



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104870475 B

(45)授权公告日 2019.11.08

(21)申请号 201380066017.0

(22)申请日 2013.10.25

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104870475 A

(43)申请公布日 2015.08.26

(30)优先权数据
61/718,519 2012.10.25 US
61/754,205 2013.01.18 US
61/779,217 2013.03.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.06.17

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/066783 2013.10.25

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/066744 EN 2014.05.01

(73)专利权人 美国比奥维拉迪维股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 P·范弗拉塞莱尔 G·帕里
N·E·斯塔利亚诺 S·帕尼克

(74)专利代理机构 北京龙双利达知识产权代理有限公司 11329
代理人 肖鹏 王君

(51)Int.Cl.

C07K 16/40(2006.01)

(56)对比文件

CN 101679219 A, 2010.03.24, 说明书第21页第2段.

US 2011312505 A1, 2011.12.22, 全文.

Yiou Tseng et al.. Probing the structure of C1 with an anti-C1s monoclonal antibody: the possible existence of two forms of C1 in solution. 《Molecular Immunology》. 1997, 第34卷(第8-9期), 第671-679页.

MISAKO MATSUMOTO et al.. Functional analysis of activated C1s, a subcomponent of the first component of human complement, by monoclonal antibodies. 《THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY》. 1986, 第137卷(第9期), 第2907-2912页.

审查员 段珊

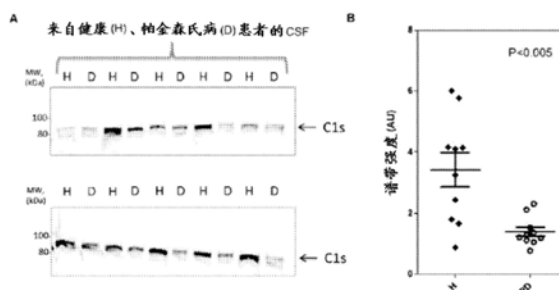
权利要求书7页 说明书90页
序列表74页 附图8页

(54)发明名称

抗补体C1s抗体和其用途

(57)摘要

本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体;和编码所述抗体的核酸分子。在一些实施方案中,所述抗补体C1s抗体抑制C1s的蛋白水解活性。本公开还提供包含所述抗体的组合物,及制备和使用所述抗体、核酸分子和组合物的方法。



1. 一种分离的人源化抗体,其特异性结合补体组分1s (C1s),其中所述抗体选自由以下组成的组:

a) 包含如SEQ ID NO:15所示的抗体轻链可变区的CDR 1、CDR2和CDR3和如SEQ ID NO:16所示的抗体重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3的人源化抗体;

b) 包含如SEQ ID NO:7所示的抗体轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3和如SEQ ID NO:8所示的抗体重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3的人源化抗体;

c) 包含如SEQ ID NO:31所示的抗体轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3和如SEQ ID NO:32所示的抗体重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3的人源化抗体;

d) 包含如SEQ ID NO:39所示的抗体轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3和如SEQ ID NO:40所示的抗体重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3的人源化抗体;

e) 包含如SEQ ID NO:47所示的抗体轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3和如SEQ ID NO:48所示的抗体重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3的人源化抗体;和

f) 包含如SEQ ID NO:87所示的抗体轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3和如SEQ ID NO:88所示的抗体重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3的人源化抗体。

2. 一种分离的人源化抗体,其特异性结合补体组分1s (C1s),其中所述抗体选自由以下组成的组:

a) 包含分别如SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14所示的轻链CDR1、CDR2和CDR3和重链CDR1、CDR2和CDR3的人源化抗体;

b) 包含分别如SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6所示的轻链CDR1、CDR2和CDR3和重链CDR1、CDR2和CDR3的人源化抗体;

c) 包含分别如SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30所示的轻链CDR1、CDR2和CDR3和重链CDR1、CDR2和CDR3的人源化抗体;

d) 包含分别如SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38所示的轻链CDR1、CDR2和CDR3和重链CDR1、CDR2和CDR3的人源化抗体;

e) 包含分别如SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46所示的轻链CDR1、CDR2和CDR3和重链CDR1、CDR2和CDR3的人源化抗体;和

f) 包含分别如SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86所示的轻链CDR1、CDR2和CDR3和重链CDR1、CDR2和CDR3的人源化抗体。

3. 根据权利要求1所述的人源化抗体,其中所述抗体包含如SEQ ID NO:15所示的抗体轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3和如SEQ ID NO:16所示的抗体重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3。

4. 根据权利要求1所述的人源化抗体,其中所述抗体包含如SEQ ID NO:7所示的抗体轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3和如SEQ ID NO:8所示的抗体重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3。

5. 根据权利要求1所述的人源化抗体,其中所述抗体包含如SEQ ID NO:31所示的抗体

轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3和如SEQ ID NO:32所示的抗体重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3。

6. 根据权利要求1所述的人源化抗体,其中所述抗体包含如SEQ ID NO:39所示的抗体轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3和如SEQ ID NO:40所示的抗体重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3。

7. 根据权利要求1所述的人源化抗体,其中所述抗体包含如SEQ ID NO:47所示的抗体轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3和如SEQ ID NO:48所示的抗体重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3。

8. 根据权利要求1所述的人源化抗体,其中所述抗体包含如SEQ ID NO:87所示的抗体轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3和如SEQ ID NO:88所示的抗体重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3。

9. 根据权利要求2所述的人源化抗体,其中所述抗体包含分别如SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14所示的抗体轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3和抗体重链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

10. 根据权利要求2所述的人源化抗体,其中所述抗体包含分别如SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6所示的抗体轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3和抗体重链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

11. 根据权利要求2所述的人源化抗体,其中所述抗体包含分别如SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30所示的抗体轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3和抗体重链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

12. 根据权利要求2所述的人源化抗体,其中所述抗体包含分别如SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38所示的抗体轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3和抗体重链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

13. 根据权利要求2所述的人源化抗体,其中所述抗体包含分别如SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46所示的抗体轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3和抗体重链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

14. 根据权利要求2所述的人源化抗体,其中所述抗体包含分别如SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86所示的抗体轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3和抗体重链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的人源化抗体,其中所述抗体以不大于2nM的解离常数 K_D 结合人补体C1s蛋白。

16. 根据权利要求1-14中任一项所述的人源化抗体,其中所述抗体以不大于1nM的解离常数 K_D 结合人补体C1s蛋白。

17. 根据权利要求1-14中任一项所述的人源化抗体,其中所述抗体以不大于0.3nM的解离常数 K_D 结合人补体C1s蛋白。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的人源化抗体,其中所述抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少60%。

19. 根据权利要求1-17中任一项所述的人源化抗体,其中所述抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少65%。

20. 根据权利要求1-17中任一项所述的人源化抗体,其中所述抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少85%。

21. 根据权利要求2所述的抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:15具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:16具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:7具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:8具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:31具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:32具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:39具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:40具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:47具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:48具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:87具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;和

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:88具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体。

22. 根据权利要求2所述的人源化抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:15具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:16具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:7具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:8具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:31具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:32具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:39具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:40具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的

抗体;

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:47具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:48具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;和

包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:87具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:88具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体。

23. 根据权利要求2所述的人源化抗体,其中所述抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:15具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:16具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体。

24. 根据权利要求2所述的人源化抗体,其中所述抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:7具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:8具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体。

25. 根据权利要求2所述的人源化抗体,其中所述抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:31具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:32具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体。

26. 根据权利要求2所述的人源化抗体,其中所述抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:39具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:40具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体。

27. 根据权利要求2所述的人源化抗体,其中所述抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:47具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:48具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体。

28. 根据权利要求2所述的人源化抗体,其中所述抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:87具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:88具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体。

29. 根据权利要求1-28中任一项所述的人源化抗体,其中所述抗体被包封在脂质体中。

30. 根据权利要求1-28中任一项所述的人源化抗体,其中所述抗体包含共价连接的非肽合成聚合物。

31. 根据权利要求30所述的人源化抗体,其中所述合成聚合物是聚乙二醇聚合物。

32. 根据权利要求1-28中任一项所述的抗体,其中所述抗体是与促进穿越血脑屏障的试剂一起配制的。

33. 根据权利要求1-28中任一项所述的抗体,其中所述抗体直接地或通过连接子与促进穿越血脑屏障的化合物融合,其中所述化合物选自由载体分子、肽或蛋白质组成的组。

34. 一种核酸,其编码根据权利要求1-28中任一项所述的抗体。

35. 一种重组载体,其包含根据权利要求34所述的核酸。

36. 一种重组细胞,其包含根据权利要求34所述的核酸或根据权利要求35所述的重组载体。

37. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-33中任一项所述的抗体和药学上可接受的赋形剂。

38. 一种无菌容器,其包含根据权利要求37所述的药物组合物。
39. 根据权利要求38所述的容器,其中所述容器选自由瓶子和注射器组成的组。
40. 根据权利要求1-33中任一项所述的抗体或根据权利要求37所述的药物组合物在制造用于抑制具有补体介导的疾病或病症的个体中的补体C1s活性的药物中的用途。
41. 根据权利要求40所述的用途,其中所述个体是哺乳动物。
42. 根据权利要求40或41所述的用途,其中所述个体是人。
43. 根据权利要求40-42中任一项所述的用途,其中所述药物是静脉内或皮下施用的。
44. 根据权利要求40-42中任一项所述的用途,其中所述药物是鞘内施用的。
45. 根据权利要求1-33中任一项所述的抗体在制造供用于诊断个体中的补体介导的疾病或病症的方法使用的试剂中的用途,所述方法包括:
- (a) 测定从所述个体中获得的生物样品中的补体C1s蛋白的量,其中所述测定步骤包括:
- (i) 使所述生物样品与根据权利要求1-33中任一项所述的抗体接触;和
- (ii) 定量所述抗体与在所述样品中存在的补体C1s蛋白的结合;和
- (b) 将所述补体C1s蛋白的量与指示正常对照个体中的补体C1s蛋白的量的正常对照值进行比较,其中所述生物样品中的C1s蛋白的量与所述正常对照值之间的显著差异指示所述个体具有补体介导的疾病或病症。
46. 根据权利要求1-33中任一项所述的抗体在制造供用于监测个体中的补体介导的疾病或病症的进展的方法使用的试剂中的用途,所述方法包括:
- (a) 在第一时间点测定从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的第一量;
- (b) 在第二时间点测定从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的第二量;和
- (c) 比较补体C1s蛋白的所述第二量与补体C1s蛋白的所述第一量,
- 其中所述测定步骤包括:
- (iii) 使所述生物样品与根据权利要求1-33中任一项所述的抗体接触;和
- (iv) 定量所述抗体与在所述样品中存在的补体C1s蛋白的结合。
47. 根据权利要求46所述的用途,其中所述第一时间点是在治疗方案开始之前的时间点,并且其中所述第二时间点是在治疗方案开始之后的时间点。
48. 根据权利要求47所述的用途,其中所述监测包括根据在所述第二时间点从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的量来调整所述治疗方案。
49. 根据权利要求1-33中任一项所述的抗体在制造供用于在体外检测从个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的方法使用的试剂中的用途,所述方法包括:
- (a) 使所述生物样品与根据权利要求1至33中任一项所述的抗体接触;和
- (b) 检测所述抗体与在所述样品中存在的补体C1s蛋白的结合。
50. 根据权利要求45-49中任一项所述的用途,其中所述生物样品选自由血液、血清、血浆、尿液、唾液、脑脊髓液、间质液、眼液、滑液、固体组织样品、组织培养样品和细胞样品组成的组。
51. 根据权利要求1-33中任一项所述的抗体在制造供用于在个体中在体内检测补体C1s蛋白的方法使用的试剂中的用途,所述方法包括:
- (a) 向所述个体施用根据权利要求1-33中任一项所述的抗体;和

(b) 使用成像程序检测所述抗体与所述个体中的补体C1s蛋白的结合。

52. 根据权利要求51所述的用途,其中在所述个体中被补体介导的疾病或病症改变的位点处检测所述结合。

53. 根据权利要求51所述的用途,其中在所述个体的脑部中检测所述结合。

54. 根据权利要求51-53中任一项所述的用途,其中所述抗体包含适用于所述成像程序中的造影剂。

55. 根据权利要求51-54中任一项所述的用途,其中所述成像程序选自磁共振成像和正电子发射断层扫描组成的组。

56. 根据权利要求45-55中任一项所述的用途,其中所述方法是定量的。

57. 根据权利要求45-55中任一项所述的用途,其中所述个体疑似具有补体介导的疾病或病症,已经被诊断为具有补体介导的疾病或病症,或者具有患上补体介导的疾病或病症的遗传倾向。

58. 根据权利要求45、46、52和57中任一项所述的用途,其中所述补体介导的疾病或病症选自由以下组成的组:自身免疫疾病、额颞叶痴呆(FTD)、炎症性疾病、帕金森氏病(Parkinson's disease)、冷球蛋白血症和肾炎。

59. 根据权利要求45、46、52和57中任一项所述的用途,其中所述补体介导的疾病或病症选自由以下组成的组:年龄相关性黄斑变性、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、肌萎缩性侧索硬化、过敏反应、嗜银颗粒痴呆、关节炎、哮喘、动脉粥样硬化、非典型溶血性尿毒综合征、Barraquer-Simons综合征、白塞氏病(Behçet's disease)、英国型淀粉样血管病、大疱性天疱疮、伯格氏病(Buerger's disease)、Clq肾病、癌症、灾难性抗磷脂综合征、脑淀粉样血管病、冷凝集素病、皮质基底节变性、克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、克罗恩病(Crohn's disease)、冷球蛋白血症血管炎、拳击员痴呆、路易体痴呆(dementia with Lewy Bodies, DLB)、伴有钙化的弥漫性神经原纤维缠结、盘状红斑狼疮、唐氏综合征(Down's syndrome)、局灶性节段性肾小球硬化、形式思维障碍、伴有与染色体17有关的帕金森症的额颞叶痴呆、额颞叶变性、Gerstmann-Straussler-Scheinker病、格林-巴利综合征(Guillain-Barré syndrome)、哈勒沃登-施帕茨病(Hallervorden-Spatz disease)、溶血性尿毒综合征、遗传性血管性水肿、低磷酸酯酶症(hypophosphatasia)、特发性肺炎综合征、免疫复合物疾病、包涵体肌炎、感染性疾病、局部缺血/再灌注损伤、轻度认知损伤、免疫血小板减少性紫癜(ITP)、A型铝辅因子缺乏(MoCD)、I型膜增生性肾小球肾炎(MPGN)、II型膜增生性肾小球肾炎(MPGN)(致密物沉积病)、膜性肾炎、多发梗塞性痴呆、狼疮、肾小球肾炎、川崎病(Kawasaki disease)、多灶性运动神经病、多发性硬化、多系统萎缩、重症肌无力、心肌梗塞、强直性肌营养不良、视神经脊髓炎、C型尼曼-皮克病(Niemann-Pick disease)、伴有神经纤维缠结的非Guamanian运动神经元疾病、伴有痴呆的帕金森氏病、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、寻常型天疱疮、皮克氏病(Pick's disease)、脑炎后帕金森症、多肌炎、朊病毒蛋白脑淀粉样血管病、进行性皮质下胶质增生、进行性核上性麻痹、牛皮癣、败血症、志贺毒素大肠杆菌(Shiga-toxin E. coli, STEC)-HuS、脊髓性肌萎缩症、中风、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结型痴呆、移植排斥、血管炎、韦格纳氏肉芽肿(Wegner's granulomatosis)、镰状细胞病、混合性冷球蛋白血症、原发性混合性冷球蛋白血症、II型混合性冷球蛋白血症、III型混合性冷球蛋白血症、狼疮性肾炎、大疱性类天疱疮、后天性大疱

性表皮松解、延迟性溶血性输液反应和血小板输注无效 (platelet refractoriness)。

60. 根据权利要求59所述的用途,其中所述关节炎是类风湿性关节炎。

61. 根据权利要求59所述的用途,其中所述感染性疾病是由细菌感染原造成的疾病。

62. 根据权利要求61所述的用途,其中所述细菌感染原是脑膜炎奈瑟氏球菌 (*Neisseria meningitidis*) 或链球菌 (*Streptococcus*)。

63. 根据权利要求59所述的用途,其中所述感染性疾病是由病毒感染原造成的疾病。

64. 根据权利要求63所述的用途,其中所述病毒感染原是人免疫缺陷病毒 (HIV)。

65. 根据权利要求59所述的用途,其中所述狼疮是全身性红斑狼疮。

66. 根据权利要求59所述的用途,其中所述血管炎是ANCA相关性血管炎。

抗补体C1s抗体和其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2012年10月25日提交的美国临时专利申请No.61/718,519、2013年1月18日提交的美国临时专利申请No.61/754,205和2013年3月13日提交的美国临时专利申请No.61/779,217的权益,所述申请各自以引用的方式整体并入本文中。

[0003] 引言

[0004] 补体系统是众所周知的免疫响应的效应机制,其不仅提供针对病原体和其它有害剂的保护,而且提供从损伤中恢复。补体途径包括许多通常以非活性形式存在于体内的蛋白质。经典补体途径是通过补体的第一组分的激活来触发,所述第一组分被称为C1复合物,其由C1q、C1r和C1s蛋白组成。在C1结合于免疫复合物或其它激活物后,C1s组分,即氟代磷酸二异丙酯(DFP)敏感性丝氨酸蛋白酶,裂解补体组分C4和C2以启动经典补体途径的激活。所述经典补体途径似乎在许多疾病和病症中发挥作用。

[0005] 本领域中需要治疗补体介导的疾病或病症的化合物。还需要可以检测或监测此类疾病或病症的化合物。此外需要制备和使用所述化合物和其组合物的方法。

[0006] 概述

[0007] 本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体;和编码所述抗体的核酸分子。在一些实施方案中,所述抗补体C1s抗体抑制C1s的蛋白水解活性。本公开还提供包含所述抗体的组合物,和制备和使用所述抗体、核酸分子和组合物的方法。

[0008] 本公开提供特异性结合补体组分1s (C1s) 的分离的人源化单克隆抗体。在一些情况下,所述抗体包含人源化V_H框架区。在一些情况下,所述抗体包含人源化V_L框架。在一些情况下,所述抗体包含人源化V_H框架区和人源化V_L框架。在一些情况下,所述抗体选自由以下组成的组:a) 包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:15的抗体轻链可变区的一个或多个CDR或者含有氨基酸序列SEQ ID NO:16的抗体重链可变区的一个或多个CDR的人源化抗体;b) 包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:7的抗体轻链可变区的一个或多个互补决定区(CDR) 或者含有氨基酸序列SEQ ID NO:8的抗体重链可变区的一个或多个CDR的人源化抗体;c) 包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:23的抗体轻链可变区的一个或多个CDR或者含有氨基酸序列SEQ ID NO:24的抗体重链可变区的一个或多个CDR的人源化抗体;d) 包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:31的抗体轻链可变区的一个或多个CDR或者含有氨基酸序列SEQ ID NO:32的抗体重链可变区的一个或多个CDR的人源化抗体;e) 包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:39的抗体轻链可变区的一个或多个CDR或者含有氨基酸序列SEQ ID NO:40的抗体重链可变区的一个或多个CDR的人源化抗体;f) 包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:47的抗体轻链可变区的一个或多个CDR或者含有氨基酸序列SEQ ID NO:48的抗体重链可变区的一个或多个CDR的人源化抗体;g) 包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:55的抗体轻链可变区的一个或多个CDR或者含有氨基酸序列SEQ ID NO:56的抗体重链可变区的一个或多个CDR的人源化抗体;h) 包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:63的抗体轻链可变区的一个或多个CDR或者含有氨基酸序列SEQ ID NO:63的抗体重链可变区的一个或多个CDR的人源化抗体;i) 包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:71的抗体轻链可变区的一个或多个CDR或者含有氨基酸序列SEQ ID NO:72的抗体重链

可变区的一个或多个CDR的人源化抗体;j) 包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:79的抗体轻链可变区的一个或多个CDR或者含有氨基酸序列SEQ ID NO:80的抗体重链可变区的一个或多个CDR的人源化抗体;k) 包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:87的抗体轻链可变区的一个或多个CDR或者含有氨基酸序列SEQ ID NO:88的抗体重链可变区的一个或多个CDR的人源化抗体;l) 包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:95的抗体轻链可变区的一个或多个CDR或者含有氨基酸序列SEQ ID NO:96的抗体重链可变区的一个或多个CDR的人源化抗体;m) 包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:103的抗体轻链可变区的一个或多个CDR或者含有氨基酸序列SEQ ID NO:104的抗体重链可变区的一个或多个CDR的人源化抗体;和n) 包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:111的抗体轻链可变区的一个或多个CDR或者含有氨基酸序列SEQ ID NO:112的抗体重链可变区的一个或多个CDR的人源化抗体。

[0009] 在一些情况下,如上文所述的本公开的抗体选自由以下组成的组:a) 包含具有选自由SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14组成的组的氨基酸序列的CDR的人源化抗体;b) 包含具有选自由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6组成的组的氨基酸序列的互补决定区(CDR)的人源化抗体;c) 包含具有选自由SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22组成的组的氨基酸序列的CDR的人源化抗体;d) 包含具有选自由SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30组成的组的氨基酸序列的CDR的人源化抗体;e) 包含具有选自由SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38组成的组的氨基酸序列的CDR的人源化抗体;f) 包含具有选自由SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46组成的组的氨基酸序列的CDR的人源化抗体;g) 包含具有选自由SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54组成的组的氨基酸序列的CDR的人源化抗体;h) 包含具有选自由SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62组成的组的氨基酸序列的CDR的人源化抗体;i) 包含具有选自由SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:70组成的组的氨基酸序列的CDR的人源化抗体;j) 包含具有选自由SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:78组成的组的氨基酸序列的CDR的人源化抗体;k) 包含具有选自由SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86组成的组的氨基酸序列的CDR的人源化抗体;l) 包含具有选自由SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94组成的组的氨基酸序列的CDR的人源化抗体;m) 包含具有选自由SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:102组成的组的氨基酸序列的CDR的人源化抗体;和n) 包含具有由选自SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:110组成的组的氨基酸序列的CDR的人源化抗体。

[0010] 在一些情况下,如上文所述的本公开的抗体包含:a) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:15的抗体轻链可变区的轻链CDR或包含氨基酸序列SEQ ID NO:16的抗体重链可变区的重链CDR;b) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的抗体轻链可变区的轻链CDR或包含氨基酸序列SEQ

ID NO:8的抗体重链可变区的重链CDR;c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:23的抗体轻链可变区的轻链CDR或包含氨基酸序列SEQ ID NO:24的抗体重链可变区的重链CDR;d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:31的抗体轻链可变区的轻链CDR或包含氨基酸序列SEQ ID NO:32的抗体重链可变区的重链CDR;e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:39的抗体轻链可变区的轻链CDR或包含氨基酸序列SEQ ID NO:40的抗体重链可变区的重链CDR;f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:47的抗体轻链可变区的轻链CDR或包含氨基酸序列SEQ ID NO:48的抗体重链可变区的重链CDR;g)包含氨基酸序列SEQ ID NO:55的抗体轻链可变区的轻链CDR或包含氨基酸序列SEQ ID NO:56的抗体重链可变区的重链CDR;h)包含氨基酸序列SEQ ID NO:63的抗体轻链可变区的轻链CDR或包含氨基酸序列SEQ ID NO:64的抗体重链可变区的重链CDR;i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:71的抗体轻链可变区的轻链CDR或包含氨基酸序列SEQ ID NO:72的抗体重链可变区的重链CDR;j)包含氨基酸序列SEQ ID NO:79的抗体轻链可变区的轻链CDR或包含氨基酸序列SEQ ID NO:80的抗体重链可变区的重链CDR;k)包含氨基酸序列SEQ ID NO:87的抗体轻链可变区的轻链CDR或包含氨基酸序列SEQ ID NO:88的抗体重链可变区的重链CDR;l)包含氨基酸序列SEQ ID NO:95的抗体轻链可变区的轻链CDR或包含氨基酸序列SEQ ID NO:96的抗体重链可变区的重链CDR;m)包含氨基酸序列SEQ ID NO:103的抗体轻链可变区的轻链CDR或包含氨基酸序列SEQ ID NO:104的抗体重链可变区的重链CDR;或n)包含氨基酸序列SEQ ID NO:111的抗体轻链可变区的轻链CDR或包含氨基酸序列SEQ ID NO:112的抗体重链可变区的重链CDR。

[0011] 在一些情况下,如上文所述的本公开的抗体包含:a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:15的抗体轻链可变区的轻链CDR和包含氨基酸序列SEQ ID NO:16的抗体重链可变区的重链CDR;b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的抗体轻链可变区的轻链CDR和包含氨基酸序列SEQ ID NO:8的抗体重链可变区的重链CDR;c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:23的抗体轻链可变区的轻链CDR和包含氨基酸序列SEQ ID NO:24的抗体重链可变区的重链CDR;d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:31的抗体轻链可变区的轻链CDR和包含氨基酸序列SEQ ID NO:32的抗体重链可变区的重链CDR;e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:39的抗体轻链可变区的轻链CDR和包含氨基酸序列SEQ ID NO:40的抗体重链可变区的重链CDR;f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:47的抗体轻链可变区的轻链CDR和包含氨基酸序列SEQ ID NO:48的抗体重链可变区的重链CDR;g)包含氨基酸序列SEQ ID NO:55的抗体轻链可变区的轻链CDR和包含氨基酸序列SEQ ID NO:56的抗体重链可变区的重链CDR;h)包含氨基酸序列SEQ ID NO:63的抗体轻链可变区的轻链CDR和包含氨基酸序列SEQ ID NO:64的抗体重链可变区的重链CDR;i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:71的抗体轻链可变区的轻链CDR和包含氨基酸序列SEQ ID NO:72的抗体重链可变区的重链CDR;j)包含氨基酸序列SEQ ID NO:79的抗体轻链可变区的轻链CDR和包含氨基酸序列SEQ ID NO:80的抗体重链可变区的重链CDR;k)包含氨基酸序列SEQ ID NO:87的抗体轻链可变区的轻链CDR和包含氨基酸序列SEQ ID NO:88的抗体重链可变区的重链CDR;l)包含氨基酸序列SEQ ID NO:95的抗体轻链可变区的轻链CDR和包含氨基酸序列SEQ ID NO:96的抗体重链可变区的重链CDR;m)包含氨基酸序列SEQ ID NO:103的抗体轻链可变区的轻链CDR和包含氨基酸序列SEQ ID NO:104的抗体重链可变区的重链CDR;或n)包含氨基酸序列SEQ ID NO:111的抗体轻链可变区的轻链CDR和包含氨基酸序列SEQ ID NO:112的抗体重链可变区的重链CDR。

[0012] 本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:包含具有选自由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6组成的组的氨基酸序列的互补决定区(CDR)的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:70组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:78组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:102组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;和包含具有选自由SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:110组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体。

[0013] 本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:11的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:19的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:27的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34和SEQ ID NO:35的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:43的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:51的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序

列SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66和SEQ ID NO:67的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:70的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:75的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:78的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82和SEQ ID NO:83的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90和SEQ ID NO:91的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98和SEQ ID NO:99的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:102的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:107的轻链可变区的抗体；和包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:110的重链可变区的抗体。

[0014] 本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体，其中所述抗体选自以下组成的组：包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:1的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:2的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:3的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:4的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:5的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:6的CDR-H3的抗体；包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:9的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:10的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:11的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:12的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:13的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:14的CDR-H3的抗体；包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:17的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:18的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:19的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:20的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:21的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:22的CDR-H3的抗体；包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:25的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:26的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:27的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:28的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:29的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:30的CDR-H3的抗体；包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:33的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:34的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:35的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:36的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:37的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:38的CDR-H3的抗体；包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:41的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:42的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:43的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:44的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:45的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:46的CDR-H3的抗体；包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:49的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:50的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:51的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:52的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:53的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:54的CDR-H3的抗体；包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:57的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:58的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:59的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:60的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:61的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:62的CDR-H3的抗体；包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:65的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:66的CDR-L2、具

有氨基酸序列SEQ ID NO:67的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:68的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:70的CDR-H3的抗体;包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:73的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:74的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:75的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:76的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:77的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:78的CDR-H3的抗体;包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:81的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:82的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:83的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:84的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:85的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:86的CDR-H3的抗体;包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:89的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:90的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:91的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:92的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:93的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:94的CDR-H3的抗体;包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:98的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:99的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:100的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:101的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:102的CDR-H3的抗体;和包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:105的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:106的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:107的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:108的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:109的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:110的CDR-H3的抗体。

[0015] 本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:7具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:8具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:15具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:16具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:23具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:24具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:31具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:32具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:39具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:40具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:47具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:48具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:55具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:56具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:63具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:64具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:71具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:72具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:79具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:80具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:87具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含

有与氨基酸序列SEQ ID NO:88具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:95具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:96具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:103具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:104具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:111具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;和包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:112具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体。

[0016] 本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:7的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:8的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:15的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:16的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:23的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:24的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:31的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:32的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:39的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:40的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:47的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:48的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:55的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:56的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:63的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:64的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:71的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:72的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:79的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:80的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:87的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:88的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:95的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:96的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:103的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:104的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:111的轻链可变区的抗体;和包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:112的重链可变区的抗体。

[0017] 本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:7具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:8具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:15具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:16具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:23具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:24具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:31具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:32具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:39具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:40具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:47具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:48具有90%同一性的氨基酸序

列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:55具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:56具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:63具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:64具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:71具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:72具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:79具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:80具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:87具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:88具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:95具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:96具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:103具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:104具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;和包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:111具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:112具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体。

[0018] 本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:7的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:8的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:15的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:16的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:23的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:24的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:31的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:32的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:39的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:40的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:47的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:48的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:55的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:56的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:63的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:64的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:71的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:72的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:79的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:80的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:87的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:88的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:95的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:96的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:103的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:104的重链可变区的抗体;和包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:111的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:112的重链可变区的抗体。

[0019] 本公开提供结合人补体C1s蛋白的人源化抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:a)特异性结合补体C1s蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:15的抗体轻链可变区的一个或多个CDR和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:16的抗体重链可变区的一个或多个CDR的抗体竞争结合所述表位;b)特异性结合补体C1s蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:7的抗体轻链可

变区的一个或多个CDR和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:8的抗体重链可变区的一个或多个CDR的抗体竞争结合所述表位;c) 特异性结合补体C1s蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:23的抗体轻链可变区的一个或多个CDR和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:24的抗体重链可变区的一个或多个CDR的抗体竞争结合所述表位;d) 特异性结合补体C1s蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:31的抗体轻链可变区的一个或多个CDR和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:32的抗体重链可变区的一个或多个CDR的抗体竞争结合所述表位;e) 特异性结合补体C1s蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:39的抗体轻链可变区的一个或多个CDR和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:40的抗体重链可变区的一个或多个CDR的抗体竞争结合所述表位;f) 特异性结合补体C1s蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:47的抗体轻链可变区的一个或多个CDR和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:48的抗体重链可变区的一个或多个CDR的抗体竞争结合所述表位;g) 特异性结合补体C1s蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:55的抗体轻链可变区的一个或多个CDR和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:56的抗体重链可变区的一个或多个CDR的抗体竞争结合所述表位;h) 特异性结合补体C1s蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:63的抗体轻链可变区的一个或多个CDR和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:63的抗体重链可变区的一个或多个CDR的抗体竞争结合所述表位;i) 特异性结合补体C1s蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:71的抗体轻链可变区的一个或多个CDR和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:72的抗体重链可变区的一个或多个CDR的抗体竞争结合所述表位;j) 特异性结合补体C1s蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:79的抗体轻链可变区的一个或多个CDR和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:80的抗体重链可变区的一个或多个CDR的抗体竞争结合所述表位;k) 特异性结合补体C1s蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:87的抗体轻链可变区的一个或多个CDR和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:88的抗体重链可变区的一个或多个CDR的抗体竞争结合所述表位;l) 特异性结合补体C1s蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:95的抗体轻链可变区的一个或多个CDR和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:96的抗体重链可变区的一个或多个CDR的抗体竞争结合所述表位;m) 特异性结合补体C1s蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:103的抗体轻链可变区的一个或多个CDR和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:104的抗体重链可变区的一个或多个CDR的抗体竞争结合所述表位;和n) 特异性结合补体C1s蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:111的抗体轻链可变区的一个或多个CDR和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:112的抗体重链可变区的一个或多个CDR的抗体竞争结合所述表位。

[0020] 本公开提供结合人补体C1s蛋白的抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:7的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:8的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位;特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:15的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:16

的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位；特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体，其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:23的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:24的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位；特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体，其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:31的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:32的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位；特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体，其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:39的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:40的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位；特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体，其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:47的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:48的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位；特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体，其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:55的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:56的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位；特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体，其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:63的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:64的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位；特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体，其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:71的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:72的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位；特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体，其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:79的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:80的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位；特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体，其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:87的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:88的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位；特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体，其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:95的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:96的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位；特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体，其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:103的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:104的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位；和特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体，其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:111的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:112的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位。

[0021] 本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体，其中所述抗体选自由以下组成的组：包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:7的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:8的抗体重链可变区的重链CDR的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:15的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:16的抗体重链可变区的重链CDR的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:23的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:24的抗体重链可变区的重链CDR的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:31的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:32的抗体重链可变区的重链CDR的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:39的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:40的抗体重链可变区的重链CDR的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:47的抗体轻链可变区

的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:48的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:55的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:56的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:63的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:64的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:71的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:72的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:79的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:80的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:87的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:88的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:95的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:96的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:103的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:104的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;和包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:111的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:112的抗体重链可变区的重链CDR的抗体。

[0022] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于2nM的解离常数(K_D)结合人补体C1s蛋白(即,激活的C1s蛋白)。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于1nM的解离常数(K_D)结合人补体C1s蛋白。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于0.3nM的解离常数(K_D)结合人补体C1s蛋白。

[0023] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以比所述抗体与变性的人补体C1s蛋白的结合更大的亲和力与天然人补体C1s蛋白结合。

[0024] 本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体,其中所述抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少50%。本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体,其中所述抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少60%。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少65%。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少85%。

[0025] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体抑制由人补体C1s蛋白裂解的至少一种底物的裂解。在一些实施方案中,所述底物选自由补体C2和补体C4组成的组。

[0026] 本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体,其中所述抗体包含人源化轻链框架区。在一些实施方案中,所述抗C1s抗体包含人源化重链框架区。

[0027] 本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体,其中所述抗体选自由结合人补体C1s蛋白的Ig单体和其抗原结合片段组成的组。在一些实施方案中,所述抗C1s抗体是结合人补体C1s蛋白的其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗C1s抗体选自由Ig单体、Fab片段、F(ab')₂片段、Fd片段、scFv、scAb、dAb、Fv、单结构域重链抗体和单结构域轻链抗体组成的组。在一些实施方案中,所述抗C1s抗体选自由单特异性抗体、双特异性抗体和多特异性抗体组成的组。在一些实施方案中,所述抗C1s抗体包含在单独的多肽中存在的轻链区和重链区。在一些实施方案中,所述抗C1s抗体包含在单一多肽中存在的轻链区和重链区。在一些实施方案中,所述抗C1s抗体包含Fc区。

[0028] 本公开提供竞争结合由选自由抗体IPN-M1、抗体IPN-M2、抗体IPN-M3、抗体IPN-M8、抗体IPN-M9、抗体IPN-M10、抗体IPN-M11、抗体IPN-M13、抗体IPN-M14、抗体IPN-M15、抗体IPN-M18、抗体IPN-M23、抗体IPN-M24、抗体IPN-M27、抗体IPN-M28、抗体IPN-M29和抗体

IPN-M33组成的组的抗体结合的表位的抗体。

[0029] 本公开提供包含选自由抗体IPN-M1、抗体IPN-M2、抗体IPN-M3、抗体IPN-M8、抗体IPN-M9、抗体IPN-M10、抗体IPN-M11、抗体IPN-M13、抗体IPN-M14、抗体IPN-M15、抗体IPN-M18、抗体IPN-M23、抗体IPN-M24、抗体IPN-M27、抗体IPN-M28、抗体IPN-M29和抗体IPN-M33组成的组的抗体的可变结构域的抗体。

