이오테크)와 함께 인큐베이션시켰다. 그 후에, 세포를 PBS-T로 3회 세척하고 나서, 항-hSIRP α 면역반응성을 TMB 안정화된 색원체(인비트로젠)로 시각화하였다. 0.5 M H₂SO₄로 반응을 중단시키고, 450 및 610nm에서 흡광도를 판독하였다.

[1303] 본 발명의 항체는 hSIRP-V_γC1βC2β 돌연변이체에 대한 결합의 상실을 입증하였는데, 이는 hSIRP α .40A가 hSIRP α 및 hSIRP γ의 IgV 도메인에 결합한다는 것을 나타낸다(도 19 및 표 22). EC50 값은 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도를 나타낸다(두 독립 실험의 값으로부터 평균 및 SD를 계산하였다).

표 22

		항체		
		hSIRPα.40A	hSIRPα.50A	항-hSIRPα (클론 SE5A5)
hSIRPαV1	EC50 (nM)	0.133	0.968	0.350
	SD	0.065	0.432	0.136
hSIRPαV2	EC50 (nM)	0.101	0.821	0.224
	SD	0.051	0.183	0.076
hSIRPβ1	EC50 (nM)	nd	nd	0.249
	SD	nd	nd	0.091
hSIRP-V _γ C1βC2β	EC50 (nM)	0.123	2.524	0.287
	SD	0.040	0.609	0.026
hSIRP-VβC1γC2β	EC50 (nM)	nd	nd	0.309
	SD	nd	nd	0.140
hSIRP-VβC1βC2γ	EC50 (nM)	nd	nd	0.231
	SD	nd	nd	0.079

[1304] nd, 검출되지 않음

[1305] hSIRP α .40A의 IgV 도메인과의 상호작용을 위한 아미노산을 찾아내기 위해, hSIRP α V1/V2와 hSIRP β 1 사이의 단일 아미노산 차이에 기반하여 hSIRP α V1의 몇몇 점 돌연변이를 생성하였다. 다음의 서열 정렬은 hSIRP α 및 hSIRP β 1 IgV 도메인의 정렬을 나타낸다.

[1306] IgV 도메인의 서열 정렬:

P74

```

hSIRPαV1  EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCATSLIPVGP IQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRV
hSIRPαV2  EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTS LIPVGP IQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRV
hSIRPβ1   EEELQVIQPEKSVSVAAGESATLRCAMTSLIPVGPIMWFRGAGAGRELIYNQKEGHFPRV
*:*****:* ** *:*: ***** *

hSIRPαV1  TTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTY YCVKFRKGS PDDVEFKSG
hSIRPαV2  TTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTY YCVKFRKGS PDDVEFKSG
hSIRPβ1   TTVELTKRNNMDFSISISNITPADAGTY YCVKFRKGS PDDVEFKSG
****: **:*:**** * .***** .****
    
```

[1307] [1308] 퀵체인지(QuikChange) II 부위-지정 돌연변이유발 키트(스트라타젠(Stratagene)) 및 공여자 cDNA로서 전장 hSIRP α V1 서열(서열번호 33)을 이용하여 hSIRP β 1에서 변경된 hSIRP α IgV 도메인에서 아미노산을 돌연변이시켰다. CELISA를 이용하여 hSIRP α V1 점 돌연변이체에 대한 hSIRP α .40A의 결합을 시험하였다. 이를 위하여, 리포펙타민 2000을 이용하여 CHO-K1 세포를 hSIRP α V1 및 이의 돌연변이체의 전장 오픈 리딩 프레임을 암호화하는 cDNA로 일시적으로 형질감염시켰고, hSIRP β 1을 pCI-neo 벡터에 서브클로닝시켰다. 형질감염 세포를 96-웰 편평 바닥 조직 배양 플레이트에서 배양 배지(5% 초생 송아지(바이오웨스트) 및 페니실린/스트렙토마이신(길코)으로

보충한 DMEM-F12(김코))에 파종하고 나서, 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 후속적으로, 배양 배지를 제거하고 나서, 세포를 1시간 동안 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 정제된 hSIRP α 항체(10 μg/ml 그리고 이의 희석물로 사용함)와 함께 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS-T로 세척하고 나서, 1시간 동안 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 염소-항-마우스 IgG-HRP(서던 바이오테크)와 함께 인큐베이션시켰다. 후속적으로, 세포를 PBS-T로 3회 세척하고 나서, hSIRP α V1, hSIRP α V1 돌연변이체 및 hSIRP β 1에 대한 면역반응성을 TMB 안정화된 색원체(인비트로젠)로 시각화하였다. 0.5 M H₂SO₄로 반응을 중단시키고, 450 및 610nm에서 흡광도를 관독하였다. 그래프패드 프리즘 6(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드)를 이용하여 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도인 EC50 값을 계산하였다(평균 및 SD를 두 독립적 실험의 값으로부터 계산하였다).

[1309] 도 20 및 다음의 표 23에 나타낸 바와 같이, 위치 74에서 프롤린(P74)은 hSIRP α V1에 대한 hSIRP α .40A의 특이적 결합에 대해 중요한 아미노산을 구성한다. CHO-K1 세포 상에서 hSIRP α V1(P74A)(서열번호 61)의 발현(여기서, P74는 알라닌으로 전환됨)은 hSIRP α .40A 항체 결합의 상실을 초래한다. 이 프롤린은 hSIRP β 1의 IgV 도메인 서열에서 존재하지 않으며, IgV 도메인의 정확한 입체배좌에서 어떤 역할을 할 수 있었다.

표 23

항체	hSIRPαV1 결합 EC50 (nM)		hSIRPβ1 결합 EC50 (nM)		hSIRPαV1(P74A) 결합 EC50 (nM)	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD
hSIRPα.40A	0.065	0.006	nd	nd	nd	nd
hSIRPα.50A	0.534	0.152	nd	nd	nd	nd
항-hSIRPα (클론 SE5A5)	0.163	0.008	0.156	0.009	0.149	0.013

nd, 검출되지 않음

[1310]

[1311] 실시예 21: 인간 대식세포 식세포 작용 분석에서 키메라 hSIRP α .40A mAb 변이체의 기능성

[1312] 상이한 Fc 불변 도메인 상에 접합된 hSIRP α .40A 가변 도메인의 기능성을 인간 대식세포를 이용하는 시험관내 식세포 작용에 의해 평가하였다. 인간 대식세포 식세포 작용 분석에 대한 실험 조건은 상기 실시예 15에서 설명한 것과 유사하였다. 표지된 Raji 림프종 세포를 10μg/ml 또는 1μg/ml 키메라 hSIRP α .40A 항체 변이체 및 1μg/ml의 리투시맵 중 하나를 함유하는 분석 배지와 혼합하였고, 식세포 당 2.5:1 종양 세포의 비로 MDM에 첨가하였다. 세포를 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 2시간 동안 인큐베이션시켰다.

[1313] 오페레타 자동화 형광 현미경(퍼킨 엘머)으로 분석을 수행하고 나서, 데이터를 처리하고 콜럼버스 V2.6 소프트웨어로 분석하였다. 다음과 같이 식세포 작용 지수를 이용하여 인간 림프종 세포의 식세포 작용을 정량화하였다: (대식세포 내부의 종양 세포 수/대식세포의 수) * 100; 샘플당 적어도 200개의 대식세포를 계수함.

[1314] 도 21에 나타낸 바와 같이, 야생형(WT) 키메라 hSIRP α .40A.hIgG4 항체는 리투시맵-매개 식세포 작용을 향상시키지 않은 반면, N297Q (서열번호 126), L234A.L235A (LALA) (서열번호 123) 또는 L234A.L235A.P329G(LALAPG) (서열번호 125) 돌연변이를 함유하는 비활성 키메라 hSIRP α .40A.hIgG1(서열번호 119) 항체 변이체는 농도-의존적 방식으로 리투시맵-매개 식세포 작용 활성을 향상시킨다. 마찬가지로, V234A.G237A.P238S.H268A.V309L.A330S.P331S(시그마)(서열번호 122) 돌연변이를 함유하는 hSIRP α .40A.hIgG2 및 비활성 키메라 hSIRP α .40A.hIgG2 항체 변이체는 농도-의존적 방식으로 리투시맵-매개 식세포 작용 활성을 향상시킨다.

[1315] 실시예 22: 인간 대식세포 식세포 작용 분석에서 인간화된 hSIRP α .40A mAb 변이체의 기능성

[1316] 인간화된 hSIRP α .40A 항체 변이체의 선택된 세트의 기능성을 인간 대식세포를 이용하는 시험관내 식세포 작용에 의해 평가하였다. 인간 대식세포 식세포 작용 분석에 대한 실험 조건은 실시예 6에서 설명한 것과 유사하였다.

[1317] 도 22에 나타낸 바와 같이, 인간화된 hSIRP α .40A 항체 변이체는 hIgG2 Fc 상에 접합된 항체 KWAR23과 유사한 농도-의존적 방식으로 리투시맵-매개 식세포 작용 활성을 향상시킨다.

- [1318] 실시예 23: 인간 대식세포 식세포 작용 분석에서 키메라 hSIRP α .50A mAb 변이체의 기능성
- [1319] 상이한 Fc 불변 도메인 상에 접합된 hSIRP α .50A 가변 도메인의 기능성을 인간 대식세포를 이용하는 시험관내 식세포 작용에 의해 평가하였다. 도 23a에 나타낸 바와 같이, 키메라 hSIRP α .50A.hIgG4 항체는 리톡시맵-매개 식세포 작용을 미미하게 향상시키는 반면, 키메라 hSIRP α .50A.hIgG2 항체는 무린 hSIRP α .50A.mIgG1(서열번호 120) 항체와 유사한 리톡시맵-매개 식세포 작용 활성을 향상시킨다. 도 23b는 키메라 hSIRP α .50A.hIgG2 항체가 인간 IgG2 아이소타입 대조군에 비해 농도-의존적 방식으로 리톡시맵에 의해 유도된 종양 세포 식세포 작용을 강력하게 향상시킨다는 것을 입증한다. 유사하게, hSIRP α .50A.hIgG2는 다라투무맵-매개 식세포 작용(항-hCD38, 0.05μg/ml로 사용)을 향상시켰다(도 23c).
- [1320] 추가로, hSIRP α .50A.hIgG2는 또한 인간 파립구에서 리톡시맵-매개 식세포 작용을 향상시켰다. 도 23d에 나타낸 바와 같이, 키메라 hSIRP α .50A.hIgG2 항체는 무린 hSIRP α .50A.mIgG1 항체와 유사한 정도로 리톡시맵에 의해 유도된 식세포 작용 활성을 향상시킨다. 마찬가지로, 도 24a에 나타낸 바와 같이, 키메라 hSIRP α .50A.hIgG1.N297Q, hSIRP α .50A.hIgG4.N297Q(서열번호 127) 또는 hSIRP α .50A.hIgG2 항체는 무린 hSIRP α .50A.mIgG1 항체(1μg/ml로 사용한 리톡시맵)와 유사한 정도로 인간 MDM에 의해 리톡시맵-매개 식세포 작용 활성을 향상시킨다. 식세포 작용을 다라투무맵(0.05μg/ml)에 의해 유도할 때, 도 24b에서 유사한 관찰이 이루어졌다. 도 25에 나타낸 바와 같이, 키메라 hSIRP α .50A.hIgG1.N297Q 및 hSIRP α .50A hIgG1.L234A.L235A.P329G 항체는 또한 hSIRP α .50A.hIgG2 항체(1μg/ml로 사용한 리톡시맵)와 유사한 정도로 인간 MDM에 의해 리톡시맵-매개 식세포 작용 활성을 향상시킨다. 야생형 hIgG1 또는 hIgG4 Fc 영역을 함유하는 hSIRP α .50A mAb의 키메라 변이체는 종양 세포 식세포 작용을 향상시키지 않았다.
- [1321] 실시예 24: KWAR23, 클론 18D5, hSIRP α .50A 및 hSIRP α .40A 항체의 비교
- [1322] hSIRP α V1, hSIRP α V1(P74A), hSIRP α V2 및 hSIRP β 1에 대한 결합을 위해 단클론성 항-hSIRP α 항체 KWAR23, WO2017/178653으로부터의 클론 18D5(서열번호 128; 서열번호 129), hSIRP α .50A 및 hSIRP α .40A의 특이성의 직접적 비교는 CELISA에 의해 평가하였다. pCI-neo 벡터(위스콘신주 메디슨에 소재한 프로메가)로 서브클로닝된 hSIRP α V1, hSIRP α V1(P74A), hSIRP α V2 및 hSIRP β 1의 전장 오픈 리딩 프레임에 암호화하는 cDNA를 발현시키는 CHO-K1 세포(ATCC CCL-61)를 이용하여 반응성을 확인하였다. CHO-K1.hSIRP α V1, CHO-K1.hSIRP α V1(P74A), CHO-K1.hSIRP α V2 및 CHO-K1.hSIRP β 1 세포를 96-웰 편평 바닥 조직 배양 플레이트에서 배양 배지(5% 초생 송아지(바이오웨스트) 및 페니실린/스트렙토마이신(길코)으로 보충한 DMEM-F12(길코))에 파종하고 나서, 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 후속적으로, 배양 배지를 제거하고 나서, 세포를 1시간 동안 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 정제된 hSIRP α 항체(10μg/ml 그리고 이의 희석물로 사용함)와 함께 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS-T로 세척하고 나서, 1시간 동안 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 염소-항-마우스 IgG-HRP(서던 바이오테크)와 함께 인큐베이션시켰다. 후속적으로, 세포를 PBS-T로 3회 세척하고 나서, hSIRP α V1, hSIRP α V1(P74A), hSIRP α V2 및 hSIRP β 1에 대한 면역반응성을 TMB 안정화된 색원체(인비트로젠)로 시각화하였다. 0.5 M H₂SO₄로 반응을 중단시키고, 450 및 610nm에서 흡광도를 판독하였다. 그래프패드 프리즘 6(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드)를 이용하여 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도인 EC50 값을 계산하였다.
- [1323] hSIRP γ 에 대한 결합을 Jurkat E6.1 T 세포 백혈병 세포주(ECACC 88042803)를 이용하여 유세포 분석에 의해 평가하였다. Jurkat 세포를 96-웰 둥근 바닥 조직 배양 플레이트에 파종시키고 나서, 4°C에서 PBS/1% BSA 중의 항-hSIRP α 항체(20μg/ml 및 이의 희석물)과 함께 40분 동안 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS/1% BSA로 3회 세척하였고, 4°C에서 40분 동안 PBS/1% BSA 중의 알렉사 플루오르 647-표지된 염소-항-마우스 IgG(인비트로젠) 검출 항체와 함께 인큐베이션시켰다. 이 표지 절차 후에, 세포를 2회 세척하였고, 0.1μg/ml DAPI(바이오레전드)를 함유하는 PBS/1% BSA 중에서 재현탁시키고 나서, FACSVerse(BD 바이오사이언시스) 상에서 유세포분석에 의해 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, FlowJo V10 소프트웨어(플로우조 엘엘씨)로 분석하였다. 그래프패드 프리즘 6(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드)를 이용하여 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도인 EC50 값을 계산하였다.
- [1324] 표 24에 도시한 바와 같이, KWAR23 및 클론 18D5 항체를 적어도 hSIRP β 1 및 hSIRP α V1의 P74A 변이체와 교차 반응시킨다. 본 발명의 hSIRP α .50A 및 hSIRP α .40A 항체는 시험 조건 하에 hSIRP β 1 또는 hSIRP α V1의 P74A 변이체 중 하나에 결합하지 않는다. 이와 관련하여, 본 발명의 hSIRP α .50A, 및 hSIRP α .40A 항체는 WO2013/056352로부터의 항체 클론 SIRP29와 유사하게 구별한다. WO2017/178653의 도 7A 및 도 7B는 SIRP β 1에 대한 클론 SIRP29 및 KWAR23 결합을 비교하였는데("sirp-b"로서 지칭됨, antibodies-online.com으로부터의 제

품 번호 ABIN3077231), 이는 클론 SIRP29 및 KWAR23 각각이 SIRPβ1에 대해 나노몰 친화도를 가진다는 것을 입증한다.

표 24

항체	hSIRPαV1 결합 EC50 (nM)	hSIRPαV1(P74A) 결합 EC50 (nM)	hSIRPαV2 결합 EC50 (nM)	hSIRPβ1 결합 EC50 (nM)	hSIRPγ 결합 EC50 (nM)
hSIRPα.40A	0.114	nd	0.093	nd	0.369
hSIRPα.50A	0.773	nd	0.645	nd	-
KWAR23	0.070	0.049	0.049	0.033	0.003
18D5	0.134	0.055	nd	0.055	nd

nd, 검출되지 않음 ; -, 시험하지 않음

[1325]

[1326]

KWAR23, 클론 18D5 및 hSIRP α .40A 항체에 대한 hCD47 차단을 유세포분석에 의해 평가하였다. 이 목적을 위해, 분석에서 hSIRP α 의 공급원으로서 THP-1(ATCC TIB-202) 및 U-937(ATCC CRL-1593.2) 단핵구 세포주를 사용하였다. THP-1 및 U-937 세포를 96-웰 등근 바닥 조직 배양 플레이트에 파종하였고, FcR 차단 시약(Miltenyi Biotec)과 함께 45분 동안 인큐베이션시켰고, 4°C에서 PBS/1% BSA 중에서 항-hSIRP α 항체(20µg/ml 및 이의 희석물)를 나타내었다. 다음에, 세포를 PBS/1% BSA로 3회 세척하였고, 30분 동안 4°C에서 10µg/ml의 DyLight 488-표지된 재조합 hCD47/Fc-단백질과 함께 인큐베이션시켰다. 이 표지 절차 후에, 세포를 2회 세척하였고, 0.1µg/ml DAPI(바이올레전드)를 함유하는 PBS/1% BSA 중에서 재현탁시키고 나서, FACSVerse(BD 바이오사이언시즈) 상에서 유세포분석에 의해 분석하였다. 데이터를 처리하고 나서, FlowJo V10 소프트웨어(플로우조 엘엘씨)로 분석하고, 그래프패드 프리즘 6(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드)을 이용하여 플롯팅하였다. 인간 IgG1의 Fc 도메인에 융합된 재조합 hCD47의 결합을 증가된 양의 항-hSIRP α 항체의 존재 하에 모니터링하였다. hCD47의 차단에 대한 IC50 값을 이 데이터로부터 계산하였다. IC50 값은 저해의 절반이 관찰된 농도를 나타낸다.

[1327]

표 18 및 표 25에 도시한 바와 같이, hSIRP α .40A, hSIRP α .50A 및 KWAR23 항체는 각각 hSIRP α V2 및 hSIRP α V1 대립유전자를 발현시키는 THP-1 및 U-937 단핵구 세포주 둘 다에 대한 rhCD47/Fc 결합을 차단시킨다. 18D5가 hSIRP α V2에 결합하지 않는다는 관찰과 비슷하게, 항체 클론 18D5는 U-937 단핵구 세포주에 대한 rhCD47/Fc 결합을 차단하지만, THP-1 단핵구 세포주에 대한 rhCD47/Fc 결합을 차단하지 않는다(표 24). 이와 관련하여, 본 발명의 hSIRP α .50A, 및 hSIRP α .40A 항체는 항체 클론 18D5와 유사하게 구별한다.

표 25

항체	THP-1	U-937
	IC50 (nM)	IC50 (nM)
hSIRPα.40A	0.548	1.417
KWAR23	0.132	0.284
18D5	nd	1.522

nd, 검출되지 않음

[1328]

[1329]

실시예 25: hSIRP α -hSIRP α .40A와 hSIRP α -hSIRP α .50A 사이의 상호작용 계면 맵핑

[1330]

hSIRP α .40A 또는 hSIRP α .50A에 의해 결합된 hSIRP α 상의 아미노산은 중수소화된 화학적 가교 다음에 효소 분해 및 질량분석법을 이용하는 검출을 수반하는 절차에 의해 설명되었다. 처음에, 항체 hSIRP α .40A 및 항원 rhSIRP α -HIS(시노바이올로지컬(SinoBiological) 11612-H08H-100, 서열번호 132) 또는 항체 hSIRP α .50A 및 항원 rhSIRP α -HIS를 인큐베이션시켜 결합을 촉진시켰고 완전성 및 응집 수준을 HM4 상호작용 모듈(CovalX)을 구비한 울트라플렉스(Ultraflex) III MALDI TOF 질량분석계(브루커(Bruker))에 의해 확인하였다. 이들 대조군 실험

험을 위해, 항체 또는 항원의 10 μ l 샘플의 연속희석물(1- 내지 128배 희석, 1mg/ml에서 시작)을 준비하였다. 각각의 샘플 중에서 9 μ l를 제조업자의 설명서(코발엑스(Cova1X))에 따라 K200 MALDI MS 분석 키트를 이용하여 교차 결합시켰고, 180분 동안 인큐베이션시킨 한편, 1 μ l를 질량분석법 분석(고질량 MALDI)을 위해 직접 사용하였다. 질량분석법 분석은 항체 및 항원이 다음의 예상 분자량을 가진다는 것을 나타내었다: hSIRP α .40A = 151.68kDa(가교제와 함께 152.78kDa), hSIRP α .50A = 151.80kD(가교제와 함께 153.17kDa) 및 rhSIRP α -HIS = 46.05kDa(가교제와 함께 48.67kDa). 항원-항체 복합체의 특성규명을 위해, 과량의 항원(rhSIRP α -HIS:hSIRP α .40A 10.8 μ M:8.5 μ M에 대해 항원:항체비, 및 rhSIRP α -HIS:hSIRP α .50A 5.4 μ M:2.13 μ M에 대해 항원:항체비)에 의해 혼합물을 생성하였다. 항원-항체 혼합물의 9 μ l의 샘플을 제조업자의 설명서에 따라 K200 MALDI MS 분석 키트를 이용하여 가교시킨 한편, 질량분석법 분석을 위해 1 μ l를 직접 사용하였다. 항체 및 항원의 검출된 질량(hSIRP α .40A: 151.18kDa, rhSIRP α -HIS 45.93kDa, hSIRP α .50A: 151.69kDa, rhSIRP α -HIS 46.18kDa)은 앞서 검출한 바와 같은 분자량에 대응한다. 가교 후 항원-항체 복합체는 rhSIRP α -HIS:hSIRP α .40A에 대해 1:1(195.24kDa) 및 2:1(240.48kDa) 화학량론으로 2개의 비공유 복합체로서, 그리고 rhSIRP α -HIS:hSIRP α .50A에 대해 1:1(198.24kDa) 화학량론으로 하나의 비공유 복합체로서 검출되었다. 항체 및 항원 결합된 비공유; 비공유 응집 또는 비특이적 다량체는 검출되지 않았다.

[1331] 다음에, rhSIRP α -HIS의 펩타이드 질량 핑거프린팅을 수행하였다. 샘플을 제조업자의 설명서에 따라 ASP-N, 트립신, 키모트립신, 엘라스타제 및 썬몰리신(로슈 다이아그노스틱(Roche Diagnostic)) 단백질을 분해시킨 후에, LTQ 오비트랩(Orbitrap) XL 질량분석계(썬몰리사이언티픽)과 유사하게 얼티메이트 3000(다이오넥스(Dionex)) 시스템을 이용하는 nLC-LTQ Orbitrap MS/MS에 의해 분석하였다. 이 단백질 분해 어레이는 동정된 펩타이드에 의해 아우르는 서열의 98%를 초래하였다.

[1332] rhSIRP α -HIS 항원 상에서 항체 hSIRP α .40A 및 hSIRP α .50A의 상호작용 아미노산을 고분해능으로 결정하기 위해, 항원-항체 복합체(rhSIRP α -HIS:hSIRP α .40A 비 10.8 μ M:8.5 μ M, rhSIRP α -HIS:hSIRP α .50A 비 5.4 μ M:2.13 μ M)를 180분 동안 변성 가교제 d0/d12(K200 MALDI 키트)와 함께 인큐베이션시키고, 효소 ASP-N, 트립신, 키모트립신, 엘라스타제 및 썬몰리신에 의한 다중효소 절단 처리하였다. 가교된 펩타이드의 농축 후에, 샘플을 고분해능 질량분석법(nLC-오비트랩 MS)에 의해 분석하고, XQuest(Jin Lee, Mol. Biosyst. 4:816-823 (2008)) 및 스타브룩스(Stavrox)(Götze et al., J. Am. Soc. Mass Spectrom. 23:76-87 (2012))를 이용하여 생성된 데이터를 분석하였다. rhSIRP α -HIS에 대한 hSIRP α .40A 및 hSIRP α .50A의 상호작용 아미노산을 인간 SIRP α V1(서열번호 34)에 맵핑하였다. hSIRP α .40A의 가교 잔기를 볼드체, 박스로 도시하고, hSIRP α .50A를 볼드체, 밑줄표시하였다:

```
MEPAGPAPGRLGPLLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCATATSLIPVG
PIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPFRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYYCVKFRKGS
PDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAAARATPQHTVSTFCESHGFSRPRDITLKWFKNGNELS
DFQTINVDPVGESVSVYSIHSTAKVVLTRDVDHSQVICEVAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTL
EVTQQPVRANQVNVTCQVRKFYPQRLQLTGLENGVSRTEASTVTENKDGTYNWSWLLVNV
SAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAPHPKEQGSNTAAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLV
```

[1333] ALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREITQDNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPN
NHTEYASIQTSPQPA~~SED~~TLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK

[1334] SIRP α (PDB ID 4CMM)의 결정 구조를 이용하여 디스커버리 스튜디오(Discovery Studio)에서 잔기 P74와 동정된 가교 잔기 사이의 C-알파 거리를 측정하였다. hSIRP α .50A에 대해 동정된 가교 잔기는 잔기 P74로부터 14.0 내지 21.4 옹스트롬 C-알파와 원자 거리 내이고; hSIRP α .40A에 대해 동정된 가교 잔기는 잔기 P74로부터 16.2 내지 33.5 옹스트롬 C-알파와 원자 거리 내이다. C-알파 거리는 700 Å²의 에피토프-파라토프 표면적에 대해 예상된 범위 내에서 적합하다(Rowley et al., Biotech. Ann. Rev. 10:151-188 (2004)). 동정된 잔기 및 표면적은 항-hSIRP α 항체 KWAR23의 결합 에피토프와 명백하게 상이하다(Ring et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 114:E10578-E10585 (2017)).

[1336] 실시예 26: hSIRP α V1, hSIRP α V1(P74A) 및 hSIRP β 1에 대한 결합에 대한 hSIRP α 항체의 비교

[1337] hSIRP α V1, hSIRP α V1(P74A) 및 hSIRP β 1에 대한 결합을 위한 단클론성 항-hSIRP α 항체(예를 들어, 당업계

공지된 hSIRP α 항체, KWAR23(미국 특허 CA2939293 A1), 18D5(특허 WO2017/178653 A2) 및 다양한 상업적으로 입수 가능한 hSIRP α 항체를 포함)의 특이성을 CELISA에 의해 평가하였다. pCI-neo 벡터(위스콘신주 메디슨에 소재한 프로메가)로 서브클로닝된 hSIRP α V1, hSIRP α V1(P74A) 및 hSIRP β 1의 전장 오픈 리딩 프레임에 암호화하는 cDNA를 발현시키는 CHO-K1 세포(ATCC CCL-61)를 이용하여 반응성을 확인하였다. CHO-K1.hSIRP α V1, CHO-K1.hSIRP α V1(P74A) 및 CHO-K1.hSIRP β 1 세포를 96-웰 편평 바닥 조직 배양 플레이트에서 배양 배지(5% 초생 송아지(바이오웨스트) 및 페니실린/스트렙토마이신(김코)으로 보충한 DMEM-F12(김코))에 파종하고 나서, 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 후속적으로, 배양 배지를 제거하고 나서, 세포를 1시간 동안 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 정제된 hSIRP α 항체(10µg/ml 그리고 이의 희석물로 사용함)와 함께 인큐베이션시켰다. 다음에, 세포를 PBS-T로 세척하고 나서, 염소-항-마우스 IgG-HRP(서던 바이오테크), 염소-항-인간 IgG-HRP(잭슨 이뮤노 리서치) 또는 염소-항-토끼 IgG-HRP(서던 바이오테크) 중 하나와 함께 37°C, 5% CO₂ 및 95% 습도에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 후속적으로, 세포를 PBS-T로 3회 세척하고 나서, hSIRP α V1, hSIRP α V1(P74A) 및 hSIRP β 1에 대한 면역반응성을 TMB 안정화된 색원체(인비트로젠)로 시각화하였다. 0.5 M H₂SO₄로 반응을 중단시키고, 450 및 610nm에서 흡광도를 판독하였다. 그래프패드 프리즘 6(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드)를 이용하여 총 결합 신호의 50%가 관찰된 농도인 EC50 값을 계산하였다.

[1338] 표 26에 도시한 바와 같이, KWAR23, 클론 18D5 및 모든 상업적으로 입수 가능한 단클론성 항-hSIRP α 항체는 hSIRP α V1의 P74A 변이체에 결합할 수 있는 반면, 본 발명의 hSIRP α .40A 및 hSIRP α .50A 항체는 시험 조건 하에 hSIRP α V1의 P74A 변이체에 결합하지 않는다.

표 26

항체	hSIRPαV1 결합 EC50 (nM)	hSIRPαV1(P74A) 결합 EC50 (nM)	hSIRPβ1 결합 EC50 (nM)
hSIRPα.40A	0.053	nd	nd
hSIRPα.50A	0.307	nd	nd
KWAR23	0.135	0.077	0.065
18D5	0.128	0.073	0.064
항-hSIRPα (클론 SE5A5)	0.156	0.207	0.105
항-hSIRPα (클론 7B3)	0.122	0.141	0.115
항-hSIRPα (클론 1C6)	0.329	0.440	> 2.817
항-hSIRPα (클론 27)	nd	nd	nd
항-hSIRPα (클론 SE7C2)	> 7.010	> 6.139	nd
항-hSIRPα (클론 P3C4)	0.179	0.197	0.160
항-hSIRPα (클론 2A4A5)	nd	nd	> 6.456
항-hSIRPα (클론 15-414)	nd	nd	nd
항-hSIRPα (클론 1H1)	nd	nd	nd
항-hSIRPα (클론 C-7)	nd	nd	nd
항-hSIRPα (클론 03)	> 8.247	> 8.992	> 6.092
항-hSIRPα (클론 5E10)	nd	nd	nd
항-hSIRPα (클론 602411)	0.047	0.076	0.051
항-hSIRPα (클론 EPR16264)	> 1.166	> 1.999	nd
항-hSIRPα (클론 D613M)	> 6.413	> 121.509	nd
항-hSIRPα (클론 001)	> 0.868	> 1.192	nd
항-hSIRPα (클론 REA144)	> 3.661	> 4.793	> 3.075

nd, 검출되지 않음

[1339]

[1340] 실시예 27: 명세서에서 지칭되는 서열

설명	서열번호	서열
50A 중쇄 CDR1 (아미노산 서열)	1	NYVIH
50A 중쇄 CDR2 (아미노산 서열)	2	WIYPGNVNTKYNEKFKA
50A 중쇄 CDR3 (아미노산 서열)	3	PTIIATDFDV
50A 경쇄 CDR1 (아미노산 서열)	4	KASQGVGTAVG
50A 경쇄 CDR2 (아미노산 서열)	5	WASTRHT
50A 경쇄 CDR3 (아미노산 서열)	6	QQYSTYPFT
인간화된 50 중쇄 가변 영역 (공통 서열)	7	EVQLX ₁ X ₂ SGX ₃ EX ₄ VKPGASVX ₅ X ₆ SCKASGFTFTNYIHWVR QX ₇ PX ₈ QGLEWX ₉ GWIYPGNVNTKYNEKFKAX ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ TA DKSTSTX ₁₄ YMX ₁₅ LSSLX ₁₆ SX ₁₇ DX ₁₈ AVYYCARPTIIATDFD VWGQGT ₁₉ VTVSS 여기서: X ₁ = Q, V X ₂ = Q, E X ₃ = A, S X ₄ = V, L X ₅ = K, M X ₆ = V, I X ₇ = A, R X ₈ = G, E X ₉ = I, M X ₁₀ = R, K X ₁₁ = V, A X ₁₂ = T, I X ₁₃ = I, M X ₁₄ = A, V X ₁₅ = D, E, Q X ₁₆ = R, T X ₁₇ = E, D X ₁₈ = T, M X ₁₉ = T, L
인간화된 50 경쇄 가변 영역 (공통 서열)	8	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ TQSPSX ₅ LSASVGDVRTITCKASQGVGTAVGWYQX ₆ KPGKX ₇ PKLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTX ₈ FTLX ₉ IX ₁₀ X ₁₁ LQPEDX ₁₂ AX ₁₃ YYCQQYSTYPFTFGGGTKX ₁₄ EIK 여기서: X ₁ = D, E X ₂ = I, L X ₃ = V, Q X ₄ = L, M X ₅ = F, S X ₆ = Q, K

[1341]

		<p>X₇ = A, S, V X₈ = E, D X₉ = T, A X₁₀ = S, N X₁₁ = S, N, G X₁₂ = F, I, V X₁₃ = A, D, T X₁₄ = L, V</p>
hSIRPα.50AVH1 (뉴클레오타이드 서열)	9	GAAGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCTGCAAGGCCTCCGGCTTACCTTCACCAA CTACTACATCCACTGGGTGCGACAGGCCCCAGGCCAGGGACTGGAA TGGATCGGCTGGATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAAGTACAACG AGAAGTTCAAGGCCCGCGTGACCATCACCGCCGACAAGTCTACCTC CACCGCTACATGGACCTGTCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGACCCACCATCATTGCCACCGACTTCGACG TGTGGGGCCAGGGCACACCCTGACCGTGTCTCTCT
hSIRPα.50AVH1 (아미노산 서열)	10	EVQLQQSGAEVVKPGASVKVSKASGFTFTNYIHWVRQAPGQGLE WIGWIYPGNVNTKYNEKFKARVTITADKSTSTAYMDLSLRSSEDTA VYYCARPTIIATDFDVWGQGTIVTVSS
hSIRPα.50AVH2 (뉴클레오타이드 서열)	11	GAAGTGCAGCTGGTGGAAATCCGGCTCCGAGCTCGTGAAGCCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCTGCAAGGCCTCTGGCTTACCTTCACCAA CTACTACATCCACTGGGTGCGACAGGCCCCAGGCCAGGGACTGGAA TGGATGGCTGGATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAAGTACAACG AGAAGTTCAAGGCCAAGGCCACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTC CACCGCTACATGGAAGTGTCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCC GTGTACTACTGTGCCCGGCTTACCATCATTGCCACCGACTTCGATG TGTGGGGCCAGGGCACACTCGTGACCGTGTCTCTCT
hSIRPα.50AVH2 (아미노산 서열)	12	EVQLVSGSELVVKPGASVKVSKASGFTFTNYIHWVRQAPGQGLE WMGWIYPGNVNTKYNEKFKAKATITADKSTSTAYMELSLRSSEDTA VYYCARPTIIATDFDVWGQGLTVTVSS
hSIRPα.50AVH3 (뉴클레오타이드 서열)	13	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCCGTGATGATCTCTGCAAGGCCTCCGGCTTACCTTCACCAA CTACTACATCCACTGGGTGCGACAGGCCCCAGGCCAGGGACTGGAA TGGATCGGCTGGATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAAGTACAACG AGAAGTTCAAGGCCCGCGTGATCATGACCGCCGACAAGTCCACCTC CACCGTGTACATGCAGCTGTCTCCCTGACCTCCGAGGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGACCCACCATCATTGCCACCGACTTCGACG TGTGGGGCCAGGGCACACTCGTGACCGTGTCTCTCT
hSIRPα.50AVH3 (아미노산 서열)	14	EVQLVQSGAEVVKPGASVMISCKASGFTFTNYIHWVRQRPQGLE WIGWIYPGNVNTKYNEKFKARVIMTADKSTSTVYMQLSLTSSEDTA VYYCARPTIIATDFDVWGQGLTVTVSS
hSIRPα.50AVH4 (뉴클레오타이드 서열)	15	GAAGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCTGCAAGGCCTCCGGCTTACCTTCACCAA CTACTACATCCACTGGGTGCGACAGGCCCCAGGCCAGGGACTGGAA TGGATGGCTGGATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAAGTACAACG AGAAGTTCAAGGCCAAGGCCACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTC CACCGCTACATGGAAGTGTCTCCCTGACCTCCGAGGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGACCCACCATCATTGCCACCGACTTCGACG TGTGGGGCCAGGGCACACCCTGACCGTGTCTCTCT
hSIRPα.50AVH4 (아미노산 서열)	16	EVQLQQSGAELVKPGASVKVSKASGFTFTNYIHWVRQRPQGLE WMGWIYPGNVNTKYNEKFKAKATITADKSTSTAYMELSLTSSEDTA VYYCARPTIIATDFDVWGQGTIVTVSS
hSIRPα.50AVH5 (뉴클레오타이드 서열)	17	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCTGCAAGGCCTCCGGCTTACCTTCACCAA CTACTACATCCACTGGGTGCGACAGGCCCCAGGCCAGGGACTGGAA TGGATCGGCTGGATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAAGTACAACG AGAAGTTCAAGGCCCGCGTGACCATGACCGCCGACAAGTCTACCTC CACCGCTACATGGAAGTGTCTCCCTGCGGAGCGACGACATGGCC

[1342]

