

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292059** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.11.29

(51) Int. Cl. *C07K 16/28* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.01.13

(54) **МОЛЕКУЛЫ АНТИТЕЛА К C5aR1 И ИХ СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) 62/960,544

(72) Изобретатель:

(32) 2020.01.13

**Висванатан Картик, Бут Брайан,
Рамакришнан Бупати, Уоллакотт
Эндрю, Бэбкок Грегори, Шрайвер
Закари (US)**

(33) US

(86) PCT/US2021/013284

(87) WO 2021/146320 2021.07.22

(71) Заявитель:

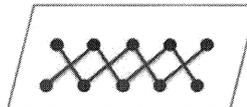
(74) Представитель:

ВИСТЕРРА, ИНК. (US)

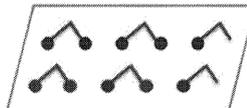
Нилова М.И. (RU)

(57) Раскрыты молекулы антитела, которые специфически связываются с C5aR1. Молекулы антитела могут быть использованы для лечения, предупреждения и/или диагностики нарушений, таких как ANCA-васкулит.

Бипаратопное антитело X



Моноспецифическое антитело A



202292059

A1

A1

202292059

МОЛЕКУЛЫ АНТИТЕЛА К C5aR1 И ИХ СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка заявляет приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/960544, поданной 13 января 2020 года, описание которой тем самым включено посредством ссылки в полном своем объеме.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Ассоциированный с аутоантителом к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) васкулит (AAV) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением и разрушением мелких и средних кровеносных сосудов и наличием циркулирующих антител к миелопероксидазе (MPO-ANCA) или протеиназе 3 (PR3-ANCA). AAV поражает различные органы, но чаще всего почки, при этом для >75% пациентов характерен быстро прогрессирующий гломерулонефрит. Мощный анафилатоксин, компонент комплемента 5a (C5a), способствует хемотаксису и активации нейтрофилов, что является ключевым фактором воспалительных заболеваний, вызванных гиперчувствительностями III типа, такими как ANCA-васкулит.

[0003] Существует потребность в разработке новых подходов для лечения, предупреждения и диагностики различных нарушений, связанных с C5 и его рецепторами, *например*, рецептор 1 комплемента 5 (C5aR1), в том числе ANCA-васкулита и других нарушений, характеризующихся схожими механизмами развития.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0004] Настоящее изобретение обеспечивает, среди прочего, антитела к C5aR1 с повышенной специфичностью в отношении C5aR1 и терапевтические применения таких антител в эффективном лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с C5 и его рецепторами, таких как, ANCA-васкулит, COVID-19, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), грипп А, типичный гемолитико-уремический синдром, возрастная макулярная дегенерация, ревматоидный артрит, сепсис, тяжелый ожог, антифосфолипидный синдром, астма, волчаночный нефрит, синдром Гудпасчера и хроническая обструктивная болезнь легких. Как описано в

данном документе, настоящее изобретение частично основано на идентификации нового класса специфических антител к C5aR1, которые связываются с определенными областями в сайте I и/или сайте II C5aR1 и характеризуются значительно сниженной перекрестной реактивностью с C5aR2 или любыми другими сопряженными с G-белком рецепторами. В частности, антитела к C5aR1 по настоящему изобретению характеризуются высокой аффинностью связывания с C5aR1 (например, с K_D менее 50 нМ) и минимальной перекрестной реактивностью с C5aR2. Это важно, поскольку антитела к C5aR1 по настоящему изобретению обеспечивают эффективное ингибирование передачи сигнала C5aR1 в присутствии высоких концентраций C5a. В результате, антитела к C5aR1 по настоящему изобретению могут быть использованы при более низкой дозе для достижения терапевтического эффекта по сравнению с другими антителами к C5aR1 или антителами к C5a. Об этом свидетельствует неожиданно высокая эффективность, наблюдаемая в функциональных анализах, по сравнению с антителами предшествующего уровня техники, как описано в данном документе. Более того, высокоэффективные антитела к сайту I C5aR1 по настоящему изобретению конкурируют друг с другом за сайт I, а высокоэффективные антитела к сайту II C5aR1 по настоящему изобретению конкурируют друг с другом за сайт II. Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способы и композиции для ингибирования передачи сигнала C5aR1 и/или C5a путем нацеливания как на сайт I, так и на сайт II в C5aR1. Одновременное нацеливание на сайт I и сайт II значительно усиливает ингибиторную активность. Например, комбинация антител к сайту I и сайту II или биспецифических антител (например, бипаратопных), но не двух антител к сайту I или двух антител к сайту II, значительно усиливает активность. Заявляемые антитела к C5aR1 по настоящему изобретению обещают более эффективное лечение опосредованных комплементом заболеваний и нарушений, в частности, ANCA-васкулита.

[0005] Ось C5a-C5aR1 представляет особый интерес для терапевтического вмешательства с целью блокирования привлечения нейтрофилов к локальным участкам, ингибирования активации нейтрофилов, а также разрушения сосудов.

Композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут включать стадию введения антагониста C5aR1, а также способы лечения субъекта, нуждающегося в таком лечении.

[0006] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая переменную область тяжелой цепи (VH), имеющую последовательность, раскрытую в данном документе, и/или переменную область легкой цепи (VL), имеющую последовательность, раскрытую в данном документе.

[0007] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая переменную область тяжелой цепи (VH) и/или переменную область легкой цепи (VL), где VH содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, каждая из которых отличается на не более чем 1, 2, 3 аминокислотных остатка от HCDR1, HCDR2 и HCDR3 соответственно, или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с таковыми в VH, описанной в таблице 2A, и/или при этом VL содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, каждая из которых отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от LCDR1, LCDR2 и LCDR3 соответственно, или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с таковыми в VL, описанной в таблице 2B.

[0008] В некоторых вариантах осуществления VH содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, каждая из которых отличается на не более чем 1, 2, 3 аминокислотных остатка от HCDR1, HCDR2 и HCDR3 соответственно, или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с таковыми в VH, описанной в таблице 1A.

[0009] В некоторых вариантах осуществления VH содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, каждая из которых отличается на не более чем 1, 2, 3 аминокислотных остатка от HCDR1, HCDR2 и HCDR3 соответственно, или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с таковыми в VH, описанной в таблице 3A.

[0010] В некоторых вариантах осуществления VL содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, каждая из которых отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от LCDR1, LCDR2 и LCDR3 соответственно, или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с таковыми в VL, описанной в таблице 1B.

[0011] В некоторых вариантах осуществления VL содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, каждая из которых отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от LCDR1, LCDR2 и LCDR3 соответственно, или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с таковыми в VL, описанной в таблице 3B

[0012] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с C5aR1 (*например*, C5aR1 человека), содержащая VH и/или VL, где VH содержит (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 601-661; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 721-781; и/или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 841-901; и/или при этом VL содержит (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 662-720, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более

чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 782-840, и/или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 902-960.

[0013] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела конкурирует с молекулой антитела к C5aR1, содержащей HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 656, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 776, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 896, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 715, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 835, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 955.

[0014] В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает, среди прочего, молекулу антитела, способную связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела содержит VH и/или VH, при этом VH содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1456, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1457, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1458, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1459, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1460, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1461.

[0015] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), конкурирует с молекулой антитела к C5aR1, содержащей HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 656, HCDR2, содержащую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 776, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 896.

[0016] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), конкурирует с молекулой антитела к C5aR1, содержащей LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 715, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 835, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 955.

[0017] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте I C5aR1, при этом эпитоп в сайте I содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452.

[0018] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с аминокислотными остатками T8-D18 в SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452.

[0019] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с аминокислотными остатками T8-G12 под SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452.

[0020] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с аминокислотными остатками T8, D10, Y11, Y14 и/или D15 в SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452.

[0021] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), где VH характеризуется по меньшей мере 80% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 481-541; и при этом VL характеризуется по меньшей мере 70% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600.

[0022] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область тяжелой цепи (VH), характеризующуюся по меньшей мере

98% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 481-541. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область тяжелой цепи (VH), характеризующуюся по меньшей мере 99% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 481-541. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область тяжелой цепи (VH), характеризующуюся 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 481-541.

[0023] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область легкой цепи (VL), характеризующуюся по меньшей мере 68% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область легкой цепи (VL), характеризующуюся по меньшей мере 70% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область легкой цепи (VL), характеризующуюся по меньшей мере 72% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область легкой цепи (VL), характеризующуюся по меньшей мере 75% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область легкой цепи (VL), характеризующуюся по меньшей мере 78% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область легкой цепи (VL), характеризующуюся по меньшей мере 80% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область легкой цепи (VL), характеризующуюся по меньшей мере 82% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область легкой цепи (VL), характеризующуюся по меньшей мере 85%

идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область легкой цепи (VL), характеризующуюся по меньшей мере 87% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область легкой цепи (VL), характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область легкой цепи (VL), характеризующуюся по меньшей мере 92% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область легкой цепи (VL), характеризующуюся по меньшей мере 95% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область легкой цепи (VL), характеризующуюся по меньшей мере 97% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область легкой цепи (VL), характеризующуюся по меньшей мере 98% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область легкой цепи (VL), характеризующуюся по меньшей мере 99% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит переменную область легкой цепи (VL), характеризующуюся 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600.

[0024] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL, где VH содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 656; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 776; и HCDR3, содержащую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 896; и при этом VL содержит LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 715, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 835, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 955.

[0025] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL, где VH содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 80% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 536; и при этом VL содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 70% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 595.

[0026] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 536, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 595.

[0027] В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает, среди прочего, молекулу антитела, способную связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела содержит VH и/или VH, при этом VH содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1462, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1463, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1464, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1465, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 672, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 792, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 912.

[0028] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL, где VH содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 603; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 723; и HCDR3, содержащую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 843; и при этом VL содержит LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 663, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 783, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 903.

[0029] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 483, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 543.

[0030] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL, где VH содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 611; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 731; и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 851; и при этом VL содержит LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 671, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 792, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 911.

[0031] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 491, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 551.

[0032] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела конкурирует с молекулой антитела к C5aR1, содержащей HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 612, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 732, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 852, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 672, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 792, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 912.

[0033] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте II в C5aR1, при этом эпитоп в сайте II содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1450.

[0034] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с аминокислотными остатками R175-G189 в SEQ ID NO: 1448.

[0035] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с аминокислотными остатками E180-P183 под SEQ ID NO: 1448.

[0036] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с аминокислотными остатками E180-P184 в SEQ ID NO: 1448.

[0037] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с аминокислотными остатками E178-P183 в SEQ ID NO: 1448.

[0038] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL, где VH содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 612; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 732; и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 852; и при этом VL содержит LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 672, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 792, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 912.

[0039] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL, где VH содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1 или 2 аминокислотных остатка от SEQ ID NO: 612; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1 или 2 аминокислотных остатка от SEQ ID NO: 732; и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1 или 2 аминокислотных

остатка от SEQ ID NO: 852; и при этом VL содержит LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1 или 2 аминокислотных остатка от SEQ ID NO: 672, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1 или 2 аминокислотных остатка от SEQ ID NO: 792, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1 или 2 аминокислотных остатка от под SEQ ID NO: 912.

[0040] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL, где VH содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 80% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 492; и при этом VL содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 70% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 552.

[0041] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 492, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 552.

[0042] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL, где VH содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 602; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 722; и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 842; и при этом VL содержит LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 662, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 782, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 902.

[0043] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 482, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 542.

[0044] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL, где VH содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 617; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 737; и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 857; и при этом VL содержит LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 677, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 797, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 917.

[0045] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 497, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 557.

[0046] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела снижает (*например*, ингибирует или блокирует) локализованное обогащение C5a до C5aR1.

[0047] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей менее чем приблизительно 100 нМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей менее чем приблизительно 90 нМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей менее чем приблизительно 80 нМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей менее чем приблизительно 75 нМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей менее чем приблизительно 70 нМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей менее чем приблизительно 65 нМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей менее чем приблизительно 60 нМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с

константой диссоциации (K_D), составляющей менее чем приблизительно 0,5 нМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей менее чем приблизительно 0,1 нМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей менее чем приблизительно 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей менее чем приблизительно 80 пМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей менее чем приблизительно 50 пМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей менее чем приблизительно 25 пМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей менее чем приблизительно 10 пМ.

[0048] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей от 1 пМ до 500 нМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей от 5 пМ до 100 нМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей от 10 пМ до 50 нМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей от 500 пМ до 10 нМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей от 1 нМ до 10 нМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей от 1 нМ до 50 нМ. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей от 10 нМ до 50 нМ.

[0049] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела замедляет индуцированный C5a хемотаксис.

[0050] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела способна связываться с нейтрофилами.

[0051] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела не связывается или по сути не связывается с C5aR2 или другими GPCR.

[0052] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела содержит первую переменную область иммуноглобулина, которая связывается с первым эпитопом, и вторую переменную область иммуноглобулина, которая связывается со вторым эпитопом, при этом первый эпитоп находится в сайте II в C5aR1, содержащем аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1450; и при этом второй эпитоп находится в сайте I C5aR1, содержащем аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452.

[0053] В некоторых вариантах осуществления молекула полиспецифического антитела содержит первую переменную область иммуноглобулина, связывающуюся с аминокислотными остатками R175-G189 в SEQ ID NO: 1450.

[0054] В некоторых вариантах осуществления молекула полиспецифического антитела содержит вторую переменную область иммуноглобулина, связывающуюся с аминокислотными остатками T8-D18 в SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452.

[0055] В некоторых вариантах осуществления молекула полиспецифического антитела содержит первую переменную область иммуноглобулина, конкурирующую с молекулой антитела к C5aR1, содержащей HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 612, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 732, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 852, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 672, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 792, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 912; и где вторая переменная область иммуноглобулина конкурирует с молекулой антитела к C5aR1, содержащей HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 656,

HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 776, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 896, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 715, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 835, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 955.

[0056] В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает, среди прочего, молекулу полиспецифического антитела, способную связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела содержит первую переменную область иммуноглобулина, которая связывается с первым эпитопом, и вторую переменную область иммуноглобулина, которая связывается со вторым эпитопом, при этом первый эпитоп находится в сайте II в C5aR1; при этом первая переменная область иммуноглобулина содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 612, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 732, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 852, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 672, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 792, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 912; при этом второй эпитоп находится в сайте I в C5aR; и при этом вторая переменная область иммуноглобулина содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 656, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 776, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 896, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 715, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 835, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 955.

[0057] Молекула полиспецифического антитела способна связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела содержит первую переменную область иммуноглобулина, которая связывается с первым эпитопом, и вторую переменную область иммуноглобулина, которая связывается со

вторым эпитопом, при этом первый эпитоп находится в сайте II в C5aR1; при этом первая переменная область иммуноглобулина содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1462, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1463, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1464, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1465, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 792, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 912; при этом второй эпитоп находится в сайте I в C5aR; и при этом вторая переменная область иммуноглобулина содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1456, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1457, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1458, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1459, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1460, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1461.

[0058] В некоторых вариантах осуществления молекула полиспецифического антитела представляет собой биспецифическое или бипаратопное антитело.

[0059] В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело представляет собой молекулу биспецифического или бипаратопного антитела, содержащую полуантитело или его фрагмент, обладающие специфичностью связывания в отношении первого эпитопа, и полуантитело или его фрагмент, обладающие специфичностью связывания в отношении второго эпитопа.

[0060] В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело представляет собой молекулу биспецифического или бипаратопного антитела, содержащую scFv или его фрагмент, обладающие специфичностью связывания в отношении первого эпитопа.

[0061] В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело представляет собой молекулу биспецифического или бипаратопного антитела,

содержащую scFv или его фрагмент, обладающие специфичностью связывания в отношении второго эпитопа.

[0062] В некоторых вариантах осуществления молекула полиспецифического антитела замедляет индуцированный C5a хемотаксис.

[0063] В некоторых вариантах осуществления молекула полиспецифического антитела способна связываться с нейтрофилами.

[0064] В некоторых вариантах осуществления молекула полиспецифического антитела не связывается или по сути не связывается с C5aR2 или другими GPCR.

[0065] В одном аспекте в данном документе описывается фармацевтическая композиция, содержащая молекулу антитела, раскрываемую в данном документе, и необязательно дополнительно содержащая фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

[0066] В одном аспекте в данном документе описывается комбинация, содержащая молекулу антитела по настоящему изобретению и второе терапевтическое средство.

[0067] В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит молекулу антитела, способную связываться с сайтом I в C5aR1, и молекулу антитела, способную связываться с сайтом II в C5aR1.

[0068] В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит антитело Ab 329 и антитело Ab583.

[0069] В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит второе терапевтическое средство, где второе терапевтическое средство предусматривает малую молекулу (*например*, авакопан).

[0070] В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит вторую молекулу антитела.

[0071] В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит вторую молекулу антитела, представляющую собой молекулу антитела, описанную в данном документе.

[0072] В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит вторую молекулу антитела, представляющую собой антитела 3C5, 7F3 или 7h3.

[0073] В одном аспекте в данном документе описана молекула нуклеиновой кислоты, содержащая нуклеотидную последовательность, кодирующую молекулу антитела, описанную в данном документе.

[0074] В одном аспекте в данном документе описан вектор, содержащий молекулы нуклеиновых кислот для антител, описанные в данном документе.

[0075] В одном аспекте в данном документе описана клетка-хозяин, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты, описанную в данном документе.

[0076] В одном аспекте в данном документе описан способ получения молекулы антитела к C5aR1, при этом способ включает культивирование клетки-хозяина в условиях, обеспечивающих продуцирование молекулы антитела, с получением тем самым молекулы антитела.

[0077] В одном варианте осуществления способ дополнительно включает выделение молекулы антитела.

[0078] В одном аспекте представлен способ лечения заболевания или нарушения, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества молекулы антитела, описанной в данном документе, фармацевтической композиции, описанной в данном документе, или комбинации, описанной в данном документе, с лечением тем самым нарушения.

[0079] В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой ассоциированное с C5aR1 (*например*, ассоциированное с активацией C5aR1) нарушение.

[0080] В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение.

[0081] В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой ревматоидный артрит.

[0082] В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой нарушение почек.

[0083] В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой ANCA-васкулит или волчанку.

