

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038567**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.15

(21) Номер заявки
201890106

(22) Дата подачи заявки
2016.06.23

(51) Int. Cl. *A61K 35/14* (2015.01)
A61K 35/15 (2015.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ И АЛЛОИММУННЫХ РАССТРОЙСТВ**

(31) **62/185,362**

(32) **2015.06.26**

(33) **US**

(43) **2018.05.31**

(86) **PCT/US2016/039087**

(87) **WO 2016/210172 2016.12.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БИОВЕРАТИВ ЮЭСЭЙ ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Пэрри Грэм, Никитин Павел А.,
Пэникер Сандип (US)**

(74) Представитель:
Строкова О.В. (RU)

(56) WO-A2-2014066744
US-A1-20050079174
US-A1-20040219147
US-A1-20140127208
US-A1-20040115194

(57) Предложены способ снижения уровня титров аутоантитела или аллоантитела у индивидуума, страдающего аутоиммунным или аллоиммунным расстройством, включающий введение индивидууму эффективного количества антитела, специфичного для компонента комплемента C1s, и применение для указанного снижения уровня титров. Предложен способ контроля эффективности лечения пациента; этот способ включает определение уровня аутоантитела или аллоантитела в биологическом образце, полученном от индивидуума.

B1

038567

038567

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/185362, поданной 26 июня 2015 г., причем эта заявка полностью включена в данное описание посредством ссылки.

Введение

Система комплемента представляет собой хорошо известный эффекторный механизм иммунного ответа, обеспечивающий не только защиту от патогенов и других вредных возбудителей, но и восстановление после повреждения. Каскад реакций комплемента включает ряд белков, которые обычно существуют в организме в неактивной форме. Классический путь комплемента инициируется активацией первого компонента комплемента, называемого комплексом C1, который состоит из белков C1q, C1r и C1s. При связывании C1 с иммунным комплексом или другим активатором компонент C1s, диизопротилфторфосфат (ДФФ)-чувствительная сериновая протеаза расщепляет компоненты комплемента C4 и C2, инициируя активацию классического пути комплемента. Классический путь комплемента, по-видимому, играет роль во многих заболеваниях и расстройствах, включая аутоиммунные расстройства и аллоиммунные расстройства. В данной области существует потребность в соединениях, которые лечат опосредованное комплементом заболевание или расстройство.

Краткое описание сущности изобретения

Данное описание предоставляет способы лечения аллоиммунного или аутоиммунного заболевания у индивидуума; способы включают введение индивидууму эффективного количества антитела, специфичного для компонента комплемента C1s. Данное описание представляет собой способ мониторинга эффективности способа лечения пациента; способ включает определение уровня аутоантитела или аллоантитела в биологическом образце, полученном от индивидуума.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 изображена аминокислотная последовательность белка C1s Homo sapiens (SEQ ID NO: 158).

На фиг. 2A-2D изображен эффект TNT003 на нормальную первичную активацию В-клеток человека, индуцированную агонистами рецептора В-клеток в присутствии нормальной человеческой сыворотки.

На фиг. 3A-3C изображен эффект гуманизированного варианта TNT003 на нормальную первичную активацию В-клеток человека и пролиферацию, индуцированную агонистом рецептора В-клеток в присутствии нормальной человеческой сыворотки.

На фиг. 4A-4C изображено влияние ингибитора C1s (гуманизированный вариант TNT003) и антитела к C5-ингибитору на активацию нормальных первичных В-клеток человека, индуцированную агонистом рецептора В-клеток в присутствии нормальной человеческой сыворотки.

На фиг. 5A-5C изображено влияние различных антител к C1s-ингибитору и антитела к C5-ингибитору на активацию нормальных первичных В-клеток человека, индуцированную агонистом рецептора В-клеток в присутствии нормальной человеческой сыворотки.

Определения.

Термины "антитела" и "иммуноглобулин" включают антитела или иммуноглобулины любого типа, фрагменты антител, которые сохраняют специфическое связывание с антигеном, включая, но не ограничиваясь лишь этими, Fab, Fv, scFv и Fd фрагменты, химерные антитела, гуманизированные антитела, одноцепочечные антитела (scAb), однодоменные антитела (dAb), однодоменные антитела тяжелой цепи, однодоменные антитела легкой цепи, биспецифические антитела, мультиспецифические антитела, и гибридные белки, содержащие антигенсвязывающую (также упоминаемую в данном документе как антигенсвязывающую) часть антитела и белок, не принадлежащий к антителу. Антитела могут быть помечены для обнаружения, например, радиоизотопом, ферментом, который продуцирует детектируемый продукт, флуоресцентным белком и т.п. Антитела могут быть дополнительно конъюгированы с другими фрагментами, такими как элементы специфически связывающихся пар, например биотином (элемент специфически связывающейся пары биотин-авидин) и т.п. Антитела также могут быть связаны с твердой подложкой, включая, но не ограничиваясь ими, чашки или шарики из полистирола, и т.п. Также термином охватываются Fab', Fv, F(ab')₂ и/или другие фрагменты антител, которые сохраняют специфическое связывание с антигеном, и моноклональные антитела. Как применяется в данном документе, моноклональное антитело представляет собой антитело, продуцируемое группой идентичных клеток, все из которых были получены из одной клетки путем повторяющейся клеточной репликации. То есть клон клеток производит только один вид антител. Хотя моноклональное антитело может быть получено с использованием технологии получения гибридомы, могут также использоваться другие способы производства, известные специалистам в данной области техники (например, антитела, полученные из библиотек фагового дисплея антитела). Антитело может быть моновалентным или бивалентным. Антитело может представлять собой мономер Ig, который представляет собой "Y-образную" молекулу, которая состоит из четырех полипептидных цепей: двух тяжелых цепей и двух легких цепей, связанных дисульфидными связями. Антитело может содержать константные участки тяжелой и/или легкой цепи любого изотипа; например антитело может быть IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3 или IgG4 и может иметь легкие цепи лямбда или каппа. Константный участок тяжелой цепи может быть вариантом с измененным (например, увели-

ченным) связыванием с Fc-рецептором (например, FcRn).

Как применяется в данном документе, термин "гуманизированный иммуноглобулин" относится к иммуноглобулину, содержащему части иммуноглобулинов различного происхождения, причем по меньшей мере одна часть содержит аминокислотные последовательности человеческого происхождения. Например, гуманизованное антитело может содержать части, полученные из иммуноглобулина нечеловеческого происхождения с необходимой специфичностью, например мышиноного происхождения, и из последовательностей иммуноглобулина человеческого происхождения (например, химерного иммуноглобулина), соединенных вместе химически с помощью общепринятых методов (например, синтетически), или изготовленных в виде непрерывного полипептида с использованием методов генной инженерии (например, ДНК, кодирующая белковые части химерного антитела, может быть экспрессирована для того, чтобы получить непрерывную полипептидную цепь). Другим примером гуманизованного иммуноглобулина является иммуноглобулин, содержащий одну или больше цепей иммуноглобулина, которые содержат CDR, полученные из антитела нечеловеческого происхождения, и каркасную область, полученную из легкой и/или тяжелой цепи человеческого происхождения (например, CDR-встроенные антитела с изменениями или без изменений каркаса). Химерные или CDR-встроенные одноцепочечные антитела также охватываются термином "гуманизированный иммуноглобулин". См., например, Cabilly et al., патент США № 4816567; Cabilly et al., европейский патент № 0125023 B1; Boss et al., патент США № 4816397; Boss et al., европейский патент № 0120694 B1; Neuberger, M.S. et al., WO 86/01533; Neuberger, M.S. et al., европейский патент № 0194276 B1; Winter, патент США № 5225539; Winter, европейский патент № 0239400 B1; Padlan, E.A. et al., заявка на европейский патент № 0519596 A1. См. также Ladner et al., патент США № 4946778; Huston, патент США № 5476786; и Bird, R.E. et al., Science, 242: 423-426 (1988) в отношении одноцепочечных антител.

Например, гуманизированные иммуноглобулины могут быть продуцированы с использованием синтетических и/или рекомбинантных нуклеиновых кислот для получения генов (например, кДНК), кодирующих желаемую гуманизованную цепь. Например, нуклеотидные последовательности (например, ДНК), кодирующие гуманизированные переменные участки, могут быть сконструированы с использованием способов ПЦР-мутационного обмена для изменения последовательностей ДНК, кодирующих человеческую или гуманизованную цепь, такую как ДНК-шаблон из ранее гуманизованного переменного участка (см., например, Kamman, M., et al., Nucl. Acids Res., 17: 5404 (1989)); Sato, K., et al., Cancer Research, 53: 851-856 (1993); Daugherty, B.L. et al., Nucleic Acids Res., 19(9): 2471-2476 (1991); и Lewis, A.P. and J.S. Crowe, Gene, 101: 297-302 (1991)). Также могут быть легко получены варианты, используя эти или другие подходящие способы. Например, клонированные переменные области могут быть изменены мутационным обменом и могут быть выбраны последовательности, кодирующие варианты с требуемой специфичностью (например, из библиотеки фагов; см., например, Krebber et al., патент США № 5514548; Hoogenboom et al., WO 93/06213, опубликованный 1 апреля 1993)). "Фрагменты антитела" включают часть интактного антитела, например антигенсвязывающий или переменный участок интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают: Fab, Fab', F(ab')₂ и фрагменты Fv; димеры; линейные антитела (Zarata et al., Protein Eng. 8(10): 1057-1062 (1995)); доменные антитела (дАт; Holt et al. (2003) Trends Biotechnol. 21:484); молекулы одноцепочечных антител; и мультиспецифические антитела, составленные из фрагментов антител. Расщепление антител с помощью папаина продуцирует два идентичных антигенсвязывающих фрагмента, называемых фрагментами "Fab", каждый с одним антигенсвязывающим сайтом, и остаточный фрагмент "Fc", обозначающий способность легко кристаллизоваться. Обработка пепсином дает фрагмент F(ab')₂, который имеет два антигенсвязывающих центра антитела и по-прежнему способен к перекрестному связыванию антигена.

"Fv" представляет собой минимальный фрагмент антитела, который содержит полный сайт распознавания и связывания антигена. Этот участок состоит из димера одного переменного домена тяжелой цепи и одного переменного домена легкой цепи, в тесном нековалентном объединении. Именно в этой конфигурации три CDR каждого переменного домена взаимодействуют, чтобы определить антигенсвязывающий сайт на поверхности димера V_H-V_L. В совокупности шесть CDR придают антигенсвязывающую специфичность антителу. Однако даже один переменный домен (или половина Fv, содержащего только три CDR, специфичных к антигену) обладает способностью распознавать и связывать антиген, хотя и с более низкой аффинностью, чем полный сайт связывания.

Фрагмент "Fab" также содержит константный домен легкой цепи и первый константный домен (CH₁) тяжелой цепи. Фрагменты Fab отличаются от фрагментов Fab' добавлением нескольких остатков к карбоксильному концу домена CH₁ тяжелой цепи, включая один или более цистеинов из шарнирной области антитела. Fab'-SH является обозначением в данном документе для Fab', в котором остаток(тки) цистеина константных доменов имеют свободную тиольную группу. Фрагменты F(ab')₂ антитела первоначально были получены в виде пар фрагментов Fab', которые имеют цистеины шарнира между ними. Известны также другие химические соединения фрагментов антител. "Легкие цепи" антител (иммуноглобулинов) от любых видов позвоночных могут быть отнесены к одному из двух четко различимых доменов, называемых каппа и лямбда, на основе аминокислотных последовательностей их константных доменов. Иммуноглобулины могут быть отнесены к разным классам в зависимости от аминокислотной последова-

тельности константного домена их тяжелых цепей. Существует пять основных классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, и некоторые из этих классов могут быть далее разделены на подклассы (изотипы), например IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA и IgA2. Подклассы могут быть далее разделены на типы, например IgG2a и IgG2b. "Одноцепочечные Fv" или "sFv" или "scFv" фрагменты антитела содержат домены антитела V_H и V_L , причем эти домены присутствуют в одной полипептидной цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения полипептид Fv дополнительно содержит полипептидный линкер между доменами V_H и V_L , который позволяет sFv формировать желаемую структуру для связывания антигена. Для обзора sFv см. Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994).

Термин "диантитела" относится к небольшим фрагментам антител с двумя антигенсвязывающими сайтами, причем эти фрагменты содержат переменный домен тяжелой цепи (V_H), связанный с переменным доменом легкой цепи (V_L) в той же полипептидной цепи (V_H - V_L). Используя линкер, который слишком короткий, чтобы обеспечить сопряжение между двумя доменами в одной и той же цепи, домены вынуждены связываться с комплементарными доменами другой цепи и создавать два антигенсвязывающих сайта. Диатела описаны более полно, например, в EP 404097; WO 93/11161; и Hollinger et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448. Используемый в данном документе термин "аффинность" относится к константе равновесия для обратимого связывания двух веществ (например, антитела и антигена) и выражается как константа диссоциации (K_D). Аффинность может быть по меньшей мере в 1 раз большей, по меньшей мере в 2 раза большей, по меньшей мере в 3 раза большей, по меньшей мере в 4 раза большей, по меньшей мере в 5 раз большей, по меньшей мере в 6 раз большей, по меньшей мере в 7 раз большей, по меньшей мере в 8 раз большей, по меньшей мере в 9 раз большей, по меньшей мере в 10 раз большей, по меньшей мере в 20 раз большей, по меньшей мере в 30 раз большей, по меньшей мере в 40 раз большей, по меньшей мере в 50 раз большей, по меньшей мере в 60 раз большей, по меньшей мере в 70 раз большей, по меньшей мере в 80 раз большей, по меньшей мере в 90 раз большей, по меньшей мере в 100 раз большей или по меньшей мере в 1000 раз большей или больше, чем аффинность антитела к неродственным аминокислотным последовательностям. Аффинность антитела к целевому белку может быть, например, от примерно 100 наномолярной (нМ) до примерно 0,1 нМ, от примерно 100 нМ до примерно 1 пикомолярной (пМ) или от примерно 100 нМ до примерно 1 фемтомолярной (фМ) или больше. Как применяется в данном документе, термин "авидность" относится к сопротивлению комплекса из двух или более веществ к диссоциации после разбавления. Термины "иммунореактивный" и "предпочтительно связывают" здесь взаимозаменяемы в отношении антител и/или антигенсвязывающих фрагментов.

Термин "связывание" относится к прямой связи между двумя молекулами, ввиду, например, ковалентных, электростатических, гидрофобных и ионных и/или водородных связей, включая взаимодействия, такие как солевые мостики и водные мостики. Анти-С1s антитело субъекта специфически связывается с эпитопом в белке комплемента C1s. "Специфическое связывание" относится к связыванию с аффинностью по меньшей мере около 10^{-7} М или более, например, 5×10^{-7} М, 10^{-8} М, 5×10^{-8} М и более. "Неспецифическое связывание" относится к связыванию с аффинностью менее чем около 10^{-7} М, например связыванию с аффинностью 10^{-6} М, 10^{-5} М, 10^{-4} М и т.д.

Как применяется в данном документе, термин "CDR" или "определяющая комплементарность область" предназначен для обозначения несмежных участков антигенсвязывающего центра, обнаруженных в пределах переменного участка полипептидов тяжелой и легкой цепей. CDR были описаны Kabat et al., *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616 (1977); Kabat et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequences of proteins of immunological interest" (1991) (также упоминаемый в данном документе как Kabat 1991); Chothia et al., *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987) (также упоминаемый в данном документе как Chothia 1987); и MacCallum et al., *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996), где определения включают перекрывающиеся аминокислотные остатки или подмножества аминокислотных остатков при сравнении друг с другом. Тем не менее, применение любого определения для обозначения CDR антитела, или CDR привитых антител, или CDR их вариантов предназначено для охвата термина, как определено и используется в данном документе. Аминокислотные остатки, которые охватывают CDR, как определено каждой из приведенных выше ссылок, приведены ниже в табл. 1 в качестве сравнения. CDR, перечислены в табл. 2, были определены в соответствии с Kabat 1991.

Определения CDR

	Кабат ¹	Хотиа ²	МакКаллум 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

¹Нумерация остатков соответствует номенклатуре Kabat et al., supra.

²Нумерация остатков соответствует номенклатуре Chothia et al., supra.

³Нумерация остатков соответствует номенклатуре MacCallum et al., supra.

Как применяется в данном документе, термины "CDR-L1", "CDR-L2" и "CDR-L3" относятся, соответственно, к первому, второму и третьему CDR в переменном участке легкой цепи. Как применяется в данном документе, термины "CDR-H1", "CDR-H2" и "CDR-H3" относятся, соответственно, к первому, второму и третьему CDR в переменном участке тяжелой цепи. Как применяется в данном документе, термины "CDR-1", "CDR-2" и "CDR-3" относятся, соответственно, к первому, второму и третьему CDR в переменном участке любой из цепей.

Как применяется в данном документе, термин "каркас" при использовании в отношении переменного участка антитела предназначен для обозначения всех аминокислотных остатков вне областей CDR в пределах переменного участка антитела. Каркас переменного участка в целом, как правило, представляет собой прерывающуюся аминокислотную последовательность длиной примерно 100-120 аминокислот, но предназначен для ссылки только на те аминокислоты, которые находятся вне CDR. Как применяется в данном документе, термин "каркасный участок" предназначен для обозначения каждого участка каркаса, который разделен на CDR.