		GTGTTACTACTGCGCCAGACCCACCATCATTGCCACCGACTTCGACG TGTGGGGCCAGGGCACAACCGTGACCGTGTCTCT
hSIRP α .50AVH5 (아 미노산 서열)	18	EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSKASGFTFTNYYIHWRQAPDQGLE WIGWIYPGNVNTKYNKFKARVTMTADKSTSTAYMELSSLRSDDMA VYYCARPTIIATDFDVGQGTFTVTVSS
hSIRP α .50AVL1 (뉴 클레오타이드 서열)	19	GACATCGTGTGACCCAGTCCCCAGCTTCCTGTCTGCCTCTGTGG GCGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCTCTCAGGGCGTGGGCAC CGCTGTGGGATGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCAAGCTG CTGATCTACTGGGCTCTACCAGACACACCGGCGTGCCCGACAGAT TCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCAGTTTACCTGACCATCTCCAG CCTGCAGCCCGAGGATTTCGCCGCTACTACTGCCAGCAGTACTCC ACCTACCCCTTACCTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGGAATCAAG
hSIRP α .50AVL1 (아 미노산 서열)	20	DIVLTQSPSFLSASVGDRTITCKASQVGTAVGWYQQKPGKAPKL LIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFAAYYQQQYS TYPFTFGGGTKLEIK
hSIRP α .50AVL2 (뉴 클레오타이드 서열)	21	GACATCGTGTGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCCTCTGTGG GCGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCTCTCAGGGCGTGGGCAC CGCTGTGGGATGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCAAGCTG CTGATCTACTGGGCTCTACCAGACACACCGGCGTGCCCGACAGAT TCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCAGTTTACCTGACCATCTCCAA CCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCGCTACTACTGCCAGCAGTACTCC ACCTACCCCTTACCTTCGGCGGAGGCACCAAGGTGGAATCAAG
hSIRP α .50AVL2 (아 미노산 서열)	22	DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQVGTAVGWYQQKPGKAPKL LIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISNLQPEDFADYYCQQYS TYPFTFGGGTKVEIK
hSIRP α .50AVL3 (뉴 클레오타이드 서열)	23	GAGCTCGTGTGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCCTCCGTGG GCGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCTCTCAGGGCGTGGGCAC CGCTGTGGGATGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCAAGCTG CTGATCTACTGGGCTCTACCAGACACACCGGCGTGCCCGACAGAT TCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCAGTTTACCTGGCCATCTCCAG CCTGCAGCCCGAGGATATCGCCGCTACTACTGCCAGCAGTACTCC ACCTACCCCTTACCTTCGGCGGAGGCACCAAGGTGGAATCAAG
hSIRP α .50AVL3 (아 미노산 서열)	24	ELVMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQVGTAVGWYQQKPGKAPKL LIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLAISLQPEDIADYYCQQYS TYPFTFGGGTKVEIK
hSIRP α .50AVL4 (뉴 클레오타이드 서열)	25	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCCTCTGTGG GCGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCTCTCAGGGCGTGGGCAC CGCTGTGGGCTGGTATCAGAAAAAGCCCGGCAAGGTGCCAAGCTG CTGATCTACTGGGCTCCACCAGACACACCGGCGTGCCCGATAGAT TCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCAGTTTACCTGACCATCAACGG CCTGCAGCCTGAGGACGTGGCCACTACTACTGCCAGCAGTACTCC ACCTACCCCTTACCTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGGAATCAAG
hSIRP α .50AVL4 (아 미노산 서열)	26	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQVGTAVGWYQQKPGKVPKL LIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLTINLQPEDVATYYCQQYS TYPFTFGGGTKLEIK
hSIRP α .50AVL5 (뉴 클레오타이드 서열)	27	GACATCGTGTGACCCAGTCCCCAGCTTCCTGTCTGCCTCTGTGG GCGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCTCTCAGGGCGTGGGCAC CGCTGTGGGATGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCAAGCTG CTGATCTACTGGGCTCCACCAGACACACCGGCGTGCCCGATAGAT TCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCAGTTTACCTGACCATCTCCAA CCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCGCTACTACTGCCAGCAGTACTCC ACCTACCCCTTACCTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGGAATCAAG
hSIRP α .50AVL5 (아 미노산 서열)	28	DIVLTQSPSFLSASVGDRTITCKASQVGTAVGWYQQKPGKSPKL LIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTEFTLTISNLQPEDFAAYYQQQYS TYPFTFGGGTKLEIK
hSIRP α .50A 마우스	29	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAACCTGGTGAAGCCTGGGG CTTCAGTTAGGATATCCTGCAAGGCTTCTGGCTTACCTTCACAAA

[1343]

VH (뉴클레오타이드 서열)		CTACTATATACACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGACTTGAG TGGATTGGATGGATTTATCCTGGAAATGTTAATACTAAGTACAATG AGAAGTTCAAGGCCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAC CACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGGCCTCTGAGGACTCTGCG GTCTATTTCTGTGCAAGACCTACGATAATAGCTACGGACTTCGATG TCTGGGGCGCAGGACCACGGTCAACCGTCTCCTCA
hSIRPα.50A 마우스 VH (아미노산 서열)	30	QVQLQQSGPELVKPGASVIRISCKASGFTFTNYIHWVKQRPGQGLE WIGWIYPGNVNTKYNEKFKAKATLTADKSSSTAYMQLSSLASEDSA VYFCARPTIIATDFDVGAGTTVTVSS
hSIRPα.50A 마우스 VL (뉴클레오타이드 서열)	31	GACATTGTTCATGACCCAGTCTCACAATTCATGTCCACATCAGTAG GAGACAGGGTCAACATCACCTGCAAGGCCAGTCAGGGTGTGGGTAC TGCTGTAGGCTGGTATCAACAGAAACCAGGGCAATCTCCTAGACTA CTGATTTACTGGGCATCCACCCGGCACACTGGAGTCCCTGATCGCT TCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTTCAGTCTCGCCATTAGCAA TGTGCAGTCTGAAGACCTGGCAGATTATTTCTGTGCAATATAGC ACCATCCCGTTCACGTTCCGAGGGGGGACCAATCTAGAAATAAAA
hSIRPα.50A 마우스 VL (아미노산 서열)	32	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVNITCKASQVGTAVGWYQQKPGQSPRL LIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFSLAISNVQSEDLADYFCQQYS TYPFTFGGGTNLEIK
인간 SIRPαV1 (뉴클레오타이드 서열)	33	ATGGAGCCCGCGCCCGCCCGCCCGCCCGCCCGCCCGCTCGGGCCGCTGCTCT GCCTGCTGCTCGCCGCTCCTGCGCCTGGTCAGGAGTGGCGGTGA GGAGGAGCTGCAGGTGATTCAGCCTGACAAGTCCGTGTTGGTTGCA GCTGGAGAGACAGCCACTCTGCGCTGCACTGCGACCTCTCTGATCC CTGTGGGGCCCATCCAGTGGTTCAGAGAGCTGGACCAGGCCGGGA ATTAATCTACAATCAAAAAGAAAGGCCACTTCCCCGGGTAACTA ACTGTTTCAGACCTCACAAGAGAAACAACATGGACTTTCCATCCGCA TCGGTAACATCACCCAGCAGATGCCGGCACCTACTACTGTGTGAA GTTCCGGAAAGGGAGCCCGATGACGTGGAGTTAAGTCTGGAGCA GGCAGTGAAGTGTGTGTGCGCGCCAAACCTCTGCCCCCGTGGTAT CCGGCCCTGCGGGCAGGGCCACACCTCAGCACACAGTGAAGTTCAC TCGCAGTCCCACGGCTTCTCACCCAGAGACATCACCCGAAATGG TTCAAAAATGGGAATGAGCTCTCAGACTTCCAGACCAACGTGGACC CCGTAGGAGAGAGCGTGTCTACAGCATCCACAGCACAGCCAAAGGT GGTGCTGACCCGCGAGGACGTTCACTCTCAAGTCATCTGCGAGGTG GCCACGTCACCTTGCAGGGGGACCTCTCGTGGGACTGCCAACT TGCTGAGACCATCCGAGTTCACCCACCTTGGAGGTTACTCAACA GCCCGTGAAGGCAAGAAACCAGGTGAATGTACCTGCCAGGTGAGG AAGTCTACCCCAAGAGACTACAGCTGACCTGGTGGGAAATGGAA ACGTGTCCCGACAGAAACGGCCCTCAACCGTTACAGAGAACAAAGGA TGGTACCTACAACCTGGATGAGCTGGCTCCTGGTGAATGTATCTGCC CACAGGGATGATGTGAAGCTCACCTGCCAGGTGGAGCATGACGGGC AGCCAGCGGTGAGCAAAAGCCATGACCTGAAGGTCTCAGCCCAACC GAAGGAGCAGGGCTCAAATACCCCGCTGAGAACACTGGATCTAAT GAACGGAACATCTATATTTGTGGTGGGTGTGGTGTGCACCTTGCTGG TGGCCCTACTGATGGCGCCCTCTACCTCGTCCGAATCAGACAGAA GAAAGCCCAAGGGCTCCACTTCTTACAAGTTGCATGAGCCCGAG AAGAATGCCAGAGAAATAACACAGGACACAATGATATCACATATG CAGACCTGAACCTGCCAAGGGGAAGAAGCCTGCTCCCCAGGCTGC GGAGCCCAACAACCACCGGAGTATGCCAGCATTGAGCCAGCCCG CAGCCCGCTCGGAGGACACCTCACCTATGCTGACCTGGACATGG TCCACCTCAACCGGACCCCAAGCAGCCGGCCCAAGCCTGAGCC GTCCCTTCTCAGAGTACGCCAGCGTCCAGGTCCCGAGGAAG
인간 SIRPαV1 (아미노산 서열)	34	MEPAGPAPGRGLPGLCLLLAASCWWSGVAGEEELQVIQPDKSVLVA AGETATLRCTATSLIPVGFQWFRGAGPGRLELIYNQKEGHFPRVTT VSDLTKRNNMDFSRIGNITPADAGTYVCVFRKGSPPDVEFKSGA GTELSVRAKPSAPVVSPPAARATPQHTVVSFTCESHGFSPRDITLKW FKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTRDVDHVSQVICEV AHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRRAENQVNVTCQVR KFYPRQLQLTWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWSWLLVNVSA

[1344]

		HRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNTAENTGSN ERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSSTRLHEPE KNAREITQDTNDITYADLNLPGKPKPAPQAAEPNNHTEYASIQTSF QPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPFSFSEYASVQVPRK
인간 SIRPαV2 (뉴클레오타이드 서열)	35	ATGGAACCTGCCGGACCTGCCCTGGCAGACTGGGACCTCTGCTGT GTCTGCTGCTGGCCGCCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGA AGAGGAACTGCAAGTGATCCAGCCCGACAAGAGCGTGTCCGTGGCT GCTGGCGAGTCTGCCATCCTGCACGTGACCGTGACCAGCCTGATCC CCGTGGGCCCCATCCAGTGGTTAGAGGCGCTGGCCCTGCCAGAGA GCTGATCTACAACAGAAAGAGGGCCACTTCCAGAGTGACCACC GTGTCCGAGAGCACCAGCGGAGAACATGGACTTCAGCATCAGCA TCTCCAACATCACCCCTGCCGACGCCCGCACCTACTACTGCGTGAA GTTCCAGAAAGGGCAGCCCCGACCCGAGTTCAAGAGCGGCGCTGGA ACCGAGCTGTCTGTGCGGGCTAAGCCTTCTGCCCTGTGGTGTCTG GACCTGCCCGCAGAGCTACACCTCAGCACACCGTGTCTTTCACATG CGAGAGCCACGGCTTTCAGCCCCAGAGACATCACCTGAAGTGGTTC AAGAACGGCAACGAGCTGAGCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCCTG TGGGCGAGTCCGTGTCTACAGCATCCACAGCACCGCCAAGGTGGT GCTGACCCCGGAGGATGTGCACAGCCAAGTGATCTGCGAGGTGGCC CACGTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCTAACCTGA GCGAGACAATCAGAGTGCCCCCACCCTGGAAGTGACCAGCAGCC CGTGGGGCTGAGAACCAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGGGAAAG TTCTACCCTCAGAGACTGCAGCTGACCTGGCTGGAAAACGGAAACG TGTCAGAACCGAGACAGCCAGCACCGTGACAGAGAACAAAGGACGG CACATACAACTGGATGAGCTGGCTGCTCGTGAACGTGTCCGCCAC AGAGATGACGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGACCGGCCAGC CTGCCGTGTCTAAGAGCCAGCACCTGAAGGTGTCCGCTCACCCCAA AGAGCAGGGCAGCAACACCGCCGCTGAGAACACAGGCAGCAACGAG AGAAACATCTACATCGTGTGGGCGTGTGTGCACCTGTGGTGG CTCTGCTGATGGCTGCCCTGTACCTCGTGGGATCAGACAGAAAGAA GGCCCCAGGGCTCCACCTCCAGCACGACTGCACGAGCCTGAGAAAG AACGCCCCGAGATCACCCAGGACACCAACGACATCACCTACGCGG ACCTGAACCTGCCAAGGGCAAGAGCCTGCCCTCAGGCTGCCGA GCCTAACACACACAGAGTACGCCAGCATCCAGACCAGCCCTCAG CCTGCCAGCGAGGACACACTGACATACGCCGATCTGGACATGGTGC ACCTGAACAGAACCCCAAGCAGCCCGCTCCCAAGCCCGAGCCTAG CTTCTCTGAGTACGCCTCCGTGCAGGTGCCAGAAAA
인간 SIRPαV2 (아미노산 서열)	36	MEPAGPAPGRLGPLLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDKSVSVA AGESAILHCTVTSLIPVGPQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTT VSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYCYVKFRKGPSDTEFKSGAG TELSVRAKPSAPVVSPPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDITLKW KNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSHSTAKVVLTRDVDHVSQVCEVA HVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQPPVRAENQVNVTCQVRK FYPQRLQLTWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMWLLVNVSAH RDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNTAENTGSNE RNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSSTRLHEPEK NAREITQDTNDITYADLNLPGKPKPAPQAAEPNNHTEYASIQTSFQ PASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPFSFSEYASVQVPRK
인간 SIRPβ1 (뉴클레오타이드 서열)	37	ATGCCCGTGCCAGCCTCCTGGCCCCACCTTCCTAGTCCTTTCTGCT TGATGACGCTACTGCTGGGGAGACTCACAGGAGTGGCAGGTGAGGA CGAGCTACAGGTGATTACGCCTGAAAAGTCCGTATCAGTTGCAGCT GGAGAGTCGGCCACTCTGCGCTGTGCTATGACGTCCTGATCCCTG TGGGCCCCATCATGTGGTTTAGAGGAGCTGGAGCAGGCCGGGAATT AATCTACAATCAGAAAGAAGGCCACTTCCCACGGGTAACAACGTGT TCAGAACTCACAAGAGAAACAACCTGGACTTTTCCATCAGCATCA GTAACATCACCCAGCAGACGCCCGCACCTACTACTGTGTGAAGTT CCGGAAGGGAGCCCTGACGACGTGGAGTTTAAAGTCTGGAGCAGGC ACTGAGCTGTCTGTGCGCGCCAAACCCCTGCCCCCGTGGTATCGG GCCTGCGGTGAGGGCCACCTGAGCACACAGTGAGCTTACCTTG CGAGTCCCATGGCTTCTCTCCAGAGACATCACCTGAAATGGTTC

[1345]

		<p>AAAAATGGGAATGAGCTCTCAGACTTCCAGACCAACGTGGACCCCG CAGGAGACAGTGTGTCCACAGCATCCACAGCACAGCCAGGGTGGT GCTGACCCGTGGGGACGTTCACTCTCAAGTCACTCTGCGAGATAGCC CACATCACCTTGCAGGGGGACCTCTCGTGGGACTGCCAACTTGT CTGAGGCCATCCGAGTTCACCCACCTTGGAGGTTACTCAACAGCC CATGAGGGCAGAGAACCAGGCAAACTGACCTGCCAGGTGAGCAAT TTCTACCCCGGGGACTACAGCTGACCTGGTTGGAGAAATGAAATG TGTCCCGGACAGAAACAGCTTCGACCCCTCATAGAGAACAAGGATGG CACCTACAACCTGGATGAGCTGGCTCCTGGTGAACACCTGTGCCAC AGGACGATGTGGTGTCACTGTGAGTGGAGCATGATGGGCAGC AAGCAGTCAGCAAAAGCTATGCCCTGGAGATCTCAGCGCACAGAA GGAGCAGCGCTCAGATATCACCCATGAAGCAGCGCTGGCTCCTACT GCTCCACTCCTCGTAGCTCTCCTCCTGGGCCCAAGCTGCTACTGG TGGTTGGTGTCTCTGCCATCTACATCTGCTGGAAACAGAAAGGCC</p>
인간 SIRPβ1 (아미노산 서열)	38	<p>MPVPASWPHLPSFLLMTELLGLRGTGVAGEDELQVIQPEKSVSVAA GESATLRCAMTSLIPVGPIMWFRGAGAGRELIYNQKEGHFPRVTV SELTKRNNLDFSISSINITPADAGTYVCVKFRKGSPPDVEFKSGAG TELSVRAKPSAPVVGPAVRATPEHTVSTCESHGFSPRDITLKWF KNGNELSDFQTNVDPAGDSVSYSIHSTARVVLTRGDVHSQVICEIA HITLQGDPLRGANLSEAIRVPTLEVTQQPMRAENQANVTCQVSN FYPRLQLTWLENGNVSRTETASTLIENKDGTYNWSWLLVNTCAH RDDVVLTCQVEHGDQQAQVSKSYALEISAHQKEHGS DITHEAALAPT APLLVALLLGPKLLLVVGVSAIYICWKQKA</p>
인간 SIRPγ (뉴클레오타이드 서열)	39	<p>ATGCCTGTCCAGCCTCCTGGCCCATCCTCCTGGTCTTTCCTGC TTCTGACTCTACTGCTGGGACTTACAGAAGTGGCAGGTGAGGAGGA GCTACAGATGATTGAGCCTGAGAAGCTCCTGTTGGTCACAGTTGGA AAGACAGCCACTCTGCACTGCACTGTGACCTCCTGCTTCCCGTGG GACCCGTCCTGTGGTTCAGAGGAGTTGGACCAGGCCGGGAATTAAT CTACAATCAAAAAGAAGGCCACTTCCCGAGGTAACAACAGTTTCA GACCTCACAAAGAGAAACAACATGGACTTTTCCATCCGCATCAGTA GCATCACCCAGCAGATGTGGCACATACTACTGTGTGAAGTTTCG AAAAGGGAGCCCTGAGAACGTGGAGTTAAGTCTGGACCAGGCACT GAGATGGCTTTGGGTGCCAAACCTCTGCCCCCGTGGTATTGGGCC CTGCGGCGAGGACCACCTGAGCATACAGTGAAGTTTACCTGTGA GTCCCATGGCTTCTCTCCAGAGACATCACCCGAAATGGTTCAAA AATGGGAATGAGCTCTCAGACTTCCAGACCAACGTGGACCCACAG GACAGAGTGTGGCCTACAGCATCCGCAGCACAGCCAGGGTGGTACT GGACCCCTGGGACGTTGCTCTCAGGTGATCTGCGAGGTGGCCCAT GTACCTTGCAGGGGGACCTCTCGTGGGACTGCCAACTTGTCTG AGGCCATCCGAGTTCCACCCACCTTGGAGGTTACTCAACAGCCCAT GAGGGTGGGGAAACCAGGTAAACGTCACTGCCAGGTGAGGAAGTTC TACCCCGAGCCCTACAGCTGACCTGGTGGGAAATGGAACGTGT GCCAGAGAGAAACAGCCTCGACCCCTTACAGAGAACAAGGATGGTAC CTACAACGGACAAGCTGGTTCTGTTGGAACATATCTGACCAAAGG GATGATGTGGTCTCACCTGCCAGGTGAAGCATGATGGGCAGCTGG CGGTGAGCAACGCTTGGCTTAGAGGTACAGTCCACCAGAAAGGA CCAGAGCTCAGATGCTACCCCTGGCCCGGCATCATCCCTTACTGCG CTGCTCCTCATAGCTGTCTCCTGGGCCCATCTACGTCCCTGGA AGCAGAAGACC</p>
인간 SIRPγ (아미노산 서열)	40	<p>MPVPASWPHPPGPFLLLELLGLTEVAGEEELQMIQPEKLLLVTVG KTATLHCTVTSLLPVGVLWFRGVGPGRELIYNQKEGHFPRVTVS DLTNRNNMDFSIRISSITPADVGTYYVCVKFRKGS PENVEFKSGPPT EMALGAKPSAPVVLGPAARTTPEHTVSTCESHGFSPRDITLKWF KNGNELSDFQTNVDPGQSVAYSIRSTARVVLDPWDVRSQVICEVAH VTLQGDPLRGANLSEAIRVPTLEVTQQPMRVGNQVNVTCQVRKF YPQSLQLTWSENGNVCQRETA STL TENKDGTYNWT SWFLVNI SDQR DDVVLTCQVKHDGQLAVSKRLALEVTVHQKDQSSDATPGPASSLTA LLLI AVL L L G P I Y V P W K Q K T</p>
인간 CD47 (뉴클레오타이드 서열)	41	<p>ATGTGGCCTCTGGTGGCCGCTCTGCTGCTGGGCTCTGCTTGTGTGG GATCCGCCAGCTGCTGTTCAACAAGACCAAGTCCGTGGAGTTCAC</p>

[1346]

<p>오타이드 서열)</p>		<p>CTTCTGCAACGATACCGTCGTGATCCCTGCTTCGTGACCAACATG GAAGCCAGAACACCACCGAGGTGTACGTGAAGTGAAGTTCAAGG GCCGGGACATCTACACCTTCGACGGCGCCCTGAACCAAGTCCACCGT GCCCACCATTCTCCAGCGCCAAGATCGAGGTGTACAGCTGCTG AAGGGCGACGCTCCCTGAAGATGGACAAGTCCGACGCGGTGTCCC ACACCGGCAACTACACCTGTGAAGTGACCGAGCTGACCAGAGAGGG CGAGACAATCATCGAGCTGAAGTACCGGGTGGTGTCTGGTTTCAGC CCAACGAGAACATCCGTGATCGTGTCTTCCCCTCTTCGCCATCC TGCTGTCTGGGGCCAGTTCCGGCATCAAGACCCCTGAAGTACAGATC CGGCGGCATGGACGAAAAGACAATCGCCCTGCTGGTGGTGGCCCTC GTGATCACCGTGATTGTGATCGTGGGCGTATCCTGTTCGTGCCCG GCAGTACAGCCTGAAGAAATGCTACCGGCCTGGGCTGATTGTGAC CTCACCGGAATCCTGATCCTGCTGCACTACTACGTGTCTCCACC GCTATCGGCCTGACCTCCTTCGTGATCGCCATTCTCGTATCCAAG TGATCGCCTACATCCTGGCCGTGCTGGGCTGTCCCTGTGTATCGC CGCCTGCATCCCTATGCACGGCCCCCTGCTGATCTCCGGCCTGTCT ATTCTGGCCCTGGCTCAGCTGCTGGGACTGGTGTACATGAAGTTG TGCCCTCCAACCGAAAACCATCCAGCCCCCTCGGAGGGCCGTGGA AGAACCCCTGAACGCTTCAAAGAATCCAAGGGCATGATGAACGAC GAA</p>
<p>인간 CD47 (아미노산 서열)</p>	<p>42</p>	<p>MWPLVAALLLGSACCGSAQLFNKTKSVEFTFCNDTVVIPCFTVM EAQNTTEVYVKWFKGRDIYTFDGLNKSVPDFSSAKIEVSQLL KGDASLKMDKSDAVSHNTGNYTCEVTELTREGETIIEELKYRVVSWFS PNENILVIFPIFAILLFWGQFGIKTLKYRSGGMDKTIALLVAGL VITVIVIVGAILFVPEYSLKNATGLLIVTSTGILLILLHYVVFST AIGLTSFVIAILLVIQVIAIYLAVVGLSLCIAACIPMHGPLLISGLS ILALAQLLGLVYMKFVASNQKTIQPPRKAVEEPLNAFKESKGMMD E</p>
<p>인간 SIRPαV3 (뉴클레오타이드 서열)</p>	<p>43</p>	<p>ATGGAACCTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGT GTCTGTCTGCTGGCCCGCCTCTGTGTCTGGAGCGGAGTGGCTGGCGA AGAGGAACTGCAAGTGTCCAGCCCGACAAGTCCGTGTCTGTGGCC GCTGGCGAGTCTGCCATCCTGCTGTGTACCGTGACCTCCCTGATCC CCGTGGGCCCCATCCAGTGGTTTAGAGGCGCTGGCCCTGCCAGAGA GCTGATCTACAACCGAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACC GTGTCCGAGTCCACCAAGCGCGAGAACATGGACTTCTCCATCTCCA TCAGCAACATCACCCCTGCCGACCGCCGACCTACTACTGCGTGAA GTTCCGGAAAGGGCTCCCGGACACCGAGTTCAGTCTGGCGCTGGC ACCGAGCTGTCTGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCTGTGGTGTCTG GACCTGCCGCTAGAGCTACCCCTCAGCACACCGTGTCTTTTACCTG CGAGTCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCTGAAGTGGTTC AAGAACGGCAACGAGCTGAGCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCTG TGGCGGAGAGCGTGTCTACTCCATCCACTCCACCGCAAGGTGGT GCTGACACGCGAGGACGTGCACTCCCAAGTGTCTGCGAGGTGGCC CACGTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCAACCTGT CCGAGACAATCAGAGTGCCCCCACCCCTGGAAGTGACCCAGCAGCC AGTGGGGCCGAGAACCAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGGGAAG TTCTACCCCCAGCGGCTGCAGCTGACCTGGCTGGAAAACGGCAATG TGTCGGGACCGGAGACAGCCAGCACCCTGACCGAGAACAAAGGATGG CACCTACAATTGGATGTCTTGGCTGCTCGTGAACGTGTCCGCCAC CGGGACGATGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGACGGCCAGC CTGCCGTGTCCAAGAGCCAGCATCTGAAGGTGTCCGCTCATCCCAA AGAGCAGGGCTCCAACCCGCGCTGAGAACACCGGCTCTAACGAG CGGAACATCTACATCGTCTGGGCGTGTGTGCACCCCTGCTGGTGG CTCTGCTGATGGCTGCCCTGTACCTCGTGGGATCCGGCAGAGAA GGCCAGGGCTCTACCTCCTCCACCGACTGCACGAGCCCGAGAAG AACGCCAGAGAGATCACCCAGGACACCAACGACATCACCTACGCCG ACCTGAACCTGCCCAAGGGCAAGAGCTGCCCTCAGGCTGCCGA GCCTAACACACACCGAGTACGCCTCCATCCAGACCAGCCCTCAG CTTGCCCTGTGAGGACACCCCTGACCTACGCTGATCTGGACATGGTGC ACCTGAACCGGACCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCTAG</p>

[1347]

		CTTCTCTGAGTACGCCAGCGTGCAGGTGCCCGGAAA
인간 SIRPαV3 (아미노산 서열)	44	MEPAGPAPGR LGPLLCLLLAASCASWGVAGEEELQVIQPDKSVSVA AGESAILLCTVTS LI PVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTT VSESTKRENMDFS ISISNITPADAGTYCVKFRKGS PDTEFKSGAG TELSVRAKPSAPVVS GPARATPQHTVSTFCESHGFS PRDITLKW KNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTR EDVHSQV ICEVA HVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRK FYFQRLQLTWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWM SWLLVNVSAH RDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNTAAENTGSNE RNIIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEK NAREITQDTNDITYADLNLPKGGKPAQAAEPNNHTEYASIQTSFP PASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK
인간 SIRPαV4 (뉴클레오타이드 서열)	45	ATGGAACCTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGT GTCTGCTGCTGGCCGCCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGA AGAGGGCCTGCAAGTGATCCAGCCCGACAAGTCCGTGTCTGTGGCC GCTGGCGAGTCTGCCATCCTGCCTGTACCGCCACCTCCCTGATCC CCGTGGGACCCATCCAGTGGTTTAGAGCGCTGGCCCTGGCAGAGA GCTGATCTACAACAGAAAGAGGCCACTTCCCAGAGTGACCACC GTGTCCGACCTGACCAAGCGGAACAACATGGACTTCTCCATCCGGA TCGGCAACATCACCCCTGCCGATGCCGGCACCTACTACTGCGTGAA GTTCCCGAAGGGCTCCCCCGACGACGTGGAGTCAAATCCGGCGCT GGCACCGAGCTGTCTGTGGGGCTAAACCTTCTGCCCTGTGGTGT TGGCCCTGCCGCTAGAGCTACCCCTCAGCACACCGTGTCTTTTAC CTGCGAGTCCCACGGCTTACGCCCTCGGGACATACCCTGAAGTGG TTCAAGAACGGCAACGAGCTGAGCGACTTCCAGACCAACGTGGACC CTGTGGCGAGAGCGTGTCTACTCCATCCACTCCACCGCAAGGT GGTGCTGACACCGGAGGACGTGCCTCCAAAGTATCTGCGAGGTG GCCACGTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCAACC TGTCCGAGACAATCAGAGTGCCCCCACCCTGGAAGTGACCCAGCA GCCAGTGC GGCCGAGAACCAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGC GG AAGTTCTACCCAGCGGCTGCAGCTGACCTGGCTGGAAAACGGCA ATGTGTCCCGGACCGAGACGCCTCCACCGTGACCGAGAACCAAGGA TGGCACCTACAATGGATGTCTTGGCTGCTCGTGAACGTGTCCGGC CACCGGACGATGTGAAGTGACATGCCAGGTGGAACACGACGGCC AGCCTGCCGTGTCCAAGTCCCACGATCTGAAGGTGTCCGCTCATCC CAAAGAGCAGGGCTCCAACACCGCCGCTGAGAACACCGGCTCTAAC GAGCGGAACATCTACATCGTCTGTGGCGTCTGTGCACCCCTGCTGG TGGCTCTGCTGATGGCTGCCCTGTACCTCGTGCGGATCCGGCAGAA GAAGGCCCGAGGGCTCTACCTCCTCCACGACTGCACGAGCCCGAG AAGAACGCCAGAGATCACCCAGGACACCAACGACATCACCTACG CCGACCTGAACCTGCCCAAGGGCAAGAAGCCTGCCCTCAGGCTGC CGAGCCTAACCAACACACCGAGTACGCCTCCATCCAGACCAGCCCT CAGCCTGCCTCTGAGGACACCCCTGACCTACGCTGATCTGGACATGG TGCACTGAACCGGACCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCC TAGCTTCTCTGAGTACGCCAGCGTGCAGGTGCCCGGAAA
인간 SIRPαV4 (아미노산 서열)	46	MEPAGPAPGR LGPLLCLLLAASCASWGVAGEEGLQVIQPDKSVSVA AGESAILHCTATS LI PVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTT VSDLTKRNNMDFSI RIGNITPADAGTYCVKFRKGS PD DVEFKSGA GTELSVRAKPSAPVVS GPARATPQHTVSTFCESHGFS PRDITLKW FKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTR EDVHSQV ICEV AHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVR KFYFQRLQLTWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWM SWLLVNVSA HRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNTAAENTGSN ERNIIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPE KNAREITQDTNDITYADLNLPKGGKPAQAAEPNNHTEYASIQTSFP QPA SEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK
인간 SIRPαV5 (뉴클레오타이드 서열)	47	ATGGAACCTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGT GTCTGCTGCTGGCCGCCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGA AGAGGAACTGCAAGTGATCCAGCCCGACAAGTTCGTGCTGGTGGCC GCTGGCGAGACAGCCACCCCTGAGATGTACCGCCACCTCCCTGATCC

[1348]

		<p>CCGTGGGCCCTATCCAGTGGTTAGAGGCGCTGGCCCTGGCAGAGA GCTGATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACC GTGTCCGACCTGACCAAGCGGAACAACATGGACTTCTCCATCCGGA TCGGCAACATCACCCCTGCCGATGCCGGCACCTACTACTGCGTGAA GTTCCGGAAGGGCTCCCCGACGACGTGGAGTCAAAATCCGGCGCT GGCACCAGCTGTCTGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCCGTGGTGT CTGGCCCTGCCGCTAGAGCTACCCCTCAGCACACCGTGTCTTTTAC CTGCGAGTCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCTGAAGTGG TTCAAGAACGGCAACGAGCTGAGCGACTTCCAGACCAACGTGGACC CTGTGGCGAGTCCGTGTCTACTCCATCCACTCCACCGCCAAGGT GGTGTGACACGCGAGGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGCGAGGTG GCCACCTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCCAACC TGTCCGAGACAATCAGAGTGCCCCCACCTGGAAGTGACCCAGCA GCCAGTGGGGCCGAGAACCAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGGG AAGTTCTACCCCAAGCGGCTGCAGCTGACCTGGCTGGAAAAACGGCA ATGTGTCCCGACCGAGACTGCCTCCACCGTGACCGAGAACAGGA TGGCACCTACAATTGGATGTCTTGGCTGCTCGTGAACGTGTCCGCC CACCGGACGATGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAAACGACGCGGCC AGCCTGCCGTGTCCAAGTCCACGATCTGAAGGTGTCCGCTCATCC CAAAGAGCAGGGCTCCAACACCGCGCTGAGAACACCGGCTCTAAC GAGCGGAACATCTACATCGTGTGGGGCTGTGTGCACCTGCTGG TGGCTCTGCTGATGGCTGCCCTGTACCTCGTGGGATCCGGCAGAA GAAGGCCAGGGCTCTACCTCCTCCACAGACTGCACGAGCCCGAG AAGAACGCCAGAGAGATCACCCAGGACACCAACGACATCACCTACG CCGACCTGAACCTGCCAAGGGCAAGAAGCTGCCCTCAGGCTGC CGAGCCTAACAAACCACCGAGTACGCCTCCATCCAGACCGCCCT CAGCCTGCCTCTGAGGACACCTGACCTACGCTGATCTGGACATGG TGACCTGAACCGGACCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCC TAGCTTCTCTGAGTACGCCAGCGTGCAGGTGCCCCGGAAA</p>
인간 SIRP α 5 (아미노산 서열)	48	<p>MEPAGPAPGRGLPLLLAASCASWVSGVAGEEELQVIQDPDKFVLVA AGETATLRCTATSLIPVGPQWFRGAGPRELIYNQKEGHFPRVTT VSDLTKRNNMDFSIIRIGNITPADAGTYICVKFRKGFDDVEFKSGA GTLSVRAKPSAPVVSFGAARATPQHTVSFTCESHGFSFRDITLKW FKNGNELSDFQTNVDFVGSVSYSIHSTAKVVLTRDVDHSQVCEV AHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVR KFYFQRLQLTWLENGNVRTEATSTVTENKDGTYNWMWLLVNVSA HRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSHPKEQGSNTAENTGSN ERNIYIVVGVTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPE KNAREITQDTNDITYADLNLPKPKPAPQAAEPNNHTEYASIQTSF QPASEDTLYADLDMVHLNRTFKQPAPKPEPSEYASVQVPRK</p>
인간 SIRP α 6 (뉴클레오타이드 서열)	49	<p>ATGGAACCTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGT GTCTGCTGCTGGCCGCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGA AGAGGAACTGCAAGTGATCCAGCCGACAAGTCCGTGCTGGTGGCT GCTGGCGAGACTGCCACCTGAGATGTACCGCCACCTCCCTGATCC CCGTGGGCCCTATCCAGTGGTTAGAGGCGCTGGCCCTGGCAGAGA GCTGATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACC GTGTCCGACCTGACCAAGCGGAACAACATGGACTTCCCCATCCGGA TCGGCAACATCACCCCTGCCGATGCCGGCACCTACTACTGCGTGAA GTTCCGGAAGGGCTCCCCGACGACGTGGAGTCAAAATCCGGCGCT GGCACCAGCTGTCTGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCCGTGGTGT CTGGCCCTGCCGCTAGAGCTACCCCTCAGCACACCGTGTCTTTTAC CTGCGAGTCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCTGAAGTGG TTCAAGAACGGCAACGAGCTGAGCGACTTCCAGACCAACGTGGACC CTGTGGCGAGTCCGTGTCTACTCCATCCACTCCACCGCCAAGGT GGTGTGACACGCGAGGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGCGAGGTG GCCACCTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCCAACC TGTCCGAGACAATCAGAGTGCCCCCACCTGGAAGTGACCCAGCA GCCCGTGGGGCTGAGAACCAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGGG AAGTTCTACCCCAAGCGGCTGCAGCTGACCTGGCTGGAAAAACGGCA ATGTGTCCCGGACCGAGACAGCCTCCACCGTGACCGAGAACAGGA</p>

[1349]

		TGGCACCTACAATGGATGTCTGGCTGCTCGTGAAACGTGTCGGCC CACCGGGACGATGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGACGGCC AGCCTGCCGTGTCCAAAGTCCACGATCTGAAGGTGTCCGCTCATCC CAAAGAGCAGGGCTCCAACACCGCCGCTGAGAACACCGGCTCTAAC GAGCGAACATCTACATCGTCTGGGCGTCTGTGCACCCCTGCTGG TGGCACTGCTGATGGCCGCTCTGTACCTCGTGGGATCCGGCAGAA GAAGGCCAGGGCTCTACCTCCTCCACGACTGCACGAGCCGAG AAGAACGCCAGAGAGATCACCCAGGACACCAACGACATCACCTACG CCGACCTGAACCTGCCCAAGGGCAAGAGCCTGCCCTCAGGCTGC CGAGCCTAACAAACCACCGAGTACGCCTCCATCCAGACCAGCCCT CAGCCTGCCTCTGAGGACACCCTGACCTACGCTGATCTGGACATGG TGCACCTGAACCGGACCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCC TAGCTTCTCTGAGTACGCCAGCGTGCAGGTGCCCGGAAA
인간 SIRPαV6 (아미 노산 서열)	50	MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVA AGETATLRCTATSLIPVGPQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTT VSDLTKRNNMDFPIRIGNITPADAGTYICVKFRKGSPPDVEFKSGA GTELSVRAKPSAPVVSIPAARATPQHTVSFTCESHGFSFRDITLKW FKNGNELSDFQTNVDPVGEVSYSIHSTAKVVLTRDVDHSQVICEV AHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTELVTPQVRAENQVNVTCQVR KFYPQRLQLTWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNMSWLLVNVSA HRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVAHPKEQGSNTAAENTGSN ERNIYIVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSTRLHEPE KNAREITQDTNDITYADLNLPKGGKPAQAAEPNNHTEYASIQTSF QPASEDTLYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK
인간 SIRPαV8 (뉴클 레오타이드 서열)	51	ATGGAACCTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGACCTCTGCTGT GTCTGCTGCTGGCCGCCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGA AGAGGAACTGCAAGTGATCCAGCCGACAAGTCCGTGCTGGTGGCT GCTGGCGAGACTGCCACCTGAGATGTACCGCCACCTCCCTGATCC CCGTGGGCCCTATCCAGTGGTTTAGAGGCGCTGGCCCTGCCAGAGA GCTGATCTACAACAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACC GTGTCCGAGTCCACCAAGCGCGAGAACATGGACTTCTCCATCTCCA TCAGCAACATCACCCCTGCCGACGCCGGCACCTACTACTGCGTGAA GTTCCGGAGGGCTCCCCCGACCCGAGTTCAAGTCTGGCGCTGGC ACCGAGCTGTCTGTGGGGCTAAACCTTCTGCCCTGTGGTGTCTG GACCTGCCGCTAGAGCTACCCCTCAGCACCCGCTGCTTTTACCTG CGAGTCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCTGAAGTGGTTC AAGAACGGCAACGAGCTGAGCGACTTCCAGACCAACGTTGGACCTG TGGCGGAGTCCGTGTCTACTCCATCCACTCCACCGCAAGTGGT GCTGACACGCGAGGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGCGAGGTGGCC CACGTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCCAACCTGT CCGAGACAATCAGAGTCCCCCCCCACCTGGAAGTGACCCAGCAGCC CGTGGCGGCTGAGAACCAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGGGGAAG TTCTACCCCCAGCGGCTGCAGCTGACCTGGCTGGAAAACGGCAATG TGTCGGGACCGAGACAGCCAGCACCCGTGACCGAGAAACAAGGATGG CACCTACAATGGATGTCTGGCTGCTCGTGAACGTGTCCGCCCAC CGGGACGATGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGACGGCCAGC CTGCCGTGTCCAAGAGCCACGATCTGAAGGTGTCCGCTCATCCCAA AGAGCAGGGCTCCAACACCGCCGCTGAGAACACCGGCTCTAACGAG CGGAACATCTACATCGTCTGGGCGTCTGTGTGCACCCCTGCTGGTGG CACTGCTGATGGCCGCTCTGTACCTCGTGGGATCCGGCAGAAGAA GGCCAGGGCTCTACTCCTCCACGACTGCACGAGCCCGAGAAG AACGCCAGAGAGATCACCCAGGACACCAACGACATCACCTACGCCG ACCTGAACCTGCCCAAGGGCAAGAAGCCTGCCCTCAGGCTGCCGA GCCTAACAAACCACCGAGTACGCCTCCATCCAGACCAGCCCTCAG CCTGCCTCTGAGGACACCCTGACCTACGCTGATCTGGACATGGTGC ACCTGAACCGGACCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCCTAG CTTCTCTGAGTACGCCAGCGTGCAGGTGCCCGGAAA
인간 SIRPαV8 (아미 노산 서열)	52	MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVA AGETATLRCTATSLIPVGPQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTT VSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYICVKFRKGSPPDTEFKSGAG

[1350]

<p>노산 서열)</p>		<p>TELSVRAKPSAPVVS GPAARATPQHTVVSFTCESHGFSPRDITLKWF KNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVICEVA HVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPPLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRK FYFQRLQLTWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMWLLVNVSAH RDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNTAAENTGSNE RNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEK NAREITQDNDITYADLNLPGKPKPAPQAAEPNNHTEYASIQTS PQ PASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK</p>
<p>인간 SIRPαV9 (뉴클레오타이드 서열)</p>	<p>53</p>	<p>ATGGAACCTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGT GTCTGCTGCTGGCCGCCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGA AGAGGAAGTCAAGTGATCCAGCCGACAAGTCCGTGCTGGTGGCT GCTGGCGAGACTGCCACCCTGAGATGTACCGCCACCTCCCTGATCC CCGTGGGCCCTATCCAGTGGTTTAGAGGCGCTGGCCCTGGCAGAGA GCTGATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACC GTGTCCGACCTGACCAAGCGGAAACAATGGAAGTCTCCATCCGGGA TCTCCAACATCACCCCTGCCGACGCCGGCACCTACTACTGCGTGAA GTTCCGGAAGGGCTCCCCGACGACGTGGAGTCAAAATCCGGCGCT GGCACCGAGTGTCTGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCTGTGGTGT CTGGCCCTGCCGCTAGAGCTACCCTCAGCACCCGTGCTTTTAC CTGCGAGTCCCACGGCTTACGCCCTCGGGACATCACCCCTGAAGTGG TTCAAGAACGGCAACGAGCTGAGCGACTTCCAGACCAACGTGGACC CTGTGGGCGAGTCCGTGTCTACTTCCATCCACTCCACCGCAAGGT GGTGCTGACACGCGAGGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGCGAGGTG GCCACGTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCCAAACC TGTCGAGACAATCAGAGTGCCCCCAACCCTGGAAGTGACCCAGCA GCCCGTGGGGCTGAGAACCAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGCGG AAGTCTACCCCCAGCGGCTGCAGCTGACCTGGCTGGAAAAAGCGCA ATGTGTCCCGGACCGAGACAGCCTCCACCCTGACCGGAAACAAGGA TGGCACCTACAATTGGATGTCTGGCTGCTCGTGAACGTGTCCGCC CACCGGGACGATGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGACGGCC AGCTGCGGTGTCCAAGTCCACGATCTGAAGGTGTCGGCTCATCC CAAAGAGCAGGGCTCCAACACCGCCGCTGAGAACACCGGCTCTAAC GAGCGGAACATCTACATCGTGTGGGCGTGTGTGACCCCTGCTGG TGGCACTGCTGATGGCCGCTCTGTACTCTGCGGATCCCGCAGAA GAAGGCCAGGGCTCTACCTCCTCCACGACTGCACGAGCCCGAG AAGAACGCCAGAGATCACCCAGGACCAACGACATCACCTACG CCGACCTGAACCTGCCAAGGGCAAGAAGCTGCCCTCAGGCTGC CGAGCCTAACAAACACACCGAGTACGCCTCCATCCAGACCAGCCCT CAGCCTGCCTCTGAGGACACCCCTGACCTACGCTGATCTGGACATGG TGCACCTGAACCGGACCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCC TAGCTTCTCTGAGTACGCCAGCGTGCAGGTGCCCGGAAA</p>
<p>인간 SIRPαV9 (아미노산 서열)</p>	<p>54</p>	<p>MEPAGPAPGRLLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQDPKSVLVA AGETATLRCTATSLIPVGP IQWFRGAPGRELIYNQKEGHFPRVTT VSDLTKRNNMDFSIRISNITPADAGTYICVFRKGS PDDVEFKSGA GTELSVRAKPSAPVVS GPAARATPQHTVVSFTCESHGFSPRDITLKW FKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVICEV AHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPPLEVTQQPVRAENQVNVTCQVR KFYPQRLQLTWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMWLLVNVSA HRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNTAAENTGSN ERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPE KNAREITQDNDITYADLNLPGKPKPAPQAAEPNNHTEYASIQTS P QPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK</p>
<p>hSIRPα-VβC1αC2α (뉴클레오타이드 서열)</p>	<p>55</p>	<p>ATGGAACCTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGT GTCTGCTGCTGGCCGCCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGA GGACGAGCTGCAAGTGATCCAGCCGAGAAGTCCGTGTCTGTGGCC GCTGGCGAGTGTGCCACCCTGAGATGCGCTATGACCTCCCTGATCC CCGTGGGCCCATCATGTGGTTTAGAGGCGCTGGCGCTGGCAGAGA GCTGATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACC GTGTCCGAGCTGACCAAGCGGAAACAACCTGGACTTCTCCATCTCCA TCAGCAACATCACCCCTGCCGACGCCGCACCTACTACTGCGTGAA</p>

[135]

		<p>GTTCCGGAAGGGCTCCCCGACGACGTGGAGTCAAATCCGGCGCT GGAACCGAGCTGTCCGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCTGTGGTGT CTGGCCCTGCCGCTAGAGCTACCCCTCAGCACACCGTGTCTTTAC CTGCGAGTCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCTGAAGTGG TTCAAGAACGGCAACGAGCTGAGCGACTTCCAGACCAACGTGGACC CTGTGGCGGAGAGCGGTGTCTACTCCATCCACTCCACCGCCAAAGGT GGTGCTGACACGCGGAGGACGTGCACTCCCAAGTATCTGCGAGGTG GCCCACGTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCCAACC TGTCGGAGACAATCAGAGTGCCCCCACCTGGAAGTGACCCAGCA GCCTGTGCGGGCCGAGAACCAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGC GG AAGTTCTACCCAGCGGCTGCAGCTGACCTGGCTGAAAACGGCA ATGTGTCCCGGACCGAGACGCCAGCACCGTGACCGAGAACAAGGA TGGCACCTACAATTGGATGTCTGGTGTCTGTAACGTGTCCGCG CACCGGGACGATGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGACGGCC AGCCTGCCGTGTCCAAGTCCCACGATCTGAGGGTGTCCGCTCATCC CAAAGAGCAGGGCTCCAACACCGCCGCTGAGAACACCGGCTCTAAC GAGCGGAACATCTACATCGTGTGGGGCTGTTGTGACCCCTGTGG TGCTCTGTGTGATGGCTGCCCTGTACCTCGTGGGATCCGGCAGAA GAAGGCCACAGGGCTCTACCTCTCCACGACTGCACGAGCCTGAG AAGAACGCCAGAGAGATCACCCAGGACACCAACGACATCACCTACG CCGACCTGAACCTGCCAAGGGCAGAGACCTGCCCTCAGGCCCC CGAGCCTAACAAACACACCGAGTACGCTCCATCCAGACCAGCCCT CAGCCTGCCTCTGAGGACACCCCTGACCTACGCTGATCTGGACATGG TGACCTGAACCGGACCCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCC TAGCTTCTCTGAGTACGCCAGCGTGACGGTGGCCCGGAAA</p>
hSIRP α -V β C1 α C2 α (아미노산 서열)	56	<p>MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEDELQVIQPEKSVSVA AGESATLRCAMTSLIPVGPIMWFRGAGAGRELIYNQKEGHFPRVTT VSELTKRNNLDFSISISNITPADAGTYVCVKFRKGSDDVEFKSGA GTELSVRAKPSAPVVSPPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDITLKW FKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVLTREDVHSQVICEV AHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTTQPVRAENQVNVTCQVR KFYPQRLQLTWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMWLLVNVSA HRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAPKQGSNTAAENTGSN ERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPE KNAREITQDNDITDYADLNLPKGGKPAQAAEPNNHTEYASIQTSF QPASEDTLYADLDMVHLNRTPKQPAPKEPEFSFSEYASVQVPRK</p>
hSIRP α -VaC1 β C2 α (뉴클레오타이드 서열)	57	<p>ATGGAACCTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGT GTCTGCTGCTGGCCGCCTCTTGTGCTTGGAGCGGAGTGGCTGGCGA AGAGGAACTGCAAGTGATCCAGCCCGACAAGTCCGTGCTGGTGGCT GCTGGCGAGACTGCCACCTGAGATGTACCGCCACCTCCCTGATCC CCGTGGGCCCTATCCAGTGGTTAGAGGCGCTGGCCCTGGCAGAGA GCTGATCTACAACAGAAAGAGGGCCACTTCCCAGAGTGACCACC GTGTCCGACCTGACCAAGCGGAACAACATGGACTTCTCCATCCGGA TCGGCAACATCACCCCTGCCGATGCCGGCACCTACTACTGCGTGAA GTTCCGGAAGGGCTCCCCGACGACGTGGAGTCAAATCCGGCGCT GGCACCGAGCTGTCTGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCCCGTGGTGT CTGGACCTGCCGTGCGAGCTACCCCTGAGCACACCGTGTCTTTTAC CTGCGAGTCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCTGAAGTGG TTCAAGAACGGCAACGAGCTGAGCGACTTCCAGACCAACGTGGACC CAGCCGGCGACTCCGTGTCTACTCCATCCACTTACCGCCAGAGT GGTGCTGACCAGAGGCGAGCTGCACTCCCAAGTATCTGCGAGATC GCCATATCACACTGCAGGGCGACCCCTGAGAGGCACCGCTAACCC TGTCTGAGACAATCCGGGTGCCCCCAACCTGGAAGTGACTCAGCA GCCAGTGCAGGGCCGAGAACCAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGGG AAGTTCTACCCAGCGGCTGCAGCTGACCTGGCTGGAACCAAGGCA ATGTGTCCCGGACCGAGACAGCCTCCACCGTGACCGAGAACAAGGA TGGCACCTACAATTGGATGTCTGGTGTCTGTAACGTGTCCGCC CACCGGGACGATGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGACGGCC AGCCTGCCGTGTCCAAGTCCCACGATCTGAAGGTGTCCGCTCATCC CAAAGAGCAGGGCTCCAACACCGCCGCTGAGAACACCGGCTCTAAC</p>

[1352]

		GAGCGGAACATCTACATCGTCTGGGCGTCTGTGCACCCCTGCTGG TGCCACTGCTGATGGCCGCTCTGTACCTCGTGCAGGATCCGGCAGAA GAAGGCCAGGGCTCTACCTCCTCCACCAGACTGCACGAGCCCGAG AAGAACGCCAGAGAGATCACCAGGACACCAACGACATCACCTACG CCGACCTGAACCTGCCAAGGGCAAGAAGCCTGCCCCCAGGCGCG CGAGCCTAACAAACCACCCGAGTACGCCCTCCATCCAGACCAGCCCT CAGCCTGCCTCTGAGGACACCCCTGACCTACGCTGATCTGGACATGG TGCACCTGAACCGGACCCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCC TAGCTTCTCTGAGTACGCCAGCGTGCAGGTGCCCCGGAAA
hSIRPα-VαC1βC2α (아미노산 서열)	58	MEPAGPAPGRLGFLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVA AGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTT VSDLTKRNNMDFSIIRIGNITPADAGTYICVKFRKGS PDDVEFKSGA GTELSVRAKPSAPVVS GPAVRATPEHTVVSFTCESHGFSPRDITLKW FKNGNELSDFQTNVDPAGDSVSYSIHSTARVVLTRGDVHSQVICEI AHITLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVAENQVNVTCQVR KFYBQRLQLTWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWM SWLLVNVSA HRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNTAENTGSN ERNIYIVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLEHEPE KNAREITQDNDITYADLNLPGKPKPAPQAAEPNNHTEYASIQTS P QPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSPSEYASVQVPRK ATGGAACTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGT GTCTGCTGCTGGCCGCTCTTGTGCTGGAGCGGAGTGGCTGGCGA AGAGGAACTGCAAGTGATCCAGCCCGACAAGTCCGTGCTGGTGGCT GCTGGCGAGACTGCCACCCTGAGATGTACCGCCACCTCCCTGATCC CCGTGGGCCCTATCCAGTGGTTAGAGGGCGCTGGCCCTGGCAGAGA GCTGATCTACAACCCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACC GTGTCCGACCTGACCAAGCGGAACAACATGGACTTCTCCATCCGGA TCGGCAACATCACCCCTGCCGATGCCGGCACCTACTACTGCGTGAA GTTCCGGAAAGGCTCCCCCGACGACGTGGAGTTCAAATCCGGCGCT GGCACCGAGCTGTCTGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCTGTGGTGT CTGGCCCTGCGGCTAGAGGTACCCCTCAGCACACCGTGTCTTTTAC CTGCGAGTCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCTGAAGTGG TTCAGAACGGCAACGAGCTGAGCGACTTCCAGACCAACGTTGGACC CTGTGGGCGAGTCCCTGTCTACTCCATCCACTCCACCGCCAAAGGT GGTGCTGACACGCGAGGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGCGAGGTG GCCCCGCTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCCAACC TGTCCGAGACAATCAGAGTGCCCCCACCCTGGAAAGTGACCCAGCA GCCTATGAGAGCCGAGAACCAGGCCAACGTGACCTGCCAGGTGTCC AACTTCTACCCCTCGGGCCCTGCAGCTGACCTGGTGGAAAACGGCA ATGTGTCCCGGACCGAGACAGCCTCCACCCTGATCGAGAACAAAGGA TGGCACCTACAATTGGATGTCTTGGCTGCTCGTGAAACCTGTGCC CACCCGGACGATGTGGTGTGACCTGTGAGGTGGAACACGATGGCC AGCAGGCCGTGTCCAAGTCTACGCTCTGGAAGTGTCCGCCCAACC CAAAGAGCAGGGCTCTAATACCGCCGCTGAGAACACCGGCTCCAAC GAGCGGAACATCTACATCGTCTGGGCGTCTGTGCACCCCTGCTGG TGGCACTGCTGATGGCCGCTCTGTACCTCGTGCAGGATCCGGCAGAA GAAGGCTCAGGGCTCCACCTCCTCCACCAGACTGCACGAGCCTGAG AAGAACGCCAGAGAGATCACCAGGACACCAACGACATCACCTACG CCGACCTGAACCTGCCAAGGGCAAGAAGCCTGCCCCCAGGCTGC CGAGCCTAACAAACCACCCGAGTACGCCCTCCATCCAGACCAGCCCT CAGCCTGCCTCTGAGGACACCCCTGACCTACGCTGATCTGGACATGG TGCACCTGAACCGGACCCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCC TAGCTTCTCTGAGTACGCCAGCGTGCAGGTGCCCCGGAAA
hSIRPα-VαC1αC2β (뉴클레오타이드 서열)	59	ATGGAACTGCCGGCCCTGCTCCTGGTAGACTGGGACCTCTGCTGT GTCTGCTGCTGGCCGCTCTTGTGCTGGAGCGGAGTGGCTGGCGA AGAGGAACTGCAAGTGATCCAGCCCGACAAGTCCGTGCTGGTGGCT GCTGGCGAGACTGCCACCCTGAGATGTACCGCCACCTCCCTGATCC CCGTGGGCCCTATCCAGTGGTTAGAGGGCGCTGGCCCTGGCAGAGA GCTGATCTACAACCCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACC GTGTCCGACCTGACCAAGCGGAACAACATGGACTTCTCCATCCGGA TCGGCAACATCACCCCTGCCGATGCCGGCACCTACTACTGCGTGAA GTTCCGGAAAGGCTCCCCCGACGACGTGGAGTTCAAATCCGGCGCT GGCACCGAGCTGTCTGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCTGTGGTGT CTGGCCCTGCGGCTAGAGGTACCCCTCAGCACACCGTGTCTTTTAC CTGCGAGTCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCTGAAGTGG TTCAGAACGGCAACGAGCTGAGCGACTTCCAGACCAACGTTGGACC CTGTGGGCGAGTCCCTGTCTACTCCATCCACTCCACCGCCAAAGGT GGTGCTGACACGCGAGGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGCGAGGTG GCCCCGCTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCCAACC TGTCCGAGACAATCAGAGTGCCCCCACCCTGGAAAGTGACCCAGCA GCCTATGAGAGCCGAGAACCAGGCCAACGTGACCTGCCAGGTGTCC AACTTCTACCCCTCGGGCCCTGCAGCTGACCTGGTGGAAAACGGCA ATGTGTCCCGGACCGAGACAGCCTCCACCCTGATCGAGAACAAAGGA TGGCACCTACAATTGGATGTCTTGGCTGCTCGTGAAACCTGTGCC CACCCGGACGATGTGGTGTGACCTGTGAGGTGGAACACGATGGCC AGCAGGCCGTGTCCAAGTCTACGCTCTGGAAGTGTCCGCCCAACC CAAAGAGCAGGGCTCTAATACCGCCGCTGAGAACACCGGCTCCAAC GAGCGGAACATCTACATCGTCTGGGCGTCTGTGCACCCCTGCTGG TGGCACTGCTGATGGCCGCTCTGTACCTCGTGCAGGATCCGGCAGAA GAAGGCTCAGGGCTCCACCTCCTCCACCAGACTGCACGAGCCTGAG AAGAACGCCAGAGAGATCACCAGGACACCAACGACATCACCTACG CCGACCTGAACCTGCCAAGGGCAAGAAGCCTGCCCCCAGGCTGC CGAGCCTAACAAACCACCCGAGTACGCCCTCCATCCAGACCAGCCCT CAGCCTGCCTCTGAGGACACCCCTGACCTACGCTGATCTGGACATGG TGCACCTGAACCGGACCCCCAAGCAGCCAGCTCCTAAGCCCGAGCC TAGCTTCTCTGAGTACGCCAGCGTGCAGGTGCCCCGGAAA
hSIRPα-VαC1αC2β (아미노산 서열)	60	MEPAGPAPGRLGFLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVA AGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTT VSDLTKRNNMDFSIIRIGNITPADAGTYICVKFRKGS PDDVEFKSGA GTELSVRAKPSAPVVS GPAARATPQHTVVSFTCESHGFSPRDITLKW FKNGNELSDFQTNVDPVGSVSYSIHSTAKVVLTRGDVHSQVICEV AHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVAENQANVTQVSA NFYPRQLQLTWLENGNVSRTETASTLIENKDGTYNWM SWLLVNTCA

[1353]

		HRDDVVLTCQVEHDGQQAVSKSYALEVSAHPKEQGSNTAENTGSN ERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSSTRLHEPE KNAREITQDNDITYADLNLPKGGKPPAQAAEPNNHTEYASIQTSF QPASEDLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK
인간 SIRP α V1(P74A) (뉴클레오타이드 서열)	61	ATGGAGCCCGCCGCGCCGCGCCCGCCCGCCCGCTCGGGCCGCTGCTCT GCCTGCTGCTCGCCGCGCTCCTGCGCCTGGTCAGGAGTGGCGGGTGA GGAGGAGCTGCAGGTGATTGAGCCTGACAAGTCCGTGTGGTTGCA GCTGGAGAGACAGCCACTCTGCGCTGCACTGCGACCTCTCTGATCC CTGTGGGGCCCATCCAGTGGTTCAGAGGAGCTGGAGCAGGCCGGGA ATTAATCTACAATCAAAAAGAGGCCACTTCCCCGGGTAAACA GTTTCAGACCTCAAAAAGAGAAACAACATGGACTTTTCCATCCGCA TCGGTAACATCACCCAGCAGATGCCGGCACCTACTACTGTGTGAA GTTCCGAAAGGGAGCCCGATGACGTGGAGTTAAGTCTGGAGCA GGCACTGAGCTGTCTGTGCGCGCCAAACCCTTGCCCCGTGGTAT CGGGCCCTGCGGCGAGGGCCACACCTCAGCACACAGTGAAGTTCAC CTGCGAGTCCCACGGCTTCTCACCAGAGACATCACCTGAAATGG TTCAAAAATGGGAATGAGCTCTCAGACTTCAGACCAACGTGGACC CCGTAGGAGAGAGCGTGTCTACAGCATCCACAGCACAGCCAAAGGT GGTGCTGACCCGCGAGGACGTTCACTCTCAAGTCATCTGCGAGGTG GCCACGTCACCTTGAGGGGGACCTCTTCGTGGGACTGCCAACT TGCTGAGACCATCCAGTTCACCCACCTTGAGGTTACTCAACA GCCCGTGAGGGCAGAGAACCAGGTGAATGTCACTGCCAGGTGAGG AAGTCTACCCCAAGAGACTACAGCTGACCTGGTGGAGAAATGGAA ACGTGTCCCGACAGAAACGGCTCAACCCTACAGAGAACAAAGGA TGGTACCTACAACCTGGATGAGCTGGCTCCTGGTGAATGTATCTGCC CACAGGGATGATGTGAAGCTCACCTGCCAGGTGGAGCATGACGGGC AGCCAGCGGTCCAGAAAGCCATGACCTGAAGGTCTCAGCCACCC GAAGGAGCAGGGCTCAAAATCCGCGCTGAGAACACTGGATCTAAT GAACGGAACTCTATATTTGGTGGGTGTGGTGTGACCTTGCTGG TGGCCCTACTGATGGCGCCCTCTACCTCGTCCGAATCAGACAGAA GAAAGCCAGGGCTCCACTTCTTACAAGGTGTCATGAGCCCGAG AAGAATGCCAGAGAAAATAACACAGGACACAATGATATCACATATG CAGACCTGAACCTGCCAAGGGGAAAGCCCTGCTCCCGAGCTGC GGAGCCCAACAACACACGGAGTATGCCAGCATTGAGACCAGCCCG CAGCCCGCTCGGAGGACACCTCACCTATGCTGACCTGGACATGG TCCACCTCAACCGGACCCCAAGCAGCCGGCCCAAGCCTGAGCC GTCTTCTCAGAGTACGCCAGCGTCCAGGTCCCGAGGAAG
인간 SIRP α V1(P74A) (아미노산 서열)	62	MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCWVSGVAGEEELQVIQPKSVLVA AGETATLRCTATS LIPVGP IQWFRGAGAGRELIYNQKEGHFPRVTT VSDLTKRNNMDFSI RIGNITPADAGTYICVFRKGS PDDVEFKSGA GTELSVRAKPSAPVVS GFAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDITLKW FKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTRDVDHVSQVICEV AHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTELVTTQFPVRAENQVNVTCQVR KFYFQRLQLTWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMWLLVNVSA HRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNTAENTGSN ERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSSTRLHEPE KNAREITQDNDITYADLNLPKGGKPPAQAAEPNNHTEYASIQTSF QPASEDLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK
인간 카파 불변 도 메인 (뉴클레오타이드 서열)	63	CGGACCGTGGCCGCTCCCTCCGTGTCATCTCCACCTTCCGACG AGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGCTGCTGAACAA CTTCTACCCCGCGAGGCCAAGGTGCAAGTGGAGGTGGACAACGCC CTGCAGTCCGGCAACTCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCA AGGACAGCACCTACTCCCTGTCTCCACCTGACCCCTGTCCAAGGC CGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAG GGCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTCAACCGGGGCGAGTGC
인간 카파 불변 도 메인 (단백질 서열)	64	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTITLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
인간 IgG4 불변 도	65	GCTTCCACCAAGGGCCCTCCGTGTTTCTCTGGCCCTTGCTCCA GATCCACCTCCGAGTCTACCGCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGA

[1354]

<p>메인 (S228P를 포함) (뉴클레오타이드 서열)</p>		<p>CTACTTCCCCGAGCCTGTGACAGTGTCTGGAACCTCTGGCGCCCTG ACCTCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCCTCCGGCC TGTAACCTCCCTGTCCAGCGTCCGTGACAGTCCCTCCAGCTCTCTGGG CACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAAGCCCTCCAACACC AAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTC CTTGCCCAAGCCCTGAAATTTCTGGGCGGACCTTCTGTGTTTCTGT CCCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCTCCCGGACCCCGGAA GTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCAGGAAGATCCCGAGGTGC AGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGAC CAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACA AGTGCAAGGTGTCCAACAGGGCCCTGCCAGCTCCATCGAAAAGAC CATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGGGAACCCAGGTGTACACA CTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGA CCTGTCTCGTAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACTACAAGACCACCCCCCT GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTGTACTCTCGCCTGACCG TGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGCAACGTGTTCTCCTGCAGCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCCTACACCCAGAAGTCCCTGTCC CTGTCTCTGGGAAAA</p>
<p>인간 IgG4 불변 도메인 (S228P를 포함) (단백질 서열)</p>	<p>66</p>	<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPVQLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTYKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGFPPCPAPPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVY LPPSQQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP VLDSIDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNNHYTQKSL LSLGK</p>
<p>인간 IgG2 불변 도메인 (뉴클레오타이드 서열)</p>	<p>67</p>	<p>GCTTCTACAAAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGGCTCCTTGTA GAAGCACCAGCGAGTCTACAGCCGCTCTGGCTGTCTGGTCAAGGA CTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAATAGCGGAGCACTG ACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAAGCTCCGGCC TGTAACCTCTGTCCAGCGTGGTCAAGTCCCGAGCAGCAATTTGG CACCAGACCTACACCTGTAATGTGGACCACAAGCCTAGCAACACC AAGGTGGACAAGACCGTGGAAACGGAAGTGTGCGTGGAAATGCCCT CTTGTCTGTCTCCTCCAGTGGCTGGCCCTTCCGTGTTTCTGTCCC TCCAAGCCCTAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGAAACCCCTGAAGT ACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGATCCTGAGGTGCAAGT TCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAA GCCTAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTTCAAGTGGTGTCCGCTG CTGACCCGTGGTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAGGGCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCAT CAGCAAGACCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCCCAGGTTTACACACTT CCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCX₁CCGTGGAATGGG AGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAATAACAAGACCACACCTCCTAT GCTGGACTCCGACGGCTCATTCTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTG GACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCCTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCT GAGCCCCGGCAA</p> <p>여기서: X₁ = G, T</p>
<p>인간 IgG2 불변 도메인 (단백질 서열)</p>	<p>68</p>	<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPVQLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTYTCNVDHKPSNT KVDKTVKRCVCEPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS LTVVHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPAIEKTIISKTKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIX₁VEWESNGQPENNYKTP</p>

[1355]

		MLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK 여기서: X ₁ = A, S
40A 중쇄 CDR1 (아미노산 서열)	69	SYWMH
40A 중쇄 CDR2 (아미노산 서열)	70	AIYPVNNDDTTYNQKFKG
40A 중쇄 CDR3 (아미노산 서열)	71	SFYSLDAAWFVY
40A 경쇄 CDR1 (아미노산 서열)	72	RASQDIGSRLN
40A 경쇄 CDR2 (아미노산 서열)	73	ATSSLDS
40A 경쇄 CDR3 (아미노산 서열)	74	LQYASSPFT
인간화된 40 중쇄 가변 영역 (공통 서열)	75	EVQX ₁ X ₂ QSGAX ₃ X ₄ X ₅ KPGASVKX ₆ SCKASGSTFTSYWMHWVX ₇ QX ₈ PGQGLEWXX ₉ GAIYPVNSDDTTYNQKFKGX ₁₀ X ₁₁ TX ₁₂ TVX ₁₃ X ₁₄ SX ₁₅ S TX ₁₆ YMX ₁₇ LSSLX ₁₈ X ₁₉ EDX ₂₀ AVYYCX ₂₁ RSFYSLDAAWFVYWGQG TX ₂₂ X ₂₃ TVSS 여기서: X ₁ = F, L X ₂ = Q, R, V X ₃ = E, V X ₄ = L, V X ₅ = A, K, V X ₆ = L, M, V X ₇ = K, R X ₈ = A, R, T X ₉ = I, M X ₁₀ = K, R X ₁₁ = A, V X ₁₂ = L, M X ₁₃ = D, V X ₁₄ = K, T X ₁₅ = A, S, T X ₁₆ = A, V X ₁₇ = E, Q X ₁₈ = R, T X ₁₉ = F, S X ₂₀ = S, T X ₂₁ = A, T X ₂₂ = L, T X ₂₃ = L, V
인간화된 40 경쇄 가변 영역 (공통 서열)	76	DIQMTQSPSSLSASX ₁ GX ₂ RVX ₃ ITCRASQDIGSRLNWLQXX ₄ PGKA X ₅ KRLIYATSSLDSGVFX ₆ RFSGSX ₇ SGX ₈ X ₉ X ₁₀ X ₁₁ LTISX ₁₂ LQPE DFATYYCLQYASSPFTFGX ₁₃ GTKX ₁₄ EIX ₁₅ 여기서:

[1356]

		<p>X₁ = L, V X₂ = D, E X₃ = S, T X₄ = K, T X₅ = I, P X₆ = K, S X₇ = G, R X₈ = S, T X₉ = D, E X₁₀ = F, Y X₁₁ = S, T X₁₂ = G, S X₁₃ = G, Q X₁₄ = L, V X₁₅ = H, K</p>
hSIRP α .40AVH1 (뉴클레오타이드 서열)	77	GAGGTGCAGTTCCTGTCAGTCTGGTGCCGTGGCTAGACCTGGAACTCCCGTGAAGATCTCCTGCAAGGCCCTCCGGCTCCACCTTCACCTCTTACTGGATGCACTGGGTCAAGCAGAGCCTGGACAGGGACTCGAA TGGATCGGCGCTCTGTACCCCTGTGAACTCCGACACCACCTACAACC AGAAGTTC AAGGGCAGAGCCAAGCTGACCGTGGCCACCTCTGCTTC TATCGCCTACCTGGAAATTTCCAGCCTGACCAACGAGGACTCCGCC GTGTACTACTGCGCCCGGTCTTCTACTACTCTCTGGACGCGCCTT GGTTTGTGTACTGGGGCCAGGGAACCTGTTGACCGTGTCTCT
hSIRP α .40AVH1 (아미노산 서열)	78	EVQFLQSGAVLARPGTSVKISCKASGSTFTSYMMHWKQRPQGGL E WIGALYPVNSDTTYNQKFKGRKATLVATSAS IAYLEFSSLNEDSA VYYCARSFYYSLDAAWFVYWGQGLVTVSS
hSIRP α .40AVH2 (뉴클레오타이드 서열)	79	GAGGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCTGAGGTTGTGAAGCCTGGCG CTCCCGTGAAGCTGTCTGCAAGGCTTCTGGCTCCACCTTCACCAG CTACTGGATGCACTGGGTCAAGCAGGCCCTGGACAAGCCTGGAA TGGATCGGCGCTATCTACCCCGTGAACCTCCGACACCACCTACAACC AGAAGTTC AAGGGCAAAGCTACCCCTGACCGTGGACAAGTCTGCCTC CACCGCTACATGGAAGTGTCCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCC GTGTACTACTGCACCCCGTCTTCTACTACTCCCTGGACGCGCCTT GGTTTGTGTATTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACCGTGTCTCT
hSIRP α .40AVH2 (아미노산 서열)	80	EVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGSTFTSYMMHWKQAPQGGL E WIGAIYPVNSDTTYNQKFKGKATLVDRSASTAYMELSSLRSEDTA VYYCTRSFYYSLDAAWFVYWGQGLVTVSS
hSIRP α .40AVH3 (뉴클레오타이드 서열)	81	GAGGTGCAGCTGAGACAGTCTGGCGCTGTGCTTGTGAAGCCTGGCG CCTCCGTGAAGATGTCTGCAAGGCTTCTGGCTCCACCTTCACCAG CTACTGGATGCACTGGGTCAAGCAGACCCCTGGACAGGGACTCGAG TGGATCGGCGCTATCTACCCCTGTGAACTCCGACACCACCTACAACC AGAAGTTC AAGGGCAAAGCTACCCCTGACCGTGGACAAGTCTCTCTC CACCGCTTACATGCAGCTGTCCAGCCTGACCTCTGAGGACTCCGCC GTGTACTACTGCGCCCGGTCTTCTACTACTCTCTGGACGCGCCTT GGTTTGTGTACTGGGGCCAGGGCACAACCTGACAGTGTCTCT
hSIRP α .40AVH3 (아미노산 서열)	82	EVQLRQSGAVLVKPGASVKMSCKASGSTFTSYMMHWKQTPQGGL E WIGAIYPVNSDTTYNQKFKGKATLVDRSSSTAYMQLSSLTSEDSA VYYCARSFYYSLDAAWFVYWGQGLTTLTVSS
hSIRP α .40AVH4 (뉴클레오타이드 서열)	83	GAGGTGCAGTTCGTTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAACTGGCG CCTCTGTGAAGGTGTCTGCAAGGCTTCTGGCTCCACCTTCACCAG CTACTGGATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAGGCTTGGAA TGGATGGGCGCTATCTACCCCGTGAACCTCCGACACCACCTACAACC AGAAATTC AAGGGCAGAGTGACCATGACCGTCCGTGACCTCCACCTC CACCGTGTACATGGAAGTGTCCAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCCGGTCTTCTACTACTCTCTGGACGCGCCTT GGTTTGTGTACTGGGGCCAGGGAACCTGTTGACCGTGTCTCT
hSIRP α .40AVH4 (아미노산 서열)	84	EVQFVQSGAEVKKPGASVKVSKASGSTFTSYMMHWVRQAPQGGL E WMGAIYPVNSDTTYNQKFKGRVTMTVVVTSSTVYVYMELSSLRSEDTA

[1357]

미노산 서열)		VYYCARSFYYSLDAAWFVYWGQGLTVTVSS
hSIRP α .40AVH5 (뉴클레오타이드 서열)	85	GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGTGCCGTGTTGGCTAAGCCTGGCGCCTCCGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTCCACCTTACCAGCTACTGGATGCACTGGGTCAAGCAGAGGCTGGACAGGGACTCGAGTGGATCGGCGCTATCTACCCTGTGAACCTCCGACACCACCTACAACCAGAAAGTTCAAGGGCAAAGCTACCCTGACCGTGGACAAGTCCCTCCTCACCCGCTTACATGCAGCTGTCCAGCCTGACCTTCGAGGACTCCGGCGTGTACTACTGCGCCCGGTCTTCTACTACTCTCTGGACGCCGCTTGGTTTGTGTACTGGGGCCAGGGCACAACCCTGCAGAGTGCCTCT
hSIRP α .40AVH5 (아미노산 서열)	86	EVQLQQSGAVLAKPGASVKMSCKASGSTFTSYWMHWKQRPQGLEWIGAIYFVNSDTTYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTFEDSAVYYCARSFYYSLDAAWFVYWGQGLTVTVSS
hSIRP α .40AVH6 (뉴클레오타이드 서열)	87	GAGGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTCCACCTTACCAGCTACTGGATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAGGCTTGGAACTGGATGGGCGCTATCTACCCCGTGAACCTCCGACACCACCTACAACCAGAAATTCAGGGCAGAGTGACCATGACCGTGGACACCTCCACCAGCACCGGTGACATGGAACCTGTCCAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGTCTTCTACTACTCTCTGGACGCCGCTTGGTTTGTGTACTGGGGCCAGGGAACCTCGGTGACCGTGCCTCT
hSIRP α .40AVH6 (아미노산 서열)	88	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGSTFTSYWMHWVRQAPQGLEWVGAIYFVNSDTTYNQKFKGRVMTVDSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARSFYYSLDAAWFVYWGQGLTVTVSS
hSIRP α .40AVL1 (뉴클레오타이드 서열)	89	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTGTCCGCTCTGTGGCGGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGACATCGGCTCCAGACTGAACCTGGCTGCAGCAGAACCCCTGGCAAGGCCATCAAGAGACTGATCTACGCCACCTCCAGCCTGGATTCTGGCGTGCCTCTAGATCTCCTGGCTCTAGATCTGGCACCGACTTCTCCCTGACCATCTCTGGACTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGTCTGCAGTACGCCAGCTCTCCATTACCTTTGGCGGAGGCCACCAAGGTGGAATCCAC
hSIRP α .40AVL1 (아미노산 서열)	90	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQDIGSRLNWLQQTTPGKAIRLIYATSSLDVSGVPSRFSGSRSGTDFSLTISGLQPEDFATYYCLQYASSPFTFGGGTKVEIH
hSIRP α .40AVL2 (뉴클레오타이드 서열)	91	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTGTCCGCTCTGTGGCGGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGACATCGGCTCCAGACTGAACCTGGCTGCAGCAGAACCCCTGGCAAGGCCATCAAGAGACTGATCTACGCCACCTCCAGCCTGGATTCTGGCGTGCCTCTAGATCTCCTGGCTCTAGATCTGGCACCGACTTTACCCCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGTCTGCAGTACGCCCTCTCCATTACCTTTGGCGGAGGCCACCAAGGTGGAATCAAG
hSIRP α .40AVL2 (아미노산 서열)	92	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQDIGSRLNWLQKPGKAIRLIYATSSLDVSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQYASSPFTFGQGTKEIK
hSIRP α .40AVL3 (뉴클레오타이드 서열)	93	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTGTCCGCTCTGTGGCGGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGACATCGGCTCCAGACTGAACCTGGCTGCAGCAGAACCCCTGGCAAGGCCATCAAGAGACTGATCTACGCCACCTCCAGCCTGGATTCTGGCGTGCCTCTAGATCTCCTGGCTCTAGATCTGGCACCGACTTTACCCCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGTCTGCAGTACGCCAGCTCTCCATTACCTTTGGCGGAGGCCACCAAGGTGGAATCAAG
hSIRP α .40AVL3 (아미노산 서열)	94	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQDIGSRLNWLQKPGKAIRLIYATSSLDVSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQYASSPFTFGGGTKLEIK
hSIRP α .40AVL4 (뉴클레오타이드 서열)	95	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTGTCCGCTCTGTGGCGGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGACATCGGCTCCAGACTGAACCTGGCTGCAGCAGAACCCCTGGCAAGGCCATCAAGAGACTGATCTACGCCACCTCCAGCCTGGATTCTGGCGTGCCTCTAGAT