[0084] В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой рак.

[0085] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического средства.

[0086] В одном аспекте в данном документе описан способ модуляции (например, снижения) активности C5aR1, при этом способ включает осуществление контакта клетки или субъекта, нуждающегося в этом, с эффективным количеством молекулы антитела, описанной в данном документе, фармацевтической композиции, описанной в данном документе, или комбинации, описанной в данном документе, с модуляцией (например, снижением) тем самым активности C5aR1.

[0087] В некоторых вариантах осуществления активность C5aR1 модулируют *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

[0088] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте I C5aR1, при этом эпитоп в сайте I содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452, и при этом молекула антитела замедляет индуцированный C5a хемотаксис.

[0089] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте I C5aR1, при этом эпитоп в сайте I содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452, и при этом молекула антитела снижает индуцированное C5a высвобождение кальция.

[0090] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5а (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте I C5aR1, при этом эпитоп в сайте I содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452, и при этом молекула антитела снижает индуцированную C5a экспрессию CD11b.

[0091] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5а (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте I C5aR1, при этом эпитоп в сайте I содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452, и при этом молекула антитела связывает C5aR1 на нейтрофилах человека.

[0092] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5а (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте I C5aR1, при этом эпитоп в сайте I содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452, и при этом молекула антитела по сути не связывает C5aR2 или другие GPCR.

[0093] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5а (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте II в C5aR1, при этом эпитоп в сайте II содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1450, и при этом молекула антитела замедляет индуцированный C5a хемотаксис.

[0094] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5а (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте II в C5aR1, при этом эпитоп в сайте II содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1450, и при этом молекула антитела снижает индуцированное C5a высвобождение кальция.

[0095] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5а (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте II в C5aR1, при этом эпитоп в

сайте II содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1450, и при этом молекула антитела снижает индуцированную C5a экспрессию CD11b.

[0096] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте II в C5aR1, при этом эпитоп в сайте II содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1450, и при этом молекула антитела связывает C5aR1 на нейтрофилах человека.

[0097] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте II в C5aR1, при этом эпитоп в сайте II содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1450, и при этом молекула антитела по сути не связывает C5aR2 или другие GPCR.

[0098] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте I и сайте II в C5aR1, при этом эпитоп в сайте I и сайте II содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1449, 1452 и 1450, и при этом молекула антитела замедляет индуцированный C5a хемотаксис.

[0099] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте I и сайте II в C5aR1, при этом эпитоп в сайте I и сайте II содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1449, 1452 и SEQ ID NO: 1450, и при этом молекула антитела снижает индуцированное C5a высвобождение кальция.

[0100] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте I и сайте II в C5aR1, при этом эпитоп в сайте I и сайте II содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1449,

1452 и 1450, и при этом молекула антитела снижает индуцированную C5a экспрессию CD11b.

[0101] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте I и сайте II в C5aR1, при этом эпитоп в сайте I и сайте II содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1449, 1452 и 1450, и при этом молекула антитела связывает C5aR1 на нейтрофилах человека.

[0102] В одном аспекте в данном документе описана молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте I и сайте II в C5aR1, при этом эпитоп в сайте I и сайте II содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1449, 1452 и 1450, и при этом молекула антитела по сути не связывает C5aR2 или другие GPCR.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0103] На **фиг. 1** представлена диаграмма, демонстрирующая, что комбинация антител к сайту I и сайту II или бипаратопных антител, которые связываются с сайтом I и сайтом II в C5aR1, может приводить к образованию больших кластеров, которые не образуются сравнимыми моноспецифическими антителами.

[0104] На **фиг. 2A-2D** показана серия графиков, демонстрирующих функциональность иллюстративных антител к C5aR1, количественно определенных в анализе GeneBLAzer (клон 66 (**фиг. 2A**), клон 11-v2 (**фиг. 2B**), клон 583 (**фиг. 2C**) и клон 329 (**фиг. 2D**)). Концентрацию C5a наносили на график по оси x, а процент активации C5aR1 наносили на график по оси y. Зависимый от дозы C5a ответ в отсутствие антагониста показан на графике черным цветом, а зависимый от дозы ответ в присутствии варьирующих концентраций антитела показан на графике оттенками серого.

[0105] На **фиг. 3A-3C** показана серия графиков, демонстрирующих, что иллюстративные антитела к сайту I и сайту II (клоны 66 и 79 соответственно) в комбинации (**фиг. 3C**) были более эффективны, чем любое антитело в отдельности (клон 66 (**фиг. 3A**) и клон 79 (**фиг. 3B**)) в анализе GeneBLAzer.

[0106] На **фиг. 4A** представлена наложенная модель mAb 329, взаимодействующего с ECL2 в C5aR1. На **фиг. 4B** показаны остатки LCDR1 и 3, взаимодействующие с ECL2 в C5aR1. На **фиг. 4C** показана иллюстративная представленная в виде рисунка диаграмма кристаллической структуры комплекса 329-Fab-пептид (левая панель). VH и VL показаны в виде лент, а циклический пептид ECL2 показан в виде сфер. На центральной панели показана первичная структура циклического пептида, где выделенные остатки (REEYFPPKVL) были получены из ECL2 C5aR1 человека, и его 3D-структура, находящаяся в комплексе Fab-пептид. Пептид находится в конформации шпильчатой петли, подобной той, что находится в молекуле рецептора C5aR1. На правой панели показано связывание и молекулярные взаимодействия циклического пептида с Fab-доменом. Водородные связи показаны пунктирной линией, и отмечены соответствующие остатки. Взаимодействия Fab-пептида в основном происходят с остатками CDR домена VL, а остаток E180, по-видимому, осуществляет большинство взаимодействий с антителом.

[0107] На **фиг. 5A** показана диаграмма, демонстрирующая результаты мутаций аланинового сканирования при взаимодействии сайта I с mAb 583. N-концевая аминокислотная последовательность C5aR1 приведена в верхней части фигуры. Сайты гликозилирования обозначены прямоугольниками. Единственный естественный сайт гликозилирования находится в положении N5. Остальные сайты были введены путем мутагенеза. Мутации, устранившие связывание клона 583, обведены кружком. Сульфатированные тирозины в положениях 11 и 14 отмечены звездочкой. На **фиг. 5B** показана диаграмма, демонстрирующая результаты мутаций аланинового сканирования при взаимодействии сайта I с mAb 66. Мутации, устранившие связывание клона 66, обведены кружком. Сульфатированные тирозины в положениях 11 и 14 отмечены звездочкой. На **фиг. 5C** показаны результаты мутаций Ala сканирования в ECL1, на **фиг. 5D** показаны результаты мутаций Ala

сканирования в ECL3. На **фиг. 5E** показано структурное положение ECL1 и ECL3 по отношению к ECL2. На **фиг. 5F** показаны мутации Ala сканирования C5aR1 ECL2 для клонов 11, 336 и 329. Мутации, устранившие связывание, обведены кружком.

[0108] На **фиг. 6** показан график, демонстрирующий связывание иллюстративных антител к C5aR1 с нейтрофилами человека.

[0109] На **фиг. 7** показан график, демонстрирующий антагонизм C5aR1 в анализе GeneBLazer с помощью иллюстративных антител к C5aR1 по сравнению с изотипическим контролем (HYNEL-10), контролем без антагонистов, несколькими эталонными антителами к C5aR1 (*m. e.* антителами 3C5, 7F3 и 7h3) и низкомолекулярным ингибитором авакопан.

[0110] На **фиг. 8A-8F** показана серия графиков, демонстрирующих хемотаксис клеток, индуцированный различными концентрациями иллюстративных антител к C5aR1 11v2 (**фиг. 8A**), 66 (**фиг. 8B**), 322 (**фиг. 8C**), 329 (**фиг. 8D**), 336v2-1 (**фиг. 8E**) и 583 (**фиг. 8F**).

[0111] На **фиг. 9A-9D** показана серия графиков, демонстрирующих хемотаксис нейтрофилов, индуцированный различными концентрациями иллюстративных антител к C5aR1 11v2 (**фиг. 9A**), 66 (**фиг. 9B**), 329 (**фиг. 9C**) и 583 (**фиг. 9D**).

[0112] На **фиг. 10A-10I** показана серия графиков, демонстрирующих ингибирование хемотаксиса через C5aR1 с помощью различных комбинаций клонов антител к C5aR1 – клон 11 + клон 66 (**фиг. 10A**), клон 66 + клон 329 (**FIG,10B**), клон 66 + клон 336v2 (**фиг. 10C**), клон 11 + клон 583 (**фиг. 10D**), клон 583 + клон 329 (**фиг. 10E**), клон 583 + клон 336v2 (**фиг. 10F**), клон 11 + клон 322 (**фиг. 10G**), клон 322 + клон 329 (**фиг. 10H**), клон 322 + клон 336v2 (**фиг. 10I**).

[0113] На **фиг. 11A-11C** показана серия графиков, демонстрирующих ингибирование C5aR1 индуцированного C5a эффлюкса кальция антителами к C5aR1 в клетках U937 – клон 11v2 (**FIG,11A**), клон 329 (**фиг. 11B**) и клон 583 (**фиг. 11C**).

[0114] На **фиг. 12A-12C** показана серия графиков, демонстрирующих ингибирование C5aR1 индуцированного C5a эффлюкса кальция антителами к C5aR1

в клетках нейтрофилов человека – клон 11v2 (**FIG,12A**), клон 329 (**фиг. 12B**) и клон 583 (**фиг. 12C**).

[0115] На **фиг. 13A-13B** показана серия графиков, демонстрирующих ингибирование передачи сигнала C5aR1 в анализе GeneBLAzer с помощью иллюстративных антител к C5aR1 (**фиг. 13A**), а также ингибирование индуцированного C5a потока кальция в клетках C5aR1-U937 с помощью тех же иллюстративных антител к C5aR1 (**фиг. 13B**). -9,5, -9, -8,5 и -8 соответствует концентрации $10^{-9,5}$ M, $10^{-9,0}$ M, $10^{-8,5}$ M и $10^{-8,0}$ M антитела 329.

[0116] На **фиг. 14A-14C** показана серия графиков, демонстрирующих ингибирование передачи сигнала C5aR1 в анализе GeneBLAzer с помощью антитела 329 (**фиг. 14A**), авакопана (**фиг. 14B**) или комбинации антитела 329 и авакопана (**фиг. 14C**).

[0117] На **фиг. 15A-15C** показана серия графиков, демонстрирующих ингибирование передачи сигнала C5aR1 в анализе GeneBLAzer с помощью антитела 329 (**фиг. 15A**), антитела 66 (**фиг. 15B**) или комбинации антитела 329 и антитела 66 (**фиг. 15C**).

[0118] На **фиг. 16A-16B** показана серия графиков, демонстрирующих связывание с клетками, экспрессирующими C5aR1 на своей поверхности, антитела 329 к сайту II либо в отдельности, либо в комбинации с антителом к сайту I (либо клон 66 (**фиг. 16A**); либо клон 583 (**фиг. 16B**)). Для сравнения включен изотипический контроль NYHEL10 .

[0119] На **фиг. 17A-17C** показана серия графиков, демонстрирующих ингибирование потока кальция в клетках C5aR1-U937 с помощью антитела 66 (**фиг. 17A**), антитела 329 (**фиг. 17B**) или комбинации антитела 66 и антитела 329 (**фиг. 17C**).

[0120] На **фиг. 18A-18C** показана серия графиков, демонстрирующих ингибирование хемотаксиса с помощью антитела 583 (**фиг. 18A**), антитела 329 (**фиг. 18B**) или комбинации антитела 583 и антитела 329 (**фиг. 18C**).

[0121] На **фиг. 19А-19Е** показана серия графиков, демонстрирующих опосредованную C5aR1 передачу сигнала Gα как бипаратопного антитела – клон 329 IgG4, с 583 scFv, связанным с легкой цепью (**фиг. 19А**), клон 336 IgG4, с 583 scFv, связанным с легкой цепью (**фиг. 19В**), клон 11 IgG4, с 583 scFv, связанным с тяжелой цепью (**фиг. 19С**), клон 329 IgG4, с 583 scFv, связанным с тяжелой цепью (**фиг. 19D**), клон 336 IgG4, с 583 scFv, связанным с тяжелой цепью (**фиг. 19Е**).

[0122] На **фиг. 20А-20G** показана серия графиков, демонстрирующих опосредованную C5aR1 передачу сигнала Gα как бипаратопного антитела, нацеливающегося и на сайт I, и на сайт II, в присутствии C5-альфа- клона 329 IgG4 с клоном 583 scFv, связанным с тяжелой цепью (**фиг. 20А**), клона 329 IgG4 с клоном 583 scFv, связанным с легкой цепью (**фиг. 20В**), клона 336 IgG4 с клоном 583 scFv, связанным с тяжелой цепью (**фиг. 20С**), клона 11 IgG4 с клоном 583 scFv, связанным с тяжелой цепью (**фиг. 20D**), и двух антител к IgG4 – клона 329 и клона 583 (**фиг. 20Е**), только IgG-клона 329 (**фиг. 20F**) и только клона 583 (**фиг. 20G**).

[0123] На **фиг. 21А-21С** показана серия графиков, демонстрирующих опосредованное C5aR1 ингибирование экспрессии CD11b у мышей C5aR1 (Jackson Laboratories). Вp = бипаратопное антитело. На **фиг. 21А** показана обработка авакопаном за 5 ч. до инъекции клона 329, или клона 583, или бипаратопного антитела, взятие крови за 10 мин. до инъекции антитела, через 1 мин. после инъекции, через 5 мин. после инъекции и через 2 часа после инъекции. На **фиг. 21В** показана обработка авакопаном за 5 ч. до инъекции клона 329, или клона 583, или бипаратопного антитела, взятие крови за 5 мин. до инъекции антитела, через 1 мин. после инъекции, через 5 мин. после инъекции и через 2 часа после инъекции. На **фиг. 21С** показана обработка авакопаном за 1 ч. до инъекции клона 329, или клона 583, или бипаратопного антитела, взятие крови за 5 мин. до инъекции антитела, через 1 мин. после инъекции, через 5 мин. после инъекции и через 2 часа после инъекции.

[0124] На **фиг. 22А-22D** показана серия графиков, демонстрирующих ингибирование передачи сигнала C5aR1 в анализе GeneBLAzer с помощью нацеливающегося на сайт I антитела 3с5 (**фиг. 22А**), нацеливающегося на сайт II

антитела shc7 (фиг. 22B), комбинации двух антител (фиг. 22C) или бипаратопного антитела, содержащего один антигенсвязывающий домен из 3с5 и один антигенсвязывающий домен из shc7 (фиг. 22D).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0125] Настоящее изобретение обеспечивает, среди прочего, антитела к C5aR1, которые могут эффективно ингибировать ингибирование C5a-C5aR и блокировать передачу сигнала C5a в присутствии высоких концентраций C5a. Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способы и композиции для ингибирования передачи сигнала C5aR1 и/или C5a путем нацеливания как на сайт I, так и на сайт II в C5aR1. Одновременное нацеливание на сайт I и сайт II значительно усиливает ингибиторную активность.

[0126] Описание в данном документе основано, по меньшей мере частично, на идентификации молекул антагонистических антител, которые ингибируют связывание растворимого C5a до C5aR1 и/или передачу сигнала от растворимого C5a к C5aR1. Без ограничения какой-либо теорией предполагается, что в некоторых вариантах осуществления молекулы антитела, описанные в данном документе, обладают одной или более из следующих характеристик: нацеливание на эпитоп в C5aR1, который стерически блокирует связывание C5a и аллостерически препятствует принятию C5aR1 конформации передачи сигнала; сильная аффинность/авидность связывания и низкая скорость диссоциации для предотвращения конкуренции и вытеснения C5a; отсутствие существенной перекрестной реактивности со структурно гомологичным C5aR2 или другими GPCR; отсутствие эффекторной функции Fc для предотвращения цитотоксических эффектов на клетки, экспрессирующие C5aR1; или благоприятные биофизические, фармакокинетические и/или биораспределительные свойства для обеспечения пролонгированного терапевтического эффекта по сравнению с низкомолекулярными антагонистами.

Взаимодействие C5a/C5aR1

[0127] Связывание C5a до C5aR1 является конечным событием в пути комплемента, которое может иметь плейотропный эффект, одним из основных последствий которого является миграция, перемещение и/или активация лейкоцитов, в том числе без ограничения нейтрофилов. При нацеливании на конечную стадию передачи сигнала C5aR1 остальная часть системы комплемента может оставаться полностью функциональной. Блокада C5aR1 низкомолекулярным аллостерическим антагонистом CCX168 (авакопан) была клинически подтверждена и находится в фазе III клинического испытания для пациентов с ANCA- васкулитом. молекулы антитела, описанные в данном документе, могут, по меньшей мере частично, уменьшить aberrantное воспаление и/или повреждение ткани путем ингибирования (*например*, блокирования) передачи сигнала C5aR1 и последующего хемотаксиса и активации лейкоцитов к месту воспаления. Терапевтическое антитело, нацеливающееся на C5aR1, обеспечивает подход для специфической блокады передачи сигнала C5a/C5aR1 (*например*, блокирование передачи сигнала C5a в присутствии высоких концентраций C5a). Кроме того, биофизические свойства, биораспределение и/или PK свойства молекулы антитела часто превосходят низкомолекулярные лекарственные средства, например, пролонгированный период полужизни в сыворотке крови и сниженная частота введения, высокая специфичность и/или аффинность, и/или благоприятный профиль разработки. Кроме того, многие малые молекулы, нацеливающиеся на GPCR, часто обладают промискуитетом в отношении множества GPCR из-за консервативной канонической структуры и небольшого количества контактных остатков. Антитела могут обеспечить улучшенную специфичность за счет взаимодействия с несколькими контактами в конформационном ландшафте.