"Изолированным" антителом является такое, которое было идентифицировано и выделено и/или восстановлено из компонента его естественной среды. Загрязняющими компонентами его природной среды являются материалы, которые будут мешать диагностическому или терапевтическому применению антител и могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые растворенные вещества. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело будет очищать 1) до более чем 90%, более чем 95% или более чем 98% по массе антитела, как определено способом Лоури, например, до более чем 99% по массе; 2) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности с использованием секвенатора с вращающейся чашкой; или 3) до гомогенности с помощью электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия (SDS-PAGE) при восстанавливающих или не восстанавливающих условиях с применением окраски синим Кумасси или серебра. Изолированное антитело включает антитело *in situ* в рекомбинантных клетках, поскольку по меньшей мере один компонент природной среды антитела не будет присутствовать. В некоторых случаях выделенные антитела будут получены по меньшей мере на одной стадии очистки.

Термины "полипептид", "пептид" и "белок", применяемые в данном документе взаимозаменяемо, относятся к полимерной форме аминокислот любой длины, которые могут включать генетически кодированные и не генетически кодированные аминокислоты, химически или биохимически модифицированные или дериватизированные аминокислоты и полипептиды, имеющие модифицированные пептидные остовы. Термин включает гибридные белки, включая, но не ограничиваясь ими, гибридные белки с гетерологичной аминокислотной последовательностью, гибриды с гетерологичными и гомологичными лидерными последовательностями с или без N-концевых остатков метионина; иммунологически меченые белки и т.п.

Как применяется в данном документе, термины "лечение", "проводить лечение", "лечить" и т.п.е относятся к получению желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть профилактическим с точки зрения полного или частичного предотвращения заболевания или его симптома и/или может быть терапевтическим с точки зрения частичного или полного излечения заболевания и/или неблагоприятного эффекта, связанного с заболеванием. "Лечение", как применяется в данном документе, охватывает любое лечение болезни у млекопитающего, особенно у человека, и включает: а) предотвращение возникновения болезни у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, которое пока не было у него диагностировано; б) подавление болезни, т.е. прекращение ее развития; и в) облегчение болезни, т.е. процесс вызова ремиссии болезни.

Термины "индивид", "субъект", "хозяин" и "пациент", применяемые в данном документе взаимозаменяемо, относятся к млекопитающему, включая, но не ограничиваясь лишь этими, мышинных (крысы, мыши), нечеловеческих приматов, людей, собачьих, кошачьих, копытных (например, лошадиные, бычьи,

овечьи, свиньи, козлиные) и т.д. Кроме того, эти термины охватывают любое животное, которое имеет систему комплемента, например млекопитающие, рыбы и некоторые беспозвоночные. Таким образом, данные термины включают млекопитающих, рыб и беспозвоночных животных-компаньонов, сельскохозяйственных животных, рабочих животных, животных зоопарка и лабораторных животных, имеющих систему комплемента.

"Терапевтически эффективное количество" или "действенное количество" относится к количеству антител против C1s из системы комплемента, которое при введении млекопитающему или другому субъекту для лечения заболевания, является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. "Терапевтически эффективное количество" будет варьировать в зависимости от антитела против C1s из системы комплемента, заболевания и его тяжести, а также возраста, веса и т.д., субъекта, подлежащего лечению.

"Биологический образец" охватывает множество типов образцов, полученных от человека, и может использоваться в диагностическом или контрольном анализе. Определение включает в себя кровь и другие жидкие образцы биологического происхождения, образцы твердых тканей, такие как образец биопсии или культуры тканей или полученные из них клетки и их потомство. Определение также включает образцы, которые каким-либо образом были обработаны после их получения, например, путем обработки реагентами, солиubilизации, или обогащения на определенные компоненты, таких как полинуклеотиды. Термин "биологический образец" охватывает клинический образец, а также включает клетки в культуре, клеточные супернатанты, клеточные лизаты, сыворотку, плазму, биологическую жидкость и образцы тканей. Термин "биологический образец" включает в себя мочу, слюну, спинно-мозговую жидкость, интерстициальную жидкость, окулярную жидкость, синовиальную жидкость, фракции крови, такие как плазма и сыворотка, и т.п. Термин "биологический образец" также включает образцы твердых тканей, образцы культуры тканей и образцы клеток.

До того как данное изобретение будет дополнительно описано, следует понимать, что это изобретение не ограничено конкретными описанными вариантами реализации изобретения, поскольку они могут, разумеется, меняться. Следует также понимать, что используемая в данном документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов реализации изобретения и не предназначена для ограничения, поскольку объем данного изобретения будет ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

В тех случаях, когда предоставляется диапазон значений, следует понимать, что каждое промежуточное значение до десятой части нижнего предела, если контекст явно не указывает на иное, между верхним и нижним пределом этого диапазона, и любым другим заявленным или промежуточным значением в этом указанном диапазоне, включено в изобретение. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов могут быть независимо включены в меньшие диапазоны и также охватываются изобретением с учетом любого конкретно исключенного предела в указанном диапазоне. В тех случаях, когда указанный диапазон включает один или оба предела, в изобретение также включены диапазоны, исключающие один или оба из указанных включенных пределов.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Хотя любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в данном документе, также могут быть применены в практике или испытаниях данного изобретения, в данном описании предпочтительные способы и материалы. Все публикации, упомянутые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки для раскрытия и описания способов и/или материалов, в связи с которыми цитируются публикации.

Следует также отметить, что как применяется в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения, формы существительных в единственном числе включают также формы в множественном числе, до тех пор пока иное четкое не следует из контекста. Так, например, ссылка на "анти-C1s-антитело" включает в себя множество таких антител, а ссылка на "аутоиммунное расстройство" включает ссылку на одно или более аутоиммунных расстройств и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и так далее. Дополнительно следует отметить, что пункты формулы могут быть составлены для исключения любого необязательного элемента. Таким образом, это заявление предназначено для использования в качестве предшествующей основы для применения такой исключительной терминологии, как "исключительно", "только" и т.п. в связи с раскрытием пунктов формулы или использованием "отрицательного" ограничения. Понятно, что некоторые отличительные признаки изобретения, которые для ясности, описанные в контексте отдельных вариантов реализации изобретения, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте реализации изобретения. И наоборот, различные отличительные признаки изобретения, которые для краткости, описанные в контексте одного варианта реализации изобретения, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей суб-комбинации. Все комбинации вариантов реализации изобретения, относящиеся к изобретению, конкретно охватываются настоящим изобретением и раскрыты в данном документе точно так же, как если бы каждая комбинация была раскрыта отдельно и явным образом. Кроме того, все суб-комбинации различных вариантов реализации изобретения и их элементов также специально охвачены настоящим изобретением и раскрыты в

данном документе точно так же, как если бы каждая такая суб-комбинация была раскрыта отдельно и явным образом.

Публикации, обсуждаемые в данном документе, предоставляются исключительно для их раскрытия до даты подачи данной заявки. Ничто в данном документе не должно толковаться как признание того, что данное изобретение не имеет права датировать более ранним числом такую публикацию в силу предшествующего изобретения. Дополнительно предоставленные даты публикации могут отличаться от фактических дат публикации, которые, возможно, необходимо будет подтвердить самостоятельно.

Подробное описание сущности изобретения

Данное описание предоставляет способы лечения аллоиммунного или аутоиммунного заболевания у индивидуума; способы включают введение индивидууму эффективного количества антитела, специфичного для компонента комплемента C1s, в количестве и в течение периода времени, эффективного для снижения титров аутоантитела или аллоантитела. Данное описание представляет собой способ мониторинга эффективности способа лечения пациента; способ включает определение уровня аутоантитела или аллоантитела в биологическом образце, полученном от индивидуума.

Способы лечения.

Данное описание предоставляет способы лечения аллоиммунного или аутоиммунного заболевания у индивидуума. Способы включают введение индивидууму эффективного количества антитела, специфичного для компонента комплемента C1s. Анти-C1s-антитело вводят в количестве и в течение периода, эффективного для снижения титров аутоантитела или аллоантитела. Введение анти-C1s-антитела эффективно снижает уровень аутоантитела или аллоантитела у индивидуума.

Снижение уровня аутоиммунного антитела.

В некоторых случаях эффективное количество анти-C1s-антитела представляет собой количество, которое при введении в одной или более дозах и в течение определенного периода времени индивидууму, имеющему аутоиммунное расстройство, эффективно снижает уровень аутоантитела у индивидуума по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или более чем 90% по сравнению с уровнем аутоантитела у индивидуума в отсутствие лечения анти-C1s-антителом или по сравнению с уровнем аутоантитела у индивидуума перед обработкой анти-C1s-антителом. Аутоантитела включают, например, антиядерное антитело, антитело против нейтрофилов, антитело против рибонуклеинового белка, антитело против одноцепочечной ДНК, антитело против La/SSA, антитело против La/SS-B, антицентромерное антитело, антинейронное ядерное антитело-2, антитело против двухцепочечных ДНК, анти-Jol антитело (где аутоантиген представляет собой гистидин-тРНК-лигазу), анти-Смит-антитело (где аутоантиген представляет собой белок snRNP), антитело против топоизомеразы, антигистоновое антитело, антитело против р62 (где аутоантиген представляет собой нуклеопорин 62), антитело против sp100 (где аутоантиген является ядерным антигеном sp100), антитранслутаминазное антитело, антитело против ганглиозида, антитело против тромбина, антитело против актина, анти-нейтрофильное цитоплазматическое антитело, антитело против антитела распознавания частиц, антитело против ДНК, анти-Rho антитело, антиколлагеновое антитело, антитело против антигена I, антитело против антигена i, антитело против коллагена XVII, антитело против Rho/SSA, антитело против фосфолипидов, антитело против гладкой мускулатуры (анти-Sm), антимиохондриальное антитело, антитело против рецептора ацетилхолина, антитело к гистидил-тРНК-синтетазе (HisRS), антитело против канального кальциевого канала с напряжением, антитело против канального калиевого канала с напряжением, защищенное от напряжения, антитело против гликопротеина IIb/IIIa, антитело против гликопротеина Ib/IX, холододовые агглютинины (например, антитело, которое связывает красные клетки крови, такие как антитело против антигена I, антитело против антигена i, антитело против антигена P_g и т.д.), антитело против аквапорина 4, антитело против специфической киназы мускулатуры (MuSK) и т.п. Аутоантитела включают антитела к аутоантигенам, таким как основной белок миелина, коллаген (например, коллаген типа XI, коллаген типа XVII), человеческий хрящ gp 39, хромогранин A, gp130-RAPS, протеолипидный белок, фибрилларин, Rho-аутоантиген, I-антиген, i-антиген, антиген P_g, ядерные белки, нуклеолярные белки (например, малый нуклеолярный белок), рецептор фактора роста щитовидной железы, гистоны, гликопротеин gp70, рибосомальные белки, ацетилтрансфераза пируватдегидрогеназы, дегидролипонида, антигены волосяного фолликула, IgG, изоформа тропомиозина 5 человека, белки митохондрий, белки панкреатических β-клеток, гликопротеин миелиновых олигодендроцитов, инсулин, декарбоксилаза глутаминовой кислоты (GAD), глютен, ацетилхолиновые рецепторы, аквапорин 4, мышечно-специфическую киназу (MuSK), гликопротеин IIb/IIIa, гликопротеин Ib/IX, антигены красных кровяных телец, тромбоцитарные антигены и т.п.

Способы определения уровня аутоантитела известны в данной области, и любой известный метод может быть использован. Примеры подходящих способов включают иммунологические методы, такие как твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), иммунологические анализы бокового потока (LFIA, также известные как латеральные иммунохроматографические анализы), диффузионные иммуноанализы (DIA), фтороиммунологические анализы (FIA), хемиллюминесцентные иммуноанализы

(CLIA), вычислительные иммуноанализы (CIA), магнитные иммуноанализы (MIA), радиоиммуноанализы (RIA) и т.п. Например, детектируемый меченый аутоантиген может быть использован в анализе для обнаружения аутоантитела соответственно. Аутоантитела, присутствующие в биологическом образце, полученном от индивидуума, подвергаемого лечению, могут быть иммобилизованы; и детектируемый меченый аутоантиген, контактирующий с иммобилизованным аутоантителом, образующий комплекс, где присутствие или количество обнаруживаемой метки указывает на наличие или количество аутоантител в биологическом образце.

В некоторых случаях способ лечения по данному изобретению включает: а) введение индивидууму антитела, которое специфически связывает комплемент C1s в количестве и в течение периода, эффективного для снижения уровня титров аутоантитела; и б) определение уровня аутоантитела в биологическом образце, полученном от индивидуума. Уровень аутоантитела в биологическом образце, полученном от индивидуума, который ниже уровня предварительного лечения, может указывать на эффективность лечения. Уровень аутоантитела в биологическом образце, полученном от индивидуума, который не значительно ниже, чем уровень предварительного лечения, может указывать на необходимость увеличения дозы и/или продолжительности введения и/или частоты введения. Уровень аутоантитела в биологическом образце, полученном от индивидуума, который выше уровня предварительного лечения, может указывать на необходимость увеличения дозы и/или продолжительности введения и/или частоты введения.

В некоторых случаях способ лечения по данному изобретению включает: а) введение индивидууму антитела, которое специфически связывает комплемент C1s в количестве и в течение периода, эффективного для снижения уровня титров аутоантитела; б) определение уровня аутоантитела в биологическом образце, полученном от индивидуума; и с) корректировку дозы анти-C1s-антитела на основе обнаруженного уровня.

В некоторых случаях эффективное количество анти-C1s-антитела представляет собой количество, которое при введении в одной или более дозах и в течение периода времени индивидууму, имеющему аутоиммунное расстройство, эффективно для снижения активации В-клеток у индивидуума по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% или, по меньшей мере на 80% по сравнению с уровнем активации В-клеток у индивидуума в отсутствие лечения анти-C1s-антителом или по сравнению с уровнем активации В-клеток у индивидуума до лечения анти-C1s-антителом.

Данное описание представляет способ снижения активации В-клеток у индивидуума, имеющего аутоиммунное расстройство, причем способ, включающий введение индивидууму эффективного количества антитела, специфичного для компонента комплемента C1s. Анти-C1s-антитело вводят в количестве и в течение периода, эффективного для снижения уровня активации В-клеток. В некоторых случаях эффективность лечения контролируется после введения анти-C1s-антитела. В некоторых случаях доза анти-C1s-антитела корректируется на основании результатов мониторинга. Таким образом, в некоторых случаях способ данного описания включает: а) введение индивидууму эффективного количества антитела, специфичного для компонента комплемента C1s; и б) контроль эффективности указанного введения, включающий определение уровня активации В-клеток в биологическом образце, полученном от индивидуума. В некоторых случаях способ данного описания включает: а) введение индивидууму эффективного количества антитела, специфичного для компонента комплемента C1s; б) контроль эффективности указанного введения, включающий определение уровня активации В-клеток в биологическом образце, полученном от индивидуума; и с) корректировку дозы анти-C1s-антитела на основе обнаруженного уровня активации В-клеток. Биологический образец содержит В-клетки. Например, биологический образец может быть образцом крови или другим образцом жидкости или ткани, который содержит В-клетки. В-клетки могут быть выделены из биологического образца.