[0030] 本公开提供选自由抗体IPN-M1、抗体IPN-M2、抗体IPN-M3、抗体IPN-M8、抗体IPN-M9、抗体IPN-M10、抗体IPN-M11、抗体IPN-M13、抗体IPN-M14、抗体IPN-M15、抗体IPN-M18、抗体IPN-M23、抗体IPN-M24、抗体IPN-M27、抗体IPN-M28、抗体IPN-M29和抗体IPN-M33组成的组的抗体。

[0031] 本公开提供由包括重组制备的方法制备的抗C1s抗体。

[0032] 本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体,其中所述抗体被包封在脂质体中。

[0033] 本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体,其中所述抗体包含共价连接的非肽合成聚合物。在一些实施方案中,所述合成聚合物是聚(乙二醇)聚合物。

[0034] 本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体,其中所述抗体是与促进穿越血脑屏障的试剂一起配制的。

[0035] 本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体,其中所述抗体直接地或通过连接子与促进穿越血脑屏障的化合物融合,其中所述化合物选自由载体分子、肽或蛋白质组成的组。

[0036] 本公开提供编码本文公开的任何实施方案的抗C1s抗体的核酸分子。在一些实施方案中,本公开提供包含此类核酸分子的重组载体。在一些实施方案中,本公开提供包含此类核酸分子的重组分子。在一些实施方案中,本公开提供包含此类重组分子的重组细胞。

[0037] 本公开提供包含本文公开的任何实施方案的抗C1s抗体和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。一些实施方案包括包含此类药物组合物的无菌容器。在一些实施方案中,所述容器选自由瓶子和注射器组成的组。

[0038] 本公开提供治疗具有补体介导的疾病或病症的个体的方法,所述方法包括向所述个体施用本文公开的任何实施方案的抗C1s抗体或其药物组合物。在一些实施方案中,所述个体是哺乳动物。在一些实施方案中,所述个体是人。在一些实施方案中,所述施用是静脉内施用。在一些实施方案中,所述施用是鞘内施用。在一些实施方案中,所述施用导致选自由以下组成的组的结果:(a) 补体激活的降低;(b) 认知功能的提高;(c) 神经元损失的减少;(d) 神经元中的磷酸化Tau (phospho-Tau) 水平的降低;(e) 神经胶质细胞活化的降低;(f) 淋巴细胞浸润的减少;(g) 巨噬细胞浸润的减少;(h) 抗体沉积的减少;(i) 神经胶质细胞损失的减少;(j) 少突胶质细胞损失的减少;(k) 树突状细胞浸润的减少;(l) 嗜中性粒细胞浸润的减少;(m) 红血细胞裂解的减少;(n) 红血细胞吞噬作用的降低;(o) 血小板吞噬作用的降低;(p) 血小板裂解的减少;(q) 移植物存活率的提高;(r) 巨噬细胞介导的吞噬作用的降低;(s) 视力的改善;(t) 运动控制的改善;(u) 血栓形成的改善;(v) 凝血的改善;(w) 肾功能的改善;(x) 抗体介导的补体激活的减少;(y) 自身抗体介导的补体激活的减少;(z) 贫血的改善;(aa) 脱髓鞘的减少;(ab) 嗜酸粒细胞增多的降低;(ac) 自身抗体介导的水疱形成的减少;(ad) 自身抗体诱发的瘙痒的减少;(ae) 自身抗体诱发的红斑狼疮的减少;(af) 自身抗体介导的皮肤糜烂的减少;(ag) 由于输液反应所致的红血细胞破坏的减少;(ah) 由于异体抗体所致的红血细胞裂解的减少;(ai) 由于输液反应所致的溶血的减少;(aj) 异体抗体介导的

血小板裂解的减少;和(ak)由于输液反应所致的血小板裂解的减少。在一些实施方案中,神经胶质细胞活化的降低包括星形细胞活化的降低或小胶质细胞活化的降低。

[0039] 本公开提供抑制具有补体介导的疾病或病症的个体中的补体C1s活性的方法,所述方法包括向所述个体施用本文公开的任何实施方案的抗C1s抗体或其药物组合物。在一些实施方案中,所述个体是哺乳动物。在一些实施方案中,所述个体是人。在一些实施方案中,所述施用是静脉内施用。在一些实施方案中,所述施用是鞘内施用。在一些实施方案中,所述施用导致选自以下组成的组的结果:(a)补体激活的降低;(b)认知功能的提高;(c)神经元损失的减少;(d)神经元中的磷酸化Tau水平的降低;(e)神经胶质细胞活化的降低;(f)淋巴细胞浸润的减少;(g)巨噬细胞浸润的减少;(h)抗体沉积的减少;(i)神经胶质细胞损失的减少;(j)少突胶质细胞损失的减少;(k)树突状细胞浸润的减少;(l)嗜中性粒细胞浸润的减少;(m)红血细胞裂解的减少;(n)红血细胞吞噬作用的降低;(o)血小板吞噬作用的降低;(p)血小板裂解的减少;(q)移植物存活率的提高;(r)巨噬细胞介导的吞噬作用的降低;(s)视力的改善;(t)运动控制的改善;(u)血栓形成的改善;(v)凝血的改善;(w)肾功能的改善;(x)抗体介导的补体激活的减少;(y)自身抗体介导的补体激活的减少;(z)贫血的改善;(aa)脱髓鞘的减少;(ab)嗜酸粒细胞增多的降低;(ac)自身抗体介导的水疱形成的减少;(ad)自身抗体诱发的瘙痒的减少;(ae)自身抗体诱发的红斑狼疮的减少;(af)自身抗体介导的皮肤糜烂的减少;(ag)由于输液反应所致的红血细胞破坏的减少;(ah)由于异体抗体所致的红血细胞裂解的减少;(ai)由于输液反应所致的溶血的减少;(aj)异体抗体介导的血小板裂解的减少;和(ak)由于输液反应所致的血小板裂解的减少。在一些实施方案中,神经胶质细胞活化的降低包括星形细胞活化的降低或小胶质细胞活化的降低。

[0040] 本公开提供任何实施方案的抗C1s抗体或其药物组合物用于治疗具有补体介导的疾病或病症的个体的用途。

[0041] 本公开提供任何实施方案的抗C1s抗体用于制造供治疗具有补体介导的疾病或病症的个体的药物的用途。

[0042] 本公开提供任何实施方案的抗C1s抗体或其药物组合物用于抑制补体C1s活性的用途。在一些实施方案中,本公开提供任何实施方案的抗C1s抗体或其药物组合物用于抑制具有补体介导的疾病或病症的个体中的补体C1s活性的用途。

[0043] 本公开提供任何实施方案的抗C1s抗体或其药物组合物用于制造供抑制补体C1s活性的药物的用途。在一些实施方案中,本公开提供任何实施方案的抗C1s抗体或其药物组合物用于制造供抑制具有补体介导的疾病或病症的个体中的补体C1s活性的药物的用途。

[0044] 本公开提供用于医学治疗中的任何实施方案的抗C1s抗体或其药物组合物。

[0045] 本公开提供用于治疗具有补体介导的疾病或病症的个体的任何实施方案的抗C1s抗体或其药物组合物。

[0046] 本公开提供用于抑制补体C1s蛋白活性的任何实施方案的抗C1s抗体或其药物组合物。本公开提供用于抑制具有补体介导的疾病或病症的个体中的补体C1s蛋白活性的任何实施方案的抗C1s抗体或其药物组合物。

[0047] 本公开提供诊断个体中的补体介导的疾病或病症的方法,所述方法包括:(a)测定从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的量,其中所述测定步骤包括:(i)使所述生物样品与任何实施方案的抗C1s抗体接触;和(ii)定量所述抗体与在所述样品中存在的补

体C1s蛋白的结合;和(b)将所述补体C1s蛋白的量与指示正常对照个体中的补体C1s蛋白的量的正常对照值进行比较,其中所述生物样品中的C1s蛋白的量与所述正常对照值之间的显著差异指示所述个体具有补体介导的疾病或病症。在一些实施方案中,所述生物样品选自由血液、血清、血浆、尿液、唾液、脑脊髓液、间质液、眼液、滑液、固体组织样品、组织培养样品和细胞样品组成的组。

[0048] 本公开提供监测个体中的补体介导的疾病或病症的进展的方法,所述方法包括:(a)在第一时间点测定从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的第一量;(b)在第二时间点测定从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的第二量;和(c)比较补体C1s蛋白的所述第二量与补体C1s蛋白的所述第一量。所述测定步骤包括:(i)使所述生物样品与任何实施方案的抗C1s抗体接触;和(ii)定量所述抗体与在所述样品中存在的补体C1s蛋白的结合。在一些实施方案中,所述第一时间点是在治疗方案开始之前的时间点,并且所述第二时间点是在治疗方案开始之后的时间点。在一些实施方案中,所述生物样品选自由血液、血清、血浆、尿液、唾液、脑脊髓液、间质液、眼液、滑液、固体组织样品、组织培养样品和细胞样品组成的组。

[0049] 本公开提供检测从个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的体外方法,所述方法包括:(a)使所述生物样品与任何实施方案的抗C1s抗体接触;和(b)检测所述抗体与在所述样品中存在的补体C1s蛋白的结合。在一些实施方案中,所述生物样品选自由血液、血清、血浆、尿液、唾液、脑脊髓液、间质液、眼液、滑液、固体组织样品、组织培养样品和细胞样品组成的组。在一些实施方案中,所述方法是定量的。

[0050] 本公开提供在体内检测活的个体中的补体C1s蛋白的方法,所述方法包括:(a)向所述个体施用任何实施方案的抗C1s抗体;和(b)使用成像方法检测所述抗体与所述个体中的补体C1s蛋白的结合。在一些实施方案中,在所述个体中被补体介导的疾病或病症改变的位点处检测所述结合。在一些实施方案中,在所述个体的脑部中检测所述结合。在一些实施方案中,所述抗体包含适用于成像方法中的造影剂。在一些实施方案中,所述成像方法选自由磁共振成像、正电子发射断层扫描和IVIS仪器检测组成的组。在一些实施方案中,所述方法是定量的。

[0051] 在一些实施方案中,所述生物样品选自由血液、血清、血浆、尿液、唾液、脑脊髓液、间质液、眼液、滑液、固体组织样品、组织培养样品和细胞样品组成的组。

[0052] 在一些实施方案中,本公开的方法提供:所述个体疑似具有补体介导的疾病或病症,已经被诊断为具有补体介导的疾病或病症,或者具有患上补体介导的疾病或病症的遗传倾向。

[0053] 本公开提供一种组合物,其包含:(a)任何实施方案的抗C1s抗体;和(b)包含保存预期移植到接受者个体中的器官或组织的一种或多种试剂的溶液。在一些实施方案中,所述溶液是器官保存液或组织保存液。在一些实施方案中,所述溶液是器官灌注液或组织灌注液。在一些实施方案中,所述溶液包含:i)盐;ii)减少水肿的药剂;iii)氧自由基清除剂;和iii)供能系统组分。在一些实施方案中,所述组合物包含乳糖酸钾、 KH_2PO_4 、 MgSO_4 、棉子糖、腺苷、谷胱甘肽、别嘌呤醇和羟乙基淀粉。

[0054] 本公开提供包含任何实施方案的抗C1s抗体或其药物组合物的器官或组织保存液。

[0055] 本公开提供包含任何实施方案的抗C1s抗体或其药物组合物的器官或组织灌注液。

[0056] 本公开提供用于保存用于移植的器官或组织的方法,所述方法包括使所述器官或所述组织与组合物接触,所述组合物包含:(a)任何实施方案的抗C1s抗体;和(b)任何实施方案的器官或组织保存液或者任何实施方案的器官或组织灌注液。

[0057] 本公开提供保存在组合物中的分离的器官或组织,所述组合物包含:(a)任何实施方案的抗C1s抗体;和(b)任何实施方案的器官或组织保存液或者任何实施方案的器官或组织灌注液。在一些实施方案中,所述器官选自由眼睛、心脏、肠、肾脏、肝脏、肺、胰脏、胃和胸腺组成的组。在一些实施方案中,所述组织选自由骨骼、骨髓、角膜、心脏瓣膜、朗格汉斯胰岛(islet of Langerhans)、肌腱、皮肤和静脉组成的组。

[0058] 本公开提供用于抑制器官或组织中的补体C1s活性的体外方法,所述方法包括使所述器官或所述组织与任何实施方案的抗C1s抗体或其药物组合物接触。

[0059] 本发明的某些方面在以下编号的段落(0060-0090)中进行定义。

[0060] 结合补体C1s蛋白的抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:包含具有选自由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6组成的组的氨基酸序列的互补决定区(CDR)的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:70组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:78组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;包含具有选自由SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:102组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体;和包含具有选自由SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:110组成的组的氨基酸序列的CDR的抗体。

[0061] 第0060段落的抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID

NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:11的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:19的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:27的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34和SEQ ID NO:35的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:43的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:51的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66和SEQ ID NO:67的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:70的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:75的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:78的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82和SEQ ID NO:83的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90和SEQ ID NO:91的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98和SEQ ID NO:99的轻链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:102的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:107的轻链可变区的抗体；和包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:110的重链可变区的抗体。

[0062] 第0060段落的抗体，其中所述抗体选自由以下组成的组：包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:1的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:2的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:3的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:4的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:5的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:6的CDR-H3的抗体；包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:9的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:10的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:11的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:12的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:13的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:14的CDR-H3的抗体；包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:17的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:18的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:19的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:20的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:21的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:22的CDR-H3的抗体；包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:25的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:26的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:27的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:28的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:29的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:30

的CDR-H3的抗体;包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:33的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:34的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:35的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:36的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:37的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:38的CDR-H3的抗体;包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:41的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:42的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:43的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:44的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:45的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:46的CDR-H3的抗体;包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:49的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:50的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:51的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:52的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:53的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:54的CDR-H3的抗体;包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:57的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:58的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:59的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:60的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:61的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:62的CDR-H3的抗体;包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:65的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:66的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:67的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:68的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:70的CDR-H3的抗体;包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:73的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:74的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:75的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:76的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:77的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:78的CDR-H3的抗体;包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:81的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:82的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:83的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:84的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:85的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:86的CDR-H3的抗体;包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:89的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:90的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:91的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:92的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:93的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:94的CDR-H3的抗体;包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:97的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:98的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:99的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:100的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:101的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:102的CDR-H3的抗体;和包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:105的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:106的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:107的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:108的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:109的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:110的CDR-H3的抗体。

[0063] 第0060段落的抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:7具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:8具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:15具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:16具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:23具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:24具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:31具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:32具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列

SEQ ID NO:39具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:40具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:47具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:48具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:55具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:56具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:63具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:64具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:71具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:72具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:79具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:80具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:87具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:88具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:95具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:96具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:103具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:104具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体;包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:111具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区的抗体;和包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:112具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体。

[0064] 第0060段落的抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:7的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:8的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:15的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:16的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:23的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:24的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:31的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:32的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:39的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:40的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:47的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:48的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:55的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:56的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:63的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:64的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:71的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:72的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:79的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:80的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:87的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:88的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:95的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:96的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:103的轻链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:104的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:111的轻链可变区的抗体;和包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:112的重链可变区的抗体。根据权利要求1所述的抗体,其

中所述抗体选自由以下组成的组：包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:7具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:8具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体；包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:15具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:16具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体；包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:23具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:24具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体；包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:31具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:32具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体；包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:39具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:40具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体；包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:47具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:48具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体；包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:55具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:56具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体；包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:63具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:64具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体；包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:71具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:72具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体；包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:79具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:80具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体；包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:87具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:88具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体；包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:95具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:96具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体；包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:103具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:104具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体；和包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:111具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:112具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区的抗体。

[0065] 第0060段落的抗体，其中所述抗体选自由以下组成的组：包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:7的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:8的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:15的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:16的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:23的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:24的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:31的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:32的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:39的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:40的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:47的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:48的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:55的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:56的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:63的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:64的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:71的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:72的重链可变区的抗体；包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:79的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:

80的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:87的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:88的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:95的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:96的重链可变区的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:103的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:104的重链可变区的抗体;和包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:111的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:112的重链可变区的抗体。

[0066] 结合人补体C1s蛋白的抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:7的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:8的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位;特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:15的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:16的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位;特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:23的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:24的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位;特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:31的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:32的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位;特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:39的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:40的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位;特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:47的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:48的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位;特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:55的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:56的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位;特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:63的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:64的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位;特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:71的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:72的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位;特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:79的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:80的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位;特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:87的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:88的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位;特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:95的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:96的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位;特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:103的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:104的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位;和特异性结合补体C1s蛋白内的表位的抗体,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:111的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:112的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位。

[0067] 第0066段落的抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:7的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:8的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:15的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:16的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:23的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:24的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:31的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:32的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:39的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:40的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:47的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:48的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:55的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:56的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:63的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:64的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:71的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:72的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:79的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:80的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:87的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:88的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:95的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:96的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:103的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:104的抗体重链可变区的重链CDR的抗体;和包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:111的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:112的抗体重链可变区的重链CDR的抗体。

[0068] 第0060-0067段落中任一个的抗体,其中所述抗体以不大于2nM的解离常数(K_D)结合人补体C1s蛋白。

[0069] 第0060-0067段落中任一个的抗体,其中所述抗体以不大于1nM的解离常数(K_D)结合人补体C1s蛋白。

[0070] 第0060-0067段落中任一个的抗体,其中所述抗体以不大于0.3nM的解离常数(K_D)结合人补体C1s蛋白。

[0071] 第0060-0070段落中任一个的抗体,其中所述抗体以比所述抗体与变性的人补体C1s蛋白的结合更大的亲和力与天然人补体C1s蛋白结合。

[0072] 第0060-0071段落中任一个的抗体,其中所述抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少60%。

[0073] 第0060-0071段落中任一个的抗体,其中所述抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少65%。

[0074] 第0060-0071段落中任一个的抗体,其中所述抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少85%。

[0075] 第0060-0074段落中任一个的抗体,其中所述抗体抑制由人补体C1s蛋白裂解的至少一种底物的裂解。

[0076] 第0075段落的抗体,其中所述底物选自由补体C2和补体C4组成的组。

- [0077] 第0060-0062段落中任一个或第0066-0067段落中任一个的抗体,其中所述抗体包含人源化轻链框架区。
- [0078] 第0060-0062段落中任一个或第0066-0067段落中任一个的抗体,其中所述抗体包含人源化重链框架区。
- [0079] 第0060-0078段落中任一个的抗体,其中所述抗体选自由结合人补体C1s蛋白的Ig单体和其抗原结合片段组成的组。
- [0080] 第0060-0078段落中任一个的抗体,其中所述抗体是结合人补体C1s蛋白的其抗原结合片段。
- [0081] 第0060-0078段落中任一个的抗体,其中所述抗体选自由Ig单体、Fab片段、F(ab')₂片段、Fd片段、scFv、scAb、dAb、Fv、单结构域重链抗体和单结构域轻链抗体组成的组。
- [0082] 第0060-0078段落中任一个的抗体,其中所述抗体选自由单特异性抗体、双特异性抗体和多特异性抗体组成的组。
- [0083] 第0060-0078段落中任一个的抗体,其中所述抗体包含在单独的多肽中存在的轻链区和重链区。
- [0084] 第0060-0078段落中任一个的抗体,其中所述抗体包含在单一多肽中存在的轻链区和重链区。
- [0085] 第0060-0084段落中任一个的抗体,其中所述抗体包含Fc区。
- [0086] 第0060-0085段落中任一个的抗体,其中所述抗体被包封在脂质体中。
- [0087] 第0060-0085段落中任一个的抗体,其中所述抗体包含共价连接的非肽合成聚合物。
- [0088] 第0087段落的抗体,其中在所述合成聚合物中的是聚(乙二醇)聚合物。
- [0089] 第0060-0085段落中任一个的抗体,其中所述抗体是与促进穿越血脑屏障的试剂一起配制的。
- [0090] 第0060-0085段落中任一个的抗体,其中所述抗体直接地或通过连接子与促进穿越血脑屏障的化合物融合,其中所述化合物选自由载体分子、肽或蛋白质组成的组。

附图说明

- [0091] 图1描绘智人(Homo sapiens)补体C1s蛋白的氨基酸序列(SEQ ID NO:113)。
- [0092] 图2比较了来自健康志愿者和帕金森氏病(Parkinson's disease)患者的脑脊髓液样品中的补体C1s水平。
- [0093] 图3提供表2。
- [0094] 图4提供表4。
- [0095] 定义
- [0096] 术语“抗体”和“免疫球蛋白”包括保持与抗原特异性结合的任何同种型的抗体或免疫球蛋白、抗体片段,包括但不限于Fab、Fv、scFv和Fd片段、嵌合抗体、人源化抗体、单链抗体(scAb)、单结构域抗体(dAb)、单结构域重链抗体、单结构域轻链抗体、双特异性抗体、多特异性抗体,和包含抗体和非抗体蛋白的抗原结合(在本文中也称为抗原结合)部分的融合蛋白。抗体可例如用放射性同位素、产生可检测产物的酶、荧光蛋白等可检测地标记。

抗体可进一步缀合至其它部分,诸如特异性结合对的成员,例如生物素(生物素-抗生物素蛋白特异性结合对的成员)等。抗体还可结合至固体支撑物,包括(但不限于)聚苯乙烯板或珠粒等。所述术语还涵盖Fab'、Fv、F(ab')₂和或保持与抗原特异性结合的其它抗体片段,和单克隆抗体。如本文所用,单克隆抗体是由一组相同的细胞产生的抗体,其全部是由单细胞通过重复的细胞复制而产生。也就是说,细胞的克隆只产生单一抗体种类。虽然单克隆抗体可使用杂交瘤制备技术来制备,但还可以使用本领域技术人员已知的其它制备方法(例如,源自抗体噬菌体展示文库的抗体)。抗体可以是单价的或二价的。抗体可以是Ig单体,其为由以下四条多肽链组成的“Y形”分子:通过二硫键连接的两条重链和两条轻链。

[0097] 如本文所用的术语“人源化免疫球蛋白”是指包含不同来源的免疫球蛋白部分的免疫球蛋白,其中至少一个部分包含人来源的氨基酸序列。例如,人源化抗体可包含源自具有必要特异性的非人来源(诸如小鼠)的免疫球蛋白的部分和源自人来源的免疫球蛋白序列的部分(例如嵌合免疫球蛋白),其通过常规技术(例如,合成)以化学方式接合在一起或者使用基因工程技术以连续多肽形式制备(例如,可表达编码嵌合抗体的蛋白质部分的DNA以产生连续多肽链)。人源化免疫球蛋白的另一个实例是含有包含源自非人来源的抗体的CDR和源自人来源的轻链和/或重链的框架区的一个或多个免疫球蛋白链的免疫球蛋白(例如,具有或不具有框架变化的CDR移植抗体)。术语人源化免疫球蛋白也涵盖嵌合或CDR移植单链抗体。参见例如Cabilly等人,美国专利No.4,816,567;Cabilly等人,欧洲专利No.0,125,023B1;Boss等人,美国专利No.4,816,397;Boss等人,欧洲专利No.0,120,694B1;Neuberger,M.S.等人,WO 86/01533;Neuberger,M.S.等人,欧洲专利No.0,194,276B1;Winter,美国专利No.5,225,539;Winter,欧洲专利No.0,239,400B1;Padlan,E.A.等人,欧洲专利申请No.0,519,596A1。关于单链抗体,也参见Ladner等人,美国专利No.4,946,778;Huston,美国专利No.5,476,786;和Bird,R.E.等人,Science,242:423-426(1988))。

[0098] 例如,可使用合成和/或重组核酸来制备编码所需的人源化链的基因(例如cDNA)而产生人源化免疫球蛋白。例如,可使用PCR诱变方法以改变编码人或人源化链的DNA序列来构建编码人源化可变区的核酸(例如DNA)序列,诸如来自先前人源化可变区的DNA模板(参见例如Kamman,M.,等人,Nucl.Acids Res.,17:5404(1989));Sato,K.,等人,Cancer Research,53:851-856(1993);Daugherty,B.L.等人,Nucleic Acids Res.,19(9):2471-2476(1991);以及Lewis,A.P.和J.S.Crowe,Gene,101:297-302(1991))。使用这些或其它合适的方法,还可以容易地制备变体。例如,可对克隆的可变区进行诱变处理,并且可选择编码具有所需特异性的变体的序列(例如,来自噬菌体文库;参见例如Krebber等人,美国专利No.5,514,548;Hoogenboom等人,WO 93/06213,公布于1993年4月1日))。

[0099] “抗体片段”包含完整抗体的一部分,例如,完整抗体的抗原结合区或可变区。抗体片段的实例包括Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段;双抗体;线性抗体(Zapata等人,Protein Eng.8(10):1057-1062(1995));结构域抗体(dAb;Holt等人,(2003) Trends Biotechnol.21:484);单链抗体分子;和由抗体片段形成的多特异性抗体。抗体的木瓜蛋白酶消化产生两个相同的抗原结合片段,称为“Fab”片段,各自具有单一抗原结合位点,和残余的“Fc”片段,这是反映容易结晶的能力的名称。胃蛋白酶处理得到F(ab')₂片段,其具有两个抗原结合位点并且仍然能够交联抗原。

[0100] “Fv”是含有完全的抗原识别位点和抗原结合位点的最小抗体片段。这个区域由紧

密、非共价缔合的一条重链和一条轻链可变结构域的二聚体组成。在这种构型中,每个可变结构域的三个CDR相互作用以限定 V_H - V_L 二聚体表面上的抗原结合位点。总的来说,六个CDR赋予抗体以抗原结合特异性。然而,即使单个可变结构域(或只包含三个对抗原具特异性的CDR的一半Fv)也具有识别和结合抗原的能力,但亲和力相比于整个结合位点较低。

[0101] “Fab”片段也含有轻链的恒定结构域和重链的第一恒定结构域(CH_1)。Fab片段与Fab'片段的不同之处在于在包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸的重链 CH_1 结构域的羧基端添加几个残基。Fab'-SH是本文中对于其中恒定结构域的半胱氨酸残基带有游离硫醇基团的Fab'的名称。F(ab')₂抗体片段最初是以Fab'片段对的形式产生,所述Fab'片段之间具有铰链半胱氨酸。抗体片段的其它化学偶联也是已知的。

[0102] 来自任何脊椎动物物种的抗体(免疫球蛋白)的“轻链”可根据其恒定结构域的氨基酸序列而指派为两种明显不同的类型(称为 κ 和 λ)之一。免疫球蛋白可根据其重链的恒定结构域的氨基酸序列而指派为不同的类别。存在五种主要类别的免疫球蛋白:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且这些类别中的几种可以进一步分成子类(同种型),例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA和IgA2。所述子类可进一步分成类型,例如IgG2a和IgG2b。

[0103] “单链Fv”或“sFv”或“scFv”抗体片段包含抗体的 V_H 和 V_L 结构域,其中这些结构域存在于单一多肽链中。在一些实施方案中,Fv多肽进一步包含在 V_H 与 V_L 结构域之间的多肽连接子,其能够使sFv形成抗原结合所需的结构。关于sFv的综述,参见Pluckthun, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第113卷, Rosenberg和Moore编, Springer-Verlag, New York, 第269-315页(1994)。

[0104] 术语“双抗体”是指具有两个抗原结合位点的小的抗体片段,所述片段包含在同一多肽链中连接至轻链可变结构域(V_L)的重链可变结构域(V_H) (V_H - V_L)。通过使用过短以致于不允许同一链上的两个结构域之间配对的连接子,所述结构域被迫与另一条链的互补结构域配对并产生两个抗原结合位点。双抗体更充分地描述于例如EP 404,097;WO 93/11161;和Hollinger等人,(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448中。

[0105] 如本文所用,术语“亲和力”是指两种试剂(例如,抗体和抗原)的可逆结合的平衡常数并以解离常数(K_D)表示。亲和力可能是抗体对于不相关氨基酸序列的亲力的至少1倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少40倍、至少50倍、至少60倍、至少70倍、至少80倍、至少90倍、至少100倍或至少1,000倍或更多倍。抗体对目标蛋白的亲和力可能是例如约100纳摩尔浓度(nM)至约0.1nM、约100nM至约1皮摩尔浓度(pM)、或约100nM至约1飞摩尔浓度(fM)或更小。如本文所用,术语“亲合力”是指两种或更多种试剂的复合物在稀释后解离的抗性。术语“免疫响应性”和“优先结合”在本文中就抗体和/或抗原结合片段而言可互换使用。

[0106] 术语“结合”是指两个分子之间由于例如共价、静电、疏水性、和离子和/或氢键相互作用(包括诸如盐桥和水桥的相互作用)而直接缔合。主题抗C1s抗体特异性结合于补体C1s蛋白内的表位。“特异性结合”是指以至少约 10^{-7} M或更大、例如 5×10^{-7} M、 10^{-8} M、 5×10^{-8} M和更大的亲和力结合。“非特异性结合”是指以小于约 10^{-7} M的亲和力结合,例如,以 10^{-6} M、 10^{-5} M、 10^{-4} M等的亲和力结合。

[0107] 如本文所用,术语“CDR”或“互补决定区”旨在是指在重链和轻链多肽的可变区内存在的非连续抗原结合位点。CDR已由Kabat等人, *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616(1977);

Kabat等人,U.S.Dept.of Health and Human Services,“Sequences of proteins of immunological interest”(1991)(在本文也称为Kabat 1991);Chothia等人,J.Mol.Biol.196:901-917(1987)(在本文也称为Chothia 1987);和MacCallum等人,J.Mol.Biol.262:732-745(1996)描述,其中定义包括氨基酸残基在彼此比较时的重叠或子集。然而,任一种定义的应用是指抗体或移植抗体或其变体的CDR旨在是在如本文所定义和使用的术语的范围内。涵盖如由上文引用的参考文献各自定义的CDR的氨基酸残基阐述于下表1中作为比较。表2中列出的CDR是根据Kabat 1991定义的。

[0108] 表1:CDR定义

[0109]

	Kabat ¹	Chothia ²	MacCallum ³
V _H CDR-1	31-35	26-32	30-35
V _H CDR-2	50-65	53-55	47-58
V _H CDR-3	95-102	96-101	93-101
V _L CDR-1	24-34	26-32	30-36
V _L CDR-2	50-56	50-52	46-55
V _L CDR-3	89-97	91-96	89-96

[0110] ¹残基编号遵循Kabat等人,同上的命名法

[0111] ²残基编号遵循Chothia等人,同上的命名法

[0112] ³残基编号遵循MacCallum等人,同上的命名法

[0113] 如本文所用,术语“CDR-L1”、“CDR-L2”和“CDR-L3”分别是指轻链可变区中的第一、第二和第三CDR。如本文所用,术语“CDR-H1”、“CDR-H2”和“CDR-H3”分别是指重链可变区中的第一、第二和第三CDR。如本文所用,术语“CDR-1”、“CDR-2”和“CDR-3”分别是指任一条链的可变区的第一、第二和第三CDR。

[0114] 如本文所用,术语“框架”当关于抗体可变区使用时旨在是指在抗体的可变区内的CDR区外部的所有氨基酸残基。可变区框架通常是长度为约100-120个氨基酸的不连续氨基酸序列,但旨在仅参考CDR外部的那些氨基酸。如本文所用,术语“框架区”旨在是指由CDR隔开的框架的各结构域。

[0115] “分离的”抗体是已经鉴定并从其天然环境的组分中分离和/或回收的抗体。其天然环境的污染物组分是会干扰抗体的诊断或治疗用途的物质,并且可包括酶、激素和其它蛋白质或非蛋白质溶质。在一些实施方案中,抗体将被纯化(1)至大于90重量%、大于95重量%或大于98重量%的抗体,如通过Lowry法所测定,例如,大于99重量%, (2)至足以获得至少15个残基的N端或内部氨基酸序列的程度,通过使用转杯式测序仪,或(3)至均质性,通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),在还原或非还原条件下,使用考马斯蓝(Coomassie blue)或银染色剂。分离的抗体包括重组细胞内的原位抗体,因为将不存在抗体的天然环境的至少一种组分。在一些情况下,将通过至少一个纯化步骤来制备分离的抗体。

[0116] 在本文可互换使用的术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”是指任何长度的聚合物形式的氨基酸,其可包括遗传编码和非遗传编码的氨基酸、化学或生物化学修饰或衍生的氨基酸,和具有修饰的肽主链的多肽。所述术语包括融合蛋白,包括但不限于具有异源氨基酸序列

的融合蛋白、具有异源和同源前导序列、具有或不具有N端甲硫氨酸残基的融合物；免疫学标记的蛋白质；等等。

[0117] 如本文所用，术语“治疗(treatment, treating, treat)”等是指获得所需的药理学和/或生理学作用。所述作用在完全或部分地预防疾病或其症状方面来说可为预防性的，和/或在部分或完全治愈疾病和/或可归因于所述疾病的副作用方面来说可为治疗性的。如本文所用的“治疗”涵盖哺乳动物中、特别是人中的疾病的任何治疗，并且包括：(a) 预防疾病在可能易患上所述疾病但尚未诊断为患有所述疾病的受试者中出现；(b) 抑制疾病，即阻止其发展；和(c) 缓解疾病，即造成所述疾病消退。

[0118] 在本文可互换使用的术语“个体”、“受试者”、“宿主”和“患者”是指哺乳动物，包括但不限于鼠科动物(大鼠、小鼠)、非人灵长类动物、人、犬科动物、猫科动物、有蹄类动物(例如，马科动物、牛科动物、绵羊、猪、山羊)等。这些术语也涵盖具有补体系统的任何动物，诸如哺乳动物、鱼类和一些无脊椎动物。因而，这些术语包括含补体系统的哺乳动物、鱼类和无脊椎伴侣动物、农用动物、工作动物、动物园动物和实验动物。

[0119] “治疗有效量”或“有效量”是指抗补体C1s抗体当施用给哺乳动物或其它受试者用于治疗疾病时，足以实现所述疾病的此类治疗的量。“治疗有效量”将根据抗补体C1s抗体、疾病和其严重程度以及待治疗的受试者的年龄、体重等而改变。

[0120] “生物样品”涵盖从个体获得的多种样品类型并且可用于诊断或监测测定中。所述定义涵盖血液和生物来源的其它液体样品、固体组织样品诸如活检标本或组织培养物或源自其的细胞和其后代。所述定义还包括在其采购后已经以任何方式操纵、诸如通过用试剂处理、增溶或富集某些组分诸如多核苷酸的样品。术语“生物样品”涵盖临床样品，并且还包括培养中的细胞、细胞上清液、细胞裂解物、血清、血浆、生物流体和组织样品。术语“生物样品”包括尿液、唾液、脑脊髓液、间质液、眼液、滑液、血液部分诸如血浆和血清等。术语“生物样品”还包括固体组织样品、组织培养样品和细胞样品。

[0121] 在进一步描述本发明之前，应当理解，本发明不限于所述的特定实施方案，因而当然可以改变。此外应当理解，本文所用的术语仅仅是为了描述特定实施方案的目的，而不旨在进行限制，因为本发明的范围将仅由所附权利要求书来限定。

[0122] 当提供一个范围的数值时，应当理解，除非上下文另外明确指出，否则本发明涵盖在那个范围的上限和下限与在那个所述范围内的任何其它所述值或中间值之间的每个中间值(到下限的单位的十分之一)。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括在较小范围内，并且也涵盖在本发明内，服从于所述范围中的任何特定排除界限。当所述范围包括一个或两个界限时，不包括那些所包括界限的任一个或两个的范围也包括在本发明中。

[0123] 除非另外定义，否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。虽然与本文所述的那些方法和材料类似或等效的任何方法和材料也可用于实施或测试本发明，但现在描述优选的方法和材料。本文提及的所有出版物都以引用的方式并入本文中以公开和描述与所引用的出版物有关的方法和/或材料。

[0124] 必须注意到，除非上下文另外明确指出，否则如本文中和所附权利要求书中所用的单数形式“一个/种”和“所述”包括复数个所指物。因此，例如，提及“人源化抗补体C1s抗体”包括多个此类抗体，并且提及“补体介导的疾病”包括提及本领域技术人员已知的一种

或多种补体介导的疾病和其等效物,等等。此外注意到,权利要求可以撰写成排除任何任选的要素。因此,这一声明旨在用作与权利要求要素的引用有关的排他性术语如“只有”、“仅仅”等的使用或“否定”限制的使用的前提基础。