[0128] Из-за бипаратопной природы C5a, который независимо связывается с двумя разными областями C5aR1, антагонистическая мимикрия путем взаимодействия C5aR1 с бипаратопным антителом, нацеливающимся на сайт I и сайт II связывания, может обеспечить эффективную стратегию для ингибирования передачи сигнала C5a. Например, взаимодействие с сайтом I и сайтом II может

обеспечить наиболее эффективный антагонизм путем ортостерического блокирования обоих сайтов связывания C5a и возможного увеличения avidности и/или перекрестного связывания рецепторов. Без ограничения какой-либо теорией предполагается, что в некоторых вариантах осуществления внутримолекулярное или межмолекулярное взаимодействие с сайтом I и сайтом II одним бипаратопным антителом может маскировать множество (*например*, все) сайтов связывания C5a с увеличением при этом также скорости диссоциации и времени пребывания молекулы антитела. Продолжительность жизни нейтрофила, по оценкам, составляет менее 24 часов; поэтому считается, что в некоторых вариантах осуществления молекула антитела с длительным временем пребывания может занимать C5aR1 в течение всей жизни клетки. Без ограничения какой-либо теорией предполагается, что в некоторых вариантах осуществления молекулы антитела, описанные в данном документе, могут обладать улучшенными свойствами (*например*, улучшенным взаимодействием с мишенью, фармакокинетическими (PK) показателями и эффективностью) из-за улучшенного времени пребывания по сравнению с низкомолекулярными антагонистами для улучшения фармакодинамических (PD) показателей.

[0129] В данном документе раскрыты молекулы антитела, которые связываются с C5aR1, *например*, с C5aR1 человека, с высокой аффинностью и специфичностью. В качестве преимущества, некоторые молекулы антитела, описанные в данном документе, обладают улучшенной способностью снижать (*например*, ингибировать, блокировать или нейтрализовать) одну или более биологических активностей C5aR1. Также обеспечены молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие молекулы антитела, векторы экспрессии, клетки-хозяева, композиции (*например*, фармацевтические композиции), наборы и способы получения молекул антитела. молекулы антитела и фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, могут быть использованы (в отдельности или в комбинации с другими средствами или терапевтическими способами) для лечения, предупреждения и/или диагностики нарушений и состояний, *например*, нарушений и состояний, ассоциированных с C5aR1, *например*, ANCA- васкулита.

Определения

[0130] Используемая в данном документе форма единственного числа предусматривает один или более чем один (*например*, по меньшей мере один) грамматический объект параграфа.

[0131] Используемый в данном документе термин «или» означает «и/или» и используется взаимозаменяемо с данным термином, если контекст четко не указывает на иное.

[0132] «Приблизительно» и «около» обычно означают приемлемую степень погрешности для измеряемого количества с учетом характера или точности измерений. Иллюстративные степени погрешности находятся в пределах 20 процентов (%), типично в пределах 10% и более типично в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений.

[0133] Композиции и способы, раскрытые в данном документе, охватывают полипептиды и нуклеиновые кислоты, имеющие указанные последовательности или последовательности, по сути идентичные или подобные им, *например*, последовательности, по меньшей мере на 85%, 90%, 95% или более идентичные указанной последовательности.

[0134] В контексте аминокислотной последовательности используемый в данном документе термин «по сути идентичная» относится к первой аминокислотной последовательности, которая содержит достаточное или минимальное количество аминокислотных остатков, которые являются i) идентичными или ii) консервативными заменами выровненных аминокислотных остатков во второй аминокислотной последовательности таким образом, что первая и вторая аминокислотные последовательности могут иметь общий структурный домен и/или общую функциональную активность. Например, аминокислотные последовательности, которые содержат общий структурный домен, характеризуются по меньшей мере приблизительно 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с эталонной последовательностью, *например*, последовательность, представленная в данном документе.

[0135] В контексте нуклеотидной последовательности используемый в данном документе термин «по сути идентичная» относится к первой последовательности нуклеиновой кислоты, которая содержит достаточное или минимальное количество нуклеотидов, которые идентичны выравниваемым нуклеотидам во второй последовательности нуклеиновой кислоты таким образом, что первая и вторая нуклеотидные последовательности кодируют полипептид, имеющий общую функциональную активность, или кодируют общий структурный полипептидный домен или общую функциональную полипептидную активность. Например, нуклеотидные последовательности характеризуются по меньшей мере приблизительно 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с эталонной последовательностью, *например*, последовательность, представленная в данном документе.

[0136] Термин «функциональный вариант» относится к полипептидам, которые имеют аминокислотную последовательность, по сути идентичную встречающейся в природе последовательности, или кодируются по сути идентичной нуклеотидной последовательностью и способны проявлять одну или более активностей встречающейся в природе последовательности.

[0137] Расчеты гомологии или идентичности последовательностей между последовательностями (эти термины используют в данном документе как взаимозаменяемые) выполняют следующим образом.

[0138] Для определения процента идентичности двух аминокислотных последовательностей или двух последовательностей нуклеиновой кислоты последовательности выравнивают для оптимального сравнения (*например*, могут быть введены гэпы в одну или обе из первой и второй аминокислотной последовательности или последовательности нуклеиновой кислоты для оптимального выравнивания, а негомологичные последовательности могут быть проигнорированы для целей сравнения). В типичном варианте осуществления длина эталонной последовательности, выравниваемой для целей сравнения, составляет по меньшей мере 30%, *например*, по меньшей мере 40%, 50%, 60%, *например*, по меньшей мере

70%, 80%, 90%, 100% длины эталонной последовательности. Затем сравнивают аминокислотные остатки или нуклеотиды в соответствующих аминокислотных положениях или нуклеотидных положениях. Если положение в первой последовательности занято тем же аминокислотным остатком или нуклеотидом, что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы идентичны в этом положении.

[0139] Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией числа идентичных положений, разделяемых последовательностями, с учетом числа гэпов и длины каждого гэпа, которые необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей.

[0140] Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями может быть выполнено с помощью математического алгоритма. В одном варианте осуществления процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями определяют с помощью алгоритма Нидлмана и Вунша ((1970) *J. Mol. Biol.* 48:444-453), который был включен в программу GAP в пакете программного обеспечения GCG (доступном на www.gcg.com), с использованием либо матрицы Blossum 62, либо матрицы PAM250, штрафа за гэп 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4 и штрафа за удлинение гэпа 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В определенных вариантах осуществления процент идентичности между двумя нуклеотидными последовательностями определяют с использованием программы GAP в пакете программного обеспечения GCG (доступном на www.gcg.com) с использованием матрицы NWSgapdna.CMP, штрафа за гэп 40, 50, 60, 70 или 80 и штрафа за удлинение гэпа 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Одним подходящим набором параметров (и тем, который следует использовать, если не указано иное) является оценочная матрица Blossum 62 со штрафом за гэп 12, штрафом за удлинение гэпа 4 и штрафом за сдвиг рамки гэпа 5.

[0141] Процент идентичности между двумя аминокислотными или нуклеотидными последовательностями может быть определен с использованием алгоритма E. Meyers и W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17), который был включен в

программу ALIGN (версия 2.0), с использованием таблицы веса остатка PAM120, штрафа за удлинение гэпа 12 и штрафа за гэп 4.

[0142] Последовательности нуклеиновых кислот и белков, описанные в данном документе, могут быть использованы как «запрашиваемая последовательность» для проведения поиска в общедоступных базах данных, например, для идентификации других представителей семейства или родственных последовательностей. Такие поиски могут быть выполнены с использованием программ NBLAST и XBLAST (версия 2.0) Altschul, *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10. Поиски нуклеотидов BLAST могут быть выполнены с помощью программы NBLAST с оценкой = 100, длиной слова = 12 для получения нуклеотидных последовательностей, гомологичных нуклеиновой кислоте, описанной в данном документе. Поиски белков BLAST могут быть выполнены с помощью программы XBLAST с оценкой = 50, длиной слова = 3 для получения аминокислотных последовательностей, гомологичных молекулам белка, описанным в данном документе. Для получения выравниваний с гэпами для целей сравнения можно использовать Gapped BLAST, как описано у Altschul *et al.*, (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402. При использовании программ BLAST и Gapped BLAST можно использовать параметры по умолчанию соответствующих программ (*например*, XBLAST и NBLAST). См. www.ncbi.nlm.nih.gov.

[0143] Используемый в данном документе термин «гибридируется в условиях низкой жесткости, средней жесткости, высокой жесткости или очень высокой жесткости» описывает условия для гибридизации и промывки. Руководство по проведению реакций гибридизации можно найти в *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6,3,1-6,3,6, которые включены в данный документ посредством ссылки. В этой ссылке описаны водные и неводные способы, и можно использовать любой из них. Конкретные условия гибридизации, упомянутые в данном документе, являются следующими: 1) условия гибридизации низкой жесткости в 6X хлориде натрия/цитрате натрия (SSC) при приблизительно 45°C, затем две промывки в 0,2X SSC, 0,1% SDS по меньшей мере при 50°C (температура промывок может быть повышена до 55°C для условий низкой

жесткости); 2) условия гибридизации средней жесткости в 6X SSC при приблизительно 45°C, затем одна или более промывок в 0,2X SSC, 0,1% SDS при 60°C; 3) условия гибридизации высокой жесткости в 6X SSC при приблизительно 45°C, затем одна или более промывок в 0,2X SSC, 0,1% SDS при 65°C; и предпочтительно 4) условия гибридизации очень высокой жесткости представляют собой 0,5 М фосфат натрия, 7% SDS при 65°C, затем одна или более промывок в 0,2X SSC, 1% SDS при 65°C. Условия очень высокой строгости 4) являются подходящими условиями, и именно их следует использовать, если не указано иное.

[0144] Подразумевается, что описанные в данном документе молекулы могут иметь дополнительные консервативные замены или замены заменимых аминокислот, которые не оказывают существенного влияния на их функции.

[0145] Термин «аминокислота» охватывает все молекулы, природные или синтетические, которые включают как аминофункциональность, так и кислотную функциональность и могут быть включены в полимер встречающихся в природе аминокислот. Иллюстративные аминокислоты включают встречающиеся в природе аминокислоты; их аналоги, производные и родственные соединения; аналоги аминокислот, имеющие вариантные боковые цепи; и все стереоизомеры любых из вышеперечисленных. Используемый в данном документе термин «аминокислота» включает как оптические D- или L-изомеры, так и пептидомиметики.

[0146] «Консервативная аминокислотная замена» представляет собой такую замену, при которой аминокислотный остаток заменяется на аминокислотный остаток с подобной боковой цепью. Семейства аминокислотных остатков с подобными боковыми цепями определены в уровне техники. Эти семейства включают аминокислоты с основными боковыми цепями (*например*, лизин, аргинин, гистидин), кислыми боковыми цепями (*например*, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (*например*, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин), неполярными боковыми цепями (*например*, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин, триптофан), бета-разветвленными боковыми цепями (*например*, треонин,

валин, изолейцин) и ароматическими боковыми цепями (*например*, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин).

[0147] Термины «полипептид», «пептид» и «белок» (если одноцепочечный) используют в данном документе взаимозаменяемо для обозначения полимеров аминокислот любой длины. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может включать модифицированные аминокислоты, и он может быть прерван неаминокислотными компонентами. Термины также охватывают аминокислотный полимер, который был модифицирован, например, образованием дисульфидной связи, гликозилированием, липидированием, ацетилированием, фосфорилированием или любой другой манипуляцией, например, конъюгацией с метящим компонентом. Полипептид может быть выделен из природных источников, может быть получен рекомбинантными методиками из эукариотического или прокариотического хозяина или может быть продуктом синтетических процедур.

[0148] Термины «нуклеиновая кислота», «последовательность нуклеиновой кислоты», «нуклеотидная последовательность» или «полинуклеотидная последовательность» и «полинуклеотид» используют взаимозаменяемо. Они относятся к полимерной форме нуклеотидов любой длины, или дезоксирибонуклеотидов, или рибонуклеотидов, или их аналогов. Полинуклеотид может быть либо одонитевым, либо двухнитевым, а если он одонитевый, то может представлять собой кодирующую или не кодирующую (антисмысловую) нить. Полинуклеотид может содержать модифицированные нуклеотиды, такие как метилированные нуклеотиды и аналоги нуклеотидов. Последовательность нуклеотидов может быть прервана ненуклеотидными компонентами. Полинуклеотид может быть дополнительно модифицирован после полимеризации, например, путем конъюгации с метящим компонентом. Нуклеиновая кислота может представлять собой рекомбинантный полинуклеотид или полинуклеотид геномного, кДНК, полусинтетического или синтетического происхождения, который либо не встречается в природе, либо связан с другим полинуклеотидом в неприродном расположении.

[0149] Используемый в данном документе термин «выделенный» относится к материалу, который извлечен из его исходной или родной среды (*например*, природной среды, если он встречается в природе). Например, встречающийся в природе полинуклеотид или полипептид, присутствующий в живом животном, не является выделенным, но тот же полинуклеотид или полипептид, отделенный путем вмешательства человека от некоторых или всех совместно имеющих материалов в природной системе, является выделенным. Такие полинуклеотиды могут быть частью вектора, и/или такие полинуклеотиды или полипептиды могут быть частью композиции, и все же они являются выделенными в том смысле, что такой вектор или композиция не являются частью среды, в которой они находятся в природе.

[0150] Используемый в данном документе термин «лечить», *например*, нарушение (*например*, нарушение, описанное в данном документе), означает, что субъект (*например*, человек), имеющий нарушение, *например*, нарушение, описанное в данном документе, и/или испытывающий симптом нарушения, *например*, нарушения, описанного в данном документе, в одном варианте осуществления будет страдать менее тяжелым симптомом и/или выздоравливать быстрее при введении молекулы антитела, чем если бы молекулу антитела не вводили. Другие анализы, *например*, анализы мочи, анализы крови, анализы на клиренс йоталамата или визуализация (*например*, ультразвук, рентген или цистоскопия), также могут быть использованы для мониторинга лечения у пациента или для выявления присутствия, *например*, уменьшения присутствия (или отсутствия) симптома нарушения после лечения нарушения у субъекта. Лечение может, *например*, частично или полностью, облегчить, смягчить, ослабить, подавить или уменьшить тяжесть и/или уменьшить частоту и необязательно отсрочить начало одного или более проявлений эффектов или симптомов, признаков и/или причин нарушения, *например*, нарушения, описанного в данном документе. В одном варианте осуществления осуществляют лечение субъекта, у которого отсутствуют определенные признаки нарушения, *например*, нарушения, описанного в данном документе, и/или субъекта, у которого проявляются только ранние признаки нарушения, *например*, нарушения, описанного в данном документе. В одном варианте осуществления осуществляют лечение

субъекта, у которого проявляются один или более установленных признаков нарушения, *например*, нарушения, описанного в данном документе. В одном варианте осуществления осуществляют лечение субъекта, у которого диагностировано нарушение, *например*, нарушение, описанное в данном документе.

[0151] Используемый в данном документе термин «предупредить» нарушение, *например*, нарушение, описанное в данном документе, означает, что у субъекта (*например*, человека) снижается вероятность возникновения нарушения, *например*, нарушения, описанного в данном документе, если субъект получает молекулу антитела.

[0152] Ниже более подробно описаны различные аспекты композиций и способов, описанных в данном документе. Дополнительные определения приведены по всему описанию.

C5aR1

[0153] C5aR1 (рецептор 1 компонента комплемента 5a), также известный как рецептор 1 комплемента 5a, рецептор C5a, кластер дифференцировки 88 (CD88) или хемотаксический рецептор 1 анафилатоксина C5a, представляет собой сопряженный с G-белком рецептор, кодируемый геном рецептора 1 комплемента 5a (*C5AR1*). Большинство молекул GPCR случайно распределены на поверхности клетки, и большинство GPCR класса A являются мономерами. C5aR1 относится к классу A GPCR, но, вероятно, присутствует в виде олигомеров. Олигомерные молекулы GPCR могут превращаться в мономеры при связывании с соответствующим антагонистом, что позволяет предположить, что олигомеризация, вероятно, обусловлена неспецифическими взаимодействиями. C5aR1 является рецептором для компонента комплемента 5a (C5a) и играет роль в ряде биологических процессов, таких как модуляция воспалительных реакций, ожирение, развитие и рак. C5aR1 широко экспрессируется, *например*, в гранулоцитах (*например*, нейтрофилах, эозинофилах, базофилах и тучных клетках) и незрелых дендритных клетках, а также в головном мозге, легком, сердце, почке, печени, яичнике и яйчке. C5aR1 также обнаруживается

на плазматической мембране. Количество рецепторов C5 на клетку очень велико, до приблизительно 200000 сайтов на лейкоцит.

[0154] C5a характеризуется высокой аффинностью в отношении C5aR1, при этом измерения варьируют от низких наномолярных до низких пикомолярных значений. Из-за низкой молекулярной массы скорость ассоциации высокая (приблизительно $4,8e8 \text{ M}^{-1}\text{минута}^{-1}$). K_d для C5aR1 на нейтрофиле обычно находится в диапазоне от низких наномолярных до высоких пикомолярных значений (в зависимости от формата анализа и наличия G-белков). Взаимодействие в течение всего 1-2 секунд обычно необходимо для передачи сигнала G-белка, что подтверждает важность наличия высокого времени пребывания ингибитора C5aR1 (*например*, молекулы антитела, описанной в данном документе). GPCR могут иметь множество конформационных состояний, которые будут варьировать по их уровню активности (*например*, не бинарные). Без ограничения какой-либо теорией предполагается, что в некоторых вариантах осуществления молекулы антитела, описанные в данном документе, могут сдвигать энергетические показатели в пользу неактивного состояния при взаимодействии.

[0155] C5aR1 представляет собой сопряженный с G-белком рецептор (GPCR) класса 1, который обладает канонической структурой GPCR, включающей 7 трансмембранных спиралей, 4 внеклеточных домена и 4 внутриклеточных домена. C5aR1 содержит две области, подвергаемые внеклеточной среде, которые участвуют в его взаимодействии с лигандом C5a. Одна область, называемая в данном документе «сайт I», обычно содержит N-концевые остатки (*например*, 37 N-концевых остатков) C5aR1. Сайт I обычно образует гибкую структуру в виде статистической спирали. В одном варианте осуществления сайт I содержит или состоит из аминокислотной последовательности MNSFN Y T T P D Y G H Y D D K D T L D L N T P V D K T S N T L R V P D (SEQ ID NO: 1449). В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом I, связывается с аминокислотной последовательностью, содержащей или состоящей из SEQ ID NO: 1449, или последовательностью, характеризующейся по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней, или последовательностью, содержащей не более 1, 2, 3, 4, 5, 6,

7, 8, 9 или 10 аминокислотных отличий от нее. В одном варианте осуществления сайт I содержит или состоит из аминокислотной последовательности MDSFNYYTTPDYGHYDDKDTLNLNTPVDKTSNTLRVPD (SEQ ID NO: 1452). В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом I, связывается с аминокислотной последовательностью, содержащей или состоящей из SEQ ID NO: 1452, или последовательностью, характеризующейся по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней, или последовательностью, содержащей не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных отличий от нее. Молекула антитела, которая связывается с сайтом I, обычно может связываться со всеми остатками в сайте I или их подмножеством. Например, молекула антитела, связывающаяся с сайтом I, контактирует с одним или более остатками в сайте I. В одном варианте осуществления сайт I обычно содержит ряд сульфатированных остатков (*например*, сульфатированных остатков тирозина) и ряд остатков Asp. Без ограничения какой-либо теорией предполагается, что в некоторых вариантах осуществления сайт I рекрутирует C5a к рецептору путем связывания с C5a в виде гибкого удлинения от остальной части белка C5aR1, тем самым обогащая локальную концентрацию C5a вокруг экспрессирующей C5aR1 клетки.