Активация В-клеток может быть определена с использованием любого удобного способа, включая, например, поток кальция. Поток кальция можно определить с помощью флуоресцентного индикатора кальция. Флуоресцентные индикаторы кальция известны в данной области и включают, но не ограничиваются ими, фура-2, бис-фура 2, индо-1, куин-2, куин-2 АМ, бензотиаза-1, бензотиаза-2, индо-5F, Fura-FF, ВТС, Mag-Fura-2, Mag-Fura-5, Mag-Indo-1, флуо-3, rhod-2, флуо-4F, fura-5F, fura-6F, флуо-4, флуо-5F, флуо-5N, Oregon Green 488 ВАРТА, кальций зеленый, кальцеин, fura-C18, Calcium Green-C18, Calcium Orange, Calcium Crimson, Calcium Green-5N, магний зеленый, Oregon Green 488 ВАРТА-1, Oregon Green 488 ВАРТА-2, X-rhod-1, Fura Red, Rhod-5F, Rhod-5N, X-Rhod-5N, Mag-Rhod-2, Mag-X-Rhod-1, флуо-5N, флуо-5F, флуо-4FF, Mag-Fluo-4, Aequorin, декстрановые конъюгаты или любые другие производные любого из этих красителей и другие (см., например, каталог или интернет-сайт для молекулярных зондов, Eugene, см. также Nuccitelli, ed., *Methods in Cell Biology*, Volume 40: A Practical Guide to the Study of Calcium in Living Cells, Academic Press (1994); Lambert, ed., *Calcium Signaling Protocols (Methods in Molecular Biology Volume 114)*, Humana Press (1999); W.T. Mason, ed., *Fluorescent and Luminescent Probes for Biological Activity. A Practical Guide to Technology for Quantitative Real-Time Analysis*, Second Ed, Academic Press (1999); *Calcium Signaling Protocols (Methods in Molecular Biology)*, 2005, D.G. Lamber, ed., Humana Press.). Активация В-клеток может быть определена с использованием других удобных способов, вклю-

чая, например, оценку маркеров клеточной поверхности активации и дифференцировки В-клеток. Маркеры активации поверхности клетки включают, но не ограничиваются ими, CD23, CD25, CD27, CD30, CD38, CD69, CD80, CD86, CD135 и т.п., которые могут контролироваться с использованием проточной цитометрии, иммуногистохимии, иммунофлуоресценции и других методов, используемых в области техники. Кроме того, маркеры клеточной поверхности, которые специфичны для наивных, недифференцированных В-клеток, могут контролироваться для оценки доли наивных и активированных клеток в кровотоке. Маркеры наивных клеток включают, но не ограничиваются ими, IgM, CD10 и другие такие маркеры. Кроме того, можно также контролировать маркеры внутриклеточной активации, такие как факторы транскрипции, фосфосигнальные белки и цитокины, для оценки активации и пролиферативного статуса В-клеток. Факторы транскрипции, которые можно контролировать, включают, но не ограничиваются ими, Oct-2, Pax-5, Blimp-1, Vcl-6, XPB-1 и т.п. Фосфосигнальные белки, которые можно контролировать, включают, но не ограничиваются ими, фосфо-Акт, фосфо-Btk, фосфо-Syk, фосфо-BLNK, фосфо-CD20/BL-CAM, фосфо-IKK γ , фосфо-NF κ B, фосфо-mTOR и т.п. Цитокины, которые можно контролировать, включают, но не ограничиваются ими, IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ , IL-10, IL-12, TNF- α , TGF- β и т.п. Оценка факторов транскрипции, фосфосигнальных белков и цитокинов может быть проведена с помощью проточной цитометрии, обратной транскрипционно-полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР), иммунофлуоресценции клеток, а также твердофазным иммуноферментным анализом (ИФА), которые оцениваются в цельной крови, плазме или сыворотке пациентов и других методов, известных в данной области техники. Кроме того, размер и грануляцию В-клеток можно контролировать с помощью проточной цитометрии, микроскопии и других методов, известных в данной области техники, для оценки статуса активации В-клеток. В некоторых случаях эффективное количество анти-C1s-антитела представляет собой количество, которое при введении в одной или более дозах и в течение периода времени индивидууму, имеющему аутоиммунное расстройство, эффективно для снижения пролиферации В-клеток у индивидуума по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 80% по сравнению с уровнем пролиферации В-клеток у индивидуума в отсутствие лечения анти-C1s-антителом или по сравнению с уровнем пролиферации В-клеток у индивидуума до лечения анти-C1s-антителом.

В некоторых случаях эффективное количество анти-C1s-антитела представляет собой количество, которое при введении в одной или более дозах и в течение периода времени индивидууму, имеющему аутоиммунное расстройство, эффективно для снижения количество аутореактивных В-клеток у индивидуума по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 80% по сравнению с количеством аутореактивных В-клеток у индивидуума в отсутствие лечения анти-C1s-антителом или по сравнению с количеством аутореактивных В-клеток у индивидуума до лечения анти-C1s-антителом.

Данное описание представляет способ снижения пролиферации В-клеток у индивидуума, имеющего аутоиммунное расстройство, причем способ, включающий введение индивидууму эффективного количества антитела, специфичного для компонента комплемента C1s. Анти-C1s-антитело вводят в количестве и в течение периода, эффективного для снижения уровня пролиферации В-клеток. В некоторых случаях эффективность лечения контролируется после введения анти-C1s-антитела. В некоторых случаях доза анти-C1s-антитела корректируется на основании результатов мониторинга. Таким образом, в некоторых случаях способ данного описания включает: а) введение индивидууму эффективного количества антитела, специфичного для компонента комплемента C1s; и б) контроль эффективности указанного введения, включающий определение уровня пролиферации В-клеток в биологическом образце, полученном от индивидуума. В некоторых случаях способ данного описания включает: а) введение индивидууму эффективного количества антитела, специфичного для компонента комплемента C1s; б) контроль эффективности указанного введения, включающий определение уровня пролиферации В-клеток в биологическом образце, полученном от индивидуума; и с) корректировку дозы анти-C1s-антитела на основе обнаруженного уровня пролиферации В-клеток. Биологический образец содержит В-клетки. Например, биологический образец может быть образцом крови или другим образцом жидкости или ткани, который содержит В-клетки. В-клетки могут быть выделены из биологического образца.

В-клеточная пролиферация может быть определена с использованием любого известного анализа, например, определения количества CD19⁺ В-клеток или CD20⁺ или CD21⁺ или CD22⁺ В-клеток (например, с использованием проточной цитометрии, микроскопии, флуоресцентной микроскопии, гемоцитометра и других инструментов и способов, известных в этой области).

Аутоиммунные нарушения, которые можно лечить с использованием способа данного изобретения для лечения аутоиммунного расстройства, представляют собой аутоиммунные расстройства, опосредованные аутоантителами, и включают, но не ограничиваются ими, болезнь Аддисона, возрастную дегене-

рацию желтого пятна, алопецию, аутоиммунный гепатит (например, аутоиммунный гепатит, связанный с инфекцией вируса гепатита В; аутоиммунный гепатит, связанный с инфекцией вируса гепатита С), аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунные заболевания кожи, аутоиммунная болезнь щитовидной железы, буллезный пемфигоид, целиакия, синдром холодовой агглютинации, дерматомиозит, сахарный диабет 1-го типа, болезнь Грейвса, синдром Гудпастура, болезнь Хашимото, гипопаратиреоз, гипопитуитаризм, гипотиреоз, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, воспалительное заболевание кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит), рассеянный склероз, миастения гравис, миокардит, оптикомиелит, пемфикус обыкновенный, листовидная пузырчатка, полимиозит, псориаз, ревматоидный артрит, саркоидоз, склеродермия, синдром Шегрена, системная красная волчанка, увеит, гранулематоз Вегенера и поли/дерматомиозит.

Болезни, которые можно лечить с использованием способа данного описания, включают, например, связанные с возрастом аутоиммунные расстройства, возрастную дегенерацию желтого пятна, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, анафилаксию, аргирофильное деменцию, артрит (например, ревматоидный артрит), астму, атеросклероз, атипичный гемолитический уремический синдром, аутоиммунные заболевания, аутоиммунную гемолитическую анемию, синдром Баррак-Саймонса, болезнь Бехчета, амилоидную ангиопатию британского типа, буллезный пемфигоид, болезнь Бюргера, нефропатию C1q, рак, катастрофический антифосфолипидный синдром, церебральную амилоидную ангиопатию, синдром холодовой агглютинации, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, болезнь Крона, криоглобулинемический васкулит, деменцию боксёров, деменцию с тельцами Льюи (DLB), диффузные нейрофибрилярные клубки с кальцификацией, дискоидную красную волчанку, синдром Дауна, фокальный сегментный гломерулосклероз, формальное расстройство мысли, лобно-височную деменцию (FTD), лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17, лобно-височной лобарной дегенерацией, болезнью Герстмана-Штрауслера-Шейнкера, синдромом Гийена-Барре, болезнью Халлерверден-Спатца, гемолитико-уремическим синдромом, наследственную ангиодистрофию, гипофосфатаз, синдром идиопатической пневмонии, иммунные комплексные заболевания, миозит с включениями, инфекционное заболевание (например, заболевание, вызванное бактерией (например, *Neisseria meningitidis* или *Streptococcus*), вирусное заболевание (например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)), или другими инфекционными агентами), воспалительное заболевание, ишемия/реперфузное повреждение, умеренные когнитивные нарушения, иммунотромбоцитопеническая пурпура (ИТП), дефицит кофактора молибдена (MoCD) типа А, мембранопролиферативный гломерулонефрит (MPGN) I, мембранопролиферативный гломерулонефрит (MPGN) II (болезнь плотного осадка), мембранный нефрит, мультиинфарктная деменция, волчанка (например, системная красная волчанка (СКВ)), гломерулонефрит, болезнь Кавасаки, мультифокальная моторная невропатия, рассеянный склероз, множественная системная атрофия, миастения гравис, инфаркт миокарда, миотоническая дистрофия, оптико-невромиелит, болезнь Ниманна-Пика типа С, негуамская болезнь моторных нейронов с нейрофибрилярными клубками, болезнь Паркинсона, болезнь Паркинсона с деменцией, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, вульгарная пузырчатка, болезнь Пика, постэнцефалитический паркинсонизм, полиомиозит, прионный белок церебральной амилоидной ангиопатии, прогрессирующий подкорковый глиоз, прогрессирующий супрануклеарный паралич, псориаз, сепсис, сига-токсин *E. coli* (STEC)-HuS, спинальная мышечная атрофия, инсульт, подострый склерозирующий панэнцефалит, деменция с преобладанием нейрофибрилярных клубков, отторжение трансплантата, васкулит (например, связанный с ANCA васкулит), гранулематоз Вегнера, болезнь серповидных клеток, криоглобулинемия, смешанная криоглобулинемия, первичная криоглобулинемия смешанного типа, криоглобулинемия смешанного типа II, криоглобулинемия смешанного типа III, нефрит, индуцированная лекарством тромбоцитопения, волчаночный нефрит, буллезный пемфигоид, приобретённый буллезный эпидермолиз, отсроченная гемолитическая реакция при переливании крови, гипокомплементарный синдром уртикарного васкулита, псевдофакическая буллезная кератопатия и рефрактерность тромбоцитов.

Снижение уровня аллоиммунного антитела.

В некоторых случаях эффективное количество анти-C1s-антитела представляет собой количество, которое при введении в одной или более дозах и в течение определенного периода времени индивидууму, нуждающемуся в этом (например, пересадка трансплантата или реципиенту органа), эффективно снижает уровень аллоантитела у индивидуума по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или более чем 90% по сравнению с уровнем аллоантитела у индивидуума в отсутствие лечения анти-C1s-антителом или по сравнению с уровнем аллоантитела у индивидуума перед обработкой анти-C1s-антителом.

Способ данного описания предусматривает снижение уровня аллоантител у индивидуума. Аллоантитела включают антитела к человеческому лейкоцитарному антигену (HLA), присутствующему на донорской ткани или органе. Аллоантитела включают антитела к любому эпитопу, присутствующему на донорской ткани, донорском органе или донорской клетке (например, красные кровяные тельца, тромбоциты, эндотелиальные клетки и т.д.).

Способы определения уровня аллоантител известны в данной области, и любой известный метод может быть использован. Примеры подходящих способов включают иммунологические методы, такие как ИФА, LFIA, DIA, FIA, CLIA, CIA, MIA, RIA и т.п. Например, детектируемый меченый аллоантиген может быть использован в анализе для обнаружения аллоантитела соответственно. Аллоантитела, присутствующие в биологическом образце, полученном от индивидуума, подвергаемого лечению, могут быть иммобилизованы; и детектируемый меченый аллоантиген, контактирующий с иммобилизованным аллоантителом, образующий комплекс, где присутствие или количество обнаруживаемой метки указывает на наличие или количество аллоантител в биологическом образце.

В некоторых случаях способ лечения по данному изобретению включает: а) введение индивидууму антитела, которое специфически связывает комплемент C1s в количестве и в течение периода, эффективного для снижения уровня титров аллоантител; и б) определение уровня аллоантител в биологическом образце, полученном от индивидуума. Уровень аллоантитела в биологическом образце, полученном от индивидуума, который ниже уровня предварительного лечения, может указывать на эффективность лечения. Уровень аллоантитела в биологическом образце, полученном от индивидуума, который не значительно ниже, чем уровень предварительного лечения, может указывать на необходимость увеличения дозы и/или продолжительности введения и/или частоты введения. Уровень аллоантитела в биологическом образце, полученном от индивидуума, который выше уровня предварительного лечения, может указывать на необходимость увеличения дозы и/или продолжительности введения и/или частоты введения. В некоторых случаях способ лечения по данному изобретению включает: а) введение индивидууму антитела, которое специфически связывает комплемент C1s в количестве и в течение периода, эффективного для снижения уровня титров аллоантител; б) определение уровня аллоантител в биологическом образце, полученном от индивидуума; и с) корректировку дозы анти-C1s-антитела на основе обнаруженного уровня. В некоторых случаях эффективное количество анти-C1s-антитела представляет собой количество, которое при введении в одной или более дозах и в течение периода времени индивидууму, имеющему аллоиммунное расстройство, эффективно для снижения активации В-клеток у индивидуума по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 80% по сравнению с уровнем активации В-клеток у индивидуума в отсутствие лечения анти-C1s-антителом или по сравнению с уровнем активации В-клеток у индивидуума до лечения анти-C1s-антителом.

Данное описание представляет способ снижения активации В-клеток у индивидуума, имеющего аллоиммунное расстройство, причем способ включающий введение индивидууму эффективного количества антитела, специфичного для компонента комплемента C1s. Анти-C1s-антитело вводят в количестве и в течение периода, эффективного для снижения уровня активации В-клеток. В некоторых случаях эффективность лечения контролируется после введения анти-C1s-антитела. В некоторых случаях доза анти-C1s-антитела корректируется на основании результатов мониторинга. Таким образом, в некоторых случаях способ данного описания включает: а) введение индивидууму эффективного количества антитела, специфичного для компонента комплемента C1s; и б) контроль эффективности указанного введения, включающий определение уровня активации В-клеток в биологическом образце, полученном от индивидуума. В некоторых случаях способ данного описания включает: а) введение индивидууму эффективного количества антитела, специфичного для компонента комплемента C1s; б) контроль эффективности указанного введения, включающий определение уровня активации В-клеток в биологическом образце, полученном от индивидуума; и с) корректировку дозы анти-C1s-антитела на основе обнаруженного уровня активации В-клеток. Биологический образец содержит В-клетки. Например, биологический образец может быть образцом крови или другим образцом жидкости или ткани, который содержит В-клетки. В-клетки могут быть выделены из биологического образца. Активация В-клеток может быть определена с использованием любого удобного способа, включая, например, поток кальция. Поток кальция можно определить с помощью флуоресцентного индикатора кальция. Флуоресцентные индикаторы кальция известны в данной области и включают, но не ограничиваются ими, фура-2, бис-фура 2, индо-1, куин-2, куин-2 АМ, бензотиаза-1, бензотиаза-2, индо-5F, Fura-FF, BTC, Mag-Fura-2, Mag-Fura-5, Mag-Indo-1, флуо-3, rhod-2, флуо-4F, fura-5F, fura-6F, флуо-4, флуо-5F, флуо-5N, Oregon Green 488 BAPTA, кальций зеленый, кальцеин, fura-C18, Calcium Green-C18, Calcium Orange, Calcium Crimson, Calcium Green-5N, магний зеленый, Oregon Green 488 BAPTA-1, Oregon Green 488 BAPTA-2, X-rhod-1, Fura Red, Rhod-5F, Rhod-5N, X-Rhod-5N, Mag-Rhod-2, Mag-X-Rhod-1, флуо-5N, флуо-5F, флуо-4FF, Mag-Fluo-4, Aequorin, декстрановые конъюгаты или любые другие производные любого из этих красителей и другие (см., например, каталог или интернет-сайт для молекулярных зондов, Eugene, см. также Nuccitelli, ed., *Methods in Cell Biology*, Volume 40: A Practical Guide to the Study of Calcium in Living Cells, Academic Press (1994); Lambert, ed., *Calcium Signaling Protocols (Methods in Molecular Biology Volume 114)*, Humana Press (1999); W.T. Mason, ed., *Fluorescent and Luminescent Probes for Biological Activity. A Practical Guide to Technology for Quantitative Real-Time Analysis*, Second Ed, Academic Press (1999); *Calcium Signaling Protocols (Methods in Molecular Biology)*, 2005, D.G. Lamber, ed., Humana Press.). Активация В-клеток может быть определена с использованием других удобных способов, включая, например, оценку маркеров клеточной по-

верхности активации и дифференцировки В-клеток. Маркеры активации поверхности клетки включают, но не ограничиваются ими, CD23, CD25, CD27, CD30, CD38, CD69, CD80, CD86, CD135 и т.п., которые могут контролироваться с использованием проточной цитометрии, иммуногистохимии, иммунофлуоресценции и других методов, используемых в области техники. Кроме того, маркеры клеточной поверхности, которые специфичны для наивных, недифференцированных В-клеток, могут контролироваться для оценки доли наивных и активированных клеток в кровообращении. Маркеры наивных клеток включают, но не ограничиваются ими, IgM, CD10 и другие такие маркеры. Кроме того, можно также контролировать маркеры внутриклеточной активации, такие как факторы транскрипции, фосфосигнальные белки и цитокины, для оценки активации и пролиферативного статуса В-клеток. Факторы транскрипции, которые можно контролировать, включают, но не ограничиваются ими, Oct-2, Pax-5, Blimp-1, Bcl-6, XPB-1 и т.п. Фосфосигнальные белки, которые можно контролировать, включают, но не ограничиваются ими, фосфо-Akt, фосфо-Btk, фосфо-Syk, фосфо-BLNK, фосфо-CD20/BL-CAM, фосфо-IKK γ , фосфо-NF κ B, фосфо-mTOR и т.п. Цитокины, которые можно контролировать, включают, но не ограничиваются ими, IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ , IL-10, IL-12, TNF- α , TGF- β и т.п. Оценка факторов транскрипции, фосфосигнальных белков и цитокинов может быть оценена с помощью проточной цитометрии, ОТ-ПЦР, иммунофлуоресценции клеток, а также ИФА уровней цитокинов, оцененных в цельной крови, плазме или сыворотке пациентов, и других методах известных в данной области техники. Кроме того, размер и грануляцию В-клеток можно контролировать с помощью проточной цитометрии, микроскопии и других методов, известных в данной области техники, для оценки статуса активации В-клеток. В некоторых случаях эффективное количество анти-C1s-антитела представляет собой количество, которое при введении в одной или более дозах и в течение периода времени индивидууму, имеющему аллоиммунное расстройство, эффективно для снижения пролиферации В-клеток у индивидуума по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 80% по сравнению с уровнем пролиферации В-клеток у индивидуума в отсутствие лечения анти-C1s-антителом или по сравнению с уровнем пролиферации В-клеток у индивидуума до лечения анти-C1s-антителом.