[1358]

		TCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTACCCTGACAATCAGCTC CCTGACGCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGTCTGCAGTACGCC AGCTCTCCATTACCTTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAATCAAG
hSIRP α .40AVL4 (아미노산 서열)	96	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQDIGSRLNWLQKPKGKAPKR LIYATSSLDGVPVSRFSGSGSGETFTLTISSLQPEDFATYYCLQYA SSPFTFGGGTKVEIK
hSIRP α .40AVL5 (뉴클레오타이드 서열)	97	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTGTCTCCGCTCTGTGG GCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGACATCGGCTC CAGACTGAACTGGCTGCAGCAGAAGCCTGGCAAGCCATCAAGAGA CTGATCTACGCCACCTCCAGCCTGGATTCTGGCGTGCCCAAGAGAT TCTCCGGCTCTAGATCCGGCTCCGACTATACCCTGACAATCAGCTC CCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGTCTGCAGTACGCC TCCTCTCCATTACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAG
hSIRP α .40AVL5 (아미노산 서열)	98	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQDIGSRLNWLQKPKGKAIKR LIYATSSLDGVPKRFSGSRSGSDYTLTISSLQPEDFATYYCLQYA SSPFTFGQGTKEIK
hSIRP α .40AVL6 (뉴클레오타이드 서열)	99	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTGTCTGCTCCCTGG GCGAGAGAGTGTCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGACATCGGCTC CAGACTGAACTGGCTGCAGCAGAAGCCTGGCAAGCCATCAAGAGA CTGATCTACGCCACCTCCAGCCTGGATTCTGGCGTGCCCTCTAGAT TCTCCGGCTCTAGATCTGGCACCGACTTACCCTGACAATCAGCTC CCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGTCTGCAGTACGCC AGCTCTCCATTACCTTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAATCAAG
hSIRP α .40AVL6 (아미노산 서열)	100	DIQMTQSPSSLSASLGERVITTCRASQDIGSRLNWLQKPKGKAIKR LIYATSSLDGVPVSRFSGSRSGDTFTLTISSLQPEDFATYYCLQYA SSPFTFGGGTKVEIK
hSIRP α .40A 마우스 VH (뉴클레오타이드 서열)	101	GAGGTTCAAGTCCAGCAGTCTGGGACTGTGCTGGCAAGCCAGGGA CTTCAGTGAAGATGCTCGCAAGGCTTCTGGCTCCACCTTTACCAG CTACTGGATGCACCTGGGTAACAGGGGCCTGGACAGGCTGTGCAA TGATTTGGCGCTATTTATCTGTAAATAATGATACTACCTATAATC AGAAGTTCAAGGGCAAGGCCGAAGCTCACTGTAGTCACTTCCACCG CACTGCCTACATGGAGGTCAGTAGTCTGACAAATGAGGACTCTGCG GTCTATTAAGTACAGATCGTTCTACTATAGTCTCGACGCGGCCT GGTTTGTACTGGGGCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
hSIRP α .40A 마우스 VH (아미노산 서열)	102	EVQFQQSGTVLARPSTSVKMSCKASGSTFTSYWMHWKQGGPQGLQ WIGAIYPVNDTTYNQKFKGKAEITVVTSTSTAYMEVSSLTNEDSA VYYCTRSFYYSLDAAWFVYWGQGLVTVSA
hSIRP α .40A 마우스 VL (뉴클레오타이드 서열)	103	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTGCCTCTCTGG GAGAAAGAGTCACTCTACTTGTCTGGCAAGTCAAGACATTGGTAG TAGGTTAAACTGGCTTCAGCAGGAACAGATGGAATATTAACGC CTGATCTACGCCACATCCAGTTTAGATTCTGGTGTCCCCAAAAGGT TCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTGAGATTATCTCTCACCATCAGCGG CCTTGAGTCTGAAGACTTTGTAGACTATTACTGTCTACAATATGCT AGTTCTCCGTTACGTTTCGGAGGGGGACCAAGCTGGAATAAAC
hSIRP α .40A 마우스 VL (아미노산 서열)	104	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSRLNWLQPEPDGTIKR LIYATSSLDGVPKRFSGSRSGSDYSLTISGLESEDFVDYYCLQYA SSPFTFGGGTKLEIN
hSIRP α .40A 마우스 중쇄 (아미노산 서열; 불변 도메인은 밑줄 표시함, 신호 펩타이드는 나타내지 않음)	105	EVQFQQSGTVLARPSTSVKMSCKASGSTFTSYWMHWKQGGPQGLQ WIGAIYPVNDTTYNQKFKGKAEITVVTSTSTAYMEVSSLTNEDSA VYYCTRSFYYSLDAAWFVYWGQGLVTVSAAKTPPSVYPLAPGSA <u>AQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY</u> <u>TLSSSVTVPSSTWVPESETVTCNVAFASSTKVDKIVPRDCGCKPCI</u> <u>CTVPEVSSVFI</u> FPKPKDVLITITLTKVTCVVVDISKDDPEVQFSW FVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRV NSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMI TDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIIMDTDGSYFVYSKLVQKS NWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHEKSLSHSPGK

[1359]

<p>hSIRPα.40A 마우스 경쇄 (아미노산 서열; 불변 도메인은 밑줄 표시함, 신호 펩타이드는 나타내지 않음)</p>	<p>106</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSRLNWLQQEFDGTIKR LIYATSSLD SGVPKRFSGSRSGSDYSLTISGLESEDFVDYYCLQYA SSPFTFGGGTKLEINRADAAPTVSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNN FYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDYMSSTLTLTKD <u>EYERHNSYTCETHKTTSTSPIVKSFNRNEC</u></p>
<p>rhSIRPα/Fc (아미노산 서열)</p>	<p>107</p>	<p>(GVAG) EEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFR GAGPGRELIYNQKEGHFPRVTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADA GTYYCVKFRKGSDDVEFKSGAGTELSVRAKFSAFVVS GPARATP QHTVVSFTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGEVSYS IHSTAKVVLTREDVHSQVICEVAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPP TLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQLQLTWLENGNVSRTETAS TVTENKDGTYNWMWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHD LKVSAHPKEQGSNTAENTGSNERIEGRMDPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>rhSIRPγ/Fc (아미노산 서열)</p>	<p>108</p>	<p>VLWFRGVGPGRELIYNQKEGHFPRVTVSDLTKRNNMDFSIRISSI TPADVGTYYCVKFRKGSPEVVEFKSGPGTEMALGAKPSAPVVLGPA ARTTPEHTVSFTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPGQ SVAYSIRSTARVVLDPDVRSQVICEVAHVTLQGDPLRGTANLSEA IRVPTLEVTQQPMRAGNQVNVTCQVRKFYPQSLQLTWLENGVQC RETASTLTENKDGTYNWTWFLVNI SDQRDDVVLTCQVKHDGQLAV SKRLALEVTVHQDQSSDATPGPASIEGRMDPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>rhCD47/Fc (아미노산 서열)</p>	<p>109</p>	<p>QLLFNKTKSVEFTFCNDTVVIPCFTVNMEAQNTTEVYVKKFKGRD IYTFD GALNKSTVPTDFSSAKIEVSQLLKGDASLKMDSDAVSHTG NYTCEVTELTREGETI IELKYRVVSWFSPIEGRMDPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKL VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>hSIRP-VγC1βC2β (뉴클레오타이드 서열)</p>	<p>110</p>	<p>ATGCCCGTGCCTGCCTCTGGCCTCATCTGCCAGCCCTTTCTGC TGATGCCCTGCTGCTGGGCAGGCTGACAGGCGTGGCAGGCGAAGA GGAAGTGCAGATGATCCAGCCCGAGAAGTGTCTGCTCGTGACCGTG GGCAAGACCGCCACCCCTGCACTGCACCGTGACATCCCTGCTGCCTG TGGGACCCGCTGCTGTGGTTTAGAGGCGTGGGCCCTGGCAGAGAGT GATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCAGAGTGACCAACCGTG TCCGACCTGACCAAGCGGAACAACATGGACTTCTCCATCCGGATCT CCAGCATCACCCCTGCCGACGTGGGCACCTACTACTGCGTGAAGTT CCGGAAGGGCTCCCCGAGAAGTGGAGTTCAAGTCTGGCCAGGC ACCGAGATGGCCCTGGGCGCTAAACCTTCTGCCCTGTGGTGTCTG GACCTGCCGTGCGGGCTACCCCTGAGCACACCGTGTCTTTTACCTG CGAGTCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCCCTGAAGTGGTTC AAGAACGGCAACGAGCTGCCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCCTG CCGGCGACTCCGTGTCTACTCCATCCACTCTACCGCCAGAGTGGT GCTGACCAGAGGCGACGTGCACTCCCAAGTATCTGCGAGATCGCC CATATCACACTGCAGGGCGACCCCTGAGAGGACCGCCAATCTGT CTGAGGCCATCAGAGTGCCCCCACCCTGGAAGTGACCCAGCAGCC</p>

[1360]

		TATGAGAGCCGAGAAACCAGGCCAACGTGACCTGTGAGGTGTCCAAC TTCTACCCTCGGGGCTCGAGCTGACCTGGCTGGAAAACGGCAATG TGTCGGGACCGGAGACAGCCTCCACCCTGATCGAGAACAAGGACGG CACCTACAATTGGATGTCTGGCTGCTCGTGAACACCTGTGCCAC AGGGACGACGTGGTGTGCTGACATGCCAGGTGGAACACGATGGCCAGC AGGCCGTGTCCAAGTCTACGCCCTGGAAATCTCCGCCCATCAGAA AGAGCACGGCTCCGATATCACCCACGAGGCCGCTCTGGCTCCTACC GCTCCTCTGCTGGTGGCTCTGCTGCTGGGACCTAAGCTGCTGCTGG TCGTGGGCGTGTCCGCCATCTACATCTGCTGGAAGCAGAAGGCCTG A
hSIRP-V γ C1 β C2 β (아미노산 서열)	111	MPVPASWPHLPSPFLLMTLLLRLLTGVAGEEELQMIQPEKLLLVTV GKTATLHCTVTSLLPVGFVWFRGVGPGRELIYNQKEGHFPRVTTV SDLTKRNNMDFSISSITPADVGTYYCVKFRKGSPEVVEFKSGPG TEMALGAKPSAPVVSPPAVRATPEHTVSFTCESHGFSPRDLTKWF KNGNELSDFQTNVDPAGDSVYSIHSTARVVLTRGDVHSQVCEIA HITLQGDPLRGTANLSEAIRVPTLEVTQQPMRAENQANVTCQVSN FYPRGLQLTWLENGVSRTEASTLIENKDGTYNWMWLLVNTCAH RDDVVLTCQVEHDGQQAVSKSYALEISAHQKEHGSDIHEAALAPT APLLVALLLGGPKLLLVVGVSAIYICWKQKA
hSIRP-V β C1 γ C2 β (뉴클레오타이드 서열)	112	ATGCCCCTGCCTGCCTCTTGGCCTCATCTGCCAGCCCCCTTTCTGC TGATGACCCTGCTGCTGGGCGAGGCTGACAGGCGTGGCAGGCGAAGA TGAGCTGCAAGTGATCCAGCCCGAGAAGTCCGTGTCTGTGGCCGCT GGCGAGTCTGCCACCCTGAGATGCGCTATGACCTCCCTGATCCCCG TGGGCCCATCATGTGGTTTAGAGGCGCTGGCGCTGGCAGAGAGCT GATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCAGAGTGACCACCGTG TCCGAGCTGACCAAGCGGAACAACCTGGACTTCTCCATCTCCATCA GCAACATCACCCCTGCCGACGCCGGCACCTACTACTGCGTGAAGTT CCGGAAGGGCTCCCCGACGACGTGGAGTTCAAATCCGGCGCTGGA ACCGAGCTGTCCGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCTGTGGTGTGG GACCTGCCGCTAGAACCACCCTGAGCACACCGTGTCTTTTACCTG CGAGTCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCTGAAGTGGTTC AAGAACGGCAACGAGCTGAGCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCTA CCGCCAGTCCGTGGCTACTCCATCAGATCCACCGCCAGAGTGGT GCTGGACCCCTGGGATGTGGGTCCCAAGTGATCTGCGAGGTGCC CATGTGACACTGCAGGGCGATCCTCTGAGAGGCACCGCCAATCTGT CTGAGGCCATCAGAGTGCCCCCACCTTGAAGTGACCAGCAGCC TATGAGAGCCGAGAACCAGGCCAAGTACCTGCCAGGTGTCCAAC TTCTACCCTCGGGCCTGCAGCTGACCTGGCTGGAAAACGGCAATG TGTCGGGACCGGAGACAGCCTCCACCCTGATCGAGAACAAGGATGG CACCTACAATTGGATGTCTGGCTGCTCGTGAACACCTGTGCCAC CGGGATGACGTGGTGTGACTTGTGAGGTGGAACACGACGGCCAGC AGGCCGTGTCCAAGTCTACGCCCTGGAAATCTCCGCCCATCAGAA AGAGCACGGCTCCGATATCACCCACGAGGCCGCTCTGGCTCCTACC GCTCCTCTGCTGGTGGCTCTGCTGCTGGGACCTAAGCTGCTGCTGG TCGTGGGCGTGTCCGCCATCTACATCTGCTGGAAGCAGAAGGCCTG A
hSIRP-V β C1 γ C2 β (아미노산 서열)	113	MPVPASWPHLPSPFLLMTLLLRLLTGVAGEDELQVIQPEKSVSVAA GESATLRCAMTSLIPVGPIMWFRGAGAGRELIYNQKEGHFPRVTTV SELTKRNNLDFSISSISNITPADAGTYCYVKFRKGSPPDDVEFKSGAG TELSVRAKPSAPVVLGPAARTTPEHTVSFTCESHGFSPRDLTKWF KNGNELSDFQTNVDPGQSVAYSIRSTARVVLDPWDVRSQVCEVA HVTLQGDPLRGTANLSEAIRVPTLEVTQQPMRAENQANVTCQVSN FYPRGLQLTWLENGVSRTEASTLIENKDGTYNWMWLLVNTCAH RDDVVLTCQVEHDGQQAVSKSYALEISAHQKEHGSDIHEAALAPT APLLVALLLGGPKLLLVVGVSAIYICWKQKA
hSIRP-V β C1 β C2 γ (뉴클레오타이드 서열)	114	ATGCCCCTGCCTGCCTCTTGGCCTCATCTGCCAGCCCCCTTTCTGC TGATGACCCTGCTGCTGGGCGAGGCTGACAGGCGTGGCAGGCGAAGA TGAGCTGCAAGTGATCCAGCCCGAGAAGTCCGTGTCTGTGGCCGCT GGCGAGTCTGCCACCCTGAGATGCGCTATGACCTCCCTGATCCCCG TGGGCCCATCATGTGGTTTAGAGGCGCTGGCGCTGGCAGAGAGCT

[1361]

		GATCTACAACCAGAAAGAGGGCCACTTCCCCAGAGTGACCACCGTG TCCGAGCTGACCAAGCGGAACAACCTGGACTTCTCCATCTCCATCA GCAACATCACCCCTGCCGACGCCGGCCTACTACTGCGTGAAGTT CCGGAAGGGCTCCCCGACGACGTGGAGTTCAAATCCGGCGCTGGA ACCGAGCTGTCCGTGCGGGCTAAACCTTCTGCCCCGTGGTGTCTG GACCTGCTGTGCGCGCTACCCCTGAGCACACCGTGTCTTTTACCTG CGAGTCCCACGGCTTCAGCCCTCGGGACATCACCTGAAGTGGTTC AAGAACGGCAACGAGCTGAGCGACTTCCAGACCAACGTGGACCCTG CCGGCGACTCCGTGTCTACTCCATCCACTCTACCGCCAGAGTGGT CCTGACCAAGGGCGACGTGCACTCCCAAGTGATCTGCGAGATCGCC CATATCACACTGCAGGGCGACCCCTGAGAGGCACCGCAATCTGT CTGAGGCCATCAGAGTGCCCCCACCCTGGAAGTGACCAGCAGCC TATGAGAGTGGGCAACCAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGGGAAG TTCTACCCCACTCCCTGCAGCTGACTTGGAGCGAGAATGGCAACG TGTGCCAGAGAGACAGCCCTCCACCTGACCAGAAACAAGGACGG AACTACAACCTGGACCTCCTGGTTCCTCGTGAACATCTCCGACCAG CGGGACGACGTGGTGTGACATGCCAAGTGAAGCAGATGGACAGC TGCCCGTGTCCAAGCGCTGGCTCTGGAAGTGACAGTGACACAGAA AGAGCACGGCTCCGACATCACCCACGAGGCGCTCTGGCTCCTACA GCTCCTCTGCTGGTGGCTCTGCTGCTGGGACCTAAGCTGCTGCTGG TCGTGGGCGTGTCCGCCATCTACATCTGCTGGAGCAGAAGGCCTG A
hSIRP-VβC1βC2γ (아미노산 서열)	115	MPVPASWPHLPSPFLLMTELLLRLLTGVAGEDELQVIQPEKSVSVAA GESATLRCAMTSLIPVGPIMWFRGAGAGRELIYNQKEGHFPRVTTV SELTQRNLDIFSISISNITPADAGTYCYVKFRKGSDDVEFKSGAG TELSVRAKPSAPVVSVPVAVRATPEHTVSFTCESHGFSPRDITLKW KNGNELSDFQTNVDPAGDSVSYSHSTARVLLTRGDVHSQVICEIA HITLQGDPLRGTANLSEAIRVPTLEVTQQPMRVGNQVNVTCQVRK FYPSLQLTWSENGNVQRETA STLTKNDGTYNWTWFLVNI SDQ RDDVVLTCQVKHDGQLAVSKRLALEVT VHQKEHGS DITHEAALAPT APLLVALLLGPKLLLVGVSAIYICWKQKA
인간 SIRPβL (뉴클레오타이드 서열)	116	ATGCCCTGTGCCTGCCTCTTGGCCTCATCTGCCCTCTCCATTTCTGC TGATGACCCCTGCTGCTGGGCAGACTGACAGGTGTGTGCTGGCGAAGA GGAACCTGCAAGTGATCCAGCCTGACAAGAGCATCTCTGTGGCCGCT GGCGAATCTGCCACACTGCACTGTACCGTGACATCTCTGATCCCTG TGGGCCCATCCAGTGGTTTAGAGGTGTGGACCTGGCAGAGAGCT GATCTACAACCAGAAAGAGGGACACTTCCCAGAGTGACCACCGTG TCCGACCTGACCAAGCGGAACAACATGGACTTCAGCATCCGGATCA GCAACATCACCCCTGCCGATGCCGGCCTACTACTGCGTGAAGTT CAGAAAGGGCAGCCCGACCACGTCGAGTTTAAAAGCGGAGCCGGC ACAGAGCTGAGCGTGCGGGCTAAACCTTCTGCTCCTGTGGTGTCTG GACCAGCCGCTAGAGCTACACCTCAGCACACCGTGTCTTTTACCTG CGAGAGCCAGGCTTCAGCCCCAGAGATATCACCTGAAGTGGTTC AAGAACGGCAACGAGCTGTCCGACTTCCAGACCAATGTGGACCCAG CCGGCGATAGCGTGTCTACAGCATTCACAGCACCGCCAAAGGTGGT GCTGACCCGGGAGAGATGTGCACAGCCAAGTGATTTGGAGGTGGCC CAGTTACCCCTGCAAGCGATCCTCTGAGAGGAACCGCCAACCTGA GCGAGACAATCCGGGTGCCACCTACACTGGAAGTGACCAGCAGGCC TGTGGGGCCGAGAATCAAGTGAACGTGACCTGCCAAGTGGCGAAG TTCTACCCCTCAGAGACTGCAGCTGACCTGGCTGGAAAACGGCAATG TGTCCGGACCGAGACAGCCAGCACACTGACCAGAAACAAGGATGG CACCTACAATTGGATGAGCTGGCTGCTGGTCAATGTGTCTGCCAC CGGGACGATGTGAAGCTGACATGCCAGGTGGAACACGATGGCCAGC CTGCCGTGTCTAAGAGCCACGACCTGAAGGTGTCCGCTCATCCCAA AGAGCAGGGCAGCAATACTGCCCTGGACCTGCTCTTGTCTCTGCC GCTCCTCTGCTGATCGCCTTCTGCTGGGACCTAAGGTGCTGCTGG TTGTGGGAGTGTCCGTGATCTACGTGACTGGAGCAGAAGGCC
인간 SIRPβL (아미노)	117	MPVPASWPHLPSPFLLMTELLLRLLTGVAGEEELQVIQPKSISVAA GESATLHCTVTSILIPVGPIQWFRGAGPRELIYNQKEGHFPRVTTV SDLTKRNMDFSIRISNITPADAGTYCYVKFRKGSDDHVEFKSGAG

[1362]

산 서열)		TELSVRAKPSAPVVS GPAARATPQHTVVSFTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPAGDSVSYSIHSTAKVVLTRREVDVHSQVICEVAHVTLQGDPLRGTANLSEITIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTEETASTLTENKDGTYNWMSSLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAPKPEQGSNTAPGPALASAPLLIAFLLGPKVLLVVGVSIVYVYWKQKA
인간 IgG1 불변 도메인 (뉴클레오타이드 서열)	118	GCCAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACACCTTCCCGGCTGCCTACAGTCCTCAGGACTACTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGCACCACAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCACCCTGCCCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCCGGTGTGTCAGCTCCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGAAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCCAACAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAACAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCCTACACGCAGAAAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
인간 IgG1 불변 도메인 (아미노산 서열)	119	ASTKGPSVFPFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTEPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
마우스 IgG1 불변 도메인 (아미노산 서열)	120	AKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSTVLGCLVKGYFPEVTVTWNSGSLSSSVHTFPALLQSSGLYTMSSSVTVPSSTWPSQTVCVAHPASSTVDKKLEPSGPISTINPCPPCKECKCPAPNLEGGPSVFI FPPNIKDVLMI SLTPKVTVCVVVDVSEDDPDVQISW FVNNVEVHTAQTQTTHREDYNSTIRVVSTLPIQHQDWMGKFKCKVNNKDLPSPIERTISKIKGLVRAPQVYIILPPAEQLSRKDVSLTCLVVGFPNGDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLNMKTSKWEKTD SFSCNVRHEGLKNYYLKKTISRSPGK
마우스 카파 불변 도메인 (아미노산 서열)	121	RADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSE RQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTC EATHK TSTSPIVKSFNRNEC
인간 IgG2 불변 도메인, V234A-G237A-P238S-H268A-V309L-A330S-P331S (시그마) 돌연변이체(아미노산 서열)	122	ASTKGPSVFPFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVRKCCEVCPCPAPPA AAAS SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSA ED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTV L HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKTRGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIX ₁ VEWESNGQPENNYKTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK 여기서: X ₁ = A, S

[1363]

인간 IgG1 불변 도메인, L234A-L235A 돌연변이체(아미노산 서열)	123	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMI SR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
인간 IgG1 불변 도메인, L234A-L235A-P329G 돌연변이체 (뉴클레오타이드 서열)	124	GCTAGCACAAAGGGCCCTAGTGTGTTTCTCTGGCTCCCTCTTCCA AATCCACTTCTGGTGGCACTGCTGCTCTGGGATGCCTGGTGAAGGA TTACTTTCTGAACTGTGACTGTCTCATGGAACCTCTGGTGTCTG ACTTCTGGTGTCCACACTTTCCCTGTGTGTGTGAGTCTAGTGGAC TGTACTCTCTGTCTCATCTGTGGTCACTGTGCCCTCTTCATCTCTGGG AACCCAGACCTACATTTGTAATGTGAACCACAAACCATCCAACACT AAGTGGACAAAAAGTGGAAACCAATCCTGTGACAAAAACCCACA CCTGCCACCTTGTCCGGCGCCTGAAGCGGGGGAGGACCTTCTGT GTTCTGTTCCTCCCAAAACCAAGGATACCTGTATGATCTCGCGA ACCCTGAGGTGACATGTGTGGTGGTGGATGTGTCTCATGAGGACC CCGAAGTCAAATTTAATTTGGTATGTCGACGGCGTCGAGGTGCATAA TGCCAAAACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAATTCACCTACAGA GTCGTGAGTGTGTGACTGTGTGCTGATCAGGATTGGCTGAATGGCA AGGAATACAAGTGTAAAGTCTCAACAAAGCCCTGGGAGCTCCAAT TGAGAAAACAATCTCAAAGGCCAAAGGACAGCCTAGGGAACCCAG GTCTACACCCTGCCACCTTCGAGAGACGAACTGACCAAAAACCCAG GTGCCCTGACATGCCTGGTCAAAGCTTCTACCTTCTGACATTGC TGTGGAGTGGGAGTCAAATGGACAGCCTGAGAACAACACTACAAAACA ACCCCCCCTGTGCTGGATTCTGATGGCTCTTCTTCTTCTGTACTCCA AACTGACTGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAATGTCTTTTC TTGCTCTGTGATGATGAGGCTCTGCATAACCACTACACTCAGAAA TCCCTGTCTCTGTCTCCCGGGAAA
인간 IgG1 불변 도메인, L234A-L235A-P329G 돌연변이체 (아미노산 서열)	125	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMI SR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
인간 IgG1 불변 도메인, N297Q 돌연변이체(아미노산 서열)	126	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGSPVFLFPPKPKDTLMI SR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
인간 IgG4 불변 도메인, S228P-N297Q 돌연변이체(아미노산 서열)	127	ASTKGPSVFFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLGTQTYICNVNDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPAPEFLGGSPVFLFPPKPKDTLMI SR TPE VTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFYQSTYRVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLSLKG
18D5 VH (아미노산 서열)	128	QVQLQQPGAELVLRPGSSVKLSCKASGYFTSYVHWVKQRPIQGLE WIGNIDPDSSTHYNQKFKDKASLTVDKSSSTAYMQLSSLTFEDSA VYYCARWGGTGMWFAFYWGQGLVTVSA
18D5 VL (아미노산 서열)	129	DVVMQTTPPLSLPVSLGDAQASISCRSSQSLVHSYGNTYLYWYLQKPG QSPKLLIYRVSNRFGVPRDFSGSGSGTDFTLKIISRVEAEDLGVYF

서열)		CFQGTHVPYTFGSGTKLEIK
KWAR23 VH (아미노산 서열)	130	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDYIHWVQRTEQGLE WIGRIDPEDGETKYAPKFDKATITADTSSNTAYLHLSSLTSEDTA VYYCARWGGYWGQGLVTVSS
KWAR23 VL (아미노산 서열)	131	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTCSASSVSSSYLYWYQQKPGSSPK LWIYSTNLSAGVPARFSGSGSTSYSLTISSEAEADAASYFCHQW SYPRTFGAGTKLELK
rhSIRPα-HIS (아미노산 서열)	132	MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCWVSGVAGEEELQVIQPKSVLVA AGETATLRCTATSLIPVGPQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTT VSDLTKRNNMDFSRIGNITPADAGTYCVKFRKGGSPDDVEFKSGA GTELSVRAKPSAPVVSPPAARATPQHTVSTFCESHGFSRDI TLKW FKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTRDVDHSQVICEV AHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTTQPVRAENQVNVTCQVR KFYFQRLQLTWLENGNVSRTETASTVTENKDGTYNWMWSLLVNVSA HRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAPKQGSNTAAENTGSN ERHHHHH

[1364]

[1365]

[1366]

본 명세서에 인용된 모든 참고문헌은 각각의 개개 간행물, 데이터베이스 엔트리(예를 들어, 젠뱅크 서열 또는 GeneID 엔트리), 특허 출원 또는 특허가 구체적이고 개별적으로 참고로 편입되는 것과 동일한 정도로 참고로 편입된다. 참고에 의한 이런 언급은 37 C.F.R. § 1.57(b)(1)에 의하여, 각각의 그리고 모든 개개 간행물, 데이터베이스 엔트리(예를 들어, 젠뱅크 서열 또는 GeneID 엔트리), 특허 출원 또는 특허에 관해 의도되며, 이들 각각

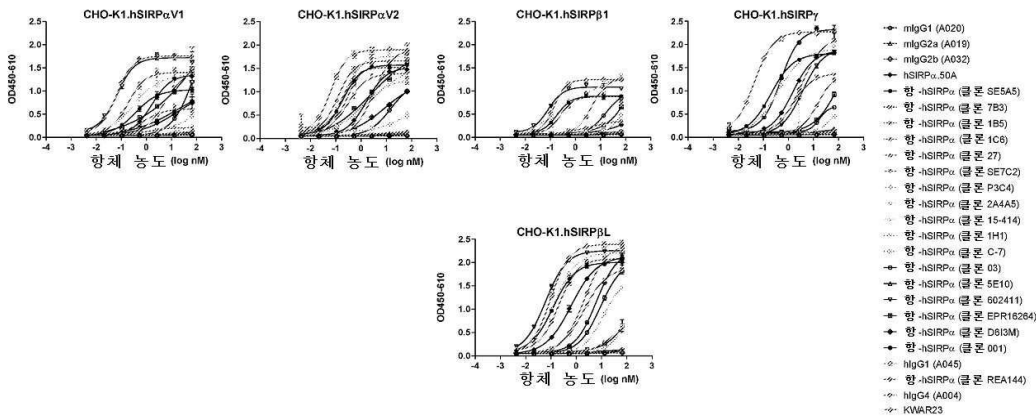
은 이러한 인용이 참고에 의한 편입의 전용 언급에 바로 인접하지 않는다고 해도 37 C.F.R. § 1.57(b)(2)에 따라 분명하게 확인된다. 본 명세서 내에서, 만약에 있다면 참고에 의한 편입의 전용 언급의 포함은 참고에 의한 편입의 이러한 일반적 언급을 어떠한 방법으로 약화시키지는 않는다. 본 명세서의 참고의 인용은 참고문헌이 적절한 선행 기술이라는 용인으로서 의도되지도, 또는 이들 간행물 또는 문헌의 내용 또는 날짜에 관한 임의의 용인을 구성하지도 않는다. 참고문헌은 본 명세서에 제공된 정의와 상충되는 청구된 용어에 대한 정의를 제공하는 정도로, 본 명세서에 제공된 정의를 청구된 발명을 해석하는 데 사용할 것이다.

[1367] 본 발명은 본 명세서에 기재된 구체적 실시형태에 의해 범주가 제한되지 않는다. 사실, 본 명세서에 기재된 것에 추가로 본 발명의 다양한 변형은 앞서 언급한 설명 및 수반하는 도면으로부터 당업자에게 명확하게 될 것이다. 이러한 변형은 첨부되는 청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.

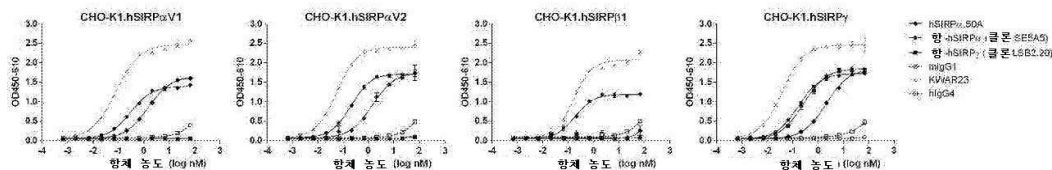
[1368] 앞서 기재한 명세서는 당업자가 본 발명을 실행하는 데 충분한 것으로 고려된다. 본 명세서에 나타내고 기재된 것에 추가로 본 발명의 다양한 변형은 앞서 언급한 설명으로부터 당업자에게 분명하게 되고 첨부하는 청구범위의 범주 내에 속한다.