[0156] C5aR1 содержит три внеклеточных петли (ECL), называемых в данном документе внеклеточной петлей 1 (ECL1), внеклеточной петле 2 (ECL2) и внеклеточной петлей 3 (ECL3). ECL1 содержит остатки 94-110 C5aR1 и определяется аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 1453. ECL2 содержит остатки 175-200 C5aR1 и определяется аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 1450. ECL3 содержит остатки 266-282 C5aR1 и определяется аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 1454. Некоторые аминокислоты в C5aR1 имеют природные варианты, такие как N2D и N279K.

[0157] Вторая область, называемая в данном документе «сайтом II», может содержать три внеклеточных петли (*например*, ECL1, ECL2 и ECL3) и трансмембранные остатки, образующие преддверие C5aR1. Сайт II обычно содержит ECL 2 и необязательно трансмембранные остатки, образующие преддверие C5aR1,

включающие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 1450. Молекула антитела, которая связывается с сайтом II, обычно может связываться со всеми остатками в сайте I или их подмножеством. Например, молекула антитела, которая связывается с сайтом II, контактирует с одним или более остатками в сайте II. Подобным образом, молекула антитела, которая связывается с ECL1, ECL2 и/или ECL3, контактирует с одним или более остатками в ECL1, ECL2 и/или ECL3. В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом II, связывается с ECL2. В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом II, связывается с ECL1. В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом II, связывается с ECL3. В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом II, связывается с ECL1 и ECL2. В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом II, связывается с ECL2 и ECL3. В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом II, связывается с ECL1 и ECL3. В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом II, связывается с ECL1, ECL2 и ECL3. В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом II, связывается с ECL2, но не связывается или по сути не связывается с ECL1 и/или ECL3. В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом II, связывается с ECL1, но не связывается или по сути не связывается с ECL2 и/или ECL3. В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом II, связывается с ECL2, но не связывается или по сути не связывается с ECL1 и/или ECL3. В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом II, связывается с ECL2 и с одним или более остатками в ECL1 и/или ECL3. В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом II, связывается с ECL1 и ECL2, но не связывается или по сути не связывается с ECL3. В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом II, связывается с ECL1 и ECL3, но не связывается или по сути не связывается с ECL2. В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом II, связывается с ECL2 и ECL3, но не связывается или по сути не

связывается с ECL1. В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом II, дополнительно связывает один или более трансмембранных остатков (*например*, трансмембранных остатков, образующих вестибульную область). В одном варианте осуществления молекула антитела, которая связывается с сайтом II, не связывается или по сути не связывается с одним или более трансмембранными остатками (*например*, трансмембранными остатками, образующими вестибульную область). ECL2 обычно содержит подвергаемые растворителю остатки Phe и Tyr. Без ограничения какой-либо теорией предполагается, что в некоторых вариантах осуществления C5a, связывающийся с сайтом II, важен для активации нисходящей передачи сигнала с помощью C5aR1.

[0158] Энергия связывания агониста с внеклеточным доменом передает аллостерическое конформационное изменение трансмембранному и внутриклеточному доменам, что обеспечивает связывание G-белка и передачу сигнала. C5aR1 имеет два известных агониста: C5a и C5a^{desArg}. C5a характеризуется коротким периодом полужизни в сыворотке крови, поскольку C-концевой аргинин быстро расщепляется карбоксипептидазой N с образованием C5a^{desArg}, который связывается с C5aR1 с пониженной аффинностью и проявляет смещенную передачу сигнала. C5a^{desArg}, в отличие от C5a, не передает сигнал по пути G α и не стимулирует высвобождение гранулоцитов. Однако C5a^{desArg} стимулирует хемотаксис нейтрофилов, поэтому также представляет интерес блокирование связывания C5a^{desArg} для предотвращения миграции нейтрофилов к участку воспаления. Передача сигнала C5a^{desArg} благоприятствует хемотаксису и не подвержена десенситизации (*например*, нейтрофилы продолжают мигрировать до достижения высоких концентраций C5a, а не C5a^{desArg}). В одном варианте осуществления ортостерический антагонист, блокирующий связывание C5a (*например*, молекула антитела, описываемая в данном документе), также ингибирует (*например*, блокирует) связывание C5a^{desArg}. Ингибирование связывания C5a в некоторых вариантах осуществления изобретения необходимо в участке воспаления, в то время как ингибирование C5a^{desArg} происходит на периферии и может предотвращать миграцию нейтрофилов в участок воспаления.

Нацеливание на C5aR1 обычно оставляет незатронутым путь мембраноатакующего комплекса (C5b).

[0159] Передача сигнала C5a/C5aR1 обычно включает следующие стадии: распознавание рецептора, активация и передача сигнала. Взаимодействие C5a до C5aR1 включает связывание с двумя сайтами (иногда называемыми в данном документе сайт I и сайт II) поэтапно. Сначала C5a связывается с сайтом I на N-концевом домене C5aR1, взаимодействие, которое в значительной степени определяется сульфатированными тирозинами и кислотными остатками на N-конце с основными остатками в C5a. Дополнительные контакты осуществляются с основными остатками в сайте II, *например*, расположенном во второй внеклеточной петле (ECL2) в C5aR1, и кислотными остатками в C5a. После полного взаимодействия C-конец C5a способствует активации, в первую очередь за счет концевой аргинина на C-конце C5a с аспарагиновой кислотой в положении 282 C5aR1. Сайт II связывания C5a необходим для передачи сигнала C5aR1, в то время как сайт I может не требоваться. После взаимодействия активация инициируется перегруппировкой контактов между трансмембранными спиралями 3, 6 и 7, что вызывает аллостерическое конформационное изменение внутриклеточной боковой цепи C5aR1, необходимое для связывания G-белка. Функциональное подтверждение важности сайта I и сайта II для взаимодействия с C5a и передачи сигнала очевидно из существования ортостерических антагонистов, которые нацелены либо на сайт I, либо на сайт II.

[0160] Иллюстративная аминокислотная последовательность C5aR1 человека (SEQ ID NO: 1448) представлена следующими образом.

>Хемотаксический рецептор 1 анафилатоксина C5a человека NP_001727.1

[Homo sapiens]

MNSFNYYTTPDYGHYDDKDTLNLNTPVDKTSNTPDLALVIFAVVFLVGV
LGNALVWVTAFAKRTINAIWFLNLAVADFLSCLALPILFTSIVQHNNHWPFGGAA
CSILPSLILLNMYASILLLATISADRFLLVFKPIWCQNFRGAGLAWIACAVAWGLALL
LTIPSFLYRVVREEYFPPKVLGVDYSHDKRRERAVAIVRLVLGFLWPLLTLTICYTF

ILLRTWSRRATRSTKTLKVVVAVVASFFIFWLPYQVTGIMMSFLEPSSPTFLLLNLK
 DSLCVSFAYINCCINPIIYVVAGQGFQGRRLRKSLLRNVLTEESVVRESKSFTRST
 VDTMAQKTQAV (SEQ ID NO: 1448)

[0161] Домены и ключевые области иллюстративной последовательности C5aR1 человека под SEQ ID NO: 1448 изображены в аннотированной последовательности, представленной ниже. N-концевой пептид (остатки 1-37) выделен жирным шрифтом и курсивом; остатки трансмембранной спирали (остатки 38-64, 70-93, 111-132, 154-174, 201-226, 243-265 и 283-303) подчеркнуты; ECL1 (остатки 94-110), ECL2 (остатки 175-200) и ECL3 (остатки 266-282) выделены жирным шрифтом без курсива. Некоторые аминокислоты имеют природные варианты (N2D и N279K), показанные ниже строчными буквами.

10 20 30 40 50

MnSFNYTTPD YGHYDDKDTL DLNTPVDKTS NTLRVPDILA LVIFAVVFLV

60 70 80 90 100

GVLGNALVWV VTAFEAKRTI NAIWFLNLAV ADFLSCLALP ILFTSIVQH**H**

110 120 130 140 150

HWPFGGAACS ILPSLILLNM YASILLLATI SADRFLLVFK PIWCQNFRGA

160 170 180 190 200

GLAWIACAVA WGLALLLTIP SFLY**RVVREE YFPPKVL**CGV

DYSHDKRRER

210 220 230 240 250

AVAIVRLVLG FLWPLLTLTI CYTFILLRTW SRRATRSTKT LKVVVAVVAS

260 270 280 290 300

FFIFWLPYQV TGIMMSFLEP SSPTFLLL**nK** LDSLCVSFAY INCCINPIIY

310 320 330 340 350

VVAGQGFQGR LRKSLPSLLR NVLTEESVVR ESKSFTRSTV DTMAQKTQAV

[0162] Как используется в данном документе, когда молекула антитела к C5aR1 связывается или по сути связывается с C5aR1 человека, она связывается или по сути связывается с одной или более изоформами C5aR1 человека, *например*, одной или более изоформами C5aR1 человека, описываемыми в данном документе. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по сути связывается с C5aR1 человека, имеющим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1448.

[0163] В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с сайтом I C5aR1 (*например*, C5aR1 человека). Иллюстративный сайт I C5aR1 человека содержит или состоит из аминокислотной последовательности:

MNSFNYTTPDYGHYDDKDTLNLNTPVDKTSNTLRVPD (SEQ ID NO: 1449). В

одном варианте осуществления молекула антитела связывается с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 1449 или последовательностью,

характеризующейся по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%

идентичностью с ней, или последовательность, содержащей не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9 или 10 аминокислотных отличий от нее. В одном варианте осуществления

молекула антитела связывается с областью, содержащей по меньшей мере 5

(*например*, по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 или 37)

аминокислот (*например*, последовательных аминокислот) под SEQ ID NO: 1449.

Другой иллюстративный сайт I C5aR1 человека содержит или состоит из

аминокислотной последовательности:

MDSFNYTTPDYGHYDDKDTLNLNTPVDKTSNTLRVPD (SEQ ID NO: 1452). В

одном варианте осуществления молекула антитела связывается с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 1452 или последовательностью,

характеризующейся по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%

идентичностью с ней, или последовательность, содержащей не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9 или 10 аминокислотных отличий от нее. В одном варианте осуществления

молекула антитела связывается с областью, содержащей по меньшей мере 5 (*например*, по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 или 37) аминокислот (*например*, последовательных аминокислот) под SEQ ID NO: 1452.

[0164] В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с ECL2 сайта II в C5aR1 (*например*, C5aR1 человека). Иллюстративный ECL2 C5aR1 человека содержит или состоит из: RVVREEYFPPKVLGVDYSHDKRRER (SEQ ID NO: 1450) (область эпитопа кора подчеркнута). В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 1450 или последовательностью, характеризующейся по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней, или последовательность, содержащей не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных отличий от нее. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с областью, содержащей по меньшей мере 5 (*например*, по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25, 26 или 27) аминокислот (*например*, последовательных аминокислот) под SEQ ID NO: 1450. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с областью, содержащей по меньшей мере 5 (*например*, по меньшей мере 5, 10, 15, 16, 17, 18 или 19) аминокислот (*например*, последовательных аминокислот) подчеркнутой части под SEQ ID NO: 1450.

[0165] В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с ECL1 сайта II в C5aR1 (*например*, C5aR1 человека). Иллюстративный ECL1 C5aR1 человека содержит или состоит из: TSIVQHNNHWPFGGGAACS (SEQ ID NO: 1453). В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 1453 или последовательностью, характеризующейся по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней, или последовательность, содержащей не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных отличий от нее. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с областью, содержащей по меньшей мере 5 (*например*, по меньшей мере 5, 10, 15, 16 или 17) аминокислот (*например*, последовательных аминокислот) под SEQ ID NO: 1453.

[0166] В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с ECL3 сайта II в C5aR1 (*например*, C5aR1 человека). Иллюстративный ECL3 C5aR1 человека содержит SFLEPSSPTFLLL NKLD (SEQ ID NO: 1454). В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 1454 или последовательностью, характеризующейся по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней, или последовательность, содержащей не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных отличий от нее. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с областью, содержащей по меньшей мере 5 (*например*, по меньшей мере 5, 10, 15, 16 или 17) аминокислот (*например*, последовательных аминокислот) под SEQ ID NO: 1454. Другой иллюстративный ECL3 C5aR1 человека содержит или состоит из: SFLEPSSPTFLLL KKLKLD (SEQ ID NO: 1455). В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 1455 или последовательностью, характеризующейся по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней, или последовательность, содержащей не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных отличий от нее. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с областью, содержащей по меньшей мере 5 (*например*, по меньшей мере 5, 10, 15, 16 или 17) аминокислот (*например*, последовательных аминокислот) под SEQ ID NO: 1455.

[0167] Иллюстративная аминокислотная последовательность C5aR1 мыши (SEQ ID NO: 1451) представлена следующими образом.

C5aR1 мыши (SEQ ID NO: 1451)

MDPIDNSSFEINYDHYGTMDPNIPADGIHLPKRQPGDVAALIIYSVVFLVGVP
GNALVVWVTAFEARRAVNAIWFLNLAVADLLSCLALPVLFTTVLNHNYWYFDAT
ACIVLPSLILLNMYASILLLATISADRFLLVFKPIWCQKVRGTGLAWMACGVAVWL
ALLLTIPSFVYREAYKDFYSEHTVCGINYGGGSFPKEKAVAILRLMVG FVLPLLTLNI
CYTFLLLRTWSRKATRSTKTLKVVMAVVICFFIFWLPHYQVTGVMIAWLPPSSPTLK

RVEKLNSLCVSLAYINCCVNPPIYVMAGQGFHGRLLRSLPSIIRNALSEDSVGRDSKT
FTPSTTDTSTRKSQAV

[0168] Как используется в данном документе, когда молекула антитела к C5aR1 связывается или по сути связывается с C5aR1, она связывается или по сути связывается с одной или более изоформами C5aR1, *например*, одной или более изоформами C5aR1, описанными в данном документе. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по сути связывается с C5aR1, имеющим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1451.

[0169] Как используется в данном документе, когда молекула антитела к C5aR1 не связывается или по сути не связывается с C5aR1, то она не связывается или по сути не связывается с одной или более изоформами C5aR1, *например*, одной или более изоформами C5aR1, описанными в данном документе. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или по сути не связывается с C5aR1, имеющим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1451.

Эпитоп

[0170] Молекула антитела, описываемая в данном документе, может связываться с эпитопом в C5aR1 (например, C5aR1 человека). Например, эпитоп, связываемый молекулой антитела, описанной в данном документе, может включать одну или более точек контакта эпитопа.

[0171] Молекулы антитела, описанные в данном документе, могут связываться с одним или более остатками в C5aR1. Аминокислоты, связываемые молекулами антитела, описанными в данном документе, определяют как «эпитоп» или «точки контакта эпитопа».

[0172] В некоторых вариантах осуществления молекулы антитела, описанные в данном документе, предназначены для нацеливания на сульфатированный N-концевой пептид или сайт I в C5aR1, определяемый под SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452. В некоторых вариантах осуществления остатки сайта I, на которые

нацелены молекулы антитела, описанные в данном документе, являются сульфатированными. В некоторых вариантах осуществления один или более из аминокислотных остатков T8 (треонина 8), D10 (аспартата 10), Y11 (тирозина 11), Y14 (тирозина 14) и/или D15 (аспартата 15) являются критическими точками контакта эпитопа сайта I. В некоторых вариантах осуществления все из аминокислотных остатков T8 (треонина 8), D10 (аспартата 10), Y11 (тирозина 11), Y14 (тирозина 14) и/или D15 (аспартата 15) являются критическими точками контакта эпитопа сайта I. В некоторых вариантах осуществления сульфатирование на Y11 и/или Y14 является критическим для связывания молекул антитела к сайту I, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления эпитоп кора охватывает 12 аминокислот от T7 до D18 из SEQ ID NO: 1448 для связывания молекул антитела к сайту I, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления эпитоп кора охватывает аминокислоты от T8 до D18 из SEQ ID NO: 1448, для связывания молекул антитела к сайту I, описанных в данном документе.

[0173] Начальный сайт взаимодействия для связывания C5a, белок *S. aureus* CHIPS связывает N-концевой пептид, который контактирует с обоими сульфатированными тирозинами, эффективно блокирует передачу сигнала C5aR1 с помощью C5a; а мутация тирозинов в положениях 11 и 14 до фенилаланина существенно снижает функциональность передачи сигнала C5aR1 с помощью C5a; и сульфатные группы могут обеспечивать высокую энергию связывания для получения высокоаффинного антитела.

[0174] В некоторых вариантах осуществления молекулы антитела, описанные в данном документе, предназначены для нацеливания на сайт II, определяемый аминокислотами под SEQ ID NO: 1450. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, охватывающая R175 - G189 под SEQ ID NO: 1448, является эпитопом кора для связывания молекул антитела к сайту II, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, охватывающая E180 – P183 под SEQ ID NO: 1448, является эпитопом кора для связывания молекул антитела к сайту II, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, охватывающая E180 – P184 под SEQ ID NO: 1448, является эпитопом

кора для связывания молекул антитела к сайту II, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, охватывающая E178 – P183 под SEQ ID NO: 1448, является эпитопом кора для связывания молекул антитела к сайту II, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один или более из остатков R35, H101, V176, V177, R178, E179, E180, Y181, F182, P183 P184, K185, L187, D191, S193, H194, E266, P267, S268, F272, L273 и/или K276 под SEQ ID NO: 1448 важны для связывания антител к сайту II, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один или более из остатков E180, Y181, F182 и/или P183 под SEQ ID NO: 1448 являются критическими эпитопами для связывания антител к сайту II, описанных в данном документе. В одном варианте осуществления аминокислотный остаток W102 под SEQ ID NO: 1448 является критическим для связывания антител к сайту II, описанных в данном документе. Без ограничения какой-либо теорией предполагается, что в некоторых вариантах осуществления молекулы антитела, описанные в данном документе, предназначены для нацеливания на сайт II в C5aR1, по меньшей мере частично, они представляют собой ортостерический ингибитор для предотвращения докинга С-конца C5a в связывающий карман, который отвечает за передачу сигнала C5aR1.