[0125] 应理解,为清楚起见而在单独的实施方案上下文中描述的本发明的某些特征也可组合提供于单个实施方案中。相反地,为简要起见在单个实施方案的上下文中描述的本发明的多种特征也可单独地或以任何合适的亚组合形式提供。关于本发明的实施方案的所有组合由本发明特定涵盖并且公开于本文中,就如同每个和全部的组合都单独且明确地公开一样。另外,各种实施方案和其要素的所有亚组合也由本发明特定涵盖并且公开于本文中,就如同每个和全部的这些亚组合都单独且明确地公开于本文中一样。

[0126] 本文讨论的出版物仅仅是关于其在本申请的提交日期之前的公开内容而提供的。不得将本文任何条款视为允许本发明未经授权依靠现有发明先于此公开内容。此外,所提供的公布日期可能不同于实际公布日期,其可能需要单独确认。

[0127] 详述

[0128] 本公开提供结合补体C1s蛋白的抗体(即,抗补体C1s抗体,在本文中也称为抗C1s抗体和C1s抗体)和编码此类抗体的核酸分子。在一些实施方案中,此类抗C1s抗体抑制C1s的蛋白水解活性。本公开还提供包含此类抗体的组合物,和制备和使用此类抗体、核酸分子和组合物的方法。本公开提供治疗补体介导的疾病或病症的方法,其包括施用抗C1s抗体。本公开此外提供使用本文所述的抗C1s抗体的体外和体内检测方法。

[0129] 抗补体C1s抗体

[0130] 本公开提供抗补体C1s抗体和包含此类抗体的药物组合物。补体C1s是一种有吸引力的靶标,因为它在补体级联的上游并具有狭窄的底物特异性范围。此外,有可能获得特异性结合激活形式的C1s的抗体(例如但不限于单克隆抗体)。

[0131] 本公开提供特异性结合补体C1s蛋白内的表位的经分离的抗体。除非另外说明,否则如本文所用的补体C1s蛋白是激活的C1s蛋白。此外,本公开的抗C1s抗体结合激活形式的补体C1s蛋白。在一些情况下,抗体是人源化的,例如,重链可变区和/或轻链可变区的一个或多个框架区包括源自人免疫球蛋白框架的序列。

[0132] 框架区的人源化降低了抗体在人中引起人抗小鼠抗体(HAMA)响应的风险。可进行本领域公认的测定免疫响应的方法来监测特定患者中或在临床试验期间的HAMA响应。可在治疗开始时和整个施用过程中对患者施用的人源化抗体给与免疫原性评估。例如通过使用本领域人员中已知的方法在来自患者的血清样品中检测人源化治疗试剂的抗体来测量HAMA响应,所述方法包括表面等离子体共振技术(BIACORE)和/或固相酶联免疫吸附测定(ELISA)分析。在许多情况下,主题人源化抗C1s抗体基本上不会在人受试者中引起HAMA响应。

[0133] 来自人可变区框架残基的某些氨基酸是基于其对CDR构象和/或结合抗原的可能影响而选择用于置换。鼠科动物CDR区与人可变框架区的非天然并置可导致非天然构象限制,除非被某些氨基酸残基的置换校正,否则其将导致结合亲和力损失。

[0134] 用于置换的氨基酸残基的选择可能部分地通过计算机建模来确定。用于产生免疫球蛋白分子的三维图像的计算机硬件和软件是本领域中已知的。一般来说,从免疫球蛋白链或其结构域的解析结构开始制造分子模型。将待建模的链与具有已解析的三维结构的链

或结构域关于氨基酸序列相似性进行比较,并且选择显示最大序列相似性的链或结构域作为构建分子模型的起点。选择共有至少50%序列同一性的链或结构域用于建模,例如,选择共有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更大序列同一性的那些链或结构域用于建模。修改已解析起始结构以允许被建模的免疫球蛋白链或结构域中的实际氨基酸与起始结构中的那些之间存在差异。然后将修改的结构组装到复合免疫球蛋白中。最后,通过能量最小化并通过验证所有原子都在彼此适当的距离内并且键长和角度都在化学上可接受的范围内来改进模型。

[0135] CDR和框架区是如Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987和1991)所定义。Chothia等人, J. Mol. Biol. 196:901 (1987); Nature 342:878 (1989); 和J. Mol. Biol. 186:651 (1989) (统称为“Chothia”)已经提出了代替性结构定义。当如由Kabat, 同上所定义的框架残基构成如由Chothia, 同上定义的结构环残基时,可选择小鼠抗体中存在的氨基酸以置换到人源化抗体中。“与CDR区相邻”的残基包括在与人源化免疫球蛋白链的一级序列中的一个或多个CDR紧邻位置中、例如在于如由Kabat定义的CDR或如由Chothia定义的CDR紧邻位置中的氨基酸残基(参见例如Chothia和Lesk JMB 196:901 (1987))。这些氨基酸特别有可能与CDR中的氨基酸相互作用,并且如果从受体中选择的话,则扭曲供体CDR并降低亲和力。此外,相邻的氨基酸可以与抗原直接相互作用(Amit等人, Science, 233:747 (1986))并且可能需要从供体中选择这些氨基酸以保持在原始抗体中提供亲和力的所有抗原接触。

[0136] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M1抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M1抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Kabat所定义(参见例如上表1;和Kabat 1991)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区(FR)。

[0137] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M1抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M1抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Chothia所定义(参见例如上表1;和Chothia 1987)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0138] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M2抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M2抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Kabat所定义(参见例如上表1;和Kabat 1991)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0139] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M2抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M2抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Chothia所定义(参见例如上表1;和Chothia 1987)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0140] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位

的主题抗体)包含:a)包含IPN-M3抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M3抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Kabat所定义(参见例如上表1;和Kabat 1991)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0141] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M3抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M3抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Chothia所定义(参见例如上表1;和Chothia 1987)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0142] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M8抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M8抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Kabat所定义(参见例如上表1;和Kabat 1991)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0143] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M8抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M8抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Chothia所定义(参见例如上表1;和Chothia 1987)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0144] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M9抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M9抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Kabat所定义(参见例如上表1;和Kabat 1991)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0145] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M9抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M9抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Chothia所定义(参见例如上表1;和Chothia 1987)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0146] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M10抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M10抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Kabat所定义(参见例如上表1;和Kabat 1991)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0147] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M10抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M10抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Chothia所定义(参见例如上表1;和Chothia 1987)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0148] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M11抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M11抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Kabat所定义(参见例如上表1;和Kabat 1991)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0149] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M11抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M11抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Chothia所定义(参见例如上表1;和Chothia 1987)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0150] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M13抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M13抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Kabat所定义(参见例如上表1;和Kabat 1991)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0151] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M13抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M13抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Chothia所定义(参见例如上表1;和Chothia 1987)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0152] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M14抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M14抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Kabat所定义(参见例如上表1;和Kabat 1991)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0153] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M14抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M14抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Chothia所定义(参见例如上表1;和Chothia 1987)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0154] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M15抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M15抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Kabat所定义(参见例如上表1;和Kabat 1991)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0155] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M15抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M15抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Chothia所定义(参见例如上表1;和Chothia 1987)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或

V_L框架区。

[0156] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M18抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M18抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Kabat所定义(参见例如上表1;和Kabat 1991)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0157] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M18抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M18抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Chothia所定义(参见例如上表1;和Chothia 1987)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0158] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M23抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M23抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Kabat所定义(参见例如上表1;和Kabat 1991)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0159] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M23抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M23抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Chothia所定义(参见例如上表1;和Chothia 1987)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0160] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M24抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M24抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Kabat所定义(参见例如上表1;和Kabat 1991)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0161] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M24抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M24抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Chothia所定义(参见例如上表1;和Chothia 1987)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0162] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M27抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M27抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Kabat所定义(参见例如上表1;和Kabat 1991)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0163] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M27抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M27抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Chothia所定义(参

见例如上表1;和Chothia 1987)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0164] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M28抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M28抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Kabat所定义(参见例如上表1;和Kabat 1991)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0165] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M28抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M28抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Chothia所定义(参见例如上表1;和Chothia 1987)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0166] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M29抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M29抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Kabat所定义(参见例如上表1;和Kabat 1991)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0167] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M29抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M29抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Chothia所定义(参见例如上表1;和Chothia 1987)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0168] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M33抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M33抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Kabat所定义(参见例如上表1;和Kabat 1991)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0169] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含IPN-M33抗体的一个、两个或三个V_L CDR的轻链区;和b)包含IPN-M33抗体的一个、两个或三个V_H CDR的重链区;其中所述V_H和V_L CDR如由Chothia所定义(参见例如上表1;和Chothia 1987)。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0170] 抗体IPN-M1、抗体IPN-M2、抗体IPN-M3、抗体IPN-M10、抗体IPN-M11、抗体IPN-M13、抗体IPN-M14、抗体IPN-M15、抗体IPN-M18、抗体IPN-M23、抗体IPN-M24、抗体IPN-M27、抗体IPN-M28、抗体IPN-M29和抗体IPN-M33的CDR(如由Kabat 1991所定义)、V_L和V_H氨基酸序列提供于表2中。表2也提供了每个氨基酸序列的指定的SEQ ID NO。应理解,抗体IPN-M1、IPN-M3和IPN-M13共有相同的V_L和V_H氨基酸序列。还应理解,抗体IPN-M2和IPN-M8共有相同的V_L和V_H氨基酸序列。

[0171] 图3提供了表2。表2提供上文引用的抗体的CDR、V_L和V_H氨基酸序列以及对应于每个

那些序列的SEQ ID NO。

[0172] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3的一个、两个或三个CDR的轻链区;和b)包含选自SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6的一个、两个或三个CDR的重链区。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0173] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含选自SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:11的一个、两个或三个CDR的轻链区;和b)包含选自SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14的一个、两个或三个CDR的重链区。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0174] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含选自SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:19的一个、两个或三个CDR的轻链区;和b)包含选自SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22的一个、两个或三个CDR的重链区。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0175] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含选自SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:27的一个、两个或三个CDR的轻链区;和b)包含选自SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30的一个、两个或三个CDR的重链区。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0176] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含选自SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34和SEQ ID NO:35的一个、两个或三个CDR的轻链区;和b)包含选自SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38的一个、两个或三个CDR的重链区。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0177] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含选自SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:43的一个、两个或三个CDR的轻链区;和b)包含选自SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46的一个、两个或三个CDR的重链区。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0178] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含选自SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:51的一个、两个或三个CDR的轻链区;和b)包含选自SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54的一个、两个或三个CDR的重链区。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0179] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含选自SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59的一个、两个或三个CDR的轻链区;和b)包含选自SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62的一个、两个或三个CDR的重链区。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0180] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含选自SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66和SEQ ID NO:67的一个、两个或三个CDR的轻链区;和b)包含选自SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:70的一个、两个或三个CDR的重链区。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0181] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含选自SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74和SEQ ID NO:75的一个、两个或三个CDR的轻链区;和b)包含选自SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:78的一个、两个或三个CDR的重链区。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0182] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含选自SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82和SEQ ID NO:83的一个、两个或三个CDR的轻链区;和b)包含选自SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86的一个、两个或三个CDR的重链区。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0183] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含选自SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90和SEQ ID NO:91的一个、两个或三个CDR的轻链区;和b)包含选自SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94的一个、两个或三个CDR的重链区。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0184] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含选自SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98和SEQ ID NO:99的一个、两个或三个CDR的轻链区;和b)包含选自SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:102的一个、两个或三个CDR的重链区。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0185] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体(例如,特异性结合补体C1s蛋白中的表位的主题抗体)包含:a)包含选自SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:107的一个、两个或三个CDR的轻链区;和b)包含选自SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:110的一个、两个或三个CDR的重链区。在一些这样的实施方案中,抗C1s抗体包括人源化V_H和/或V_L框架区。

[0186] 在一些情况下,人源化V_H框架或V_L框架是共有人框架。共有人源化框架可代表在人免疫球蛋白V_L或V_H框架序列的选择中最通常存在的氨基酸残基。

[0187] 适于与如本文所述的V_H CDR一起使用的共有人V_H框架区的非限制性实例包括(亚组III共有):

[0188] a) V_H FR1:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:136);

[0189] b) V_H FR2:WVRQAPGKGLEWV (SEQ ID NO:137);

[0190] c) V_H FR3:RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:138);和

[0191] d) V_H FR4:WGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:139)。

[0192] 在一些情况下,V_H FR3包含在位置71、73和/或78处的氨基酸置换;例如,其中

RFTIS**R**DN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:138) 中的带有下划线和粗体的R是氨基酸71 (Kabat编号); RFTISRD**N**SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:138) 中的带有下划线和粗体的N是氨基酸73 (Kabat编号); 并且RFTISRDNSKNT**L**YLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:138) 中的带有下划线和粗体的L是氨基酸78 (Kabat编号)。例如, 在一些情况下, 氨基酸71是A; 和/或氨基酸73是T; 和/或氨基酸78是A。作为实例, 在一些情况下, 合适的共有人源化V_HFR3包含氨基酸序列: RFTIS**A****D****T**SKNT**A**YLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:140)。

[0193] 适于与如本文所述的V_H CDR一起使用的共有人V_H框架区的非限制性实例包括(亚组I共有):

[0194] a) V_H FR1: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO:141);

[0195] b) V_H FR2: WVRQAPGQGLEWM (SEQ ID NO:142);

[0196] c) V_H FR3: RVTITADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYYC (SEQ ID NO:143); 和

[0197] d) V_H FR4: WGQGTLTVSS (SEQ ID NO:139)。

[0198] 适于与如本文所述的V_H CDR一起使用的共有人V_H框架区的非限制性实例包括(亚组II共有):

[0199] a) V_H FR1: QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVS (SEQ ID NO:144);

[0200] b) V_H FR2: WIRQPPGKGLEWI (SEQ ID NO:145);

[0201] c) V_H FR3: RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYC (SEQ ID NO:146); 和

[0202] d) V_H FR4: WGQGTLTVSS (SEQ ID NO:139)。

[0203] 适于与如本文所述的V_L CDR一起使用的共有人V_L框架区的非限制性实例包括(亚组I共有):

[0204] a) V_L FR1: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:147);

[0205] b) V_L FR2: WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:148);

[0206] c) V_L FR3: GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:149); 和

[0207] d) V_L FR4: FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:150)。

[0208] 适于与如本文所述的V_L CDR一起使用的共有人V_L框架区的非限制性实例包括(亚组II共有):

[0209] a) V_L FR1: DIVMTQSPSLPVTGPGEASISC (SEQ ID NO:151);

[0210] b) V_L FR2: WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO:152);

[0211] c) V_L FR3: GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC (SEQ ID NO:153); 和

[0212] d) V_L FR4: FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:150)。

[0213] 适于与如本文所述的V_L CDR一起使用的共有人V_L框架区的非限制性实例包括(亚组III共有):

[0214] a) V_L FR1: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO:157);

[0215] b) V_L FR2: WYQQKPGQPPKLLIY (SEQ ID NO:158);

[0216] c) V_L FR3: GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDFAVYYC (SEQ ID NO:159); 和

[0217] d) V_L FR4: FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:150)。

[0218] 适于与如本文所述的V_L CDR一起使用的共有人V_L框架区的非限制性实例包括(亚组IV共有):

[0219] a) V_L FR1:DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO:157) ;

[0220] b) V_L FR2:WYQQKPGQPPKLLIY (SEQ ID NO:158) ;

[0221] c) V_L FR3:GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDFAVYYC (SEQ ID NO:159) ;和

[0222] d) V_L FR4:FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:150) 。

[0223] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有选自由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6组成的组的氨基酸序列的CDR。

[0224] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有选自SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14组成的组的氨基酸序列的CDR。

[0225] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有选自由SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22组成的组的氨基酸序列的CDR。

[0226] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有选自由SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30组成的组的氨基酸序列的CDR。

[0227] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有选自由SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38组成的组的氨基酸序列的CDR。

[0228] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有选自由SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46组成的组的氨基酸序列的CDR。

[0229] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有选自由SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54组成的组的氨基酸序列的CDR。

[0230] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有选自由SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62组成的组的氨基酸序列的CDR。

[0231] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有选自由SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:70组成的组的氨基酸序列的CDR。

[0232] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有选自由SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:78组成的组的氨基酸序列的CDR。

[0233] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有选自由SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86组成的组的氨基酸序列的CDR。

[0234] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有选自由SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94组成的组的氨基酸序

列的CDR。

[0235] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有选自SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:102组成的组的氨基酸序列的CDR。

[0236] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有选自SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:110组成的组的氨基酸序列的CDR。

[0237] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3的轻链可变区。

[0238] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6的重链可变区。

[0239] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:11的轻链可变区。

[0240] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14的重链可变区。

[0241] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:19的轻链可变区。

[0242] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22的重链可变区。

[0243] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:27的轻链可变区。

[0244] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30的重链可变区。

[0245] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34和SEQ ID NO:35的轻链可变区。

[0246] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38的重链可变区。

[0247] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:43的轻链可变区。

[0248] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46的重链可变区。

[0249] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:51的轻链可变区。

[0250] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54的重链可变区。

[0251] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59的轻链可变区。

[0252] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62的重链可变区。

[0253] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66和SEQ ID NO:67的轻链可变区。

[0254] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:70的重链可变区。

[0255] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:75的轻链可变区。

[0256] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:78的重链可变区。

[0257] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82和SEQ ID NO:83的轻链可变区。

[0258] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86的重链可变区。

[0259] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90和SEQ ID NO:91的轻链可变区。

[0260] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94的重链可变区。

[0261] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98和SEQ ID NO:99的轻链可变区。

[0262] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:102的重链可变区。

[0263] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:107的轻链可变区。

[0264] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:110的重链可变区。

[0265] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:1的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:2的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:3的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:4的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:5的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:6的CDR-H3。

[0266] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:9的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:10的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:11的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:12的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:13的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:14的CDR-H3。

[0267] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:17的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:18的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:19的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:20的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:21的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:22的CDR-H3。

[0268] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:25的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:26的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:27的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:28的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:29的CDR-H2和具有氨

基酸序列SEQ ID NO:30的CDR-H3。

[0269] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:33的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:34的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:35的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:36的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:37的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:38的CDR-H3。

[0270] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:41的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:42的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:43的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:44的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:45的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:46的CDR-H3。

[0271] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:49的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:50的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:51的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:52的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:53的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:54的CDR-H3。

[0272] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:57的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:58的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:59的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:60的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:61的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:62的CDR-H3。

[0273] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:65的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:66的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:67的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:68的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:70的CDR-H3。

[0274] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:73的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:74的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:75的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:76的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:77的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:78的CDR-H3。

[0275] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:81的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:82的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:83的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:84的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:85的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:86的CDR-H3。

[0276] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:89的CDR-L1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:90的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:91的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:92的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:93的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:94的CDR-H3。

[0277] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含SEQ ID NO:97、具有氨基酸序列SEQ ID NO:98的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:99的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID NO:100的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:101的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:102的CDR-H3。

[0278] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含SEQ ID NO:105、具有氨基酸序列SEQ ID NO:106的CDR-L2、具有氨基酸序列SEQ ID NO:107的CDR-L3、具有氨基酸序列SEQ ID

NO:108的CDR-H1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:109的CDR-H2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:110的CDR-H3。

[0279] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与选自SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:103和SEQ ID NO:111组成的组的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0280] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0281] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0282] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0283] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0284] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0285] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0286] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0287] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0288] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:71中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0289] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:79中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0290] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:87中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、

98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0291] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:95中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0292] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:103中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0293] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:111中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0294] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与选自SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:104和SEQ ID NO:112组成的组的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0295] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0296] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0297] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0298] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0299] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0300] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0301] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0302] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0303] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:72中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0304] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:80中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0305] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:88中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0306] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:96中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0307] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:104中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0308] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与SEQ ID NO:112中所示的氨基酸序列具有85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0309] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:7具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0310] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:8具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0311] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:15具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0312] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:16具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0313] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:23具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0314] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:24具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0315] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:31具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0316] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:32具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0317] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:39具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0318] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:40具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0319] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:47具

有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0320] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:48具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0321] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:55具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0322] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:56具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0323] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:63具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0324] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:64具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0325] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:71具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0326] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:72具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0327] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:79具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0328] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:80具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0329] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:87具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0330] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:88具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0331] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:95具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0332] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:96具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0333] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:103具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0334] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:104具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0335] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:111具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0336] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:112具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0337] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:7的轻链可变区。

[0338] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:8的重链可变区。

[0339] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:15的轻链可变区。

[0340] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:16的重链可变区。

[0341] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:23的轻链可变区。

[0342] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:24的重链可变区。

[0343] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:31的轻链可变区。

[0344] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:32的重链可变区。

[0345] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:39的轻链可变区。

[0346] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:40的重链可变区。

[0347] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:47的轻链可变区。

[0348] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:48的重链可变区。

[0349] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:55的轻链可变区。

[0350] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:56的重链可变区。

[0351] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:63的轻链可变区。

[0352] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:64的重链可变区。

[0353] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:71的轻链可变区。

[0354] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:72的重链可变区。

[0355] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:79的轻链可变区。

[0356] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:80的重链可变区。

[0357] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:87的轻链可变区。

[0358] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:88的重

链可变区。

[0359] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:95的轻链可变区。

[0360] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:96的重链可变区。

[0361] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:103的轻链可变区。

[0362] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:104的重链可变区。

[0363] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:111的轻链可变区。

[0364] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:112的重链可变区。

[0365] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:7具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:8具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0366] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:15具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:16具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0367] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:23具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:24具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0368] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:31具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:32具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0369] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:39具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:40具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0370] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:47具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:48具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0371] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:55具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:56具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0372] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:63具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:64具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0373] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:71具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:72具有90%同

一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0374] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:79具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:80具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0375] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:87具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:88具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0376] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:95具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:96具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0377] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:103具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:104具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0378] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有与氨基酸序列SEQ ID NO:111具有90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区和含有与氨基酸序列SEQ ID NO:112具有90%同一性的氨基酸序列的重链可变区。

[0379] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:7的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:8的重链可变区。

[0380] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:15的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:16的重链可变区。

[0381] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:23的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:24的重链可变区。

[0382] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:31的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:32的重链可变区。

[0383] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:39的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:40的重链可变区。

[0384] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:47的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:48的重链可变区。

[0385] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:55的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:56的重链可变区。

[0386] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:63的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:64的重链可变区。

[0387] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:71的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:72的重链可变区。

[0388] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:79的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:80的重链可变区。

[0389] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:87的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:88的重链可变区。

[0390] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:95的轻

链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:96的重链可变区。

[0391] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:103的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:104的重链可变区。

[0392] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:111的轻链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:112的重链可变区。

[0393] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体特异性结合补体C1s蛋白内的表位,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:7的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:8的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位。

[0394] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体特异性结合补体C1s蛋白内的表位,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:15的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:16的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位。

[0395] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体特异性结合补体C1s蛋白内的表位,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:23的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:24的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位。

[0396] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体特异性结合补体C1s蛋白内的表位,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:31的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:32的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位。

[0397] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体特异性结合补体C1s蛋白内的表位,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:39的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:40的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位。

[0398] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体特异性结合补体C1s蛋白内的表位,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:47的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:48的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位。

[0399] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体特异性结合补体C1s蛋白内的表位,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:55的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:56的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位。

[0400] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体特异性结合补体C1s蛋白内的表位,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:63的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:64的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位。

[0401] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体特异性结合补体C1s蛋白内的表位,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:71的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:72的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位。

[0402] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体特异性结合补体C1s蛋白内的表位,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:79的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:80的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位。

[0403] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体特异性结合补体C1s蛋白内的表位,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:87的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:88的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位。

[0404] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体特异性结合补体C1s蛋白内的表位,其中

所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:95的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:96的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位。

[0405] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体特异性结合补体C1s蛋白内的表位,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:103的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:104的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位。

[0406] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体特异性结合补体C1s蛋白内的表位,其中所述抗体与包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:111的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:112的抗体重链可变区的重链CDR的抗体竞争结合所述表位。

[0407] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:7的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:8的抗体重链可变区的重链CDR。

[0408] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:15的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:16的抗体重链可变区的重链CDR。

[0409] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:23的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:24的抗体重链可变区的重链CDR。

[0410] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:31的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:32的抗体重链可变区的重链CDR。

[0411] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:39的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:40的抗体重链可变区的重链CDR。

[0412] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:47的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:48的抗体重链可变区的重链CDR。

[0413] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:55的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:56的抗体重链可变区的重链CDR。

[0414] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:63的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:64的抗体重链可变区的重链CDR。

[0415] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:71的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:72的抗体重链可变区的重链CDR。

[0416] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:79的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:80的抗体重链可变区的重链CDR。

[0417] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:87的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:88的抗体重链可变区的重链CDR。

[0418] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:95的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:96的抗体重链可变区的重链CDR。

[0419] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:103的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:104的抗体重链可变区的重链CDR。

[0420] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:111的抗体轻链可变区的轻链CDR和含有氨基酸序列SEQ ID NO:112的抗体重链可变区的重链CDR。

[0421] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体结合来自具有补体系统的个体的补体C1s蛋白。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体结合来自具有补体系统的哺乳动物、鱼类或无脊椎动物的补体C1s蛋白。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体结合哺乳动物补体C1s

蛋白。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体结合人补体C1s蛋白。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体结合具有SEQ ID NO:113的补体C1s蛋白)。氨基酸序列SEQ ID NO:113代表智人补体C1s蛋白,其具有图1中所示的氨基酸序列。

[0422] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于2.5nM的解离常数(K_D)结合补体C1s蛋白。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于2nM的 K_D 结合补体C1s蛋白。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于1nM的 K_D 结合补体C1s蛋白。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于0.9nM、不大于0.8nM、不大于0.7nM、不大于0.6nM、不大于0.5nM、不大于0.4nM、不大于0.3nM、不大于0.2nM、不大于0.1nM的 K_D 结合补体C1s蛋白。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于0.3nM的 K_D 结合补体C1s蛋白。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于0.2nM的 K_D 结合补体C1s蛋白。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于0.1nM的 K_D 结合补体C1s蛋白。测量抗体与C1s蛋白的结合的方法可由本领域技术人员决定。在一些实施方案中,使用如实施例所述的结合测定来确定抗体与C1s蛋白之间的 K_D 。

[0423] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于90pM、不大于80pM、不大于70pM、不大于60pM、不大于50pM、不大于40pM、不大于30pM、不大于20pM、不大于10pM、不大于9pM、不大于8pM、不大于7pM、不大于6pM、不大于5pM、不大于4pM、不大于3pM、不大于2pM、不大于1pM的 K_D 结合补体C1s蛋白。

[0424] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于2.5nM的解离常数(K_D)结合人补体C1s蛋白。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于2nM的 K_D 结合人补体C1s蛋白。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于1nM的 K_D 结合人补体C1s蛋白。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于0.9nM、不大于0.8nM、不大于0.7nM、不大于0.6nM、不大于0.5nM、不大于0.4nM、不大于0.3nM、不大于0.2nM、不大于0.1nM的 K_D 结合人补体C1s蛋白。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于0.3nM的 K_D 结合人补体C1s蛋白。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于0.2nM的 K_D 结合人补体C1s蛋白。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于0.1nM的 K_D 结合人补体C1s蛋白。测量抗体与人C1s蛋白的结合的方法可由本领域技术人员决定。在一些实施方案中,使用如实施例所述的结合测定来确定抗体与人C1s蛋白之间的 K_D 。

[0425] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于90pM、不大于80pM、不大于70pM、不大于60pM、不大于50pM、不大于40pM、不大于30pM、不大于20pM、不大于10pM、不大于9pM、不大于8pM、不大于7pM、不大于6pM、不大于5pM、不大于4pM、不大于3pM、不大于2pM、不大于1pM的 K_D 结合人补体C1s蛋白。

[0426] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以比所述抗体与变性的补体C1s蛋白的结合更大(即,更高)的亲和力(例如,至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍或更高)与天然补体C1s蛋白结合。如本文所用的“天然蛋白质”是指如其天然存在的生理状态折叠的蛋白质,并且因此排除变性蛋白质。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体结合天然C1s蛋白,但不会可检测地结合变性的C1s蛋白。在一些实施方案中,通过蛋白质印迹法进行结合的检测。在此类实施方案中,本公开的抗C1s抗体结合施加至天然凝胶的C1s蛋白,但不会可检测地结合施加至变性(例如SDS)凝胶的C1s蛋白。本公开的抗C1s抗体的这种特性表明,此类抗体对于天然C1s蛋白中存在的构象表位的识别优于线性表位。测定抗体是否结合天然C1s蛋

白或变性C1s蛋白的方法是本领域技术人员已知的。在一些实施方案中,使用如实施例中所描述的凝胶电泳来确定抗体是否结合天然或变性C1s蛋白。

[0427] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少50%。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少65%。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少75%。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少85%。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少85%。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少90%。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制至少95%。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体在蛋白酶测定中将补体C1s活性抑制100%。测量C1s蛋白水解活性的抑制的方法是本领域中已知的。在一些实施方案中,使用如实施例中所描述的蛋白酶测定来测定C1s蛋白酶活性的抑制。

[0428] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体抑制由补体C1s蛋白裂解的至少一种底物的裂解。在一些实施方案中,所述底物选自由补体C2和补体C4组成的组。在一些实施方案中,所述底物是补体C2。在一些实施方案中,所述底物是补体C4。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体抑制补体的裂解。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体抑制补体C4的裂解。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体抑制补体C2和补体C4的裂解。

[0429] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体抑制由人补体C1s蛋白裂解的至少一种底物的裂解。在一些实施方案中,所述底物选自由人补体C2和人补体C4组成的组。在一些实施方案中,所述底物是人补体C2。在一些实施方案中,所述底物是人补体C4。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体抑制人补体C2的裂解。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体抑制人补体C4的裂解。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体抑制人补体C2和人补体C4的裂解。

[0430] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是活性位点抗体,即,所述抗体结合C1s的活性位点并且因而抑制C1s活性。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体通过在空间上阻断进入C1s活性位点或通过空间上阻断进入底物来抑制C1s活性。

[0431] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体以不大于2nM的解离常数(K_D)结合人补体C1s蛋白,以比所述抗体与变性的补体C1s蛋白的结合更大的亲和力与天然人补体C1s蛋白结合,并且在蛋白酶测定中将人补体C1s活性抑制至少50%。在一些实施方案中,此种抗C1s抗体以不大于0.3nM的 K_D 结合人补体C1s蛋白。在一些实施方案中,此种抗C1s抗体在蛋白酶测定中将人补体C1s活性抑制至少85%。

[0432] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体竞争结合由选自由抗体IPN-M1、抗体IPN-M2、抗体IPN-M3、抗体IPN-M8、抗体IPN-M9、抗体IPN-M10、抗体IPN-M11、抗体IPN-M13、抗体IPN-M14、抗体IPN-M15、抗体IPN-M18、抗体IPN-M23、抗体IPN-M24、抗体IPN-M27、抗体IPN-M28、抗体IPN-M29和抗体IPN-M33组成的组的抗体结合的表位。

[0433] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含选自由抗体IPN-M1、抗体IPN-M2、抗体IPN-M3、抗体IPN-M8、抗体IPN-M9、抗体IPN-M10、抗体IPN-M11、抗体IPN-M13、抗体IPN-

M14、抗体IPN-M15、抗体IPN-M18、抗体IPN-M23、抗体IPN-M24、抗体IPN-M27、抗体IPN-M28、抗体IPN-M29和抗体IPN-M33组成的组的抗体的可变结构域。

[0434] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体选自抗体IPN-M1、抗体IPN-M2、抗体IPN-M3、抗体IPN-M8、抗体IPN-M9、抗体IPN-M10、抗体IPN-M11、抗体IPN-M13、抗体IPN-M14、抗体IPN-M15、抗体IPN-M18、抗体IPN-M23、抗体IPN-M24、抗体IPN-M27、抗体IPN-M28、抗体IPN-M29和抗体IPN-M33组成的组。

[0435] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是抗体IPN-M1。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是抗体IPN-M2。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是抗体IPN-M3。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是抗体IPN-M8。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是抗体IPN-M9。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是抗体IPN-M10。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是抗体IPN-M11。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是抗体IPN-M13。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是抗体IPN-M14。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是抗体IPN-M15。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是抗体IPN-M18。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是抗体IPN-M23。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是抗体IPN-M24。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是抗体IPN-M27。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是抗体IPN-M28。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是抗体IPN-M29。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是抗体IPN-M33。

[0436] 本公开提供待人源化的实施方案的任何抗C1s抗体。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含人源化框架区。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含人源化轻链框架区。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含人源化重链框架区。

[0437] 在一些实施方案中,主题抗C1s抗体包含一个或多个人源化框架区(FR)。在一些实施方案中,主题抗C1s抗体包含含有一个、两个、三个或四个已经人源化的轻链FR的轻链可变区。在一些实施方案中,主题抗体包含按照从N端到C端的顺序包含以下的轻链可变区:人源化轻链FR1;如本文所阐述的CDR-L1;人源化轻链FR2;如本文所阐述的CDR-L2;人源化轻链FR3;如本文所阐述的CDR-L3;和人源化轻链FR4。在一些实施方案中,CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的相应氨基酸序列是以下组合之一:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3;SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:11;SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:19;SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:27;SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34和SEQ ID NO:35;SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:43;SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:51;SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59;SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62;SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66和SEQ ID NO:67;SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74和SEQ ID NO:75;SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82和SEQ ID NO:83;SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90和SEQ ID NO:91;SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98和SEQ ID NO:99;或SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:107。

[0438] 例如,主题抗体可包含按照从N端到C端的顺序含有以下的轻链可变区:人源化轻链FR1;包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的CDR-L1;人源化轻链FR2;包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的CDR-L2;人源化轻链FR3;包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的CDR-L3;和人源化轻链FR4。

[0439] 在一些实施方案中,主题抗C1s抗体包含含有一个、两个、三个或四个已经人源化的重链FR的重链可变区。在一些实施方案中,主题抗体包含按照从N端到C端的顺序含有以

下的重链可变区：人源化重链FR1；如本文所阐述的CDR-H1；人源化重链FR2；如本文所阐述的CDR-H2；人源化重链FR3；如本文所阐述的CDR-H3；和人源化重链FR4。例如，主题抗体可包含按照从N端到C端的顺序含有以下的重链可变区：人源化重链FR1；包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的CDR-H1；人源化重链FR2；包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的CDR-H2；人源化重链FR3；包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的CDR-H3；和人源化重链FR4。在一些实施方案中，CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的相应氨基酸序列是以下组合之一：SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6；SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14；SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22；SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30；SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38；SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46；SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54；SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62；SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:70；SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:78；SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86；SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94；SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:102；或SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:110。

[0440] 例如，主题抗体可包含按照从N端到C端的顺序含有以下的重链可变区：人源化重链FR1；包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的CDR-L1；人源化重链FR2；包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的CDR-L2；人源化重链FR3；包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的CDR-L3；和人源化重链FR4。

[0441] 在一些实施方案中，结合人补体C1s蛋白的本公开的抗C1s抗体也结合另一个物种的补体C1s蛋白。在一些实施方案中，结合人补体C1s蛋白的本公开的抗C1s抗体也结合啮齿科动物补体C1s蛋白。啮齿科动物补体C1s蛋白的实例包括但不限于豚鼠C1s蛋白、仓鼠C1s蛋白、小鼠C1s蛋白、兔C1s蛋白和大鼠C1s蛋白。在一些实施方案中，这种交叉反应性抗体结合另一种物种的补体C1s蛋白的 K_D 与抗体结合人补体C1s蛋白的 K_D 具有类似的量级。

[0442] 在一些实施方案中，本公开的抗C1s抗体是结合补体C1s蛋白的Ig单体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，本公开的抗C1s抗体是Ig单体。在一些实施方案中，本公开的抗C1s抗体是结合补体C1s蛋白的Ig单体的抗原结合片段。

[0443] 在一些实施方案中，本公开的抗C1s抗体选自由Ig单体、Fab片段、F(ab')₂片段、Fd片段、scFv、scAb、dAb、Fv、单结构域重链抗体和单结构域轻链抗体组成的组。