도면

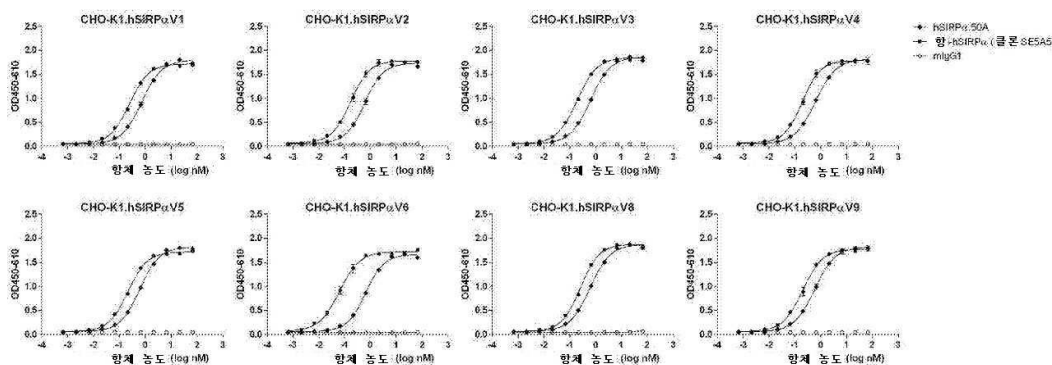
도면1



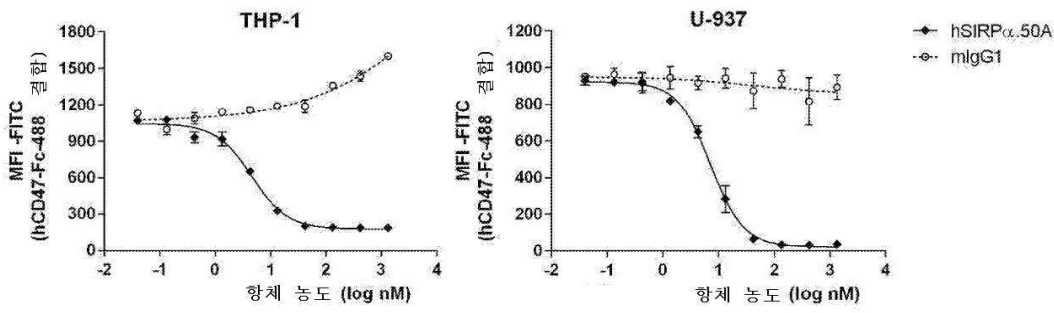
도면2



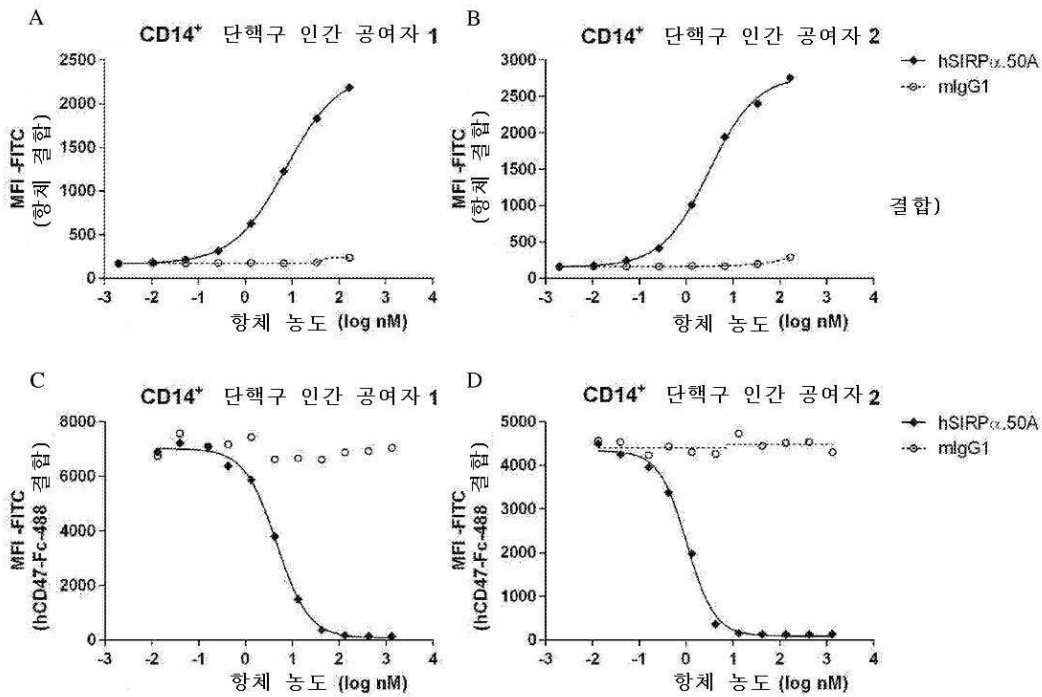
도면3



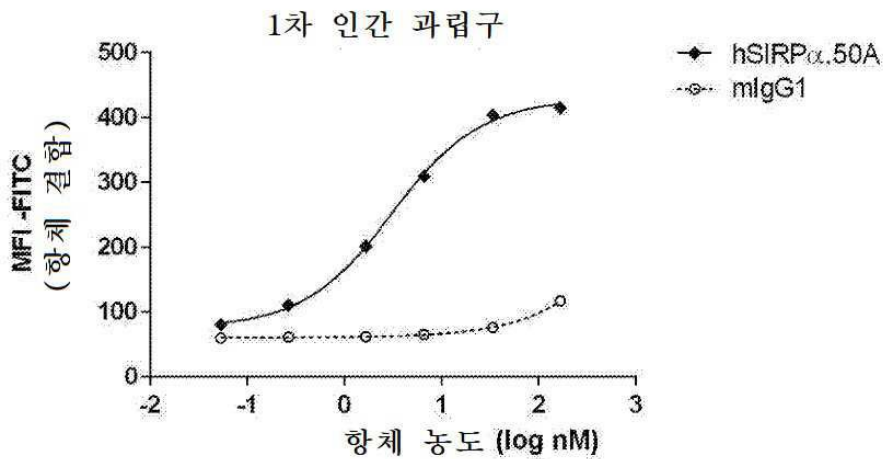
도면4



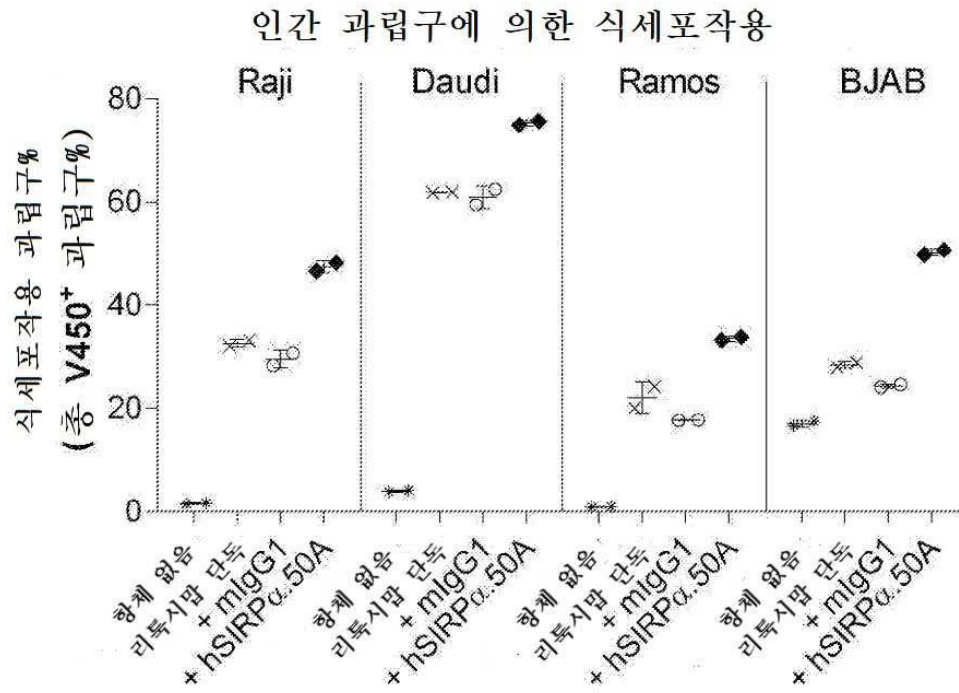
도면5



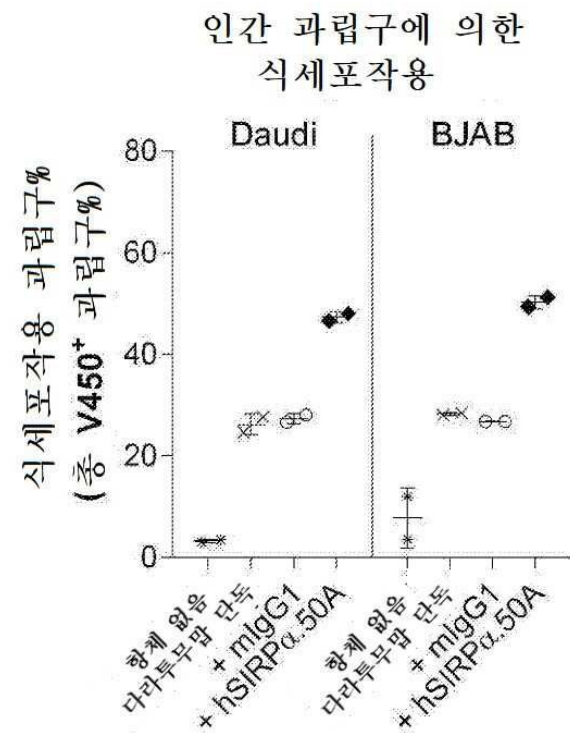
도면6a



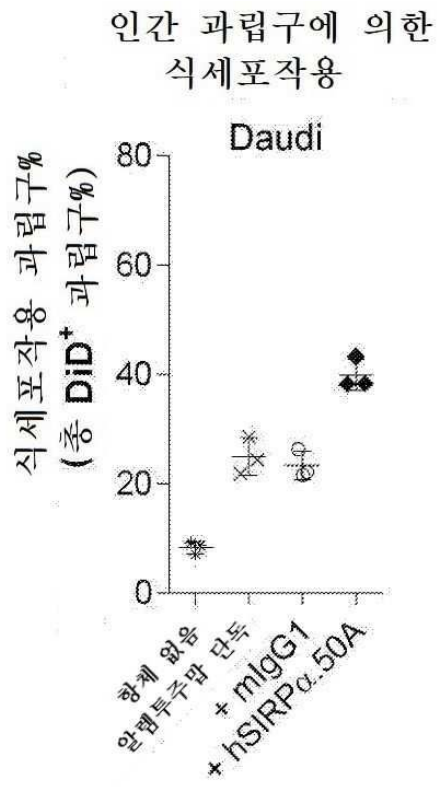
도면6b



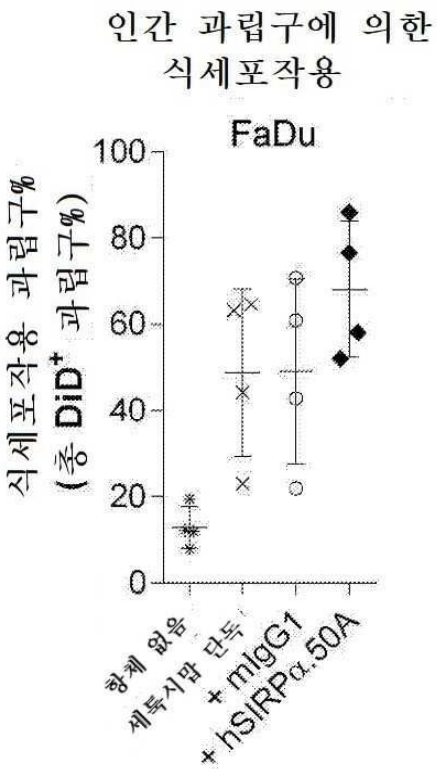
도면6c



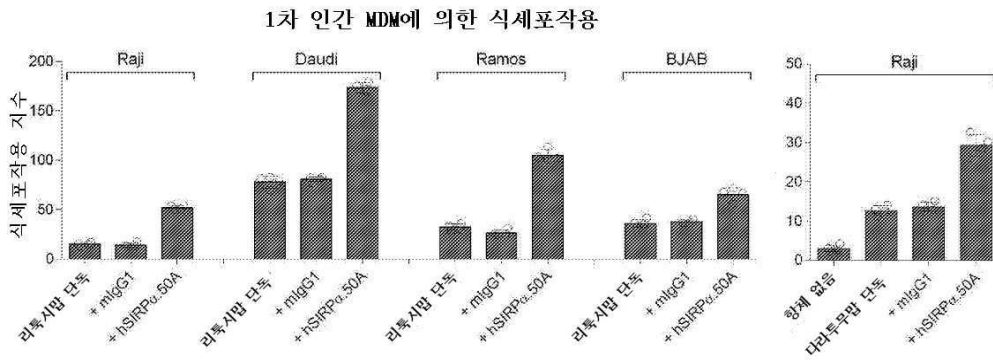
도면6d



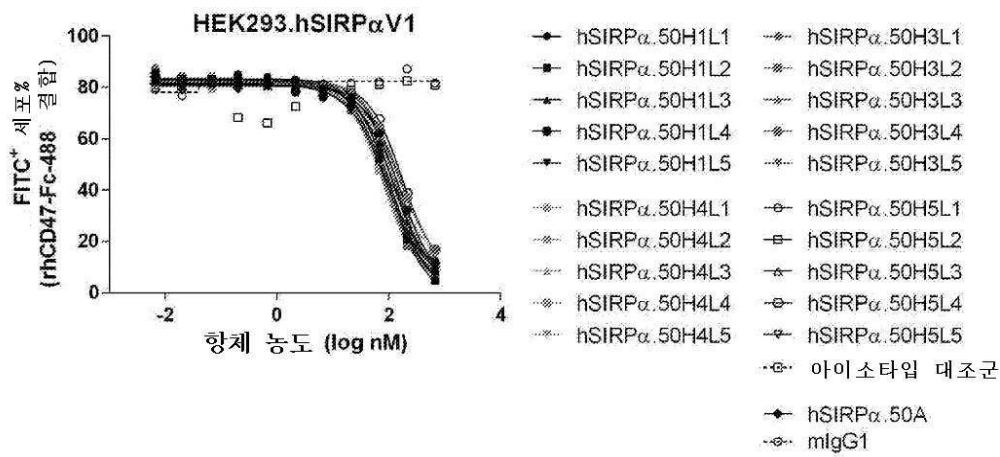
도면6e



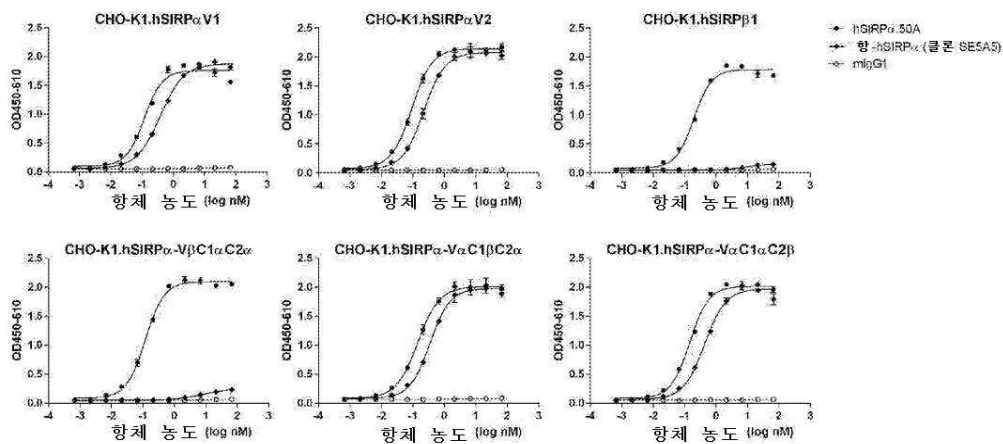
도면7



도면8



도면9

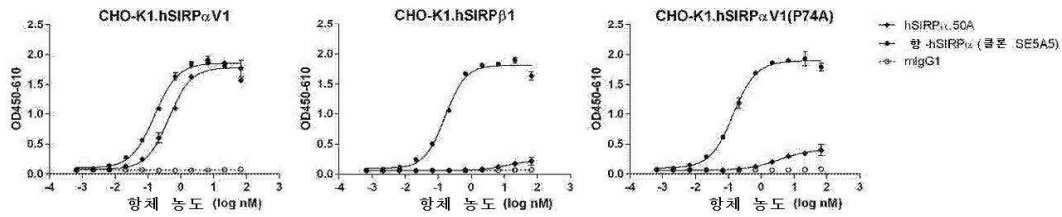


도면10a

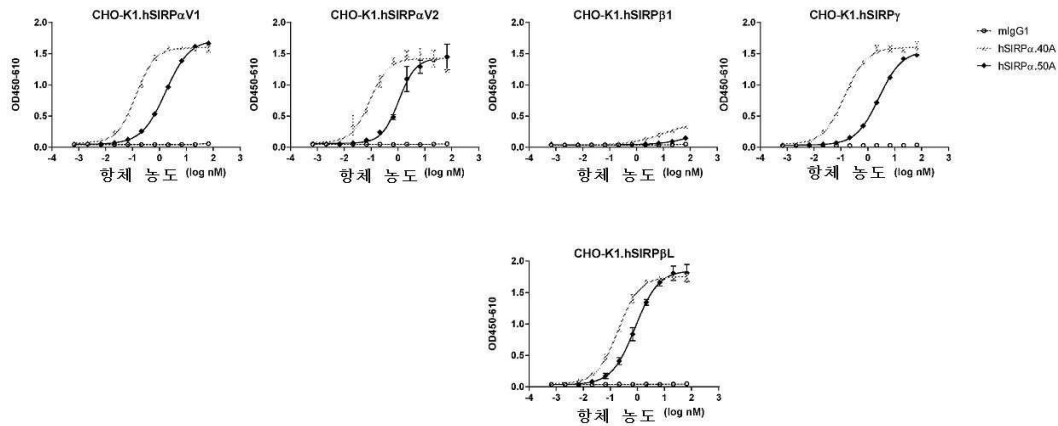
```

hSIRPαV1  EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGP IQWFRGAGP GRELIYNQKEGHFPRV
hSIRPαV2  EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTS LIPVGP IQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRV
hSIRPβ1   EDELQVIQPEKSVSVAAGESATLRCAMTSLIPVGPIMWFRGAGA GRELIYNQKEGHFPRV
          *:*****:*** *****:* *:*: ***** ***** .*****
          |
hSIRPαV1  TTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTY YCVKFRKGS PDDVEFKSG
hSIRPαV2  TTVSESTKRENMFDSISISNITPADAGTY YCVKFRKGS P-TEFKSG
hSIRPβ1   TTVSELTKRNNMDFSISISNITPADAGTY YCVKFRKGS PDDVEFKSG
          *****:***:***:***** * .***** ***** .*****
    
```

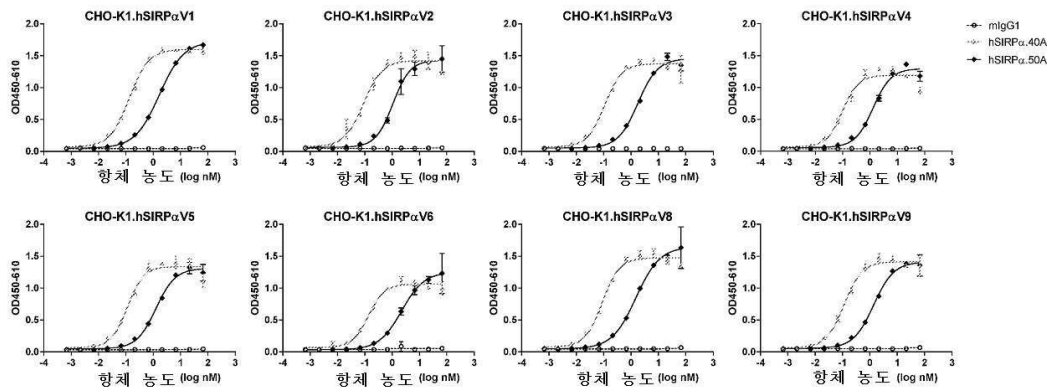
도면10b



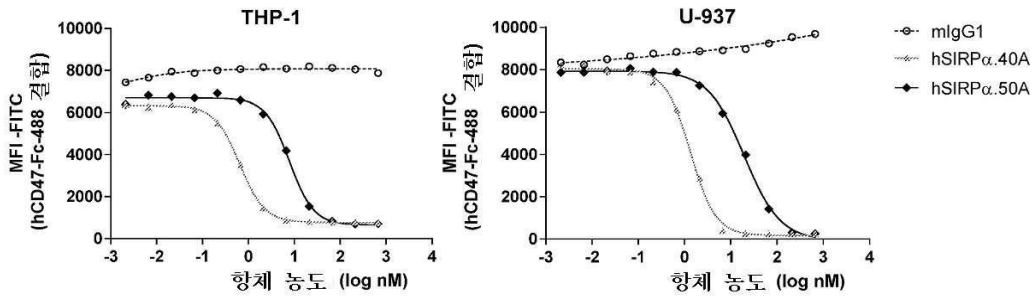
도면11



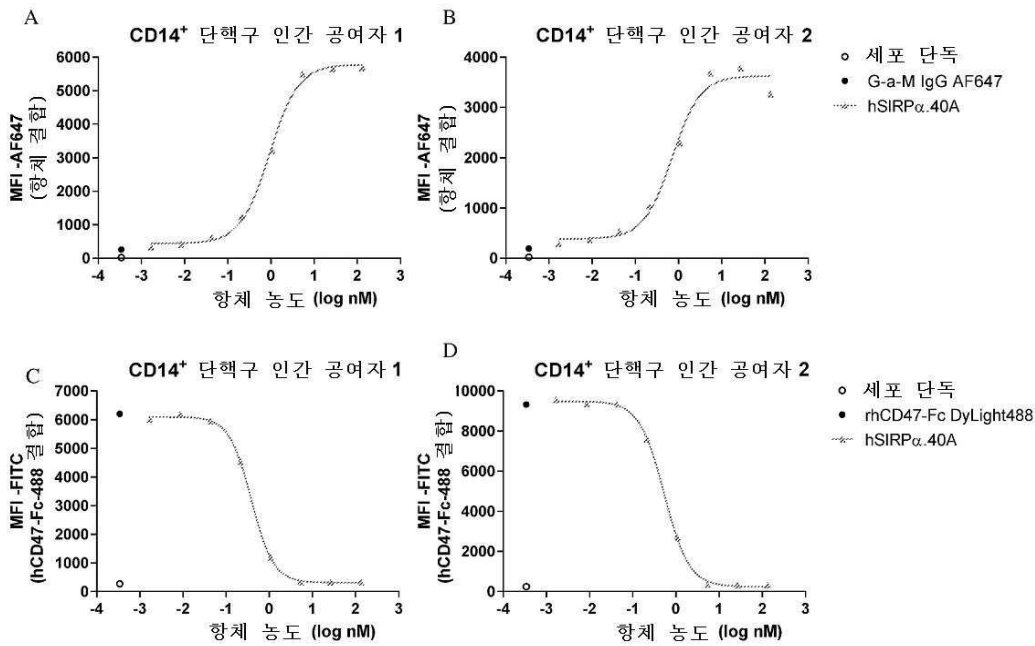
도면12



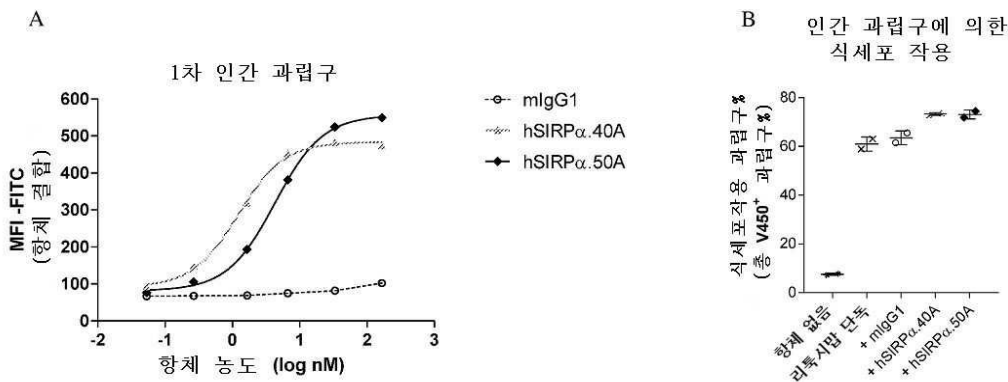
도면13



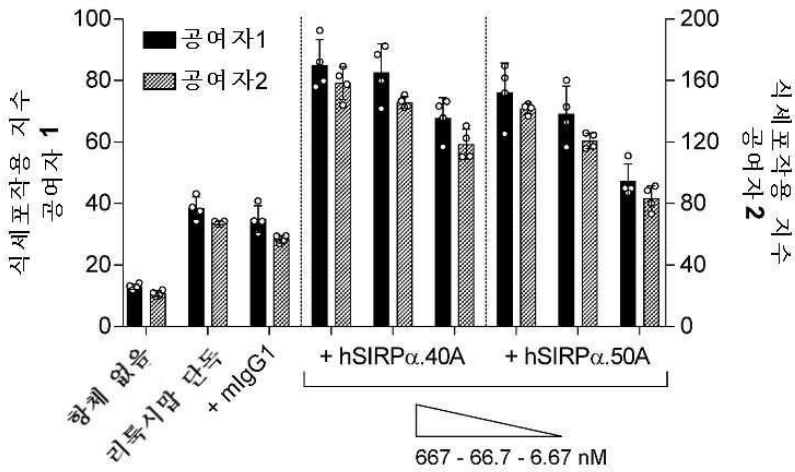
도면14



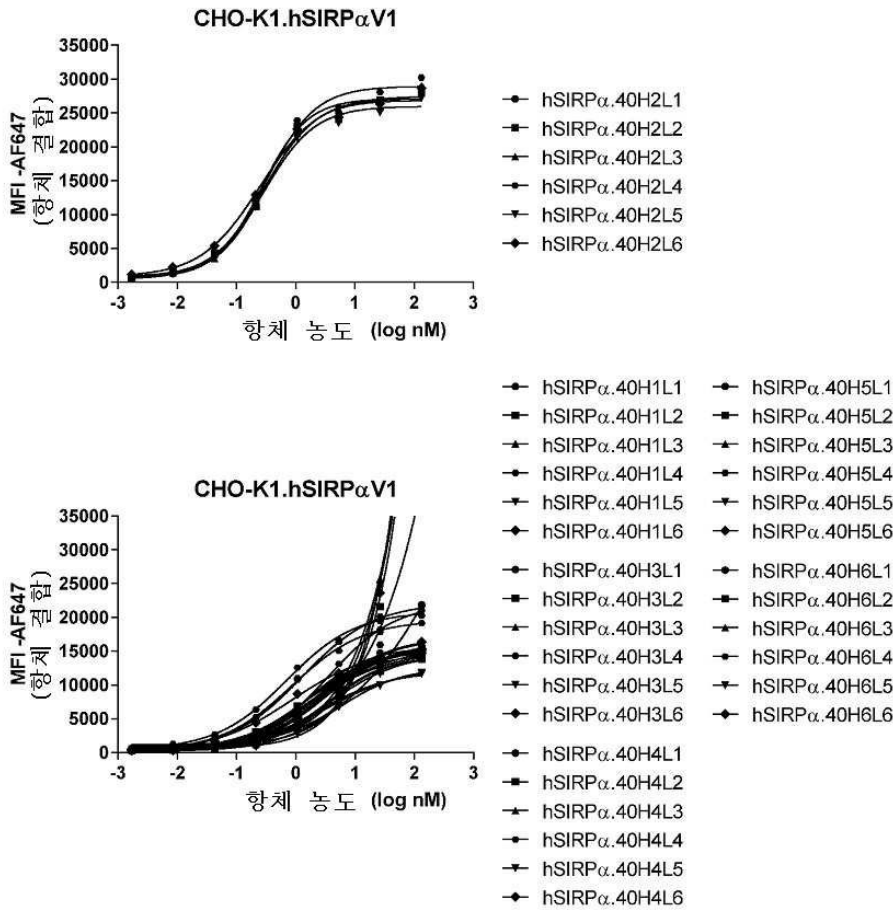
도면15



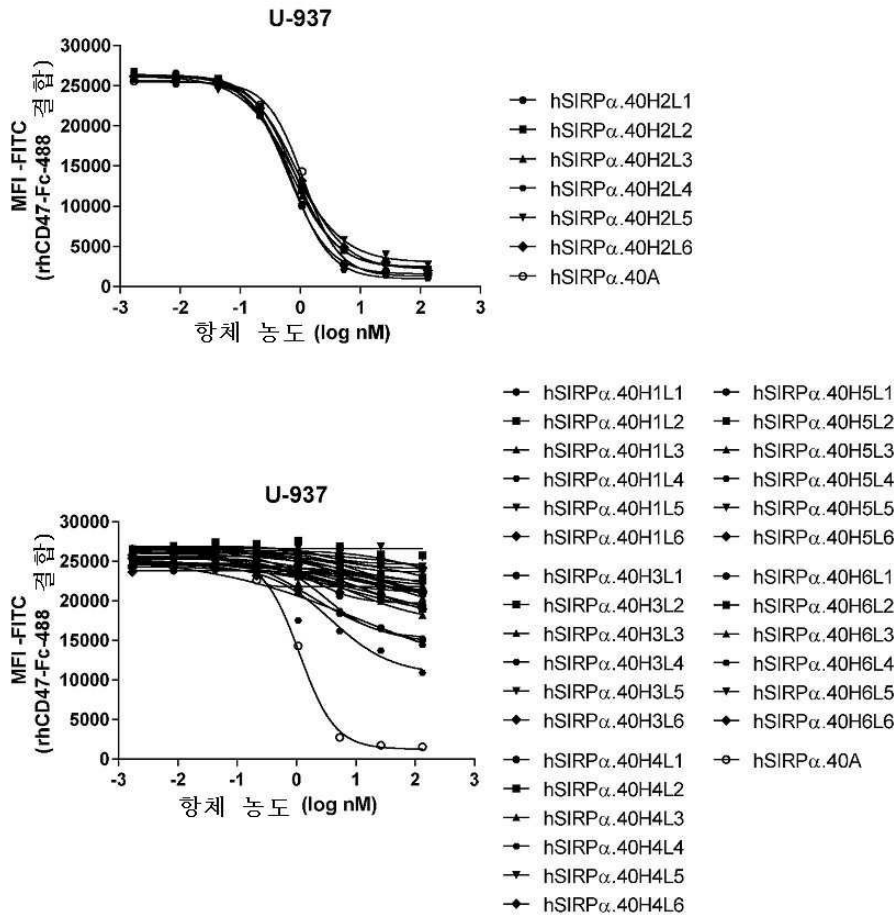
도면16



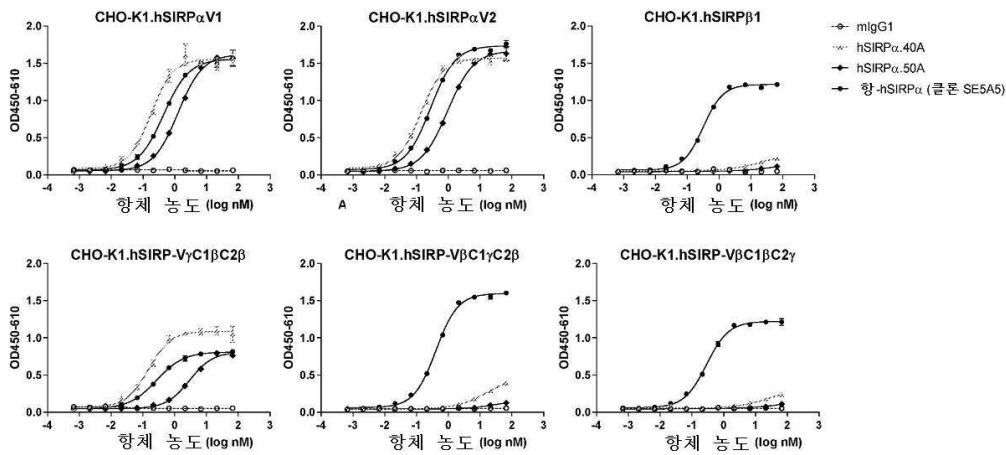
도면17



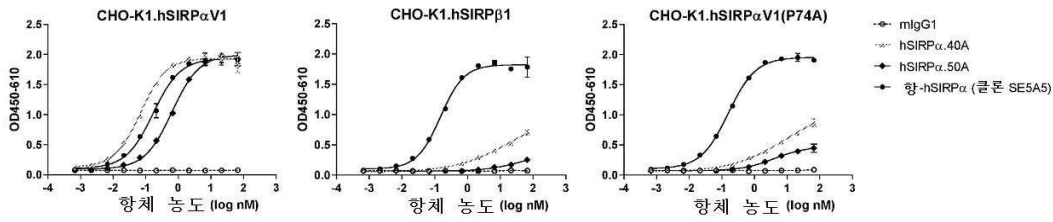
도면18



도면19

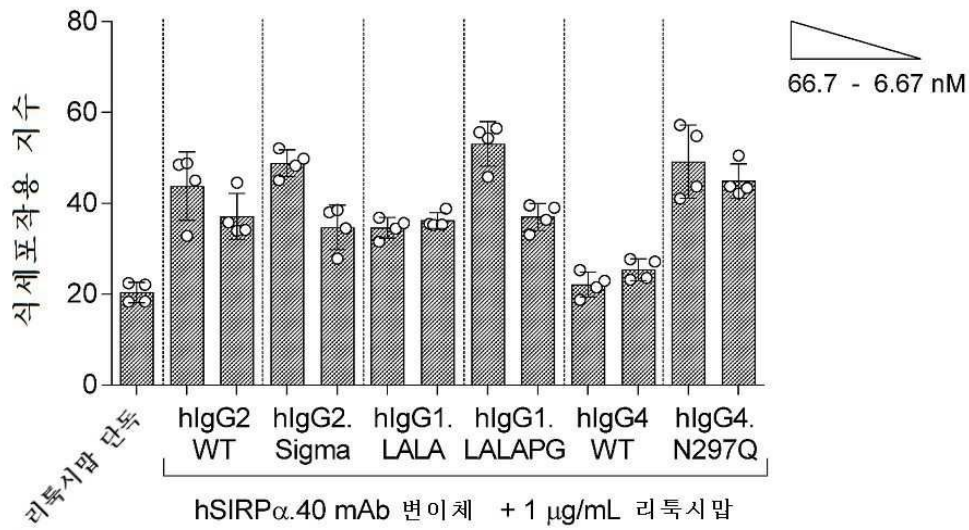


도면20

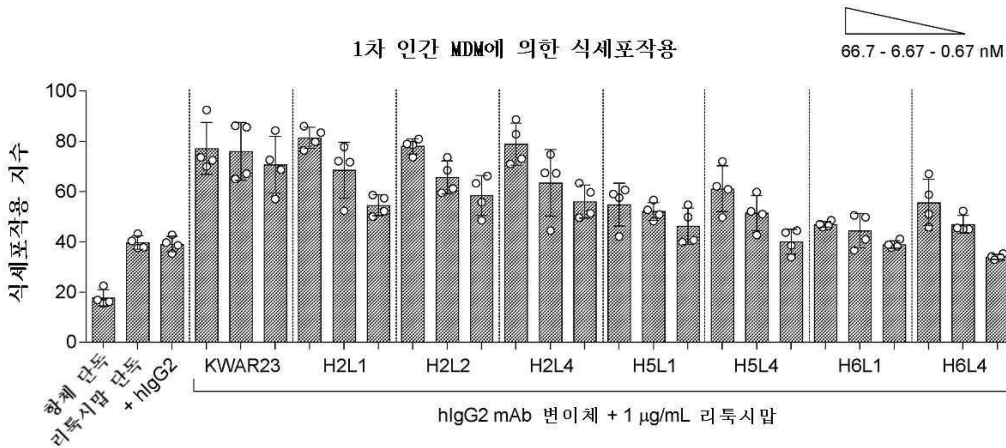


도면21

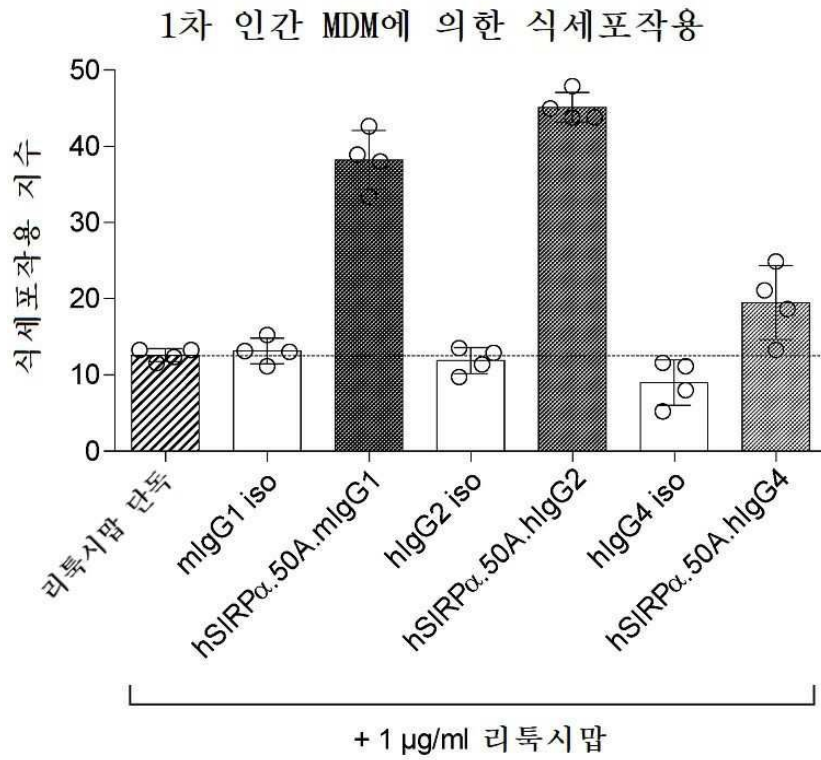
1차 인간 MDM에 의한 식세포작용



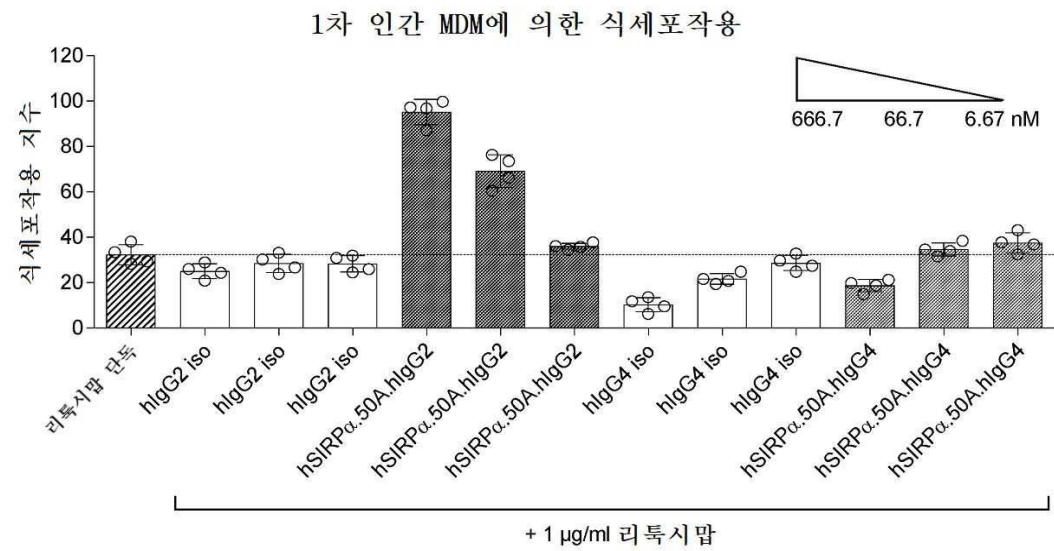
도면22



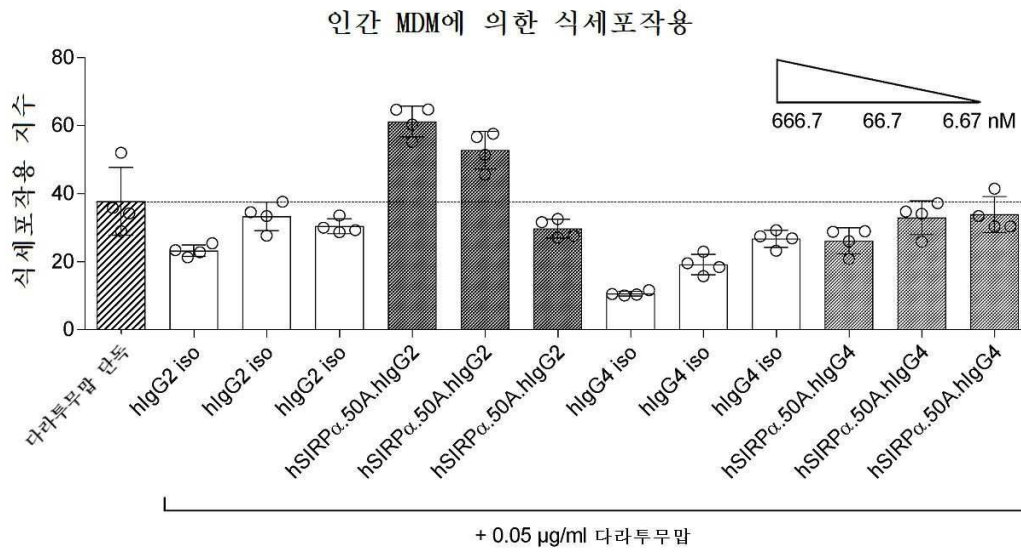
도면23a



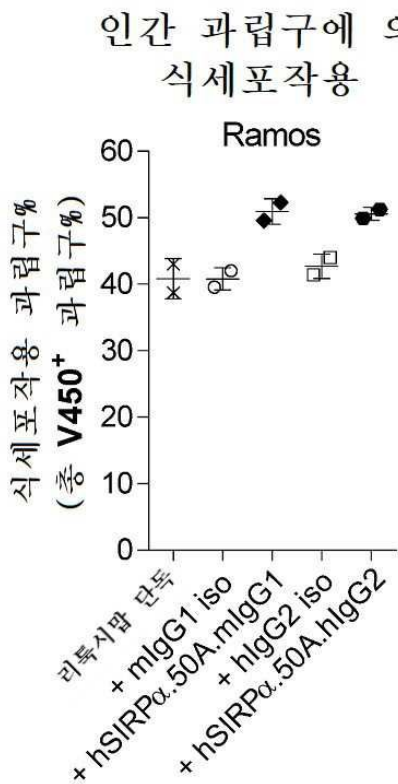
도면23b



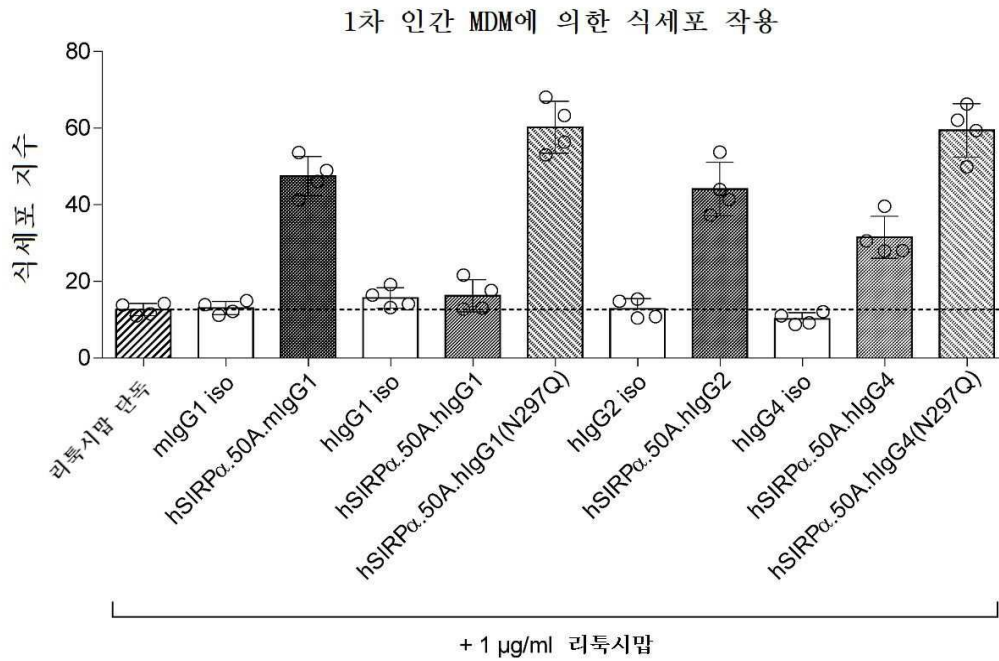
도면23c



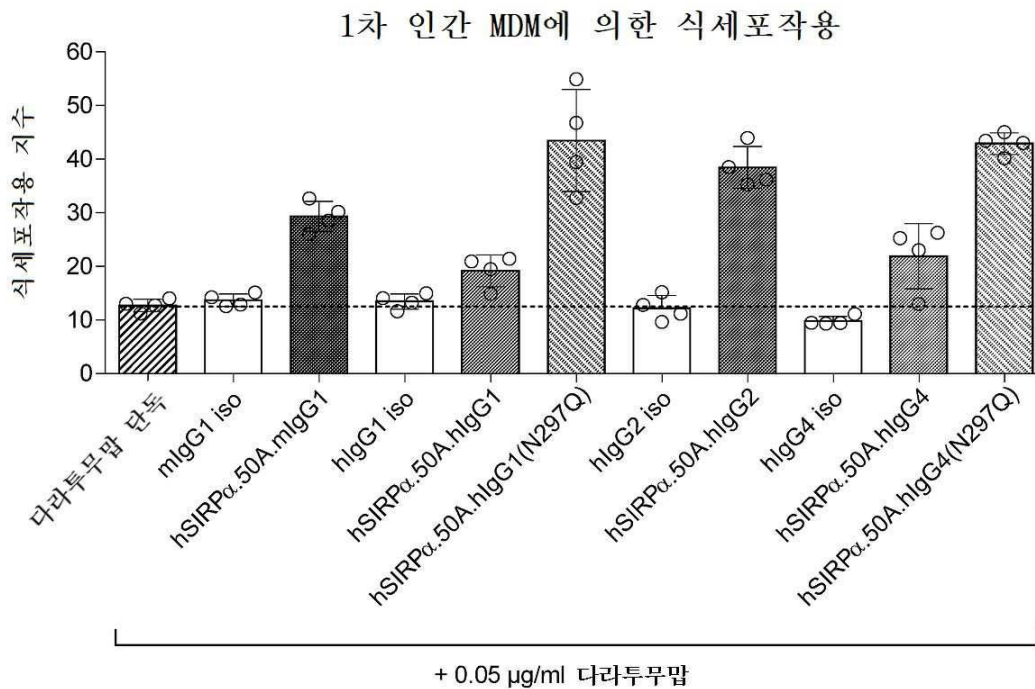
도면23d



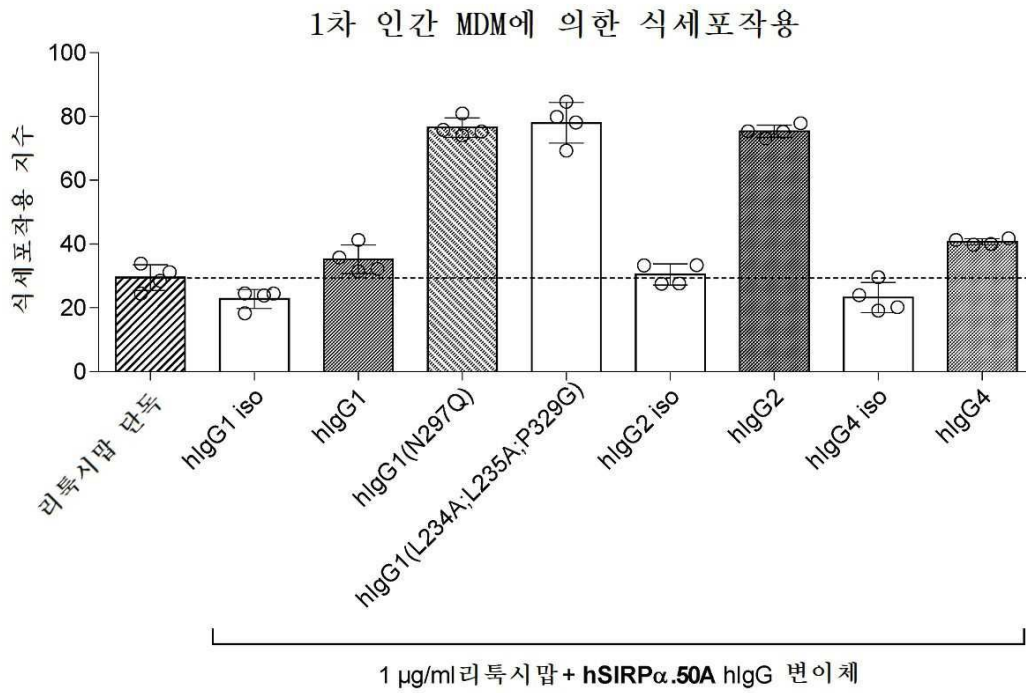
도면24a



도면24b



도면25



서열 목록

- <110> ADURO BIOTECH HOLDINGS, EUROPE B.V.
 - <120> ANTI-SIRP ALPHA ANTIBODIES
 - <130> WO/2018/190719
 - <140> PCT/NL2018/050234
 - <141> 2018-04-13
 - <150> NL 2018708
 - <151> 2017-04-13
 - <150> NL 2019166
 - <151> 2017-07-03
 - <160> 137
 - <170> PatentIn version 3.5
 - <210> 1
 - <211> 5
 - <212> PRT
 - <213> Artificial Sequence
 - <220><223> Synthetic: 50A heavy chain CDR1
 - <400> 1
- Asn Tyr Tyr Ile His
- 1 5