В некоторых случаях эффективное количество анти-C1s-антитела представляет собой количество, которое при введении в одной или более дозах и в течение периода времени индивидууму, имеющему аллоиммунное расстройство, эффективно для снижения количество аллореактивных В-клеток у индивидуума по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 80% по сравнению с количеством аллореактивных В-клеток у индивидуума в отсутствие лечения анти-C1s-антителом или по сравнению с количеством аллореактивных В-клеток у индивидуума до лечения анти-C1s-антителом. Данное описание представляет способ снижения пролиферации В-клеток у индивидуума, имеющего аллоиммунное расстройство, причем способ, включающий введение индивидууму эффективного количества антитела, специфичного для компонента комплемента C1s. Анти-C1s-антитело вводят в количестве и в течение периода, эффективного для снижения уровня пролиферации В-клеток.

В-клеточная пролиферация может быть определена с использованием любого известного анализа, например, определения количества CD19⁺ В-клеток или CD20⁺ или CD21⁺ или CD22⁺ В-клеток (например, с использованием проточной цитометрии, микроскопии, флуоресцентной микроскопии, гемоцитометра и других инструментов и способов, известных в этой области).

Аллоиммунные расстройства, которые можно лечить с использованием способа по данному изобретению для лечения аллоиммунного расстройства, включают опосредованное антителом отторжение аллотрансплантата органа, ткани или клетки. Аллотрансплантаты органов, ткани и клетки включают, но не ограничиваются ими, почку, печень, поджелудочную железу, сердце, легкие, кожу, ткань крови (включая цельную кровь, красные кровяные клетки, белые кровяные клетки, пуповинную кровь и т.д., где ткань крови может содержать изолированную популяцию клеток крови (лейкоцитарная плёнка, красные кровяные клетки, тромбоциты, лимфоциты, Т-клетки, В-клетки или некоторые другие популяции), или где ткань крови содержит смешанную популяцию клеток, тонкий кишечник, эндотелиальная ткань, сосудистая ткань (например, кровеносный сосуд) глаза, желудка, тимуса, кости, костный мозг, роговица, сердечный клапан, островок Лангерганса или сухожилия. Как используется в данном документе, термин "орган" охватывает целый орган или часть органа. Как используется в данном документе, термин "ткань" охватывает целую ткань или часть ткани.

В некоторых случаях способ данного описания для лечения аллоиммунного расстройства включает введение эффективного количества анти-C1s-антитела индивидууму, который получил донорский орган или ткань (например, реципиент органа или ткани). В некоторых случаях способ данного описания для лечения аллоиммунного расстройства включает введение эффективного количества анти-C1s-антитела индивидууму, который получил донорский орган или ткань (например, реципиент органа или ткани), где индивидуум проявляет симптомы опосредованного антителом отторжения (AMR). В некоторых случаях

способ данного описания для лечения аллоиммунного расстройства включает введение эффективного количества анти-C1s-антитела индивидууму, который получил донорский орган или ткань (например, реципиент органа или ткани), где индивидуум был диагностирован как имеющий AMR. Так, например, в некоторых случаях данное описание представляет способ лечения AMR, включающий введение индивидууму, у которого был диагностирован как имеющий AMR эффективное количество анти-C1s-антитела. В некоторых случаях способ данного описания предусматривает уменьшение пролиферации В-клеток и/или активации В-клеток у индивидуума, имеющего AMR.

В некоторых случаях способ данного описания для лечения аллоиммунного расстройства включает введение эффективного количества анти-C1s-антитела индивидууму, который должен получать (например, тот, кто должен получить, который находится в списке ожидания для приема и т.д.) донорский орган, донорскую ткань или донорскую клетку (или популяцию донорских клеток) (например, ожидаемый орган или ткань реципиента, ожидаемый реципиент переливания крови, ожидаемый реципиент трансплантата костного мозга и т.д.). В некоторых случаях способ данного описания для лечения аллоиммунного расстройства включает введение эффективного количества анти-C1s-антитела индивидууму, который должен получать (например, тот, кто должен получить, который находится в списке ожидания для приема и т.д.) донорский орган, донорскую ткань или донорскую клетку (или популяцию донорских клеток) (например, ожидаемый орган или ткань реципиента, ожидаемый реципиент трансплантата костного мозга и т.д.), где лечение анти-C1s-антителом начинается до того, как индивидуум получил донорский орган, донорскую ткань или донорскую клетку или клеточную популяцию, и где лечение продолжается после того, как индивидуум получил донорский орган, донорскую ткань или донорскую клетку или клеточную популяцию.

В некоторых случаях при осуществлении способа данного описания для лечения аллоиммунного расстройства, анти-C1s-антитело вводят предполагаемому реципиенту органу или ткани от 1 ч до 7 дней (например, от 1 до 4 ч, от 4 до 8 ч, от 8 до 12 ч, от 12 до 16 ч, от 16 до 24 ч, от 1 дня до 2 дней, от 2 дней до 3 дней, от 3 дней до 4 дней, от 4 дней до 5 дней, от 5 дней до 6 дней или от 6 дней до 7 дней) до получения органа или ткани.

Дозы; частота введения; продолжительность введения.

Подходящая доза анти-C1s-антитела может определяться лечащим врачом или другим квалифицированным медицинским персоналом на основе различных клинических факторов. Как известно в медицине, дозы для любого одного пациента зависят от многих факторов, включая размер пациента, площадь поверхности тела, возраст, конкретное вводимое соединение, пол пациента, время и путь введения, общее здоровье и другие лекарственные средства, вводимые одновременно. Анти-C1s-антитело можно вводить в количествах между 1 нг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела на дозу, например от 1 до 50 нг/кг массы тела, от 50 нг/кг массы тела до 0,1 мг/кг массы тела, от 0,1 до 1 мг/кг массы тела, от 1 до 5 мг/кг массы тела, от 5 до 10 мг/кг массы тела, от 0,5 до 5 мг/кг массы тела, от 10 до 20 мг/кг массы тела, от 20 до 50 мг/кг массы тела или от 50 до 100 мг/кг массы тела или более 100 мг/кг массы тела; однако предусматриваются дозы ниже или выше этого иллюстративного диапазона, особенно с учетом вышеупомянутых факторов. Если режим представляет собой непрерывную инфузию, то он также может находиться в диапазоне от 1 мкг до 10 мг на 1 кг массы тела в минуту.

В некоторых случаях доза анти-C1s-антитела находится в диапазоне от 0,001 до 1000 мкг; однако предусматриваются дозы ниже или выше этого иллюстративного диапазона, особенно с учетом вышеупомянутых факторов. В некоторых случаях дозировка может варьировать, например, от около 0,0001 до 100 мг/кг или от около 0,01 до 5 мг/кг (например, 0,02 мг/кг, 0,25 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,75 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг и т.д.) массы тела. Например, доза может составлять 1 мг/кг массы тела или 10 мг/кг массы тела или в пределах 1-10 мг/кг или по меньшей мере 1 мг/кг. Дозы, промежуточные в вышеуказанных диапазонах, также должны быть в пределах объема изобретения.

В некоторых вариантах осуществления анти-C1s-антитело вводят в количестве, которое обеспечивает максимальную концентрацию сыворотки от около 1 мкг/мл до около 1 мг/мл, например от около 1 до около 2,5 мкг/мл, от около 2,5 до около 5 мкг/мл, от около 5 до около 7,5 мкг/мл, от около 7,5 до около 10 мкг/мл, от около 10 до около 25 мкг/мл, от около 25 до около 50 мкг/мл, от около 50 до около 100 мкг/мл, от около 100 до около 250 мкг/мл, от около 250 до около 500 мкг/мл, от около 500 до около 750 мкг/мл или от около 750 до около 1000 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления анти-C1s-антитело вводят в количестве, которое обеспечивает максимальную концентрацию сыворотки более 1 мг/мл, например от около 1 до около 2 мг/мл, от около 2 до около 5 мг/мл или от около 5 до около 10 мг/мл.

Анти-C1s-антитело можно вводить на любой из множества частот. В некоторых случаях вводят несколько доз анти-C1s-антитела. Частота введения анти-C1s-антитела может варьироваться в зависимости от любого из множества факторов, например, от тяжести симптомов и т.д. Например, в некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят один раз в месяц, два раза в месяц, три раза в месяц, каждую другую неделю (qow), раз в неделю (qw), два раза в неделю (biw), три раза в неделю (tiw), четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, через день (qod), ежедневно (qd), два раза в день (qid) или три раза в день (tid).

В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят в течение периода времени 6 месяцев или дольше. В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят в течение периода времени от 6 месяцев до 1 года, от 1 года до 2 лет, от 2 лет до 5 лет или более 5 лет. В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят в течение периода времени менее 6 месяцев. В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят в течение периода времени 5,5 месяцев или менее. В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят в течение периода времени 5 месяцев или менее. В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят в течение периода времени 4,5 месяца или менее. В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят в течение периода времени 4 месяца или менее. В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят в течение периода времени 3,5 месяца или менее. В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят в течение периода времени 3 месяца или менее. В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят в течение периода времени 2,5 месяца или менее. В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят в течение периода времени 2 месяца или менее. В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят в течение периода времени 1 месяц или менее. В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят в течение периода времени 3 недели. В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят в течение периода времени 2 недели. В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят в течение периода времени 1 неделя.

Анти-C1s-антитело можно вводить с помощью любого из множества способов введения. Обычные и фармацевтически приемлемые пути введения включают интраназальный, внутримышечный, интратрахеальный, интратекальный, внутричерепной, подкожный, внутрикожный, местный, внутривенный, внутрибрюшинный, внутриартериальный (например, через сонную артерию), доставку в позвоночник или головной мозг, ректальный, назальный, оральный и другие энтеральные и парентеральные пути введения. Пути введения можно комбинировать, если это необходимо, или корректировать в зависимости от антитела и/или желаемого эффекта. В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят подкожно. В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят внутривенно. В некоторых случаях анти-C1s-антитело вводят внутримышечно.

Анти-C1s-антитела.

Любое из множества анти-C1s-антител может быть использовано в способе данного описания для лечения аллоиммунного расстройства или аутоиммунного расстройства или в способе снижения пролиферации В-клеток и/или активации В-клеток. В некоторых случаях анти-C1s-антитело является гуманизированным. В некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит гуманизированный каркасный участок VH-домена. В некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит гуманизированный каркасный участок VL-домена. В некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит гуманизированный каркасный участок VH-домена и гуманизированный каркасный участок VL-домена. В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VH CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VH:

```
EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWVKQRPEQGLEWIGRIDPADDHTK
YAPKFQDKATMTADTSSNTACLQLNSLTSEDTAVYYCAIYGSGWAWFPYWGQGLTVS
VSA (SEQ ID NO:100).
```

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VL CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VL:

```
DIVLTQSTDYLAIVSLGQRATISCKASQSVYDGDGSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLE
SGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID
NO:101).
```

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH:

- 1) CDR-H1: GFNIKDDYIHWV (SEQ ID NO:1);
- 2) CDR-H2: IDPADDHTKY (SEQ ID NO:2); и
- 3) CDR-H3: AIYGSGWAWFPY (SEQ ID NO:3).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VL:

- 1) CDR-L1: QSVYDGDGSYMN (SEQ ID NO:4);
- 2) CDR-L2: AASNLESGIP (SEQ ID NO:5); и
- 3) CDR L3: QQSNEDPWT (SEQ ID NO:6).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH и CDR VL:

- 1) CDR-H1: GFNIKDDYIHWV (SEQ ID NO:1);
- 2) CDR-H2: IDPADDHTKY (SEQ ID NO:2);
- 3) CDR-H3: AIYGSQWAWFPY (SEQ ID NO:3).
- 4) CDR-L1: QSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:4);
- 5) CDR-L2: AASNLESGIP (SEQ ID NO:5); и
- 6) CDR-L3: QQSNEDPWT (SEQ ID NO:6).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VH CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VH:

EVKLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWVKQRPEQGLEWIG

RIDPADGHTKYAPKFQVKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDYAVYYCARYGYGREVFDY

WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:7).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VL CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VL:

DIVLTQSTDYLAIVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPK

LLIYAASNLESGIPARFSGSGSTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPWTFGGGKLEI

K (SEQ ID NO:8).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH:

- 1) CDR-H1: GFNIKDDYIHWV (SEQ ID NO:9);
- 2) CDR-H2: IDPADGHTKY (SEQ ID NO:10); и
- 3) CDR-H3: ARYGYGREVFDY (SEQ ID NO:11).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VL:

- 1) CDR-L1: QSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:12);
- 2) CDR-L2: DASNLESGIP (SEQ ID NO:13); и
- 3) CDR-L3: QQSNEDPWT (SEQ ID NO: 14).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH и CDR VL:

- 1) CDR-H1: GFNIKDDYIHWV (SEQ ID NO:9);
- 2) CDR-H2: IDPADGHTKY (SEQ ID NO:10);
- 3) CDR-H3: ARYGYGREVFDY (SEQ ID NO:11).
- 4) CDR-L1: QSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:12);
- 5) CDR-L2: DASNLESGIP (SEQ ID NO:13); и
- 6) CDR-L3: QQSNEDPWT (SEQ ID NO: 14).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VH CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VH:

QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKVSGYTFTRYWMHWVKQRPGQGLEWIGLEINPSNSDT

DYNEEFKSKATLTVDKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCTIDDSAYGWFAYWGQGLVT

VSA (SEQ ID NO:102).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VL CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VL:

DIVMTQSPAIMASAPGERVTMTCSASSSISYMHYHQKPGTSPKRWIYDTSKLAGVPA

RFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQRSSFPTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:103).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH:

- 1) CDR-H1: GYTFTRYWMHWV (SEQ ID NO:15);
- 2) CDR-H2: INPSNSDTDY (SEQ ID NO:16); и
- 3) CDR-H3: TIDDSAYGWFAY (SEQ ID NO:17).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VL:

- 1) CDR-L1: SSISYMHWYHQB (SEQ ID NO:18);
- 2) CDR-L2: DTSKLAGVP (SEQ ID NO:19); и
- 3) CDR-L3: HQRSSFPT (SEQ ID NO:20).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH и CDR VL:

- 1) CDR-H1: GYTFTRYWMHWV (SEQ ID NO:15);
- 2) CDR-H2: INPSNSDTDY (SEQ ID NO: 16);
- 3) CDR-H3: TIDDSAYGWFAY (SEQ ID NO:17).
- 4) CDR-L1: SSISYMHWYHQB (SEQ ID NO:18);
- 5) CDR-L2: DTSKLAGVP (SEQ ID NO:19); и
- 6) CDR-L3: HQRSSFPT (SEQ ID NO:20).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VH CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VH:

QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKVSGYTFTRYWMHWVKRPGQGLEWIGEINPSNSDT
DYNEEFKSKATLTVDKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCTIDDSVYGWFAYWGQGLT
VSA (SEQ ID NO: 104).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VL CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VL:

DIVITQSPAIMSASPGERVMTCSASSISYMHWYHQBPGTSPKRWIYDTSKLAGV
PAR
FSGSGSGTYSLTSSMEAEADAATYYCHQRSSFPTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 105).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH:

- 1) CDR-H1: GYTFTRYWMHWV (SEQ ID NO: 21);
- 2) CDR-H2: INPSNSDTDY (SEQ ID NO:22); и
- 3) CDR-H3: TIDDSVYGWFAY (SEQ ID NO: 23).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VL:

- 1) CDR-L1: SSISYMHWYHQB (SEQ ID NO: 24);
- 2) CDR-L2: DTSKLAGVP (SEQ ID NO:25); и
- 3) CDR-L3: HQRSSFPT (SEQ ID NO:26).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH и CDR VL:

- 1) CDR-H1: GYTFTRYWMHWV (SEQ ID NO: 21);
- 2) CDR-H2: INPSNSDTDY (SEQ ID NO:22);
- 3) CDR-H3: TIDDSVYGWFAY (SEQ ID NO: 23);
- 4) CDR-L1: SSISYMHWYHQB (SEQ ID NO: 24);
- 5) CDR-L2: DTSKLAGVP (SEQ ID NO:25); и
- 6) CDR-L3: HQRSSFPT (SEQ ID NO:26).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VH CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VH:

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYINHWVKRPEQGLEWIGRIDPADDHTK
YAPKFQDKATMTADTSSNTACLQLNSLTSEDTAVYYCAIYSGGWAWFPYWGQGLTVS
VSAKTATAVTLGCLVK (SEQ ID NO: 106).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VL CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VL:

DIVMTQSPDYLAVSLGQRAPISCKASQSVYDGD SYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASNL
EFGIPTRFSGSGFGTDFPLNIHPVEEEDAATYYCQSNEDPWTFGGGPKLEIK (SEQ ID
NO: 107).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH:

