



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104870475 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 26

(21) 申请号 201380066017. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 10. 25

C07K 16/40(2006. 01)

(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

(71) 申请人 真北医疗股份有限公司

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

权利要求书21页 说明书91页

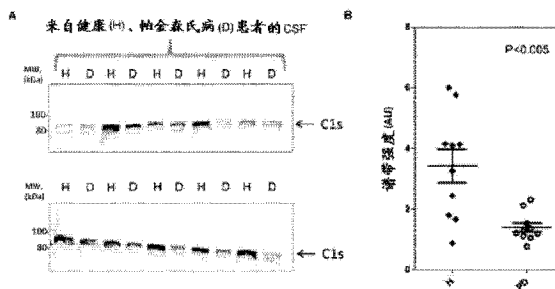
序列表74页 附图8页

(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. 一种分离的人源化单克隆抗体,其特异性结合补体组分 1s(C1s)。
2. 根据权利要求 1 所述的分离的人源化单克隆抗体,其中所述抗体包含人源化 V_H 框架区。
3. 根据权利要求 1 所述的分离的人源化单克隆抗体,其中所述抗体包含人源化 V_L 框架。
4. 根据权利要求 1 所述的分离的人源化抗体,其中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。
5. 根据权利要求 1 所述的分离的人源化抗体,其中所述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 的人源化抗体。

6. 根据权利要求 1 所述的分离的人源化单克隆抗体,其中所述抗体包含：

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。

7. 根据权利要求 1 所述的分离的人源化单克隆抗体, 其中所述抗体包含 :

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。

8. 根据权利要求 1 所述的分离的人源化单克隆抗体,其中所述抗体包含具有选自以下的氨基酸序列的重链和轻链互补决定区(CDR):

a) 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 ;

b) 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 ;

c) 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 ;

d) 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 ;

e) 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 ;

f) 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 ;

g) 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 ;

h) 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 ;

i) 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 ;

j) 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 ;

k) 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 ;

l) 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 ;

m) 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 ;和

n) 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。

9. 一种结合人补体 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) 特异性结合所述补体 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 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) 特异性结合所述补体 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

氨基酸序列 SEQ ID NO:7 的抗体轻链可变区的一个或多个 CDR 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) 特异性结合所述补体 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 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) 特异性结合所述补体 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 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) 特异性结合所述补体 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 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) 特异性结合所述补体 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 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) 特异性结合所述补体 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 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) 特异性结合所述补体 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 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) 特异性结合所述补体 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 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) 特异性结合所述补体 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 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) 特异性结合所述补体 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 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) 特异性结合所述补体 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 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) 特异性结合所述补体 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 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) 特异性结合所述补体 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 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。

10. 一种结合人补体 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) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含具有选自由 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 的抗体竞争结合所述表位;

b) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含具有选自由 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 的抗体竞争结合所述表位;

c) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含具有选自由 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 的抗体竞争结合所述表位;

d) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含具有选自由 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 的抗体竞争结合所述表位;

e) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含具有选自由 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 的抗体竞争结合所述表位;

f) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含具有选自由 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 的抗体竞争结合所述表位;

g) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含具有选自由 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 的抗体竞争结合所述表位;

h) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含具有选自由 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 的抗体竞争结合所述表位;

i) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含具有选自由 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 的抗体竞争结合所述表位;

j) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含具有选自由 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 的抗体竞争结合所述表位;

k) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含具有选自由 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 的抗体竞争结合所述表位;

l) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含具有选自由 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 的抗体竞争结合所述表位;

m) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含具有选自由 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 的抗体竞争结合所述表位;和

n) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含具有选自 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 的抗体竞争结合所述表位。

11. 一种结合人补体 C1s 蛋白的人源化抗体,其中所述抗体选自以下组成的组:

a) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含以下的抗体竞争结合所述表位:包含氨基酸序列 SEQ ID NO:15 的抗体轻链可变区的轻链 CDR 和/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) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含以下的抗体竞争结合所述表位:包含氨基酸序列 SEQ ID NO:7 的抗体轻链可变区的轻链 CDR 和/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) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含以下的抗体竞争结合所述表位:包含氨基酸序列 SEQ ID NO:23 的抗体轻链可变区的轻链 CDR 和/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) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含以下的抗体竞争结合所述表位:包含氨基酸序列 SEQ ID NO:31 的抗体轻链可变区的轻链 CDR 和/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) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含以下的抗体竞争结合所述表位:包含氨基酸序列 SEQ ID NO:39 的抗体轻链可变区的轻链 CDR 和/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) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含以下的抗体竞争结合所述表位:包含氨基酸序列 SEQ ID NO:47 的抗体轻链可变区的轻链 CDR 和/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) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含以下的抗体竞争结合所述表位:包含氨基酸序列 SEQ ID NO:55 的抗体轻链可变区的轻链 CDR 和/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) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含以下的抗体竞争结合所述表位:包含氨基酸序列 SEQ ID NO:63 的抗体轻链可变区的轻链 CDR 和/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) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含以下的抗体竞争结合所述表位:包含氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的抗体轻链可变区的轻链 CDR 和/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) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含以下的抗体竞争结合所述表位:包含氨基酸序列 SEQ ID NO:79 的抗体轻链可变区的轻链 CDR 和/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) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含以下的抗体竞争结合所述表位:包含氨基酸序列 SEQ ID NO:87 的抗体轻链可变区的轻链 CDR 和/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) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含以下的抗体竞争结合所述表位:包含氨基酸序列 SEQ ID NO:95 的抗体轻链可变区的轻链 CDR 和/