[0444] 在一些实施方案中，本公开的抗C1s抗体选自由单特异性抗体、双特异性抗体和多特异性抗体组成的组。

[0445] 在一些实施方案中，本公开的抗C1s抗体包含在单独的多肽中存在的轻链区和重链区。

[0446] 在一些实施方案中，本公开的抗C1s抗体包含在单一多肽中存在的轻链区和重链区。

[0447] 在一些实施方案中，主题抗体包含在单一多肽链中的抗C1s重链CDR和抗C1s轻链CDR，例如，在一些实施方案中，主题抗体是scFv。在一些实施方案中，主题抗体按照从N端到C端的顺序包含：长度为约5个氨基酸至约25个氨基酸的第一氨基酸序列；CDR-L1；长度为约5个氨基酸至约25个氨基酸的第二氨基酸序列；CDR-L2；长度为约5个氨基酸至约25个氨基酸的第三氨基酸序列；CDR-L3；长度为约5个氨基酸至约25个氨基酸的第四氨基酸序列；CDR-H1；长度为约5个氨基酸至约25个氨基酸的第五氨基酸序列；CDR-H2；长度为约5个氨基酸至约25个氨基酸的第六氨基酸序列；CDR-H3；和长度为约5个氨基酸至约25个氨基酸的第

七氨基酸序列。在一些实施方案中,CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的相应氨基酸序列是以下组合之一:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6;SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14;SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22;SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30;SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38;SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46;SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54;SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62;SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:70;SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:78;SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86;SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94;SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:102;或SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:110。例如,在一些实施方案中,主题抗体按照从N端到C端的顺序包含:长度为约5个氨基酸至约25个氨基酸的第一氨基酸序列;包含SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的CDR-L1;长度为约5个氨基酸至约25个氨基酸的第二氨基酸序列;包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR-L2;长度为约5个氨基酸至约25个氨基酸的第三氨基酸序列;包含SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的CDR-L3;长度为约5个氨基酸至约25个氨基酸的第四氨基酸序列;包含SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的CDR-H1;长度为约5个氨基酸至约25个氨基酸的第五氨基酸序列;包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR-H2;长度为约5个氨基酸至约25个氨基酸的第六氨基酸序列;包含SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的CDR-H3;和长度为约5个氨基酸至约25个氨基酸的第七氨基酸序列。

[0448] 在一些实施方案中,主题抗体按照从N端到C端的顺序包含:轻链FR1区;CDR-L1;轻链FR2区;CDR-L2;轻链FR3区;CDR-L3;任选地轻链FR4区;连接子区域;任选地重链FR1区;CDR-H1;重链FR2区;CDR-H2;重链FR3区;CDR-H3;和重链FR4区。在一些实施方案中,CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的相应氨基酸序列是以下组合之一:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6;SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14;SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22;SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30;SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38;SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46;SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54;SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62;SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:70;SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77

和SEQ ID NO:78;SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86;SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94;SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:102;或SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:110。在一些这样的实施方案中,FR区中的一个或多个是人源化FR区。在一些这样的实施方案中,FR区的每一个是人源化FR区。所述连接子区域的长度可为约5个氨基酸(aa)至约50个氨基酸,例如长度为约5个aa至约10个aa、约10个aa至约15个aa、约15个aa至约20个aa、约20个aa至约25个aa、约25个aa至约30个aa、约30个aa至约35个aa、约35个aa至约40个aa、约40个aa至约45个aa、或约45个aa至约50个aa。

[0449] 在一些实施方案中,主题抗体按照从N端到C端的顺序包含:重链FR1区;CDR-H1;重链FR2区;CDR-H2;重链FR3区;CDR-H3;任选地重链FR4区;连接子;任选地轻链FR1区;CDR-L1;轻链FR2区;CDR-L2;轻链FR3区;CDR-L3;和轻链FR4区。在一些实施方案中,CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的相应氨基酸序列是以下组合之一:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6;SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14;SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22;SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30;SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38;SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46;SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54;SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62;SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:70;SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:78;SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86;SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94;SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:102;或SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:110。在一些这样的实施方案中,FR区中的一个或多个是人源化FR区。在一些这样的实施方案中,FR区中的每个是人源化FR区。所述连接子区域的长度可为约5个氨基酸至约50个氨基酸,例如长度为约5个aa至约10个aa、约10个aa至约15个aa、约15个aa至约20个aa、约20个aa至约25个aa、约25个aa至约30个aa、约30个aa至约35个aa、约35个aa至约40个aa、约40个aa至约45个aa、或约45个aa至约50个aa。

[0450] 适用于主题抗体的连接子包括“柔性连接子”。如果存在的话,则连接子分子通常具有足够长度以允许连接的区域之间的一些柔性移动。在一些实施方案中,连接子分子通常为约6-50个原子长。所述连接子分子也可以是例如芳基乙炔、含有2-10个单体单元的乙二醇低聚物、二胺、二酸、氨基酸或其组合。根据本公开可使用可结合多肽的其它连接子分子。

[0451] 可容易地选择合适的连接子并且其可具有多种合适长度中的任一种,诸如1个氨基酸(例如Gly)至20个氨基酸、2个氨基酸至15个氨基酸、3个氨基酸至12个氨基酸,包括4个

氨基酸至10个氨基酸、5个氨基酸至9个氨基酸、6个氨基酸至8个氨基酸、或7个氨基酸至8个氨基酸,并且可以是1、2、3、4、5、6或7个氨基酸。

[0452] 示例性柔性连接子包括甘氨酸聚合物 $(G)_n$ 、甘氨酸-丝氨酸聚合物(包括例如 $(GS)_n$ 、 $(GSGGS)_n$ (SEQ ID NO:114)和 $(GGGS)_n$ (SEQ ID NO:115),其中 n 为至少1的整数)、甘氨酸-丙氨酸聚合物、丙氨酸-丝氨酸聚合物,和本领域中已知的其它柔性连接子。甘氨酸和甘氨酸-丝氨酸聚合物受到关注,因为这两种氨基酸是相对非结构化的,并且因此可以作为组分之间的中性栓系物。甘氨酸聚合物受到特别关注,因为甘氨酸甚至比丙氨酸接近显著更多 ϕ - ψ 空间,并且比具有较长侧链的残基受到少得多的限制(参见Scheraga, Rev.Computational Chem.11173-142(1992))。示例性柔性连接子包括但不限于GGSG(SEQ ID NO:116)、GGSGG(SEQ ID NO:117)、GSGSG(SEQ ID NO:118)、GSGGG(SEQ ID NO:119)、GGGSG(SEQ ID NO:120)、GSSSG(SEQ ID NO:121)等。本领域普通技术人员将认识到,缀合至上述任何元件的肽的设计可以包括全部或部分柔性的连接子,以使得所述连接子可以包括柔性连接子以及赋予较小柔性结构的一个或多个部分。

[0453] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体包含scFv多聚体。例如,在一些实施方案中,主题抗体是scFv二聚体(例如,包含两个串联scFv(scFv₂))、scFv三聚体(例如,包含三个串联scFv(scFv₃))、scFv四聚体(例如,包含四个串联scFv(scFv₄)),或为具有多于四个scFv的多聚体(例如,串联地)。scFv单体可经由长度为约2个氨基酸至约10个氨基酸(aa)、例如长度为2个aa、3个aa、4个aa、5个aa、6个aa、7个aa、8个aa、9个aa或10个aa的连接子串联连接。合适的连接子包括例如 $(Gly)_x$,其中 x 是2至10的整数。其它合适的连接子是上文所讨论的那些。在一些实施方案中,主题scFv多聚体中的每个scFv单体是如上文所述人源化的。

[0454] 在一些情况下,主题抗体包含免疫球蛋白的恒定区(例如,Fc区)。Fc区,如果存在的话,可为人Fc区或来自具有补体系统的任何动物的Fc区。在一些实施方案中,Fc区,如果存在的话,为人Fc区。如果存在恒定区,则抗体可含有轻链和重链恒定区。合适的重链恒定区包括CH1、铰链、CH2、CH3和CH4区。本文所述的抗体包括具有所有类型的恒定区的抗体,所述抗体包括IgM、IgG、IgD、IgA和IgE和任何同种型(包括IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)。合适的重链Fc区的实例是人同种型IgG1Fc。合适的重链Fc区的另一个实例是人同种型IgG2a Fc。合适的重链Fc区的另一个实例是人同种型IgG2b Fc。轻链恒定区可为 λ 或 κ 。主题抗体(例如,主题人源化抗体)可包含来自一种以上种类或同种型的序列。抗体可以含有两条轻链和两条重链的四聚体形式,单独的重链、轻链形式,Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv形式,或者其中重链和轻链可变结构域经由间隔基连接的单链抗体形式表达。

[0455] 在一些情况下,重链区具有同种型IgG4。在一些这样的实施方案中,铰链区包含S241P置换。参见例如Angal等人,(1993) Mol. Immunol. 30:105。在一些这样的实施方案中,铰链区包含L236E置换。参见例如Reddy等人,(2000) J. Immunol. 164:1925;和Klechevsky等人,(2010) Blood 116:1685。在一些这样的实施方案中,铰链区包含S241P置换和L236E置换。

[0456] 主题抗体可包含在羧基端的游离硫醇(-SH)基团,其中所述游离硫醇基团可用于将所述抗体连接至第二多肽(例如,另一种抗体,包括主题抗体)、骨架、载体等。

[0457] 在一些实施方案中,主题抗体包含一种或多种非天然存在的氨基酸。在一些实施方案中,非天然编码的氨基酸包含羰基、乙酰基、氨氧基、胍基、酰胍基、氨基脒基、叠氮基或

炔基。关于合适的非天然存在的氨基酸,参见例如美国专利No.7,632,924。包括非天然存在的氨基酸可以提供与聚合物、第二多肽、骨架等的连接。例如,可通过使包含羰基的水溶性聚合物(例如PEG)与抗体反应来制备连接至水溶性聚合物的主题抗体,其中所述抗体包含含有氨基、胍、酰胍或氨基脒基的非天然编码的氨基酸。作为另一个实例,可通过使包含炔氨基酸的主题抗体与包含叠氮部分的水溶性聚合物(例如PEG)反应来制备连接至水溶性聚合物的主题抗体。在一些实施方案中,叠氮基或炔基通过酰胺键连接至PEG分子。“非天然编码的氨基酸”是指并非20种常见氨基酸之一或吡咯赖氨酸或硒代半胱氨酸的氨基酸。可与术语“非天然编码的氨基酸”同义使用的其它术语是“非天然氨基酸”、“非天然的氨基酸”、“非天然存在的氨基酸”和其各种带连字符和不带连字符的形式。术语“非天然编码的氨基酸”还包括但不限于通过天然编码的氨基酸(包括但不限于20种常见氨基酸或吡咯赖氨酸和硒代半胱氨酸)的修饰(例如翻译后修饰)而出现、但并非自身通过翻译复合物天然地掺入生长的多肽链中的氨基酸。此类非天然存在的氨基酸的实例包括但不限于N-乙酰基葡萄糖胺基-L-丝氨酸、N-乙酰基葡萄糖胺基-L-苏氨酸和O-磷酸酪氨酸。

[0458] 在一些实施方案中,将主题抗体连接(例如,共价连接)至聚合物(例如,除多肽之外的聚合物)。合适的聚合物包括例如生物相容性聚合物和水溶性生物相容性聚合物。合适的聚合物包括合成聚合物和天然存在的聚合物。合适的聚合物包括例如被取代或未被取代的直链或支链聚亚烷基、聚亚烯基或聚氧亚烷基聚合物,或支链或无支链的多糖,例如均聚多糖或异聚多糖。合适的聚合物包括例如乙烯-乙烯醇共聚物(通常被称为通用名称EVOH或由商品名EVAL);聚甲基丙烯酸丁酯;聚(羟基戊酸酯);聚(L-乳酸);聚己内酯;聚(丙交酯-共-乙交酯);聚(羟基丁酸酯);聚(羟基丁酸酯-共-戊酸酯);聚二噁烷酮;聚原酸酯;聚酸酐;聚(乙醇酸);聚(D,L-乳酸);聚(乙醇酸-共-三亚甲基碳酸酯);聚磷酸酯;聚磷酸酯氨基甲酸乙酯;聚(氨基酸);氰基丙烯酸酯;聚(三亚甲基碳酸酯);聚(亚氨基碳酸酯);共聚(醚-酯)(例如,聚(环氧乙烷)-聚(乳酸)(PEO/PLA)共聚物);聚亚烷基草酸酯;聚磷腈;生物分子,诸如纤维蛋白、纤维蛋白原、纤维素、淀粉、胶原和透明质酸;聚氨酯;聚硅氧烷;聚酯;聚烯烃;聚异丁烯和乙烯- α -烯烃共聚物;丙烯酸类聚合物和共聚物;乙烯基卤聚合物和共聚物,诸如聚氯乙烯;聚乙烯醚,诸如聚乙烯基甲基醚;聚偏二卤乙烯,诸如聚偏二氟乙烯和聚偏二氯乙烯;聚丙烯腈;聚乙烯基酮;聚乙烯基芳族化合物,诸如聚苯乙烯;聚乙烯酯,诸如聚乙酸乙烯酯;乙烯基单体彼此和与烯烃的共聚物,诸如乙烯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯腈-苯乙烯共聚物、ABS树脂,和乙烯-乙酸乙烯酯共聚物;聚酰胺,诸如尼龙66和聚己内酰胺;醇酸树脂;聚碳酸酯;聚甲醛;聚酰亚胺;聚醚;环氧树脂;聚氨酯;人造丝;人造丝-三乙酸酯;纤维素;乙酸纤维素;丁酸纤维素;乙酸丁酸纤维素;赛璐玢(cellophane);硝酸纤维素;丙酸纤维素;纤维素醚;无定形Teflon;聚(乙二醇);和羧甲基纤维素。

[0459] 合适的合成聚合物包括未被取代和被取代的直链或支链聚(乙二醇)、聚(丙二醇)、聚(乙烯醇)和其衍生物,例如,被取代的聚(乙二醇),诸如甲氧基聚(乙二醇),和其衍生物。合适的天然存在的聚合物包括例如白蛋白、直链淀粉、葡聚糖、糖原和其衍生物。

[0460] 合适的聚合物可具有在500Da至50,000Da,例如5,000Da至40,000Da、或25,000至40,000Da的范围内的平均分子量。例如,在其中主题抗体包含聚(乙二醇)(PEG)或甲氧基聚(乙二醇)聚合物的一些实施方案中,所述PEG或甲氧基聚(乙二醇)聚合物可具有在约0.5千道尔顿(kDa)至1kDa、约1kDa至5kDa、5kDa至10kDa、10kDa至25kDa、25kDa至40kDa、或40kDa

至60kDa范围内的分子量。

[0461] 如上所述,在一些实施方案中,主题抗体共价连接至非肽合成聚合物。在一些实施方案中,主题抗体共价连接至PEG聚合物。在一些实施方案中,主题scFv多聚体共价连接至PEG聚合物。参见例如Albrecht等人,(2006) J. Immunol. Methods 310:100。适于蛋白质的聚乙二醇化的方法和试剂是本领域中众所周知的并且可见于例如美国专利No. 5,849,860中。适于缀合至蛋白质的PEG通常在室温下可溶于水中,并且具有通式 $R(O-CH_2-CH_2)_nO-R$,其中R为氢或保护基诸如烷基或烷醇基,并且其中n是1至1,000的整数。当R是保护基时,其通常具有1至8个碳。

[0462] 在一些实施方案中,缀合至主题抗体的PEG是直链。在一些实施方案中,缀合至主题抗体的PEG是支链。支链PEG衍生物诸如美国专利No. 5,643,575中所述的那些,“星形PEG”和多臂PEG诸如Shearwater Polymers, Inc. 目录“Polyethylene Glycol Derivatives 1997-1998”中所述的那些。星形PEG描述于本领域中,包括例如美国专利No. 6,046,305中。

[0463] 主题抗体可以是糖基化的,例如,主题抗体可包含共价连接的碳水化合物或多糖部分。抗体的糖基化通常是N连接的或O连接的。N连接的是指碳水化合物部分与天冬酰胺残基的侧链的连接。三肽序列天冬酰胺-X-丝氨酸和天冬酰胺-X-苏氨酸(其中X是除脯氨酸之外的任何氨基酸)是用于酶促连接碳水化合物部分至天冬酰胺侧链的识别序列。因此,这些三肽序列中的任一个在多肽中的存在产生潜在的糖基化位点。O连接的糖基化是指糖N-乙酰基半乳糖胺、半乳糖或木糖中的一者与羟基氨基酸的连接,所述羟基氨基酸最通常是丝氨酸或苏氨酸,但也可以使用5-羟基脯氨酸或5-羟基赖氨酸。

[0464] 通过改变氨基酸序列以使得其含有一个或多个上述三肽序列,可方便地实现糖基化位点向抗体的添加(对于N连接的糖基化位点)。还可以通过向原始抗体序列添加一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基或通过被一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基置换来作出改变(对于O连接的糖基化位点)。类似地,可通过在抗体的天然糖基化位点内的氨基酸改变来实现糖基化位点的去除。

[0465] 在一些实施方案中,主题抗体将包含“不透射线的”标记,例如可容易使用例如x射线而显现的标记。不透射线的材料是本领域技术人员众所周知的。最常见的不透射线的材料包括碘化物、溴化物或钡盐。其它不透射线的材料也是已知的并且包括但不限于有机铋衍生物(参见例如美国专利No. 5,939,045)、不透射线的多氨基甲酸乙酯(参见美国专利No. 5,346,981)、有机铋复合物(参见例如美国专利No. 5,256,334)、不透射线的钡多聚体复合物(参见例如美国专利No. 4,866,132)等。

[0466] 可使用例如戊二醛、同型双功能交联剂或异型双功能交联剂将主题抗体共价连接至第二部分(例如,脂质、除主题抗体之外的多肽、合成聚合物、碳水化合物等)。戊二醛经由其氨基部分交联多肽。同型双功能交联剂(例如,同型双功能亚氨酸酯、同型双功能N-羟基琥珀酰亚胺基(NHS)酯或同型双功能巯基反应性交联剂)含有两个或更多个相同的反应性部分并且可用于单步反应程序中,在所述程序中将交联剂添加至含有待连接的多肽的混合物的溶液。同型双功能NHS酯和亚氨酸酯使含有多肽的胺交联。在温和的碱性pH中,亚氨酸酯仅与伯胺反应以形成亚氨基酰胺,并且交联多肽的总电荷不受影响。同型双功能巯基反应性交联剂包括双马来酰亚胺己烷(BMH)、1,5-二氟-2,4-二硝基苯(DFDNB)和1,4-二-(3',2'-

吡啶基二硫基)丙酰氨基丁烷(DPDPB)。

[0467] 异型双功能交联剂具有两个或更多个不同的反应性部分(例如,胺反应性部分和巯基反应性部分)并且经由胺或巯基反应性部分与一种多肽交联,然后经由非反应部分与另一种多肽反应。多种异型双功能卤乙酰基交联剂是可用的,吡啶基二硫化物交联剂也是如此。碳化二亚胺是用于将羧基与胺偶联(其产生酰胺键)的异型双功能交联试剂的典型实例。

[0468] 主题抗体可被固定在固体支撑物上。合适的支撑物是本领域中众所周知的并且尤其包含市售柱材料、聚苯乙烯珠粒、乳胶珠粒、磁性珠粒、胶体金属粒子、玻璃和/或硅芯片和表面、硝基纤维素条、尼龙膜、片材、duracytes、反应盘(例如多孔板)的孔、塑料管等。固体支撑物可包含多种物质中的任一种,包括例如玻璃、聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚丙烯、聚乙烯、聚碳酸酯、葡聚糖、尼龙、直链淀粉、天然和改性的纤维素、聚丙烯酰胺、琼脂糖和磁铁矿。适于将主题抗体固定至固体支撑物上的方法是众所周知的并且包括但不限于离子性、疏水性、共价相互作用等。固体支撑物例如在水溶液中可以是可溶的或不溶的。在一些实施方案中,合适的固体支撑物通常不溶于水溶液中。

[0469] 在一些实施方案中,主题抗体将包含可检测标记。合适的可检测标记包括可通过光谱学、光化学、生物化学、免疫化学、电学、光学或化学手段检测的任何组合物。合适的包括但不限于磁性珠粒(例如Dynabeads™)、荧光染料(例如,异硫氰酸荧光素、德克萨斯红(texas red)、罗丹明、绿色荧光蛋白、红色荧光蛋白、黄色荧光蛋白等)、放射性标记(例如,³H、¹²⁵I、³⁵S、¹⁴C或³²P)、酶(例如,辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、荧光素酶,和酶联免疫吸附测定(ELISA)中通常使用的其它酶),和比色标记诸如胶体金或有色玻璃或塑料(例如聚苯乙烯、聚丙烯、乳胶等)珠粒。

[0470] 在一些实施方案中,主题抗体包含造影剂或放射性同位素,其中所述造影剂或放射性同位素是适用于成像、例如对人进行的成像程序的造影剂或放射性。标记的非限制性实例包括放射性同位素诸如¹²³I(碘)、¹⁸F(氟)、⁹⁹Tc(锝)、¹¹¹In(铟)和⁶⁷Ga(镓),和造影剂诸如钆(Gd)、镓和铁。放射性Gd同位素(¹⁵³Gd)也是可用的并且适于在非人哺乳动物中的成像程序。主题抗体可使用标准技术进行标记。例如,可使用氯胺T或1,3,4,6-四氯-3α,6α-二苯基甘脲将主题抗体碘化。对于氟化,在合成期间通过氟离子置换反应来向主题抗体添加氟。关于具有所述放射性同位素的蛋白质的合成的综述,参见Muller-Gartner,H.,TIB Tech.,16:122-130(1998)和Saji,H.,Crit.Rev.Ther.Drug Carrier Syst.,16(2):209-244(1999)。也可以通过标准技术用造影剂标记主题抗体。例如,可通过将低分子Gd螯合物诸如Gd二亚乙基三胺五乙酸(GdDTPA)或Gd四氮杂环十二烷四乙酸(GdDOTA)缀合至抗体而用Gd标记主题抗体。参见Caravan等人,Chem.Rev.99:2293-2352(1999);和Lauffer等人,J.Magn.Reson.Imaging,3:11-16(1985)。可通过例如将聚赖氨酸-Gd螯合物缀合至抗体而用Gd标记主题抗体。参见例如Curtet等人,Invest.Radiol.,33(10):752-761(1998)。可选地,可通过将包括Gd螯合剂脂质的顺磁性聚合脂质体与抗生物素蛋白和生物素标记的抗体一起温育而用Gd标记主题抗体。参见例如Sipkins等人,Nature Med.,4:623-626(1998)。

[0471] 可连接至主题抗体的合适的荧光蛋白包括但不限于来自维多利亚多管发光水母(Aequoria victoria)的绿色荧光蛋白或其突变体或衍生物,例如如美国专利No.6,066,476、6,020,192、5,985,577、5,976,796、5,968,750、5,968,738、5,958,713、5,919,445、5,

874,304中所述;例如,增强的GFP,许多此类GFP可从Clontech, Inc. 商业购得;红色荧光蛋白;黄色荧光蛋白;来自珊瑚虫 (Anthozoan) 物种的多种荧光和有色蛋白中的任一个,如例如Matz等人, (1999) Nature Biotechnol.17:969-973中所述;等等。

[0472] 在一些实施方案中,主题抗体缀合至治疗剂。本文公开的任何主题抗体可用于形成抗体-药剂缀合物。所述药剂可连接至轻链的N端、轻链的C端、重链的N端或重链的C端。在一些实施方案中,所述药剂连接至抗体的铰链或抗体上的一个或多个其它位点。对于单链抗体,所述药剂可连接至单链抗体的N或C端。所述药剂可使用本领域技术人员已知的技术直接地或经由连接子缀合至所述抗体。所述连接子可为可裂解的或不可裂解的。此类治疗剂(例如,用于疗法中)的实例是本领域技术人员所知的。

[0473] 在一些实施方案中,主题抗体将连接(例如,共价或非共价连接)至融合伴侣,例如配体;表位标签;肽;除抗体之外的蛋白质;等等。合适的融合伴侣包括具有以下特性的肽和多肽:赋予增强的体内稳定性(例如,增强的血清半衰期);提供纯化便利性,例如, (His)_n, 例如6His等;提供融合蛋白从细胞的分泌;提供表位标签,例如, GST、血球凝集素 (HA; 例如, YPYDVPDYA; SEQ ID NO:122)、FLAG (例如, DYKDDDDK; SEQ ID NO:123)、c-myc (例如, EQKLISEEDL; SEQ ID NO:124) 等;提供可检测信号,例如,产生可检测产物的酶(例如, β -半乳糖苷酶、荧光素酶)或自身可检测的蛋白质,例如,绿色荧光蛋白、红色荧光蛋白、黄色荧光蛋白等;提供多聚化,例如,多聚结构域诸如免疫球蛋白的Fc部分;等等。

[0474] 融合体还可包括亲和结构域,所述亲和结构域包括可与结合伴侣相互作用的肽序列,例如,诸如固定在固体支撑物上、可用于鉴定或纯化的肽序列。连续的单一氨基酸诸如组氨酸,当与蛋白质融合时,可通过与树脂柱诸如镍琼脂糖的高亲和力结合而用于融合蛋白的一步纯化。示例性亲和结构域包括His5 (HHHHH) (SEQ ID NO:125); HisX6 (HHHHHH) (SEQ ID NO:126); C-myc (EQKLISEEDL) (SEQ ID NO:124); Flag (DYKDDDDK) (SEQ ID NO:123); StrepTag (WSHPQFEK) (SEQ ID NO:127); 血球凝集素,例如HA标签 (YPYDVPDYA; SEQ ID NO:122); 谷胱甘肽-S-转移酶 (GST); 硫氧还蛋白; 纤维素结合结构域; RYIRS (SEQ ID NO:128); Phe-His-His-Thr (SEQ ID NO:129); 几丁质结合结构域; S-肽; T7肽; SH2结构域; C端RNA标签; WEAAAREACCRECCARA (SEQ ID NO:130); 金属结合结构域,例如锌结合结构域或钙结合结构域,诸如来自钙结合蛋白例如钙调蛋白、肌钙蛋白C、钙调磷酸酶B、肌球蛋白轻链、恢复蛋白、S-调控蛋白、视锥蛋白、VILIP、神经钙蛋白、海马钙蛋白、频蛋白 (frequentin)、钙牵蛋白、钙蛋白酶大亚基、S100蛋白、小清蛋白、钙结合蛋白D9K、钙结合蛋白D28K和钙视网膜蛋白,内含肽,生物素,链霉亲和素, MyoD, 亮氨酸拉链序列和麦芽糖结合蛋白的那些。

[0475] 在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是与促进穿越血脑屏障 (BBB) 的药剂一起配制的。在一些实施方案中,所述抗体直接地或通过连接子融合至促进穿越BBB的化合物。此类化合物的实例包括但不限于载体分子、肽或蛋白质。在一些实施方案中,主题抗体将与结合内源BBB受体的多肽融合。主题抗体与结合内源BBB受体的多肽的连接促进穿越BBB,例如,在包括向有需要的个体施用主题抗体的主题治疗方法(参见下文)中。合适的结合内源BBB受体的多肽包括特异性结合内源BBB受体的抗体,例如,单克隆抗体或其抗原结合片段。合适的内源BBB受体包括但不限于胰岛素受体、转铁蛋白受体、瘦素受体、脂蛋白受体和胰岛素样生长因子受体。参见例如美国专利公开No. 2009/0156498。

[0476] 作为实例,主题抗C1s抗体可以是双特异性抗体,其包含特异性结合补体C1s蛋白

中的表位的第一抗原结合部分;和结合内源BBB受体的第二抗原结合部分。例如,在一些情况下,主题抗C1s抗体是双特异性抗体,其包含特异性结合C1s蛋白中的表位的第一抗原结合部分;和结合转铁蛋白受体的第二抗原结合部分。

[0477] 例如,本公开的抗C1s抗体可与促进穿越BBB的肽融合,所述肽具有约15个氨基酸至约25个氨基酸的长度,并且包含与下列肽之一具有至少约85%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:Angiopep-1 (TFFYGGCRGKRNNFKTEEY) (SEQ ID NO:131);Angiopep-2 (TFFYGGSRGKRNNFKTEEY) (SEQ ID NO:132);cys-Angiopep-2 (CTFFYGGSRGKRNNFKTEEY) (SEQ ID NO:133);Angiopep-2-cys (TFFYGGSRGKRNNFKTEEYC) (SEQ ID NO:134);和抑肽酶片段 (TFVYGGCRAKRNNFKS) (SEQ ID NO:135)。参见例如美国专利公开No.2011/0288011;和2009/0016959。促进穿越BBB的肽可融合至抗C1s轻链区的N端、抗C1s轻链区的C端、抗C1s重链区的N端、抗C1s重链区的C端、主题抗C1s单链抗体的N端、主题抗C1s单链抗体的C端等。

[0478] 在一些实施方案中,主题抗体包含聚胺修饰。主题抗体的聚胺修饰增强了修饰抗体在BBB处的渗透性。主题抗体可用天然存在或合成的聚胺进行修饰。参见例如美国专利No.5,670,477。有用的天然存在的聚胺包括腐胺、亚精胺、精胺、1,3-二氨基丙烷、降亚精胺、同型高亚精胺、热胺(thermine)、热精胺、嗜热性五胺(caldopentamine)、高嗜热性五胺(homocaldopentamine)和刀豆四胺(canavalmine)。腐胺、亚精胺和精胺是特别有用的。合成聚胺由经验式 $C_xH_yN_z$ 组成,可以是具有3-12个碳原子的环状或非环状、支链或无支链的烃链,其进一步包括1-6个NR或 $N(R)_2$ 部分,其中R是H、 (C_1-C_4) 烷基、苯基或苄基。可使用任何标准交联方法将聚胺连接至抗体。

[0479] 在一些实施方案中,主题抗体经过修饰以包括碳水化合物部分,其中所述碳水化合物部分可共价连接至所述抗体。在一些实施方案中,主题抗体经过修饰以包括脂质部分,其中所述脂质部分可共价连接至所述抗体。合适的脂质部分包括例如N-脂肪族酰基,诸如N-月桂酰基、N-油酰基等;脂肪族胺,诸如十二烷基胺、油酰胺等;C3-C16长链脂族脂质;等等。参见例如美国专利No.6,638,513。在一些实施方案中,主题抗体被掺入(例如,包封)到脂质体中。

[0480] 产生主题抗体的方法

[0481] 主题抗体可通过任何已知方法产生,例如,用于蛋白质合成的常规合成方法;重组DNA方法;等等。在一些实施方案中,主题抗体是通过选自由重组产生和化学合成组成的组的方法产生的。

[0482] 当主题抗体是单链多肽时,其可以使用标准的化学肽合成技术来合成。当多肽是化学合成时,所述合成可经由液相或固相进行。固相多肽合成(SPPS)是适于化学合成主题抗体的方法的实例,其中序列的C端氨基酸连接至不溶性支撑物,接着依序添加序列中的剩余氨基酸。各种形式的SPPS,例如Fmoc和Boc,可用于合成主题抗体。用于固相合成的技术由以下描述:Barany和Merrifield, *Solid-Phase Peptide Synthesis*; *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology* 中的第3-284页,第2卷: *Special Methods in Peptide Synthesis*, A部分, Merrifield等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 85:2149-2156 (1963); Stewart等人, *Solid Phase Peptide Synthesis*, 第2版, Pierce Chem. Co., Rockford, Ill. (1984); 和 Ganesan A. 2006 *Mini Rev. Med Chem.* 6:3-10; 和 Camarero JA 等人, 2005 *Protein Pept Lett.* 12:723-8。简单地说,用上面构建有肽链的功能单元处理小的不溶性多孔珠粒。在偶

联/脱保护的重复循环后,所连接的固相的游离N端胺与单个N保护氨基酸单元偶联。然后将这个单元脱保护,从而露出可连接另一个氨基酸的新的N端胺。所述肽仍然固定在固相上并且在裂解掉之前经历过滤过程。

[0483] 标准的重组方法可用于产生主题抗体。例如,将编码任选地连接至恒定区的轻链和重链可变区的核酸插入表达载体中。所述轻链和重链可在相同或不同的表达载体中克隆。编码免疫球蛋白链的DNA区段可操作地连接至确保免疫球蛋白多肽的表达的载体中的控制序列。表达控制序列包括但不限于启动子(例如,天然缔合的或异源的启动子)、信号序列、增强子元件、阻遏子元件和转录终止序列。所述表达控制序列可为能够转化或转染真核宿主细胞(例如,COS或CHO细胞)的载体中的真核启动子系统。一旦载体已掺入适当的宿主中,则将所述宿主保持在适于核苷酸序列的高水平表达以及抗体的收集和纯化的条件下。

[0484] 由于密码的简并性,多种核酸序列可编码每种免疫球蛋白氨基酸序列。所需的核酸序列可通过从头固相DNA合成或通过所需多核苷酸的较早制备的变体的聚合酶链反应(PCR)诱变而产生。寡核苷酸介导的诱变是适于制备靶多肽DNA的置换、缺失和插入变体的方法的实例。参见Adelman等人,DNA 2:183(1983)。简单地说,通过编码所需突变的寡核苷酸与单链DNA模板的杂交来改变靶多肽DNA。在杂交后,使用DNA聚合酶来合成模板的整个第二互补链,所述模板掺入了寡核苷酸引物并编码靶多肽DNA中的所选改变。

[0485] 合适的表达载体通常可作为游离基因或作为宿主染色体DNA的整体部分在宿主生物体中复制。通常,表达载体含有选择标记(例如,氨苄青霉素抗性、潮霉素抗性、四环素抗性、卡那霉素抗性 or 新霉素抗性)以允许检测用所需DNA序列转化的那些细胞。

[0486] 大肠杆菌(*Escherichia coli*)是可用于克隆编码主题抗体的多核苷酸的原核宿主细胞的实例。其它适合使用的微生物宿主包括芽孢杆菌属(*bacilli*),诸如枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*);和其它肠细菌科,例如沙门氏菌属(*Salmonella*)、沙雷氏菌属(*Serratia*),和各种假单胞菌属(*Pseudomonas*)物种。在这些原核宿主中,还可制备表达载体,其通常将含有可与宿主细胞相容的表达控制序列(例如,复制起点)。另外,将存在任何数量的多种众所周知的启动子,诸如乳糖启动子系统、色氨酸(*trp*)启动子系统、 β -内酰胺酶启动子系统,或来自 λ 噬菌体的启动子系统。所述启动子通常将任选地与操纵子序列一起控制表达,并且具有用于起始和完成转录和翻译的核糖体结合位点序列等。

[0487] 其它微生物,诸如酵母,也可用于表达。酵母属(*Saccharomyces*)(例如酿酒酵母(*S.cerevisiae*))和毕赤酵母属(*Pichia*)是合适的酵母宿主细胞的实例,其中合适的载体在必要时具有表达控制序列(例如,启动子)、复制起点、终止序列等。典型的启动子包括3-磷酸甘油酸激酶和其它糖酵解酶。诱导型酵母启动子尤其包括来自醇脱氢酶、异细胞色素C和负责麦芽糖和半乳糖利用的酶的启动子。

[0488] 除了微生物之外,还可使用哺乳动物细胞(例如,在体外细胞培养物中生长的哺乳动物细胞)来表达和产生本公开的抗C1s抗体(例如,编码主题抗C1s抗体的多核苷酸)。参见Winnacker,From Genes to Clones,VCH Publishers,N.Y.,N.Y.(1987)。合适的哺乳动物宿主细胞包括CHO细胞系、各种Cos细胞系、HeLa细胞、骨髓瘤细胞系,和转化的B细胞或杂交瘤。用于这些细胞的表达载体可包括表达控制序列,诸如复制起点、启动子和增强子(Queen等人,Immunol.Rev.89:49(1986)),和必要的加工信息位点,诸如核糖体结合位点、RNA剪接

位点、多聚腺苷酸化位点和转录终止子序列。合适的表达控制序列的实例是源自免疫球蛋白基因、SV40、腺病毒、牛乳头状瘤病毒、巨细胞病毒等的启动子。参见Co等人, J.Immunol.148:1149 (1992)。