- 1) CDR-H1: GFNIKDDYIHWV (SEQ ID NO:27);
- 2) CDR-H2: IDPADDHTKY (SEQ ID NO:28); и
- 3) CDR-H2: AIYGSGWAWFPY (SEQ ID NO:29).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VL:

- 1) CDR-L1: QSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:30);
- 2) CDR-L2: AASNLEFGIP (SEQ ID NO:31); и
- 3) CDR-L3: QQSNEPWT (SEQ ID NO:32).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH и CDR VL:

- 1) CDR-H1: GFNIKDDYIHWV (SEQ ID NO:27);
- 2) CDR-H2: IDPADDHTKY (SEQ ID NO:28);
- 3) CDR-H2: AIYGSGWAWFPY (SEQ ID NO:29).
- 4) CDR-L1: QSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:30);
- 5) CDR-L2: AASNLEFGIP (SEQ ID NO:31); и
- 6) CDR-L3: QQSNEPWT (SEQ ID NO:32).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VH CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VH:

EVKLLQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWVKQRPEQGLEWIGRIDPADGHTK
YAPKFQVKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDYAVYYCARYGYGREVFDYWGQGTLTV
SS (SEQ ID NO: 108).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VL CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VL:

DIVLTQFPTFLAVFLGQRAPISCKASQSVDYDGDSYMNWFQKQTGQPPKILYDASNLEF
GIPTRFSGSGFGTDFPLNIHPVEEEDAIIYFCQQSNEPWTFGGGPKLEIK (SEQ ID NO:
109).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH:

- 1) CDR-H1: GFNIKDDYIHWV (SEQ ID NO:33);
- 2) CDR-H2: IDPADGHTKY (SEQ ID NO:34); и
- 3) CDR-H3: ARYGYGREVFDY (SEQ ID NO:35).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VL:

- 1) CDR-L1: QSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:36);
- 2) CDR-L2: DASNLEFGIP (SEQ ID NO:37); и
- 3) CDR-L3: QQSNEPWT (SEQ ID NO:38).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH и CDR VL:

- 1) CDR-H1: GFNIKDDYIHWV (SEQ ID NO:33);
- 2) CDR-H2: IDPADGHTKY (SEQ ID NO:34);
- 3) CDR-H3: ARYGYGREVFDY (SEQ ID NO:35).
- 4) CDR-L1: QSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:36);
- 5) CDR-L2: DASNLEFGIP (SEQ ID NO:37); и
- 6) CDR-L3: QQSNEPWT (SEQ ID NO:38).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VH CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VH:

EVKLEQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWVKQRPEQGLEWIGRIDPADGHTK
YAPKFQDKATMTADTSSNTACLQLNSLTSEDYAVYYCAIYGSGWAWFPYWGQGLVLS
VSA (SEQ ID NO: 110).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VL CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VL:

EFALMTQSTDYLA VSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASN
LESGIPTRFSGSGFGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPWTFGGGPKLEIK (SEQ ID
NO: 111).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH:

- 1) CDR-H1: GFNIKDDYIHWV (SEQ ID NO:39);
- 2) CDR-H2: IDPADDHTKY (SEQ ID NO:40); и
- 3) AIYGS GWAWFPY (SEQ ID NO:41).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VL:

- 1) CDR-L1: QSVYDGDSYMN (SEQ ID NO:42);
- 2) CDR-L2: AASNLESGIP (SEQ ID NO: 43); и
- 3) CDR-L3: QQSNEDPWT (SEQ ID NO:44).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH и CDR VL:

- 1) CDR-H1: GFNIKDDYIHWV (SEQ ID NO:39);
- 2) CDR-H2: IDPADDHTKY (SEQ ID NO:40);
- 3) AIYGS GWAWFPY (SEQ ID NO:41).
- 4) CDR-L1: QSVYDGDSYMN (SEQ ID NO:42);
- 5) CDR-L2: AASNLESGIP (SEQ ID NO: 43); и
- 6) CDR-L3: QQSNEDPWT (SEQ ID NO:44).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VH CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VH:

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTGYYIHWVKQSPEKSLEWIGEINPTTNDTTY
NQKFKAKATLTVDKSSNTAYMQLKSLTSEDSAVYYCSRDISGPAWFAYWGQGLTVTS
A (SEQ ID NO: 112).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VL CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VL:

DIVLTQTTAIMSASPGEKVTMTCSASSISYMYWFQQKPGTSPKRWIYDTSKLASGVPAR
FSGSGSGTYSYSLTISTMEAEEDAATYYCHQRSSDPTFGGGTKLEINR (SEQ ID NO: 113).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH:

- 1) CDR-H1: GYSFTGYYIHWV (SEQ ID NO:45);
- 2) CDR-H2: INPTTNDTTY (SEQ ID NO:46); и
- 3) CDR-H3: SRDISGPAWFAY (SEQ ID NO: 47).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VL:

- 1) CDR-L1: SSISYMYWFQQK (SEQ ID NO:48);
- 2) CDR-L2: DTSKLASGVP (SEQ ID NO: 49);
- 3) CDR-L3: HQRSSDPT (SEQ ID NO:50).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH и CDR VL:

- 1) CDR-H1: GYSFTGYYIHWV (SEQ ID NO:45);
- 2) CDR-H2: INPTTNDTTY (SEQ ID NO:46);
- 3) CDR-H3: SRDISGPAWFAY (SEQ ID NO: 47);
- 4) CDR-L1: SSISYMYWFQQK (SEQ ID NO:48);
- 5) CDR-L2: DTSKLASGVP (SEQ ID NO: 49); и
- 6) CDR-L3: HQRSSDPT (SEQ ID NO:50).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VH CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VH:
 QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKVSGYTFTRYWMHWVKQRPQGQLEWIGEINPSNSDT
 DYNEEFKSKATLTVDKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCTIDDSVYGWFAYWGQGLVT
 VSA (SEQ ID NO: 114).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VL CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VL:
 DIVMTQSPAIMFASPGERVTMTCSASSISYMPWYPQKPGPSPKRWIYDTSKLASGVPAR
 FSGSGFGTFYSLTISSMEAEDAAPYYCHQRSSFPPFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 115).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH:

- 1) CDR-H1: GYTFTRYWMHWV (SEQ ID NO:51);
- 2) CDR-H2: INPSNSDTDY (SEQ ID NO:52); и
- 3) CDR-H3: TIDDSVYGWFAY (SEQ ID NO:53).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VL:

- 1) CDR-L1: SSISY (SEQ ID NO:54);
- 2) CDR-L2: DTSKLASGVP (SEQ ID NO:55); и
- 3) CDR-L3: HQRSSFPP (SEQ ID NO:56).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH и CDR VL:

- 1) CDR-H1: GYTFTRYWMHWV (SEQ ID NO:51);
- 2) CDR-H2: INPSNSDTDY (SEQ ID NO:52);
- 3) CDR-H3: TIDDSVYGWFAY (SEQ ID NO:53).
- 4) CDR-L1: SSISY (SEQ ID NO:54);
- 5) CDR-L2: DTSKLASGVP (SEQ ID NO:55); и
- 6) CDR-L3: HQRSSFPP (SEQ ID NO:56).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VH CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VH:
 EVKLLQSGAELVRPGVSVKISCKVSGYTFDYAMHCVKQSHAKSLEWIGVISIYNGDAS
 YNQKFKDKATMTVDKSSSTSYMDLARLTSEESAVYNCVREAPYLITTVFYAMDYWGQ
 GTSVTVSS (SEQ ID NO: 116).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VL CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VL:
 DIVMTQSPAIMSASPGEKVTMTCSANSSISYMHWYQQKPGTSPKRWIYDTSKLASGVPT
 RFGSGSGTYSYSLTISSMEAEDAATYYCHQRSFYLTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 117).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH:

- 1) CDR-H1: GYTFTDYAMHCV (SEQ ID NO:57);
- 2) CDR-H2: ISIYNGDASY (SEQ ID NO:58); и
- 3) CDR-H3: VREAPYLITTVFYAMDY (SEQ ID NO:59).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VL:

- 1) CDR-L1: SSISYMHWYQQK (SEQ ID NO:60);
- 2) CDR-L2: DTSKLASGVP (SEQ ID NO:61); и
- 3) CDR-L3: HQRSFYLT (SEQ ID NO:62).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH и CDR VL:

- 1) CDR-H1: GYTFTDYAMHCV (SEQ ID NO:57);
- 2) CDR-H2: ISIYNGDASY (SEQ ID NO:58);
- 3) CDR-H3: VREAPYLITTVFYAMDY (SEQ ID NO:59).
- 4) CDR-L1: SSISYMHWYQQK (SEQ ID NO:60);
- 5) CDR-L2: DTSKLASGVP (SEQ ID NO:61); и
- 6) CDR-L3: HQRSFYLT (SEQ ID NO:62).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VH CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VH:

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKVSGYTFTRYWMHWVKQRPGQGLEWIGEIINPSNSDT
DYNEEFKSKATLTVDKSSSTAYMHLSNLTSEDSAVYYCTIDDSAYGWFAYWGQGLT
VSA (SEQ ID NO: 118).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VL CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VL:

DIVLTQSTAIMSASPGERVMTCSASSISYMHWYHQPSTPKRWIYDTSKLASGVPA
RFSGSGSGSYSLAISSMEAEDAATYYCHQRSSFPTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 119).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH:

- 1) CDR-H1: GYTFTRYWMHWV (SEQ ID NO:63);
- 2) CDR-H2: INPSNSDTDY (SEQ ID NO: 64); и
- 3) CDR-H3: TIDDSAYGWFAY (SEQ ID NO:65).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VL:

- 1) CDR-L1: SSISYMHWYHQB (SEQ ID NO:66);
- 2) CDR-L2: DTSKLASGVP (SEQ ID NO:67); и
- 3) CDR-L3: HQRSSFPT (SEQ ID NO:68).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH и CDR VL:

- 1) CDR-H1: GYTFTRYWMHWV (SEQ ID NO:63);
- 2) CDR-H2: INPSNSDTDY (SEQ ID NO:64);
- 3) CDR-H3: TIDDSAYGWFAY (SEQ ID NO:65);
- 4) CDR-L1: SSISYMHWYHQB (SEQ ID NO:66);
- 5) CDR-L2: DTSKLASGVP (SEQ ID NO:67); и
- 6) CDR-L3: HQRSSFPT (SEQ ID NO:68).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VH CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VH:

EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWVKQRPEQGLEWIGRIDPADDHTK
YAPKFQDKATMTADTSSNTACLQLNSLTSEDTAVYYCAIYSGSWAWFPYWGQGLT
VSA (SEQ ID NO: 120).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VL CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VL:

DIVLTQTPDYLAIVSLGQRATISCKASQSVYDGDGSDYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLE
SGIPARFSGSGGTDFTLNIHPVEEEDAATYYQQSNEDPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:
121).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH:

- 1) CDR-H1: GFNIKDDYIHWV (SEQ ID NO:69);
- 2) CDR-H2: IDPADDHTKY (SEQ ID NO:70); и
- 3) CDR-H3: AIYGSGWAWFPY (SEQ ID NO:71).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VL:

- 1) CDR-L1: QSVVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:72);
- 2) CDR-L2: AASNLESGIP (SEQ ID NO:73); и
- 3) CDR-L3: QQSNEPWT (SEQ ID NO:74).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH и CDR VL:

- 1) CDR-H1: GFNIKDDYIHWV (SEQ ID NO:69);
- 2) CDR-H2: IDPADDHTKY (SEQ ID NO:70);
- 3) CDR-H3: AIYGSGWAWFPY (SEQ ID NO:71).
- 4) CDR-L1: QSVVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:72);
- 5) CDR-L2: AASNLESGIP (SEQ ID NO:73); и
- 6) CDR-L3: QQSNEPWT (SEQ ID NO:74).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VH CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VH:

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTGFYMQWVKQSPEKNLEWIGEINPTTGDET
YNQKFQAKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYFCASDFYDGSFAWFEYWGKDYL
TVSA (SEQ ID NO: 122).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VL CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VL:

DIVLTQSPVIMSASPGEKVTMTCSASSISIIHWYQQKPGTSPKRWIYDTSKLAGVPARF
SGSGSGTSYSLTISMEAEADAATYYCHQRSSYLTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 123).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH:

- 1) CDR-H1: GYSFTGFYMQWV (SEQ ID NO:75);
- 2) CDR-H2: INPTTGDETY (SEQ ID NO:76); и
- 3) CDR-H3: ASDFYDGSFAWFEY (SEQ ID NO:77).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VL:

- 1) CDR-L1: SSISYIHWYQQK (SEQ ID NO:78);
- 2) CDR-L2: DTSKLAGV (SEQ ID NO:79); и
- 3) CDR-L3: HQRSSYL (SEQ ID NO:80).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH и CDR VL:

- 1) CDR-H1: GYSFTGFYMQWV (SEQ ID NO:75);
- 2) CDR-H2: INPTTGDETY (SEQ ID NO:76);
- 3) CDR-H3: ASDFYDGSFAWFEY (SEQ ID NO:77).
- 4) CDR-L1: SSISYIHWYQQK (SEQ ID NO:78);
- 5) CDR-L2: DTSKLAGV (SEQ ID NO:79); и
- 6) CDR-L3: HQRSSYL (SEQ ID NO:80).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VH CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VH:

QVKLQQSGPELVKPGTSPVIRISCKTSGYSFTGYMHWVKQSPEKSLEWIGEINPSIGDITY
NQRFKAKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCASDYYGGGWWFAYWGQGLV
TVSA (SEQ ID NO: 124).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-

антитело содержит VL CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VL:
 DIVMTQSPAIMSASSGEKVTMTCSASSINYMHWYQQKPGTSPKRWIYDTSKLAGVPA
 RFSGSGSGTSSYSLTISSMEAEEDTATYYCHQRSDSLTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 125).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH:

- 1) CDR-H1: GYSFTGYMHWV (SEQ ID NO:81);
- 2) CDR-H2: INPSIGDITY (SEQ ID NO:82); и
- 3) CDR-H3: ASDYYGGGFAWFAY (SEQ ID NO:83).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VL:

- 1) CDR-L1: SSINYMHWYQQK (SEQ ID NO:84);
- 2) CDR-L2: DTSKLAGVPA (SEQ ID NO:85); и
- 3) CDR-L3: HQRSDSLT (SEQ ID NO:86).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH и CDR VL:

- 1) CDR-H1: GYSFTGYMHWV (SEQ ID NO:81);
- 2) CDR-H2: INPSIGDITY (SEQ ID NO:82);
- 3) CDR-H3: ASDYYGGGFAWFAY (SEQ ID NO:83);
- 4) CDR-L1: SSINYMHWYQQK (SEQ ID NO:84);
- 5) CDR-L2: DTSKLAGVPA (SEQ ID NO:85); и
- 6) CDR-L3: HQRSDSLT (SEQ ID NO:86).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH:

- 1) CDR-H1: GFTFSNYAMSWV (SEQ ID NO:87);
- 2) CDR-H2: ISSGGSHTYY (SEQ ID NO:88); и
- 3) CDR-H3: ARLFTGYAMDY (SEQ ID NO:89).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VL:

- 1) CDR-L1: SSVSSSYLHWYQ (SEQ ID NO:90);
- 2) CDR-L2: STSNLAGVPA (SEQ ID NO:91); и
- 3) CDR-L3: HQYYRLPPIT (SEQ ID NO:92).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH и CDR VL:

- 1) CDR-H1: GFTFSNYAMSWV (SEQ ID NO:87);
- 2) CDR-H2: ISSGGSHTYY (SEQ ID NO:88);
- 3) CDR-H3: ARLFTGYAMDY (SEQ ID NO:89).
- 4) CDR-L1: SSVSSSYLHWYQ (SEQ ID NO:90);
- 5) CDR-L2: STSNLAGVPA (SEQ ID NO:91); и
- 6) CDR-L3: HQYYRLPPIT (SEQ ID NO:92).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VH CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VH:

EVMLVESGGALVKPGGSLKLSAASGFTFSNYAMSWVRQIPEKRLWVA
 TISSGGSHTYYLDSVKGRFTISRDNARDTLYLQMSSLRSEDTALYYCARLFTGYAMDY
 GQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 93)

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит VL CDR, присутствующие в следующей аминокислотной последовательности VL:

QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTCTASSVSSSYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLAGVPA
 ARFSGSGSGTFYSLTISSMEAEEDATYYCHQYYRLPPITFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 94).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH:

- 1) CDR-H1: NYAMS (SEQ ID NO:95);
- 2) CDR-H2: TISSGGSHTYYLDSVKG (SEQ ID NO:96); и
- 3) CDR-H3: LFTGYAMDY (SEQ ID NO:97).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VL:

- 1) CDR-L1: TASSSVSSSYLH (SEQ ID NO:98);
- 2) CDR-L2: STSNLAS (SEQ ID NO:99); и
- 3) CDR-L3: HQYYRLPPIT (SEQ ID NO:92).

В качестве одного из примеров подходящего анти-C1s-антитела в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит следующие CDR VH и CDR VL:

- 1) CDR-H1: NYAMS (SEQ ID NO:95);
- 2) CDR-H2: TISSGGSHTYYLDSVKG (SEQ ID NO:96);
- 3) CDR-H3: LFTGYAMDY (SEQ ID NO:97);
- 4) CDR-L1: TASSSVSSSYLH (SEQ ID NO:98);
- 5) CDR-L2: STSNLAS (SEQ ID NO:99); и
- 6) CDR-L3: HQYYRLPPIT (SEQ ID NO:92).