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) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含以下的抗体竞争结合所述表位:包含氨基酸序列 SEQ ID NO:103 的抗体轻链可变区的轻链 CDR 和/或包含氨基酸序列 SEQ ID NO:104 的抗体重链可变区的重链 CDR;和

n) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含以下的抗体竞争结合所述表位:包含氨基酸序列 SEQ ID NO:111 的抗体轻链可变区的轻链 CDR 和/或包含氨基酸序列 SEQ ID NO:112 的抗体重链可变区的重链 CDR。

12. 根据权利要求 11 所述的人源化抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:

a) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有 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 的重链和轻链 CDR 的抗体竞争结合所述表位;

b) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有 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 的重链和轻链 CDR 的抗体竞争结合所述表位;

c) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有 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 的重链和轻链 CDR 的抗体竞争结合所述表位;

d) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有 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 的重链和轻链 CDR 的抗体竞争结合所述表位;

e) 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;

f) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有 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 的重链和轻链 CDR 的抗体竞争结合所述表位;

g) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有 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 的重链和轻链 CDR 的抗体竞争结合所述表位;

h) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有 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 的重链和轻链 CDR 的抗体竞争结合所述表位;

i) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有 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 的重链和轻链 CDR 的抗体竞争结合所述表位;

j) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有 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 的重链和轻链 CDR 的抗体竞争结合所述表位;

k) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有 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

的重链和轻链 CDR 的抗体竞争结合所述表位；

l) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有 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 的重链和轻链 CDR 的抗体竞争结合所述表位；

m) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有 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 的重链和轻链 CDR 的抗体竞争结合所述表位；和

n) 特异性结合所述补体 C1s 蛋白内的表位的人源化抗体,其中所述抗体与包含含有 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 的重链和轻链 CDR 的抗体竞争结合所述表位。

13. 根据权利要求 1-12 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。

14. 根据权利要求 1-12 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。

15. 根据权利要求 1-12 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。

16. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的人源化抗体,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。

17. 根据权利要求 1-16 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%。

18. 根据权利要求 1-16 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%。

19. 根据权利要求 1-16 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%。

20. 根据权利要求 1-19 中任一项所述的人源化抗体,其中所述抗体抑制所述人补体 C1s 蛋白对 C2 的裂解。

21. 根据权利要求 1-19 中任一项所述的人源化抗体,其中所述抗体抑制所述人补体 C1s 蛋白对 C4 的裂解。

22. 根据权利要求 1-19 中任一项所述的人源化抗体,其中所述抗体抑制所述人补体 C1s 蛋白对 C2 和 C4 的裂解。

23. 根据权利要求 4-22 中任一项所述的人源化抗体,其中所述抗体包含人源化轻链框架区。

24. 根据权利要求 4-22 中任一项所述的人源化抗体,其中所述抗体包含人源化重链框架区。

25. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的人源化抗体,其中所述抗体是结合所述人补体 C1s 蛋白的其抗原结合片段。

26. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的人源化抗体,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。

27. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的人源化抗体,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。

28. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的人源化抗体,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。

29. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的人源化抗体,其中所述抗体包含在单一多肽中存在的轻链区和重链区。

30. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的人源化抗体,其中所述抗体包含 Fc 区。

31. 一种结合补体 C1s 蛋白的抗体,其中所述抗体选自由以下组成的组:

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 的抗体;和

n) 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。

32. 根据权利要求 31 所述的抗体,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: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: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: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。

33. 根据权利要求 31 所述的抗体,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: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: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: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。

34. 根据权利要求 31 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:23 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:24 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:55 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:56 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:63 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:64 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:71 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:72 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:79 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:80 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；

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；

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

35. 根据权利要求 31 所述的抗体,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: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: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: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。

36. 根据权利要求 31 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:23 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:24 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;

包含含有与氨基酸序列 SEQ ID NO:55 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:56 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:63 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:64 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:71 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:72 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:79 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:80 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;

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

37. 根据权利要求 31 所述的抗体,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: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: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: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。