[0175] В одном варианте осуществления молекулы антитела, описанные в данном документе, предназначены для нацеливания как на сайт I, так и на сайт II в C5aR1. В одном варианте осуществления молекулы антитела, описанные в данном документе, предназначены для нацеливания как на сульфатированный N-концевой пептид в сайте I C5aR1, так и на ECL2 в сайте II в C5aR1.

[0176] В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (*например*, связывается или по сути связывается с) с одним или более остатками или одной или более областями сайта I и/или сайта II в C5aR1 (*например*, C5aR1 человека). В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с эпитопом, содержащим ECL2 C5aR1 или его часть (*например*, эпитопом сайта II). В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с эпитопом, содержащим ECL1 C5aR1 или его часть (*например*, эпитопом сайта II). В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с эпитопом, содержащим

ECL3 C5aR1 или его часть (*например*, эпитопом сайта II). В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с эпитопом, содержащим сульфатированную N-концевую область (*например*, сульфатированным эпитопом сайта I). В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с эпитопом, содержащим несulfатированную N-концевую область (*например*, несulfатированным эпитопом сайта I).

[0177] В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с одним или более эпитопами, описанными в данном документе. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по сути связывается с одним или более, *например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 или всеми, из остатков (*например*, последовательных остатков) в области последовательности сайта I C5aR1 человека, *например*, включающей SEQ ID NO: 1449 или 1452. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по сути связывается с одним или более, *например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми, из остатков (*например*, последовательных остатков) в области последовательности сайта II C5aR1 человека, *например*, включающей любую под SEQ ID NO: 1450, 1453, 1454 или 1455. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по сути связывается с одним или более, *например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или больше, остатков (*например*, последовательных остатков) в области эпитопа кора последовательности сайта II C5aR1 человека, *например*, содержащей аминокислоты 1-20 под SEQ ID NO: 1450. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по сути связывается с одним или более, *например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 или всеми, из остатков (*например*, последовательных остатков) в области последовательности сайта I C5aR1 человека, *например*, содержащей SEQ ID NO: 1449 или 1452; и с одним или более, *например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми, из остатков (*например*, последовательных остатков) в области последовательности сайта II C5aR1 человека, *например*, включающей любую под

SEQ ID NO: 1450, 1453, 1454 или 1455. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по сути связывается с одним или более, *например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 или всеми, из остатков (*например*, последовательных остатков) в области последовательности сайта I C5aR1 человека, *например*, включающей SEQ ID NO: 1449 или 1452; и с одним или более, *например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше, остатков (*например*, последовательных остатков) в области эпитопа кора последовательности сайта II C5aR1 человека, *например*, содержащей аминокислоты 1-20 под SEQ ID NO: 1450.

Молекулы антитела

[0178] В данном документе раскрываются молекулы антитела или антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с C5aR1. Как описано выше, антитела по настоящему изобретению ингибируют связывание C5a до C5aR1, что ведет к ингибированию заболеваний, ассоциированных с дисфункциональным путем оси C5a/C5aR1, таких как ANCA-ассоциированный васкулит.

[0179] Используемый в данном документе термин «молекула антитела» относится к белку, *например*, цепи иммуноглобулина или ее фрагменту, содержащему по меньшей мере одну последовательность варибельного домена иммуноглобулина. Термин «молекула антитела» включает, например, полноразмерные, зрелые антитела и антигенсвязывающие фрагменты антитела. Например, молекула антитела может включать последовательность варибельного домена тяжелой (H) цепи (сокращенно в данном документе VH) и последовательность варибельного домена легкой (L) цепи (сокращенно в данном документе VL). В другом примере молекула антитела включает две последовательности варибельного домена тяжелой (H) цепи и две последовательности варибельного домена легкой (L) цепи с образованием тем самым двух антигенсвязывающих сайтов, таких как Fab, Fab', F(ab')₂, Fc, Fd, Fd', Fv, одноцепочечные антитела (scFv, например), антитела с одним варибельным доменом, диатела (Dab) (бивалентные и биспецифические) и химерные (*например*,

гуманизированные) антитела, которые могут быть получены путем модификации целых антител или антител, синтезированных *de novo* с использованием технологий рекомбинантной ДНК. Такие функциональные фрагменты антител сохраняют способность селективно связываться с их соответствующим антигеном или рецептором. Антитела и фрагменты антител могут принадлежать любому классу антител, включая без ограничения IgG, IgA, IgM, IgD и IgE, и любому подклассу (например, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) антител. Молекулы антитела могут быть моноклональными или поликлональными. Молекула антитела также может представлять собой человеческое, гуманизированное, с привитой CDR или *in vitro* созданное антитело. Молекула антитела может иметь константную область тяжелой цепи, выбранную из, например, IgG1, IgG2 (например, SEQ ID NO: 1444, SEQ ID NO: 1445, SEQ ID NO: 1446, SEQ ID NO: 1447), IgG3 или IgG4. Молекула антитела также может иметь легкую цепь, выбранную из, например, каппа или лямбда. Термин «иммуноглобулин» (Ig) используют в данном документе взаимозаменяемо с термином «антитело».

[0180] Примеры антигенсвязывающих фрагментов включают (i) Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; (ii) F(ab')₂-фрагмент, двухвалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1; (iv) Fv-фрагмент, состоящий из доменов VL и VH одноплечевого антитела, (v) фрагмент диатела (dAb), который состоит из домена VH; (vi) верблюжий или камелизированный переменный домен; (vii) одноцепочечный Fv (scFv), см., например, Bird *et al.* (1988) *Science* 242:423-426; и Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883); (viii) однодоменное антитело. Эти фрагменты антител могут быть получены с использованием любого подходящего способа, включая несколько традиционных методик, известных специалистам в данной области, и фрагменты могут быть скринированы на применимость таким же образом, как и интактные антитела.

[0181] Термин «антитело» включает интактные молекулы, а также их функциональные фрагменты. Константные области антител могут быть изменены,

например, мутированы, для модификации свойств антитела (например, для увеличения или уменьшения одного или более из связывания с Fc-рецептором, гликозилирования антитела, количества остатков цистеина, функции эффекторных клеток или функции комплемента).

[0182] Молекула антитела может представлять собой одноцепочечное антитело. Одноцепочечное антитело (scFv) может быть сконструировано (см., например, Colcher, D. *et al.* (1999) *Ann N Y Acad Sci* 880:263-80; и Reiter, Y. (1996) *Clin Cancer Res* 2:245-52). Одноцепочечное антитело может быть димеризовано или мультимеризовано для создания мультивалентных антител, обладающих специфичностями в отношении разных эпитопов одного и того же целевого белка.

[0183] Молекулы антитела, раскрытые в данном документе, также могут быть однодоменными антителами. Однодоменные антитела могут включать антитела, определяющие комплементарность области которых являются частью однодоменного полипептида. Примеры включают без ограничения антитела с тяжелой цепью, антитела, естественно лишенные легких цепей, однодоменные антитела, полученные из обычных 4-цепочечных антител, сконструированные антитела и однодоменные каркасы, отличные от таковых, полученных из антител. Однодоменные антитела могут быть любыми из уровня техники или любыми будущими однодоменными антителами. Однодоменные антитела могут быть получены из любого вида, включая без ограничения мышь, человека, верблюда, ламу, рыбу, акулу, козу, кролика и быка. Согласно некоторым аспектам однодоменное антитело представляет собой встречающееся в природе однодоменное антитело, известное как антитело с тяжелой цепью, лишенное легких цепей. Такие однодоменные антитела раскрыты, например, в WO 94/04678. Для ясности этот переменный домен, полученный из антитела с тяжелой цепью, естественно лишенного легких цепей, в данном документе называют V_{HH} или нанотелом, чтобы отличить его от обычной V_H четырехцепочечных иммуноглобулинов. Такая молекула V_{HH} может быть получена из антител, вырабатываемых у видов *Camelidae*, например, у верблюда, ламы, дромедара, альпаки и гуанако. Другие виды, помимо *Camelidae*, могут продуцировать антитела с тяжелой цепью, естественно лишенные легкой цепи; такие V_{HH} также рассматриваются.

[0184] Области VH и VL могут быть разделены на области гипервариабельности, называемые «определяющие комплементарность области» (CDR), перемежающиеся с областями, которые являются более консервативными, называемыми «остовными областями» (FR или FW). Используемые в данном документе термины «определяющая комплементарность область» и «CDR» относятся к последовательностям аминокислот в вариабельных областях антител, которые обеспечивают антигенную специфичность и аффинность связывания. Используемые в данном документе термины «остов», «FW» и «FR» используют взаимозаменяемо.

[0185] Протяженность остовной области и CDR была точно определена рядом способов (см. Kabat, E. A., *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. *et al.* (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917; и определение AbM, используемое программой моделирования антител Oxford Molecular AbM). См., в целом, *например*, *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains*. In: *Antibody Engineering Lab Manual* (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). В одном варианте осуществления используют следующие определения: определение по AbM CDR1 вариабельного домена тяжелой цепи и определения по Kabat для других CDR. В одном варианте осуществления определения по Kabat используют для всех CDR. Кроме того, варианты осуществления, описанные в отношении CDR по Kabat или AbM, также могут быть обеспечены с использованием гипервариабельных петель Chothia. Каждая VH и VL обычно включает три CDR и четыре FR, расположенные от аминоконца к карбоксиконцу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4.

[0186] Как используется в данном документе, «последовательность вариабельного домена иммуноглобулина» относится к аминокислотной последовательности, которая может образовывать структуру вариабельного домена иммуноглобулина. Например, последовательность может включать всю или часть аминокислотной последовательности встречающегося в природе вариабельного домена. Например, последовательность может включать или может не включать

одну, две или более N- или C-концевых аминокислот, или может включать другие изменения, которые совместимы с образованием структуры белка.

[0187] Термин «антигенсвязывающая область» относится к части молекулы антитела, которая включает детерминанты, образующие область контакта, которая связывается с антигеном, *например*, C5aR1, или его эпитопом. Что касается белков (или белковых миметиков), антигенсвязывающая область обычно включает одну или более петель (по меньшей мере, *например*, из четырех аминокислот или аминокислотных миметиков), которые образуют область контакта, которая связывается с антигеном, *например*, C5aR1. Как правило, антигенсвязывающая область молекулы антитела включает по меньшей мере одну или две CDR и/или гипервариабельных петли, или, что более типично, по меньшей мере три, четыре, пять или шесть CDR и/или гипервариабельных петель.

[0188] Термины «конкурировать» или «перекрестно конкурировать» используют в данном документе взаимозаменяемо для обозначения способности молекулы антитела препятствовать связыванию молекулы антитела к C5aR1, *например*, молекулы антитела к C5aR1, представленной в данном документе, с мишенью, *например*, C5aR1. Вмешательство в связывание может быть прямым или косвенным (*например*, посредством аллостерической модуляции молекулы антитела или мишени). Степень, в которой молекула антитела способна препятствовать связыванию другой молекулы антитела с мишенью, и, следовательно, можно утверждать, что она конкурирует, можно определить с использованием анализа конкурентного связывания, *например*, анализа FACS, анализа ELISA или BIACORE. В одном варианте осуществления анализ конкурентного связывания представляет собой количественный анализ конкурентного связывания. В одном варианте осуществления первую молекулу антитела к C5aR1, как говорят, конкурирует за связывание с мишенью со второй молекулой антитела к C5aR1, когда связывание первой молекулы антитела с мишенью снижается на 10% или больше, *например*, 20% или больше, 30% или больше, 40% или больше, 50% или больше, 55% или больше, 60% или больше, 65% или больше, 70% или больше, 75% или больше, 80% или больше, 85% или больше, 90% или больше, 95% или больше, 98% или больше, 99%

или больше в конкурентном анализе связывания (*например*, конкурентном анализе, описанном в данном документе).

[0189] Используемые в данном документе термины «моноклональное антитело» или «композиция моноклонального антитела» относятся к препарату молекул антитела одномолекулярной композиции. Композиция моноклонального антитела проявляет одну специфичность связывания и аффинность в отношении определенного эпитопа. Моноклональное антитело может быть получено с помощью технологии гибридомы или с помощью способов, не использующих технологию гибридомы (*например*, рекомбинантных способов).

[0190] «Эффективный человеческий» белок представляет собой белок, который не вызывает ответ нейтрализующих антител, *например*, ответ антитела человека к антителу мыши (НАМА). НАМА может быть проблемой в ряде обстоятельств, *например*, если молекулу антитела вводят повторно, *например*, при лечении хронического или рецидивирующего состояния заболевания. Ответ НАМА может сделать повторное введение антител потенциально неэффективным из-за повышенного клиренса антител из сыворотки крови (*см.*, *например*, Saleh *et al.*, *Cancer Immunol. Immunother.*, 32:180-190 (1990)), а также из-за потенциальных аллергических реакций (*см.*, *например*, LoBuglio *et al.*, *Hybridoma*, 5:5117-5123 (1986)).

[0191] Молекула антитела может быть поликлональным или моноклональным антителом. В одном варианте осуществления антитело может быть получено рекомбинантно, *например*, получено любыми подходящими способами фагового дисплея или комбинаторными способами.

[0192] В уровне техники известны различные способы фагового дисплея или комбинаторные способы (описанные, *например*, у Ladner *et al.* в патенте США № 5223409; Kang *et al.* в международной публикации № WO 92/18619; Dower *et al.* в международной публикации № WO 91/17271; Winter *et al.* в международной публикации WO 92/20791; Markland *et al.* в международной публикации № WO 92/15679; Breitling *et al.* в международной публикации № WO 93/01288; McCafferty *et*

al. в международной публикации № WO 92/01047; Garrard *et al.* в международной публикации № WO 92/09690; Ladner *et al.* в международной публикации № WO 90/02809; Fuchs *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay *et al.* (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse *et al.* (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffiths *et al.* (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins *et al.* (1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clackson *et al.* (1991) *Nature* 352:624-628; Gram *et al.* (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrad *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom *et al.* (1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137; и Barbas *et al.* (1991) *PNAS* 88:7978-7982, содержания которых включены в данный документ посредством ссылки).

[0193] В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой полностью человеческое антитело (*например*, антитело, полученное в мыши, которая была генетически сконструирована с продуцированием антитела из последовательности иммуноглобулина человека) или не являющееся человеческим антитело, *например*, антитело грызуна (мыши или крысы), козы, примата (*например*, обезьяны), верблюда. В одном варианте осуществления не являющееся человеческим антитело представляет собой антитело грызуна (антитело мыши или крысы). В уровне техники известны способы получения антител грызуна.

[0194] Моноклональные антитела человека могут быть получены с использованием трансгенных мышей, несущих гены иммуноглобулина человека, а не мышинной системы. Спленциты таких трансгенных мышей, иммунизированных представляющим интерес антигеном, используют для получения гибридом, которые секретируют mAb человека с определенными аффинностями в отношении эпитопов белка человека (*см.*, *например*, у Wood *et al.* международную заявку WO 91/00906, Kucherlapati *et al.* PCT публикацию WO 91/10741; Lonberg *et al.* международную заявку WO 92/03918; Kay *et al.* международную заявку 92/03917; Lonberg, N. *et al.* 1994 *Nature* 368:856-859; Green, L.L. *et al.* 1994 *Nature Genet.* 7:13-21; Morrison, S.L. *et al.* 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855; Bruggeman *et al.* 1993 *Year Immunol* 7:33-40; Tuailon *et al.* 1993 *PNAS* 90:3720-3724; Bruggeman *et al.* 1991 *Eur J Immunol* 21:1323-1326).

[0195] Антитело может быть таким, в котором вариабельная область или ее часть, *например*, CDR, создают в организме, отличном от человеческого, *например*, в крысе или мыши. Настоящее изобретение охватывает химерные, с привитой CDR и гуманизированные антитела. Настоящее изобретение охватывает антитела, созданные в организме, отличном от человеческого, *например*, крысе или мыши, и затем модифицированные, *например*, в вариабельном остове или константной области, для снижения антигенности у человека.

[0196] Химерные антитела могут быть получены любой подходящей методикой рекомбинантной ДНК. В уровне техники известны некоторые из них (*см.* у Robinson *et al.* международную публикацию заявки на патент № WO1987/002671; Akira, *et al.* публикацию заявки на европейский патент № 184187; Taniguchi, M. публикацию заявки на европейский патент № 171496; Morrison *et al.* публикацию заявки на европейский патент № 173494; Neuberger *et al.* международную публикацию заявки на патент № WO 86/01533; Cabilly *et al.* патент США № 4816567; Cabilly *et al.* публикацию заявки на европейский патент № 125023; Better *et al.* (1988 *Science* 240:1041-1043); Liu *et al.* (1987) *PNAS* 84:3439-3443; Liu *et al.*, 1987, *J. Immunol.* 139:3521-3526; Sun *et al.* (1987) *PNAS* 84:214-218; Nishimura *et al.*, 1987, *Canc. Res.* 47:999-1005; Wood *et al.* (1985) *Nature* 314:446-449; и Shaw *et al.*, 1988, *J. Natl Cancer Inst.* 80:1553-1559).

[0197] Гуманизированное антитело или антитело с привитой CDR будет иметь по меньшей мере одну или две, но обычно все три CDR реципиента (тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина), замененные донорной CDR. Антитело может быть заменено по меньшей мере частью не являющейся человеческой CDR, или только некоторые CDR могут быть заменены не являющейся человеческой CDR. Необходимо заменить только то количество CDR, которое требуется для связывания гуманизированного антитела с липополисахаридом. В одном варианте осуществления донором будет антитело грызуна, *например*, антитело крысы или мыши, а реципиентом будет остов человека или консенсусный остов человека. Обычно иммуноглобулин, обеспечивающий CDR, называется «донором», а иммуноглобулин, обеспечивающий остов называется «акцептором». В одном

варианте осуществления донорный иммуноглобулин не является человеческим (*например*, грызуна). Акцепторный остов обычно представляет собой встречающийся в природе (*например*, человеческий) остов, или консенсусный остов, или последовательность на приблизительно 85% или больше, *например*, 90%, 95%, 99% или больше, идентичную ему.