[0489] 一旦(以化学方式或重组方式)合成,完整抗体、其二聚体、单独的轻链和重链,或其它形式的主题抗体(例如scFv等)可以根据本领域的标准程序来纯化,所述标准程序包括硫酸铵沉淀、亲和柱、柱色谱法、高效液相色谱法(HPLC)纯化、凝胶电泳等(通常参见Scopes,Protein Purification(Springer-Verlag,N.Y.,(1982))。主题抗体可为基本上纯的,例如,至少约80%至85%纯、至少约85%至90%纯、至少约90%至95%纯、或98%至99%、或更高纯度,例如,不含污染物诸如细胞碎片、除主题抗体之外的大分子等。

[0490] 组合物

[0491] 本公开提供包含主题抗体的组合物。除了主题抗体之外,主题抗体组合物可包含以下中的一种或多种:盐,例如,NaCl、MgCl₂、KCl、MgSO₄等;缓冲剂,例如,Tris缓冲剂、N-(2-羟基乙基)哌嗪-N'-(2-乙磺酸)(HEPES)、2-(N-吗啉代)乙磺酸(MES)、2-(N-吗啉代)乙磺酸钠盐(MES)、3-(N-吗啉代)丙磺酸(MOPS)、N-三[羟基甲基]甲基-3-氨基丙磺酸(TAPS)等;增溶剂;洗涤剂,例如非离子型洗涤剂,诸如Tween-20等;蛋白酶抑制剂;甘油;等等。

[0492] 核酸分子、表达载体和宿主细胞

[0493] 本公开提供包含编码主题抗C1s抗体的核苷酸序列的核酸分子。

[0494] 在一些实施方案中,本公开的核酸分子编码主题抗C1s抗体,所述抗体包含与选自由SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:103和SEQ ID NO:111组成的组的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%氨基酸序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,本公开的核酸分子编码主题抗C1s抗体,所述抗体包含含有选自由SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:103和SEQ ID NO:111组成的组的氨基酸序列的轻链可变区。

[0495] 在一些实施方案中,本公开的核酸分子编码主题抗C1s抗体,所述抗体包含与选自由SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:104和SEQ ID NO:112组成的组的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%氨基酸序列同一性的重链可变区。在一些实施方案中,本公开的核酸分子编码主题抗C1s抗体,所述抗体包含含有选自由SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:104和SEQ ID NO:112组成的组的氨基酸序列的重链可变区。

[0496] 在一些实施方案中,本公开的核酸分子编码主题抗C1s抗体,所述抗体包含含有以下组合之一的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3;SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:11;SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:19;SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:27;SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34和SEQ

ID NO:35;SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:43;SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:51;SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59;SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62;SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66和SEQ ID NO:67;SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74和SEQ ID NO:75;SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82和SEQ ID NO:83;SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90和SEQ ID NO:91;SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98和SEQ ID NO:99;或SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:107。

[0497] 在一些实施方案中,本公开的核酸分子编码主题抗C1s抗体,所述抗体包含含有以下组合之一的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区:SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6;SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14;SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22;SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:30;SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38;SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:46;SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:54;SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62;SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:70;SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:78;SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86;SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94;SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:102;或SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:110。

[0498] 在一些实施方案中,本公开的核酸分子编码主题抗C1s抗体,所述抗体包含轻链可变区和重链可变区。

[0499] 编码主题抗体的核酸分子可以可操作地连接至一种或多种调控元件,诸如启动子和增强子,其允许核苷酸序列在预期目标细胞(例如,经过遗传修饰以合成所编码抗体的细胞)中表达。

[0500] 合适的启动子和增强子元件是本领域中已知的。适用于原核宿主细胞中的启动子包括但不限于噬菌体T7RNA聚合酶启动子;T3启动子;T5启动子; λ P启动子;trp启动子;乳糖操纵子启动子;杂合启动子,例如,lac/tac杂合启动子、tac/trc杂合启动子、trp/lac启动子、T7/lac启动子;trc启动子;tac启动子等;gpt启动子;araBAD启动子;体内调控的启动子,诸如ssaG启动子或相关启动子(参见例如美国专利公开No.20040131637)、pagC启动子(Pulkkinen和Miller,J.Bacteriol.,1991:173(1):86-93;Alpuche-Aranda等人,PNAS,1992;89(21):10079-83)、nirB启动子(Harborne等人,(1992)Mol.Micro.6:2805-2813)、等等(参见例如Dunstan等人,(1999)Infect.Immun.67:5133-5141;McKelvie等人,(2004)Vaccine 22:3243-3255;和Chatfield等人,(1992)Biotechnol.10:888-892);sigma70启动子,例如共有sigma70启动子(参见例如GenBank登录号AX798980、AX798961和AX798183);固定相启动子,例如dps启动子、spv启动子等;源自致病岛SPI-2的启动子(参见例如W096/17951);actA启动子(参见例如Shetron-Rama等人,(2002)Infect.Immun.70:1087-1096);rpsM启动子(参见例如Valdivia和Falkow(1996).Mol.Microbiol.22:367);tet启动子(参见例如Hillen,W.和Wissmann,A.(1989)在Saenger,W.和Heinemann,U.(编辑),Topics in Molecular and Structural Biology,Protein-Nucleic Acid Interaction中.Macmillan,London,UK,第10卷,第143-162页);SP6启动子(参见例如Melton等人,(1984)Nucl.Acids Res.12:7035);等等。适用于原核生物诸如大肠杆菌中的强启动子包括但不限于Trc、Tac、T5、T7和P_λ。用于细菌宿主细胞中的操纵子的非限制性实例包括乳糖启动子操纵子(LacI阻遏蛋白当与乳糖接触时改变构象,从而防止所述LacI阻遏蛋白结合操纵子)、

色氨酸启动子操纵子(当与色氨酸复合时,TrpR阻遏蛋白具有结合操纵子的构象;在不存在色氨酸的情况下,所述TrpR阻遏蛋白具有不结合操纵子的构象),和tac启动子操纵子(参见例如deBoer等人,(1983)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.80:21-25)。

[0501] 在一些实施方案中,例如,为了在酵母细胞中表达,合适的启动子是组成型启动子,诸如ADH1启动子、PGK1启动子、ENO启动子、PYK1启动子等;或可调控启动子,诸如GAL1启动子、GAL10启动子、ADH2启动子、PH05启动子、CUP1启动子、GAL7启动子、MET25启动子、MET3启动子、CYC1启动子、HIS3启动子、ADH1启动子、PGK启动子、GAPDH启动子、ADC1启动子、TRP1启动子、URA3启动子、LEU2启动子、ENO启动子、TP1启动子和AOX1(例如,用于毕赤酵母属中)。

[0502] 为了在真核细胞中表达,合适的启动子包括但不限于轻链和/或重链免疫球蛋白基因启动子和增强子元件;巨细胞病毒立即早期启动子;单纯疱疹病毒胸苷激酶启动子;早期和晚期SV40启动子;存在于来自反转录病毒的长末端重复序列中的启动子;小鼠金属硫蛋白-I启动子;和各种本领域已知的组织特异性启动子。

[0503] 适当载体和启动子的选择充分在本领域普通技术人员的技术水平内。

[0504] 编码主题抗体的核酸分子可存在于表达载体和/或克隆载体中。本公开提供一种重组载体,其包含编码克隆载体中的主题抗体的核酸分子。本公开也提供一种重组分子,其包含编码可操作性地连接至表达载体中的适当调控序列以确保所编码抗体的表达的主题抗体的核酸分子。当主题抗体包含两种单独的多肽时,编码所述两种多肽的核酸分子可在相同或单独的载体中克隆以形成一种或多种重组分子。重组分子可包括可选择标记、复制起点和提供重组分子的复制和/或维持的其它特征。

[0505] 大量的合适的载体和启动子是本领域技术人员所知的;许多可商购获得用于产生主题重组分子。例如提供以下载体。细菌:pB、phagescript、PsiX174、pBluescript SK、pBs KS、pNH8a、pNH16a、pNH18a、pNH46a(Stratagene,La Jolla,Calif.,USA);pTrc99A、pKK223-3、pKK233-3、pDR540和pRIT5(Pharmacia,Uppsala,Sweden)。真核:pWLneo、pSV2cat、pOG44、PXR1、pSG(Stratagene)pSVK3、pBPV、pMSG和pSVL(Pharmacia)。

[0506] 表达载体通常具有位于启动子序列附近以提供编码异源蛋白的核酸序列的插入的方便的限制位点。可存在在表达宿主中有效的可选择标记。合适的表达载体包括但不限于病毒载体。病毒载体的实例包括但不限于基于以下的病毒载体:牛痘病毒;脊髓灰质炎病毒;腺病毒(参见例如Li等人,Invest Ophthalmol Vis Sci 35:25432549,1994;Borras等人,Gene Ther 6:515524,1999;Li和Davidson,PNAS 92:77007704,1995;Sakamoto等人,H Gene Ther 5:10881097,1999;WO 94/12649;WO 93/03769;WO 93/19191;WO 94/28938;WO 95/11984和WO 95/00655);腺相关病毒(参见例如Ali等人,Hum Gene Ther 9:8186,1998;Flannery等人,PNAS 94:69166921,1997;Bennett等人,Invest Ophthalmol Vis Sci 38:28572863,1997;Jomary等人,Gene Ther4:683690,1997;Rolling等人,Hum Gene Ther 10:641648,1999;Ali等人,Hum Mol Genet 5:591594,1996;Srivastava的WO 93/09239;Samulski等人,J.Vir. (1989) 63:3822-3828;Mendelson等人,Viol. (1988) 166:154-165;和Flotte等人,PNAS (1993) 90:10613-10617);SV40;单纯疱疹病毒;反转录病毒载体(例如,鼠科动物白血病病毒、脾坏死病毒,和源自反转录病毒诸如劳氏肉瘤(Rous Sarcoma)病毒、哈维肉瘤(Harvey Sarcoma)病毒、禽白血病病毒、人免疫缺陷病毒(参见例如Miyoshi等人,

PNAS 94:1031923,1997;Takahashi等人,J Virol73:78127816,1999)、骨髓增生性肉瘤病毒和乳腺肿瘤病毒的载体);等等。

[0507] 如上文所述,主题核酸分子包含编码本公开的抗C1s抗体的核苷酸序列。在一些实施方案中,主题核酸分子包含编码主题抗体的重链和轻链CDR的核苷酸序列,所述主题抗体选自自由IPN-M1、抗体IPN-M2、抗体IPN-M3、抗体IPN-M8、抗体IPN-M9、抗体IPN-M10、抗体IPN-M11、抗体IPN-M13、抗体IPN-M14、抗体IPN-M15、抗体IPN-M18、抗体IPN-M23、抗体IPN-M24、抗体IPN-M27、抗体IPN-M28、抗体IPN-M29和抗体IPN-M33组成的组。在一些实施方案中,主题核酸分子包含编码主题抗体的重链和轻链CDR的核苷酸序列,其中所述CDR编码序列中散置有FR编码核苷酸序列。在一些实施方案中,所述FR编码核苷酸序列是人FR编码核苷酸序列。

[0508] 宿主细胞

[0509] 本公开提供分离的经遗传修饰的宿主细胞(例如体外细胞),其用主题核酸分子遗传修饰。在一些实施方案中,分离的经遗传修饰的主题宿主细胞可产生主题抗体。这种细胞被称为重组细胞。重组细胞包含编码主题抗体的重组分子。

[0510] 合适的宿主细胞包括真核宿主细胞,诸如哺乳动物细胞、昆虫宿主细胞、酵母细胞;和原核细胞,诸如细菌细胞。可例如通过磷酸钙沉淀、DEAE葡聚糖介导的转染、脂质体介导的转染、电穿孔或其它已知方法来实现主题核酸向宿主细胞中的引入。

[0511] 合适的哺乳动物细胞包括原代细胞和永生化细胞系。合适的哺乳动物细胞系包括人细胞系、非人灵长类动物细胞系、啮齿类动物(例如小鼠、大鼠)细胞系等。合适的哺乳动物细胞系包括但不限于HeLa细胞(例如,美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection,ATCC)No.CCL-2)、CHO细胞(例如,ATCC No.CRL9618、CCL61、CRL9096)、293细胞(例如,ATCC No.CRL-1573)、Vero细胞、NIH 3T3细胞(例如,ATCC No.CRL-1658)、Huh-7细胞、BHK细胞(例如,ATCC No.CCL10)、PC12细胞(ATCC No.CRL1721)、COS细胞、COS-7细胞(ATCC No.CRL1651)、RAT1细胞、小鼠L细胞(ATCC No.CCLI.3)、人胚胎肾(HEK)细胞(ATCC No.CRL1573)、HLHepG2细胞等。在一些情况下,所述细胞是HEK细胞。在一些情况下,所述细胞是CHO细胞,例如CHO-K1细胞(ATCC No.CCL-61)、CHO-M细胞、CHO-DG44细胞(ATCC No.PTA-3356)等。在一些实施方案中,所述宿主细胞是COS细胞。在一些实施方案中,所述宿主细胞是293细胞。在一些实施方案中,所述宿主细胞是CHO细胞。

[0512] 合适的酵母细胞包括但不限于巴斯德毕赤酵母(*Pichia pastoris*)、芬兰毕赤酵母(*Pichia finlandica*)、喜海藻糖毕赤酵母(*Pichia trehalophila*)、柯氏毕赤酵母(*Pichia koclamae*)、膜醭毕赤酵母(*Pichia membranaefaciens*)、欧普提毕赤酵母(*Pichia opuntiae*)、耐热毕赤酵母(*Pichia thermotolerans*)、柳毕赤酵母(*Pichia salictaria*)、顾氏毕赤酵母(*Pichia guercuum*)、皮杰普毕赤酵母(*Pichia pijperi*)、树干毕赤酵母(*Pichia stiptis*)、甲醇毕赤酵母(*Pichia methanolica*)、毕赤酵母属某种(*Pichia sp.*)、酿酒酵母、酵母属某种、多形汉逊酵母(*Hansenula polymorpha*)、克鲁维酵母属某种(*Kluyveromyces sp.*)、乳酸克鲁维酵母(*Kluyveromyces lactis*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)、构巢曲霉(*Aspergillus nidulans*)、黑曲霉(*Aspergillus niger*)、米曲霉(*Aspergillus oryzae*)、里氏木霉(*Trichoderma reesei*)、金小孢子菌(*Chrysosporium lucknowense*)、链孢霉属某种(*Fusarium sp.*)、禾镰孢(*Fusarium gramineum*)、片镰孢

(*Fusarium venenatum*)、粗糙链孢霉 (*Neurospora crassa*)、莱茵衣藻 (*Chlamydomonas reinhardtii*) 等。在一些实施方案中,所述宿主细胞是酵母属。在一些实施方案中,所述宿主细胞是毕赤酵母属。

[0513] 合适的原核细胞包括但不限于大肠杆菌、芽孢杆菌属(例如枯草芽孢杆菌)、乳杆菌属某种等的多种实验室菌株中的任一种。参见例如Carrier等人,(1992) J. Immunol. 148: 1176-1181;美国专利No.6,447,784;和Sizemore等人,(1995) Science 270:299-302。通常,所述实验室菌株是非致病性的菌株。在一些实施方案中,所述宿主细胞是大肠杆菌。在一些实施方案中,所述宿主细胞是枯草芽孢杆菌。

[0514] 药物组合物

[0515] 本公开提供组合物,包括包含主题抗体的药物组合物。一般来说,药物组合物(在本文也称为制剂)包含有效量的主题抗体。“有效量”意指足以产生所需结果的剂量,所需结果例如与补体介导的疾病或病症相关的不良症状的减少,补体介导的疾病或病症的症状的改善,减缓补体介导的疾病或病症的进展等。所需结果通常至少是补体介导的疾病或病症的症状相比于对照的减少。在一些实施方案中,主题抗体经过配制和/或修饰以使得所述抗体能够穿越血脑屏障。在一些实施方案中,以避免血脑屏障的方式递送主题抗体。在一些实施方案中,本公开的抗C1s抗体是与促进穿越血脑屏障的药剂一起配制。在一些实施方案中,所述主题抗体直接地或通过连接子与促进穿越血脑屏障的化合物融合。

[0516] 制剂

[0517] 在主题方法中,可使用能够产生所需治疗作用或诊断作用的任何方便的方式将主题抗体施用至宿主。因此,可将药剂掺入多种制剂中以供治疗施用。更具体地,主题抗体可通过与适当的药学上可接受的载体、药学上可接受的稀释剂或其它药学上可接受的赋形剂组合而配制成药物组合物,并且可配制成呈固体、半固体、液体或气体形式的制剂,诸如片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、软膏、溶液、栓剂、注射剂、吸入剂和气雾剂。在一些实施方案中,药物组合物包含主题抗体和药学上可接受的赋形剂。

[0518] 在药物剂型中,主题抗体可以其药学上可接受的盐形式施用,或者它们还可以单独地或以适当缔合,以及与其它药学活性化合物组合使用。以下方法和赋形剂仅仅是示例性的,而决不是限制性的。

[0519] 对于口服制剂,主题抗体可以单独地或与适当的添加剂组合使用以制备片剂、散剂、颗粒剂或胶囊剂,例如与以下组合:常规的添加剂,诸如乳糖、甘露糖醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉;粘合剂,诸如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;崩解剂,诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠;润滑剂,诸如滑石或硬脂酸镁;以及如果需要的话,稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂和调味剂。

[0520] 主题抗体可通过以下配制成注射制剂:将所述抗体溶解、悬浮或乳化在水性或非水性溶剂诸如植物油或其它类似的油、丙二醇、合成脂肪族酸甘油酯、可注射有机酯(例如油酸乙酯)、高级脂肪族酸酯或丙二醇酯中;并且如果需要的话与常规的添加剂诸如增溶剂、等渗剂、悬浮剂、乳化剂、稳定剂和防腐剂一起。肠胃外媒介物包括氯化钠溶液、林格氏右旋糖(Ringer's dextrose)、右旋糖和氯化钠、乳酸化林格氏溶液或不挥发性油。静脉内媒介物包括流体和营养补充剂、电解质补充剂(诸如基于林格氏右旋糖的那些)等。此外,本公开的药物组合物可另外包含其它的药剂,诸如多巴胺或精神药理学药物,这取决于所述

药物组合物的预期用途。

[0521] 包含主题抗体的药物组合物是通过将具有所需纯度的主题抗体与任选的生理学上可接受的载体、其它赋形剂、稳定剂、表面活性剂、缓冲剂和/或张力剂混合来制备。可接受的载体、其它赋形剂和/或稳定剂在所用的剂量和浓度下对接受者无毒,并且包括:缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸、谷胱甘肽、半胱氨酸、甲硫氨酸和柠檬酸;防腐剂(诸如乙醇、苄醇、苯酚、间甲酚、对氯甲甲酚、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯、苯扎氯铵或其组合);氨基酸,诸如精氨酸、甘氨酸、鸟氨酸、赖氨酸、组氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、甲硫氨酸、丝氨酸、脯氨酸及其组合;单糖、二糖和其它碳水化合物;低分子量(小于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如明胶或血清白蛋白;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如海藻糖、蔗糖、乳糖、葡萄糖、甘露糖、麦芽糖、半乳糖、果糖、山梨糖、棉子糖、葡糖胺、N-甲基葡糖胺、半乳糖胺和神经氨酸;和/或非离子型表面活性剂,诸如Tween、Brij Pluronic、Triton-X或聚乙二醇(PEG)。

[0522] 所述药物组合物可以是液体形式、冻干形式或从冻干形式复溶的液体形式,其中冻干制剂在施用之前用无菌溶液复溶。用于复溶冻干组合物的标准程序是回添一定体积的纯水(通常相当于在冻干期间除去的体积);然而,包含抗菌剂的溶液可用于制备供肠胃外施用的药物组合物;也参见Chen(1992) Drug Dev Ind Pharm 18,1311-54。

[0523] 主题药物组合物中的示例性抗体浓度的范围可以是约1mg/mL至约200mg/mL,或约50mg/mL至约200mg/mL,或约150mg/mL至约200mg/mL。

[0524] 抗体的水性制剂可在pH缓冲溶液中制备,例如,在约4.0至约7.0或约5.0至约6.0范围内或者可选地约5.5的pH下。适于这个范围内的pH的缓冲液的实例包括磷酸盐、组氨酸、柠檬酸盐、琥珀酸盐、乙酸盐缓冲液和其它有机酸缓冲液。缓冲液浓度可以是约1mM至约100mM,或约5mM至约50mM,这取决于例如缓冲液和制剂的所需张力。

[0525] 张力剂可以包括在抗体制剂中以调节制剂的张力。示例性张力剂包括氯化钠、氯化钾、甘油和来自氨基酸、糖以及其组合的组的任何组分。在一些实施方案中,水性制剂是等渗的,尽管高渗或低渗溶液可以是适合的。术语“等渗”表示与其进行比较的一些其它溶液具有相同张力的溶液,诸如生理盐溶液或血清。张力剂可以约5mM至约350mM的量、例如100mM至350mM的量使用。

[0526] 表面活性剂也可以被添加到抗体制剂中以减少所配制抗体的聚集和/或最小化颗粒在制剂中的形成和/或减少吸附。示例性表面活性剂包括聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(Tween)、聚氧乙烯烷基醚(Brij)、烷基苯基聚氧乙烯醚(Triton-X)、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(Poloxamer、Pluronic)和十二烷基硫酸钠(SDS)。合适的聚氧乙烯脱水山梨糖醇-脂肪酸酯的实例是聚山梨醇酯20(以商标Tween 20TM销售)和聚山梨醇酯80(以商标Tween 80TM销售)。合适的聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物的实例是以名称 **Pluronic®** F68或Poloxamer 188TM销售的那些。合适的聚氧乙烯烷基醚的实例是以商标BrijTM销售的那些。表面活性剂的示例性浓度可以在约0.001%至约1%w/v范围内。

[0527] 也可以添加冻干保护基以保护不稳定的活性成分(例如蛋白质)抵抗冻干过程期间的失稳条件。例如,已知的冻干保护剂包括糖(包括葡萄糖和蔗糖);多元醇(包括甘露糖醇、山梨糖醇和甘油);和氨基酸(包括丙氨酸、甘氨酸和谷氨酸)。可以包括约10mM至500mM的量的冻干保护剂。

[0528] 在一些实施方案中,主题制剂包括主题抗体,和一种或多种上文鉴定的试剂(例如,表面活性剂、缓冲剂、稳定剂、张力剂)并且基本上不含一种或多种防腐剂,诸如乙醇、苄醇、苯酚、间甲酚、对氯甲甲酚、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯、苯扎氯铵及其组合。在其它实施方案中,防腐剂例如以约0.001至约2% (w/v) 范围内的浓度包括在制剂中。

[0529] 例如,主题制剂可为适于肠胃外施用的液体或冻干制剂,并且可以包含:约1mg/mL至约200mg/mL的主题抗体;约0.001%至约1%的至少一种表面活性剂;约1mM至约100mM的缓冲剂;任选地约10mM至约500mM的稳定剂;和约5mM至约305mM的张力剂;并且具有约4.0至约7.0的pH。

[0530] 作为另一个实例,主题肠胃外制剂是液体或冻干制剂,其包含:约1mg/mL至约200mg/mL的主题抗体;0.04% Tween 20w/v;20mM L-组氨酸;和250mM蔗糖;并且具有5.5的pH。

[0531] 作为另一个实例,主题肠胃外制剂包含冻干制剂,其包含:1) 15mg/mL的主题抗体;0.04% Tween 20w/v;20mM L-组氨酸;和250mM蔗糖;并且具有5.5的pH;或2) 75mg/mL的主题抗体;0.04% Tween 20w/v;20mM L-组氨酸;和250mM蔗糖;并且具有5.5的pH;或3) 75mg/mL的主题抗体;0.02% Tween 20w/v;20mM L-组氨酸;和250mM蔗糖;并且具有5.5的pH;或4) 75mg/mL的主题抗体;0.04% Tween 20w/v;20mM L-组氨酸;和250mM海藻糖;并且具有5.5的pH;或5) 75mg/mL的主题抗体;0.02% Tween 20w/v;20mM L-组氨酸;和250mM海藻糖;并且具有5.5的pH。

[0532] 作为另一个实例,主题肠胃外制剂是液体制剂,其包含:1) 7.5mg/mL的主题抗体;0.02% Tween 20w/v;120mM L-组氨酸;和250mM蔗糖;并且具有5.5的pH;或2) 37.5mg/mL的主题抗体;0.02% Tween 20w/v;10mM L-组氨酸;和125mM蔗糖;并且具有5.5的pH;或3) 37.5mg/mL的主题抗体;0.01% Tween 20w/v;10mM L-组氨酸;和125mM蔗糖;并且具有5.5的pH;或4) 37.5mg/mL的主题抗体;0.02% Tween 20w/v;10mM L-组氨酸;125mM海藻糖;并且具有5.5的pH;或5) 37.5mg/mL的主题抗体;0.01% Tween 20w/v;10mM L-组氨酸;和125mM海藻糖;并且具有5.5的pH;或6) 5mg/mL的主题抗体;0.02% Tween 20w/v;20mM L-组氨酸;和250mM海藻糖;并且具有5.5的pH;或7) 75mg/mL的主题抗体;0.02% Tween 20w/v;20mM L-组氨酸;和250mM甘露糖醇;并且具有5.5的pH;或8) 75mg/mL的主题抗体;0.02% Tween 20w/v;20mM L-组氨酸;和140mM氯化钠;并且具有5.5的pH;或9) 150mg/mL的主题抗体;0.02% Tween 20w/v;20mM L-组氨酸;和250mM海藻糖;并且具有5.5的pH;或10) 150mg/mL的主题抗体;0.02% Tween 20w/v;20mM L-组氨酸;和250mM甘露糖醇;并且具有5.5的pH;或11) 150mg/mL的主题抗体;0.02% Tween 20w/v;20mM L-组氨酸;和140mM氯化钠;并且具有5.5的pH;或12) 10mg/mL的主题抗体;0.01% Tween 20w/v;20mM L-组氨酸;和40mM氯化钠;并且具有5.5的pH。

[0533] 主题抗体可以气雾剂制剂形式利用以经由吸入施用。主题抗体可以配制于加压的可接受的推进剂诸如二氯二氟甲烷、丙烷、氮气等中。气雾剂制剂诸如鼻喷雾制剂包括活性剂与防腐剂和等渗剂的经纯化的水性或其它溶液。此类制剂被调节至可与鼻粘膜相容的pH和等渗状态。

[0534] 此外,主题抗体可通过与多种基质诸如乳化基质或水溶性基质混合而制成栓剂。主题抗体可经由栓剂经直肠施用。栓剂可包括媒介物诸如可可脂、碳蜡和聚乙二醇,其在体

温下熔化,但在室温下仍是凝固的。

[0535] 可提供用于经口或经直肠施用的单位剂型,诸如糖浆剂、酏剂和混悬液,其中每个剂量单位,例如茶匙、汤匙、片剂或栓剂,含有预定量的组合物。类似地,用于注射或静脉内施用的单位剂型可包含于在无菌水、生理盐水或另一种药学上可接受的载体中的溶液形式的组合物中的主题抗体。

[0536] 如本文所用的术语“单位剂型”是指适合作为用于人和动物受试者的单位剂量的物理上离散的单元,以足以结合药学上可接受的稀释剂、载体或媒介物产生所需作用的量计算,每个单元含有预定量的本公开的抗C1s抗体。主题抗体的规格可以取决于所用的特定抗体和待实现的作用,以及与宿主中的每种抗体相关的药效学。

[0537] 其它施用模式也将用于本公开的方法。例如,主题抗体可以配制成栓剂,以及在某些情况下配制成气雾剂和鼻内组合物。对于栓剂,媒介物组合物将包括传统的粘合剂和载体,诸如聚亚烷基二醇或甘油三酯。此类栓剂可由含有约0.5%至约10% (w/w)、例如约1%至约2%范围内的活性组分的混合物形成。

[0538] 鼻内制剂通常将包括既不会对鼻粘膜造成刺激,也不会显著干扰纤毛功能的媒介物。可以使用稀释剂,诸如水、盐水溶液或其它已知的物质。鼻用制剂还可以含有防腐剂,诸如但不限于氯丁醇和苯扎氯铵。可存在表面活性剂以增强主题抗体被鼻粘膜吸收。

[0539] 主题抗体可以可注射制剂形式施用。通常,可注射组合物被制备成液体溶液或悬浮液;也可以制备在注射之前适于溶解或悬浮在液体媒介物中的固体形式。制剂也可以被乳化或者将抗体包封在脂质体媒介物中。

[0540] 合适的赋形剂媒介物例如是水、盐水、右旋糖、甘油、乙醇等,及其组合。另外,如果需要的话,媒介物可含有少量的辅助物质,诸如润湿剂或乳化剂或pH缓冲剂。制备此类剂型的实际方法是已知的,或者将为本领域技术人员所显而易见。参见,例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 第17版, 1985。待施用的组合物或制剂在任何情况下将含有足以在所治疗的受试者中实现所需状态的量的主题抗体。

[0541] 药学上可接受的赋形剂,诸如媒介物、佐剂、载体或稀释剂,容易为公众所获得。此外,药学上可接受的辅助物质,诸如pH调节剂和缓冲剂、张力调节剂、稳定剂、润湿剂等,容易为公众所获得。

[0542] 在一些实施方案中,主题抗体被配制于控制释放制剂中。持续释放制剂可使用本领域中众所周知的方法来制备。持续释放制剂的合适的实例包括含有抗体的固体疏水性聚合物的半透性基质,其中所述基质呈成形制品例如薄膜或微胶囊的形式。持续释放基质的实例包括聚酯、L-谷氨酸和乙基-L-谷氨酸酯的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、水凝胶、聚交酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物和聚D-(-)-3-羟基丁酸。可通过使用适当的添加剂,通过控制水分含量和通过开发特定聚合物基质组合物来防止生物活性的可能损失和持续释放制剂中包含的抗体的免疫原性的可能变化。

[0543] 在本公开范围内的控制释放可以被认为是指多种延长释放剂型中的任一种。为了本公开的目的,以下术语可被视为基本上等效于控制释放:连续释放、控制释放、延迟释放、贮库、延长释放、逐步释放、立即释放、长期释放、程序释放、延长释放、适度释放、持久释放、储存库、延迟、缓慢释放、间隔释放、持续释放、定时包衣、定时释放、延迟作用、延长作用、分

层定时作用、长期作用、延长作用、重复作用、缓慢作用、持续作用和持续作用的药物。这些术语的进一步讨论可见于Lesczek Krowczynski, Extended-Release Dosage Forms, 1987 (CRC Press, Inc.) 中。

[0544] 各种控制释放技术涵盖非常广泛的药物剂型。控制释放技术包括但不限于物理系统和化学系统。

[0545] 物理系统包括但不限于具有速率控制膜的储器系统, 诸如微囊封、巨囊封和膜系统; 不具有速率控制膜的储器系统, 诸如中空纤维、超微孔三乙酸纤维素和多孔聚合物基底和泡沫塑料; 整体系统, 包括物理溶解于无孔、聚合物或弹性体基质 (例如, 不可侵蚀的、可侵蚀的、环境剂侵入和可降解的) 中的那些系统, 和物理分散在无孔、聚合物或弹性体基质 (例如, 不可侵蚀的、可侵蚀的、环境剂侵入和可降解的) 中的材料; 层叠结构, 包括与外部控制层在化学上相似或不相似的储层; 和其它物理方法, 诸如渗透泵, 或吸附到离子交换树脂上。

[0546] 化学系统包括但不限于聚合物基质的化学侵蚀 (例如, 非均相或均相侵蚀), 或聚合物基质的生物侵蚀 (例如, 非均相或均相)。关于控制释放系统的类别的其它讨论可见于 Agis F. Kydonieus, Controlled Release Technologies: Methods, Theory and Applications, 1980 (CRC Press, Inc.) 中。

[0547] 存在多种被开发用于经口施用的控制释放药物制剂。这些包括但不限于渗透压控制胃肠递送系统; 流体动压力控制胃肠递送系统; 膜渗透控制胃肠递送系统, 其包括微孔膜渗透控制胃肠递送装置; 胃液抗性肠靶向控制释放胃肠递送装置; 凝胶扩散控制胃肠递送系统; 和离子交换控制胃肠递送系统, 其包括阳离子型和阴离子型药物。关于控制释放药物递送系统的其它信息可见于 Yie W. Chien, Novel Drug Delivery Systems, 1992 (Marcel Dekker, Inc.) 中。

[0548] 剂量

[0549] 主治医师或其它合格的医务人员可根据各种临床因素来确定合适的剂量。如医学领域中众所周知, 任一患者的剂量取决于许多因素, 包括患者的体型、体表面积、年龄、待施用的具体化合物、患者的性别、时间和施加途径、一般健康和同时施用的其它药物。主题抗体可以每剂1mg/kg体重至20mg/kg体重、例如0.1mg/kg体重至10mg/kg体重、例如0.5mg/kg体重至5mg/kg体重的量施用; 然而, 尤其考虑到前述因素, 设想低于或高于这个示例性范围的剂量。如果方案是连续输注, 则其也可以在每分钟每千克体重1 μ g至10mg的范围内。

[0550] 在一些实施方案中, 主题抗C1s抗体的剂量在0.001 μ g至1000 μ g的范围内; 然而, 尤其考虑到前述因素, 设想低于或高于这个示例性范围的剂量。在一些实施方案中, 剂量可以在例如约0.0001至100mg/kg、或约0.01至5mg/kg (例如, 0.02mg/kg、0.25mg/kg、0.5mg/kg、0.75mg/kg、1mg/kg、2mg/kg等) 体重的范围内。例如, 剂量可以是1mg/kg体重或10mg/kg体重, 或在1-10mg/kg的范围内, 或至少1mg/kg。在上述范围中的中间剂量也预期在本发明的范围内。

[0551] 可以每天、隔天、每周或根据经验分析确定的任何其它时间表向个体施用此类剂量。示例性治疗包括经例如至少六个月的延长时期以多个剂量施用。其它示例性治疗方案包括每两周一次或每月一次或每3至6个月一次施用。示例性剂量时间表包括连续每天1-10mg/kg或15mg/kg、隔天30mg/kg或每周一次60mg/kg。在一些方法中, 同时施用具有不同结

合特异性的两种或更多种单克隆抗体,在这种情况下,所施用的每种抗体的剂量落在所示范围内。可通过定期评估来监测进展。

[0552] 本领域技术人员将容易理解,剂量水平和施用时间表可随着特定抗体、症状的严重程度和受试者对副作用的易感性而改变。对于给定化合物的优选剂量和施用时间表容易由本领域技术人员通过多种手段确定。

[0553] 施用途径

[0554] 使用任何适于药物递送的可用方法和途径将主题抗体施用至个体,包括体内和离体方法,以及全身和局部施用途径。

[0555] 常规的和药学上可接受的施用途径包括鼻内、肌肉内、气管内、鞘内、颅内、皮下、皮内、局部、静脉内、腹膜内、动脉内(例如,经由颈动脉)、脊髓或脑递送、经直肠、经鼻、经口,以及其它肠内和肠胃外施用途径。施用途径可以组合,如果需要的话,或根据抗体和/或所需作用来调节。主题抗体组合物可以单个剂量或多个剂量施用。在一些实施方案中,主题抗体组合物是经口施用的。在一些实施方案中,主题抗体组合物是经吸入途径施用的。在一些实施方案中,主题抗体组合物是经鼻内施用的。在一些实施方案中,主题抗体组合物是局部施用的。在一些实施方案中,主题抗体组合物是经颅内施用的。在一些实施方案中,主题抗体组合物是经静脉内施用的。在一些实施方案中,主题抗体组合物是经鞘内施用的。在一些实施方案中,主题抗体组合物是经皮下施用的。

[0556] 本公开的抗体可使用任何递送常规药物的可用的常规方法和途径(包括全身或局部途径)施用至宿主。一般来说,本发明所涵盖的施用途径包括但未必限于肠内、肠胃外或吸入途径。

[0557] 除吸入施用之外的肠胃外施用途径包括但未必限于局部、透皮、皮下、肌肉内、眶内、囊内、脊柱内、胸骨内、鞘内和静脉内途径,即,除了通过消化道之外的任何施用途径。可以进行肠胃外施用以实现主题抗体的全身或局部递送。当需要全身递送时,施用通常涉及药物制剂的侵入性施用或全身性吸收的局部或粘膜施用。