38. 根据权利要求 1-37 中任一项所述的抗体,其中所述抗体被包封在脂质体中。

39. 根据权利要求 1-37 中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含共价连接的非肽合成聚合物。

40. 根据权利要求 39 所述的抗体,其中在所述合成聚合物中的是聚(乙二醇)聚合物。

41. 根据权利要求 1-37 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。

42. 根据权利要求 1-37 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。

43. 一种核酸,其编码根据权利要求 1-37 中任一项所述的抗体。

44. 一种重组载体,其包含根据权利要求 43 所述的核酸。

45. 一种重组细胞,其包含根据权利要求 43 所述的核酸或根据权利要求 44 所述的重组载体。

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

47. 一种无菌容器,其包含根据权利要求 46 所述的药物组合物。

48. 根据权利要求 47 所述的容器,其中所述容器选自由瓶子和注射器组成的组。

49. 一种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根据权利要求 1-37 中任一项所述的抗体或根据权利要求 46 所述的药物组合物。

50. 一种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根据权利要求 1-37 中任一项所述的抗体或根据权利要求 46 所述的药物组合物。

51. 根据权利要求 49-51 中任一项所述的方法,其中所述个体是哺乳动物。

52. 根据权利要求 49-51 中任一项所述的方法,其中所述个体是人。

53. 根据权利要求 49-51 中任一项所述的方法,其中所述施用是静脉内或皮下施用。

54. 根据权利要求 49-51 中任一项所述的方法,其中所述施用是鞘内施用。

55. 根据权利要求 49-54 中任一项所述的方法,其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 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。

56. 根据权利要求 55 所述的方法,其中所述神经胶质细胞选自由星形细胞和小胶质细胞组成的组。

57. 根据权利要求 1-37 中任一项所述的抗体或根据权利要求 46 所述的药物组合物的用途,其用于治疗具有补体介导的疾病或病症的个体。

58. 根据权利要求 1-37 中任一项所述的抗体或根据权利要求 46 所述的药物组合物的用途,其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。

59. 根据权利要求 1-37 中任一项所述的抗体或根据权利要求 46 所述的药物组合物的用途,其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。

60. 根据权利要求 1-37 中任一项所述的抗体或根据权利要求 46 所述的药物组合物的用途,其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。

61. 根据权利要求 1-37 中任一项所述的抗体或根据权利要求 46 所述的药物组合物,其用于医学治疗中。

62. 根据权利要求 1-37 中任一项所述的抗体或根据权利要求 46 所述的药物组合物,其用于治疗具有补体介导的疾病或病症的个体。

63. 根据权利要求 1-37 中任一项所述的抗体或根据权利要求 46 所述的药物组合物,其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。

64. 一种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 1-37 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。

65. 一种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,

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 1-37 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。

66. 根据权利要求 65 所述的方法,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。

67. 根据权利要求 66 所述的方法,其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。

68. 一种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) 使所述生物样品与根据权利要求 1 至 37 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。

69. 根据权利要求 64-68 中任一项所述的方法,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。

70. 一种在体内检测补体 C1s 蛋白的方法,所述方法包括 :

- (a) 向所述个体施用根据权利要求 1-37 中任一项所述的抗体 ;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。

71. 根据权利要求 70 所述的方法,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。

72. 根据权利要求 70 所述的方法,其中在所述个体的脑部中检测所述结合。

73. 根据权利要求 70-72 中任一项所述的方法,其中所述抗体包含适用于所述成像方法中的造影剂。

74. 根据权利要求 70-73 中任一项所述的方法,其中所述成像方法选自由磁共振成像和正电子发射断层扫描组成的组。

75. 根据权利要求 65-74 中任一项所述的方法,其中所述方法是定量的。

76. 根据权利要求 64-74 中任一项所述的方法,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。

77. 一种组合物,其包含 :

- (a) 根据权利要求 1-37 中任一项所述的抗 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。

78. 根据权利要求 77 所述的组合物,其中所述溶液是器官保存液或组织保存液。

79. 根据权利要求 77 所述的组合物,其中所述溶液是器官灌注液或组织灌注液。

80. 根据权利要求 77 所述的组合物,其中所述溶液包含:(i) 盐;(ii) 减少水肿的药剂;(iii) 氧自由基清除剂;和(iv) 供能系统组分。

81. 根据权利要求 77 所述的组合物,其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。

82. 一种器官或组织保存液,其包含根据权利要求 1-37 中任一项所述的抗 C1s 抗体或根据权利要求 46 所述的药物组合物。

83. 一种器官或组织灌注液,其包含根据权利要求 1-37 中任一项所述的抗 C1s 抗体或根据权利要求 46 所述的药物组合物。

84. 一种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根据权利要求 77-81 中任一项所述的组合物接触。