Как отмечено выше, в некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит гуманизированный каркасный участок V_H -домена. В некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит гуманизированный каркасный участок V_L -домена. В некоторых случаях анти-C1s-антитело содержит гуманизированный каркасный участок V_H -домена и гуманизированный каркасный участок V_L -домена. Гуманизированные каркасные участки V_H -домена и V_L -домена известны в данной области техники и могут быть легко получены специалистами в данной области техники. В некоторых случаях гуманизированный каркасный участок V_H -домена представляет собой консенсусный V_H каркасный участок. В некоторых случаях гуманизированный каркасный участок V_L -домена представляет собой консенсусный V_L каркасный участок.

Неограничивающие примеры консенсусных каркасных участков V_H -домена человека, пригодных для использования с CDR V_H , как описано в данном документе, включают (консенсус подгруппы III):

- a) V_H FR1: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:126);
- b) V_H FR2: WVRQAPGKGLEWV (SEQ ID NO:127);
- c) V_H FR3: RFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:128); и
- d) V_H FR4: WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:129).

В некоторых случаях, V_H FR3 включает аминокислотную замену в положении 71, 73 и/или 78; например, где подчеркнутая и полужирная R в

RFTISR**D**NSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO: 130) представляет собой аминокислоту 71 (нумерация Кабат);

подчеркнутая и полужирная N в

RFTISRDN**N**SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO: 131) представляет собой аминокислоту 73 (нумерация Кабат); и

подчеркнутая и полужирная L в

RFTISRDN SKNT**L**YLQMN SLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO: 132) представляет собой аминокислоту 78 (нумерация Кабат).

Например, в некоторых случаях аминокислота 71 представляет собой A; и/или аминокислота 73 представляет собой T; и/или аминокислота 78 представляет собой A. В качестве примера в некоторых случаях подходящий консенсусный гуманизированный V_H FR3 содержит аминокислотную последовательность RFTISR**A**D**T**SKNT**A**YLQMN SLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:133).

Неограничивающие примеры консенсусных каркасных участков V_H -домена человека, пригодных для применения с CDR V_H , как описано в данном документе, включают (консенсус подгруппы I):

- a) V_H FR1: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKAS (SEQ ID NO:134);
- b) V_H FR2: WVRQAPGQGLEWM (SEQ ID NO:135);
- c) V_H FR3: RVTITADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYYC (SEQ ID NO:136); и
- d) V_H FR4: WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:137).

Неограничивающие примеры консенсусных каркасных участков V_H -домена человека, пригодных для применения с CDR V_H , как описано в данном документе, включают (консенсус подгруппы II):

- a) V_H FR1: QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVS (SEQ ID NO:138);
- b) V_H FR2: WIRQPPGKGLEWI (SEQ ID NO:139);
- c) V_H FR3: RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:140); и
- d) V_H FR4: WGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:141).

Неограничивающие примеры консенсусных каркасных участков V_L человека, пригодных для использования с CDR V_L, как описано в данном документе, включают (консенсус подгруппы I):

- a) V_L FR1: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:142);
- b) V_L FR2: WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:143);
- c) V_L FR3: GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYC (SEQ ID NO:144);
- d) V_L FR4: FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:145).

Неограничивающие примеры консенсусных каркасных участков V_L-домена человека, пригодных для использования с CDR V_L, как описано в данном документе, включают (консенсус подгруппы II):

- a) V_L FR1: DIVMTQSPSLPVTGPGEASISC (SEQ ID NO:146);
- b) V_L FR2: WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO:147);
- c) V_L FR3: GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC (SEQ ID NO:148); и
- d) V_L FR4: FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:149).

Неограничивающие примеры консенсусных каркасных участков V_L-домена человека, пригодных для применения с CDR V_L, как описано в данном документе, включают (консенсус подгруппы III):

- a) V_L FR1: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO:150);
- b) V_L FR2: WYQQKPGQPPKLLIY (SEQ ID NO:151);
- c) V_L FR3: GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDFAVYYC (SEQ ID NO:152);
- d) V_L FR4: FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:153).

Неограничивающие примеры консенсусных каркасных участков V_L-домена человека, пригодных для применения с CDR V_L, как описано в данном документе, включают (консенсус подгруппы IV):

- a) V_L FR1: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO:154);
- b) V_L FR2: WYQQKPGQPPKLLIY (SEQ ID NO:155);
- c) V_L FR3: GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDFAVYYC (SEQ ID NO:156);
- d) V_L FR4: FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:157).

Лекарственные формы.

При осуществлении способа данного описания для лечения аллоиммунного или аутоиммунного расстройства анти-C1s-антитело можно вводить индивидууму с использованием любых удобных средств, способных приводить к желаемому терапевтическому эффекту. Например, анти-C1s-антитело может быть составлено в виде фармацевтических композиций в сочетании с подходящими фармацевтически приемлемыми носителями, фармацевтически приемлемыми разбавителями или другими фармацевтически приемлемыми эксципиентами и может быть составлено в виде препаратов в твердых, полутвердых, жидких или газообразных формах, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингалянты и аэрозоли.

В фармацевтических лекарственных формах анти-C1s-антитело можно вводить в форме их фармацевтически приемлемых солей или же их можно использовать отдельно или в соответствующей ассоциации, а также в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями. Следующие способы и эксципиенты являются просто иллюстративными и никоим образом не ограничивающими.

Для пероральных препаратов анти-C1s-антитело можно использовать отдельно или в комбинации с соответствующими добавками для изготовления таблеток, порошков, гранул или капсул, например, с обычными добавками, такими как лактоза, маннит, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; с связующими веществами, такими как кристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, арабийская камедь, кукурузный крахмал или желатины; с разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или натрийкарбоксиметилцеллюлоза; со смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния; и, при желании, с разбавителями, буферными веществами, увлажняющими веществами, консервантами и ароматизаторами. Анти-C1s антитело может быть приготовлено в виде препара-

тов для инъекций путем растворения, суспендирования или эмульгирования антитела в водном или неводном растворителе, таком как растительные или другие подобные масла, пропиленгликоль, синтетические глицериды алифатических кислот, сложные эфиры (например, этилолеат), сложные эфиры высших алифатических кислот или пропиленгликоля; и, при желании, с обычными добавками, такими как соли-билизаторы, изотонические вещества, суспендирующие вещества, эмульгаторы, стабилизаторы и консерванты. Наполнители для парентерального введения включают раствор хлорида натрия, раствор Рингера с декстрозой, декстрозу и хлорид натрия, раствор Рингера с лактозой, или нелетучие масла. Наполнители для внутривенного введения включают жидкие и питательные пополняющие вещества, электролитические пополняющие вещества (такие как те, которые основаны на растворе Рингера с декстрозой) и т.п. Кроме того, фармацевтическая композиция по данному изобретению может содержать дополнительные вещества, такие как допамин или психофармакологические препараты, в зависимости от предполагаемого применения фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции, содержащие анти-C1s-антитело, получают путем смешивания анти-C1s-антитела, имеющего желаемую степень чистоты, с необязательными физиологически приемлемыми носителями, другими эксципиентами, стабилизаторами, поверхностно-активными веществами, буферами и/или агентами тоничности. Приемлемые носители, другие вспомогательные вещества и/или стабилизаторы являются нетоксическими для реципиентов в применяемых дозировках и концентрациях, и включают буферные вещества, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включающие аскорбиновую кислоту, глутатион, цистеин, метионин и лимонную кислоту; консерванты (такие как этанол, бензиловый спирт, фенол, м-крезол, п-хлор-м-крезол, метил- или пропил-парабены, бензалконийхлорид или их комбинации); аминокислоты, такие как аргинин, глицин, орнитин, лизин, гистидин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, изолейцин, лейцин, аланин, фенилаланин, тирозин, триптофан, метионин, серин, пролин и их комбинации; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, низкомолекулярные (менее 10 остатков) полипептиды; белки, такие как желатин или сывороточный альбумин; хелатирующие вещества, такие как ЭДТА; сахара, такие как трегалоза, сахароза, лактоза, глюкоза, манноза, мальтоза, галактоза, фруктоза, сорбоза, раффиноза, глюкозамин, N-метилглюкозамин, галактозамин и нейраминавая кислота; и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как Твин, Brij Pluronic, Тритон-X или полиэтиленгликоль (ПЭГ).

Фармацевтическая композиция может быть в жидкой форме, лиофилизированной форме, или жидкой форме, повторно разведённой из лиофилизированной формы, причем лиофилизированный препарат должен повторно разводиться стерильным раствором перед введением. Стандартная процедура повторного разведения лиофилизированной композиции заключается в том, чтобы добавить обратно объем чистой воды (обычно эквивалентный объему, удаленному во время лиофилизации); однако растворы, содержащие антибактериальные вещества, могут быть использованы для получения фармацевтических композиций для парентерального введения; см. также Chen (1992) Drug Dev Ind Pharm 18, 1311-54.

Иллюстративные концентрации антител в фармацевтической композиции могут варьировать от около 1 до около 200 мг/мл, или от около 50 до около 200 мг/мл, или от около 150 мг/мл до около 200 мг/мл.

Водный препарат анти-C1s-антитела можно получить в растворе с pH-буфером, например, при pH в диапазоне от около 4,0 до около 7,0 или от около 5,0 до около 6,0 или, альтернативно, около 5,5. Примеры буферов, которые подходят для создания pH в этом диапазоне, включают фосфатные, гистидиновые, цитратные, сукцинатные, ацетатные буферы и другие буферы на основе органических кислот. Концентрация буфера может составлять от около 1 до около 100 мМ, или от около 5 до около 50 мМ, в зависимости, например, от буфера и желаемой тоничности состава.

Регулятор тоничности раствора может быть включен в состав препарата антитела для изменения тоничности препарата. Иллюстративные регуляторы тоничности включают хлорид натрия, хлорид калия, глицерин и любой компонент из группы аминокислот, сахаров, а также их комбинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения, водный препарат является изотоническим, хотя могут быть пригодны гипертонические или гипотонические растворы. Термин "изотонический" означает раствор, имеющий тот же тонус, что и какой-либо другой раствор, с которым он сравнивается, такой как физиологический раствор соли или сыворотка. Тонизирующие агенты могут использоваться в количестве от около 5 до около 350 мМ, например в количестве от 100 до 350 мМ.

В состав препарата антитела также может быть добавлено поверхностно-активное вещество, чтобы уменьшить агрегацию приготовленного препарата антитела и/или свести к минимуму формирование частиц в препарате и/или уменьшить адсорбцию. Иллюстративные поверхностно-активные вещества включают полиоксиэтиленсорбитные сложные эфиры жирных кислот (Твин), полиоксиэтиленалкиловые эфиры (Brij), алкилфенилполиоксиэтиленовые эфиры (Тритон-X), полиоксиэтилен-полиоксипропиленовый сополимер (Poloxamer, Pluronic) и додецилсульфат натрия (SDS). Примерами подходящих полиоксиэтиленсорбитных сложных эфиров жирных кислот являются полисорбат 20 (продается под торговой маркой Твин 20™) и полисорбат 80 (продается под торговой маркой Твин 80™). Примерами подходящих полиэтилен-полипропиленовых сополимеров являются те, которые продаются под названиями Pluronic® F68

или Poloxamer 188™. Примерами подходящих полиоксиэтиленовых алкиловых сложных эфиров являются те, которые продаются под торговой маркой Vrij™. Иллюстративные концентрации поверхностно-активного вещества могут составлять от около 0,001 до около 1% мас./об.

Также может быть добавлен лиопротектор, чтобы защитить лабильный активный ингредиент (например, белок) от дестабилизирующих условий во время процесса лиофилизации. Например, известные лиопротекторы включают сахара (включая глюкозу и сахарозу); полиолы (включая маннит, сорбит и глицерин) и аминокислоты (включая аланин, глицин и глутаминовую кислоту). Лиопротекторы могут быть включены в количестве от около 10 мМ до 500 нМ.

В некоторых вариантах осуществления изобретения состав по изобретению включает анти-C1s антитело и одно или более из вышеуказанных агентов (например, поверхностно-активное вещество, буфер, стабилизатор, регулятор тоничности), и, по существу, не содержит один или более консервантов, таких как этанол, бензиловый спирт, фенол, м-крезол, п-хлор-м-крезол, метил или пропилпарабен, бензалконийхлорид и их комбинации. В других вариантах осуществления изобретения консервант включен в состав, например, в концентрациях от около 0,001 до около 2% (мас./об.). Например, препарат может быть жидким или лиофилизированным препаратом, подходящим для парентерального введения, и может содержать от около 1 до около 200 мг/мл анти-C1s-антитела; от около 0,001 до около 1% по меньшей мере одного поверхностно-активного вещества; от около 1 до около 100 мМ буфера; необязательно от около 10 до около 500 мМ стабилизатора и от около 5 до около 350 мМ тонирующего агента и имеет рН от около 4,0 до около 7,0.

Способы мониторинга эффективности.

Данное описание представляет собой способ мониторинга эффективности способа лечения аллоиммунного расстройства или аутоиммунного расстройства данного описания. Способ обычно включает: а) определение уровня аутоантитела или аллоантитела; и/или б) определение количества аутореактивных или аллореактивных В-клеток; и/или с) определение уровня цитокина(ов), продуцируемого или модулированного В-клеткой, в биологическом образце, полученном от индивидуума, который прошел лечение с использованием способа данного описания для лечения аллоиммунного расстройства или аутоиммунного расстройства. Изменение (например, уменьшение) одного или более из а) уровня аутоантитела или аллоантитела; б) количества аутореактивных или аллореактивных В-клеток; и с) уровня цитокина(ов), продуцируемого или модулированного В-клеткой, по сравнению с уровнем предварительной обработки или сравнимый с уровнем или числом в образце, взятом в более ранний момент времени, указывает на эффективность лечения. В некоторых случаях определение является количественным.

В некоторых случаях способ контроля эффективности способа лечения данного описания включает: а) определение уровня аутоантитела или аллоантитела в биологическом образце, полученном в первый момент времени от индивидуума; и б) определение уровня аутоантитела или аллоантитела в биологическом образце, полученном во второй момент времени от индивидуума. Вторая точка времени находится позже первой точки времени. Если уровень аутоантитела или аллоантитела в биологическом образце, взятом во второй момент времени, ниже уровня аутоантитела или аллоантитела в биологическом образце, взятом в первый момент времени, это указывает на эффективность лечения. Для аллоантител (например, анти-HLA-антител) переключение в изотипе от аллоантитела, связывающего C1q, до аллоантитела, не связывающего C1q, также продемонстрировало бы эффективность лечения. Таким образом, в некоторых случаях способ контроля эффективности способа лечения данного описания включает: а) определение изотипа аутоантитела или аллоантитела в биологическом образце, полученном в первый момент времени от индивидуума; и б) определение изотипа аутоантитела или аллоантитела в биологическом образце, полученном во второй момент времени от индивидуума.

В некоторых случаях способ контроля эффективности способа лечения по данному описанию включает: а) определение уровня (например, определения количества) аутореактивных В-клеток или аллореактивных В-клеток в биологическом образце, полученном в первый момент времени от индивидуума; и б) определение уровня (например, определения количества) аутореактивных В-клеток или аллореактивных В-клеток в биологическом образце, полученном во второй момент времени от индивидуума. Вторая точка времени находится позже первой точки времени. Если уровень аутореактивных В-клеток или аллореактивных В-клеток в биологическом образце, взятом во второй момент времени, ниже уровня аутореактивных В-клеток или аллореактивных В-клеток в биологическом образце, взятом в первый момент времени, это указывает на эффективность лечения.

В некоторых случаях способ контроля эффективности способа лечения данного описания включает: а) определение уровня цитокина(ов), продуцируемого или модулированного В-клеткой, в биологическом образце, полученном в первый момент времени от индивидуума; и б) определение уровня цитокина(ов), продуцируемого или модулированного В-клеткой, в биологическом образце, полученном во второй момент времени от индивидуума. Вторая точка времени находится позже первой точки времени. Когда уровень цитокина(ов), продуцируемый В-клеткой или модулированный В-клеткой, в биологическом образце, взятом во второй момент времени, изменяется по сравнению с уровнем цитокина(ов), продуцируемым В-клеткой или модулируется В-клеткой, в биологическом образце, взятом в первый момент вре-

мени, это указывает на эффективность лечения. Например, когда уровень провоспалительного цитокина(ов), продуцируемого В-клеткой, в биологическом образце, взятом во второй момент времени, ниже уровня провоспалительного цитокина(ов), продуцируемого В-клеткой, в биологическом образце, взятом в первый момент времени, это указывает на эффективность лечения. Цитокины, продуцируемые В-клетками, включают, например, провоспалительные цитокины, такие как IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, ИФН- γ и TNF- α ; и иммуносупрессивные цитокины, такие как IL-10 и TGF- β .

Подходящие биологические образцы включают, например, кровь, сыворотку, плазму и т.д.