<210> 2
 <211> 17
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 50A heavy chain CDR2

<400> 2

Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Ala

<210> 3
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 50A heavy chain CDR3

<400> 3

Pro Thr Ile Ile Ala Thr Asp Phe Asp Val

1 5 10

<210> 4
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 50A light chain CDR1

<400> 4

Lys Ala Ser Gln Gly Val Gly Thr Ala Val Gly

1 5 10

<210> 5
 <211> 7
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 50A light chain CDR2

<400> 5

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5
 <210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 50A light chain CDR3
 <400> 6
 Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Phe Thr

1 5
 <210> 7
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: humanized 50 heavy chain variable region (consensus
 sequence)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)
 <223> X = Q or V
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)
 <223> X = Q or E
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)
 <223> X = A or S
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)
 <223> X = V or L
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (19)

 <223> X = K or M
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (20)
 <223> X = V or I

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (40)
<223> X = A or R
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (42)
<223> X = G or E
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (48)
<223> X = I or M
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (67)
<223> X = R or K
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (68)
<223> X = V or A
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (69)
<223> X = T or I
<220><221> MISC_FEATURE

<222> (70)
<223> X = I or M
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (79)
<223> X = A or V
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (82)
<223> X = D or E or Q
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (87)
<223> X = R or T
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (89)
<223> X = E or D
<220><221> MISC_FEATURE

<222> (91)

<223> X = T or M

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (114)

<223> X = T or L

<400> 7

Glu Val Gln Leu Xaa Xaa Ser Gly Xaa Glu Xaa Val Lys Pro Gly Ala

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

115

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: humanized 50 light chain variable region (consensus sequence)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(4)

<223> X = D or E

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)
 <223> X = I or L
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)
 <223> X = V or Q
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)
 <223> X = L or M
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)
 <223> X = F or S
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (38)
 <223> X = Q or K
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (43)
 <223> X = A or S or V
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (70)
 <223> X = E or D

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (74)
 <223> X = T or A
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (76)
 <223> X = S or N
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (77)
 <223> X = S or N or G
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (83)
 <223> X = F or I or V
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (85)

<223> X = A or D or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (104)

<223> X = L or V

<400> 8

Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Gln Ser Pro Ser Xaa Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Val Gly Thr Ala
 20 25 30

Val Gly Trp Tyr Gln Xaa Lys Pro Gly Lys Xaa Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Phe Thr Leu Xaa Ile Xaa Xaa Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Lys
 100 105

<210> 9

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVH1

<400> 9

gaagtgcagc tgcagcagtc tggcgccgag gtcgtgaaac ctggcgcctc tgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctccggctt caccttcacc aactactaca tccactgggt gcgacaggcc 120

ccaggccagg gactggaatg gatcggtgg atctacccc gcaacgtgaa caccaagtac 180

aacgagaagt tcaaggcccg cgtgaccatc accgccgaca agtctacctc caccgcctac 240

atggacatgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagaccacc 300

atcattgccca ccgacttcga cgtgtggggc cagggcacia ccgtgaccgt gtctct 357

<210> 10

<211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVH1
 <400> 10
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Ala Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Pro Thr Ile Ile Ala Thr Asp Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 11
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVH2
 <400> 11
 gaagtgcagc tgggtggaatc cggctccgag ctctggaagc ctggcgcctc cgtgaaggtg 60
 tcctgcaagg cctctggctt caccttcacc aactactaca tccactgggt gcgacaggcc 120
 ccaggccagg gactggaatg gatgggctgg atctaccccg gcaacgtgaa caccaagtac 180
 aacgagaagt tcaaggccaa ggccaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240
 atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgtgc cggcctacc 300

atcattgccca ccgacttcga tgtgtggggc cagggcacac tcgtgaccgt gtcctct 357

<210> 12

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVH2

<400> 12

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ser Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Thr Ile Ile Ala Thr Asp Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 13

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVH3

<400> 13

gaagtgcagc tggatgcagtc tggcggcag gtcgtgaaac ctgggcctc cgtgatgatc 60

tcctgcaagg cctccggett caccttcacc aactactaca tccactgggt ggcacagcgg 120

ccaggccagg gactggaatg gatcggtgg atctaccccg gcaacgtgaa caccaagtac 180

aacgagaagt tcaaggcccg cgtgatcatg accgccgaca agtccacctc caccgtgtac 240
 atgcagctgt cctccctgac ctccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagaccacc 300
 atcattgcca ccgacttcga cgtgtggggc cagggcacac tcgtgaccgt gtcctct 357

<210> 14

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVH3

<400> 14

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Met Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ala Arg Val Ile Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Thr Ile Ile Ala Thr Asp Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 15

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVH4

<400> 15

gaagtgcagc tgcagcagtc tggcggcggag ctctgaaac ctggcgcctc tgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctccggctt caccttcacc aactactaca tccactgggt gcgacagcgg 120

ccagggcagg gactggaatg gatgggctgg atctaccccg gcaacgtgaa caccaagtac 180

aacgagaagt tcaaggccaa ggccaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgac ctccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagaccaccc 300

atcattgccca cgcacttcca cgtgtggggc cagggcaciaa ccgtgaccgt gtctct 357

<210> 16

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVH4

<400> 16

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Thr Ile Ile Ala Thr Asp Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 17

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVH5

<400> 17

gaagtgcagc tggatgcagtc tggcgccgag gtcgtgaaac ctggcgccctc tgtgaaggtg 60
 tcctgcaagg cctccggctt caccttcacc aactactaca tccactgggt gcgacaggcc 120
 cccgagcagg gactggaatg gatcggctgg atctaccccg gcaacgtgaa caccaagtac 180

aacgagaagt tcaaggcccg cgtgaccatg accgccgaca agtctacctc caccgcctac 240
 atggaactgt cctccctcgg gagcgacgac atggccgtgt actactgcgc cagaccacc 300
 atcattgcca cegacttcga cgtgtggggc cagggcacia cctgaccgt gtctct 357

<210> 18

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVH5

<400> 18

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ala Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Thr Ile Ile Ala Thr Asp Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 19

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVL1
 <400> 19
 gacatcgtgc tgaccagtc cccagcttc ctgtctgcct ctgtgggcga cagagtgacc 60
 atcacatgca aggcctctca gggcgtgggc accgctgtgg gatggtatca gcagaagcct 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctactgg gcctctacca gacacaccgg cgtgcccac 180

 agattctccg gctctggctc tggcaccgag ttaccctga ccatctccag cctgcagccc 240
 gaggatttcg ccgctacta ctgccagcag tactccacct accccttcac cttcggcgga 300
 ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 20
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVL1
 <400> 20
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Val Gly Thr Ala

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

 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 21
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVL2
 <400> 21
 gacatcgtga tgaccagtc ccctccagc ctgtctgcct ctgtgggcga cagagtgacc 60
 atcacatgca aggcctctca gggcgtgggc accgctgtgg gatggtatca gcagaagcct 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctactgg gcctctacca gacacaccgg cgtgcccgac 180
 agattctccg gctctggetc tggcaccgac ttcacctga ccatctccaa cctgcagccc 240

 gaggacttcg ccgactacta ctgccagcag tactccacct accccttcac cttcggcgga 300
 ggaccaagg tggaatcaa g 321

<210> 22
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVL2
 <400> 22
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Val Gly Thr Ala
 20 25 30

 Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 23
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVL3

<400> 23

gagctcgtga tgaccagtc cccttcagc ctgtctgcct ccgtgggcga cagagtgacc 60
 atcacatgca aggcctctca gggcgtgggc accgctgtgg gatggtatca gcagaagcct 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctactgg gcctctacca gacacaccgg cgtgcccgac 180
 agattctccg gctctggetc tggcaccgac ttaccctgg ccatctccag cctgcagccc 240
 gaggatatcg ccgactacta ctgccagcag tactccacct accccttcac cttcggcgga 300

ggcaccaagg tggaatcaa g 321

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVL3

<400> 24

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

<210> 25

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVL4

<400> 25

gacatccaga tgaccagtc ccctccagc ctgtctgcct ctgtgggcga cagagtgacc 60
 atcacatgca aggcctctca gggcgtgggc accgctgtgg gctggtatca gaaaaagccc 120
 ggcaaggtgc ccaagctgct gatctactgg gcctccacca gacacaccgg cgtgcccgat 180
 agattctccg gctctggetc tggcaccgac ttcacctga ccatcaacgg cctgcagcct 240
 gaggacgtgg ccacctacta ctgccagcag tactccacct accccttcac cttcggcgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 26

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVL4

<400> 26

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

<210> 27

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVL5
 <400> 27
 gacatcgtgc tgaccagtc cccagcttc ctgtctgcct ctgtgggcga cagagtgacc 60
 atcacatgca aggcctctca gggcgtgggc accgctgtgg gatggtatca gcagaagccc 120
 ggcaagtccc ccaagctgct gatctactgg gcctccacca gacacaccgg cgtgcccgat 180
 agattctccg gctctggctc tggcaccgag ttcacctga ccatctccaa cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccgctacta ctgccagcag tactccacct accccttcac cttcggcgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 28
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50AVL5
 <400> 28
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Val Gly Thr Ala
 20 25 30
 Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 29
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50A mouse VH
 <400> 29
 caggtccagc tgcagcagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agttaggata 60
 tcctgcaagg ctcttggett caccttcaca aactactata tacactgggt gaagcagagg 120
 cctggacagg gacttgagt gattggatgg atttatctg gaaatgtaa tactaagtac 180
 aatgagaagt tcaaggccaa ggccacactg actgcagaca aatcctccac cacagcctac 240
 atgcagctca gcagcctggc ctctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagacctacg 300

ataatagcta cggacttcga tgtctggggc gcagggacca cggtcaccgt ctctca 357

<210> 30
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50A mouse VH
 <400> 30
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Pro Thr Ile Ile Ala Thr Asp Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
 100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 31
 <211> 321

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50A mouse VL
 <400> 31
 gacattgtca tgaccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcaac 60
 atcacctgca aggccagtca ggggtgtgggt actgctgtag gctggtatca acagaaacca 120
 gggcaatctc ctagactact gatttactgg gcatccacc ggcaactgg agtccctgat 180
 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcagtctcg ccattagcaa tgtgcagtct 240

 gaagacctgg cagattatct ctgtcagcaa tatagcacct atccgttcac gttcggaggg 300
 gggaccaatc tagaaataaa a 321

<210> 32

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.50A mouse VL

<400> 32

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Asn Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Ala Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 33

<211> 1512

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1512)
 <223> human SIRP alpha V1
 <400> 33

atggagcccc ccggcccggc ccccggccgc ctccggccgc tgctctgcct gctgctcgcc 60
 gcgtcctcgc cctggtcagg agtggcgggt gaggaggagc tgcaggtgat tcagcctgac 120
 aagtcctgtg tggttgcagc tggagagaca gccactctgc gctgcactgc gacctctctg 180
 atccctgtgg ggcccatcca gtggttcaga ggagctggac caggccggga attaactac 240

aatcaaaaag aaggccactt cccccgggta acaactgttt cagacctcac aaagagaaac 300
 aacatggact ttccatccg catcggtaac atcacccag cagatgccgg cacctactac 360
 tgtgtgaagt tccgaaagg gagccccgat gacgtggagt ttaagtctgg agcaggcact 420
 gagctgtctg tgcgcgcaa accctctgcc cccgtggtat cgggcccctgc ggcgagggcc 480
 acacctcagc acacagtgag cttcacctgc gagtcccacg gcttctcacc cagagacatc 540
 accctgaaat ggttcaaaa tgggaatgag ctctcagact tccagaccaa cgtggacccc 600
 gtaggagaga gcgtgtccta cagcatccac agcacagcca aggtggtgct gacccgcgag 660

gacgttcact ctcaagtcac ctgagagggt gccacgtca ccttgagggg ggaccctctt 720
 cgtgggactg ccaacttctc tgagaccatc cgagttccac ccaccttggg ggttactcaa 780
 cagcccgtga gggcagagaa ccaggtgaat gtcacctgcc aggtgaggaa gttctacccc 840
 cagagactac agctgacctg gttggagaat ggaaacgtgt cccggacaga aacggcctca 900
 accgttacag agaacaagga tggtagctac aactggatga gctggctcct ggtgaatgta 960
 tctgccaca gggatgatgt gaagctcacc tgccaggtgg agcatgacgg gcagccagcg 1020
 gtcagcaaaa gccatgacct gaaggtctca gccacccca aggagcaggg ctcaaatacc 1080

gccgctgaga aactggatc taatgaacgg aacatctata ttgtggtggg tgtggtgtgc 1140
 accttgctgg tggccctact gatggcggcc ctctacctcg tccgaatcag acagaagaaa 1200
 gccagggtt ccaactcttc tacaaggttg catgagcccg agaagaatgc cagagaataa 1260
 acacaggaca caaatgatat cacatatgca gacctgaacc tgcccaaggg gaagaagcct 1320
 gctccccagg ctgcggagcc caacaaccac acggagtatg ccagattca gaccagcccg 1380
 cagcccgcgt cggaggacac cctcacctat gctgacctgg acatggtcca cctcaaccgg 1440
 accccaagc agccggcccc caagcctgag ccgtccttct cagagtacgc cagcgtccag 1500

1512

gtccccgagga ag

<210> 34

<211> 504

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(504)

<223> human SIRP alpha V1

<400> 34

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys

1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu

20 25 30

Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly

35 40 45

Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly

50 55 60

Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr

65 70 75 80

Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu

85 90 95

Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr

100 105 110

Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser

115 120 125

Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val

130 135 140

Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser

165 170 175

Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser

180 185 190
 Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser
 195 200 205
 Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser
 210 215 220
 Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu
 225 230 235 240
 Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu
 245 250 255

 Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr
 260 265 270
 Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu
 275 280 285
 Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu
 290 295 300
 Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val
 305 310 315 320
 Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp

 325 330 335
 Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His
 340 345 350
 Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn
 355 360 365
 Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val
 370 375 380
 Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys
 385 390 395 400

 Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn
 405 410 415
 Ala Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu
 420 425 430
 Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn

435 440 445
 Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser
 450 455 460
 Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg

 465 470 475 480
 Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr
 485 490 495
 Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
 500
 <210> 35
 <211> 1509
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1509)
 <223> human SIRP alpha V2
 <400> 35

 atggaacctg ccggacctgc ccctggcaga ctgggacctc tgctgtgtct gctgctggcc 60
 gcctcttgtg cttggagcgg agtggctggc gaagaggaac tgcaagtgat ccagcccgc 120

 aagagcgtgt ccgtggctgc tggcgagtct gccatcctgc actgtaccgt gaccagcctg 180
 atccccgtgg gcccaccca gtggtttaga ggcgctggcc ctgccagaga gctgatctac 240
 aaccagaaag agggccactt cccagagtg accaccgtgt ccgagagcac caagcgcgag 300
 aacatggact tcagcatcag catctccaac atcacccctg ccgacgccgg cacctactac 360
 tgcgtgaagt tcagaaaagg cagccccgc accgagtca agagcggcgc tggaaaccgag 420
 ctgtctgtgc gggctaagcc ttctgccct gtggtgtctg gacctgccgc cagagctaca 480
 cctcagcaca ccgtgtcttt cacatgcgag agccacggct tcagccccag agacatcacc 540

 ctgaagtggg tcaagaacgg caacgagctg agcgacttcc agaccaacgt ggacctgtg 600
 ggcgagtccg tgcctacag catccacagc accgcaagg tgggtctgac ccgagaggat 660
 gtgcacagcc aagtgatctg cgaggtggcc cacgtgacac tgcagggcga tcctctgaga 720
 ggcaccgcta acctgagcga gacaatcaga gtcccccca ccttggaaat gaccagcag 780
 cccgtgcggg ctgagaacca agtgaacgtg acctgccaag tgcggaagtt ctaccctcag 840
 agactgcagc tgacctggct ggaaaacgga aacgtgtcca gaaccgagac agccagcacc 900

gtgacagaga acaaggacgg cacatacaac tggatgagct ggctgctcgt gaacgtgtcc 960

gcccacagag atgacgtgaa gctgacatgc caggtggaac acgacggcca gcctgccctg 1020

tctaagagcc acgacctgaa ggtgtccgct caccccaaag agcagggcag caacaccgcc 1080

gtgagaaca caggcagcaa cgagagaaac atctacatcg tcgtgggctg cgtgtgcacc 1140

ctgctggctg ctctgctgat ggctgccctg tacctcgtgc ggatcagaca gaagaaggcc 1200

cagggtcca cctccagcac cagaactgcac gagcctgaga agaacgccg cgagatcacc 1260

caggacacca acgacatcac ctacccgac ctgaacctgc ccaagggcaa gaagcctgcc 1320

cctcaggctg ccgagcctaa caaccacaca gactacgcca gcattcagac cagccctcag 1380

cctgccagcg aggacacact gacatacgcc gatctggaca tggcgcacct gaacagaacc 1440

cccaagcagc ccgctccaa gcccgagcct agcttctctg agtacgcctc cgtgcaggtg 1500

cccagaaaa 1509

<210> 36

<211> 503

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(503)

<223> human SIRP alpha V2

<400> 36

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys

1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu

20 25 30

Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala Ala Gly

35 40 45

Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly

50 55 60

Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu Ile Tyr

65 70 75 80

Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Glu Ser

85 90 95

Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn Ile Thr
 100 105 110
 Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 115 120 125
 Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg
 130 135 140
 Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala Thr
 145 150 155 160

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

 225 230 235 240
 Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu
 245 250 255
 Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr Cys
 260 265 270
 Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu
 275 280 285
 Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu Asn
 290 295 300

 Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val Ser
 305 310 315 320
 Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly
 325 330 335
 Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His Pro
 340 345 350

Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn Glu
 355 360 365

Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val Ala
 370 375 380

Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys Ala
 385 390 395 400

Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn Ala
 405 410 415

Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu Asn
 420 425 430

Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn Asn
 435 440 445

His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser Glu
 450 455 460

Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg Thr
 465 470 475 480

Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr Ala
 485 490 495

Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
 500

<210> 37
 <211> 1194
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><221

> misc_feature
 <222> (1)..(1194)
 <223> human SIRP beta 1
 <400> 37

atgccctgtc cagcctcctg gccccacctt cctagtcctt tcctgctgat gacgctactg 60
 ctggggagac tcacaggagt ggcaggtgag gacgagctac aggtgattca gcctgaaaag 120
 tccgtatcag ttgcagctgg agagtcggcc actctgcgct gtgctatgac gtcctgatc 180
 cctgtggggc ccatcatgtg gtttagagga gctggagcag gccgggaatt aatctacaat 240

cagaaagaag gccacttccc acgggtaaca actgtttcag aactcacaaa gagaaacaac 300
 ctggactttt ccatcagcat cagtaacatc accccagcag acgccggcac ctactactgt 360

gtgaagticc ggaaggagg ccctgacgac gtggagtta agtctggagc aggcaactgag 420
 ctgtctgtgc gcgcaaacc ctctgcccc gtggtatcgg gccctgcggt gagggccaca 480
 cctgagcaca cagtgagctt cacctgcgag tcccatggct tctctcccag agacatcacc 540
 ctgaaatggt tcaaaaatgg gaatgagctc tcagacttcc agaccaacgt ggaccccgca 600
 ggagacagtg tgcctacag catccacagc acagccaggg tggctgtgac ccgtggggac 660
 gttcactctc aagtcatctg cgagatagcc cacatcacct tgcaggggga cctcttctgt 720
 gggactgcca acttgtctga ggccatccga gttccacca ccttggaggt tactcaacag 780

cccatgaggg cagagaacca ggcaaacgtc acctgccagg tgagcaattt ctaccccgg 840
 ggactacagc tgacctggtt ggagaatgga aatgtgtccc ggacagaaac agcttcgacc 900
 ctcatagaga acaaggatgg cacctacaac tggatgagct ggctcctggt gaacacctgt 960
 gcccacaggg acgatgtggt gtcacctgt caggtggagc atgatgggca gcaagcagtc 1020
 agcaaaagct atgccctgga gatctcagcg caccagaagg agcacggctc agatatcacc 1080
 catgaagcag cgctggctcc tactgtctca ctctctgtag ctctctctct gggcccgaag 1140
 ctgctactgg tggttggtgt ctctgccatc tacatctgct ggaaacagaa ggcc 1194

<210> 38
 <211> 398
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(398)
 <223> human SIRP beta 1
 <400> 38

Met Pro Val Pro Ala Ser Trp Pro His Leu Pro Ser Pro Phe Leu Leu
 1 5 10 15
 Met Thr Leu Leu Leu Gly Arg Leu Thr Gly Val Ala Gly Glu Asp Glu
 20 25 30
 Leu Gln Val Ile Gln Pro Glu Lys Ser Val Ser Val Ala Ala Gly Glu
 35 40 45
 Ser Ala Thr Leu Arg Cys Ala Met Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly Pro

50	55	60	
Ile Met Trp Phe Arg Gly Ala Gly Ala Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn			
65	70	75	80
Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Glu Leu Thr			
	85	90	95
Lys Arg Asn Asn Leu Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn Ile Thr Pro			
	100	105	110
Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser Pro			
	115	120	125
Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg			
130	135	140	
Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Val Arg Ala Thr			
145	150	155	160
Pro Glu His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro			
	165	170	175
Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp			
	180	185	190
Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Ala Gly Asp Ser Val Ser Tyr Ser Ile			
195	200	205	
His Ser Thr Ala Arg Val Val Leu Thr Arg Gly Asp Val His Ser Gln			
210	215	220	
Val Ile Cys Glu Ile Ala His Ile Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg			
225	230	235	240
Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Ala Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu			
	245	250	255
Val Thr Gln Gln Pro Met Arg Ala Glu Asn Gln Ala Asn Val Thr Cys			
	260	265	270
Gln Val Ser Asn Phe Tyr Pro Arg Gly Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu			
275	280	285	
Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Leu Ile Glu Asn			
290	295	300	
Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Thr Cys			

305 310 315 320
 Ala His Arg Asp Asp Val Val Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly
 325 330 335

Gln Gln Ala Val Ser Lys Ser Tyr Ala Leu Glu Ile Ser Ala His Gln
 340 345 350

Lys Glu His Gly Ser Asp Ile Thr His Glu Ala Ala Leu Ala Pro Thr
 355 360 365

Ala Pro Leu Leu Val Ala Leu Leu Leu Gly Pro Lys Leu Leu Leu Val
 370 375 380

Val Gly Val Ser Ala Ile Tyr Ile Cys Trp Lys Gln Lys Ala
 385 390 395

<210> 39
 <211> 1161
 <212> DNA

<213> Homo sapiens
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1161)
 <223> human SIRP?
 <400> 39

atgcctgtcc cagcctcctg gccccatcct cctggtcctt tctgtcttct gactctactg 60
 ctgggactta cagaagtggc aggtgaggag gagctacaga tgattcagcc tgagaagctc 120
 ctgttggtea cagttggaaa gacagccact ctgcaactgca ctgtgacctc cctgcttccc 180
 gtgggacccg tctgtgggtt cagaggagtt ggaccaggcc gggaattaat ctacaatcaa 240
 aaagaaggcc acttccccag ggtaacaaca gtttcagacc tcacaaagag aaacaacatg 300
 gacttttcca tccgcatcag tagcatcacc ccagcagatg tcggcacata ctactgtgtg 360

 aagtttcgaa aagggagccc tgagaacgtg gagtttaagt ctggaccagg cactgagatg 420
 gctttgggtg ccaaaccctc tgccccctg gtattgggcc ctgcggcgag gaccacacct 480
 gagcatacag tgagtttcac ctgtgagtcc catggcttct ctcccagaga catcacctg 540
 aaatggttca aaaatgggaa tgagctctca gacttcaga ccaactgga cccacagga 600
 cagagtgtgg cctacagcat ccgcagcaca gccagggtgg tactggacct ctgggacgtt 660
 cgctctcagg tcactctgca ggtggcccat gtcaccttgc agggggacct tcttcgtggg 720

```

actgccaact tgictgaggc catccgagtt ccaccacct tggaggttac tcaacagccc      780

atgagggtgg ggaaccaggt aaacgtcacc tgccaggtga ggaagttcta cccccagagc      840
ctacagctga cctggtcgga gaatggaaac gtgtgccaga gagaacacgc ctcgaccctt      900
acagagaaca aggatggtac ctacaactgg acaagctggt tcctggtgaa catatctgac      960
caaagggatg atgtggtcct cacctgccag gtgaagcatg atgggcagct ggcggtcagc     1020
aaacgccttg cctagaggt cacagtccac cagaaggacc agagctcaga tgctaccctt     1080
ggccccgcat catcccttac tgcgctgctc ctcatagctg tcctcctggg ccccatctac     1140
gtcccctgga agcagaagac c                                     1161

```

```

<210> 40
<211> 387
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(387)
<223> human SIRP?
<400> 40

```

```

Met Pro Val Pro Ala Ser Trp Pro His Pro Pro Gly Pro Phe Leu Leu
  1           5           10          15
Leu Thr Leu Leu Leu Gly Leu Thr Glu Val Ala Gly Glu Glu Glu Leu
          20           25           30
Gln Met Ile Gln Pro Glu Lys Leu Leu Leu Val Thr Val Gly Lys Thr
          35           40           45

Ala Thr Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Leu Pro Val Gly Pro Val
  50           55           60
Leu Trp Phe Arg Gly Val Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln
  65           70           75           80
Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr Lys
          85           90           95
Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Ser Ile Thr Pro Ala
          100          105          110
Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser Pro Glu

```

	115		120		125
Asn Val Glu Phe Lys Ser Gly Pro Gly Thr Glu Met Ala Leu Gly Ala					
	130		135		140
Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Leu Gly Pro Ala Ala Arg Thr Thr Pro					
145		150		155	160
Glu His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro Arg					
	165		170		175
Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp Phe					
	180		185		190
Gln Thr Asn Val Asp Pro Thr Gly Gln Ser Val Ala Tyr Ser Ile Arg					
	195		200		205
Ser Thr Ala Arg Val Val Leu Asp Pro Trp Asp Val Arg Ser Gln Val					
	210		215		220
Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg Gly					
225		230		235	240
Thr Ala Asn Leu Ser Glu Ala Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu Val					
	245		250		255
Thr Gln Gln Pro Met Arg Val Gly Asn Gln Val Asn Val Thr Cys Gln					
	260		265		270
Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Ser Leu Gln Leu Thr Trp Ser Glu Asn					
	275		280		285
Gly Asn Val Cys Gln Arg Glu Thr Ala Ser Thr Leu Thr Glu Asn Lys					
	290		295		300
Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Thr Ser Trp Phe Leu Val Asn Ile Ser Asp					
305		310		315	320
Gln Arg Asp Asp Val Val Leu Thr Cys Gln Val Lys His Asp Gly Gln					
	325		330		335
Leu Ala Val Ser Lys Arg Leu Ala Leu Glu Val Thr Val His Gln Lys					
	340		345		350
Asp Gln Ser Ser Asp Ala Thr Pro Gly Pro Ala Ser Ser Leu Thr Ala					
	355		360		365
Leu Leu Leu Ile Ala Val Leu Leu Gly Pro Ile Tyr Val Pro Trp Lys					

370 375 380

Gln Lys Thr

385

<210> 41

<211> 969

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(969)

<223> human CD47

<400> 41

atgtggcctc tggtagccgc tctgctgctg ggctctgctt gttgtggatc cgcccagctg 60

ctgttcaaca agaccaagtc cgtggagttc accttctgca acgataccgt cgtgatcccc 120

tgcttcgtga ccaacatgga agcccagaac accaccgagg tgtacgtgaa gtggaagttc 180

aagggccggg acatctacac cttcgacggc gccctgaaca agtccaccgt gccaccgat 240

ttctccagcg ccaagatcga ggtgtcacag ctgctgaagg gcgacgcctc cctgaagatg 300

gacaagtccg acgccgtgtc ccacaccggc aactacacct gtgaagtgac cgagctgacc 360

agagagggcg agacaatcat cgagctgaag taccgggtgg tgtcctggtt cagcccacaac 420

gagaacatcc tgatcgtgat ctccccatc ttcgcatcc tgctgttctg gggccagttc 480

ggcatcaaga cctgaagta cagatccggc ggcatggacg aaaagacaat cgccctgctg 540

gtggctggcc tcgtgatcac cgtgattgtg atcgtgggcg ctatcctgtt cgtgcccgcc 600

gagtacagcc tgaagaatgc taccggcctg ggcctgattg tgacctccac cggaatcctg 660

atcctgctgc actactagc gttctccacc gctatcgccc tgacctcctt cgtgatcgcc 720

attctcgtga tccaagtgat cgcctacatc ctggccgctc tgggcctgtc cctgtgtatc 780

gccgctgca tcctatgca cggeccctg ctgatctccg gcctgtctat tctggcctg 840

gctcagctgc tgggactggt gtacatgaag ttcgtggcct ccaaccagaa aacctccag 900

ccccctgga aggccgtgga agaaccctg aacgccttca aagaatcaa gggcatgatg 960

aacgacgaa 969

<210> 42

<211> 323

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(323)

<223> human CD47

<400> 42

Met Trp Pro Leu Val Ala Ala Leu Leu Leu Gly Ser Ala Cys Cys Gly

1 5 10 15

Ser Ala Gln Leu Leu Phe Asn Lys Thr Lys Ser Val Glu Phe Thr Phe

20 25 30

Cys Asn Asp Thr Val Val Ile Pro Cys Phe Val Thr Asn Met Glu Ala

35 40 45

Gln Asn Thr Thr Glu Val Tyr Val Lys Trp Lys Phe Lys Gly Arg Asp

50 55 60

Ile Tyr Thr Phe Asp Gly Ala Leu Asn Lys Ser Thr Val Pro Thr Asp

65 70 75 80

Phe Ser Ser Ala Lys Ile Glu Val Ser Gln Leu Leu Lys Gly Asp Ala

85 90 95

Ser Leu Lys Met Asp Lys Ser Asp Ala Val Ser His Thr Gly Asn Tyr

100 105 110

Thr Cys Glu Val Thr Glu Leu Thr Arg Glu Gly Glu Thr Ile Ile Glu

115 120 125

Leu Lys Tyr Arg Val Val Ser Trp Phe Ser Pro Asn Glu Asn Ile Leu

130 135 140

Ile Val Ile Phe Pro Ile Phe Ala Ile Leu Leu Phe Trp Gly Gln Phe

145 150 155 160

Gly Ile Lys Thr Leu Lys Tyr Arg Ser Gly Gly Met Asp Glu Lys Thr

165 170 175

Ile Ala Leu Leu Val Ala Gly Leu Val Ile Thr Val Ile Val Ile Val

180 185 190

Gly Ala Ile Leu Phe Val Pro Gly Glu Tyr Ser Leu Lys Asn Ala Thr

195 200 205

Gly Leu Gly Leu Ile Val Thr Ser Thr Gly Ile Leu Ile Leu Leu His

210 215 220

Tyr Tyr Val Phe Ser Thr Ala Ile Gly Leu Thr Ser Phe Val Ile Ala

225 230 235 240

Ile Leu Val Ile Gln Val Ile Ala Tyr Ile Leu Ala Val Val Gly Leu

245 250 255

Ser Leu Cys Ile Ala Ala Cys Ile Pro Met His Gly Pro Leu Leu Ile

260 265 270

Ser Gly Leu Ser Ile Leu Ala Leu Ala Gln Leu Leu Gly Leu Val Tyr

275 280 285

Met Lys Phe Val Ala Ser Asn Gln Lys Thr Ile Gln Pro Pro Arg Lys

290 295 300

Ala Val Glu Glu Pro Leu Asn Ala Phe Lys Glu Ser Lys Gly Met Met

305 310 315 320

Asn Asp Glu

<210> 43

<211> 1509

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1509)

<223> human SIRP alpha V3

<400> 43

atggaacctg cggccctgc tcctggtaga ctgggacctc tgctgtgtct gctgctggcc 60
 gcctcttgtg cttggagcgg agtggtctggc gaagaggaac tgcaagtgat ccagcccgac 120
 aagtcctgtg ctgtggccgc tggcgagtct gccatcctgc tgtgtaccgt gacctcctg 180

atccccgtgg gccccatcca gtggtttaga ggcgctggcc ctgccagaga gctgatctac 240
 aaccagaaag agggccactt ccccagagtg accaccgtgt ccgagtccac caagcgcgag 300
 aacatggact tciccatctc catcagcaac atcaccctg ccgacgccgg cacctactac 360
 tgcgtgaagt tccggaaggg ctcccccgac accgagttca agtctggcgc tggcaccgag 420
 ctgtctgtgc gggctaaacc ttctgccct gtggtgtctg gacctgccgc tagagctacc 480
 cctcagcaca ccgtgtcttt tacctgagtg tcccacggct tcagccctcg ggacatcacc 540

ctgaagtgtg tcaagaacgg caacgagctg agcgacttcc agaccaacgt ggaccctgtg 600

ggcgagagcg tgcctactc catccactcc accgccaagg tgggtctgac acgagaggac 660

gtgcaactccc aagtgatctg cgaggtggcc cacgtgacac tgcagggcga tectctgaga 720

ggcaccgcca acctgtccga gacaatcaga gtgccccca ccctggaagt gaccagcag 780

ccagtgcggg ccgagaacca agtgaacgtg acctgccaag tgcggaagt ctacccccag 840

cggtctgcage tgacctggct ggaaaacggc aatgtgtccc ggaccgagac agccagcacc 900

gtgaccgaga acaaggatgg cacctacaat tggatgtctt ggctgctcgt gaacgtgtcc 960

gcccaccggg acgatgtgaa gctgacatgc caggtggaac acgacggcca gctgcccgtg 1020

tccaagagcc acgatctgaa ggtgtccgct catcccaaag agcagggctc caacaccgcc 1080

gctgagaaca ccggctctaa cgagcggaac atctacatcg tcgtgggctg cgtgtgcacc 1140

ctgctgggtg ctctctgat ggctgccctg tacctctgtc ggatccggca gaagaaggcc 1200

cagggctcta cctcctccac cagactgcac gagccccaga agaaccagcag agagatcacc 1260

caggacacca acgacatcac ctacgccgac ctgaacctgc ccaagggcaa gaagcctgcc 1320

cctcaggctg ccgagcctaa caaccacacc gactacgct ccatccagac cagccctcag 1380

cctgcctctg aggacacct gacctacgt gatctggaca tgggtcacct gaaccggacc 1440

cccaagcagc cagctcctaa gcccagcct agcttctctg agtacccag cgtgcaggtg 1500

ccccgaaa 1509

<210> 44

<211> 503

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(503)