[0198] Используемый в данном документе термин «консенсусная последовательность» относится к последовательности, образованной из наиболее часто встречающихся аминокислот (или нуклеотидов) в семействе родственных последовательностей (см., *например*, Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987). В семействе белков каждое положение в консенсусной последовательности занято аминокислотой, наиболее часто встречающейся в этом положении в семействе. Если две аминокислоты встречаются одинаково часто, то любая из них может быть включена в консенсусную последовательность. «Консенсусный остов» относится к остовной области в консенсусной последовательности иммуноглобулина.

[0199] Как описано выше, молекулы антитела или их антигенсвязывающие фрагменты могут связывать C5aR1 по определенным остаткам. Например, в некоторых вариантах осуществления молекулы антитела или их антигенсвязывающие фрагменты могут связывать C5aR1 в сайте I (SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452) и/или сайте II (SEQ ID NO: 1448).

[0200] В некоторых вариантах осуществления антитела к C5aR1, раскрытые в данном документе, демонстрируют антагонистическую активность против опосредованной C5a передачи сигнала C5aR1, *например*, приводя к ингибированию мобилизации кальция и хемотаксиса нейтрофилов в присутствии C5a. Антитела к сайту I и антитела к сайту II были идентифицированы и отобраны по их способности ингибировать связывание C5a с C5aR1. Оценили и секвенировали около 61 антагонистического антитела к C5aR1. Последовательности кратко описаны в таблицах 1, 2 и 3.

[0201] В некоторых вариантах осуществления антитела, представленные в данном документе, включают AYAMS (SEQ ID NO: 1456), SISTGGNTY (SEQ ID NO: 1457) и GYQRFSGFAY (SEQ ID NO: 1458) или их вариант. В некоторых случаях SEQ ID NO: 1456-1458 называются CDR. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела содержит последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 1456, 1457 и/или 1458. В некоторых вариантах осуществления антитело, содержащее SEQ ID NO: 1456, 1457 и/или 1458, связывает сайт I, определяемый под SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452. В некоторых вариантах осуществления SEQ ID NO: 1456, 1457 и/или 1458 являются частью HCDR.

[0202] В некоторых вариантах осуществления антитела, представленные в данном документе, включают RSSQSLVHSNGNTYLN (SEQ ID NO: 1459), KVSNRLS (SEQ ID NO: 1460) и SQSTHVPYT (SEQ ID NO: 1461). В некоторых случаях SEQ ID NO: 1459-1461 называются CDR. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела содержит последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 1459, 1460 и/или 1461. В некоторых вариантах осуществления антитело, содержащее SEQ ID NO: 1459, 1460 и/или 1461, связывает сайт II, определяемый под SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452. В некоторых вариантах осуществления SEQ ID NO: 1459, 1460 и/или 1461 являются частью LCDR.

[0203] В некоторых вариантах осуществления антитела, представленные в данном документе, включают NYWMH (SEQ ID NO: 1462), YLNPSSGYTKY (SEQ ID NO: 1463) и SGGDNYGNPYFDR (SEQ ID NO: 1464) или их вариант. В некоторых случаях SEQ ID NO: 1462-1464 называются CDR. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела содержит последовательность, которая отличается не более чем на 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 1462, 1463 и/или 1464. В некоторых вариантах осуществления антитело, содержащее SEQ ID NO: 1462, 1463 и/или 1464, связывает сайт II, определяемый под SEQ ID NO: 1450 или SEQ ID NO: 1452. В некоторых вариантах осуществления SEQ ID NO: 1462, 1463 и/или 1464 являются частью HCDR.

[0204] В некоторых вариантах осуществления антитела, представленные в данном документе, включают VHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 1465), KVSNRFS (SEQ ID NO: 792) и SQSTLVPLT (SEQ ID NO: 912) или их вариант. В некоторых случаях SEQ ID NO: 1465, 792 и 912 называются CDR. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела содержит последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 1465, 792 и/или 912. В некоторых вариантах осуществления антитела, содержащее SEQ ID NO: 1465, 792 и/или 912, связывает сайт II, определяемый под SEQ ID NO: 1450 или SEQ ID NO: 1452. В некоторых вариантах осуществления SEQ ID NO: 1465, 792 и/или 912 являются частью LCDR.

[0205] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5aR1 содержит Fab, связанный с Fc-доменом, содержащим две тяжелых цепи и две легких цепи. Каждая тяжелая цепь и легкая цепь содержит вариабельную область тяжелой цепи (HCVR или VH) и вариабельную область легкой цепи (LCVR или VL). Тяжелая цепь и легкая цепь также включают три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющих комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3).

[0206] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab583, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 656, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 776, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 896; и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 715, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 835, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 955, или содержит последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 656, 776, 896, 715, 955 и/или 835. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab583, содержащее вариабельную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 536; или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 536. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab583, содержащее вариабельную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 595, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 595. В некоторых вариантах осуществления Ab583 может связывать C5aR1 в сайте I (SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452).

[0207] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой антитело Ab66, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 603, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 723; и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 843; и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 663, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 783, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 903; или содержит последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 603, 723, 843, 663, 783 и/или 903. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab66, содержащее вариабельную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 483, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 483. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab66, содержащее вариабельную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 543, или характеризующуюся по меньшей мере

70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 543. В некоторых вариантах осуществления Ab66 может связывать C5aR1 в сайте I (SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452).

[0208] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой антитело Ab322, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 611, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 731; и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 851; и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 671, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 791, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 911; или содержит последовательность, которая отличается не более чем на 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 611, 731, 851, 671, 791 и/или 911. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab322, содержащее вариабельную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 491, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 491. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab322, содержащее вариабельную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 551, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 551. В некоторых вариантах осуществления Ab322 может связывать C5aR1 в сайте I (SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452).

[0209] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой антитело Ab329, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 612, HCDR2, содержащую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 732, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 852, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 672, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 792, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 912; или содержит последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 612, 732, 852, 672, 792 и/или 912. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab329, содержащее вариабельную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 492, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 492. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab329, содержащее вариабельную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 552, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 552. В некоторых вариантах осуществления Ab329 может связывать C5aR1 в сайте II (SEQ ID NO: 1450).

[0210] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой антитело Ab336v2, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 617, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 737 и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 857; и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 677, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 797, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 917; или содержит последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 617, 737, 857, 677, 797 и/или 917. В некоторых вариантах осуществления

молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab336v2, содержащее вариабельную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 497, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 497. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab336v2, содержащее вариабельную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 557, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 557. В некоторых вариантах осуществления Ab336v2 может связывать C5aR1 в сайте II) (SEQ ID NO: 1450).

[0211] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой антитело Ab11v2, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 602, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 722; и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 842; и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 662, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 782, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 902; или содержит последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 602, 722, 842, 662, 782 и/или 902. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab11v2, содержащее вариабельную тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 482, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 482. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab11v2,

содержащее переменную легкую цепь с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 542, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 542. В некоторых вариантах осуществления Ab11v2 может связывать C5aR1 в сайте II (SEQ ID NO: 1450).

[0212] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab583, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 176, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 296, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 416; и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 235, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 355, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 475, или содержит последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 176, 296, 416, 235, 355 и/или 475. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab583, содержащее переменную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56; или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 56. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab583, содержащее переменную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 115, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 115. В некоторых вариантах осуществления Ab583 может связывать C5aR1 в сайте I (SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452).

[0213] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой

антитело Ab66, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 123, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 243; и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 363; и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 183, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 303, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 423; или содержит последовательность, которая отличается не более чем на 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 123, 243, 363, 183, 303 и/или 423. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab66, содержащее вариабельную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab66, содержащее вариабельную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 63, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления Ab66 может связывать C5aR1 в сайте I (SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452).

[0214] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой антитело Ab322, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 251; и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 371; и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 191, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 311, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 431; или содержит последовательность, которая

отличается не более чем на 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 131, 251, 371, 191, 311 и/или 431. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab322, содержащее вариабельную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab322, содержащее вариабельную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 71, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 71. В некоторых вариантах осуществления Ab322 может связывать C5aR1 в сайте I (SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452).

[0215] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой антитело Ab329, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 252, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 372, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 192, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 312, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 432; или содержит последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 132, 252, 372, 192, 312 и/или 432. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab329, содержащее вариабельную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 12. В

некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab329, содержащее вариабельную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 72, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 72. В некоторых вариантах осуществления Ab329 может связывать C5aR1 в сайте II (SEQ ID NO: 1450).

[0216] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой антитело Ab336v2, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 137, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 257 и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 377; и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 197, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 317, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 437; или содержит последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 137, 257, 377, 197, 317 и/или 437. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab336v2, содержащее вариабельную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab336v2, содержащее вариабельную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 77, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 77. В некоторых вариантах осуществления Ab336v2 может связывать C5aR1 в сайте II (SEQ ID NO: 1450).

[0217] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5а (C5aR1), представляет собой антитело Ab11v2, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 242; и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 362; и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 182, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 302, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 422; или содержит последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 122, 242, 362, 182, 302 и/или 422. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5а (C5aR1), представляет собой Ab11v2, содержащее переменную тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5а (C5aR1), представляет собой Ab11v2, содержащее переменную легкую цепь с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 62, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления Ab11v2 может связывать C5aR1 в сайте II (SEQ ID NO: 1450).

[0218] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5а (C5aR1), представляет собой Ab583, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1136, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1256, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1376; и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1195, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под

SEQ ID NO: 1315, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1435, или содержит последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 1136, 1256, 1376, 1195, 1315 и/или 1435. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab583, содержащее переменную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1016; или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 1016. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab583, содержащее переменную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1075, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 1075. В некоторых вариантах осуществления Ab583 может связывать C5aR1 в сайте I (SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452).

[0219] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой антитело Ab66, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1082, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1202; и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1322; и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1143, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1263, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1383; или содержит последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 1082, 1202, 1322, 1143, 1263 и/или 1383. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab66, содержащее переменную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 962, или

характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 962. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab66, содержащее переменную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1023, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 1023. В некоторых вариантах осуществления Ab66 может связывать C5aR1 в сайте I (SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452).

[0220] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой антитело Ab322, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1091, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1211; и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1331; и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1151, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1271, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1391; или содержит последовательность, которая отличается не более чем на 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 1091, 1211, 1331, 1151, 1271 и/или 1391. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab322, содержащее переменную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 971, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 971. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab322, содержащее переменную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1031, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной

последовательностью под SEQ ID NO: 1031. В некоторых вариантах осуществления Ab322 может связывать C5aR1 в сайте I (SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452).

[0221] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой антитело Ab329, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1092, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1212, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1332, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1152, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1272, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1392; или содержит последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 1092, 1212, 1332, 1152, 1272 и/или 1392. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab329, содержащее вариабельную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 972, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 972. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab329, содержащее вариабельную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1032, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 1032. В некоторых вариантах осуществления Ab329 может связывать C5aR1 в сайте II (SEQ ID NO: 1450).

[0222] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой антитело Ab336v2, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1097, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1217 и HCDR3, содержащую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 1337; и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1157, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1277, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1397; или содержит последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 1097, 1217, 1337, 1157, 1277 и/или 1397. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab336v2, содержащее вариабельную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 977, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 977. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab336v2, содержащее вариабельную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1037, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 1037. В некоторых вариантах осуществления Ab336v2 может связывать C5aR1 в сайте II) (SEQ ID NO: 1450).

[0223] В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой антитело Ab11v2, содержащее HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: SEQ ID NO: 1082, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1202; и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1322; и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1142, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1262, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1382; или содержит последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 1082, 1202, 1322, 1142, 1262 и/или 1382. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1

компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab11v2, содержащее варибельную тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 962, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 962. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), представляет собой Ab11v2, содержащее варибельную легкую цепь с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 1022, или характеризующуюся по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 1022. В некоторых вариантах осуществления Ab11v2 может связывать C5aR1 в сайте II (SEQ ID NO: 1450).

[0224] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три CDR в VH, описанной в данном документе, например, в таблицах 1A, 2A или 3A (например, в любой из VH-11, VH-11v2, VH-66, VH-79, VH-184, VH-216, VH-272, VH-308, VH-317, VH-317v2, VH-322, VH-329, VH-330, VH-332, VH-335, VH-336v1, VH-336v2, VH-336v3, VH-338, VH-341v1, VH-341v2, VH-343, VH-399, VH-402, VH-416, VH-429, VH-430, VH-440, VH-453, VH-454, VH-465, VH-475, VH-481, VH-497, VH-502, VH-503, VH-504, VH-507, VH-508, VH-510, VH-511, VH-521, VH-530, VH-536, VH-541, VH-547, VH-549, VH-550, VH-553, VH-556, VH-557, VH-567, VH-568, VH-570, VH-573, VH-583, VH-584, VH-585, VH-586, VH-588 или VH-592), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0225] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три CDR в VL, описанной в данном документе, например, в таблицах 1B, 2B или 3B (например, в любой из VK-11, VK-66, VK-79, VK-184, VK-184_C_Y, VK-216_272, VK-308, VK-317, VK-317v2, VK-322, VK-329, VK-330, VK-332, VK-335, VK-336v1, VK-336v2, VK-338v1, VK-338v2, VK-341v1, VK-341v2, VK-343, VK-399, VK-402, VK-416, VK-429, VK-430, VK-440, VK-453, VK-454, VK-465, VK-475, VK-481, VK-497, VK-502, VK-503, VK-504, VK-507, VK-508, VK-510, VK-511, VK-518, VK-528, VK-521, VK-530, VK-541, VK-547, VK-549, VK-550, VK-553, VK-556, VK-557, VK-567,

VK-568, VK-583, VK-584, VK-585, VK-586, VK-588, VK-592), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0226] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три CDR в VH молекулы антитела, описанной в данном документе, например, в таблицах 1A, 2A или 3A (например, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592, например, приведенных в таблице 1C), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0227] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три CDR в области VL молекулы антитела, описанной в данном документе, например, в таблицах 1B, 2B или 3B (например, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (например, приведенных в таблице 1C)), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0228] В одном варианте осуществления молекула антитела способна связываться или по сути связываться C5aR1 человека. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с высокой аффинностью, например, с константой диссоциации (KD), составляющей менее чем приблизительно 100 нМ, обычно приблизительно 10 нМ и чаще приблизительно 10-0,001 нМ, приблизительно 10-0,01 нМ, приблизительно 10-0,01 нМ, приблизительно 5-0,01 нМ, приблизительно 3-0,05 нМ, приблизительно 1-0,1 нМ или больше, например, менее чем приблизительно 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 или 0,001 нМ. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с K_{off} менее 1×10^{-4} , 5×10^{-5} , или $1 \times 10^{-5} s^{-1}$. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с K_{on} более 1×10^4 , 5×10^4 , 1×10^5 или $5 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$.

[0229] В одном варианте осуществления молекула антитела способна связываться или по сути связываться C5aR1 человека. В одном варианте

осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с высокой аффинностью, *например*, с константой диссоциации (K_D), составляющей менее чем приблизительно 100 нМ, обычно приблизительно 10 нМ и чаще приблизительно 10-0,001 нМ, приблизительно 10-0,01 нМ, приблизительно 10-0,01 нМ, приблизительно 5-0,01 нМ, приблизительно 3-0,05 нМ, приблизительно 1-0,1 нМ или больше, *например*, менее чем приблизительно 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 или 0,001 нМ. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с K_{off} менее 1×10^{-4} , 5×10^{-5} или 1×10^{-5} с⁻¹. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с K_{on} более 1×10^4 , 5×10^4 , 1×10^5 или 5×10^5 М⁻¹с⁻¹.

[0230] В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание C5aR1 человека с C5a человека на 50% или больше, *например*, 60% или больше, 70% или больше, 80% или больше, 85% или больше, 90% или больше, 95% или больше, 96% или больше, 97% или больше, 98% или больше, 99% или больше или 100%, как определено способом, описанным в данном документе (*например*, с нормализацией по контролю без антитела).

[0231] Антитело может быть гуманизировано любым подходящим способом, и в уровне техники известны некоторые такие способы (*см.*, *например*, Morrison, S. L., 1985, *Science* 229:1202-1207, by Oi *et al.*, 1986, *BioTechniques* 4:214, и by Queen *et al.*, US 5585089, US 5693761 и US 5693762, содержания всех из которых включены посредством ссылки).

[0232] Гуманизированные антитела или антитела с привитой CDR могут быть получены путем прививки CDR или замены CDR, при этом могут быть заменены одна, две или все CDR цепи иммуноглобулина. *См.*, *например*, патент США № 5225539; Jones *et al.* 1986 *Nature* 321:552-525; Verhoeyan *et al.* 1988 *Science* 239:1534; Beidler *et al.* 1988 *J. Immunol.* 141:4053-4060; Winter, US 5225539, содержания всех из которых тем самым напрямую включены посредством ссылки. Winter описывает способ прививки CDR, который может быть использован для получения гуманизированных антител (заявка на патент Великобритании GB 2188638A,

поданная 26 марта 1987 года; Winter, US 5225539), содержания которых напрямую включены посредством ссылки.

[0233] Также представлены гуманизированные антитела, в которых определенные аминокислоты были замещены, делетированы или добавлены. Критерии выбора аминокислот из донора описаны, *например*, в US 5585089, *например*, в колонках 12-16 US 5585089, содержания которых тем самым включены посредством ссылки. Другие методики гуманизации антител описаны у Padlan *et al.* в EP 519596 A1, опубликованном 23 декабря 1992 года.