[0558] 主题抗体也可以通过肠内施用递送至受试者。肠内施用途径包括但未必限于经口和经直肠(例如,施用栓剂)递送。

[0559] 治疗意指至少改善与困扰宿主的病理病状相关的症状,其中改善在广泛意义上用于指至少降低与所治疗的病理病状诸如补体介导的疾病或病症相关的参数(例如症状)的量值。因此,治疗还包括如下情形:其中病理病状或至少与其相关的症状被完全抑制,例如预防发生或停止(例如终止),以使得宿主不再罹患所述病理病状,或至少所述病理病状的特征性症状。

[0560] 在一些实施方案中,主题抗体是通过例如注射和/或递送施用至脑动脉中的位点或直接施用至脑组织中。主题抗体也可以直接施用至靶位点,例如,通过生物枪法递送至靶位点。

[0561] 多种宿主(其中术语“宿主”在本文中与术语“受试者”、“个体”和“患者”互换使用)可根据主题方法治疗。一般来说,这些宿主是“哺乳动物”或“哺乳动物的”,其中这些术语被广泛用于描述哺乳动物纲内的生物体,包括食肉目(例如猫)、食草目(例如,牛、马和绵羊)、杂食目(例如,狗、山羊和猪)、啮齿目(例如,小鼠、豚鼠和大鼠)和灵长目(例如,人、黑猩猩和猴)。在一些实施方案中,宿主是具有补体系统的个体,诸如哺乳动物、鱼或无脊椎动物。

在一些实施方案中,宿主是含补体系统的哺乳动物、鱼或无脊椎伴侣动物、农业动物、工作动物、动物园动物或实验室动物。在一些实施方案中,宿主是人。

[0562] 实施方案包括包含容器的组合物,所述容器适于含有供施用至个体的包含主题C1s抗体的组合物。例如,主题抗体可置于适于含有药物组合物的容器中。所述容器可以是例如瓶子(例如,具有封闭装置,诸如帽)、泡罩包装(例如,其可以提供每个泡罩一个或多个剂量的封闭)、小瓶、柔性包装(例如,密封的Mylar或塑料袋)、安瓿(对于呈溶液形式的单剂量)、滴管、注射器、薄膜、管子等。在一些实施方案中,容器(诸如无菌容器)包含主题药物组合物。在一些实施方案中,容器是瓶子或注射器。在一些实施方案中,容器是瓶子。在一些实施方案中,容器是注射器。

[0563] 提供具有单位剂量的主题抗体的试剂盒,例如呈口服或可注射剂量。在这样的试剂盒中,除了含有单位剂量的容器之外,将是描述抗体治疗所关注的病理病状的用法和伴随益处的信息包装插页。优选的化合物和单位剂量是上文所述的那些。

[0564] 治疗补体介导的疾病或病症的方法

[0565] 本公开提供治疗补体介导的疾病或病症的方法。所述方法通常包括向有需要的个体施用有效量的本公开的抗C1s抗体。在一些情况下,施用主题抗C1s抗体可调节个体的细胞、组织或流体中的补体C1s活性,并且治疗所述补体介导的疾病或病症。

[0566] 在一些实施方案中,用于治疗具有补体介导的疾病或病症的个体的本公开方法包括向所述个体施用本公开的抗C1s抗体或药物组合物,所述药物组合物包含:a)本公开的抗C1s抗体;和适于施用至所述个体的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述个体是哺乳动物。在一些实施方案中,所述个体是人。施用可通过本领域技术人员已知的任何途径,包括本文所公开的那些。在一些实施方案中,施用是静脉内施用。在一些实施方案中,施用是鞘内施用。

[0567] 本公开提供调控补体C1s活性的方法。在一些实施方案中,所述方法抑制补体C1s活性。在一些实施方案中,本公开提供调节具有补体介导的疾病或病症的个体中的补体C1s活性的方法,所述方法包括向所述个体施用本公开的抗C1s抗体或本公开的药物组合物,其中所述药物组合物包含本公开的抗C1s抗体。在一些实施方案中,所述方法抑制补体C1s活性。在一些实施方案中,所述个体是哺乳动物。在一些实施方案中,所述个体是人。施用可通过本领域技术人员已知的任何途径,包括本文所公开的那些。在一些实施方案中,施用是静脉内施用。在一些实施方案中,施用是鞘内施用。

[0568] 补体介导的疾病或病症是特征为个体的细胞、组织或流体中的异常量的补体C1s或异常水平的补体C1s蛋白水解活性的病症。

[0569] 在一些情况下,补体介导的疾病或病症的特征在于在细胞、组织或流体中存在升高(高于正常)量的C1s或升高水平的补体C1s活性。例如,在一些情况下,补体介导的疾病或病症的特征在于在脑组织和/或脑脊髓液中存在升高量的C1s和/或升高的C1s活性。细胞、组织或流体中的“高于正常”量的C1s指示细胞、组织或流体中的C1s量高于正常的对照水平,例如,高于个体或相同年龄组的个体或群体的正常的对照水平。细胞、组织或流体中的“高于正常”水平的C1s活性指示在细胞、组织或流体中由C1s实现的蛋白水解裂解高于正常的对照水平,例如,高于个体或相同年龄组的个体群体的正常的对照水平。在一些情况下,具有补体介导的疾病或病症的个体展现出这种疾病或病症的一种或多种其它症状。

[0570] 在其它情况下,补体介导的疾病或病症的特征在于在细胞、组织或流体中存在低于正常量的C1s或较低水平的补体C1s活性。例如,在一些情况下,补体介导的疾病或病症的特征在于在脑组织和/或脑脊髓液中存在较低量的C1s和/或较低的C1s活性。细胞、组织或流体中的“低于正常”量的C1s指示细胞、组织或流体中的C1s量低于正常的对照水平,例如,低于个体或相同年龄组的个体群体的正常的对照水平。细胞、组织或流体中的“低于正常”水平的C1s活性指示在细胞、组织或流体中由C1s实现的蛋白水解裂解低于正常的对照水平,例如,低于个体或相同年龄组的个体群体的正常的对照水平。在一些情况下,具有补体介导的疾病或病症的个体展现出这种疾病或病症的一种或多种其它症状。

[0571] 补体介导的疾病或病症是其中补体C1s的量或活性例如造成个体中的疾病或病症的所述疾病或病症。在一些实施方案中,所述补体介导的疾病或病症选自自身免疫疾病、癌症、血液学疾病、感染性疾病、炎症性疾病、局部缺血-再灌注损伤、神经退化性疾病、神经退化性病症、眼部疾病、肾脏疾病、移植排斥、血管疾病和血管炎疾病组成的组。在一些实施方案中,所述补体介导的疾病或病症是自身免疫疾病。在一些实施方案中,所述补体介导的疾病或病症是癌症。在一些实施方案中,所述补体介导的疾病或病症是感染性疾病。在一些实施方案中,所述补体介导的疾病或病症是炎症性疾病。在一些实施方案中,所述补体介导的疾病或病症是血液学疾病。在一些实施方案中,所述补体介导的疾病或病症是局部缺血-再灌注损伤。在一些实施方案中,所述补体介导的疾病或病症是眼部疾病。在一些实施方案中,所述补体介导的疾病或病症是肾脏疾病。在一些实施方案中,所述补体介导的疾病或病症是移植排斥。在一些实施方案中,所述补体介导的疾病或病症是抗体介导的移植排斥。在一些实施方案中,所述补体介导的疾病或病症是血管疾病。在一些实施方案中,所述补体介导的疾病或病症是血管炎病症。在一些实施方案中,所述补体介导的疾病或病症是神经退化性疾病或病症。在一些实施方案中,所述补体介导的疾病是神经退化性疾病。在一些实施方案中,所述补体介导的病症是神经退化性病症。在一些实施方案中,所述补体介导的疾病或病症是 τ 蛋白病。

[0572] 补体介导的疾病或病症的实例包括但不限于年龄相关性黄斑变性、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、肌萎缩性侧索硬化、过敏反应、嗜银颗粒痴呆、关节炎(例如,类风湿性关节炎)、哮喘、动脉粥样硬化、非典型溶血性尿毒综合征、自身免疫疾病、Barraquer-Simons综合征、白塞氏病(Behçet's disease)、英国型淀粉样血管病、大疱性天疱疮、伯格氏病(Buerger's disease)、C1q肾病、癌症、灾难性抗磷脂综合征、脑淀粉样血管病、冷凝集素病、皮质基底节变性、克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、克罗恩病(Crohn's disease)、冷球蛋白血症血管炎、拳击员痴呆、路易体痴呆(dementia with Lewy Bodies, DLB)、伴有钙化的弥漫性神经原纤维缠结、盘状红斑狼疮、唐氏综合征(Down's syndrome)、局灶性节段性肾小球硬化、形式思维障碍、额颞叶痴呆(FTD)、伴有与染色体17有关的帕金森症的额颞叶痴呆、额颞叶变性、Gerstmann-Straussler-Scheinker病、格林-巴利综合征(Guillain-Barré syndrome)、哈勒沃登-施帕茨病(Hallervorden-Spatz disease)、溶血性尿毒综合征、遗传性血管性水肿、低磷酸酯酶症(hypophosphastasis)、特发性肺炎综合征、免疫复合物疾病、包涵体肌炎、感染性疾病(例如,由细菌(例如,脑膜炎奈瑟氏球菌(*Neisseria meningitidis*)或链球菌(*Streptococcus*))、病毒(例如,人免疫缺陷病毒(HIV))或其它感染原造成的疾病)、炎症性疾病、局部缺血/再灌注损伤、轻度认知损

伤、免疫血小板减少性紫癜 (ITP)、A型钼辅因子缺乏 (MoCD)、I型膜增生性肾小球肾炎 (MPGN)、II型膜增生性肾小球肾炎 (MPGN) (致密物沉积病)、膜性肾炎、多发梗塞性痴呆、狼疮 (例如, 全身性红斑狼疮 (SLE))、肾小球肾炎、川崎病 (Kawasaki disease)、多灶性运动神经病、多发性硬化、多系统萎缩、重症肌无力、心肌梗塞、强直性肌营养不良、视神经脊髓炎、C型尼曼-皮克病 (Niemann-Pick disease)、伴有神经纤维缠结的非Guamanian运动神经元疾病、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、伴有痴呆的帕金森氏病、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、寻常型天疱疮、皮克氏病 (Pick's disease)、脑炎后帕金森症、多肌炎、朊病毒蛋白脑淀粉样血管病、进行性皮质下胶质增生、进行性核上性麻痹、牛皮癣、败血症、志贺毒素大肠杆菌 (Shiga-toxin E coli, STEC)-HuS、脊髓性肌萎缩症、中风、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结型痴呆、移植排斥、血管炎 (例如, ANCA相关性血管炎)、韦格纳氏肉芽肿 (Wegner's granulomatosis)、镰状细胞病、冷球蛋白血症、混合性冷球蛋白血症、原发性混合性冷球蛋白血症、II型混合性冷球蛋白血症、III型混合性冷球蛋白血症、肾炎、狼疮性肾炎、大疱性类天疱疮、后天性大疱性表皮松解、延迟性溶血性输血反应和血小板输注无效 (platelet refractoriness)。

[0573] 阿尔茨海默氏病和某些形式的额颞叶痴呆 (皮克氏病、散发性额颞叶痴呆和伴有与染色体17有关的帕金森症的额颞叶痴呆) 是 τ 蛋白病的最常见形式。相应地, 本发明涉及如上文所述的任何方法, 其中所述 τ 蛋白病是阿尔茨海默氏病、皮克氏病、散发性额颞叶痴呆和伴有与染色体17有关的帕金森症的额颞叶痴呆。其它 τ 蛋白病包括但不限于进行性核上性麻痹 (PSP)、皮质基底节变性 (CBD) 和亚急性硬化性全脑炎。

[0574] 神经退化性 τ 蛋白病包括阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化/帕金森症-痴呆复合症、嗜银颗粒痴呆、英国型淀粉样血管病、脑淀粉样血管病、皮质基底节变性、克雅氏病、拳击员痴呆、伴有钙化的弥漫性神经原纤维缠结、唐氏综合征、额颞叶痴呆、伴有与染色体17有关的帕金森症的额颞叶痴呆、额颞叶变性、Gerstmann-Straussler-Scheinker病、哈勒沃登-施帕茨病、包涵体肌炎、多系统萎缩、强直性肌营养不良、C型尼曼-皮克病、伴有神经纤维缠结的非Guamanian运动神经元疾病、皮克氏病、脑炎后帕金森症、朊病毒蛋白脑淀粉样血管病、进行性皮质下胶质增生、进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结型痴呆、多发梗塞性痴呆、缺血性中风、慢性创伤性脑病 (CTE)、创伤性脑损伤 (TBI) 和中风。

[0575] 本公开也提供治疗突触核蛋白病例如帕金森氏病 (PD); 路易体痴呆 (DLB); 多系统萎缩 (MSA) 等的方法。例如, 伴有痴呆的PD (PDD) 可用主题方法治疗。

[0576] 在一些实施方案中, 补体介导的疾病或病症包括阿尔茨海默氏病。在一些实施方案中, 补体介导的疾病或病症包括帕金森氏病。在一些实施方案中, 补体介导的疾病或病症包括移植排斥。在一些实施方案中, 补体介导的疾病或病症是抗体介导的移植排斥。

[0577] 在一些实施方案中, 本公开的抗C1s抗体防止或延迟个体中补体介导的疾病或病症的至少一种症状的发作。在一些实施方案中, 本公开的抗C1s抗体减少或消除个体中补体介导的疾病或病症的至少一种症状。症状的实例包括但不限于与自身免疫疾病、癌症、血液学疾病、感染性疾病、炎症性疾病、局部缺血-再灌注损伤、神经退化性疾病、神经退化性病症、肾脏疾病、移植排斥、眼部疾病、血管疾病或血管炎病症相关的症状。症状可以是神经学症状, 例如, 认知功能受损、记忆损伤、运动功能丧失等。症状也可以是个体的细胞、组织或流体中的C1s蛋白活性。症状也可以是个体的细胞、组织或流体中的补体激活的程度。

[0578] 在一些实施方案中,向个体施用本公开的抗C1s抗体可调节个体的细胞、组织或流体中的C1s蛋白活性。在一些实施方案中,向个体施用主题抗C1s抗体可抑制个体的细胞、组织或流体中的C1s蛋白活性。例如,在一些实施方案中,当主题抗C1s抗体以一次或多次剂量以单一疗法或组合疗法形式施用至具有补体介导的疾病或病症的个体时,与用抗C1s抗体治疗前的个体中的C1s蛋白活性相比,将所述个体中的C1s蛋白活性降低至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或90%以上。

[0579] 在一些实施方案中,施用本公开的抗C1s抗体导致选自以下组成的组的结果:(a) 补体激活的降低;(b) 认知功能的提高;(c) 神经元损失的减少;(d) 神经元中的磷酸化Tau蛋白水平的降低;(e) 神经胶质细胞活化的降低;(f) 淋巴细胞浸润的减少;(g) 巨噬细胞浸润的减少;(h) 抗体沉积的减少;(i) 神经胶质细胞损失的减少;(j) 少突胶质细胞损失的减少;(k) 树突状细胞浸润的减少;(l) 嗜中性粒细胞浸润的减少;(m) 红血细胞裂解的减少;(n) 红血细胞吞噬作用的降低;(o) 血小板吞噬作用的降低;(p) 血小板裂解的减少;(q) 移植物存活率的提高;(r) 巨噬细胞介导的吞噬作用的降低;(s) 视力的改善;(t) 运动控制的改善;(u) 血栓形成的改善;(v) 凝血的改善;(w) 肾功能的改善;(x) 抗体介导的补体激活的减少;(y) 自身抗体介导的补体激活的减少;(z) 贫血的改善;(aa) 脱髓鞘的减少;(ab) 嗜酸粒细胞增多的降低;(ac) 自身抗体介导的水疱形成的减少;(ad) 自身抗体诱发的瘙痒的减少;(ae) 自身抗体诱发的红斑狼疮的减少;(af) 自身抗体介导的皮肤糜烂的减少;(ag) 由于输液反应所致的红血细胞破坏的减少;(ah) 由于异体抗体所致的红血细胞裂解的减少;(ai) 由于输液反应所致的溶血的减少;(aj) 异体抗体介导的血小板裂解的减少;和(ak) 由于输液反应所致的血小板裂解的减少。

[0580] 在一些实施方案中,当主题抗C1s抗体以一次或多次剂量以单一疗法或组合疗法形式施用至具有补体介导的疾病或病症的个体时,与用抗C1s抗体治疗前的个体中的结果的水平或程度相比,能够实现以下结果中的一种或多种的至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或90%以上的降低:(a) 补体激活;(b) 认知功能下降;(c) 神经元损失;(d) 神经元中的磷酸化Tau水平;(e) 神经胶质细胞活化;(f) 淋巴细胞浸润;(g) 巨噬细胞浸润;(h) 抗体沉积;(i) 神经胶质细胞损失;(j) 少突胶质细胞损失;(k) 树突状细胞浸润;(l) 嗜中性粒细胞浸润;(m) 红血细胞裂解;(n) 红血细胞吞噬作用;(o) 血小板吞噬作用;(p) 血小板裂解;(q) 移植物排斥;(r) 巨噬细胞介导的吞噬作用;(s) 视力损失;(t) 抗体介导的补体激活;(u) 自身抗体介导的补体激活;(v) 脱髓鞘;(w) 嗜酸粒细胞增多。

[0581] 在一些实施方案中,当主题抗C1s抗体以一次或多次剂量以单一疗法或组合疗法形式施用至具有补体介导的疾病或病症的个体时,与用抗C1s抗体治疗前的个体中的结果的水平或程度相比,能够实现以下结果中的一种或多种的至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或90%以上的改善:a) 认知功能;b) 移植物存活率;c) 视力;d) 运动控制;e) 血栓形成;f) 凝血;g) 肾功能;和h) 血细胞比容(红血细胞计数)。

[0582] 在一些实施方案中,向个体施用本公开的抗C1s抗体降低所述个体中的补体激活。例如,在一些实施方案中,当主题抗C1s抗体以一次或多次剂量以单一疗法或组合疗法形式

施用至具有补体介导的疾病或病症的个体时,与用抗C1s抗体治疗前的个体中的C1s蛋白活性水平相比,将所述个体中的补体激活降低至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或90%以上。

[0583] 在一些实施方案中,施用本公开的抗C1s抗体提高所述个体中的认知功能。例如,在一些实施方案中,当主题抗C1s抗体以一次或多次剂量以单一疗法或组合疗法形式施用至具有补体介导的疾病或病症的个体时,与用抗C1s抗体治疗前的个体中的认知功能相比,将所述个体中的认知功能提高至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或90%以上。

[0584] 在一些实施方案中,施用本公开的抗C1s抗体降低所述个体中的认知功能下降速率。例如,在一些实施方案中,当主题抗C1s抗体以一次或多次剂量以单一疗法或组合疗法形式施用至具有补体介导的疾病或病症的个体时,与用抗C1s抗体治疗前的个体中的认知功能相比,将所述个体中的认知功能下降速率降低至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或90%以上。

[0585] 在一些实施方案中,向个体施用本公开的抗C1s抗体降低所述个体中的神经元损失。例如,在一些实施方案中,当主题抗C1s抗体以一次或多次剂量以单一疗法或组合疗法形式施用至具有补体介导的疾病或病症的个体时,与用抗C1s抗体治疗前的个体中的神经元损失相比,将所述个体中的神经元损失降低至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或90%以上。

[0586] 在一些实施方案中,向个体施用本公开的抗C1s抗体降低所述个体中的磷酸化Tau水平。例如,在一些实施方案中,当主题抗C1s抗体以一次或多次剂量以单一疗法或组合疗法形式施用至具有补体介导的疾病或病症的个体时,与用抗C1s抗体治疗前的个体中的磷酸化Tau水平相比,将所述个体中的磷酸化Tau降低至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或90%以上。

[0587] 在一些实施方案中,向个体施用本公开的抗C1s抗体降低所述个体中的神经胶质细胞活化。例如,在一些实施方案中,当主题抗C1s抗体以一次或多次剂量以单一疗法或组合疗法形式施用至具有补体介导的疾病或病症的个体时,与用抗C1s抗体治疗前的个体中的神经胶质细胞活化相比,将所述个体中的神经胶质细胞活化降低至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或90%以上。在一些实施方案中,所述神经胶质细胞是星形细胞或小胶质细胞。

[0588] 在一些实施方案中,向个体施用本公开的抗C1s抗体减少所述个体中的淋巴细胞浸润。例如,在一些实施方案中,当主题抗C1s抗体以一次或多次剂量以单一疗法或组合疗法形式施用至具有补体介导的疾病或病症的个体时,与用抗C1s抗体治疗前的个体中的淋巴细胞浸润相比,将所述个体中的淋巴细胞浸润减少至少约10%、至少约15%、至少约

20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或90%以上。

[0589] 在一些实施方案中,向个体施用本公开的抗C1s抗体减少所述个体中的巨噬细胞浸润。例如,在一些实施方案中,当主题抗C1s抗体以一次或多次剂量以单一疗法或组合疗法形式施用至具有补体介导的疾病或病症的个体时,与用抗C1s抗体治疗前的个体中的巨噬细胞浸润相比,将所述个体中的巨噬细胞浸润减少至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或90%以上。

[0590] 在一些实施方案中,向个体施用本公开的抗C1s抗体减少所述个体中的抗体沉积。例如,在一些实施方案中,当主题抗C1s抗体以一次或多次剂量以单一疗法或组合疗法形式施用至具有补体介导的疾病或病症的个体时,与用抗C1s抗体治疗前的个体中的抗体沉积相比,将所述个体中的抗体沉积减少至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或90%以上。

[0591] 本公开提供本公开的抗C1s抗体或包含本公开的抗C1s抗体和药学上可接受的赋形剂的药物组合物在治疗具有补体介导的疾病或病症的个体中的用途。在一些实施方案中,本公开提供本公开的抗C1s抗体在治疗具有补体介导的疾病或病症的个体中的用途。在一些实施方案中,本公开提供包含本公开的抗C1s抗体和药学上可接受的赋形剂的药物组合物在治疗具有补体介导的疾病或病症的个体中的用途。

[0592] 本公开提供本公开的抗C1s抗体在制造供治疗具有补体介导的疾病或病症的个体的药物中的用途。

[0593] 本公开提供本公开的抗C1s抗体或包含本公开的抗C1s抗体和药学上可接受的赋形剂的药物组合物在抑制补体C1s活性中的用途。在一些实施方案中,本公开提供本公开的抗C1s抗体或包含本公开的抗C1s抗体和药学上可接受的赋形剂的药物组合物在抑制具有补体介导的疾病或病症的个体中的补体C1s活性中的用途。在一些实施方案中,本公开提供本公开的抗C1s抗体在抑制具有补体介导的疾病或病症的个体中的补体C1s活性中的用途。在一些实施方案中,本公开提供包含本公开的抗C1s抗体和药学上可接受的赋形剂的药物组合物在抑制具有补体介导的疾病或病症的个体中的补体C1s活性中的用途。

[0594] 本公开提供本公开的抗C1s抗体在制造供调控补体C1s活性的药物中的用途。在一些实施方案中,所述药物抑制补体C1s活性。在一些实施方案中,所述药物抑制具有补体介导的疾病或病症的个体中的补体C1s活性。

[0595] 本公开提供用于医学治疗中的本公开的抗C1s抗体或包含本公开的抗C1s抗体和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,本公开提供用于医学治疗中的本公开的抗C1s抗体。在一些实施方案中,本公开提供用于医学治疗中的包含本公开的抗C1s抗体和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0596] 本公开提供用于治疗具有补体介导的疾病或病症的个体的本公开的抗C1s抗体或包含本公开的抗C1s抗体和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,本公开提供用于治疗具有补体介导的疾病或病症的个体的本公开的抗C1s抗体。在一些实施方案中,本公开提供用于治疗具有补体介导的疾病或病症的个体的包含本公开的抗C1s抗体

和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0597] 本公开提供用于调节补体C1s蛋白活性的本公开的抗C1s抗体或包含本公开的抗C1s抗体和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,本公开提供用于调节补体C1s蛋白活性的本公开的抗C1s抗体。在一些实施方案中,本公开提供用于调节补体C1s蛋白活性的包含本公开的抗C1s抗体和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,所述抗C1s抗体抑制补体C1s蛋白活性。

[0598] 组合疗法

[0599] 本公开的抗C1s抗体可以单独地(例如,呈单一疗法形式);或以与一种或多种其它治疗剂的组合疗法施用至有需要的个体。

[0600] 为了治疗AD,合适的其它治疗剂包括但不限于乙酰胆碱酯酶抑制剂,包括但不限于Aricept(多奈哌齐(donepezil))、Exelon(利凡斯的明(rivastigmine))、美曲磷酯(metrifonate)和他克林(tacrine)(Cognex);抗Aβ抗体;非甾体抗炎剂,包括但不限于布洛芬(ibuprofen)和吲哚美辛(indomethacin);环氧合酶-2(Cox2)抑制剂,诸如塞来昔布(Celebrex);和单胺氧化酶抑制剂,诸如司来吉兰(Selegilene)(Eldepryl或Deprenyl)。上述药剂各自的剂量是本领域中已知的。

[0601] 治疗AD的另一种合适的其它治疗剂是抑制tau聚集的药剂,例如抑制tau聚集的萘醌衍生物,如美国专利No.7,605,179中所述。另一种合适的其它治疗剂是抑制tau的磷酸化的药剂,例如抑制tau蛋白激酶1的3-取代-4-嘧啶酮衍生物,如美国专利No.7,572,793中所述。

[0602] 如本文所用的“与……组合”是指如下使用:其中例如在施用第二化合物的整个过程期间施用第一化合物;其中在与第二化合物的施用重叠的时段内施用第一化合物,例如其中第一化合物的施用开始于第二化合物的施用之前并且第一化合物的施用结束于第二化合物的施用结束之前;其中第二化合物的施用开始于第一化合物的施用之前并且第二化合物的施用结束于第一化合物的施用结束之前;其中第一化合物的施用开始于第二化合物的施用开始之前并且第二化合物的施用结束于第一化合物的施用结束之前;其中第二化合物的施用开始于第一化合物的施用开始之前并且第一化合物的施用结束于第二化合物的施用结束之前。因此,“组合”也可以指包括施用两种或更多种化合物的方案。如本文所用的“与……组合”也是指可以相同或不同的制剂,通过相同或不同的途径以及以相同或不同的剂型类型施用的两种或更多种化合物的施用。

[0603] 待治疗的个体

[0604] 适于用主题抗C1s抗体治疗的个体包括已经诊断为具有补体介导的疾病或病症的个体;相比于一般群体处于更大的患上补体介导的疾病或病症的风险的个体(例如,具有患上补体介导的疾病或病症的遗传倾向的个体);具有伴有痴呆的帕金森氏病(PDD)的个体;具有阿尔茨海默氏病的个体;等等。在一些情况下,所述个体是成人。在一些情况下,所述成人是20岁或更大年龄、30岁或更大年龄、40岁或更大年龄、50岁或更大年龄、60岁或更大年龄、70岁或更大年龄、或80岁或更大年龄。例如,所述成人可以是20岁至30岁、30岁至40岁、40岁至50岁、50岁至60岁、60岁至70岁,或70以上。在一些情况下,所述个体是人儿童。在一些情况下,所述人儿童小于20岁、小于10岁或小于5岁。

[0605] 体外测试和动物模型

[0606] 本公开提供在体外或体内测试主题抗体的功效的方法。体外测试包括测定主题抗体与补体C1s蛋白的结合的方法、测定主题抗体抑制C1s蛋白水解活性的能力的方法、鉴定本公开的抗C1s抗体所结合的表位或表位特征的方法。测试主题抗体的功效的动物模型包括实验性自身免疫脑脊髓炎(参见例如Weerth等人, Am J Path. 163:1069-1080 (2003); Theien等人, J. Clin. Invest. 107:995-1006 (2001))、重症肌无力(参见例如Morgan等人, Clin. Exp. Immun. 146:294-302 (2006))、心肌缺血和再灌注(参见例如Busche等人, GMS Ger. Med. Sci. 8: Doc 20 (2010)), 和肺炎链球菌(参见例如Brown等人, Proc. Natl. Acad. Sci. 99:16969-16974)模型。在一些实施方案中,所述模型是鼠科动物模型。这类模型是本领域技术人员所知的。

[0607] 检测方法

[0608] 本公开提供检测从个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的体外方法;和在体内检测活个体中的C1s蛋白的方法。主题体外检测方法可以是定量的。C1s蛋白或者因此可以充当补体介导的疾病或病症的进展或对于补体介导的疾病或病症治疗的响应的生物标志物。

[0609] 被检测/定量的补体C1s蛋白可以是全长C1s蛋白或其包含本公开的抗C1s抗体所结合的表位的任何片段。

[0610] 合适的生物样品包括但不限于血液、血清、血浆、尿液、唾液、脑脊髓液、间质液、眼液、滑液、固体组织样品、组织培养样品、细胞样品和本领域技术人员已知的其它生物样品。

[0611] 检测从个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的本公开体外方法一般包括:a)使所述生物样品与本公开的抗C1s抗体接触;和b)检测所述抗体与所述样品中存在的C1s蛋白的结合。

[0612] 本公开的检测方法可用于确定个体是否具有补体介导的疾病或病症或者处于患上补体介导的疾病或病症的风险中。本公开的检测方法可用于确定补体介导的疾病或病症的阶段(严重程度)。本公开的检测方法可用于监测个体中的补体介导的疾病或病症的进展。本公开的检测方法可用于确定个体对于治疗补体介导的疾病或病症的治疗方案的响应。可使用主题检测方法来测试生物样品,其中所述生物样品获自疑似具有补体介导的疾病或病症的个体、已经被诊断为具有补体介导的疾病或病症的个体、具有患上补体介导的疾病或病症的遗传倾向的个体等。

[0613] 本公开提供诊断个体中的补体介导的疾病或病症的方法。所述方法一般包括:(a)测定从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的量;和(b)比较所述补体C1s蛋白的量与指示正常对照受试者中的补体C1s蛋白的量的参考值、标准值或正常对照值。所述生物样品中的C1s蛋白的量与所述正常对照值之间的显著差异指示所述个体具有补体介导的疾病或病症。在一些实施方案中,所述测定步骤包括使所述生物样品与本公开的抗C1s抗体接触并且定量所述抗体与所述样品中存在的补体C1s蛋白的结合。

[0614] 本公开提供监测个体中的补体介导的疾病或病症的进展的方法。所述方法一般包括比较在第一时间点从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的量与在第二时间点从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的量。在第二时间点从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的量相比于在第一时间点从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的量的差异可以提供关于以下的指示:i)所述补体介导的疾病或病症是否正在进展或者

所述疾病的进展是否已经减慢或停止;和/或ii)所述补体介导的疾病或病症进展的速度有多快;和/或iii)所述个体是否展现对于用治疗所述补体介导的疾病或病症的药物或其它治疗方案进行治疗的有益临床响应。在一些实施方案中,所述测定步骤包括使所述生物样品与本公开的抗C1s抗体接触并且定量所述抗体与所述样品中存在的补体C1s蛋白的结合。在一些实施方案中,所述比较步骤指示所述疾病或病症是否正在进展。

[0615] 本公开提供监测个体中对于补体介导的疾病或病症治疗的响应的方法。所述方法一般包括比较在第一时间点从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的量与在第二时间点从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的量。在第二时间点从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的量相比于在第一时间点从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的量的差异可以提供关于以下的指示:所述个体是否展现对于用治疗所述补体介导的疾病或病症的药物进行治疗的有益临床响应。在一些实施方案中,所述测定步骤包括使所述生物样品与本公开的抗C1s抗体接触并且定量所述抗体与所述样品中存在的补体C1s蛋白的结合。在一些实施方案中,所述比较步骤指示所述疾病的进展是否减慢或停止。在一些情况下,基于在第二时间点的C1s的测定量来调整治疗方案(例如,药物剂量、治疗时间选择(例如给药间隔)、治疗持续时间)。例如,如果在第二时间点的C1s量指示所述疾病的进展减慢,则可调整治疗方案来增加或降低药物剂量和/或给药间隔。

[0616] 本公开提供对补体介导的疾病或病症的分期的方法。例如,主题方法可以提供对阿尔茨海默氏病分期。例如,在来自活个体的生物样品中的补体C1s蛋白的量可以提供关于AD的Braak阶段的指示。Braak和Braak (1995) *Neurobiol. Aging* 16:271。例如,在来自活个体的生物样品中的补体C1s蛋白的量可以提供关于所述个体是否处于AD的横内鼻区阶段I-II;AD的大脑边缘阶段III-IV;或AD的新皮层阶段V-VI的指示。

[0617] 可通过本领域中已知的任何合适方法来评估生物样品中的补体C1s蛋白的量。合适的方法包括但不限于蛋白质(“Western”)印迹、免疫沉淀、酶联免疫吸附测定(ELISA)、放射免疫测定(RIA)、荧光激活细胞分选(FACS)、二维凝胶电泳、质谱(MS)、基质辅助激光解吸/电离-飞行时间-MS(MALDI-TOF)、表面增强的激光解吸电离-飞行时间(SELDI-TOF)、高效液相色谱(HPLC)、快速蛋白质液相色谱(FPLC)、多维液相色谱(LC)和接着串联质谱(MS/MS),和激光密度测定。

[0618] 本公开提供监测个体中的补体介导的疾病或病症的进展的方法,其中所述方法一般包括:a)测定在第一时间点从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的第一量;b)测定在第二时间点从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的第二量;和c)比较所述补体C1s蛋白的第二量与所述补体C1s蛋白的第一量。在一些实施方案中,所述测定步骤包括:i)使所述生物样品与主题抗C1s抗体接触;和ii)定量所述抗体与所述样品中存在的补体C1s蛋白的结合。在一些实施方案中,所述比较指示所述疾病是否已经进展。

[0619] 在一些情况下,所述第一时间点是在治疗方案开始之前的时间点,并且所述第二时间点是在治疗方案开始之后的时间点。因此,本公开提供检测对于用治疗补体介导的疾病或病症的药剂进行治疗的响应的方法,其中所述方法包括:a)测定在开始用治疗补体介导的疾病或病症的药剂治疗之前的第一时间点从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的第一量;b)测定在开始用治疗补体介导的疾病或病症的药剂治疗之后的第二时间点从所述个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白的第二量;和c)比较所述补体C1s蛋白的第二量

与所述补体C1s蛋白的第一量。

[0620] 监测补体介导的疾病或病症的进展的主题方法也可以用于监测Tau蛋白病或突触核蛋白病例如帕金森氏病(PD);路易体痴呆(DLB)等的进展的方法。例如,可以用主题方法来监测伴有痴呆的PD(PDD)的进展。

[0621] 主题方法可以包括使用包括主题抗C1s抗体的试剂盒或测定装置。本公开提供用于进行如本文所述的方法的试剂盒和测定装置。主题试剂盒包括本公开的抗C1s抗体。

[0622] 所述抗C1s抗体可以固定在不溶性支撑物(例如,试条、多孔板的孔、珠粒(例如磁性珠粒)等)上。合适的支撑物是本领域中众所周知的并且尤其包含可商购获得的柱材料、聚苯乙烯珠粒、乳胶珠粒、磁性珠粒、胶体金属粒子、玻璃和/或硅芯片和表面、硝化纤维素条、尼龙膜、片材、反应盘(例如多孔板)的孔、塑料管等。固体支撑物可包含多种物质中的任一种,所述物质包括例如玻璃、聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚丙烯、聚乙烯、聚碳酸酯、葡聚糖、尼龙、直链淀粉、天然和改性的纤维素、聚丙烯酰胺、琼脂糖和磁铁矿。适于将主题抗体固定在固体支撑物上的方法是众所周知的并且包括但不限于离子性、疏水性、共价相互作用等。固体支撑物可以是可溶的或不可溶的,例如,于水溶液中。在一些实施方案中,合适的固体支撑物一般不溶于水溶液中。