85. 一种分离的器官或组织,其保存在根据权利要求 77-81 中任一项所述的组合物中。

86. 根据权利要求 84 所述的器官,其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。

87. 根据权利要求 86 所述的组织,其中所述组织选自由骨骼、骨髓、角膜、心脏瓣膜、朗格汉斯胰岛、肌腱、皮肤和静脉组成的组。

88. 一种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根据权利要求 1-37 中任一项所述的抗体或根据权利要求 46 所述的药物组合物接触。

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以下组成的组 :a) 包含具有选自自由 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。

[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(0057-0087)中进行定义。

[0060] 结合补体 C1s 蛋白的抗体,其中所述抗体选自自由以下组成的组: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 0057 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 0057 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

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 0057 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 0057 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 0057 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 0063 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 0057-0064 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 0057-0064 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 0057-0064 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 0057-0067 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 0057-0068 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 0057-0068 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 0057-0068 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 0057-0071 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 0072 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 0057-0059 段落中任一个或第 0063-0064 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 0057-0059 段落中任一个或第 0063-0064 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 0057-0075 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 0057-0075 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 0057-0075 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 0057-0075 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 0057-0075 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 0057-0075 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 0057-0081 段落中任一个的抗体,其中所述抗体包含 Fc 区。

[0086] 第 0057-0082 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 0057-0082 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 0084 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 0057-00821 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 0057-0082 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 (在本文中也被称为抗原结合) 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他抗体片段,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(CH₁)。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 CH₁ 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巯基的 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. USA90:6444-6448 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 $5 \times 10^{-7}M$ 、 $10^{-8}M$ 、 $5 \times 10^{-8}M$ 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”的残基包括在与入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:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAAS (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:WGQGTLVTVSS (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** DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:138) 中的带有下划线和粗体的 R 是氨基酸 71 (Kabat 编号);RFTISR D **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 RFTISRDN SKNT **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_H FR3 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:QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKAS (SEQ ID NO:141);

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

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

[0197] d) V_H FR4:WGQGTLVTVSS (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:RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC(SEQ ID NO:146);和

[0202] d) V_H FR4:WGQGTLLTVSS(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:DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC(SEQ ID NO:147);

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

[0206] c) V_L FR3:GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(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:DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISC(SEQ ID NO:151);

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

[0211] c) V_L FR3:GVPDRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGVYYC(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:GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDFAVYYC(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。

[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。

[0236] 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: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 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

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,使用如实施例中所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,使用如实施例中所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,使用如实施例中所所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。

[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 phi-psi 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 GSGG(SEQ ID NO:116)、GSGGG(SEQ ID NO:117)、GSGSG(SEQ ID NO:118)、GSGGG(SEQ ID NO:119)、GGSGG(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、氨基基、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、酰肼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（cellulophane）；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（乙醇醇）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 $R(O-CH_2-CH_2)_n-O-R$, 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'-吡啶基二巯基)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)、镉和铁。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 -3 α, 6 α - 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 (frequenin)、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(TFFYGGCRAKRNNFKS)(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、(C₁-C₄) 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,封装)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 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 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 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 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、PHO5 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; Borrás 等人, Gene Ther 6:515524, 1999; Li 和 Davidson, PNAS 92:77007704, 1995; Sakamoto 等人, H Gene Ther 5:10881097, 1999; W094/12649; W0 93/03769; W0 93/19191; W0 94/28938; W0 95/11984 和 W0 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 Ther 4:683690, 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, Virol. (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. CCL1.3)、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、苯醇、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)。合适的聚乙烯-聚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 500nM 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、苯醇、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 250/125mM 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,其在体温下融化,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,以及在一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 (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 (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、延迟性溶血性输液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、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 A β 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(Selegiline)(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中施用第一化合物;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 蛋白的相结合的方法、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:Doc20 (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 抗体施用至个体,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 Aβ 抗体(例如索拉拉单抗(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,Na₂PO₄、NaH₂PO₄、K₂PO₄、KH₂PO₄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,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) KH_2PO_4 (25mmol);(d) MgSO_4 (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) CaCl_2 (1.0mM至1.6mM);(v) KH_2PO_4 (0.7mM至1.3mM);(vi) MgSO_4 (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)(0.1 μM 至5.0 μM);(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) KH_2PO_4 (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°C 至约 10°C 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°C 至约 24°C 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	YPYDVPDYA
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 $\mu\text{g/mL}$ (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 μL 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 μL),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 μL),并且在室温下在黑暗中温育约 15 分钟。通过添加 20 μL 1N H_2SO_4 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 (50mM Tris、250mM 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 NCarbobenzyloxyLysThioBenzyloxyester (ZKCBz, 也称为 Z-Lys-SBz1-HCl) ((Bachem (Torrance, CA), 目录号 M1300, 于 DMSO 中的 10mM 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 10mM 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 $1\text{ng}/\mu\text{L}$,并且于测定缓冲液中将底物稀释至含有 200 μM DTNB 的 200 μM 以形成 200 μM 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 μL 的 $1\text{ng}/\mu\text{L}$ rhC1s。通过向孔中添加 50 μL 的 200 μM 底物 /DTNB 混合物,从而产生 0.050 μg rhC1s 和 100 μM DTNB 和 100 μM 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]