<223> human SIRP alpha V3

<400> 44

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu
 20 25 30

Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala Ala Gly
 35 40 45

Glu Ser Ala Ile Leu Leu Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
 50 55 60
 Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu Ile Tyr
 65 70 75 80
 Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Glu Ser
 85 90 95

 Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn Ile Thr
 100 105 110
 Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 115 120 125
 Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg
 130 135 140
 Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala Thr
 145 150 155 160
 Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro

 165 170 175
 Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp
 180 185 190
 Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser Ile
 195 200 205
 His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser Gln
 210 215 220
 Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg
 225 230 235 240

 Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu
 245 250 255
 Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr Cys
 260 265 270
 Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu
 275 280 285
 Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu Asn
 290 295 300

Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val Ser

305 310 315 320

Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly

325 330 335

Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His Pro

340 345 350

Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn Glu

355 360 365

Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val Ala

370 375 380

Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys Ala

385 390 395 400

Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn Ala

405 410 415

Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu Asn

420 425 430

Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn Asn

435 440 445

His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser Glu

450 455 460

Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg Thr

465 470 475 480

Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr Ala

485 490 495

Ser Val Gln Val Pro Arg Lys

500

<210> 45

<211> 1512

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1512)

<223> human SIRP alpha V4

<400> 45

```

atggaacctg cgggccctgc tcttggtaga ctgggacctc tgctgtgtct getgctgccc      60
gcctcttgtg ctiggagcgg agtggtctggc gaagagggcc tgcaagtgat ccagcccgcac      120
aagtccgtgt ctgtggccgc tggcgagtct gccatcctgc actgtaccgc cacctccttg      180
atccccgtgg gacctatcca gtggtttaga ggcgctggcc ctggcagaga getgatctac      240
aaccagaaag agggccactt cccagagtgc accaccgtgt ccgacctgac caagcggaac      300
aacaatggact tctccatccg gatcggcaac atcacccctg ccgatgccgg cacctactac      360
tgcgtgaagt tccggaaggg ctccccgcac gacgtggagt tcaaatccgg cgctggcacc      420

gagctgtctg tgcgggctaa accttctgcc cctgtggtgt ctggccctgc cgctagagct      480
accttcagc acaccgtgtc ttttacctgc gagtcccacg gcttcagccc tccggacatc      540
acctgaagt ggttcaagaa cggcaacgag ctgagcgact tccagaccaa cgtggaccct      600
gtgggcgaga gcgtgtccta ctccatccac tccaccgcca aggtggtgct gacacgcgag      660
gacgtgcact cccaagtgat ctgcgagggtg gccaccgtga cactgcaggg cgatcctctg      720
agaggcaccg ccaacctgic cgagacaatc agagtgcccc ccacctgga agtgaccag      780
cagccagtgc gggccgagaa ccaagtgaac gtgacctgcc aagtgcggaa gtctctaccc      840

cagcggctgc agctgacctg gctggaaaac ggcaatgtgt cccggaccga gacagcctcc      900
acctgaccg agaacaagga tggcacctac aattggatgt ctggctgctc cgtgaacgtg      960
tccgcccacc gggacgatgt gaagetgaca tgccaggtgg aacacgacgg ccagcctgcc      1020
gtgtccaagt cccacgatct gaaggtgtcc gctcatcca aagagcaggg ctccaacacc      1080
gccgtgaga acaccggctc taacgagcgg aacatctaca tcgtcgtggg cgtcgtgtgc      1140
acctgctgg tggtctgct gatggctgcc ctgtacctcg tgcggatccg gcagaagaag      1200
gccagggtct ctacctctc caccagactg cacgagcccg agaagaacgc cagagagatc      1260

accaggaca ccaacgacat cacctacgcc gacctgaacc tgccaaggg caagaagcct      1320
gccctcagg ctgccgacc taacaaccac accgagtacg cctccatcca gaccagcct      1380
cagcctgcct ctgaggacac cctgacctac gctgatctgg acatggtgca cctgaaccgg      1440
acccccaaag agccagctcc taagcccag cctagcttct ctgagtacgc cagcgtgcag      1500
gtgccccgga aa

```

<210> 46

<211> 504

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(504)

<223> human SIRP alpha V4

<400> 46

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys

1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu

20 25 30

Gly Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala Ala Gly

35 40 45

Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly

50 55 60

Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr

65 70 75 80

Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu

85 90 95

Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr

100 105 110

Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser

115 120 125

Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val

130 135 140

Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser

165 170 175

Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser

180 185 190

Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser

195 200 205

Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser
 210 215 220
 Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu
 225 230 235 240
 Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu
 245 250 255
 Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr
 260 265 270
 Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu
 275 280 285
 Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu
 290 295 300
 Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val
 305 310 315 320
 Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp
 325 330 335
 Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His
 340 345 350

 Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn
 355 360 365
 Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val
 370 375 380
 Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys
 385 390 395 400
 Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn
 405 410 415
 Ala Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu
 420 425 430
 Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn
 435 440 445
 Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser
 450 455 460

Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg
 465 470 475 480
 Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr
 485 490 495

Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
 500

- <210> 47
- <211> 1512
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <220><221> misc_feature
- <222> (1)..(1512)
- <223> human SIRP alpha V5
- <400> 47

```

atggaacctg ccggccctgc tcctggtaga ctgggacctc tgctgtgtct gctgctggcc      60
gcctcttgtg cttggagcgg agtggtctggc gaagaggaac tgcaagtgat ccagcccgcac      120
aagttcgtgc tggtagccgc tggcgagaca gccacctga gatgtaccgc cacctccctg      180
atccccgtgg gcctatcca gtggtttaga ggcgctggcc ctggcagaga gctgatctac      240

aaccagaaag agggcactt ccccagagtg accaccgtgt ccgacctgac caagcggaac      300
aacatggact tciccatccg gatcggcaac atcacccctg ccgatgccgg cacctactac      360
tgcgtgaagt tccggaaggg ctccccgcac gacgtggagt tcaaatccgg cgctggcacc      420
gagctgtctg tgcgggctaa accttctgcc cctgtggtgt ctggccctgc cgctagagct      480
accctcagc acaccgtgtc ttttacctgc gagtcccacg gcttcagccc tcgggacatc      540
acctgaagt ggttcaagaa cggcaacgag ctgagcgact tccagaccaa cgtggaccct      600
gtgggcgagt ccgtgtccta ctccatccac tccaccgcca aggtggtgct gacacgcgag      660

gacgtgcact cccaagtgat ctgcgaggtg gcccacgtga cactgcaggg cgatcctctg      720
agaggcaccg ccaacctgtc cgagacaatc agagtgcccc ccaccctgga agtgaccag      780
cagccagtgc gggccgagaa ccaagtgaac gtgacctgcc aagtgcggaa gttctacccc      840
cagcggtctg agctgacctg gctggaaaac ggcaatgtgt cccggaccga gactgcctcc      900
accgtgaccg agaacaagga tggcacctac aattggatgt cttggctgct cgtgaacgtg      960
tccgcccacc gggacgatgt gaagctgaca tgccaggtgg aacacgacgg ccagcctgcc     1020
    
```

ggtccaagt cccacgatct gaaggtgtcc gtcacatcca aagacaggg ctccaacacc 1080

gccgctgaga acaccggctc taacgagcgg aacatctaca tcgtcgtggg cgtcgtgtgc 1140

accctgctgg tggtcttctt gatggctgcc ctgtacctcg tgcggatccg gcagaagaag 1200

gcccagggtc ctacctctc caccagactg cagcagcccg agaagaacgc cagagagatc 1260

accagagaca ccaacgacat cacctacgcc gacctgaacc tgccaaggc caagaagcct 1320

gcccctcagg ctgccgagcc taacaaccac accgagtacg cctccatcca gaccagcctt 1380

cagcctgcct ctgaggacac cctgacctac gctgatctgg acatggtgca cctgaaccgg 1440

accccaagc agccagctcc taagcccgag cctagcttct ctgagtacgc cagcgtgcag 1500

gtgccccgga aa 1512

- <210> 48
- <211> 504
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <220><221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(504)
- <223> human SIRP alpha V5
- <400> 48

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu
 20 25 30

Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Phe Val Leu Val Ala Ala Gly
 35 40 45

Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
 50 55 60

Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
 65 70 75 80

Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
 85 90 95

Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
 100 105 110

Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 115 120 125
 Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
 130 135 140
 Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala
 145 150 155 160
 Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser
 165 170 175
 Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser
 180 185 190
 Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser
 195 200 205
 Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser
 210 215 220
 Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu
 225 230 235 240
 Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu
 245 250 255
 Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr
 260 265 270
 Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu
 275 280 285
 Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu
 290 295 300
 Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val
 305 310 315 320
 Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp
 325 330 335
 Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His
 340 345 350
 Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn
 355 360 365

Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val
 370 375 380

Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys
 385 390 395 400

Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn
 405 410 415

Ala Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu
 420 425 430

Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn
 435 440 445

Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser
 450 455 460

Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg
 465 470 475 480

Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr
 485 490 495

Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
 500

<210> 49

<211> 1512

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1512)

<223> human SIRP alpha V6

<400> 49

atggaacctg cggccctgc tcttgtaga ctgggacctc tgctgtgtct gctgctggcc 60

gcctcttgtg cttggagcgg agtggtggtc gaagaggaac tgcaagtgat ccagcccgac 120

aagtccgtgc tgggtggctgc tggcgagact gccaccctga gatgtaccgc cacctcctg 180

atccccgtgg gcctatcca gtggtttaga ggcgctggcc ctggcagaga gctgatctac 240

aaccagaaag agggccactt ccccagagtg accaccgtgt ccgacctgac caagcggaac 300

aacatggact tccccatccg gatcggcaac atcaccctg ccgatgccgg cacctactac 360

tgcgtgaagt tccggaaggg ctccccgac gacgtggagt tcaaatccgg cgctggcacc 420
 gagctgtctg tgcgggctaa acctctgcc cctgtggtgt ctggccctgc cgctagagct 480
 acccctcagc acaccgtgtc ttttacctgc gagtcccacg gcttcagccc tcgggacatc 540

accctgaagt ggttcaagaa cggcaacgag ctgagcgact tccagaccaa cgtggaccct 600
 gtgggcgagt ccgtgtccta ctccatccac tccaccgcca aggtggtgct gacacgcgag 660
 gacgtgcaact cccaagtgat ctgcgagggtg gccacgtga cactgcaggg cgatcctctg 720
 agaggcaccg ccaacctgtc cgagacaatc agagtgcccc ccacctgga agtgaccag 780
 cagcccgtgc gggctgagaa ccaagtgaac gtgacctgcc aagtgcggaa gttctacccc 840
 cagcggctgc agctgacctg gctggaaaac ggcaatgtgt cccggaccga gacagcctcc 900
 accgtgaccg agaacaagga tggcacctac aattggatgt cctggctgct cgtgaacgtg 960

tccgcccacc gggacgatgt gaagetgaca tgccagtggtg aacacgacgg ccagcctgcc 1020
 gtgtccaagt cccacgatct gaaggtgtcc gctcatccca aagacgaggg ctccaacacc 1080
 gccgctgaga acaccggctc taacgagcgg aacatctaca tcgtcgtggg cgtcgtgtgc 1140
 accctgctgg tggcactgct gatggccgct ctgtacctcg tgcggatccg gcagaagaag 1200
 gcccagggct ctacctctc caccagactg cagcagcccg agaagaacgc cagagagatc 1260
 acccaggaca ccaacgacat cacctacgcc gacctgaacc tgcccaaggg caagaagcct 1320
 gccctcagg ctgccgagcc taacaaccac accgagtacg cctccatcca gaccagcct 1380

cagcctgcct ctgaggacac cctgacctac gctgatctgg acatggtgca cctgaaccgg 1440
 accccaage agccagctcc taagcccag cctagcttct ctgagtacgc cagcgtgcag 1500
 gtgccccgga aa 1512

- <210> 50
- <211> 504
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <220><221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(504)
- <223> human SIRP alpha V6
- <400> 50

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys

1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu

20 25 30
 Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
 35 40 45
 Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
 50 55 60
 Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
 65 70 75 80
 Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
 85 90 95
 Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Pro Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
 100 105 110
 Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 115 120 125
 Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
 130 135 140
 Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala
 145 150 155 160
 Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser
 165 170 175
 Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser
 180 185 190
 Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser
 195 200 205
 Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser
 210 215 220
 Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu
 225 230 235 240
 Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu
 245 250 255
 Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr
 260 265 270
 Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu

275 280 285
 Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu
 290 295 300

Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val
 305 310 315 320

Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp
 325 330 335

Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His
 340 345 350

Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn
 355 360 365

Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val

370 375 380

Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys
 385 390 395 400

Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn
 405 410 415

Ala Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu
 420 425 430

Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn
 435 440 445

Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser
 450 455 460

Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg
 465 470 475 480

Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr
 485 490 495

Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
 500

<210> 51

<211> 1509

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1509)

<223> human SIRP alpha V8

<400> 51

```

atggaacctg cgggccctgc tcctggtaga ctgggacctc tgctgtgtct getgctggcc      60
gcctcttgtg ctiggagcgg agtggctggc gaagaggaac tgcaagtgat ccagcccgac      120
aagtccgtgc tgggtggctgc tggcgagact gccacctga gatgtaccgc cacctcctg      180
atccccgtgg gcctatcca gtggtttaga ggcgctggcc ctgccagaga gctgatctac      240
aaccagaaag agggccactt ccccagagtg accaccgtgt ccgagtccac caagcgcgag      300
aacatggact tctccatctc catcagcaac atcacccctg ccgacgccgg cacctactac      360

tgcgtgaagt tccggaaggg ctccccgac accgagtcca agtctggcgc tggcaccgag      420
ctgtctgtgc gggctaaacc ttctgccct gtggtgtctg gacctgccgc tagagctacc      480
cctcagcaca cegtgtcttt tacctgcgag tcccacggct tcagccctcg ggacatcacc      540
ctgaagtggg tcaagaacgg caacgagctg agcgacttcc agaccaacgt ggaccctgtg      600
ggcaggtccg tgtcctactc catccactcc accgccaagg tgggtctgac acgcgaggac      660
gtgcactccc aagtgatctg cgaggtggcc cacgtgacac tgcagggcga tcctctgaga      720
ggcaccgcca acctgtccga gacaatcaga gtgccccca ccctggaagt gaccagcag      780

cccgtgcggg ctgagaacca agtgaacgtg acctgccaag tgcggaagtt ctacccccag      840
cggctgcagc tgacctggct ggaaaacggc aatgtgtccc ggaccgagac agccagcacc      900
gtgaccgaga acaaggatgg cacctacaat tggatgtcct ggctgctcgt gaacgtgtcc      960
gcccaccggg acgatgtgaa gctgacatgc caggtggaac acgacggcca gectgccgtg     1020
tccaagagcc acgatctgaa ggtgtccgct catcccaaag agcagggctc caacaccgcc     1080
gctgagaaca cggctctaa cgagcggaac atctacatcg tcgtggcgt cgtgtgcacc     1140
ctgctgggtg cactgctgat ggccgctctg tacctcgtgc ggatccggca gaagaaggec     1200

cagggtctta cctcctccac cagactgcac gagccccgaga agaacgccag agagatcacc     1260
caggacacca acgacatcac ctaccccgac ctgaacctgc ccaagggcaa gaagcctgcc     1320
cctcaggctg ccgagcctaa caaccacacc gactacgct ccatccagac cagccctcag     1380
cctgcctctg aggacacct gacctacgt gatctggaca tgggtcacct gaaccggacc     1440
cccaagcage cagctcctaa gcccgagcct agcttctctg agtacgccag cgtgcaggtg     1500
ccccgaaa

```

<210> 52
 <211> 503
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(503)
 <223> human SIRP alpha V8
 <400> 52

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu
 20 25 30
 Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
 35 40 45
 Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
 50 55 60
 Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu Ile Tyr
 65 70 75 80
 Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Glu Ser
 85 90 95
 Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn Ile Thr
 100 105 110
 Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 115 120 125
 Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg
 130 135 140
 Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala Thr
 145 150 155 160
 Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro
 165 170 175
 Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp
 180 185 190

Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser Ile
 195 200 205
 His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser Gln
 210 215 220
 Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg
 225 230 235 240
 Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu
 245 250 255
 Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr Cys
 260 265 270

 Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu
 275 280 285
 Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu Asn
 290 295 300
 Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val Ser
 305 310 315 320
 Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly
 325 330 335
 Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His Pro
 340 345 350
 Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn Glu
 355 360 365
 Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val Ala
 370 375 380
 Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys Ala
 385 390 395 400
 Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn Ala
 405 410 415

 Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu Asn
 420 425 430
 Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn Asn

435 440 445
 His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser Glu
 450 455 460
 Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg Thr
 465 470 475 480
 Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr Ala

 485 490 495
 Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
 500
 <210> 53
 <211> 1512
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1512)
 <223> human SIRP alpha V9
 <400> 53

 atggaacctg ccggccctgc tcttgtaga ctgggacctc tgctgtgtct gctgctggcc 60
 gcctcttgtg ctggagcgg agtggtggc gaagaggaac tgcaagtgat ccagcccgac 120
 aagtccgtgc tgggtgctgc tggcgagact gccacctga gatgtaccgc cacctccctg 180

 atccccgtgg gccctatcca gtggtttaga ggcgctggcc ctggcagaga gctgatctac 240
 aaccagaaag agggccactt ccccagagtg accaccgtgt ccgacctgac caagcggaac 300
 aacatggact tciccatccg gatctccaac atcacccctg ccgacgccgg cacctactac 360
 tgcgtgaagt tccggaaggg ctccccgac gacgtggagt tcaaatccgg cgctggcacc 420
 gagctgtctg tgcgggctaa accttctgcc cctgtggtgt ctggccctgc cgctagagct 480
 acccctcagc acaccgtgtc ttttacctgc gagtcccacg gcttcagccc tcgggacatc 540
 acctgaagt ggttcaagaa cggcaacgag ctgagcgact tccagaccaa cgtggaccct 600

 gtgggcgagt ccgtgtccta ctccatccac tccaccgcca aggtggtgct gacacgcgag 660
 gacgtgcact cccaagtgat ctgcgagggtg gcccacgtga cactgcaggg cgatcctctg 720
 agaggcaccg ccaacctgtc cgagacaatc agagtgcccc ccaccctgga agtgaccag 780
 cagcccgtgc gggctgagaa ccaagtgaac gtgacctgcc aagtgcggaa gttctacccc 840
 cagcggctgc agctgacctg gctggaaaac ggcaatgtgt cccggaccga gacagcctcc 900

accgtgaccg agaacaagga tggcacctac aattggatgt cctggctgct cgtgaacgtg 960
 tccgcccacc gggacgatgt gaagctgaca tgccaggtgg aacacgacgg ccagcctgcc 1020

gtgtccaagt cccacgatct gaaggtgtcc gctcatecca aagacgagg ctccaacacc 1080
 gccgctgaga acaccggctc taacgagcgg aacatctaca tcgtcgtggg cgtcgtgtgc 1140
 accctgtgg tggcactgct gatggccgct ctgtacctcg tgcggatccg gcagaagaag 1200
 gcccagggtct ctacctctc caccagactg caccagcccc agaagaacgc cagagagatc 1260
 acccaggaca ccaacgacat cacctacgcc gacctgaacc tgcccaaggg caagaaccc 1320
 gccctcagg ctgccgacc taacaaccac accgagtacg cctccatcca gaccagcct 1380
 cagcctgcct ctgaggacac cctgacctac gctgatctgg acatggtgca cctgaaccgg 1440

accccaagc agccagctcc taagcccag cctagcttct ctgagtacgc cagcgtgcag 1500
 gtgccccga aa 1512

<210> 54
 <211> 504
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(504)
 <223> human SIRP alpha V9
 <400> 54

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

Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Asn Ile Thr
 100 105 110
 Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 115 120 125
 Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
 130 135 140
 Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala
 145 150 155 160
 Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser
 165 170 175
 Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser
 180 185 190
 Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser
 195 200 205
 Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser
 210 215 220
 Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu
 225 230 235 240
 Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu
 245 250 255
 Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr
 260 265 270
 Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu
 275 280 285
 Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu
 290 295 300
 Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val
 305 310 315 320
 Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp
 325 330 335
 Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His
 340 345 350

Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn
 355 360 365

Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val
 370 375 380

Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys
 385 390 395 400

Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn
 405 410 415

Ala Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu
 420 425 430

Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn
 435 440 445

Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser
 450 455 460

Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg
 465 470 475 480

Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr
 485 490 495

Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
 500

<210> 55

<211> 1512

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha-V beta C1 alphaC2 alpha

<400> 55

atggaacctg cggccctgc tcttgtaga ctgggacctc tgctgtgtct gctgctggcc 60
 gcctcttgtg ctgggagcgg agtggtctggc gaggacgagc tgcaagtgat ccagcccgag 120
 aagtcctgtg ctgtggccgc tggcgagtct gccaccctga gatgcgctat gacctcctg 180
 atccccgtgg gccccatcat gtggtttaga ggcgctggcg ctggcagaga gctgatctac 240
 aaccagaaag agggccactt ccccagagtg accaccgtgt ccgagctgac caagcggaac 300
 aacctggact tctccatctc catcagcaac atcaccctg ccgacgccgg cacctactac 360

tgcgtgaagt tccggaaggg ctccccgac gacgtggagt tcaaatccgg cgctggaacc 420

gagctgtccg tgcgggctaa accttctgcc cctgtggtgt ctggccctgc cgctagagct 480

accctcage acaccgtgtc ttttacctgc gagtcccacg gcttcagccc teggacatc 540

accctgaagt ggttcaagaa cggcaacgag ctgagcgact tccagaccaa cgtggaccct 600

gtgggcgaga gcgtgtccta ctccatccac tccaccgcca aggtggtgct gacacgcgag 660

gacgtgcact cccaagtgat ctgcgagggtg gccacgtga cactgcaggg cgatcctctg 720

agaggcaccg ccaacctgtc cgagacaatc agagtgcccc ccacctgga agtgaccag 780

cagcctgtgc gggccgagaa ccaagtgaac gtgacctgcc aagtgcggaa gttctacccc 840

cagcggctgc agctgacctg gctggaaaac ggcaatgtgt cccggaccga gacagccagc 900

accgtgaccg agaacaagga tggcacctac aattggatgt cctggctgct cgtgaacgtg 960

tccgcccacc gggacgatgt gaagctgaca tgcaggtgg aacacgacgg ccagcctgcc 1020

gtgtccaagt cccacgatct gaaggtgtcc gctcatcca aagacaggg ctccaacacc 1080

gccgctgaga acaccggctc taacgagcgg aacatctaca tcgtcgtggg cgtcgtgtgc 1140

accctgctgg tggtctgct gatggctgcc ctgtacctcg tgcggatccg gcagaagaag 1200

gcccagggtc ctacctctc caccagactg cagcagcctg agaagaacgc cagagagatc 1260

accaggaca ccaacgacat cacctacgcc gacctgaacc tgcccaaggg caagaagcct 1320

gcccctcagg ccgccgagcc taacaaccac accgagtacg cctccatcca gaccagccct 1380

cagcctgctc ctgaggacac cctgacctac gctgatctgg acatggtgca cctgaaccgg 1440

acccccaaagc agccagctcc taagcccag cctagcttct ctgagtacgc cagcgtgcag 1500

gtgccccgga aa 1512

- <210> 56
- <211> 504
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> Synthetic: hSIRP alpha-V beta C1 alphaC2 alpha

<400> 56

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys

1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Asp

20 25 30

Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Glu Lys Ser Val Ser Val Ala Ala Gly

35 40 45
 Glu Ser Ala Thr Leu Arg Cys Ala Met Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
 50 55 60
 Pro Ile Met Trp Phe Arg Gly Ala Gly Ala Gly Arg Glu Leu Ile Tyr

 65 70 75 80
 Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Glu Leu
 85 90 95
 Thr Lys Arg Asn Asn Leu Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn Ile Thr
 100 105 110
 Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 115 120 125
 Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
 130 135 140

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

 210 215 220
 Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu
 225 230 235 240
 Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu
 245 250 255
 Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr
 260 265 270
 Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu
 275 280 285

Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu
 290 295 300
 Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val
 305 310 315 320
 Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp
 325 330 335
 Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His
 340 345 350
 Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn
 355 360 365
 Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val
 370 375 380
 Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys
 385 390 395 400
 Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn
 405 410 415
 Ala Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu
 420 425 430
 Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn
 435 440 445
 Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser
 450 455 460
 Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg
 465 470 475 480
 Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr
 485 490 495
 Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys

500

- <210> 57
- <211> 1512
- <212> DNA
- <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha-V alphaC1 beta C2 alpha

<400> 57

```

atggaacctg cggccctgc tcttgtaga ctgggacctc tgctgtgtct gctgctggcc      60
gcctcttgtg ctiggagcgg agtggctggc gaagaggaac tgcaagtgat ccagcccgcac      120
aagtccgtgc tggtagctgc tggcgagact gccacctga gatgtaccgc cacctccctg      180
atccccgtgg gccctatcca gtggtttaga ggcgctggcc ctggcagaga gctgatctac      240
aaccagaaag agggccactt ccccagagtg accaccgtgt cgcacctgac caagcggaac      300

aacatggact tctccatccg gatcggcaac atcacccctg ccgatgccgg cacctactac      360
tgctgaagt tccggaaggc ctccccgcac gacgtggagt tcaaatccgg cgctggcacc      420
gagctgtctg tgcgggctaa accttctgcc cccgtggtgt ctggacctgc cgtgcgagct      480
acctctgagc acaccgtgac ttttacctgc gactcccacg gcttcagccc tggggacatc      540
acctgaagt ggttcaagaa cggcaacgag ctgagcgact tccagaccaa cgtggaccca      600
gccggcgact ccgtgtccta ctccatccac tctaccgcca gactggtgct gaccagaggc      660
gacgtgcact cccaagtgat ctgcgagatc gcccatatca cactgcaggg cgacccctg      720

agaggcaccg ctaacctgac tgagacaatc cgggtgcccc ccacctgga agtgactcag      780
cagccagtgc gggccgagaa ccaagtgaac gtgacctgcc aagtgcggaa gttctacccc      840
cagcggctgc agctgacctg gctggaaaac ggcaatgtgt cccggaccga gacagcctcc      900
accgtgaccg agaacaagga tggcacctac aattggatgt cttggctgct cgtgaacctg      960
tccgcccacc gggacgatgt gaagctgaca tgccaggtgg aacacgacgg ccagcctgcc      1020
gtgtccaagt cccacgatct gaaggtgtcc gctcatccca aagacagagg ctccaacacc      1080
gccgctgaga acaccggctc taacgagcgg aacatctaca tcgtcgtggg cgtcgtgtgc      1140

acctgctgg tggcactgct gatggccgct ctgtacctcg tgcggatccg gcagaagaag      1200
gccagggtct ctacctctc caccagactg cacgagcccg agaagaacgc cagagagatc      1260
accaggaca ccaacgacat cacctacgcc gacctgaacc tgcccaaggc caagaagcct      1320
gccccctagg ccgccgagcc taacaaccac accgagtacg cctccatcca gaccagcct      1380
cagcctgcct ctgaggacac cctgacctac gctgatctgg acatggtgca cctgaaccgg      1440
acccccaaag agccagctcc taagcccagc cctagcttct ctgagtacgc cagcgtgcag      1500
gtgccccgga aa      1512

```

<210> 58

<211> 504

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha-V alphaC1 beta C2 alpha

<400> 58

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys

1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu

20 25 30

Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly

35 40 45

Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly

50 55 60

Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr

65 70 75 80

Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu

85 90 95

Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr

100 105 110

Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser

115 120 125

Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val

130 135 140

Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Val Arg Ala

145 150 155 160

Thr Pro Glu His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser

165 170 175

Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser

180 185 190

Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Ala Gly Asp Ser Val Ser Tyr Ser

195 200 205

Ile His Ser Thr Ala Arg Val Val Leu Thr Arg Gly Asp Val His Ser

210 215 220

Gln Val Ile Cys Glu Ile Ala His Ile Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu

225 230 235 240
 Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu
 245 250 255
 Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr

 260 265 270
 Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu
 275 280 285
 Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu
 290 295 300
 Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val
 305 310 315 320
 Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp
 325 330 335

 Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His
 340 345 350
 Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn
 355 360 365
 Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val
 370 375 380
 Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys
 385 390 395 400
 Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn

 405 410 415
 Ala Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu
 420 425 430
 Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn
 435 440 445
 Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser
 450 455 460
 Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg
 465 470 475 480

Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr
 485 490 495

Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
 500

<210> 59
 <211> 1512
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: hSIRP alpha-V alphaC1 alphaC2 beta
 <400> 59

atggaacctg ccggccctgc tcttggtaga ctgggacctc tgctgtgtct gctgctggcc 60
 gcctcttgtg cttggagcgg agtggctggc gaagaggaac tgcaagtgat ccagcccgac 120
 aagtcctgtc tggtagctgc tggcgagact gccaccctga gatgtaccgc cacctcctg 180

atccccgtgg gcctatcca gtggtttaga ggcgctggcc ctggcagaga gctgatctac 240
 aaccagaaag agggccactt ccccagagt accaccgtgt ccgacctgac caagcggaac 300
 aacatggact tctccatccg gatcggcaac atcaccctg ccgatgccgg cacctactac 360
 tgcgtgaagt tccggaaggg ctccccgc gacgtggagt tcaaatccgg cgctggcacc 420
 gagctgtctg tgcgggctaa accttctgcc cctgtggtgt ctggccctgc cgctagagct 480
 accctcage acaccgtgc ttttacctgc gagtcccacg gcttcagccc tcgggacatc 540
 accctgaagt ggttcaagaa cggcaacgag ctgagcgact tccagaccaa cgtggaccct 600

gtgggcgagt ccgtgtccta ctccatccac tccaccgcca aggtggtgct gacacgcgag 660
 gacgtgcact cccaagtgat ctgagagtg gccacgtga cactgcaggg cgatcctctg 720
 agaggcaccg ccaacctgtc cgagacaatc agagtgcccc ccaccctgga agtgaccag 780
 cagcctatga gagccgagaa ccaggccaac gtgacctgcc aggtgtcaa cttctacct 840
 cggggcctgc agctgacctg gctggaaaac ggcaatgtgt cccggaccga gacagcctcc 900
 accctgatcg agaacaagga tggcacctac aattggatgt cctggctgct cgtgaacacc 960
 tgtgcccacc gggacgatgt ggtgctgacc tgtcaggtgg aacacgatgg ccagcaggcc 1020

gtgtccaagt cctacgtctt ggaagtgtcc gccaccacca aagacaggg ctctaatacc 1080
 gccgctgaga acaccggctc caacgagcgg aacatctaca tcgtcgtggg cgtcgtgtgc 1140
 accctgctgg tggcactgct gatggccgct ctgtacctcg tgcggatccg gcagaagaag 1200
 gctcagggtt ccacctctc caccagactg cagagcctg agaagaacgc cagagagatc 1260
 acccaggaca ccaacgacat cacctacgc gacctgaacc tgcccaaggc caagaagcct 1320

gcccctcagg ctgccgagcc taacaaccac accgagtacg cctccatcca gaccagccct 1380
 cagcctgcct ctgaggacac cctgacctac gctgatctgg acatggtgca cctgaaccgg 1440

acccccaaage agccagctcc taageccgag cctagcttct ctgagtacgc cagcgtgcag 1500
 gtgccccgga aa 1512

<210> 60

<211> 504

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha-V alphaC1 alphaC2 beta

<400> 60

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys

1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu

20 25 30

Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly

35 40 45

Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly

50 55 60

Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr

65 70 75 80

Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu

85 90 95

Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr

100 105 110

Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser

115 120 125

Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val

130 135 140

Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser

	165	170	175
Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser			
	180	185	190
Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser			
	195	200	205
Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser			
	210	215	220
Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu			
225	230	235	240
Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu			
	245	250	255
Glu Val Thr Gln Gln Pro Met Arg Ala Glu Asn Gln Ala Asn Val Thr			
	260	265	270
Cys Gln Val Ser Asn Phe Tyr Pro Arg Gly Leu Gln Leu Thr Trp Leu			
	275	280	285
Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Leu Ile Glu			
	290	295	300
Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Thr			
305	310	315	320
Cys Ala His Arg Asp Asp Val Val Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp			
	325	330	335
Gly Gln Gln Ala Val Ser Lys Ser Tyr Ala Leu Glu Val Ser Ala His			
	340	345	350
Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn			
	355	360	365
Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val			
	370	375	380
Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys			
385	390	395	400
Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn			
	405	410	415

Ala Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu
 420 425 430
 Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn
 435 440 445
 Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser
 450 455 460

Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg
 465 470 475 480
 Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr
 485 490 495
 Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys

500

- <210> 61
- <211> 1512
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <220><221> misc_feature
- <222> (1)..(1512)
- <223> human SIRP alpha V1(P74A)
- <400> 61

```

atggagcccg cggccccggc ccccgccgc ctggggccgc tgctctgcct gctgctcgcc      60

gcgtcctgcg cctggtcagg agtggcgggt gaggaggagc tgcaggtgat tcagcctgac      120
aagtcctgtg tggttgcagc tggagagaca gccactctgc gctgcactgc gacctctctg      180
atccctgtgg ggccatcca gtggttcaga ggagctggag caggccggga attaacttac      240
aatcaaaaag aaggccactt cccccgggta acaactgttt cagacctcac aaagagaaac      300
aacatggact tticcatccg catcggtaac atcacccag cagatgccgg cacctactac      360
tgtgtgaagt tccgaaagg gagccccgat gacgtggagt ttaagtctgg agcaggcact      420
gagctgtctg tgcgcgcaa accctctgcc cccgtggtat cgggcccctgc ggcgagggcc      480

acacctcagc acacagtgag cttcacctgc gattcccacg gcttctcacc cagagacatc      540
acctgaaat ggttcaaaaa tgggaatgag ctctcagact tccagaccaa cgtggacccc      600
gtaggagaga gcgtgtccta cagcatccac agcacagcca aggtggtgct gaccccgag      660
gacgttcact ctcaagtcac ctgcgaggtg gccacgtca ccttgcaggg ggaccctctt      720
    
```

cgtgggactg ccaacttgtc tgagaccatc cgagttccac ccaccttgga ggttactcaa 780
 cagccctga gggcagagaa ccaggtgaat gtcacctgcc aggtgaggaa gttctacccc 840
 cagagactac agctgacctg gttggagaat ggaaacgtgt cccggacaga aacggcctca 900

accgttacag agaacaagga tggtagctac aactggatga gctggctcct ggtgaatgta 960
 tctgcccaca gggatgatgt gaagctcacc tgccaggtgg agcatgacgg gcagccagcg 1020
 gtcagcaaaa gccatgacct gaaggtctca gccaccgga aggagcaggg ctcaaatacc 1080
 gccgctgaga aactggatc taatgaacgg aacatctata ttgtggggg tgtgggtgtgc 1140
 accttgctgg tggccctact gatggcggcc ctctacctcg tccgaatcag acagaagaaa 1200
 gccagggct ccacttcttc tacaaggttg catgagcccg agaagaatgc cagagaaata 1260
 acacaggaca caaatgatat cacatatgca gacctgaacc tgccaaggg gaagaagcct 1320

gtcctcccagg ctgctggagcc caacaaccac acggagtatg ccagcattca gaccagcccg 1380
 cagcccgcgt cggaggacac cctcacctat gctgacctgg acatggtcca cctcaaccgg 1440
 accccaagc agccggcccc caagcctgag cgtccttct cagagtacgc cagcgtccag 1500
 gtcccaggga ag 1512

<210> 62
 <211> 504
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(504)
 <223> human SIRP alpha V1(P74A)
 <400> 62

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys

1	5	10	15
Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu			
	20	25	30
Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly			
	35	40	45
Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly			
	50	55	60
Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Ala Gly Arg Glu Leu Ile Tyr			

65 70 75 80

Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu

 85 90 95

Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr

 100 105 110

Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser

 115 120 125

Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val

 130 135 140

Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser

 165 170 175

Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser

 180 185 190

Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser

 195 200 205

Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser

 210 215 220

Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu

225 230 235 240

Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu

 245 250 255

Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr

 260 265 270

Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu

 275 280 285

Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu

290 295 300

Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val

305 310 315 320

Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp
 325 330 335

Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His
 340 345 350

Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn
 355 360 365

Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val
 370 375 380

Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys
 385 390 395 400

Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn
 405 410 415

Ala Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu
 420 425 430

Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn
 435 440 445

Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser
 450 455 460

Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg
 465 470 475 480

Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr
 485 490 495

Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
 500

<210> 63

<

211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> human kappa constant domain

<400> 63

cggaccgtgg ccgctccctc cgtgttcac ttcccacatt cgcacgagca gctgaagtcc 60
 ggaccgctt ctgtcgtgtg cctgctgaac aacttctacc cccgcgaggc caaggtgcag 120
 tgaaggtgg acaacgcctt gcagtccggc aactcccagg aatccgtgac cgagcaggac 180
 tccaaggaca gcacctactc cctgtcctcc accctgaccc tgtccaaggc cgactacgag 240
 aagcacaagg tgtacgctg cgaagtgacc caccagggcc tgtctagccc tgtgaccaag 300

tccttcaacc ggggcgagtg c 321

<210> 64

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(107)

<223> human kappa constant domain

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 65

<211> 981

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(981)
 <223> human IgG4 constant domains (including S228P)
 <400> 65
 gcttccacca agggcccctc cgtgtttcct ctggcccctt gctccagatc cacctccgag 60
 tctaccgceg ctctgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcctgt gacagtgtcc 120
 tggaaactctg gcgcccctgac ctctggcgtg cacacctttc cagctgtgct gcagtctcc 180
 ggctgtact cctgtccag cgctcgtgaca gtgccctcca gctctctggg caccaagacc 240
 tacacctgta acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 300

 aagtacggcc ctccctgccc tctttgccc gccctgaat ttctgggcgg accttctgtg 360
 tttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 420
 tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaggaagat cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 480
 ggctggaag tgcacaacgc caagaccaag cctagagagg aacagttcaa ctccacctac 540
 cgggtggtgt ccgtcgtgac cgtcgtgcac caggattggc tgaacggcaa agagtacaag 600
 tgcaaggtgt ccaacaaggg cctgcccagc tccatcgaag agaccatctc caaggccaag 660
 ggccagcccc gggaaaccca ggtgtacaca ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 720

 aaccaggtgt cctgacctg tctcgtgaaa ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 780
 tgggagtcca acggccagcc tgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggactcc 840
 gacggctcct tctttctgta ctctcgctg accgtggaca agtcccgtg gcaggaaggc 900
 aacgtgttct cctgcagcgt gatgcacgag gcctgcaca accactacac ccagaagtcc 960
 ctgtccctgt ctctgggaaa a 981