[0623] 本公开的抗C1s抗体可以包含可检测的标记。当所述抗体包含可检测标记时,主题试剂盒可以包括一种或多种用于产生可检测标记的试剂。经标记的抗体可包含如下标记,诸如化学发光剂、微粒标记、比色剂、能量转移剂、酶、荧光剂或放射性同位素。合适的可检测标记包括可由光谱、光化学、生物化学、免疫化学、电学、光学或化学手段检测的任何组合物。合适的可检测标记包括但不限于荧光标记(例如,异硫氰酸荧光素、德克萨斯红(texas red)、罗丹明、绿色荧光蛋白、红色荧光蛋白、黄色荧光蛋白等);放射性标记(例如, ^3H 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、 ^{14}C 或 ^{32}P);和酶(例如,辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、荧光素酶,和作用于底物上以产生可以通过荧光、比色或分光光度手段检测的产物的其它酶)。

[0624] 主题试剂盒可进一步包括一种或多种其它组分,其中合适的其它组分包括:1)阳性对照;2)缓冲液(例如,结合缓冲液;洗涤缓冲液;等);3)用于产生可检测信号的试剂;等等。试剂盒的其它任选的组分包括:蛋白酶抑制剂;可检测标记;等等。试剂盒的多种组分可存在于单独的容器中或者某些相容性组分可以按照需要预组合于单一容器中。

[0625] 除了上述组分之外,主题试剂盒可以包括使用试剂盒的组分来实施主题方法的说明书。用于实施主题方法的说明书一般记录在合适的记录介质上。例如,说明书可以印刷在基底例如纸或塑料等上。因此,说明书可以包装插页形式存在于试剂盒中,存在于试剂盒或其组分的容器的标记中(即,与包装或子包装相缔合)等。在其它实施方案中,说明书以在合适的计算机可读存储介质例如压缩光盘只读存储器(CD-ROM)、数字多功能盘(DVD)、软盘等上存在的电子存储数据文件形式存在。在其它实施方案中,实际说明书不存在于试剂盒中,但提供用于从远程来源、例如经由互联网获得说明书的方式。这个实施方案的实例是如下试剂盒,其包括网址,可从所述网址查看说明书和/或可从所述网址下载说明书。关于所述说明书,这种用于获得说明书的方式被记录在合适的基底上。

[0626] 测定装置可包括固定在固体基底上的主题抗C1s抗体。所述测定装置可呈多种形式中的任一种,例如试条、试纸等。

[0627] 体内成像

[0628] 如上文所讨论,本公开提供例如通过体内成像技术来检测活个体中的补体C1s蛋白的方法。例如,在一个实施方案中,可通过正电子发射断层扫描(PET)、单光子发射断层扫描(SPECT)、近红外(NIR)光学成像或磁共振成像(MRI)来实现C1s蛋白的体内成像。在一些实施方案中,使用IVIS[®]仪器诸如IVIS[®]光谱来进行体内成像。将主题抗C1s抗体施用于个体,并且检测补体C1s蛋白的存在和/或量。抗C1s抗体可包含适用于PET、SPECT、NIR、MRI或IVIS中的标记。此类标记包括造影剂或放射性同位素,其中所述造影剂或放射性同位素是适用于成像(例如,如上文所述的对人进行的成像程序)的造影剂或放射性同位素。

[0629] 生成报告

[0630] 在一些情况下,主题检测方法包括检测从个体中获得的生物样品中的补体C1s蛋白;和基于所检测的补体C1s蛋白的量来生成报告和/或指导所述生物样品获自的个体的治疗或管理。

[0631] 报告可以包括以下的一者或更多者:关于个体是否可能具有补体介导的疾病或病症的指示;所述补体介导的疾病或病症的严重程度的指示;关于所述个体是否展现对于补体介导的疾病或病症治疗的有益临床响应的指示;等等。

[0632] 因此,报告可包括例如以下信息,诸如个体具有或将患上补体介导的疾病或病症的预测可能性;关于进一步评估的建议;关于治疗药物和/或其它健康管理干预的建议;等等。

[0633] 例如,本文公开的方法可进一步包括生成或输出提供受试者评估结果的步骤,所述报告可以电子介质(例如,计算机监视器上的电子显示器)形式或者有形介质(例如,印刷在纸或其它有形介质上的报告)形式提供。关于个人具有补体介导的疾病或病症或者处于患上补体介导的疾病或病症的风险中的可能性的评估可以被称为“风险报告”、“风险得分”或“可能性得分”。准备报告的个人或实体(“报告生成器”)也可以执行例如样品采集、样品处理等步骤。可选地,除了报告生成器之外的实体可以执行诸如样品采集、样品处理等步骤。可向使用者提供风险评估报告。“使用者”可以是健康的专业人员(例如,临床医生、实验室技术人员或医师)。

[0634] 指导健康管理

[0635] 在一些情况下,主题检测方法包括检测从个体获得的生物样品中的补体C1s蛋白;和基于所检测的补体C1s蛋白的量来生成报告和/或指导所述生物样品所获自的个体的治疗或管理。

[0636] 因此,例如,取决于主题检测方法的结果,可作出如下建议:个体经历对补体介导的疾病或病症的治疗干预(治疗)和/或个体被考虑进行特定健康管理。

[0637] 治疗干预可以包括例如用于治疗阿尔茨海默氏病的药物治疗。用于治疗阿尔茨海默氏病的药物治疗的实例包括但不限于乙酰胆碱酯酶抑制剂,包括但不限于Aricept(多奈哌齐)、Exelon(利凡斯的明)、美曲磷酯和他克林(Cognex);抗A β 抗体(例如索拉珠单抗(solanezumab));抗C1s抗体;非甾体抗炎剂,包括但不限于布洛芬和吲哚美辛;环氧合酶-2(Cox2)抑制剂,诸如塞来昔布;和单胺氧化酶抑制剂,诸如司来吉兰(Eldepryl或Deprenyl)。上述药剂各自的剂量是本领域中已知的。例如,Aricept可以每天50mg经口施用6周,并且如果被个体良好耐受的话,则其后每天10mg。

[0638] 器官保存和灌注

[0639] 本公开提供用于器官保存和灌注的组合物和方法。

[0640] 组合物

[0641] 本公开提供包含本公开的抗C1s抗体的组合物。此类组合物可包含药学上可接受的赋形剂。

[0642] 所述组合物可包含一种或多种用于灌注到器官或组织中的试剂。灌注组合物可用于例如组织或器官的原位或离体灌注。当原位进行灌注时，供体个体通常不是活的和健康的个体。

[0643] 所述组合物可包含一种或多种对预期移植到接受者个体中的器官或组织进行保存的试剂。保存组合物可用于例如组织或器官的离体保存。

[0644] 例如，在从供体个体除去之时或之后，用灌注液原位或离体灌注从所述供体个体获得或有待从所述供体个体获得的组织或器官。在组织或器官被移植到接受者个体之前，可以将组织或器官离体储存在保存液中持续一段时间。在一些情况下，灌注组合物和保存组合物是相同的。

[0645] 在一些情况下，主题组合物是包含以下的水溶液：(a) 本公开的抗C1s抗体；和(b) 以下中的一种或多种：(i) 盐；(ii) 减少水肿的药剂；(iii) 清除自由基的试剂（“氧自由基抑制剂”或“氧自由基清除剂”）；和(iv) 供能系统组分。在一些情况下，主题组合物是包含以下的水溶液：(a) 本公开的抗C1s抗体；和(b) 以下中的一种或多种：(i) 糖（例如，单糖、二糖、三糖、多糖）；和(ii) 具有pH缓冲特性的试剂；和任选地，(c) 以下中的一种或多种：(iii) 钙转运阻滞剂；(iv) 血栓素抑制剂；(v) 钙螯合剂；和(vi) 铁螯合剂。

[0646] 合适的糖包括但不限于蔗糖、棉子糖和甘露糖醇。合适的pH缓冲剂包括磷酸钠缓冲液、磷酸钾缓冲液等；例如， Na_2PO_4 、 NaH_2PO_4 、 K_2PO_4 、 KH_2PO_4 等。

[0647] 合适的氧自由基清除剂包括但不限于别嘌呤醇和还原谷胱甘肽。合适的供能系统组分包括腺苷（或三磷酸腺苷(ATP)）。

[0648] 合适的钙螯合剂的实例包括柠檬酸盐和乙二醇四乙酸(EGTA)。合适的铁螯合剂的实例是乙二胺四乙酸(EDTA)。

[0649] 减少水肿的试剂包括不透性阴离子和胶体渗透剂。

[0650] 如本文所用，术语“不透性阴离子”是指对抗已暴露于低温的器官的肿胀的化合物。不透性阴离子的实例包括但不限于葡萄糖酸盐和乳糖酸。

[0651] 减少水肿的试剂包括胶体渗透剂，例如，聚(乙二醇)(PEG)、琥珀酰化明胶、Ficoll(多糖)或淀粉产品（例如羟乙基淀粉）。

[0652] 在一些情况下，主题组合物还包括氨基酸，例如，谷氨酰胺、甘氨酸或N-乙酰基半胱氨酸。

[0653] 在一些情况下，主题组合物还包括抗微生物剂，例如，抗生素、抗真菌剂等。

[0654] 主题组合物可包括无机或有机溶质。合适的无机溶质是包括例如选自 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 OH^- 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等的阳离子和/或阴离子的电解质。电解质可以例如以下浓度存在：(i) Na^+ ，约50mmol/L至约150mmol/L；(ii) K^+ ，约0mmol/L至约25mmol/L；(iii) Cl^- ，约0mmol/L至约100mmol/L；(iv) OH^- ，约0mmol/L至约75mmol/L；(v) Ca^{2+} ，约0mmol/L至约2mmol/L；(vi) Mg^{2+} ，约0mmol/L至约10mmol/L。

[0655] 主题组合物的重量摩尔渗透压浓度的范围可以是约300mosmol/l至约450mosmol/l/

1,例如,约300mosmol/l至约325mosmol/l、约325mosmol/l至约350mosmol/l、约350mosmol/l至约375mosmol/l、约375mosmol/l至约400mosmol/l、约400mosmol/l至约425mosmol/l、或约425mosmol/l至约450mosmol/l。

[0656] 主题化合物的pH范围可以是约6.9至约7.8,例如,主题组合物可具有6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8或7.9的pH。

[0657] 在一些情况下,主题组合物是包含以下的水溶液:(a)本公开的抗C1s抗体;和(b)以下中的一种或多种:(i)羟乙基淀粉;(ii)乳糖酸;和(iii)棉子糖。

[0658] 在一些情况下,主题组合物是包含以下的水溶液:(a)本公开的抗C1s抗体;(b)乳糖酸钾(100mmol);(c)KH₂PO₄(25mmol);(d)MgSO₄(45mmol);(e)棉子糖(30mmol);(f)腺苷(5mmol);(g)谷胱甘肽(3mmol);(h)胰岛素(100单位);(i)广谱抗生素诸如甲氧苄啶(trimethoprim)(16mg/mL);(j)地塞米松(dexamethasone)(8mg/L);(k)别嘌呤醇(1mM);和(l)羟乙基淀粉(例如具有约200,000道尔顿至约300,000道尔顿的分子量和约0.4至0的取代度的羟乙基淀粉)(50g/L)。

[0659] 在一些情况下,主题组合物是包含以下的水溶液:(a)本公开的抗C1s抗体;和以下中的一种或多种:(i)羟乙基淀粉(30g/L至100g/L);(ii)NaCl(85mM至145mM);(iii)KCl(3mM至6mM);(iv)CaCl₂(1.0mM至1.6mM);(v)KH₂PO₄(0.7mM至1.3mM);(vi)MgSO₄(0.9mM至1.5mM);(vii)别嘌呤醇(0.05mM至5.0mM);(viii)去铁胺(desferrioxamine)(0.02mM至2.0mM);(ix)谷胱甘肽(0.5mM至10.0mM);(x)尼卡地平(nicardipene)(0.1μM至5.0μM);(xi)腺苷(0.1mM至5.0mM);(xii)果糖(1.0mM至50.0mM);(xiii)葡萄糖(1.0mM至50.0mM);(xiv)胰岛素(5U/L至250U/L);(xv)3-(N-吗啉代)丙磺酸(MOPS)(2mM至40mM)。

[0660] 在一些情况下,主题组合物包含:

[0661] (a)本公开的抗C1s抗体;

[0662] (b)乳糖酸钾(例如,100mM);

[0663] (c)KH₂PO₄(例如,5mM);

[0664] (d)棉子糖(例如,30mM);

[0665] (e)腺苷(例如,5mM);

[0666] (f)谷胱甘肽(例如,3mM);

[0667] (g)别嘌呤醇(例如,1mM);和

[0668] (h)羟乙基淀粉(例如,50g/L)。

[0669] 主题抗C1s抗体以有效量存在于主题组织/器官保存液或灌注液中。主题抗C1s抗体的“有效量”是相比于不存在抗C1s抗体的情况下的C1s酶活性水平将C1s酶活性抑制至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%的量。组合物中的抗C1s抗体的浓度范围可以是约1mg/mL至约200mg/mL,例如,约1mg/mL至约5mg/mL、约5mg/mL至约10mg/mL、约10mg/mL至约25mg/mL、约25mg/mL至约50mg/mL、约50mg/mL至约100mg/mL、或约100mg/mL至约150mg/mL。

[0670] 本公开提供如上文所述的保存/灌注液中存在的分离的(例如,离体)器官或组织。

[0671] 器官灌注方法和器官保存方法

[0672] 本公开提供使用包含如本文所述的抗C1s抗体的组合物的组织或器官灌注方法以

及离体组织或器官保存方法。

[0673] 灌注方法一般包括将包含本公开的抗C1s抗体的灌注液以足以用所述灌注液灌注组织或器官的量原位或离体引入供体组织或供体器官中和/或周围。当原位进行灌注时,供体个体通常不是活的和健康的个体。可以通过例如将本公开的灌注液引入组织或器官的血管床中来实现灌注。可进行灌注以用灌注液冲洗组织或器官,例如以至少部分地置换脉管系统中存在的血液。

[0674] 保存方法一般包括将包含本公开的抗C1s抗体的保存液以足以维持组织或器官供稍后使用、例如用于移植物中的量离体引入供体组织或器官中和/或周围。

[0675] 本文所述的灌注和保存方法一般提供组织或器官中的补体C1s活性的抑制。因此,本公开提供用于抑制组织或器官中的补体C1s活性的方法,所述方法包括将如本文所述的灌注液或保存液原位或离体引入组织或器官中或周围,其中所述灌注液或保存液以足以抑制所述组织或器官中的补体C1s活性的量引入。

[0676] 可使用主题方法保存的器官和组织包括但不限于肾脏、肝脏、胰脏、心脏、肺、皮肤、小肠、内皮组织、血管组织、眼睛、胃、胸腺、骨骼、骨髓、角膜、心脏瓣膜、朗格汉斯胰岛或肌腱。如本文所用,“器官”涵盖整个器官或器官的一部分。如本文所用,“组织”涵盖整个组织或组织的一部分。

[0677] 所述器官或组织可以是人来源的。所述器官或组织可以是非人动物(例如猪)来源的。在一些情况下,所述组织或器官是同种异体移植物,即,所述组织或器官与预期接受者是同种异体的。在一些情况下,所述组织或器官是异种移植物,即,所述组织或器官是来自相对于预期接受者的异种来源。所述器官或组织可获自活的个体,或获自最近去世的个体(例如,其中所述器官或组织是获自在个体死亡后约1分钟或几小时内的个体的)。

[0678] 器官或组织可以储存在低温下或常温下的主题保存液或灌注液中。例如,器官或组织可以储存在约1℃至约10℃的低温下的主题保存液或灌注液中。作为另一个实例,器官或组织可以储存在约12℃至约24℃的常温下的主题保存液或灌注液中。

[0679] 器官或组织可以储存在主题保存液或灌注液中,持续约1分钟至约24小时、例如约1分钟至约15分钟、约15分钟至约30分钟、约30分钟至约1小时、约1小时至约4小时、约4小时至约8小时、约8小时至约12小时、或约12小时至约24小时的一段时间。在一些情况下,器官或组织可以储存在主题保存液或灌注液中,持续多于24小时的一段时间。器官或组织可用主题保存液或灌注液灌注,持续约1分钟至约24小时、例如约1分钟至约15分钟、约15分钟至约30分钟、约30分钟至约1小时、约1小时至约4小时、约4小时至约8小时、约8小时至约12小时、或约12小时至约24小时的一段时间。

[0680] 表2和下表3A和3B提供本申请中公开的SEQ ID NO的列表。应理解,因为核酸测序技术不是完全无误差的,所以本文呈现的核酸序列和氨基酸序列分别代表实施方案的核酸分子的表观核酸序列和实施方案的蛋白质的表观氨基酸序列。

[0681] 表3A. 本文公开的非抗体氨基酸序列的列表。

[0682]

SEQ ID NO:	来源	描述/序列
113	智人	人补体C1s蛋白;图1中所示的序列
114	合成	(GSGGS) _n

115	合成	(GGGS) _n
116	合成	GGSG
117	合成	GGSGG
118	合成	GSGSG
119	合成	GSGGG
120	合成	GGGSG
121	合成	GSSSG
122	合成	YPYDVDPYA
123	合成	DYKDDDDK
124	合成	EQKLISEEDL
125	合成	HHHHH
126	合成	HHHHHH
127	合成	WSHPQFEK
128	合成	RYIRS
129	合成	FHHT
130	合成	WEAAAREACCRECCARA
131	合成	TFFYGGCRGKRNNFKTEEY
132	合成	TFFYGGSRGKRNNFKTEEY
133	合成	CTFFYGGSRGKRNNFKTEEY
134	合成	TFFYGGSRGKRNNFKTEEYC
135	合成	TFVYGGCRAKRNNFKS

[0683] 表3B

[0684]

抗体	CDR-L1、L2、L3、H1、H2、H3 SEQ ID NO (分别地)	VL SEQ ID NO	VH SEQ ID NO
IPN-M1	1-6	7	8

[0685]

抗体	CDR-L1、L2、L3、H1、H2、H3 SEQ ID NO (分别地)	VL SEQ ID NO	VH SEQ ID NO
IPN-M2	9-14	15	16
IPN-M3	1-6	7	8
IPN-M8	9-14	15	16
IPN-M9	105-110	111	112
IPN-M10	17-22	23	24
IPN-M11	25-30	31	32
IPN-M13	1-6	7	8
IPN-M14	33-38	39	40
IPN-M15	41-46	47	48
IPN-M18	49-54	55	56
IPN-M23	57-62	63	64
IPN-M24	65-70	71	72
IPN-M27	73-78	79	80
IPN-M28	81-86	87	88
IPN-M29	89-94	95	96
IPN-M33	97-102	103	104

实施例

[0686] 提出以下实施例以向本领域普通技术人员提供关于如何做出和使用本发明的完全公开内容和描述,而所述实施例不旨在限制被本发明人视为其发明的范围,并且也不旨在表示以下的实验是所进行的全部或唯一的实验。已作出努力来确保关于所用数字(例如量、温度等)的精确性,但应考虑到一些实验误差和偏差。除非另外说明,否则份数是重量份数,分子量是重均分子量,温度是摄氏度,并且压力是大气压或接近大气压。可使用标准缩写,例如,bp,碱基对;kb,千碱基;pL,皮升;s或sec,秒;min,分钟;h或hr,小时;aa,氨基酸;kb,千碱基;bp,碱基对;nt,核苷酸;i.m.,肌肉内;i.p.,腹膜内;s.c.,皮下;等等。

[0687] 实施例1:方法

[0688] 本实施例提供进行抗原-抗体结合测定和进行蛋白酶活性测定的方法。

[0689] A. 直接结合测定。使用这种测定来测量抗C1s抗体结合补体C1s蛋白的程度,例如,测定C1s蛋白与本公开的抗C1s抗体结合的解离常数(K_D)。

[0690] 将经纯化的C1s蛋白、例如人经纯化化的C1s蛋白在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中稀释至1微克/毫升($\mu\text{g/mL}$)。经纯化的C1s蛋白和经纯化的pro-C1s蛋白可获自EMD Millipore, Billerica, MA。将经稀释的C1s蛋白的100微升(μL)等分试样涂在96孔EIA/RIA高结合板(Corning Life Sciences, Tewksbury, MA, 目录号3590)的各孔中。将板在4°C下温育过夜或在室温下温育2小时。将板中的孔抽吸,并且在室温下添加含1%酪蛋白的PBS(Vector Labs#SP-502010x储备液,每个孔250 μL)以将板阻断1至2小时。然后以每个孔约300 μL 的PBS将板孔洗涤两次。

[0691] 用含0.1%酪蛋白的PBS稀释经纯化的抗体或杂交瘤上清液。制造经稀释的抗体于含0.1%酪蛋白的PBS中的一系列3倍稀释液并且应用于涂布有经纯化的C1s蛋白的板孔。将板在室温下温育1小时。例如,为了测定单克隆抗体的相对 K_D ,将经纯化的抗体的初始稀释

液调节至30 μ g/mL (200nM), 并且进行12次3倍稀释。在进行3倍稀释之前, 将杂交瘤文库上清液用含0.1%酪蛋白的PBS进行1:2稀释。在温育后, 用每个孔约300 μ L的含0.05% Tween-20的PBS将孔洗涤5次。

[0692] 将山羊抗小鼠辣根过氧化物酶 (HRP) (Southern Biotech (Birmingham, AL), 目录号1010-05) 缀合的二级抗体用PBS进行1:2,000稀释, 添加至孔 (每个孔100 μ L), 并且在室温下温育1小时。然后将孔用含0.05% Tween-20的PBS洗涤五次并用PBS洗涤两次。

[0693] 将SigmaFast邻苯二胺二盐酸盐 (OPD) 底物 (Sigma (St. Louis, MO), 目录号P9187) 添加至孔 (每个孔100 μ L), 并且在室温下在黑暗中温育约15分钟。通过添加20 μ L 1N H₂SO₄来终止反应。然后在490nm的光学密度 (OD-490nm) 下读取板。使用本领域技术人员已知的程序根据读数计算解离常数。

[0694] B. 补体C1s蛋白酶活性测定。使用这种测定来测定抗C1s抗体抑制补体C1s蛋白水解活性的程度, 例如, 测定在本公开的抗C1s抗体存在下的C1s活性抑制百分比。

[0695] 使用以下材料测定补体C1s蛋白水解活性: 测定缓冲液 (50nM Tris、250nM NaCl, pH 8.0); 重组人补体组分C1s (rhC1s) (R&D (Minneapolis, MN), 目录号2060SE); 胰蛋白酶或胰蛋白酶样底物NCarbobenzyloxyLysThioBenzylester (ZKCBz, 也称为Z-Lys-SBzl-HCl) ((Bachem (Torrance, CA), 目录号M1300, 于DMSO中的10nM储备液); 5,5'-二硫代双(2-硝基苯甲酸) (DTNB) (Sigma, 目录号D8130), 于二甲亚砜 (DMSO) 中的10nM储备液; 96孔透明板 (Costar, 目录号2592); 和板读取器。

[0696] 通过于测定缓冲液中将rhC1s稀释至1ng/ μ L, 并且于测定缓冲液中将底物稀释至含有200 μ M DTNB的200 μ M以形成200 μ M底物/DTNB混合物来进行蛋白酶活性测定。向96孔板中的孔上样50 μ L的1ng/ μ L rhC1s。通过向孔中添加50 μ L的200 μ M底物/DTNB混合物, 从而产生0.050 μ g rhC1s和100 μ M DTNB和100 μ M底物的最终测定条件来起始反应。在板读取器上在405nm的吸光度以动态模式读取样品5分钟。如下计算比活性:

$$[0697] \quad \text{比活性}(\text{pmol/min}/\mu\text{g}) = \frac{\text{调整}V_{\text{max}} * (\text{OD/min}) \times \text{孔体积}(\text{L}) \times 10^{12} \text{ pmol/mol}}{\text{消光系数} ** (\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}) \times \text{路径修正} *** (\text{cm}) \times \text{酶量}(\mu\text{g})}$$

[0698] *针对底物空白进行调整

[0699] **使用消光系数13260M⁻¹cm⁻¹

[0700] ***使用路径修正0.320cm

[0701] 注意: 许多分光光度计的输出生是以mOD计的

[0702] 为了测试C1s单克隆抗体抑制C1s蛋白酶活性的能力, 在含有所述抗体的组织培养上清液的存在下进行上述测定。在这种测定中使用丝氨酸蛋白酶抑制剂萘莫司他 (nafamostat) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO; 4-[[氨基(亚氨基)甲基]氨基]苯甲酸6-[氨基(亚氨基)甲基]-2-萘酯) 作为阳性对照。在1 $\times$ 10⁻⁷M的萘莫司他浓度下观测C1s蛋白酶活性的最大抑制, 并且使用下式表示每种单克隆抗体相对于此的抑制活性:

$$\text{C1s活性的相对抑制} = \frac{(\text{在} 1 \times 10^{-7} \text{M 萘莫司他存在下的 C1s 活性}) \times 100}{(\text{在单克隆抗体存在下的 C1s 活性})}$$

[0703] 实施例2: 本公开的抗补体C1s抗体的制备和表征

[0704] 本实施例描述结合补体C1s的小鼠单克隆抗体的制备和其表征。

[0705] 抗C1s单克隆抗体如下制备：用双链形式的经纯化的人激活C1s蛋白(EMD Millipore,Billerica,MA) (SEQ ID NO:113)对BALB/c和NZBW小鼠免疫,产生两种独立的杂交瘤文库,使用本领域技术人员已知的技术用C1s蛋白对其进行筛选(参见例如Galfre等人,Methods in Enzymology 73:346(1981))。使用流式细胞术来产生单细胞克隆,并且使用溶液相单克隆抗体捕捉测定,例如Nix等人,Immunoassays,A Practical Approach,J.P.Gosling编辑,第239-261页,Oxford University Press(2000)中所公开的测定,针对结合生物素标记的激活C1s筛选来自这些单独的克隆的上清液。171个克隆以高亲和力结合经激活的C1s。

[0706] 在NZBW小鼠中产生的17种抗C1s抗体将C1s蛋白酶活性抑制50%以上(相对于用作阳性对照的丝氨酸蛋白酶抑制剂苯莫司他),并且所述抗C1s抗体中的7种将C1s活性抑制85%以上。关于全部17种抗C1s抗体的结果示于表4中。

[0707] 图4提供表4。表4分别提供以下抗体的本文所述的多种特征：抗体IPN-M1、抗体IPN-M2、抗体IPN-M3、抗体IPN-M8、抗体IPN-M9、抗体IPN-M10、抗体IPN-M11、抗体IPN-M13、抗体IPN-M14、抗体IPN-M15、抗体IPN-M18、抗体IPN-M23、抗体IPN-M24、抗体IPN-M27、抗体IPN-M28、抗体IPN-M29和抗体IPN-M33。

[0708] 使用生物层干涉测量法(BLI)进行抗C1s抗体的其它体外表征。使用非活性(pro)C1s和活性C1s进行每种抗C1s的动力学分析以测定抗C1s抗体对如实施例1中所述的每种蛋白质的相对特异性。17种抗Cs抗体中的每一种以高亲和力(范围 $1.33\text{E}-10$ 至 $1.98\text{E}-9\text{M}$)结合激活的C1s并且17种抗C1s抗体中的15种显示对于激活形式的C1s的选择性。结果呈现于表4中。

[0709] 对于天然和变性凝胶(分别为4%-16%Bis-Tris凝胶和4%-16%Tris-甘氨酸凝胶)的蛋白质印迹分析显示,17种抗C1s抗体中的17种结合天然C1s蛋白,但不结合变性C1s蛋白,表明这些抗体识别构象表位,而非线性表位。结果示于表4中。

[0710] 表4还提供抗体M81和M241的比较性解离常数,其描述于Matsumoto等人,J.Immunol.137:2907-2912(1986)中。本公开的抗C1s抗体的解离常数显著低于Matsumoto抗体的解离常数。此外,不同于本公开的抗C1s抗体,来自Sigma的抗体M81和抗C1s抗体(目录号HPA018852)结合于变性补体C1s蛋白。

[0711] 进行2a抗C1s抗体的同种型分析,并且结果示于表4中。13种抗体是IgG2a,1种是IgG2b,并且3种是IgG1。

[0712] 使用本领域技术人员已知的技术(MCLAB,South San Francisco,CA)进行每种抗C1s抗体的VH和VL区的氨基酸测序。具体地,对于每种单克隆抗体制备细胞球粒并且使用RNAqueous®-4PCR试剂盒(Life Technologies Inc.,Grand Island,NY)提取RNA。使用鼠科动物抗体信号序列的简并引物汇集物以及IgMVH、IgGVH、Ig κ VL和Ig λ VL的恒定区引物通过RT-PCR来扩增V区。将从每次成功扩增获得的PCR产物纯化并克隆至序列所获自的‘TA’克隆载体(pGEM-T® Easy,Promega,Madison,WI)中。每种抗体的VH和VL区的推导的氨基酸序列提供于表2中。表2中还提供了使用Kabat 1991的方法确定的每种相应抗体的CDR。

[0713] 实施例3:来自帕金森氏病患者的CSF中的补体蛋白的检测

[0714] 本实施例表明在帕金森氏病(PD)患者的脑脊髓液(CSF)中存在异常量的补体蛋

白。

[0715] 先前的生物标志物研究已经鉴定出补体途径相关蛋白质在PD中的差异表达,并且表明补体C3/A- β 42比率不仅与PD严重程度相关,而且与认知障碍或痴呆的存在相关。本研究评估了来自健康志愿者和PD患者的脑脊髓液(CSF)中的补体蛋白的量。图2A描绘了通过蛋白质印迹法对于来自健康志愿者(H)和PD患者(D)的相等体积(10 μ l)的CSF分析C1s存在的结果。图2B描绘了使用Odyssey LI-COR成像系统对于C1s前体谱带强度测量的结果(平均值 $\pm$ SEM; $P < 0.005$, 使用未配对学生t检验)。如图2中所示,当与健康对照相比时,PD患者中的非活性C1s量显著降低。类似地,在来自PD患者的CSF中,C1q(经典补体途径的主要模式识别受体和大分子C1复合物(由C1q、C1r和C1s组成)的组分)也显著降低(数据未示出)。相比之下,在来自PD患者的CSF中,补体蛋白C3的量无显著不同(数据未示出)。总之,这些数据表明PD患者中的活化和增强的补体消耗。在具有视神经脊髓炎(NMO)(中枢神经系统的炎症性疾病)的患者中已报道了类似的观察结果。

[0716] 虽然已参考本发明的特定实施方案对本发明进行了描述,但本领域技术人员应理解,在不背离本发明的真实精神和范围的情况下,可以作出各种改变并且可用等效物代替。另外,可作出许多修改以使特定情形、材料、物质组成、工艺、一个或多个工艺步骤适于本发明的目的、精神和范围。所有这些修改旨在处于所附权利要求书的范围内。

序列表

<110> VAN VLASSELAER, PETER
PARRY, GRAHAM
STAGLIANO, NANCY E
PANICKER, SANDIP

<120> 抗补体 C1s 抗体和其用途

<130> TNRX-800W0

<150> US 61/779,217

<151> 2013-03-13

<150> US 61/754,205

<151> 2013-01-18

<150> US 61/718,519

<151> 2012-10-25

<160> 159

[0001]

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 1

Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
1 5 10

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 2

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro
1 5 10

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 3

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

[0002]

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 4

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His Trp Val
1 5 10

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 5

Ile Asp Pro Ala Asp Asp His Thr Lys Tyr
1 5 10

<210> 6

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 6

Ala Ile Tyr Gly Ser Gly Trp Ala Trp Phe Pro Tyr
1 5 10

[0003]

<210> 7

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 7

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Thr Asp Tyr Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 8

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

[0004]

<400> 8

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Asp His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Cys
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ile Tyr Gly Ser Gly Trp Ala Trp Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Ser Val Ser Ala
115

<210> 9
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 9

[0005]

Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
1 5 10

<210> 10
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 10

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro
1 5 10

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 11

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 12

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 12

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His Trp Val

1 5 10

[0006]

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 13

Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 14

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 14

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 15

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 15

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

[0007]

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

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Ile Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 16
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 16

Glu Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

[0008]

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Val Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 17
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 17

Ser Ser Ile Ser Tyr Met His Trp Tyr His Gln Lys
1 5 10

<210> 18
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

[0009]

<400> 18

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
1 5 10

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 19

His Gln Arg Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 20
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 20

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met His Trp Val
1 5 10

<210> 21
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 21

[0010]

Ile Asn Pro Ser Asn Ser Asp Thr Asp Tyr
1 5 10

<210> 22
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 22

Thr Ile Asp Asp Ser Val Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 23
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 23

Asp Ile Val Ile Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

[0011]

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Phe Pro Thr Phe
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 24

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 24

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Ser Asp Thr Asp Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0012]

Thr Ile Asp Asp Ser Val Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 25

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 25

Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
1 5 10

<210> 26
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 26

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Phe Gly Ile Pro
1 5 10

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0013]

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 27

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

<210> 28
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 28

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His Trp Val
1 5 10

<210> 29
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 29

Ile Asp Pro Ala Asp Asp His Thr Lys Tyr
1 5 10

<210> 30
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

[0014]

<400> 30

Ala Ile Tyr Gly Ser Gly Trp Ala Trp Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 31
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 31

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

Gln Arg Ala Pro Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Phe Gly Ile Pro Thr
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Pro Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Pro Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

[0015]

<210> 32
<211> 149
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 32

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Asp His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Cys
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ile Tyr Gly Ser Gly Trp Ala Trp Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Ser Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu
130 135 140

[0016]

Gly Cys Leu Val Lys
145

<210> 33

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 33

Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
1 5 10

<210> 34

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 34

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Phe Gly Ile Pro

1 5 10

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 35

[0017]

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 36

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 36

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His Trp Val

1 5 10

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 37

Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys Tyr

1 5 10

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 38

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr

1 5 10

[0018]

<210> 39

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 39

Asp Ile Val Leu Thr Gln Phe Pro Thr Phe Leu Ala Val Phe Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Pro Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Thr Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Ile Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Phe Gly Ile Pro Thr
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Pro Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Ile Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Pro Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 40

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

[0019]

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 40

Glu Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Val Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 41
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

[0020]

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 41

Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
1 5 10

<210> 42
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 42

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro
1 5 10

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 43

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

<210> 44
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

[0021]

<400> 44

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His Trp Val
1 5 10

<210> 45
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 45

Ile Asp Pro Ala Asp Asp His Thr Lys Tyr
1 5 10

<210> 46
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 46

Ala Ile Tyr Gly Ser Gly Trp Ala Trp Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 47
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 47

[0022]

Glu Phe Ala Leu Met Thr Gln Ser Thr Asp Tyr Leu Ala Val Ser Leu
1 5 10 15

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

Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro
50 55 60

Thr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile
65 70 75 80

His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser
85 90 95

Asn Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Pro Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 48

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 48

Glu Val Lys Leu Glu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp
20 25 30

[0023]

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Asp His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Cys
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ile Tyr Gly Ser Gly Trp Ala Trp Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Ser Val Ser Ala
115

<210> 49
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 49

Ser Ser Ile Ser Tyr Met Tyr Trp Phe Gln Gln Lys
1 5 10

<210> 50
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0024]

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 50

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
1 5 10

<210> 51
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 51

His Gln Arg Ser Ser Asp Pro Thr
1 5

<210> 52
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 52

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His Trp Val
1 5 10

<210> 53
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0025] <220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 53

Ile Asn Pro Thr Thr Asn Asp Thr Thr Tyr
1 5 10

<210> 54
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 54

Ser Arg Asp Ile Ser Gly Pro Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 55
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 55

Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Thr Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

[0026]

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Asp Pro Thr Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
100 105

<210> 56
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 56

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Thr Asn Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

[0027] Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Asp Ile Ser Gly Pro Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 57

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 57

Ser Ser Ile Ser Tyr
1 5

<210> 58

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 58

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
1 5 10

[0028]

<210> 59

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 59

His Gln Arg Ser Ser Phe Pro Pro
1 5

<210> 60

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 60

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met His Trp Val
1 5 10

<210> 61

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 61

Ile Asn Pro Ser Asn Ser Asp Thr Asp Tyr
1 5 10

<210> 62

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

[0029]

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 62

Thr Ile Asp Asp Ser Val Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 63

<211> 105

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 63

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Phe Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

Pro Trp Tyr Pro Gln Lys Pro Gly Pro Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Phe Gly Thr Phe Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Pro Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Phe Pro Pro Phe
85 90 95

[0030]

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 64

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 64

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Ser Asp Thr Asp Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Asp Ser Val Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

[0031]