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

[0698] * 针对底物空白进行调整

[0699] ** 使用消光系数 $13260\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ [0700] *** 使用路径修正 0.320cm

[0701] 注意:许多分光光度计的输出是以 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 $1 \times 10^{-7}\text{M}$ 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:

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

[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萘莫司他),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。

<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

<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

[0003]

<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

<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

[0004]

<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

<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>

[0007]

<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

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

[0008]

<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

<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

[0010]

<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

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

[0011]

<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

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

[0012]

<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

<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

[0015]

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

<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

[0016]

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

Gly Cys Leu Val Lys
145

<210> 33

<211> 12

<212> PRI

<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

[0017]

<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

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

[0018]

<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

<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

[0019]

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

<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

[0020]

<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

<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

[0022]

<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

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

[0023]

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

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

[0024]

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

<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

[0025]

<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

<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

[0026]

<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

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>

[0027]

<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

<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

[0029]

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

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

[0031]

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

<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>

[0032]

<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

<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

[0033]

<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

<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

[0034]

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

<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

[0035]

<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

<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

[0037]

<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

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

[0038]

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

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

[0039]

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

<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

[0040]

<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

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>

[0042]

<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

<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

[0044]

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

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

[0046]

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

<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>

[0047]

<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

<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

[0048]

<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

<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

[0049]

<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

<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>

[0052]

<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

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 Gln Leu Lys
 100 105

[0053]

<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

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

[0055]

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
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			

[0056]

	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		400
Pro Glu Leu Pro Lys Cys Val Pro Val Cys Gly Val Pro Arg Glu Pro					
	405		410		415
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		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					

[0057]

	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
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					

[0058]

<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

<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

[0059]

<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

<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

[0060]

<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

<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

[0061]

<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

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

[0062]

<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

<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

[0063]

<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

<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

[0065]

<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

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

[0067]

<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

<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> I3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽

<400> 142

[0068]

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

<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

[0071]

<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

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

[0073]

<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

<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

[0074]

EPTMYGEILSPNYPQAYPSEVEKSWDIEVPEGYGIHLYFTHLDIELSENCAYDSVQIISG
DTEEGRLCGQRSSNNPHSPIVEEFQVPYNKLQVIFKSDFSNEERFTGFAAYVATDINEC
TDFVDVPCSHFCNNFIGGYFCSCPPEYFLHDDMKNCGVNCSGDVFTALIGEIASPNYPKP
YPENSRCEYQIRLEKGFQVVVTLRREDFDVEAADSAGNCLDSL FV VAGDRQFGPYCGHGF
PGPLNIETKSNALDII FQ TDLTGQKKGWKLR YHGDPMPCKEDTPNSVWEP AKAKYVFRD
VVQITCLDGFVVEGRV GATSFYSTCQSN GKWSNSK LK CQPVD CGIPESIENGKVEDPES
TLFGSVIRYTCEEPYYMENG GGGGEYHCAGNGSWVNEVLGP ELPKCV PVCV GPREPFE EK
QRIIGGSDADIKNFPWQVFFDNPWAGGALINEYWVLTAAHVVEGNREPTMYVGSTSVQTS
RLAKSKMLTPEHVFIHPGWK LLEVPEGR TNFDNDIALVRLKDPVKMGPTVSPICLPGTSS
DYNLMDGDLGLISGWGRTEKRDRAVRLKAARLPVAPLRKCKEVKVEKPTADAEAYVFTPN
MICAGGEKGMDSCKGDSGGAF AVQDPNDKTKFYAAGL VSWG PQC GTYGLYTRVKNYVDWI
MKTMQENSTPRED (SEQ ID NO:113)