В некоторых случаях первый момент времени предшествует началу лечения с использованием способа данного описания для лечения аллоиммунного расстройства или аутоиммунного расстройства; и второй момент времени после начала лечения способом данного описания для лечения аллоиммунного расстройства или аутоиммунного расстройства. В некоторых случаях первый момент времени предшествует началу лечения с использованием способа данного описания для лечения аллоиммунного расстройства или аутоиммунного расстройства; и второй момент времени составляет от 2 дней до 6 месяцев (например, от 2 дней до 7 дней, от 1 недели до 2 недель, от 2 недель до 4 недель, от 1 месяца до 2 месяцев, от 2 месяцев до 3 месяцев, от 3 месяцев до 4 месяцев, от 4 месяцев до 5 месяцев или от 5 месяцев до 6 месяцев) после начала лечения способом данного описания для лечения аллоиммунного расстройства или аутоиммунного расстройства. В некоторых случаях, первый момент времени - после начала лечения способом данного описания для лечения аллоиммунного расстройства или аутоиммунного расстройства. Например, в некоторых случаях первый момент времени составляет от 2 дней до 6 месяцев (например, от 2 дней до 7 дней, от 1 недели до 2 недель, от 2 недель до 4 недель, от 1 месяца до 2 месяцев, от 2 месяцев до 3 месяцев, от 3 месяцев до 4 месяцев, от 4 месяцев до 5 месяцев или от 5 месяцев до 6 месяцев) после начала лечения способом данного описания для лечения аллоиммунного расстройства или аутоиммунного расстройства; и второй момент времени составляет от 2 дней до 6 месяцев (например, от 2 дней до 7 дней, от 1 недели до 2 недель, от 2 недель до 4 недель, от 1 месяца до 2 месяцев, от 2 месяцев до 3 месяцев, от 3 месяцев до 4 месяцев, от 4 месяцев до 5 месяцев или от 5 месяцев до 6 месяцев) после первого момента времени.

Способы определения уровня аутоантитела или аллоантитела известны в данной области, и любой известный метод может быть использован. Примеры подходящих способов включают иммунологические методы, такие как ИФА, LFIA, DIA, FIA, CLIA, CIA, MIA, RIA и тому подобное. Например, детектируемый меченый аутоантиген или аллоантиген можно использовать в анализе для обнаружения аутоантитела или аллоантитела соответственно. Аутоантитела, присутствующие в биологическом образце, полученном от индивидуума, подвергаемого лечению, могут быть иммобилизованы; и детектируемый меченый аутоантиген, контактирующий с иммобилизованным аутоантителом, образующий комплекс, где присутствие или количество обнаруживаемой метки указывает на наличие или количество аутоантител в биологическом образце. Аналогично, аллоантитела, присутствующие в биологическом образце, полученном от индивидуума, подвергаемого лечению, могут быть иммобилизованы; и детектируемый меченый аллоантиген, контактирующий с иммобилизованным аллоантителом, образующий комплекс, где присутствие или количество обнаруживаемой метки указывает на наличие или количество аллоантител в биологическом образце.

Способы определения уровня (например, количества) аутореактивных В-клеток или аллореактивных В-клеток известны в данной области техники, и любой известный способ может быть использован. Примеры подходящих способов включают проточную цитометрию, иммунофлуоресценцию, анализ иммуноферментных пятен (ELISPOT) и т.д. Уровень (например, количество) аутореактивных В-клеток или аллореактивных В-клеток определяется в образце, полученном от индивидуума, где образец может включать, например, образец биопсии ткани, кровь или костный мозг. Способы определения уровня цитокина, продуцируемого или модулированного В-клеткой, известны в данной области техники, и любой известный способ может быть использован. Примеры подходящих способов включают, например, анализ ИФА.

Субъекты, подходящие для лечения.

Множество хозяев (причем термин "хозяин" используется взаимозаменяемо в данном документе с терминами "субъект", "индивид" и "пациент") поддаются лечению в соответствии с способами по изобретению. В целом, как правило, такими хозяевами являются "млекопитающие" или "млекопитающее", причем эти термины широко используются для описания организмов, находящихся в пределах класса млекопитающих, включая порядки плотоядных (например, кошки), травоядных животных (например, крупный рогатый скот, лошади и овцы), всеядных животных (например, собаки, козлы и свиньи), грызунов (например, мыши, морские свинки и крысы), и приматов (например, люди, шимпанзе и обезьяны). В некоторых вариантах осуществления изобретения хозяин является индивидом, который имеет систему комплемента, таким как млекопитающее, рыба или беспозвоночное. В некоторых вариантах реализации изобретения хозяин представляет собой содержащее систему комплемента млекопитающее, рыбу или беспозвоночное животное-компаньон, сельскохозяйственное животное, рабочее животное, животное зоопарка или лабораторное животное. В некоторых вариантах осуществления изобретения хозяин пред-

ставляет собой человека.

Индивидуумы, пригодные для лечения с использованием способа данного описания для лечения аутоиммунного расстройства, включают индивидуумов, имеющих аутоиммунное расстройство, опосредованное аутоантителами. Индивидуумы, пригодные для лечения с использованием способа данного описания для лечения аутоиммунного расстройства, включают индивидуумов, имеющих расстройство (например, диагностированные как имеющие расстройство), такие как болезнь Аддисона, возрастную дегенерацию желтого пятна, алопецию, аутоиммунный гепатит (например, аутоиммунный гепатит, связанный с инфекцией вируса гепатита В; аутоиммунный гепатит, связанный с инфекцией вируса гепатита С), аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунные заболевания кожи, аутоиммунная болезнь щитовидной железы, буллезный пемфигоид, целиакия, синдром холодовой агглютинации, дерматомиозит, сахарный диабет 1-го типа, болезнь Грейвса, синдром Гудпастера, болезнь Хашимото, гипопаратиреоз, гипопитуитаризм, гипотиреоз, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, воспалительное заболевание кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит), рассеянный склероз, миастения гравис, миокардит, оптикомиелит, пемфигус обыкновенный, листовидная пузырчатка, полимиозит, псориаз, ревматоидный артрит, саркоидоз, склеродермия, синдром Шегрена, системная красная волчанка, увеит, гранулематоз Вегенера и поли/дерматомиозит.

В некоторых случаях индивидуум ранее лечился с использованием режима лечения аутоиммунного расстройства и не отвечал на лечение. В некоторых случаях индивидуум ранее лечился с использованием режима лечения аутоиммунного расстройства и переносил рецидив, например повторное аутоиммунное расстройство. В некоторых случаях индивидуум, подходящий для лечения по способу данного описания, имеет заболевание, выбранное из возрастной дегенерации желтого пятна, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, анафилаксии, аргирофильной деменции, артрита (например, ревматоидный артрит), астмы, атеросклероза, атипичного гемолитического уремиического синдрома, аутоиммунных заболеваний, аутоиммунной гемолитической анемии, синдрома Баррак-Саймонса, болезни Бехчета, амилоидной ангиопатии британского типа, буллезного пемфигоида, болезни Бюргера, нефропатии C1q, рака, катастрофического антифосфолипидного синдрома, церебральной амилоидной ангиопатии, синдрома холодовой агглютинации, кортикобазальной дегенерации, болезни Крейтцфельда-Якоба, болезни Крона, криоглобулинемического васкулита, деменции боксёров, деменции с тельцами Льюи (DLB), диффузных нейрофибриллярных клубках с кальцификацией, дискоидной красной волчанки, синдрома Дауна, фокального сегментного гломерулосклероза, формального расстройства мысли, лобно-височной деменции (FTD), лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17, лобно-височной лобарной дегенерации, болезни Герстмана-Штрауслера-Шейнкера, синдрома Гийена-Барре, болезни Халлерверден-Спатца, гемолитико-уремическим синдромом, наследственной ангиодистрофии, гипофосфатаза, синдрома идиопатической пневмонии, иммунных комплексных заболеваний, миозита с включениями, инфекционного заболевания (например, заболевание, вызванное бактерией (например, *Neisseria meningitidis* или *Streptococcus*), вирусного заболевания (например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)), или другими инфекционными агентами), воспалительного заболевания, ишемии/реперфузионного повреждения, умеренных когнитивных нарушений, иммунотромбоцитопенической пурпуры (ИТП), дефицита кофактора молибдена (MoCD) типа А, мембранопролиферативного гломерулонефрита (MPGN) I, мембранопролиферативного гломерулонефрита (MPGN) II (болезнь плотного осадка), мембранного нефрита, мультиинфарктной деменции, волчанки (например, системной красной волчанки (СКВ)), гломерулонефрита, болезни Кавасаки, мультифокальной моторной невропатии, рассеянного склероза, множественной системной атрофии, миастении gravis, инфаркта миокарда, миотонической дистрофии, оптиконевромиелита, болезни Ниманна-Пика типа С, негуамской болезни моторных нейронов с нейрофибриллярными клубками, болезни Паркинсона, болезни Паркинсона с деменцией, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, вульгарной пузырчатки, болезни Пика, постэнцефалитического паркинсонизма, полимиозита, церебральной амилоидной ангиопатии прионного белка, прогрессирующего подкоркового глиоза, прогрессирующего супрануклеарного паралича, псориаза, сепсиса, сига-токсина *E. coli* (STEC)-HuS, спинальной мышечной атрофии, инсульта, подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием нейрофибриллярных клубков, отторжения трансплантата, васкулита (например, связанный с ANCA васкулит), гранулематоза Вегнера, болезни серповидных клеток, криоглобулинемии, смешанной криоглобулинемии, первичной криоглобулинемии смешанного типа, криоглобулинемии смешанного типа II, криоглобулинемии смешанного типа III, нефрита, индуцированной лекарством тромбоцитопении, волчаночного нефрита, буллезного пемфигоида, приобретённого буллезного эпидермолиза, отсроченной гемолитической реакции при переливании крови, гипокомплементарного синдрома уртикарного васкулита, псевдофакической буллезной кератопатии и рефрактерности тромбоцитов.

Индивидуумы, подходящие для лечения с использованием способа данного описания для лечения аллоиммунного расстройства, включают индивидуумов, которые получили донорский орган или ткань, где такие индивидуумы называются реципиентами органов или тканей. Индивидуумы, подходящие для лечения с использованием способа данного описания для лечения аллоиммунного расстройства, включают индивидуумов, которые должны получать (например, тех, кто находится в расписании на получение; которые находятся в списке ожидания на получение и т.д.) донорский орган или ткань, где такие

индивидуумы называются проспективными реципиентами органов или тканей.

Аллотрансплантаты органов и тканей включают, но не ограничиваются ими, почку, печень, поджелудочную железу, сердце, легкие, кожу, ткань крови (включая цельную кровь, красные кровяные клетки, белые кровяные клетки, пуговинную кровь и т.д., где ткань крови может содержать изолированную популяцию клеток крови (лейкоцитарная плёнка, красные кровяные клетки, тромбоциты, лимфоциты, Т-клетки, В-клетки или некоторые другие популяции, или где ткань крови содержит смешанную популяцию клеток), тонкий кишечник, эндотелиальная ткань, сосудистая ткань (например, кровеносный сосуд глаза, желудка, тимуса, кости, костный мозг, роговица, сердечный клапан, островок Лангерганса или сухожилия).

Примеры

Следующие примеры приведены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание способов создания и использования данного изобретения, и не предназначены для ограничения объема того, что изобретатели считают своим изобретением, и они не намериваются заявлять, что эксперименты, приведенные ниже, являются всеми или единственными выполненными экспериментами. Были предприняты усилия для обеспечения точности в отношении используемых чисел (например, количества, температуры и т.д.), но следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, части представляют собой части по массе, молекулярная масса представляет собой средневесовую молекулярную массу, температура указывается в градусах Цельсия, а давление является атмосферным или близким к атмосферному. Могут использоваться стандартные аббревиатуры, например, п.н. - пара(пар) нуклеотидов; т.п.н - тысяча(сяч) пар нуклеотидов; пл - пиколитр(ы); с - секунда(ды); мин - минута(ты); ч - час(ов); а.к. - аминокислота(ты); т.п.н - тысяча(сяч) пар нуклеотидов; нукл. - нуклеотид(ды); в.м. - внутримышечный(но); в.б. - внутрибрюшинный(но); п.к. - подкожный(но) и т.п.

Пример 1. Материалы и способы.

Приготовление планшетов ИФА. Планшеты с высоким связыванием ИФА покрывали в течение ночи при +4°C с 10 мкг/мл цельного полученного из плазмы IgM человека (Hu IgM), не содержащего эндотоксин, или с мышинным IgG, выращенным против IgM человека (MaH). На следующий день планшеты промывали натрий-фосфатным буфером (PBS) и блокировали 2% раствором желатина.

Осаждение комплемента. Нормальную сыворотку человека разбавляли в буфере GVB++ до 2,5% для планшетов Hu IgM или до 5% для планшетов MaH и обрабатывали в течение 15-30 мин при комнатной температуре, используя: 1) 20-100 мкг/мл моноклонального анти-C1s-антитела мыши TNT003, гуманизированного варианта TNT003, анти-C5-антитела или сочетания изотипа; 2) 350 мкг/мл моноклонального анти-C1s-антитела мыши TNT005, гуманизированного варианта TNT005 или соответствующего изотипа контроля; или 3) С3-иммунодепонированной человеческой сывороткой. Результирующие растворы сыворотки инкубировали в соответствующем планшете в течение 90 мин при 37°C. Осаждение комплемента останавливали 3 промывками PBS комнатной температуры.

Покрытие планшетов IgM человека с агонистом рецептора В-клеток (BCR). Планшеты Hu IgM, экспонированные нормальной человеческой сывороткой (NHS), тщательно промывали и подвергали воздействию 15 мкг/мл фрагмента F(ab')₂ античеловеческого IgM антитела козы, специфичного к Fc γ 2, в течение 30 мин при комнатной температуре. Планшеты трижды промывали PBS.

Активация первичных В-клеток. Нормальные первичные В-клетки человека предварительно окрашивали репортером потока Ca²⁺ Fluo-4 в соответствии с протоколом производителя. Окрашенные клетки экспонировали на планшетах Hu IgM или MaH с нанесенным комплементом в течение 1 ч. Флуоресценцию Fluo-4 измеряли на приборе Spectromax i3, а значения Ca²⁺ были определены как площадь под кривой. Пролиферация первичных В-клеток. Предварительно окрашенные карбоксифлуоресцеиновым сукцинимидиловым эфиром (CFSE) нормальные первичные В-клетки человека инкубировали в планшетах с покрытием MAH с нанесенным комплементом в течение 1 ч, а затем стимулировали TLR9 лигандом CpG-олигодезоксинуклеотидом (ODN) и хранили в CO₂ инкубаторе. Через восемь дней после стимуляции клетки фиксировали с 4% параформальдегидом и окрашивали CD19-специфическим антителом, конъюгированным с аллоцикоцианином (APC). Клетки анализировали с помощью проточной цитометрии. Пролиферирующую популяцию клеток идентифицировали как процент клеток CFSE^{low} в неповрежденных одиночных положительных "воротах" CD19.

C3d, C5b ИФА. Планшеты, покрытые Hu IgM или MaH с осажденным комплементом, блокировали в 1% казеина и окрашивали либо кроличьим античеловеческим C3d, либо кроличьим античеловеческим C5b-первичным антителом в течение 1 ч. Затем планшеты тщательно промывали в неионном моющем средстве PBS + TWEEN® 20 (PBST) и окрашивали антителом против кроликов, конъюгированным с пероксидазой хрена (HRP) в течение 1 ч. Планшеты промывали в PBST. Сигнал HRP выявляли с использованием субстрата 3,3',5,5'-тетраметилбензидина (ТМБ). Реакцию останавливали через 10 мин раствором с низким pH. Осаждение C3d или C5b измеряли как поглощение оптической плотности (ОП) при 405 нм на планшетном ридере и нормировали на уровни соответствующего изотипа контроля.

Результаты.

Результаты показаны на фиг. 2А-2D, 3А-3С, 4А-4С и 5А-5С.

Как показано на фиг. 2А-2D, TNT003, мышинное моноклональное антитело, которое ингибирует C1s человека, предотвращает C3-опосредованную активацию комплемента нормальных первичных В-клеток человека.

На фиг. 2А-2D (А) C3d ИФА. Осаждение комплемента C3d-фрагмента с использованием нормальной сыворотки человека, обработанной изотипом контроля (IgG2a мыши), TNT003, или с использованием C3-иммунодепонированной сыворотки человека (C3dpl) на планшетах ИФА покрытыми IgM. (В) Активация первичных В-клеток человека. Поток кальция (Ca^{2+}) в нормальных первичных В-клетках человека, экспонированных на планшетах с осажденным комплементом из (А), активирован добавлением В-клеточного рецептора (BCR) агониста анти-Ig. (С) C3d ИФА. Осаждение комплемента C3d-фрагмента с использованием нормальной сыворотки человека, обработанной изотипом контроля (IgG2a мыши), TNT003, или с использованием C3-иммунодепонированной сыворотки человека на планшетах, покрытых IgG мыши. (D) Активация первичных В-клеток человека. Поток Ca^{2+} в нормальных первичных В-клетках человека, экспонированных на планшетах с осажденным комплементом из (С). Античеловеческий IgG мыши используется в качестве иммобилизованного агониста BCR. Значения нормализуются для соответствия изотипов контроля и являются средними из четырех независимых экспериментов на первичных В-клетках, полученных из крови четырех отдельных доноров-людей. Статистика проводилась с использованием однофакторного анализа ANOVA (множественного сравнительного теста Tukey). Как показано на фиг. 3А-3С, гуманизированный вариант TNT003 ("чел TNT003"), который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4, которое ингибирует C1s человека, предотвращает C3-опосредованную активацию комплемента нормальных первичных В-клеток человека.