[0234] В одном из вариантов осуществления молекула антитела имеет константную область тяжелой цепи, выбранную, *например*, из константных областей тяжелой цепи IgG1, IgG2 (*например*, IgG2a), IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE; в частности, выбранную, *например*, из (*например*, человеческих) константных областей тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В другом варианте осуществления молекула антитела имеет константную область легкой цепи, выбранную, *например*, из (*например*, человеческих) константных областей легкой цепи каппа или лямбда. Константные области могут быть изменены, *например*, мутированы, для модификации свойств молекулы антитела (*например*, для увеличения или уменьшения одного или более из связывания с Fc-рецептором, гликозилирования антитела, количества остатков цистеина, функции эффекторных клеток и/или функции комплемента). В одном варианте осуществления молекула антитела обладает эффекторной функцией и может фиксировать комплемент. В другом варианте осуществления молекула антитела не рекрутирует эффекторные клетки и не фиксирует комплемент. В определенных вариантах осуществления молекула антитела имеет пониженную способность связывать Fc-рецептор или не имеет такой способности. Например, она может представлять собой изотип или подтип, фрагмент или другой мутант, который не поддерживает связывание с Fc-рецептором, *например*, она имеет мутагенизированную или делетированную область связывания Fc-рецептора.

[0235] В одном варианте осуществления константная область молекулы антитела изменена. Способы изменения константной области антитела известны в уровне техники. Молекулы антитела с измененной функцией, *например*, с измененной аффинностью в отношении эффекторного лиганда, такого как FcR на клетке или компонент C1 комплемента, могут быть получены путем замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка в константной части антитела на другой остаток (см., *например*, EP 388151 A1, патент США № 5624821 и патент США № 5648260, содержания всех из которых включены посредством ссылки). Также рассматриваются аминокислотные мутации, стабилизирующие структуру антитела, такие как S228P (согласно номенклатуре EU, S241P согласно номенклатуре Kabat) в IgG4 человека. Могут быть описаны изменения подобного типа, которые при применении к мышиному или другому виду иммуноглобулина будут снижать или устранять эти функции.

[0236] В одном варианте осуществления единственными аминокислотами в молекуле антитела являются канонические аминокислоты. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит встречающиеся в природе аминокислоты; их аналоги, производные и родственные соединения; аналоги аминокислот, имеющие вариантные боковые цепи; и/или все стереоизомеры любых из вышеперечисленных. Молекула антитела может включать оптические D- или L-изомеры аминокислот и пептидомиметики.

[0237] Полипептид молекулы антитела, описанной в данном документе, может быть линейным или разветвленным, он может включать модифицированные аминокислоты, и он может быть прерван неаминокислотными компонентами. Молекула антитела также может быть модифицирована, например, образованием дисульфидной связи, гликозилированием, липидированием, ацетилированием, фосфорилированием или любой другой манипуляцией, например, конъюгацией с метящим компонентом. Полипептид может быть выделен из природных источников, может быть получен рекомбинантными методиками из эукариотического или прокариотического хозяина или может быть продуктом синтетических процедур.

[0238] Молекула антитела, описанная в данном документе, может быть использована отдельно в неконъюгированной форме или может быть связана с веществом, *например*, токсином или фрагментом (*например*, терапевтическим лекарственным средством; соединением, испускающим излучение; молекулами растительного, грибкового или бактериального происхождения; или биологическим белком (*например*, белковым токсином) или частицей (*например*, рекомбинантной вирусной частицей, *например*, через белок вирусной оболочки). Например, антитело к C5aR1 может быть соединено с радиоактивным изотопом, таким как α -, β - или γ -излучатель, или β - и γ -излучатель.

[0239] Молекула антитела может быть дериватизирована или связана с другой функциональной молекулой (*например*, с другим пептидом или белком). Как используется в данном документе, «дериватизированная» молекула антитела представляет собой молекулу, которая была модифицирована. Способы дериватизации включают без ограничения добавление флуоресцентного фрагмента, радионуклеотида, токсина, фермента или аффинного лиганда, такого как биотин. Соответственно, молекулы антитела предназначены для включения дериватизированных и иным образом модифицированных форм описанных в данном документе антител, включая молекулы иммуноадгезии. Например, молекула антитела может быть функционально связана (путем химического соединения, генетического слияния, нековалентной ассоциации или иным образом) с одним или более другими молекулярными соединениями, такими как другое антитело (*например*, биспецифическое антитело или диатело), выявляемое средство, токсин, фармацевтическое средство и/или белок или пептид, которые могут опосредовать ассоциацию антитела или части антитела с другой молекулой (*например*, стрептавидиновая область кора или полигистидиновая метка).

[0240] Некоторые типы дериватизированной молекулы антитела получают путем сшивания двух или более антител (одного типа или разных типов, *например*, для создания биспецифических антител). Подходящие сшивающие средства включают гетеробифункциональные, имеющие две разные реактивные группы, разделенные соответствующим спейсером (*например*, сложный эфир м-

малеимидобензоил-N-гидроксисукцинимид), или гомобифункциональные (*например*, дисукцинимидилсуберат). Такие линкеры доступны от Pierce Chemical Company, Rockford, Ill.

[0241] Применимые выявляемые средства, с помощью которых молекула антитела к вирусу Денге может быть дериватизирована (или помечена), чтобы включать флуоресцентные соединения, различные ферменты, простетические группы, люминесцентные материалы, биолюминесцентные материалы, излучающие флуоресценцию атомы металлов, *например*, европий (Eu) и другие антаноиды, а также радиоактивные материалы (описанные ниже). Иллюстративная флуоресцентные выявляемые средства включают флуоресцеин, изотиоцианат флуоресцеина, родамин, 5-диметиламин-1-нафталинсульфонилхлорид, фикоэритрин и т. п. Антитело также может быть дериватизировано выявляемыми ферментами, такими как щелочная фосфатаза, пероксидаза хрена, β -галактозидаза, ацетилхолинэстераза, глюкозооксидаза и т. п. При дериватизации антитела выявляемым ферментом, его выявляют путем добавления дополнительных реагентов, которые фермент использует для продуцирования выявляемого продукта реакции. Например, когда присутствует выявляемое средство пероксидаза хрена, добавление перекиси водорода и диаминобензидина приводит к образованию окрашенного продукта реакции, который можно выявить. Молекула антитела также может быть дериватизирована простетической группой (*например*, стрептавидин/биотин и авидин/биотин). Например, антитело может быть дериватизировано биотином и выявлено путем непрямого измерения связывания с авидином или стрептавидином. Примеры подходящих флуоресцентных материалов включают умбеллиферон, флуоресцеин, изотиоцианат флуоресцеина, родамин, дихлортриазиниламинфлуоресцеин, хлорид дансила или фикоэритрин; пример люминесцентного материала включает люминол; а примеры биолюминесцентных материалов включают люциферазу, люциферин и экворин.

[0242] Меченые молекулы антитела могут быть использованы, например, диагностически и/или экспериментально в различных контекстах, включая (i) выделение предварительно определенного антигена стандартными методиками,

такими как аффинная хроматография или иммунопреципитация; (ii) выявление предварительно определенного антигена (*например*, в клеточном лизате или клеточной надосадочной жидкости), чтобы оценить относительное содержание и паттерн экспрессии белка; (iii) мониторинг уровней белка в ткани в рамках клинических процедур тестирования, *например*, для определения эффективности заданного режима лечения.

[0243] Молекула антитела может быть конъюгирована с другим молекулярным соединением, обычно меткой или терапевтическим (*например*, противомикробным (*например*, антибактериальным или бактерицидным), иммуномодулирующим, иммуностимулирующим, цитотоксическим или цитостатическим) средством или фрагментом. Радиоактивные изотопы могут быть использованы в диагностических или терапевтических применениях. Радиоактивные изотопы, которые могут быть сопряжены с молекулами антител, включают без ограничения α -, β - или γ -излучатели, или β - и γ -излучатели. Такие радиоактивные изотопы включают без ограничения йод (^{131}I или ^{125}I), иттрий (^{90}Y), лютеций (^{177}Lu), актиний (^{225}Ac), празеодим, астат (^{211}At), рений (^{186}Re), висмут (^{212}Bi или ^{213}Bi), индий (^{111}In), технеций ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), фосфор (^{32}P), родий (^{188}Rh), серу (^{35}S), углерод (^{14}C), тритий (^3H), хром (^{51}Cr), хлор (^{36}Cl), кобальт (^{57}Co или ^{58}Co), железо (^{59}Fe), селен (^{75}Se) или галлий (^{67}Ga). Радиоизотопы, применимые в качестве терапевтических средств включают иттрий (^{90}Y), лютеций (^{177}Lu), актиний (^{225}Ac), празеодим, астат (^{211}At), рений (^{186}Re), висмут (^{212}Bi или ^{213}Bi) и родий (^{188}Rh). Радиоизотопы, применимые в качестве меток, *например*, для применения в диагностике, включают йод (^{131}I или ^{125}I), индий (^{111}In), технеций ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), фосфор (^{32}P), углерод (^{14}C) и тритий (^3H), или один или более из терапевтических изотопов, перечисленных выше.

[0244] Настоящее изобретение обеспечивает меченные радиоактивным изотопом молекулы антитела и способы их мечения. В одном варианте осуществления раскрыт способ мечения молекулы антитела. Способ включает осуществление контакта молекулы антитела с хелатирующим средством с получением тем самым конъюгированного антитела. Конъюгированное антитело

метят радиоактивным изотопом с помощью, *например*, 111 индия, 90 иттрия и 177 лютеция, с получением тем самым меченой молекулы антитела.

[0245] В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ получения молекулы антитела, раскрытой в данном документе. Способ включает, *например*, обеспечение антигена, *например*, C5aR1 или его фрагмента; получение молекулы антитела, которая специфически связывается с антигеном; оценивание эффективности молекулы антитела в отношении модулирующей активности антигена и/или организма, экспрессирующего антиген, *например*, C5aR1. Способ может дополнительно включать введение молекулы антитела, в том числе его производного (*например*, молекулы гуманизированного антитела) субъекту, *например*, человеку.

[0246] Настоящее изобретение обеспечивает выделенную молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую упомянутую выше молекулу антитела, векторы и их клетки-хозяева. Молекула нуклеиновой кислоты включает без ограничения РНК, геномную ДНК и cDNA.

[0247] Аминокислотные последовательности иллюстративных молекул антитела описаны в **таблицах 1А, 1В, 2А, 2В, 3А и 3В**. В **таблицах 1А, 2А и 3А** приведены иллюстративные последовательности варибельной области тяжелой цепи и их определяющие комплементарность области (CDR). В **таблицах 1В, 2В и 3В** приведены иллюстративные последовательности варибельной области легкой цепи и их определяющие комплементарность области (CDR). В **таблице 1С** приведены совпадающие пары варибельных областей тяжелой и легкой цепей из иллюстративных молекул антитела, описанных в данном документе.

Таблица 1А. Аминокислотные последовательности варибельной области тяжелой цепи (VH) и HCDR по IMGT иллюстративных антител к C5aR1

Название	Последовательность VH	SEQ ID NO:	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
VH-11	QVQLQQS GPELVKP	1	GYSFSS SW	121	ISPGD GD	241	VRRFL ITSTRY	361

	GASVKISC KASGYSFS SSWMNW VKQRPBK GLEWIGRI SPGDGDT RYSBKFK GKATLTA DKSSSTA YMQVTSL TSEDSAIY FCVRRFLI TSTRYVM DYWGQG TTVTVSS						VMDY WG	
VH- 11v2	QVQLQQS GPELVKP GASVKISC KASGYSFS SSWMNW VKQRPBK GLEWIGRI SPGDGDT RYSBKFK GKATLTA DKSSSTA YMQVTSL TSEDSAIY FCVRFLIT STRYVMD	2	GYSFSS SW	122	ISPGD GD	242	VRFLIT STRYV MDYW G	362

	YWGQGT VTVSS							
VH-66	QVQLQQS DAELVKP GASVKISC KASGYTFI DHAIHWV KQRPEQG LEWIGYIS PGNGEIKY NEKFKAK ATLTADK SSSAAYM QLNSL TSA DSAVYFC KRALFYY TGKYQPM DYWGQG TTVTDSS	3	GYTFID HA	123	ISPGN GE	243	KRALF YYTGK YQPM DYWG	363
VH-79	QVQLKES GPGLVAP SQLSITC TVSGFSLT SYAISWV RQPPGKG LEWLGVI WTGGGTK YNSALKS RLSISKDN SKSHVFL	4	GFSLTS YA	124	IWTGG G	244	ARDG DYVY YAMA YWG	364

	KMNSLQS DDTARYY CARDGDY VYYAMA YWGQGTT VTVSS							
VH- 184	QVQLQQS GAELVKP GASVKISC KASGYAF SRYWMN WVKQRP KGLEWIG QIYPGDG DTKYNGK FKGKATL TADKSSST AYMQLNS LTSEDSAV YFCTRSLG VWGTGTT VTVSS	5	GYAFSR YW	125	IYPGD GD	245	TRSLG VWG	365
VH- 216	QIQLVQSG PELKKPGE TVKISCKA SGYSFTTF GMSWVK QAPGKVL KWMGWI NTYSGVP	6	GYSFTT FG	126	INTYS GV	246	ARGLG RLLAY WG	366

	TYADDFK GRFAFSLE TSASTAYL QINNLKN EDTATYF CARGLGR LLAYWGQ GTLVTVS A							
VH-272	QVQLQQS GAELVKP GASVKISC KASGYAF SSYWMN WVKQRPG KGLEWIG HIYPGDG DTKYNGK FKGKATL TADKSSST AYMQVSS LTSEDSAV YFCTRLG VWGTGTT VTVSS	7	GYAFSS YW	127	IYPGD GD	247	TRSLG VWG	367
VH-308	QVQLQQS GAELAKP GASVKMS CKASGYT FTSYWMH	8	GYTFTS YW	128	INPSSG Y	248	ARGM FAMD YWG	368

	WVKQRPG QGLEWIG YINPSSGY TEYNQKF KDKATLT ADKSSST AYMQLSS LTSEDSAV YYCARGM FAMDYW GQGTTVT VSS							
VH-317	QVQLQQP GAELVMP GASVKLS CKASGYT FTSYWLH WVRQRPG QGLEWIG EIDPSDGY SNHNQKF KGKATLT VDKSSST AYMQLSS LTSEDSAV YYCATEG FWGQGT VTVSS	9	GYTFTS YW	129	IDPSD GY	249	ATEGF WG	369
VH-317v2	QVQLQQP GAELVMP	10	GYTFTS YW	130	IDPSDS Y	250	ARVA YYSNF	370

	GASVKLS CKASGYT FTSYWMH WVKQRPG QGLEWIG EIDPSDSY TNYNQKF KGKATLT VDKSSST AYMQLSS LTSEDSAV YYCARVA YYSNFGG FAYWGQG TTVTVSS						GGFAY WG	
VH- 322	QVQLQQS DAALVKP GASVKISC KASGHTF TDHAIHW VKQRPEQ GLEWIGYI SPGNEDIK YNDKFKG KATLTAD KSSSTAY MQLNSLT PEDSAVY FCKGPLFV RGQYYIT	11	GHTFTD HA	131	ISPGN GD	251	KGPLF VRGQ YYITM DYWG	371

	MDYWGQ GTTVTVSS							
VH- 329	QVQLQQS GAELTKP GASVKLS CKASGYT FTNYWM HWVKQRP GQGLEWI GYLNPSS GYTKYNQ KFKDKAT LTADKSSS TAYMQLN SLTYEDSA VYYCTRS GGDNYGN PYYFDRW GQGTTVT VSS	12	GYTFTN YW	132	LNPSS GY	252	TRSGG DNYG NPYYF DRWG	372
VH- 330	QVQLKQS GPGLVQP SQLSIAC TVSGFSLT SYGVHWV RQSPGKG LEWLGVI WRGGSTD YNAAFKS RLSITKDN	13	GFSLTS YG	133	IWRGG S	253	AKNSQ LGNA MDYW G	373

	SKSQVFFT MNRLHAD DTAIYYC AKNSQLG NAMDYW GQGTTVT VSS							
VH-332	QVQLQQS DAELVKP GASVKISC KASGYTF TDHSIHW VKQRPEQ GLEWIGYI SPGNEDIK YDEKFKG KATLTAD TSSSTAY MQLNSLT SEDSAVY FCKGPLLL RWRYPYP VDYWGQ GTTVTVSS	14	GYTFTD HS	134	ISPGN GD	254	KGPLL LRWR YFYPV DYWG	374
VH-335	QVQLQQS DAALVKP GASVKISC KASGYTF TDHAIHW VKQRPEQ	15	GYTFTD HA	135	ISPGN GD	255	KGPLL VRWR YYITM DYWG	375

	GLEWIGYI SPGNEDIK YNEKFKG KATLTAD KSSSTAY MQLNSLT SEDSAVY FCKGPLL VRWRYI TMDYWG QGTTVTV SS							
VH- 336v1	EVKLEES GGGLVQP GGSMKLS CAASGFTF SDAWMD WVRQSPE KGLEWVA EIRNKAN NHATYYA ESVKGRF TISRDDSK SSVYLQM NSLRAED TGIYYCTR GGYYVFA YWGQGTT VTVSS	16	GFTFSD AW	136	IRNKA NNHA	256	TRGGY YVFAY WG	376

VH- 336v2	QVQLKQS GPGLVQS SQLSITC TVSGFSLI SYGVHWV RQSPGKG LEWLGVI WSGGSTD YNAAFKS RLSITKDN SKSQVFFK MNSLQAD DTAIYYC AKNSQLG NAMDYW GQGTTVT VSS	17	GFSLISY G	137	IWSGG S	257	AKNSQ LGNA MDYW G	377
VH- 336v3	QVQLQQP GAELVKP GASVKLS CKASGYT FTSYWMH WVKQRP QGLEWIG MIHPNSNS TNYNEKF KSKATLT VDKSSST AYMQLSS LTSEDSAV	18	GYTFTS YW	138	IHPNS NS	258	ARSLT GTKTY WG	378

	YYCARSL TGTKTYW GQGTTVT VSS							
VH- 338	EVQLQQS GPELVKP GASVKMS CKASGYT FTDYNMH WVKQSHG KSLEWIG YINPNNG GTSYNQK FKGKATL TVNKSSST AYMELRS LTSEDSAV YYCAHGE GDYAYW GQGTTVT VSS	19	GYTFTD YN	139	INPNN GG	259	AHGEG DYAY WG	379
VH- 341v1	EFQLQQS GPELVKP GASVKMS CKASGYT FTKYVIH WVKQKPG QGLEWIG YINPYND GTKYNEK	20	GYTFTK YV	140	INPYN DG	260	ATARA TSYW G	380