图 1

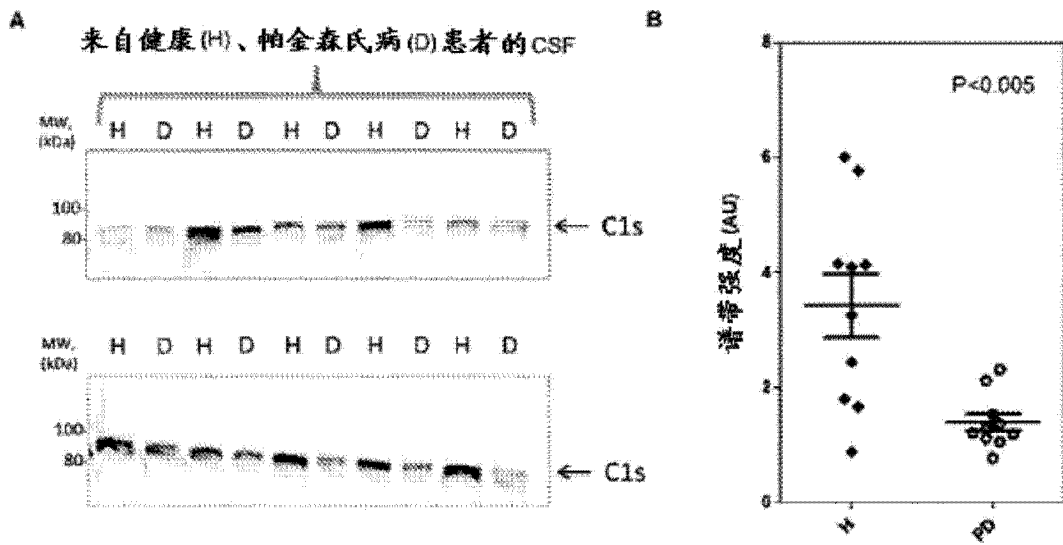


图 2

表 2

抗体	CDR-1 SEQ ID NO:1 QSVYDYGDSYMN	CDR-2 SEQ ID NO:2 AASNLESGIP	CDR-3 SEQ ID NO:3 QQSNEDPWT	V _H SEQ ID NO:7 DIVLTQSTIDYLAVSLGQRATISCKASQSVYDYG DSYMNWYQQPKQPPLLIYAASNLESGIPARF SGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDP WTFGGGTKLEIK
IPN-M1 VH	SEQ ID NO:4 GFNIKDDYIHVV	SEQ ID NO:5 IDPADDHTKY	SEQ ID NO:6 AIYSGGWA WFPY	SEQ ID NO:8 EVQLQQSGAELVRFPGASVKLSCTASGFNIKDDY IHWYKQRFQEGLEWIGRIDPADDDHTKYAPKFKQ DKATMTADTSNTACLQLNSLTSEDTAVYYCAI YSGGWA WFPYWGQGTLLVSA
IPN-M2 VL	SEQ ID NO:9 QSVYDYGDSYMN	SEQ ID NO:10 DASNLESGIP	SEQ ID NO:11 QQSNEDPWT	SEQ ID NO:15 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVYDYG SYMNWYQQKTGQPKLIYDASNLESGIPARF GSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPW TFGGGTKLEIK
IPN-M2 VH	SEQ ID NO:12 GFNIKDDYIHVV	SEQ ID NO:13 IDPADGHTKY	SEQ ID NO:14 ARYGYGREVFDY	SEQ ID NO:16 EVKLQQSGAELVRFPGASVKLSCTASGFNIKDDY IHWYKQRFQEGLEWIGRIDPADDDHTKYAPKFKQ YKATITADTSNTAYLQLSLTSEDTAVYYCARY GYGREVFDYWGQGTLLTVSS
IPN-M3 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 DIVLTQSTIDYLAVSLGQRATISCKASQSVYDYG DSYMNWYQQPKQPPLLIYAASNLESGIPARF 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 IDPADDHTKY	SEQ ID NO:6 AIYSGGWA WFPY	SEQ ID NO:8 EVQLQQSGAELVRFPGASVKLSCTASGFNIKDDY IHWYKQRFQEGLEWIGRIDPADDDHTKYAPKFKQ DKATMTADTSNTACLQLNSLTSEDTAVYYCAI YSGGWA WFPYWGQGTLLVSA

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 QSVYDGD SYMN	SEQ ID NO:10 DASNLESGIP	SEQ ID NO:11 QQSNEDPWT	SEQ ID NO:15 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSYDYDGD SYMNWYQKTKQFPKILYDASNLESGIPARFS GSGSGTDFILNIHPVEEEDAAYYCQQSNEDPW TFGGGKLEIK
IPN-M8 VH (具有与 IPN-M2 VH 相同的序列)	SEQ ID NO:12 GFNIKDDYHWV	SEQ ID NO:13 IDPADGHTKY	SEQ ID NO:14 ARYGYGREVFDY	SEQ ID NO:16 EVKIQQSGAELVLRPGASVKLSCTASGFNIKDDY IHWWKQRFQGLEWIGRIDPADGHTKYAPKFKQ VKATITADTSNTAYLQSLTSEDTAVYYCARY GYGREVFDYWGGQTLLTVSS
IPN-M9 VL	SEQ ID NO:105 SSISYMHVYHQK	SEQ ID NO:106 DTSKLAGVVP	SEQ ID NO:107 HQRSSFT	SEQ ID NO:111 DIVMTQSPAIMSASPGERVMTCSASSISYMH WYHQKPGTSPKRWYDTSKLAGVYARFSGSGS GTSYSLTSSMEAEADAAYYCHQRSFPTFGAGT KLELK
IPN-M9 VH	SEQ ID NO:108 GYTFTRYWMHWV	SEQ ID NO:109 INPNSDITY	SEQ ID NO:110 TIDDSAYGWFAV	SEQ ID NO:112 QVQLQQFGAELVLRPGASVKLSCKYSGYTFTRY WMHWVKQRFQGLEWIGVINPNSDITYNEEF KSKATLVDKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCTI DDSAVYGFAYWGQGLTVTVA
IPN-M10 VL	SEQ ID NO:17 SSISYMHVYHQK	SEQ ID NO:18 DTSKLAGVVP	SEQ ID NO:19 HQRSSFT	SEQ ID NO:23 DIVITQSPAIMSASPGERVMTCSASSISYMHW YHQKPGTSPKRWYDTSKLAGVYARFSGSGS TSYSLTSSMEAEADAAYYCHQRSFPTFGAGTK LELK
IPN-M10 VH	SEQ ID NO:20 GYTFTRYWMHWV	SEQ ID NO:21 INPNSDITY	SEQ ID NO:22 TIDDSVYGWFAV	SEQ ID NO:24 QVQLQQFGAELVLRPGASVKLSCKYSGYTFTRY WMHWVKQRFQGLEWIGVINPNSDITYNEEF KSKATLVDKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCTI DDSAVYGFAYWGQGLTVTVA