На фиг. 3А-3С (А) C3d ИФА. Осаждение комплемента C3d-фрагмента с использованием сыворотки человека, обработанной изотипом контроля (IgG4 человека) или гуманизированным вариантом TNT003 на планшетах ИФА, покрытых В-клеточным рецептором (BCR) агониста IgG мыши. (В) Активация первичных В-клеток человека, подвергнутых осаждению комплемента. Поток Ca^{2+} в нормальных первичных В-клетках человека, экспонированных на планшетах из (А). (С) Пролиферация первичных В-клеток человека, подвергнутых осаждению комплемента. Нормализованное соотношение CFSE-низших CD19+ В-клеток, экспонированных на планшетах из (А) в присутствии агониста Toll-подобного рецептора 9 (TLR9) CpG-олигодезоксинуклеотида (ODN) на 8-й день после стимуляции. Значения нормализуются для соответствия изотипов контроля и являются средними из пяти независимых экспериментов на первичных В-клетках, полученных из крови пяти отдельных доноров-людей. Статистика проводилась с использованием однофакторного анализа ANOVA (множественного сравнительного теста Tukey).

Как показано на фиг. 4А-4С, ингибитор C1s (гуманизированный вариант TNT003), но не C5-ингибитор антитела, предотвращает C3-опосредованную активацию комплемента нормальных первичных В-клеток человека.

На фиг. 4А-4С (А) C3d ИФА. Осаждение комплемента C3d-фрагмента с использованием сыворотки человека, обработанной изотипом контроля, гуманизированным вариантом TNT003, C5 ингибитором антитела (aC5) или C3-обедненной сывороткой на планшетах ИФА, покрытых В-клеточным рецептором (BCR) агониста IgG мыши. (В) C5b ИФА. Осаждение комплемента C5b с использованием сыворотки человека, обработанной изотипом контроля, гуманизированным вариантом TNT003, C5 ингибитором антитела (aC5) или C3-обедненной сывороткой на планшетах ИФА, покрытых В-клеточным рецептором (BCR) агониста IgG мыши. (С) Активация первичных В-клеток человека, подвергнутых осаждению комплемента. Поток Ca^{2+} в нормальных первичных В-клетках человека, экспонированных на планшетах из (А, В). Значения нормализуются для соответствия изотипов контроля и являются средними из семи независимых экспериментов на первичных В-клетках, полученных из крови семи отдельных доноров-людей. Статистика проводилась с использованием однофакторного анализа ANOVA (множественного сравнительного теста Tukey). Показанная статистика - это сравнение с соответствующим изотипом контроля. Разница в реакции В-клеток между гуманизированным вариантом TNT003 и C3-истощенных точек является статистически незначительной (ns).

Как показано на фиг. 5А-5С, C1s-ингибиторы антител с различными режимами действия, но не с C5-ингибитором антитела, предотвращают C3-опосредованную активацию комплемента нормальных первичных В-клеток человека.

На фиг. 5А-5С (А) C3d ИФА. Осаждение комплемента C3d-фрагмента с использованием сыворотки человека, обработанной с изотипом контроля мыши, TNT005 (мышинное IgG2a-моноклональное антитело-ингибитор C1s с четким режимом действия), изотипом контроля человека, гуманизированным вариантом TNT003, гуманизированным вариантом IgG4 TNT005, C5-ингибитором антитела (aC5) или C3-обедненной сывороткой на планшетах ИФА, покрытых В-клеточным рецептором (BCR) агониста IgG мыши. (В) C5b ИФА. Осаждение комплемента C5b с использованием сыворотки человека, обработанной как в (А). (С) Активация первичных В-клеток человека, подвергнутых осаждению комплемента. Поток Ca^{2+} в нормальных первичных В-клетках человека, экспонированных на планшетах из (А, В). Значения нормализуются для соответствия изотипов контроля и являются средними из трех независимых экспери-

ментов на первичных В-клетках, полученных из крови трех отдельных доноров-людей. Статистика проводилась с использованием однофакторного анализа ANOVA (множественного сравнительного теста Tukey). Показанная статистика - это сравнение с соответствующим изотипом контроля. Разница в реакции В-клеток между гуманизированным вариантом TNT003 и С3-обедненным, между гуманизированным вариантом TNT005 ("чел TNT003") и С3-обедненным, и между гуманизированным вариантом TNT005 и С3-обедненными точками являлась статистически незначительной (ns).

Хотя данное изобретение было описано, ссылаясь на его конкретные варианты реализации, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что могут быть сделаны различные изменения, и эквиваленты могут быть заменены без отхода от истинной сущности и объема изобретения. Кроме того, может быть сделано множество модификаций для адаптации конкретной ситуации, материала, композиции данного изобретения, процесса, этапа или этапов процесса, согласно цели, сущности и объема данного изобретения. Все подобные модификации предназначены для включения в прилагаемую к данному документу формулу изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения уровня титров аутоантитела или аллоантитела у индивидуума, страдающего аутоиммунным или аллоиммунным расстройством, причем способ включает введение индивидууму антитела, которое специфически связывает компонент комплемента 1s (C1s) в количестве и в течение периода, эффективного для снижения титров аутоантитела или аллоантитела, причем антитело содержит:

i) определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи переменного участка легкой цепи антитела, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, и области CDR тяжелой цепи переменного участка тяжелой цепи антитела, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; или

ii) области CDR легкой цепи переменного участка легкой цепи антитела, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94, и области CDR тяжелой цепи переменного участка тяжелой цепи антитела, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93.

2. Способ по п.1, включающий контроль эффективности указанного введения, включающий определение уровня аутоантитела или аллоантитела в биологическом образце, полученном от индивидуума.

3. Способ по п.2, включающий корректировку дозы анти-C1s-антитела на основе измеренного уровня.

4. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что индивидуум представляет собой человека.

5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что анти-C1s-антитело является гуманизированным.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что анти-C1s-антитело содержит гуманизированный каркасный участок VL-домена.

7. Способ по п.5, отличающийся тем, что анти-C1s-антитело содержит гуманизированный каркасный участок VH-домена.

8. Способ по п.5, отличающийся тем, что анти-C1s-антитело содержит гуманизированный каркасный участок VL-домена и гуманизированный каркасный участок VH-домена.

9. Способ по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что антитело вводят в количестве от 0,1 до 100 мг/кг.

10. Способ по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что антитело вводят один раз в день, два раза в неделю, один раз в неделю, каждые две недели или один раз в месяц.

11. Способ по любому из пп.1-10, отличающийся тем, что антитело вводят внутривенно, подкожно или внутримышечно.

12. Способ по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что антитело содержит:

a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность GFNIKDDYIHWV (SEQ ID NO: 9); CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность IDPADGHTKY (SEQ ID NO: 10); и CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность ARYGYGREVFDY (SEQ ID NO: 11); и

b) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность QSVDYDGD SYMN (SEQ ID NO: 12); CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность DASNLESGIP (SEQ ID NO: 13); и CDR-L3, включающий аминокислотную последовательность QQSNE DPWT (SEQ ID NO: 14).

13. Способ по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что антитело содержит:

a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность NYAMS (SEQ ID NO: 95); CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность TISSGGSHTYYLDSVKG (SEQ ID NO: 96); и CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность LFTGYAMDY (SEQ ID NO: 97); и

b) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность TASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 98); CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность STSNLAS (SEQ ID NO: 99); и CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность HQYYRLPPIT (SEQ ID NO: 92).

14. Способ контроля эффективности лечения аллоиммунного или аутоиммунного расстройства, включающего введение анти-C1s-антитела, причем способ контроля включает измерение уровня аутоан-

титела или аллоантитела в биологическом образце, полученном от индивидуума, причем снижение уровня аутоантитела или аллоантитела по сравнению с уровнем предварительного лечения указывает на эффективность лечения, причем антитело содержит:

i) определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи переменного участка легкой цепи антитела, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, и области CDR тяжелой цепи переменного участка тяжелой цепи антитела, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; или

ii) области CDR легкой цепи переменного участка легкой цепи антитела, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94, и области CDR тяжелой цепи переменного участка тяжелой цепи антитела, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что анти-C1s-антитело содержит гуманизированный каркасный участок VL-домена.

16. Способ по п.14, отличающийся тем, что анти-C1s-антитело содержит гуманизированный каркасный участок VH-домена.

17. Способ по п.14, отличающийся тем, что анти-C1s-антитело содержит гуманизированный каркасный участок VL-домена и гуманизированный каркасный участок VH-домена.

18. Способ по любому из пп.14-17, причем антитело содержит:

а) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность GFNIKDDYIHWV (SEQ ID NO: 9); CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность IDPADGHTKY (SEQ ID NO: 10); и CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность ARYGYGREVFDY (SEQ ID NO: 11); и

б) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность QSVDYDGD SYMN (SEQ ID NO: 12); CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность DASNLESGIP (SEQ ID NO: 13); и CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность QQSNEDPWT (SEQ ID NO: 14).

19. Способ по любому из пп.14-17, причем антитело содержит:

а) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность NYAMS (SEQ ID NO: 95); CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность TISSGGSHTYYLDSVKG (SEQ ID NO: 96); и CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность LFTGYAMDY (SEQ ID NO: 97); и

б) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность TASSVSSSYLH (SEQ ID NO: 98); CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность STSNLAS (SEQ ID NO: 99); и CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность HQYYRLPPIT (SEQ ID NO: 92).

20. Способ по любому из пп.1-19, причем количество вводимого антитела также эффективно для снижения В-клеточной пролиферации.

21. Способ по любому из пп.1-20, причем количество вводимого антитела также эффективно для снижения В-клеточной активации.

22. Применение анти-C1s-антитела для снижения уровня титров аутоантитела или аллоантитела у индивидуума, страдающего аутоиммунным или аллоиммунным расстройством, причем антитело содержит:

i) определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи переменного участка легкой цепи антитела, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, и области CDR тяжелой цепи переменного участка тяжелой цепи антитела, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; или

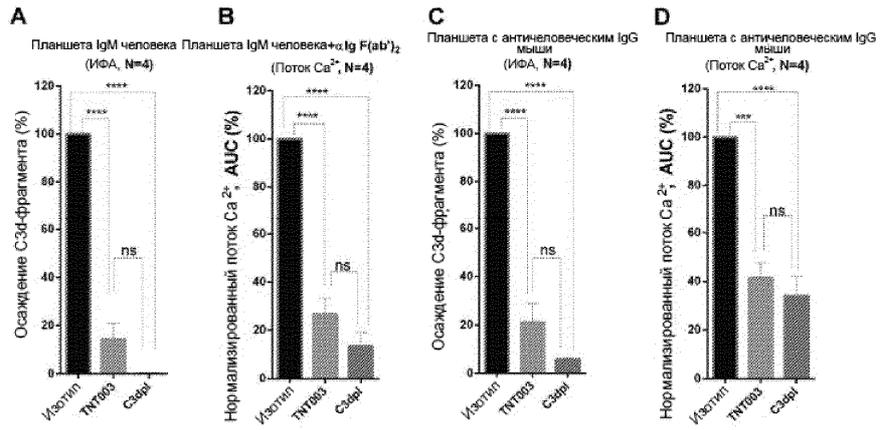
ii) области CDR легкой цепи переменного участка легкой цепи антитела, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94, и области CDR тяжелой цепи переменного участка тяжелой цепи антитела, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93.

```

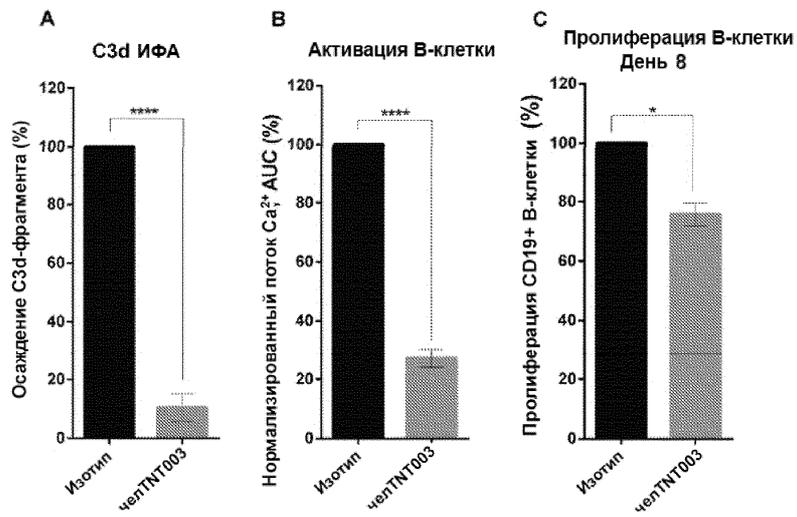
EPTMYGEILSPNYPQAYPSEVEKSWDIEVPEGYGIHLYFTHLDIELSENCAYDSVQIISG
DTEEGRLCGQRSSNNPHSPIVEEFQVPYNKLVIFKSDFSNEERFTGFAAYYVATDINEC
TDFVDVPCSHFCNNFIGGYFCSCPPEYFLHDDMKNCVNCSDVFTALIGEIASPNYPKP
YPENSRCEYQIRLEKGFQVVVTLRREDFDVEAADSAGNCLDSLVEFVAGDRQFGPYCGHGF
FGPLNIETKSNALDII FQTDLTGQKKGWKLRYHGDPMPCPKEDTPNSVWEPAKAKYVFRD
VVQITCLDGFVVEGRVGFATSFYSTCQSNKWSNSKLCQPVDCGIPESIENKVEDPES
TLFGSVIRYTCEEPYYMENGSGGEYHCAGNGSWVNEVLGPPELPCVPCGVPREPFEK
QRIIGGSDADIKNFPWQVFFDNPWAGGALINEYVWLTAHVVEGNREPTMYVVGSTSVQTS
RLAKSKMLTPEHVFIHPGWKLELVPEGRITNFDNDIALVRLKDPVKMGPTVSPICLPGTSS
DYNLMDGLGLISGWGRTEKRDRAVRLKAARLPVAPLRKCKEVKVEKPTADAEAYVFTPN
MICAGGEKGMDSCKGDSGGAFVQDPNDKTKFYAAGLVSWGPGCGTYGLYTRVKNYVDWI
MKTMQENSTPRED (SEQ ID NO:158)

```

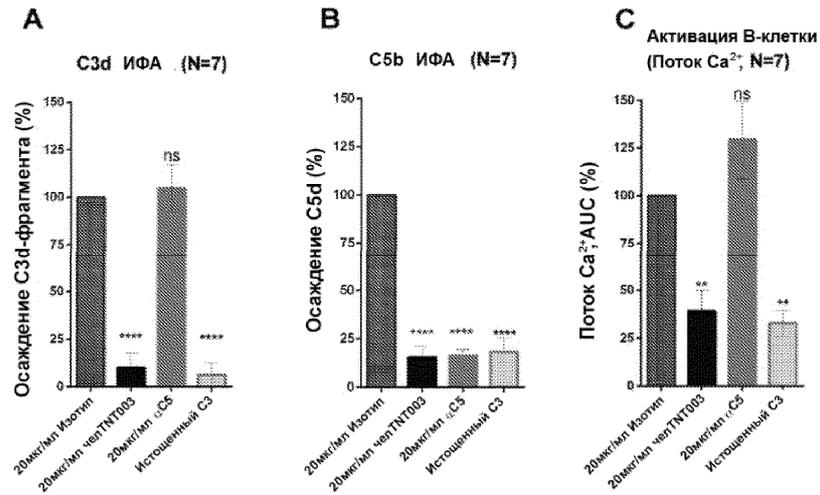
Фиг. 1



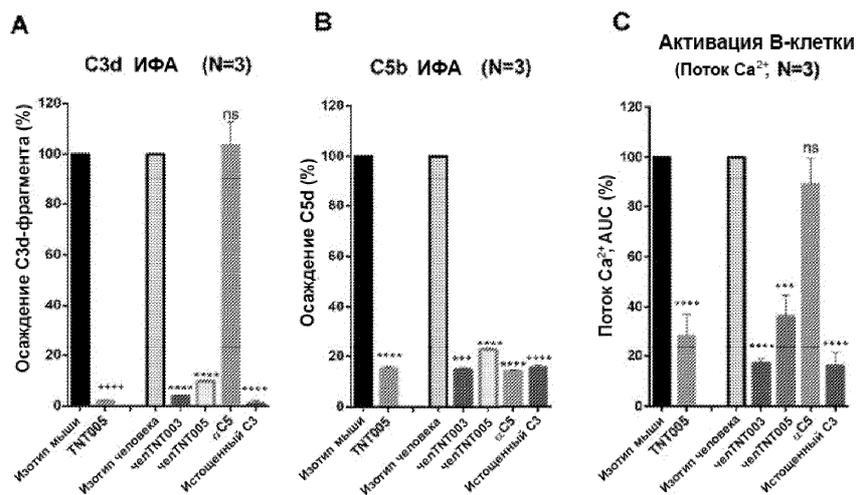
Фиг. 2А-2D



Фиг. 3А-3С



Фиг. 4А-4С



Фиг. 5А-5С