<210> 66

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(327)

<223> human IgG4 constant domains (including S228P)

<400> 66

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 67

<211> 978

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(978)

<223> human IgG2 constant domains

<220><221> misc_feature

<222> (769)

<223> n is g or t

<400> 67

gcttctacaa agggccccag cgtgttcct ctggctcctt gtagcagaag caccagcgag 60

tctacagccg ctctgggctg tctggtaag gactactttc ccgagcctgt gaccgtgtcc 120

tggaatagcg gagcactgac aagcggcgtg cacacctttc cagctgtgct gcaaagctcc 180

ggcctgtact ctctgtccag cgtggtcaca gtgcccagca gcaatthttg cacccagacc 240

tacacctgta atgtggacca caagcctagc aacaccaagg tggacaagac cgtggaacgg 300

aagtgtcgcg tggaatgcc tccttgtcct gctcctccag tggetggccc ttccgtgttt 360

ctgttcctc caaacctaa ggacacctg atgacagca gaacctga agtgacctgc 420

gtggtggtag atgtgtccca cgaggatcct gaggtgcagt tcaattggtg cgtggacggc 480

gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagcct agagaggaac agttcaacag caccttcaga 540

gtggtgtccg tgctgacctg ggtgcatcag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 600

aaggtgtcca acaagggcct gctgtcctc atcgagaaaa ccatcagcaa gaccaaaggc 660

cagcctcgcg agccccaggt ttacacactt cctccaagcc gggaagagat gaccaagaac 720

cagggtgtccc tgacctgect cgtgaagggc ttctaccca gcgacatcnc cgtggaatgg 780
 gagagcaatg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctctatgct ggactccgac 840
 ggctcattct tectgtacag caaetgaca gtggacaagt ccagatggca gcagggaac 900
 gtgttctcct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtcctg 960
 tctctgagcc cggcaaaa 978

<210> 68
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(326)
 <223> human IgG2 constant domains
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (257)

<223> X is A or S

<400> 68

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Xaa Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 69

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 40A heavy chain CDR1

<400> 69

Ser Tyr Trp Met His

1 5

<210> 70

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 40A heavy chain CDR2

<400> 70

Ala Ile Tyr Pro Val Asn Asn Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 71

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 40A heavy chain CDR3

<400> 71

Ser Phe Tyr Tyr Ser Leu Asp Ala Ala Trp Phe Val Tyr

1 5 10

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 40A light chain CDR1

<400> 72

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Arg Leu Asn

1 5 10

<210> 73

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 40A light chain CDR2

<400> 73
 Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser
 1 5
 <210> 74
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 40A light chain CDR3

<400> 74
 Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe Thr
 1 5
 <210> 75
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: humanized 40 heavy chain variable region (consensus
 sequence)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)
 <223> X = F or L
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)
 <223> X = Q or R or V
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)
 <223> X = E or V
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)
 <223> X = L or V
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)
 <223> X = A or K or V
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)
 <223> X = L or M or V
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (38)
 <223> X = K or R
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)
 <223> X = A or R or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (48)
 <223> X = I or M
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (67)
 <223> X = K or R
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (68)
 <223> X = A or V
 <220><221>
 > MISC_FEATURE
 <222> (70)
 <223> X = L or M
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (73)
 <223> X = D or V
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (74)
 <223> X = K or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (76)
 <223> X = A or S or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (79)
 <223> X = A or V
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (82)

<223> X = E or Q
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (87)
 <223> X = R or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (88)
 <223>
 > X = F or S
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (91)
 <223> X = S or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (97)
 <223> X = A or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (117)
 <223> X = L or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (118)
 <223> X = L or V
 <400> 75

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

Xaa Arg Ser Phe Tyr Tyr Ser Leu Asp Ala Ala Trp Phe Val Tyr Trp

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Xaa Xaa Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 76

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: humanized 40 light chain variable region (consensus sequence)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)

<223> X = L or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)

<223> X = D or E

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)

<223> X = S or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)

<223> X = K or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (44)

<223> X = I or P

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (60)

<223> X = K or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (66)

<223> X = G or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (69)

<223> X = S or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (70)
 <223> X = D or E
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (71)
 <223> X = F or Y
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (72)

<223> X = S or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (77)
 <223> X = G or S
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (100)
 <223> X = G or Q
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (104)
 <223> X = L or V
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (107)
 <223> X = H or K
 <400> 76

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Xaa

100 105

<210> 77

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVH1

<400> 77

gaggtgcagt tcttgcagtc tgggtccctg ctggctagac ctggaacctc cgtgaagatc 60
 tctctgaagg cctccggctc caccttcacc tcttactgga tgcaactggg caagcagagg 120
 cctggacagg gactcgaatg gatcggcct ctgtacctg tgaactccga caccacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag agccaagctg accgtggcca cctctgcttc tatcgctac 240
 ctggaatfff ccagcctgac caacgaggac tccgccgtgt actactgcdc cgggtccttc 300

tactactctc tggacgccgc ttggtttgtg tactggggcc agggaaactct ggtgaccgtg 360
 tcctct 366

<210> 78

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVH1

<400> 78

Glu Val Gln Phe Leu Gln Ser Gly Ala Val Leu Ala Arg Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Leu Tyr Pro Val Asn Ser Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Lys Leu Thr Val Ala Thr Ser Ala Ser Ile Ala Tyr

Gly Ala Ile Tyr Pro Val Asn Ser Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Thr Arg Ser Phe Tyr Tyr Ser Leu Asp Ala Ala Trp Phe Val Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 81

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVH3

<400> 81

gagggtgcagc tgagacagtc tggcgctgtg cttgtgaagc ctggcgccctc cgtgaagatg 60

tcttgcaagg ctctggctc caccttcacc agctactgga tgcactgggt caagcagacc 120

cctggacagg gactcgagtg gatcgggcct atctaccctg tgaactccga caccacctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa agctaccctg accgtggaca agtctctctc caccgcttac 240

atgcagctgt ccagcctgac ctctgaggac tccgccgtgt actactgcgc cgggtccttc 300

tactactctc tggacgccgc ttggtttgtg tactggggcc agggcacaac cctgacagtg 360

tcctct 366

<210> 82

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVH3

<400> 82

Glu Val Gln Leu Arg Gln Ser Gly Ala Val Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Val Asn Ser Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Phe Tyr Tyr Ser Leu Asp Ala Ala Trp Phe Val Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 83
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVH4
 <400> 83
 gaggtgcagt tcgttcagtc tggcgccgaa gtaagaaac ctggcgcctc tgtgaaggtg 60
 tcctgcaagg cttctggctc caccttcacc agctactgga tgcactgggt cgcacaggct 120
 ccaggacaag gcttggaatg gatgggcgct atctaccccg tgaactccga caccacctac 180
 aaccagaaat tcaagggcag agtgaccatg accgtcgtga cctccacctc caccgtgtac 240
 atggaactgt ccagcctgag atccgaggac accgcegtgt actactgcgc cgggtccttc 300

 tactactctc tggacgcgcg ttggtttgtg tactggggcc agggaactct ggtgaccgtg 360
 tcctct 366

<210> 84
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVH4
 <400> 84

Glu Val Gln Phe Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

- <210> 85
- <211> 366
- <212> DNA
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVH5
- <400> 85

gaggtccagc tgcaacagtc tgggtgccgtg ttggctaagc ctggcgcctc cgtgaagatg	60
tcctgcaagg ctctcggctc caccttcacc agctactgga tgcactgggt caagcagagg	120
cctggacagg gactcgagtg gatcgccgct atctaccctg tgaactccga caccacctac	180
aaccagaagt tcaagggcaa agctaccctg accgtggaca agtcctcctc caccgcttac	240
atgcagctgt ccagcctgac cttcgaggac tccgccgtgt actactgcgc cgggtccttc	300
tactactctc tggacgcgc tgggtttgtg tactggggcc agggcacaac cctgacagtg	360
tcctct	366

- <210> 86
- <211> 122
- <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVH5

<400> 86

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Val Leu Ala Lys Pro Gly Ala

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

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Ser Phe Tyr Tyr Ser Leu Asp Ala Ala Trp Phe Val Tyr Trp			
	100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser			
	115	120	

<210> 87

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVH6

<400> 87

gaggtgcagc tggttcagtc tggcgccgaa gtaagaaac ctggcgctc tgtgaaggtg	60
tcttgcagg cttctggctc cacctcacc agctactgga tgcactgggt cgcacaggct	120
ccaggacaag gcttggaatg gatggcgct atctacccg tgaactccga caccactac	180
aaccagaaat tcaagggcag agtgaccatg accgtggaca cctccaccag caccgtgtac	240
atggaactgt ccagcctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcgc cgggtccttc	300
tactactctc tggacgccgc ttggtttgtg tactggggcc agggaaactct ggtgaccgtg	360
tcctct	366

<210> 88
 <211> 122
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVH6

<400> 88

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

<210> 89
 <211> 321
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVL1

<400> 89

gacatccaga tgaccagtc tccatcctct ctgtccgct ctgtgggcga cagagtgacc 60
 atcacctgta gagcctctca ggacatcggc tccagactga actggctgca gcagaccct 120
 ggcaaggcca tcaagagact gatctacgcc acctccagcc tggattctgg cgtgcctct 180
 agattctcgg gctctagatc tggcaccgac ttctcctga ccatctctgg actgcagcct 240

gaggacttcg ccacctacta ctgtctgcag tacgccagct ctccattcac ctttggcgga 300

ggcaccaagg tggaaatcca c 321

<210> 90

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVL1

<400> 90

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Arg

20 25 30

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Ile Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile His

100 105

<210> 91

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVL2

<400> 91

gacatccaga tgaccagtc tccatcctct ctgtccgct ctgtggcgca cagagtgacc 60

atcacctgta gagcctctca ggacatcggc tccagactga actggctgca gcagaagcct 120

ggcaaggcca tcaagagact gatctacgcc acctccagcc tggattctgg cgtgcctct 180

agattctccg gctctagatc tggcaccgac ttaccctga caatcagctc cctgcagcct 240

gaggacttcg ccacctacta ctgtctgcag tacgcctcct ctccattcac ctttgccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 92

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVL2

<400> 92

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Arg

20 25 30

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Ile Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 93

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVL3

<400> 93

gacatccaga tgaccagtc tccatcctct ctgtccgct ctgtggcgca cagagtgacc 60

atcacctgta gagcctctca ggacatcggc tccagactga actggctgca gcagaagcct 120

ggcaaggcca tcaagagact gatctacgcc acctccagcc tggattctgg cgtgcctct 180

agattctcgg gctctagatc tggcaccgac ttaccctga caatcagctc cctgcagcct 240

gaggacttcg ccacctacta ctgtctgcag tacgccagct ctccattcac ctttgcgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 94

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVL3

<400> 94

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Arg

20 25 30

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Ile Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 95

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVL4

<400> 95

gacatccaga tgaccagtc tccatcctct ctgtccgct ctgtggcgca cagagtgacc 60

atcacctgta gagcctctca ggacatcggc tccagactga actggctgca gcagaagcct 120

ggcaaggccc ctaagagact gatctacgcc acctccagcc tggattctgg cgtgcctct 180

agattctccg gctctggctc tggcaccgag ttaccctga caatcagctc cctgcagcct 240

gaggacttcg ccacctacta ctgtctgcag tacgccagct ctccattcac ctttggcgga 300

ggcaccaagg tggaatcaa g 321

<210> 96

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVL4

<400> 96

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Arg

20 25 30

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 97

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVL5

<400> 97

gacatccaga tgaccagtc tccatcctct ctgtccgct ctgtggcgca cagagtgacc 60

atcacctgta gagcctctca ggacatcggc tccagactga actggctgca gcagaagcct 120

ggcaaggcca tcaagagact gatctacgcc acctccagcc tggattctgg cgtgcccaag 180

agattctcgg gctctagatc cggtccgac tataacctga caatcagctc cctgcagcct 240

gaggacttcg ccacctacta ctgtctgcag tacgcctcct ctccattcac ctttgccag 300

ggcaccaagg tggaatcaa g 321

<210> 98

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVL5

<400> 98

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Arg

20 25 30

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Ile Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 99

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVL6

<400> 99

gacatccaga tgaccagtc tccatcctct ctgtctgctt ccctgggcga gagagtgtcc 60

atcacctgta gagcctctca ggacatcggc tccagactga actggctgca gcagaagcct 120

ggcaaggcca tcaagagact gatctacgcc acctccagcc tggattctgg cgtgcctct 180

agattctcgg gctctagatc tggcaccgac ttaccctga caatcagctc cctgcagcct 240

gaggacttcg ccacctacta ctgtctgcag tacgccagct ctccattcac ctttggcgga 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 100

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40AVL6

<400> 100

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Arg

20 25 30

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Ile Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 101

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40A mouse VH

<400> 101

gaggttcagt tccagcagtc tgggactgtg ctggcaaggc cagggacttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggctc cacctttacc agctactgga tgcactgggt aaaacagggg 120

cctggacagg gtctgcaatg gattggcgct atttatcctg taaataatga tactacctat 180

aatcagaagt tcaagggcaa ggccgaactc actgtagtca cttccaccag cactgcctac 240

atggagggtca gtagtctgac aaatgaggac tctgcggctt attactgtac aagatcgttc 300

tactatagtc tcgacgcggc ctggtttgtt tactggggcc aaggactct ggtcactgtc 360

tctgca 366

<210> 102

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40A mouse VH

<400> 102

Glu Val Gln Phe Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Gly Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Val Asn Asn Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Glu Leu Thr Val Val Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Ser Phe Tyr Tyr Ser Leu Asp Ala Ala Trp Phe Val Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 103

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40A mouse VL

<400> 103

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt 60

ctcacttgtc gggcaagtca ggacattggt agtaggttaa actggcttca gcaggaacca 120
 gatggaacta ttaaagcct gatctacgcc acatccagtt tagattctgg tgtcccaaa 180

aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctetca ccatcagcgg cettgagtct 240
 gaagactttg tagactatta ctgtctacaa tatgctagtt ctccgttcac gttcggaggg 300
 gggaccaagc tggaaataaa c 321

<210> 104

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40A mouse VL

<400> 104

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Arg

20 25 30

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn

100 105

<210> 105

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40A mouse heavy chain

<400> 105

Glu Val Gln Phe Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Thr

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

 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro
 115 120 125
 Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met
 130 135 140
 Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His
 195 200 205
 Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys
 210 215 220
 Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro
 245 250 255

Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
 275 280 285

Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
 290 295 300

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
 305 310 315 320

Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro
 340 345 350

Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile
 355 360 365

Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp
 405 410 415

Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His
 420 425 430

Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 106
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: hSIRP alpha.40A mouse light chain
 <400> 106

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Arg
 20 25 30
 Leu Asn Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu Ser

 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140

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

210

- <210> 107
- <211> 581
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> Synthetic: rhSIRP alpha/Fc
- <400> 107

Gly Val Ala Gly Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser
 1 5 10 15
 Val Leu Val Ala Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr
 20 25 30
 Ser Leu Ile Pro Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro
 35 40 45

 Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val
 50 55 60
 Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile
 65 70 75 80
 Arg Ile Gly Asn Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val
 85 90 95
 Lys Phe Arg Lys Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala
 100 105 110
 Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser

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

 Arg Glu Asp Val His Ser Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr
 195 200 205
 Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile
 210 215 220
 Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Asn Val Thr Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg
 245 250 255

Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr
 260 265 270
 Ala Ser Thr Val Thr Glu Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser
 275 280 285
 Trp Leu Leu Val Asn Val Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr
 290 295 300
 Cys Gln Val Glu His Asp Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp
 305 310 315 320
 Leu Lys Val Ser Ala His Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala
 325 330 335

 Glu Asn Thr Gly Ser Asn Glu Arg Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys
 340 345 350
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 355 360 365
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 370 375 380
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 385 390 395 400
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 405 410 415
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 420 425 430
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 435 440 445
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 450 455 460
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 465 470 475 480

 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 485 490 495
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

385 390 395 400

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

405 410 415

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

420 425 430

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

435 440 445

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

450 455 460

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

465 470 475 480

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

485 490 495

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

500 505 510

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

515 520 525

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530 535

<210> 109

<211> 358

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: rhCD47/Fc

<400> 109

Gln Leu Leu Phe Asn Lys Thr Lys Ser Val Glu Phe Thr Phe Cys Asn

1 5 10 15

Asp Thr Val Val Ile Pro Cys Phe Val Thr Asn Met Glu Ala Gln Asn

20 25 30

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

 Tyr Arg Val Val Ser Trp Phe Ser Pro Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro
 115 120 125
 Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 130 135 140
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 145 150 155 160
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 165 170 175
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 180 185 190
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 195 200 205
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 210 215 220
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 225 230 235 240
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 245 250 255

 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 260 265 270
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

275 280 285
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 290 295 300
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 305 310 315 320
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

 325 330 335
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 340 345 350
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 355
 <210> 110
 <211> 1197
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: hSIRP-V?C1 beta C2 beta
 <400> 110

 atgccctgctg ctgcctcttg gcctcatctg cccagcccct tctgctgat gaccctgctg 60
 ctgggcaggc tgacaggcgt ggcaggcga gaggaactgc agatgatcca gcccgagaag 120

 ctgctgctcg tgaccgtggg caagaccgcc accctgact gcaccgtgac atccctgctg 180
 cctgtgggac ccgtgctgtg gtttagaggc gtgggcctg gcagagagct gatctacaac 240
 cagaaagagg gccacttccc cagagtgacc accgtgtccg acctgaccaa gcggaacaac 300
 atggacttct ccatccgat ctccagcatc acccctgccg acgtgggcac ctactactgc 360
 gtgaagtcc ggaagggtc ccccgagaac gtggagtca agtctggccc aggcaccgag 420
 atggccctgg gcgctaaacc ttctgccct gtggtgtctg gacctgccgt ggggctacc 480
 cctgagcaca ccgtgtcttt tacctgagag tcccaggct tcagccctcg ggacatcacc 540

 ctgaagtggg tcaagaacgg caacgagctg tccgacttcc agaccaactg ggaccctgcc 600
 ggcgactccg tgcctactc catccactct accgccagag tggctgctgac cagaggcgac 660
 gtgcactccc aagtgatctg cgagatgcc catatcacac tgcagggcga cccctgaga 720
 ggaccgccca atctgtctga ggccatcaga gtcccccca ccttgaagt gaccagcag 780
 cctatgagag ccgagaacca ggccaactg acctgtcagg tgtccaactt ctaccctcg 840
 ggctgcagc tgacctggct ggaaaacggc aatgtgtccc ggaccgagac agcctccacc 900

ctgatcgaga acaaggacgg cacctacaat tggatgtcct ggctgctcgt gaacacctgt 960
 gccacacagg acgacgtggt gctgacatgc caggtggaac acgatggcca gcaggccgtg 1020
 tccaagtctt acgccctgga aatctccgcc catcagaaaag agcacggctc cgatatcacc 1080
 cacgaggccg ctctggctcc taccgtcctt ctgctggtgg ctctgctgct gggacctaag 1140
 ctgctgctgg tcgtgggctg gtccgccatc tacatctgct ggaagcagaa ggcctga 1197

<210> 111
 <211> 398
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: hSIRP-V?C1 beta C2 beta
 <400> 111

Met Pro Val Pro Ala Ser Trp Pro His Leu Pro Ser Pro Phe Leu Leu

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

Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr			
	85	90	95
Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Ser Ile Thr Pro			
	100	105	110
Ala Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser Pro			
	115	120	125
Glu Asn Val Glu Phe Lys Ser Gly Pro Gly Thr Glu Met Ala Leu Gly			
	130	135	140
Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Val Arg Ala Thr			

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Pro Glu His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro
 165 170 175

Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp
 180 185 190

Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Ala Gly Asp Ser Val Ser Tyr Ser Ile
 195 200 205

His Ser Thr Ala Arg Val Val Leu Thr Arg Gly Asp Val His Ser Gln
 210 215 220

Val Ile Cys Glu Ile Ala His Ile Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg
 225 230 235 240

Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Ala Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu
 245 250 255

Val Thr Gln Gln Pro Met Arg Ala Glu Asn Gln Ala Asn Val Thr Cys
 260 265 270

Gln Val Ser Asn Phe Tyr Pro Arg Gly Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu
 275 280 285

Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Leu Ile Glu Asn
 290 295 300

Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Thr Cys
 305 310 315 320

Ala His Arg Asp Asp Val Val Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly
 325 330 335

Gln Gln Ala Val Ser Lys Ser Tyr Ala Leu Glu Ile Ser Ala His Gln
 340 345 350

Lys Glu His Gly Ser Asp Ile Thr His Glu Ala Ala Leu Ala Pro Thr
 355 360 365

Ala Pro Leu Leu Val Ala Leu Leu Leu Gly Pro Lys Leu Leu Leu Val
 370 375 380

Val Gly Val Ser Ala Ile Tyr Ile Cys Trp Lys Gln Lys Ala
 385 390 395

<210> 112
 <211> 1197

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP-V beta C1?C2 beta

<400> 112

```

atgccctgc ctgcctcttg gcctcatctg cccagcccct ttctgctgat gaccctgctg      60
ctgggcaggc tgacaggcgt ggcaggcga gatgagctgc aagtgatcca gcccgagaag      120

tccgtgtctg tggccgctgg cgagtctgcc accctgagat gcgctatgac ctccctgac      180
cccgtagggc ccatcatgtg gtttagaggc gctggcgtg gcagagagct gatctacaac      240
cagaaagagg gccacttccc cagagtgacc accgtgtccg agctgaccaa gcggaacaac      300
ctggacttct ccatctccat cagcaacatc acccctgccg acgccggcac ctactactgc      360
gtgaagtcc ggaagggtc ccccagcac gtggagtca aatccggcgc tggaaaccgag      420
ctgtccgtgc gggctaaacc ttctgccct gtggtgctgg gacctgccgc tagaaccacc      480
cctgagcaca ccgtgtcttt tacctgcgag tcccacggct tcagccctcg ggacatcacc      540

ctgaagtgtg tcaagaacgg caacgagctg agcgacttcc agaccaactg ggacctacc      600
ggccagtccg tggcctactc catcagatcc accgccagag tggtgctgga cccttgggat      660
gtgcggtccc aagtgatctg cgaggtggcc catgtgacac tgcagggcga tcctctgaga      720
ggcaccgcca atctgtctga ggccatcaga gtgccccca ccctggaagt gaccacgag      780
cctatgagag ccgagaacca ggccaactg acctgccagg tgtccaactt ctaccctcgg      840
ggcctgcagc tgacctggct ggaaaacggc aatgtgtccc ggaccgagac agcctccacc      900
ctgatcgaga acaaggatgg cacctacaat tggatgtcct ggctgctcgt gaacacctgt      960

gcccaccggg atgacgtgtg gctgacttgt caggtggaac acgacggcca gcaggccgtg      1020
tccaagtctt acgccctgga aatctccgc catcagaaag agcacggctc cgatatcacc      1080
cacgaggccg ctctggctcc taccgtcct ctgctggtgg ctctgctgct gggacctaag      1140
ctgctgctgg tcgtggcgt gtccgccatc tacatctgct ggaagcagaa ggctga      1197

```

<210> 113

<211> 398

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP-V beta C1?C2 beta

<400> 113

Met Pro Val Pro Ala Ser Trp Pro His Leu Pro Ser Pro Phe Leu Leu

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

 Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Glu Leu Thr
 85 90 95
 Lys Arg Asn Asn Leu Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn Ile Thr Pro
 100 105 110
 Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser Pro
 115 120 125
 Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg
 130 135 140
 Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Leu Gly Pro Ala Ala Arg Thr Thr

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

 Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg
 225 230 235 240
 Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Ala Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu
 245 250 255
 Val Thr Gln Gln Pro Met Arg Ala Glu Asn Gln Ala Asn Val Thr Cys

260 265 270
 Gln Val Ser Asn Phe Tyr Pro Arg Gly Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu

275 280 285
 Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Leu Ile Glu Asn

290 295 300
 Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Thr Cys

305 310 315 320
 Ala His Arg Asp Asp Val Val Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly

325 330 335
 Gln Gln Ala Val Ser Lys Ser Tyr Ala Leu Glu Ile Ser Ala His Gln

340 345 350
 Lys Glu His Gly Ser Asp Ile Thr His Glu Ala Ala Leu Ala Pro Thr

355 360 365

Ala Pro Leu Leu Val Ala Leu Leu Leu Gly Pro Lys Leu Leu Leu Val
 370 375 380

Val Gly Val Ser Ala Ile Tyr Ile Cys Trp Lys Gln Lys Ala
 385 390 395

<210> 114

<211> 1197

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP-V beta C1 beta C2?

<400> 114

atgccctgctg ctgcctcttg gcctcatctg ccagcccct tctgctgat gaccctgctg 60

ctgggcaggc tgacaggcgt ggcaggcga gatgagctgc aagtatcca gcccgagaag 120

tccgtgtctg tggccgctgg cgagtctgcc acctgagat gcgctatgac ctccctgac 180

cccgtgggcc ccatcatgtg gtttagaggc gctggcgtg gcagagagct gatctacaac 240

cagaaagagg gccacttccc cagagtgacc accgtgtccg agctgaccaa gcggaacaac 300

ctggacttct ccatctccat cagcaacatc acccctgccg acgccggcac ctactactgc 360

gtgaagtcc ggaaggctc ccccacgac gtggagtca aatccggcgc tggaaaccgag 420

ctgtccgtgc gggctaaacc tctgcccct gtggtgtctg gacctgctgt gcgcgctacc 480

cctgagcaca ccgtgtcttt tacctgcgag tcccacggct tcagccctcg ggacatcacc 540

ctgaagtggc tcaagaacgg caacgagctg agcgacttcc agaccaacgt ggaccctgcc 600

ggcgactccg tgcctactc catccactct accgccagag tggctgtgac cagaggcgac 660

gtgactccc aagtgatctg cgagatcgcc catatcacac tgcagggcga cccctgaga 720

ggcaccgcca atctgtctga ggccatcaga gtcccccca ccctggaagt gaccagcag 780

ccatgagag tgggcaacca agtgaacgtg acctgccaag tgcggaagt ctacccccag 840

tcctgcagc tgacttggag cgagaatggc aacgtgtgcc agagagagac agcctccacc 900

ctgaccgaga acaaggacgg aacctacaac tggacctct ggttcctcgt gaacatctcc 960

gaccagcggg acgacgtggc gctgacatgc caagtgaagc acgatggaca gctggccgtg 1020

tccaagcggc tgctctgga agtgacagtg caccagaaag agcacggctc cgacatcacc 1080

cagaggcgg ctctggctcc tacagctcct ctgctggtgg ctctgctgct gggacctaa 1140

ctgctgctgg tcgtgggctg gtccgcatc tacatctgct ggaagcagaa gcctga 1197

<210> 115

<211> 398

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP-V beta C1 beta C2?

<400> 115

Met Pro Val Pro Ala Ser Trp Pro His Leu Pro Ser Pro Phe Leu Leu

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

	100		105						110					
Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser Pro														
	115		120						125					
Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg														
	130		135						140					
Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Val Arg Ala Thr														
	145		150						155					160
Pro Glu His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro														
			165						170					175
Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp														
	180		185						190					
Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Ala Gly Asp Ser Val Ser Tyr Ser Ile														
	195		200						205					
His Ser Thr Ala Arg Val Val Leu Thr Arg Gly Asp Val His Ser Gln														
	210		215						220					
Val Ile Cys Glu Ile Ala His Ile Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg														
	225		230						235					240
Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Ala Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu														
			245						250					255
Val Thr Gln Gln Pro Met Arg Val Gly Asn Gln Val Asn Val Thr Cys														
	260		265						270					
Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Ser Leu Gln Leu Thr Trp Ser Glu														
	275		280						285					
Asn Gly Asn Val Cys Gln Arg Glu Thr Ala Ser Thr Leu Thr Glu Asn														
	290		295						300					
Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Thr Ser Trp Phe Leu Val Asn Ile Ser														
	305		310						315					320
Asp Gln Arg Asp Asp Val Val Leu Thr Cys Gln Val Lys His Asp Gly														
			325						330					335
Gln Leu Ala Val Ser Lys Arg Leu Ala Leu Glu Val Thr Val His Gln														
	340		345						350					
Lys Glu His Gly Ser Asp Ile Thr His Glu Ala Ala Leu Ala Pro Thr														

```

355                      360                      365
Ala Pro Leu Leu Val Ala Leu Leu Leu Gly Pro Lys Leu Leu Leu Val
    370                      375                      380
Val Gly Val Ser Ala Ile Tyr Ile Cys Trp Lys Gln Lys Ala
385                      390                      395
<210> 116
<211> 1194
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1194)
<223> human SIRP beta L
<400> 116
atgcctgtgc ctgcctcttg gcctcatctg ccctctccat ttctgctgat gaccctgctg    60
ctgggcagac tgacaggtgt tgctggcgaag gaggaactgc aagtatcca gcctgacaag    120

agcatctctg tggccgctgg cgaatctgcc aactgcact gtaccgtgac atctctgatc    180
cctgtgggcc ccatccagtg gtttagaggt gctggacctg gcagagagct gatctacaac    240
cagaaagagg gacacttccc cagagtgacc accgtgtccg acctgaccaa gcggaacaac    300
atggacttca gcatccggat cagcaacatc acccctgccg atgccggcac ctactactgc    360
gtgaagtcca gaaaggcgac ccccgaccac gtcgagttta aaagcggagc cggcacagag    420
ctgagcgtgc gggctaaacc ttctgctcct gtggtgcttg gaccagccgc tagagctaca    480
cctcagcaca ccgtgtcttt tacctgcgag agccacggct tcagccccag agatatcacc    540

ctgaagtggg tcaagaacgg caacgagctg tccgacttcc agaccaatgt ggaccagacc    600
ggcgatagcg tgtcctacag cattcacagc accccaagg tgggtgctgac ccgggaagat    660
gtgcacagcc aagtgatttg cgaggtggcc cacgttaccc tgcaaggcga tectctgaga    720
ggaaccgcca acctgagcga gacaatccgg gtgccaccta cactggaagt gaccagcag    780
cctgtgcccc ccgagaatca agtgaactg acctgccaag tgcggaagtt ctaccctcag    840
agactgcagc tgacctggct ggaaaacggc aatgtgtccc ggaccgagac agccagcaca    900
ctgaccgaga acaaggatgg cacctacaat tggatgagct ggctgctggt caatgtgtct    960

gcccaccggg acgatgtgaa gctgacatgc caggtggaac acgatggcca gcctgcccgtg    1020
tctaagagcc acgacctgaa ggtgtccgct catcccaaag agcagggcag caatactgcc    1080

```

cctggacctg ctcttgcttc tgccgctcct ctgctgatcg cctttctgct gggacctaaag 1140
 gtgctgctgg ttgtgggagt gtcctgatc tacgtgtact ggaagcagaa ggcc 1194

- <210> 117
- <211> 398
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <220><221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(398)
- <223> human SIRP beta L
- <400> 117

Met Pro Val Pro Ala Ser Trp Pro His Leu Pro Ser Pro Phe Leu Leu

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

Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp
 180 185 190
 Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Ala Gly Asp Ser Val Ser Tyr Ser Ile
 195 200 205
 His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser Gln
 210 215 220

 Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg
 225 230 235 240
 Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu
 245 250 255
 Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr Cys
 260 265 270
 Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu
 275 280 285
 Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Leu Thr Glu Asn

 290 295 300
 Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val Ser
 305 310 315 320
 Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly
 325 330 335
 Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His Pro
 340 345 350
 Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Pro Gly Pro Ala Leu Ala Ser Ala
 355 360 365

 Ala Pro Leu Leu Ile Ala Phe Leu Leu Gly Pro Lys Val Leu Leu Val
 370 375 380
 Val Gly Val Ser Val Ile Tyr Val Tyr Trp Lys Gln Lys Ala
 385 390 395
 <210> 118
 <211> 990
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

```

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(990)
<223> human IgG1 constant domains
<400> 118
gccagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg 60
ggcacagcgg cctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120

tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccc aacacccag cactgaact cctgggggga 360
ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcgatctc cggaccct 420
gaggtcacat gcgtgggtt ggacgtgac cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc ggggtgtcag cgctctcacc gtctgcacc aggactggtt gaatggcaag 600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc 660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag 720
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
ctggactccg acggctcctt cttctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990
<210> 119
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(330)
<223> human IgG1 constant domains
<400> 119
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

```

20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 120
 <211> 336
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(336)
 <223> mouse IgG1 constant domains
 <400> 120

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

Lys Glu Cys His Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Ile Phe Pro Pro Asn Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu
 130 135 140
 Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro
 145 150 155 160
 Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala
 165 170 175
 Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg Val Val
 180 185 190
 Ser Thr Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe
 195 200 205
 Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr
 210 215 220
 Ile Ser Lys Ile Lys Gly Leu Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Ile Leu
 225 230 235 240
 Pro Pro Pro Ala Glu Gln Leu Ser Arg Lys Asp Val Ser Leu Thr Cys
 245 250 255
 Leu Val Val Gly Phe Asn Pro Gly Asp Ile Ser Val Glu Trp Thr Ser
 260 265 270
 Asn Gly His Thr Glu Glu Asn Tyr Lys Asp Thr Ala Pro Val Leu Asp
 275 280 285
 Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Met Lys Thr Ser
 290 295 300
 Lys Trp Glu Lys Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn Val Arg His Glu Gly
 305 310 315 320
 Leu Lys Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser Arg Ser Pro Gly Lys
 325 330 335
 <210> 121
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(107)

<223> mouse kappa constant domain

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu

65 70 75 80

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser

85 90 95

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

100 105

<210> 122

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(326)

<223> human IgG2 constant domains,

V234A-G237A-P238S-H268A-V309L-A330S-P331S (Sigma) mutant

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (257)

<223> X is A or S

<400> 122

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Ala Ala Ala Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser Ala Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Xaa Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 123

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(330)

<223> human IgG1 constant domains, L234A-L235A mutant

<400> 123

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

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

 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

- <210> 124
- <211> 990
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <220><221> misc_feature
- <222> (1)..(990)
- <223> human IgG1 constant domains, L234A-L235A-P329G mutant
- <400> 124

gctagcacia agggccctag tgtgtttcct ctggctcct cttccaaatc cacttctggt 60
 ggcaactgtg ctctgggatg cctgggaag gattactttc ctgaacctgt gactgtctca 120
 tggaaactctg gtgctctgac ttctgggtgc cacactttcc ctgctgtgct gcagtctagt 180
 ggactgtact ctctgtcatc tgtggtaact gtgccctctt catctctggg aaccagacc 240

tacatttga atgtgaacca caaacatcc aacctaaag tggacaaaa agtggaaacc 300
 aaatctgtg acaaaacca cacctgcca cctgtccgg cgctgaagc ggccgggagga 360
 cttctgtgt ttctgttccc ccccaacca aaggataccc tgatgatctc gcgaaccct 420
 gaggtgacat gtgtggtgtt ggatgtgtct catgaggacc ccgaagtcaa atttaattgg 480
 tatgtcgacg gcgtcgaggt gcataatgc aaaaccaagc ctagagagga acagtacaat 540
 tcaacctaca gactcgtcag tgtgtgact gtgctgcatc aggattggct gaatggcaag 600
 gaatacaagt gtaaagtctc aaacaaggcc ctgggagctc caattgagaa aacaatctca 660

aaggccaaag gacagcctag ggaaccccag gtctacacc tgccacctc gagagacgaa 720
 ctgacaaaa accaggtgtc cctgacatgc ctggtcaaag gcttctacc ttctgacatt 780
 gctgtggagt gggagtcaaa tggacagcct gagaacaact acaaaacaac cccccctgtg 840
 ctggattctg atggctcttt ctttctgtac tccaaactga ctgtggacia gtctagatgg 900
 cagcagggga atgtcttttc ttgctctgtc atgcatgagg ctctgcataa ccactacact 960
 cagaaatccc tgtctctgtc tcccgggaaa 990

<210> 125
 <211> 330
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(330)
 <223> human IgG1 constant domains, L234A-L235A-P329G mutant
 <400> 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210

> 126

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(330)

<223> human IgG1 constant domains, N297Q mutant

<400> 126

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210

> 127

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(327)

<223> human IgG4 constant domains, S228P-N297Q mutant

<400> 127

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 128

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18D5 VH

<400> 128

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Val His Trp Val Lys Gln Arg Pro Ile Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asn Ile Asp Pro Ser Asp Ser Asp Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Ser Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Arg Gly Gly Thr Gly Thr Met Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 129

<211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 18D5 VL
 <400> 129
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 130
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 ><223> Synthetic: KWAR23 VH
 <400> 130
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Arg Thr Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 100 105 110
 Ser

<210> 131
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: KWAR23 VL

<400

> 131

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80
 Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
 85 90 95
 Arg Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 132
 <211> 376
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: rhSIRP alpha-HIS

<400> 132

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu
 20 25 30

Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
 35 40 45

Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
 50 55 60

Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
 65 70 75 80

Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
 85 90 95

Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
 100 105 110

Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 115 120 125

Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
 130 135 140

Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala
 145 150 155 160

Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser
 165 170 175

Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser
 180 185 190

Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser
 195 200 205

Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser
 210 215 220

Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu

225 230 235 240

Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu

245 250 255

Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr

260 265 270

Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu

275 280 285

Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu

290 295 300

Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val

305 310 315 320

Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp

325 330 335

Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His

340 345 350

Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn

355 360 365

Glu Arg His His His His His His

370 375

<210> 133

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alphaV1

<400> 133

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu

35 40 45
 Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
 50 55 60
 Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
 65 70 75 80
 Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
 85 90 95
 Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly
 100 105
 <210> 134
 <211> 106
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP alphaV2

<400> 134

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Ser Val Ala
 1 5 10 15
 Ala Gly Glu Ser Ala Ile Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro
 20 25 30
 Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Ala Arg Glu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
 50 55 60
 Glu Ser Thr Lys Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn
 65 70 75 80
 Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
 85 90 95
 Gly Ser Pro Asp Thr Glu Phe Lys Ser Gly
 100 105
 <210> 135
 <211> 107
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hSIRP beta 1

<400>

> 135

Glu Asp Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Glu Lys Ser Val Ser Val Ala

1 5 10 15

Ala Gly Glu Ser Ala Thr Leu Arg Cys Ala Met Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30

Val Gly Pro Ile Met Trp Phe Arg Gly Ala Gly Ala Gly Arg Glu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser

50 55 60

Glu Leu Thr Lys Arg Asn Asn Leu Asp Phe Ser Ile Ser Ile Ser Asn

65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly

100 105

<210> 136

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 40A heavy chain CDR2

<400> 136

Ala Ile Tyr Pro Val Asn Ser Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 137

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 40A heavy chain CDR2

<400> 137

Ala Leu Tyr Pro Val Asn Ser Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1

5

10

15

Gly