图 3(续)

表 2

抗体	CDR-1	CDR-2	CDR-3	V 区
IPN-M11 VL	SEQ ID NO:25 QSYDYDGD SYMN	SEQ ID NO:26 AASNLEFGIP	SEQ ID NO:27 QQSNEDPWT	SEQ ID NO:31 DIVMTQSPDYLA VSLGQRAPISCKASQSYDYDGD DSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLEFGIPTRF SGSGFTDFTLNIHPVVEEDAATYYCQQSNEDP WTFGGGPKLEIK
IPN-M11 VH	SEQ ID NO:28 GFNIKDDYHHWV	SEQ ID NO:29 IDPADDHTKY	SEQ ID NO:30 AIYSGSGWAWFPY	SEQ ID NO:32 QVQLQQSGAELVRFGASVKLSCTASGFNIKDDY IHVVKQRPEQGLEWIGRIDPADDDHTKYAPKFKQ DKATMTADTSSNTAQLNLSLTSEDTAVYYCAI YSGSGWAWFPYWGQGTLVSVSAAKTTAPSVYPL APVCGDITGSSVTLGCLYK
IPN-M13 VL (具有与IPN-M1 VL 相同的序列)	SEQ ID NO:1 QSYDYDGD SYMN	SEQ ID NO:2 AASNLESGIP	SEQ ID NO:3 QQSNEDPWT	SEQ ID NO:7 DIVLTQSPDYLA VSLGQRATISCKASQSYDYDGD SYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFS GSGSGTDFTLNIHPVVEEDAATYYCQQSNEDPW TFGGGPKLEIK
IPN-M13 VH (具有与IPN-M1 VH 相同的序列)	SEQ ID NO:4 GFNIKDDYHHWV	SEQ ID NO:5 IDPADDHTKY	SEQ ID NO:6 AIYSGSGWAWFPY	SEQ ID NO:8 EYQLQQSGAELVRFGASVKLSCTASGFNIKDDY IHVVKQRPEQGLEWIGRIDPADDDHTKYAPKFKQ DKATMTADTSSNTAQLNLSLTSEDTAVYYCAI YSGSGWAWFPYWGQGTLVSVSA
IPN-M14 VL	SEQ ID NO:33 QSYDYDGD SYMN	SEQ ID NO:34 DASNLEFGIP	SEQ ID NO:35 QQSNEDPWT	SEQ ID NO:39 DIVLTQFTFLAVFLGQRAPISCKASQSYDYDGD SYMWNWFQKPGQPPKLLIYDASNLEFGIPTRFSG SGFGTDFLNIHPVVEEDAATYYCQQSNEDPWT GGGPKLEIK
IPN-M14 VH	SEQ ID NO:36 GFNIKDDYHHWV	SEQ ID NO:37 IDPADDHTKY	SEQ ID NO:38 ARYGYGREVFDY	SEQ ID NO:40 EVKLQQSGAELVRFGASVKLSCTASGFNIKDDY IHVVKQRPEQGLEWIGRIDPADDDHTKYAPKFKQ VKATTTADTSSNTAYLQSLTSEDTAVYYCARY GYGREVFDYWGQGTLVSVSS

图 3(续)