<210> 65

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 65

Ser Ser Ile Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys
1 5 10

<210> 66

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 66

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
1 5 10

<210> 67

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 67

His Gln Arg Ser Phe Tyr Leu Thr
1 5

[0032]

<210> 68

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 68

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ala Met His Cys Val
1 5 10

<210> 69

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 69

Ile Ser Ile Tyr Asn Gly Asp Ala Ser Tyr
1 5 10

<210> 70

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 70

Val Arg Glu Ala Pro Tyr Leu Ile Thr Thr Val Phe Tyr Ala Met Asp
1 5 10 15

Tyr

[0033]

<210> 71

<211> 105

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 71

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Asn Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Thr Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Phe Tyr Leu Thr Phe
85 90 95

Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 72

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

[0034]

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 72

Glu Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Val
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Cys Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Ser Ile Tyr Asn Gly Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ser Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Asn Cys
85 90 95

Val Arg Glu Ala Pro Tyr Leu Ile Thr Thr Val Phe Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 73
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

[0035]

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 73

Ser Ser Ile Ser Tyr Met His Trp Tyr His Gln Lys
1 5 10

<210> 74
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 74

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
1 5 10

<210> 75
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 75

His Gln Arg Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 76
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

[0036]

<400> 76

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met His Trp Val
1 5 10

<210> 77
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 77

Ile Asn Pro Ser Asn Ser Asp Thr Asp Tyr
1 5 10

<210> 78
<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 78

Thr Ile Asp Asp Ser Ala Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 79

<211> 105

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 79

[0037]

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Thr Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Ala Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Phe Pro Thr Phe
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 80

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 80

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

[0038]

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Ser Asp Thr Asp Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Asn Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Asp Ser Ala Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 81
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 81

Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
1 5 10

<210> 82
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0039]

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 82

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro
1 5 10

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 83

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

<210> 84
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 84

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His Trp Val
1 5 10

<210> 85
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0040]

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 85

Ile Asp Pro Ala Asp Asp His Thr Lys Tyr
1 5 10

<210> 86
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 86

Ala Ile Tyr Gly Ser Gly Trp Ala Trp Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 87
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 87

Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Asp Tyr Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

[0041]

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 88
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 88

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Asp His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

[0042] Gln Asp Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Cys
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ile Tyr Gly Ser Gly Trp Ala Trp Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Ser Val Ser Ala
115

<210> 89

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 89

Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys
1 5 10

<210> 90

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 90

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
1 5 10

[0043]

<210> 91

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 91

His Gln Arg Ser Ser Tyr Leu Thr
1 5

<210> 92

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 92

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Phe Tyr Met Gln Trp Val
1 5 10

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 93

Ile Asn Pro Thr Thr Gly Asp Glu Thr Tyr
1 5 10

<210> 94

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

[0044]

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 94

Ala Ser Asp Phe Tyr Asp Gly Ser Phe Ala Trp Phe Glu Tyr
1 5 10

<210> 95

<211> 105

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 95

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Leu Thr Phe
85 90 95

[0045]

Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 96

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 96

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Phe
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Thr Gly Asp Glu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Asp Phe Tyr Asp Gly Ser Phe Ala Trp Phe Glu Tyr Trp Gly
100 105 110

Lys Asp Tyr Leu Thr Val Ser Ala
115 120

[0046]

<210> 97

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 97

Ser Ser Ile Asn Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys
1 5 10

<210> 98

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 98

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
1 5 10

<210> 99

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 99

His Gln Arg Ser Asp Ser Leu Thr
1 5

[0047]

<210> 100

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 100

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
1 5 10

<210> 101

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 101

Ile Asn Pro Ser Ile Gly Asp Ile Thr Tyr
1 5 10

<210> 102

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 102

Ala Ser Asp Tyr Tyr Gly Gly Gly Phe Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

[0048]

<210> 103

<211> 105

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 103

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Ser Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Asp Ser Leu Thr Phe
85 90 95

Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 104

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

[0049]

<400> 104

Gln Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Ile Gly Asp Ile Thr Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Asp Tyr Tyr Gly Gly Gly Phe Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 105

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 105

[0050]

Ser Ser Ile Ser Tyr Met His Trp Tyr His Gln Lys
1 5 10

<210> 106

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 106

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
1 5 10

<210> 107

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 107

His Gln Arg Ser Ser Phe Pro Thr

1 5

<210> 108

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 108

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met His Trp Val

1 5 10

[0051]

<210> 109

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 109

Ile Asn Pro Ser Asn Ser Asp Thr Asp Tyr

1 5 10

<210> 110

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 110

Thr Ile Asp Asp Ser Ala Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 111

<211> 105

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 111

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0052]

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Phe Pro Thr Phe
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 112
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 112

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

[0053]

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Ser Asp Thr Asp Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Asp Ser Ala Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 113
<211> 673
<212> PRT
<213> 智人

<400> 113

Glu Pro Thr Met Tyr Gly Glu Ile Leu Ser Pro Asn Tyr Pro Gln Ala
1 5 10 15

Tyr Pro Ser Glu Val Glu Lys Ser Trp Asp Ile Glu Val Pro Glu Gly
20 25 30

Tyr Gly Ile His Leu Tyr Phe Thr His Leu Asp Ile Glu Leu Ser Glu
35 40 45

Asn Cys Ala Tyr Asp Ser Val Gln Ile Ile Ser Gly Asp Thr Glu Glu
50 55 60

[0054]

Gly Arg Leu Cys Gly Gln Arg Ser Ser Asn Asn Pro His Ser Pro Ile
65 70 75 80

Val Glu Glu Phe Gln Val Pro Tyr Asn Lys Leu Gln Val Ile Phe Lys
85 90 95

Ser Asp Phe Ser Asn Glu Glu Arg Phe Thr Gly Phe Ala Ala Tyr Tyr
100 105 110

Val Ala Thr Asp Ile Asn Glu Cys Thr Asp Phe Val Asp Val Pro Cys
115 120 125

Ser His Phe Cys Asn Asn Phe Ile Gly Gly Tyr Phe Cys Ser Cys Pro
130 135 140

Pro Glu Tyr Phe Leu His Asp Asp Met Lys Asn Cys Gly Val Asn Cys

145	150	155	160
Ser Gly Asp Val Phe Thr Ala Leu Ile Gly Glu Ile Ala Ser Pro Asn			
	165	170	175
Tyr Pro Lys Pro Tyr Pro Glu Asn Ser Arg Cys Glu Tyr Gln Ile Arg			
	180	185	190
Leu Glu Lys Gly Phe Gln Val Val Val Thr Leu Arg Arg Glu Asp Phe			
	195	200	205
Asp Val Glu Ala Ala Asp Ser Ala Gly Asn Cys Leu Asp Ser Leu Val			
	210	215	220
Phe Val Ala Gly Asp Arg Gln Phe Gly Pro Tyr Cys Gly His Gly Phe			
225	230	235	240
[0055]			
Pro Gly Pro Leu Asn Ile Glu Thr Lys Ser Asn Ala Leu Asp Ile Ile			
	245	250	255
Phe Gln Thr Asp Leu Thr Gly Gln Lys Lys Gly Trp Lys Leu Arg Tyr			
	260	265	270
His Gly Asp Pro Met Pro Cys Pro Lys Glu Asp Thr Pro Asn Ser Val			
	275	280	285
Trp Glu Pro Ala Lys Ala Lys Tyr Val Phe Arg Asp Val Val Gln Ile			
	290	295	300
Thr Cys Leu Asp Gly Phe Glu Val Val Glu Gly Arg Val Gly Ala Thr			
305	310	315	320
Ser Phe Tyr Ser Thr Cys Gln Ser Asn Gly Lys Trp Ser Asn Ser Lys			

	325	330	335
Leu Lys Cys Gln Pro Val Asp Cys Gly Ile Pro Glu Ser Ile Glu Asn			
	340	345	350
Gly Lys Val Glu Asp Pro Glu Ser Thr Leu Phe Gly Ser Val Ile Arg			
	355	360	365
Tyr Thr Cys Glu Glu Pro Tyr Tyr Tyr Met Glu Asn Gly Gly Gly Gly			
	370	375	380
Glu Tyr His Cys Ala Gly Asn Gly Ser Trp Val Asn Glu Val Leu Gly			
385	390	395	400
Pro Glu Leu Pro Lys Cys Val Pro Val Cys Gly Val Pro Arg Glu Pro			
	405	410	415
[0056]			
Phe Glu Glu Lys Gln Arg Ile Ile Gly Gly Ser Asp Ala Asp Ile Lys			
	420	425	430
Asn Phe Pro Trp Gln Val Phe Phe Asp Asn Pro Trp Ala Gly Gly Ala			
	435	440	445
Leu Ile Asn Glu Tyr Trp Val Leu Thr Ala Ala His Val Val Glu Gly			
	450	455	460
Asn Arg Glu Pro Thr Met Tyr Val Gly Ser Thr Ser Val Gln Thr Ser			
465	470	475	480
Arg Leu Ala Lys Ser Lys Met Leu Thr Pro Glu His Val Phe Ile His			
	485	490	495
Pro Gly Trp Lys Leu Leu Glu Val Pro Glu Gly Arg Thr Asn Phe Asp			

500	505	510
Asn Asp Ile Ala Leu Val Arg Leu Lys Asp Pro Val Lys Met Gly Pro		
515	520	525
Thr Val Ser Pro Ile Cys Leu Pro Gly Thr Ser Ser Asp Tyr Asn Leu		
530	535	540
Met Asp Gly Asp Leu Gly Leu Ile Ser Gly Trp Gly Arg Thr Glu Lys		
545	550	555 560
Arg Asp Arg Ala Val Arg Leu Lys Ala Ala Arg Leu Pro Val Ala Pro		
565	570	575
Leu Arg Lys Cys Lys Glu Val Lys Val Glu Lys Pro Thr Ala Asp Ala		
580	585	590
[0057]		
Glu Ala Tyr Val Phe Thr Pro Asn Met Ile Cys Ala Gly Gly Glu Lys		
595	600	605
Gly Met Asp Ser Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly Ala Phe Ala Val Gln		
610	615	620
Asp Pro Asn Asp Lys Thr Lys Phe Tyr Ala Ala Gly Leu Val Ser Trp		
625	630	635 640
Gly Pro Gln Cys Gly Thr Tyr Gly Leu Tyr Thr Arg Val Lys Asn Tyr		
645	650	655
Val Asp Trp Ile Met Lys Thr Met Gln Glu Asn Ser Thr Pro Arg Glu		
660	665	670
Asp		

<210> 114
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 114

Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 115
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

[0058] <220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 115

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 116
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 116

Gly Gly Ser Gly
1

<210> 117
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 117

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 118
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

[0059]

<400> 118

Gly Ser Gly Ser Gly
1 5

<210> 119
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 119

Gly Ser Gly Gly Gly
1 5

<210> 120

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 120

Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 121
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

[0060] <400> 121

Gly Ser Ser Ser Gly
1 5

<210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 122

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala
1 5

<210> 123
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 123

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 124

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 124

[0061] Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
1 5 10

<210> 125

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 125

His His His His His
1 5

<210> 126

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 126

His His His His His His

1 5

<210> 127

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 127

Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys

1 5

[0062]

<210> 128

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 128

Arg Tyr Ile Arg Ser

1 5

<210> 129

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 129

Phe His His Thr

1

<210> 130

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 130

Trp Glu Ala Ala Ala Arg Glu Ala Cys Cys Arg Glu Cys Cys Ala Arg

1

5

10

15

Ala

[0063]

<210> 131

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成氨基酸序列

<400> 131

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr

1

5

10

15

Glu Glu Tyr

<210> 132

<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 132

Thr	Phe	Phe	Tyr	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Lys	Arg	Asn	Asn	Phe	Lys	Thr
1				5					10					15	

Glu Glu Tyr

<210> 133
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

[0064]

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 133

Cys	Thr	Phe	Phe	Tyr	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Lys	Arg	Asn	Asn	Phe	Lys
1				5					10					15	

Thr Glu Glu Tyr
20

<210> 134
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 134

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr
1 5 10 15

Glu Glu Tyr Cys
20

<210> 135
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成氨基酸序列

<400> 135

Thr Phe Val Tyr Gly Gly Cys Arg Ala Lys Arg Asn Asn Phe Lys Ser
1 5 10 15

[0065]

<210> 136
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 136

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 137
<211> 13
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 137

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
1 5 10

<210> 138

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 138

[0066]

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 139

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 139

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 140

<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 140

Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			20					25					30

<210> 141
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

[0067]

<220>
<223> 合成肽

<400> 141

Gln	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
			20					25

<210> 142
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 142

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
1 5 10

<210> 143
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 143

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

[0068]

<210> 144
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 144

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
20 25

<210> 145
<211> 13
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 145

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

1 5 10

<210> 146

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 146

[0069]

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 147

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 147

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

20

<210> 148
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 148

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 149
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

[0070]

<220>
<223> 合成肽

<400> 149

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 150
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 150

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 151
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 151

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

[0071]

<210> 152
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 152

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 153
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 153

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 154

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 154

[0072] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 155

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 155

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 156

<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 156

Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
1				5				10						15	

Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			20					25					30		

<210> 157
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

[0073]

<220>
<223> 合成肽

<400> 157

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5				10						15	

Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys
						20

<210> 158
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 158

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 159

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

[0074] <220>

<223> 合成肽

<400> 159

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

EPTMYGEILSPNYPQAYPSEVEKSWDIEVPEGYGIHLYFTHLDIELSENCAYSVQIISG
DTEEGRLCGQRSSNNPHSPIVEEFQVPYNKLQVIFKSDFSNEERFTGFAAYYVATDINEC
TDFVDVPCSHFCNNFIGGYFCSCPPEYFLHDDMKNCGVNCSGDVFTALIGEIASPNYPKP
YPENSRCEYQIRLEKGFQVVVTLRREDFDVEAADSAGNCLDSL VFVAGDRQFGPYCGHGF
PGPLNIETKSNALDIIIFQTDLTGQKKGWKLRHGDPMPCPKEDTPNSVWEPAKAKYVFRD
VVQITCLDGFEVVEGRVGATSFYSTCQSNKGWSNSKLCQPVDCGIPESIENGKVEDPES
TLFGSVIRYTCEEPIYYMENGSGGEYHCAGNGSWVNEVLGPCLPKCVPVCGVPREPFEK
QRIIGSDADIKNFPWQVFFDNPWAGGALINEYWVLTAHVVEGNREPTMYVGSTSVQTS
RLAKSKMLTPEHVFHHPGWKLLVEPEGRTNFDNDIALVRLKDPVKMGPTVSPICLPGTSS
DYNLMDGDLGLISGWGRTEKRDRVRLKAARLPVAPLRKCKEVKVEKPTADAEAYVFTPN
MICAGGEKGMDSCKGDSGGAFAVQDPNDKTKFYAAGLVSWGPQCGTYGLYTRVKNYVDWI
MKTMQENSTPRED (SEQ ID NO:113)

图1

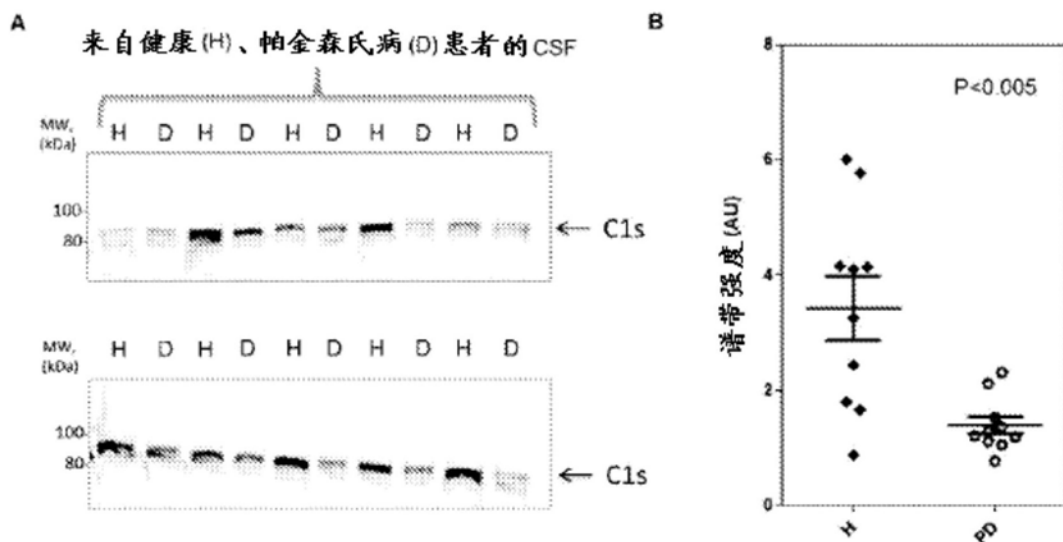


图2

表 2

抗体	CDR-1 SEQ ID NO:1 QSVDDYDGD SYMN	CDR-2 SEQ ID NO:2 AASNLESGIP	CDR-3 SEQ ID NO:3 QQSNEDPWT	V 区 SEQ ID NO:7 DIVLTQSTDYLA VSLGQRATISCKASQSVDDYDG DSYMNWYQQKPGPPKLLIYAASNLESGIPARF SGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDP WTFGGGTKLEIK
IPN-M1 VH	SEQ ID NO:4 GFNIKDDYIHVV	SEQ ID NO:5 IDPADDH TKY	SEQ ID NO:6 AIYSGGWA WFPY	SEQ ID NO:8 EVQLQSGAE LVRPGASVKLSCTASGFNIKDDY IHVVYKQRPEQGLEWIGRIDPADDH TKYAPKFQ DKATMTADTSSNTAC LQLNSLTSEDTAVYYCAI YSGGWA WFPYWGQGTLVSVSA
IPN-M2 VL	SEQ ID NO:9 QSVDDYDGD SYMN	SEQ ID NO:10 DASNLESGIP	SEQ ID NO:11 QQSNEDPWT	SEQ ID NO:15 DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCKASQSVDDYDGD SYMNVYQQKPGPPKLLIYAASNLESGIPARFS GSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDP WTFGGGTKLEIK
IPN-M2 VH	SEQ ID NO:12 GFNIKDDYIHVV	SEQ ID NO:13 IDPADDH TKY	SEQ ID NO:14 ARYGYGREVFDY	SEQ ID NO:16 EVKLQSGAE LVRPGASVKLSCTASGFNIKDDY IHVVYKQRPEQGLEWIGRIDPADDH TKYAPKFQ VKATITADTSSNTAY LQLSLTSEDTAVYYCARY GYGREVFDYWGQGTLTVSS
IPN-M3 VL (具有与 IPN-M1 VL 相同的序列)	SEQ ID NO:1 QSVDDYDGD SYMN	SEQ ID NO:2 AASNLESGIP	SEQ ID NO:3 QQSNEDPWT	SEQ ID NO:7 DIVLTQSTDYLA VSLGQRATISCKASQSVDDYDG DSYMNWYQQKPGPPKLLIYAASNLESGIPARF SGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDP WTFGGGTKLEIK
IPN-M3 VH (具有与 IPN-M1 VH 相同的序列)	SEQ ID NO:4 GFNIKDDYIHVV	SEQ ID NO:5 IDPADDH TKY	SEQ ID NO:6 AIYSGGWA WFPY	SEQ ID NO:8 EVQLQSGAE LVRPGASVKLSCTASGFNIKDDY IHVVYKQRPEQGLEWIGRIDPADDH TKYAPKFQ DKATMTADTSSNTAC LQLNSLTSEDTAVYYCAI YSGGWA WFPYWGQGTLVSVSA

图3

表 2

抗体	CDR-1	CDR-2	CDR-3	V 区
IPN-M8 VL (具有与 IPN-M2 VL 相同的序列)	SEQ ID NO:9 QSVDDYDGSYMN	SEQ ID NO:10 DASNLESGIP	SEQ ID NO:11 QQSNEDPWT	SEQ ID NO:15 DIVLTQSPFASVSLGQRATISCKASQSVDDYDGD SYMNVYQKTKGPPKILYDASNLESGIPARFS GSGSGTDFTLNHPVEEEDAAIYVCQQSNEDPW TFGGGTKLEIK
IPN-M8 VH (具有与 IPN-M2 VH 相同的序列)	SEQ ID NO:12 GFNIKDDYIHVV	SEQ ID NO:13 IDPADGHTKY	SEQ ID NO:14 ARYGYGREVEDY	SEQ ID NO:16 EVKLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDY IHVYKQRPQGLEWIGRIDPADGHTKYAPKFQ VKATITADTSNTAYQLSSLTSEDYAVYVCARY GYGREVEDYWGQGTTTLTVSS
IPN-M9 VL	SEQ ID NO:105 SSISYMHWHYHQQ	SEQ ID NO:106 DTSKLAGVP	SEQ ID NO:107 HQRSSFT	SEQ ID NO:111 DIVMTQSPAIMSASPGERVMTCSASSISYMH WYHQPCTSPKRWYDTSKLASCYPARFSGSGS GTSYSLTISSMEAEADAATYCHQRSFPTFGAGT KLELK
IPN-M9 VH	SEQ ID NO:108 GYTFTRYWMHWV	SEQ ID NO:109 INPSNDDTY	SEQ ID NO:110 TIDDSAYGWTFAY	SEQ ID NO:112 QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKYSGYTFTRY WMHWVKQRPQGLEWIGEPNPSNDDTYNEEF KSKATLTVDKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCTI DDSAVGWFAYWGQGTLLTVSA
IPN-M10 VL	SEQ ID NO:17 SSISYMHWHYHQQ	SEQ ID NO:18 DTSKLAGVP	SEQ ID NO:19 HQRSSFT	SEQ ID NO:23 DIVTQSPAIMSASPGERVMTCSASSISYMHW YHQPCTSPKRWYDTSKLASCYPARFSGSGS TSYSLTISSMEAEADAATYCHQRSFPTFGAGTK LELK
IPN-M10 VH	SEQ ID NO:20 GYTFTRYWMHWV	SEQ ID NO:21 INPSNDDTY	SEQ ID NO:22 TIDDSVYGWTFAY	SEQ ID NO:24 QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKYSGYTFTRY WMHWVKQRPQGLEWIGEPNPSNDDTYNEEF KSKATLTVDKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCTI DDSVYGVWFAYWGQGTLLTVSA

图3(续)

表 2

抗体	CDR-1 SEQ ID NO:25 QSVYDYGDSYMN	CDR-2 SEQ ID NO:26 AASNLEFGIP	CDR-3 SEQ ID NO:27 QQSNEDPWT	V 区 SEQ ID NO:31 DIVMTQSPDYLA VSLGQRAPI SCKASQSV DYDGD DSYMNWYQQK PQPKLLIY AASNLEFGI PTRF SGSGFGTDF PLNHPVEE DAATYYC QQSNEDP WTFGGGPK LEIK
IPN-M11 VH	SEQ ID NO:28 GFNIKDDYIHWV	SEQ ID NO:29 IDPADDHTKY	SEQ ID NO:30 AIYGSWAWFPY	SEQ ID NO:32 QVQLQQSGAEL VRPGASVKL SCTASGFN IKDDY IHVVYKQRP EQGLEWIG RIDPADDT HTKYAPK FQ DKATMTAD TSSNTACL QLNSLTSE DTAVVYCA I YSGSWAWF PYWGQGT LVSVSA AKTTAPSV YPL APVCGDTT GSSVTGCL VYK
IPN-M13 VL 具有与IPN-M1 VL 相同的序列)	SEQ ID NO:1 QSVYDYGDSYMN	SEQ ID NO:2 AASNLESGIP	SEQ ID NO:3 QQSNEDPWT	SEQ ID NO:7 DIVLTQSPDYLA VSLGQRAPI SCKASQSV DYDGD SYMNWYQQK PQPKLLIY AASNLESGI PARFS GSGSGTDF TLNHPVEE DAATYYC QQSNEDPW TFGGGTKLEIK
IPN-M13 VH 具有与IPN-M1 VH 相同的序列)	SEQ ID NO:4 GFNIKDDYIHWV	SEQ ID NO:5 IDPADDHTKY	SEQ ID NO:6 AIYGSWAWFPY	SEQ ID NO:8 EVQLQQSGAEL VRPGASVKL SCTASGFN IKDDY IHVVYKQRP EQGLEWIG RIDPADDT HTKYAPK FQ DKATMTAD TSSNTACL QLNSLTSE DTAVVYCA I YSGSWAWF PYWGQGT LVSVSA
IPN-M14 VL	SEQ ID NO:33 QSVYDYGDSYMN	SEQ ID NO:34 DASNLEFGIP	SEQ ID NO:35 QQSNEDPWT	SEQ ID NO:39 DIVLTQFTFLA VFLGQRAPI SCKASQSV DYDGD SYMNWYQQK PQPKLLIY DASNLEFGI PTRFSG SGFGTDFPL NHPVEE DAATYYC QQSNEDPW TF GGGPKLEIK
IPN-M14 VH	SEQ ID NO:36 GFNIKDDYIHWV	SEQ ID NO:37 IDPADGHTKY	SEQ ID NO:38 ARYGYGREVFDY	SEQ ID NO:40 EVKLQQSGAEL VRPGASVKL SCTASGFN IKDDY IHVVYKQRP EQGLEWIG RIDPADDT HTKYAPK FQ VKATTTAD TSSNTAYL QLSLTSE DTAVVYCA RY GYGREVFDY WGQGTTL TVSS

图3(续)

表 2

抗体	CDR-1 SEQ ID NO:41	CDR-2 SEQ ID NO:42	CDR-3 SEQ ID NO:43	V _H SEQ ID NO:47
IPN-M15 VL	QSVYDYGDSYMN	AASNLESGIP	QQSNEDPWT	EFALMTQSTDYLA VSLGQRATISCKASQSVDDYD GDSYMNWYQQPGQPPKLLIV AASNLESGIPTR FSGSGFGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDP WTFGGGPKLEIK
IPN-M15 VH	SEQ ID NO:44 GFNIKDDYIHVV	SEQ ID NO:45 IDPADDDTKY	SEQ ID NO:46 AIYGSWAWFPY	SEQ ID NO:48 EVKLEQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYI HWVKQRPEQGLEWIGRIDPADDDTKYAPKFDQ KATMTADTSNTACLQNSLTSEDTAVYYCAIY GSGWAWFPYWGQGTLVVSA
IPN-M18 VL	SEQ ID NO:49 SSISYMYWFQOK	SEQ ID NO:50 DTSKLSGVP	SEQ ID NO:51 HQRSSDPT	SEQ ID NO:55 DIVLTQTAIMSASPGKVTMTCSASSISYMYW FQOKPGTSPKRWYDTSKLSGVPARFSGSGSG TSYSLTISTMEAEADAATYYCHQRSSDPTFGGKT KLEINR
IPN-M18 VH	SEQ ID NO:52 GYSFTGYIHVV	SEQ ID NO:53 INPTTNDTTY	SEQ ID NO:54 SRDISGPAWFAY	SEQ ID NO:56 EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSTGYIYI HWVKQSPKSLWIGWIGINPTTNDTNNQKPKA KATLTVDKSSNTAYMQLKSLTSEDSAVYYCSR ISGPAWFAYWGQGTLVVSA
IPN-M23 VL	SEQ ID NO:57 SSISY	SEQ ID NO:58 DTSKLSGVP	SEQ ID NO:59 HQRSSFP	SEQ ID NO:63 DIVMTQSPAIMFASPGERVMTCSASSISYMPW YPQKPGSPKRWYDTSKLSGVPARFSGSGFG TFYSLTISMEAEADAAPYYCHQRSSFPFGAGTK LELK
IPN-M23 VH	SEQ ID NO:60 GYTFTRYWMHWV	SEQ ID NO:61 INPSNDDTY	SEQ ID NO:62 TIDDSVYGWFAY	SEQ ID NO:64 QVQLQQPGAEALVRPGASVKLSCKVSGYTFTRY WMHWVKQRPQGGLWIGWIGINPSNDDTYNEEF KSKATLTVDKSSNTAYMHLSSLTSEDSAVYYCTI DDSVYGFAYWGQGTLVVSA

图3(续)

表 2

抗体	CDR-1	CDR-2	CDR-3	V 区
IPN-M24 VL	SEQ ID NO:65 SSISYMHWWYQQK	SEQ ID NO:66 DTSKLSGVP	SEQ ID NO:67 HQRSFYLT	SEQ ID NO:71 DIVMTQSPAIMSASPGEKVTMTCSANSSISYMH WYQQKPGTSPKRWYDTSKLASGVPTRFSGSGS GTSYSLTISSMEAEADAATYYCHQRSFYLTFGSGT KLEIK
IPN-M24 VH	SEQ ID NO:68 GYTFTDYAMHCV	SEQ ID NO:69 ISYNGDASY	SEQ ID NO:70 VREAPYLITTVFY AMDY	SEQ ID NO:72 EVKLQSQSGAELVRPGSVVKISKVSGYFTFDYA MHCVKQSHAKSLEWIGVISYNGDASYNQKFKD KATMTYDKSSSTSYMDLARLTSESAVYNCVRE APYLITTVFYAMDYWGQGTSTVTVSS
IPN-M27 VL	SEQ ID NO:73 SSISYMHWWYHQK	SEQ ID NO:74 DTSKLSGVP	SEQ ID NO:75 HQRSSFPT	SEQ ID NO:79 DIVLTQSTAIMSASPERVTMTCSASSISYMHW YHQKPGTSPKRWYDTSKLASGVPAREFSGSG TSYSLAISSMEAEADAATYYCHQRSFPTFGAGTK LELK
IPN-M27 VH	SEQ ID NO:76 GYTFTRYWMHWV	SEQ ID NO:77 INPNSDTIDY	SEQ ID NO:78 TIDDSAYGWFAY	SEQ ID NO:80 QVQLQSQSGAELVRPGASVKLSCKVSGYTFTRY WMHWVKQRPQGQLEWIGEINPNSDITDYNEEF KSKATLTVDKSSSTAYMHLSNLTSEDSAVYYCTI DDSAYGWFAFYWGQGTSLVTVSA
IPN-M28 VL	SEQ ID NO:81 QSVDYDGD SYMN	SEQ ID NO:82 AASNLESGIP	SEQ ID NO:83 QQSNEDPWT	SEQ ID NO:87 DIVLTQTPDYLA VSLGQRATISCKASQSVYDYG DSYMNWYQQKPGQP KLLIYAASNLESGIPARF SGSGSGTDFTLNIHPVEEADAATYYCQQSNEDP WTFGGGT KLEIK
IPN-M28 VH	SEQ ID NO:84 GFNIKDDYIHWV	SEQ ID NO:85 IDPADDDHTKY	SEQ ID NO:86 AIYSGGWA WFPY	SEQ ID NO:88 EVQLQSQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDY IHWVKQRPEQGLEWIGRIDPADDDHTKYAPKFKQ DKATMTADTSSNTACLQNSLTSEDATVYYCAI YSGGWA WFPYWGQGTSLVTVSA

图3(续)

表 2

抗体	CDR-1	CDR-2	CDR-3	V 区
IPN-M29 VL	SEQ ID NO:89 SSISYIHWYQQK	SEQ ID NO:90 DTSKLASGVP	SEQ ID NO:91 HQRSSYLT	SEQ ID NO:95 DIVLTQSPVIMASPGGEKVTMTCSASSISYIHW YQQKPGTSPKRWYDTSKLASGVPARFSGSGG TSYSLTISSMEAEDAATYYCHQRSSYLTFGSGTK LEIK
IPN-M29 VH	SEQ ID NO:92 GYSFTGFYMQWV	SEQ ID NO:93 INPTTGDETY	SEQ ID NO:94 ASDFYDGSFAWF EY	SEQ ID NO:96 EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTGFY MQWVKQSPKRNLEWIGEINPTTGDETYNQKFQ AKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYFCAS DFYDGSFAWFYWGKDYLTVSA
IPN-M33 VL	SEQ ID NO:97 SSINYMHWYQQK	SEQ ID NO:98 DTSKLASGVP	SEQ ID NO:99 HQRSDSLT	SEQ ID NO:103 DIVMTQSPAIMASSGGEKVTMTCSASSINYM H WYQQKPGTSPKRWYDTSKLASGVPARFSGSGS GTSYSLTISSMEAEDTATYYCHQRSDSLTFGSGT KLEIK
IPN-M33 VH	SEQ ID NO:100 GYSFTGYVMHWV	SEQ ID NO:101 INPSIGDITY	SEQ ID NO:102 ASDYGGGFAWF AY	SEQ ID NO:104 QVKLQQSGPELVKPGTSVRISCKTSGYSFTGY Y MHWVKQSPKSLWIGEINPSIGDITYNQRFKA KATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYVCASD YYGGGFAWFAYWGQGLTVSA

图3(续)

表 4

				Pro-C1s				C1s						
抗体	克隆孔	同种型	C1s 蛋白酶活性的抑制 (%) ^a	Pro-C1s				C1s						
				K ₀ (M)	K 结合 (1/Ms)	K 解离 (1/s)	R ²	K ₀ (M)	K 结合 (1/Ms)	K 解离 (1/s)	R ²			
IPN-M1	1 B5	IgG2a	79	9.25E-08	4.12E+03	3.92E-04	0.980	2.60E-10	8.17E+05	2.13E-04	0.977	356	+	-
IPN-M2	1 C2	IgG2a	100	4.23E-08	4.66E+03	1.97E-04	0.997	2.91E-10	9.57E+05	2.79E-04	0.979	145	+	-
IPN-M3	3 A11	IgG2a	89	1.02E-07	4.04E+03	4.10E-04	0.993	1.87E-10	8.45E+05	1.58E-04	0.968	545	+	-
IPN-M8	4 A10	IgG2a	100	1.97E-08	9.08E+03	1.78E-04	0.998	2.13E-10	1.12E+06	2.34E-04	0.977	92	+	-
IPN-M9	4 D5	IgG2a	69	4.69E-09	6.37E+04	2.99E-04	0.989	6.08E-10	5.94E+05	3.61E-04	0.978	8	+	-
IPN-M10	4 F1	IgG2a	67	7.98E-09	4.25E+04	3.39E-04	0.983	6.07E-10	6.08E+05	3.69E-04	0.975	13	+	-
IPN-M11	4 F4	IgG2a	92	3.52E-08	9.33E+03	3.29E-04	0.994	2.10E-10	8.64E+05	1.82E-04	0.969	168	+	-
IPN-M13	5 E1	IgG2a	96	1.59E-08	1.62E+04	2.58E-04	0.994	1.33E-10	8.51E+05	1.13E-04	0.967	120	+	-
IPN-M14	5 E5	IgG2a	100	1.35E-08	1.65E+04	2.23E-04	0.997	2.07E-10	1.12E+06	2.31E-04	0.972	65	+	-
IPN-M15	5 G4	IgG2a	100	3.37E-09	5.75E+04	1.94E-04	0.990	1.72E-10	8.58E+05	1.49E-04	0.968	20	+	-
IPN-M18	6 C5	IgG2b	68	1.89E-09	2.09E+05	3.95E-04	0.904	1.98E-09	5.17E+05	1.02E-03	0.990	1	+	-
IPN-M23	7 F7	IgG2a	74	7.17E-09	4.84E+04	3.47E-04	0.990	5.70E-10	6.19E+05	3.53E-04	0.968	13	+	-
IPN-M24	7 G11	IgG1	68	4.46E-09	8.08E+04	3.60E-04	0.978	1.01E-09	4.92E+05	4.99E-04	0.987	4	+	-
IPN-M27	9 B11	IgG2a	64	1.11E-08	2.54E+04	2.83E-04	0.980	5.93E-10	6.64E+05	3.94E-04	0.965	19	+	-
IPN-M28	9 B3	IgG2a	92	1.67E-08	1.06E+04	1.78E-04	0.995	2.36E-10	9.14E+05	2.15E-04	0.964	71	+	-
IPN-M29	9 D5	IgG1	73	5.55E-09	7.36E+04	4.08E-04	0.939	1.28E-09	4.63E+05	5.94E-04	0.988	4	+	-
IPN-M33	10 E4	IgG1	97	3.00E-10	8.38E+04	2.52E-05	0.988	3.29E-10	4.67E+05	1.54E-04	0.986	1	+	-
M81								5.45E-09	3.25E+05	1.77E-03	0.837		+	+
M241								3.02E-09	1.28E+06	3.85E-03	0.961		+	-

注意：关于克隆上清液的单点测定；相对于 100 nM 苯莫司他的抑制 %

图4