表 2

抗体	CDR-1	CDR-2	CDR-3	V 区
IPN-M24 VL	SEQ ID NO:65 SSISYMHYQQK	SEQ ID NO:66 DTSKLAGVP	SEQ ID NO:67 HQRSFYLI	SEQ ID NO:71 DIVMITQSPAIMSAPGEKVTMTCSANSSISYMH WYQQKPGTSPKRWYDTSKLAGYPTRFSGSGS GTSYSLTISSMEAEADAATYYCHQRSFYLIIFGSGT KLEIK
IPN-M24 VH	SEQ ID NO:68 GYTFDDYAMHCV	SEQ ID NO:69 ISYNGDASY	SEQ ID NO:70 VREAPYLITVIFY AMDY	SEQ ID NO:72 EVKLQSQGAELVRPGSVKISKVSGYTFDYA MHCVKQSHAKSLEWIGVISYINGDASYNQKPKD KATMTYDKSSSTSYMDLARLTSEESAVYNCVRE APYLITVIFYAMDYWGQGTSTVTVSS
IPN-M27 VL	SEQ ID NO:73 SSISYMHYHQK	SEQ ID NO:74 DTSKLAGVP	SEQ ID NO:75 HQRSSFPT	SEQ ID NO:79 DIVLTQSTAIMSAPGERVTMTCSANSSISYMHV YHQKPGTSPKRWYDTSKLAGYPTRFSGSGS TSYSLAISSMEAEADAATYYCHQRSFFTFGAGTK LEIK
IPN-M27 VH	SEQ ID NO:76 GYTFTRYWMHWV	SEQ ID NO:77 INPNSDIDY	SEQ ID NO:78 TIDDSAYGWFAV	SEQ ID NO:80 QVQLQSQGAELVRPGASVKLSCKVSGYTFTRY WMHWKQRFQGLEWIGEINPNSDIDYNEEF KSKATLTVDKSSSTAYMHLNLTSEDSAVYYCII IDDSAYGWFAVWGQGTSTVTVSA
IPN-M28 VL	SEQ ID NO:81 QSVYDGDYSYMN	SEQ ID NO:82 AASNLESGIP	SEQ ID NO:83 QQSNEDPWT	SEQ ID NO:87 DIVLTQTPDYLAVSLGQRATISCKASQSDYDYG DSYMNWYQQKPGPPKLLIYAASNLESGIPARF SGSGSGTDFILNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDP WTFGGGTKLEIK
IPN-M28 VH	SEQ ID NO:84 GENIKDDYIHWV	SEQ ID NO:85 IDPADDDHTKY	SEQ ID NO:86 AIYGGGWAFFPY	SEQ ID NO:88 EVQLQSQGAELVRPGASVKLSCTASGENIKDDY IHWVKQRFQGLEWIGRIDPADDDHTKYAPKFKQ DKATMTADTSSNTACLQNSLTSEDTAVYYCAI YGGGWAFFPYWGQGTSTVTVSA

图 3(续)

表 2

抗体	CDR-1	CDR-2	CDR-3	V _H
IPN-M29 VL	SEQ ID NO:89 SSISYIHWHYQQK	SEQ ID NO:90 DTSKLAGVP	SEQ ID NO:91 HQRSSYLT	SEQ ID NO:95 DIVLTQSPVIMASASPEGEKVTMTCSASSISYIHW YQQKPGTSPKRWYDTSKLAGVPARFSGSGG TSYSLTISSMEAEADAATYYCHQRSSYLTFGSGTK LEIK
IPN-M29 VH	SEQ ID NO:92 GYSFTGFYMQWV	SEQ ID NO:93 INPTIGDETY	SEQ ID NO:94 ASDFYDGSFAWF EY	SEQ ID NO:96 EVQLQDSGPELVKPGASVKISKCKASGYSFTGFY MQWVKQSPKLEWIGEINPTIGDETYNQKFKQ AKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYFCAS DFYDGSFAWFYEWGKDYLTVSA
IPN-M33 VL	SEQ ID NO:97 SSINVMHWYQQK	SEQ ID NO:98 DTSKLAGVP	SEQ ID NO:99 HQRSDSLT	SEQ ID NO:103 DIVMTQSPAIMASASGEKVTMTCSASSINVMH WYQQKPGTSPKRWYDTSKLAGVPARFSGSGS GTSYSLTISSMEAEEDTATYYCHQRSDSLTFGSGT KLEIK
IPN-M33 VH	SEQ ID NO:100 GYSFTGYVMHWV	SEQ ID NO:101 INPSIGDITY	SEQ ID NO:102 ASDYGGGFSAWF AY	SEQ ID NO:104 QVKLQQSGPELVKPGTSVRIKCKTSGYSFTGY MHWVKQSPKLEWIGEINPSIGDITYNQRFKA KATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYFCASD YYGGFAWFAYWGGGLTVTVA

图 3(续)

表 4

抗体	克隆孔	同种型	C1s 蛋白酶活性抑制 (%) ^a	Pro-C1s				C1s				结合于天然 C1s 的抗体	结合于 C1s 的变性 C1s 的抗体	
				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	4.23E+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	0.930	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	4.95E-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