	FKGKARL TSDKSSNT VYMDLSS LTSEDSAV YYCATAR ATSYWGQ GTTVTVSS							
VH- 341v2	QVQLQQP GAEFVKP GASVKMS CKASGYS FTSYWIT WLKQRP QGLEWIG DIYPGRGT TDYNEKL KSRATLT VDTSSSTA YMQQLSSL TSEDSAV YYCARW GTTGRSY WGQGTTV TVSS	21	GYSFTS YW	141	IYPGR GT	261	ARWG TTGRS YWG	381
VH- 343	QVQLQQS GAELVKP GASVKLS CKASGYT FTEYTIHW VNQRSGQ	22	GYTFTE YT	142	FYPGS GS	262	ARHG NYYD GSWFA YWG	382

	GLEWIGW FYPGSGSI KYNEKFK DKATLTA DKSSHTV YMELSRL TSEDSAV YFCARHG NYYDGSW FAYWGQG TLVTVSA							
VH- 399	EVQLVES GGDLVKP GGSLKLS CAASGFTF SNYGMSW VRQTPDK RLEWVAT ITSGGTH YYPDSVK GRFTISR NAKNTLY LQMSSLK SEDTAMY YCTRHGA YYSNPWF AYWGQG TLVTVS	23	GFTFSN YG	143	ITSGG TH	263	TRHGA YYSNP WFAY WG	383
VH- 402	QIQLVQSG PELKKPGE	24	GYTFTT FG	144	INTNS GM	264	ARKSL FYWG	384

	TVKISCKA SGYTFTTF GMSWVK QAPGKGL KWMGWI NTNSGMP TYTDDFR GRFAFSLE TSASTAYL QISSLKNE DTATYFC ARKSLFY WGQGTTL TVSS							
VH-416	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS CKASGYT FISYWMH WVKQRPG QGLEWIG YINPRSDY AKYNQKF KDKATLT TNKSSSTA YMQLSSL TYEDYAV YYCARVT GTEGPYY	25	GYTFIS YW	145	INPRS DY	265	ARVTG TEGPY YFDY WG	385

	FDYWGQG TTLTVSS							
VH- 429	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS CKASGYT FSSYWIH WVKQRP QGLEWIG YINPRGD YTKYNQK FKDKATL TADKSSST AFMQLSS LTYEDSA VYYCVRV TGSEGPY YFDYWGQ GTTLTVSS	26	GYTFSS YW	146	INPRG DY	266	VRVTG SEGPY YFDY WG	386
VH- 430	QVQLQQS GADLAKP GASVKLS CKASGYT FTSYWIH WVKQRP QGLEWIG YINPRGD YTKYNQK FKDKATL TADRSSST	27	GYTFTS YW	147	INPRG DY	267	ARVTG TEGPY YFDY WG	387

	AYMQLSS LTYEDYA VYYCARV TGTEGPY YFDYWGQ GTTLTVSS							
VH-440	QIQLVQSG PELKKPGE TVKISCKA SGYTFTA YGMSWV KQTPGKG LKWMGWI NTYSGVP ANADDFK GRFAFSLE TSASTAYL QINNLKN EDTATYF CARSRYD GYFDYWG QGTTLTV SS	28	GYTFTA YG	148	INTYS GV	268	ARSRY DGYFD YWG	388
VH-453	QVQLKQS GPGQVAP SQSLSITC TVSGFSLI NSAVHWV RQSPGKG LEWLGVI	29	GFSLINS A	149	IWSDG S	269	ARNGR LGNA MDYW G	389

	WSDGSTD YNTAFISR LSISRDNS KSQVFFK MRSLQVD DTAVYYC ARNGRLG NAMDYW GQGTSVT VSS							
VH-454	QVQLKQS GPGLVAP SQLSITC TVSGFSLT SYGVDWI RQSPGKG LEWLGVI WGVGSTN YNSALKS RLSISKDN SRSQVFLK LNSLQTD DTAMYCY ASPYYSH YVPFAYW GQGTLVT VSA	30	GFSLTS YG	150	IWGVG S	270	ASPYYS SHYVP FAYW G	390
VH-465	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS	31	GYIFTS YW	151	INPSTT S	271	ARPDN SGYVVG	391

	CKASGYIF TSYWMN WVKQRP QGLEWIG YINPSTTS TKYNQKF KDKATLT ADKSSTT AYMQLTS LTYEDSA VYYCARP DNSGYVG FAYWGQG TLVTVSA						FAYW G	
VH-475	QVQLKQS GPGLVAP SQLSITC TVSGFSLT SYGVDWI RQSPGKG LEWLGVI WGVGGT NYNSALK SRLSISKD NSRSQVFL KLNSLQT DDTAMYY CASPYYS HYVPFAY	32	GFSLTS YG	152	IWGVG G	272	ASPYY SHYVP FAYW G	392

	WGQGLV TVSA							
VH- 481	QVQLQQS GAELAKP GASVQVS CKASGYS FTRYWMH WIKQRP QGLEWIG YINPSTDY SAYNQKF KDKATLT ADKSSST AYLQLTS LTSEDSAV YYCAGGL PHFDYWG QGTTLTV SS	33	GYSFTR YW	153	INPSTD Y	273	AGGLP HFDY WG	393
VH- 497	QVQLKQS GPGLVAP SQLSITC TVSGFSLT TYGVHW VRQPPGK GLEWLVV IWSDGSTT YNSALKS RLSISKDN SKSQVFL	34	GFSLTT YG	154	IWSDG S	274	ARNSR YGNSF AYWG	394

	KMNSLQP DDTAMYY CARNSRY GNSFAYW GQGTLVT VSA							
VH- 502	DVQLQES GPDLVKP SQSLSLTC TVTGYISIT SGYSWH WIRQFPG NKLEWM GYIHYSGS TNYNPSL KSRISITR DTSKNQF FLQLKSVT TEDTATY YCVFWLP FDYWGQG TTLTVSS	35	GYSITS GYS	155	IHYSG S	275	VFWLP FDYW G	395
VH- 503	DVQLQES GPGLVKP FQSLSLTC TVTGYISIT SDYAWN WIRQFPG NKLEWM GYINYSGS	36	GYSITS DYA	156	INYSG S	276	ARMG YRYP WFAY WG	396

	TSYNPSLR SRISITRDT SKNQFFL HLNSVTT EDTATYY CARMGYR YPWFAY WGQGTLV TVSA							
VH- 504	EVQLKQS GGGLVKP GGSLKLS CAASGFTF SSYTMSW VRQTPEK RLEWVAT ISSGGSYT YYPDSVK GRFTISRD NAKNTLY LQMSSLK SEDTAMY YCTRGGG NYDAMD YWGQGTS VTVSS	37	GFTFSS YT	157	ISSGGS Y	277	TRGGG NYDA MDYW G	397
VH- 507	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS CKASGYT	38	GYTFTN YW	158	INPSSA S	278	ARVPL PYGSS YGPYF FDFWG	398

	FTNYWM HWVKQRP GQGLEWI GYINPSSA SSKYNQK FKDRATL TTDKSSST AFMHLSS LTYEDSA VYYCARV PLPYGSSY GPYFFDF WGQGTTL TVSS							
VH- 508	QVQLQQS GAELARP GASVKMS CKASGYT FTSYTMH WVKQRPG QGLEWIG YINPSSGY TKYNQKF KDKATLT ADKSSST AYMQLSS LTSEDSAV YYCARSG DYDGFAY	39	GYTFTS YT	159	INPSSG Y	279	ARSGD YDGFA YWG	399

	WGQGLV TVSA							
VH- 510	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS CKASGYT FTSYWMH WVKQRP QGLEWIG YINPSSGY TKYNQKF KDRATLT ADKSSST AYMQLSS LTYEDSA VYYCARV PLSYGSSY GPYFFDY WGQGTTL TVSS	40	GYTFTS YW	160	INPSSG Y	280	ARVPL SYGSS YGPYF FDYW G	400
VH- 511	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS CKTSGYT FTNYWM HWIKQRP GLGLEWI GYINPSGD YTKHNQK FKDKATL	41	GYTFTN YW	161	INPSG DY	281	ARVPL SYGSG NGPYY FDYW G	401

	TADRSST AYMQLSS LTYEDSA VYYCARV PLSYGSG NGPYYFD YWGQGTT LTVSS							
VH-521	QVQLQQS RAALAKP GASVKLS CKASGYT FTNHWM HWVKQRP GQGLEWI GYINPING FNRYNQN FKDRATL TTDKASST AFIHLNGL TYEDFAV YYCARVP LSYGGSY GPYFFDF WGQGTTIL TVSS	42	GYTFTN HW	162	INPING F	282	ARVPL SYGGS YGPYF FDFWG	402
VH-530	QVQLQQS RAALAKP GASVKLS CKASGYT	43	GYTFTN HW	163	INPING F	283	ARVPL SYGGS YGPYF FDFWG	403

	FTNHWLH WVKQRPG QGLEWIG YINPINGF SKYNQNF KNRATLT TDSSSSTA FIHLSGLT YEDFAVY YCARVPL SYGGSYG PYFFDFW GQGTILTV SS							
VH- 536	QVQLQQS GAALAKP GASVKLS CKASGYS FTNYWM HWVKQRP GQGLEWI GYINPING YGKYNQN FKDRATL TTDKSSST AFIHLSGL TYEDSAV YYCARVP LSYGGSY GPYFFDF	44	GYSFTN YW	164	INPING Y	284	ARVPL SYGGS YGPYF FDFWG	404

	WGQGTIL TVSS							
VH- 541	QVQLQQS GPELVKP GESVKMS CKASGYT FTDYMD WVKQSHG KSLEWIG YFYPNNG GVKYSQK FKDKAAL TVDKSSTT AYMELHS LTFEDSAV YYCTRGS GPFAYWG QGTLVTV SA	45	GYTFTD YY	165	FYPNN GG	285	TRGSG PFAYW G	405
VH- 547	QVQLKQS GPGLVAP SQSLSITC TVSGFSLT NYGVDW VRQSPGK GLEWLGV IWGDGITK YNSALKS RLSISKDN SKSQVFL	46	GFSLTN YG	166	IWGDG I	286	ASALD YSNYG FAYW G	406

	KMNSLQT DDTAMYY CASALDY SNYGFAY WGQGLV TVSA							
VH- 549	QVQLQQS GPELVKP GDSVKMS CKVSGYT FTDYYID WVKQSHG KSLEWIG YFYPNNG GAKYNQK FKSKAAL TVDKSSTT AYMELHS LTFEDSAV YYCTRGS GPFAYWG QGTLVTV SA	47	GYTFTD YY	167	FYPNN GG	287	TRGSG PFAYW G	407
VH- 550	QVQLKQS GPGLVAP SQSLSITC TVSGFSLT NCGVDW VRQSPGK SLEWLGVI	48	GFSLTN CG	168	IWGDG L	288	ASALD YSNYG FAYW G	408

	WGDGLTK YNSALKS RLSISKDN SKSQVFL KVNSLQT DDTAVYY CASALDY SNYGFAY WGQGTLV TVSA							
VH-553	QVQLQQS GPELVKP GDSVKMS CKASGYT FTDY YMD WVKQSHG KSLEWIG YFYPNNG GAKYNQK FKGKAAL TVDKSSTT AYMELHS LTFEDSAV YYCTRGS GPFAYWG QGTLVTV SA	49	GYTFTD YY	169	FYPNN GG	289	TRGSG PFAYW G	409
VH-556	QVQLKQS GPGLVAP SQSLSITC	50	GFSLTN CG	170	IWGDG L	290	ASALD YSNFG	410

	TVSGFSLT NCGVDW VRQSPGK SLEWLGVI WGDGLTK YNSALKS RLSISKDN SKSQVFL KVNRLQT DDTAMYY CASALDY SNFGFAY WGQGTLV TVSA						FAYW G	
VH- 557	QVQLQQS GPELVKP GDSVKMS CKASGYT FSDYYMD WVKQSHG KSLEWIG YFYPNND GIRYNQRF KGRASLT VDKSSNT AYMELHS LTSEDSAV YYCARGS GPFVYWG	51	GYTFSD YY	171	FYPNN DG	291	ARGSG PFVYW G	411

	QGTLVTV SA							
VH- 567	DVQLQES GPGLVKP SQLSLTC TVTGYST SDSAWN WIRQFPG NKLEWM GYISYGR ISYNPSLK SRISITRDT SKNQFFL QFNSVTTE DTAKYYC ARASIGFD YWGQGT LTVSS	52	GYSITS DSA	172	ISYSG R	292	ARASI GFDY WG	412
VH- 568	EVQLQQS GADLVKP GASVKLS CTVSGFNI KDSYIHW LKQRPGQ GLEWIGRI DPTNVNT KYDPKFQ GKASITTD TSSNTAYL QLSSLTSE	53	GFNIKD SY	173	IDPTN VN	293	ARRLR QTYA MDYW G	413

	NTAVYYC ARRLRQT YAMDYW GQGTSVT VSS							
VH- 570	DVQLQES GPGLVKP SQSLSLTC TVTGYISIT SDSAWN WIRQFPG NKLEWM GYISYSGR ISYNPSLK SRISITRDT SKNQIFLQ FNSVTTED TAKYYCA RASIGFDY WGQGTTL TVSS	54	GYSITS DSA	174	ISYSG R	294	ARASI GFDY WG	414
VH- 573	DVQLQES GPGLVKP SQSLSLTC TVTGYISIT SDSAWN WIRQFPG NKLEWM GYISYSGR ISYNPSLK	55	GYSITS DSA	175	ISYSG R	295	ARASI GFDY WG	415

	SRISITRDT SKNQFFL QFYSVTTE DTARYYC ARASIGFD YWGQGTT LTVSS							
VH-583	EVQLVES GGGLVKP GGSLKLS CAASGFTF NAYAMS WVRQTPE KRLEWVA SISTGGNT YCPDSVK DRFTVSR DNVRNIL YLQMSSL RSEDAM YYCTRGY QRFSGFA YWGQGTL VTVS	56	GFTFNA YA	176	ISTGG N	296	TRGYQ RFSGF AYWG	416
VH-584	DVQLQES GPDLVKP SQSLSLTC TVTGYST SGYSWH WIRQSPG	57	GYSITS GYS	177	IHNSG S	297	ARSIG DYWG	417

	NKLEWLA YIHNSGST NYNPSLK SRISITRDT SKNQFFL KLNSVTT EDTATYY CARSIGDY WGQGTTL AVSS							
VH-585	DVQLQES GPGLVKP SQLSLTC TVTGYST SDYAWN WIRQFPG NKLEWM GYISYSGS TSYNPSLK SRISITRDT SKNQFFL QLSSVTTE DTATYYC ARYGGNY PTYAMDY WGQGTSV TVSS	58	GYSITS DYA	178	ISYSGS	298	ARYG GNYPT YAMD YWG	418
VH-586	DVQLQES GPDLVKP SQLSLTC	59	GFSLTD SYS	179	IHYSG R	299	ARYDF AYWG	419

	IVAGFSLT DSYSWH WIRQFPG NKLEWM GYIHYSG RTNYNPS LKTQFSIT RNTSKNQ FFLQLISV PTEDTAT YYCARYD FAYWGRG TSVTVSS							
VH- 588	DVQLQES GGLVKP SQSLSLTC TVTGYISIT SDYAWN WIRQFPG NKLEWM GYISYSGS IRYNPSLK SRISITRDT SKNQFFL QLNSVTT EDTATYY CAITGGY FDYWGQG TTLTVSS	60	GYSITS DYA	180	ISYSGS	300	AITTG GYFDY WG	420

VH-592	QVQLKQS GAELVRP GSSVGISC KASGYAF TNFWMN WVRQRP QGLEWIG QLYPGDD DTHYNGK FKGKVT TADRSSG TAYMQLS RLTSEDSA VYFCAVT EVKRRRS FAYWGQG TLVTVSA	61	GYAFTN FW	181	LYPGD DD	301	AVTEV KRRRS FAYW G	421
--------	--	----	--------------	-----	-------------	-----	-----------------------------	-----

Таблица 1В. Аминокислотные последовательности переменной области легкой цепи (VL) и LCDR по IMGT иллюстративных антител к C5aR1

Название	Последовательность VL	SEQ ID NO:	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
VK-11	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPKLLI	62	QSLVH SNGNT Y	182	KV	302	SQSTL VPPTF G	422

	YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPPTFGG GTKLEIK							
VK-66	DIVMTQS QKFMSTT AGDRVSIT CKASQNV GSAVVWY QQKPGRS PKLLIYSS SIRYTGVP DRFTGSGS GTDFTLTI NSVQSED LADYFCQ QYNSFPLT FGAGTKL EIK	63	QNVGS A	183	SS	303	QQYNS FPLTF G	423
VK-79	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPKLLI	64	QSLVH SNGNT Y	184	KV	304	SQSTH VPPTF G	424

	YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FKLKISRV EAEDLGV YFCSQSTH VPPTFGG GTKLEIK							
VK- 184	DVVMTQT PLTLSVTI GQPASISC KSSQSLH SNGKTYL NWLLQRP GQSPKRLI YLVSKLD SGVPDRFT GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YCCVQGT HVPYTFG GGTKLEIK	65	QSLH SNGKT Y	185	LV	305	VQGTH VPYTF G	425
VK- 184_C _Y	DVVMTQT PLTLSVTI GQPASISC KSSQSLH SNGKTYL NWLLQRP GQSPKRLI	66	QSLH SNGKT Y	186	LV	306	VQGTH VPYTF G	426

	YLVSKLD SGVPDRFT GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YYCVQGT HVPYTFG GGTKLEIK							
VK- 216_2 72	DVVMTQT PLTLSVTI GQPASISC KSSQSLLD SDGKTYL NWLLQRP GQSPKRLI YLVSKLD SGVPDRFT GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YYCLQAT HFPWTFG GGTKLEIK	67	QSLLD SDGKT Y	187	LV	307	LQATH FPWTF G	427
VK- 308	DIVMTQS QNFMSTS VGDRVSV TCKASQY VGTYVA WYQQKPG QSPKALIY	68	QYVGT Y	188	SA	308	QQYSS SPYTF G	428

	SASYRHT GVPDRFT GSGSGTD FTLTISNV QSEDLAD YFCQQYS SSPYTFGG GTKLEIK							
VK- 317	DIVMTQSP SSLSVSAG EKVTMSC KSSQSLK SGNQKNY LAWHQQ KPGQPPK LLIYGAST RESGVPD RFTGSGSG TDFTLTIS SVQAEDL AVYYCQN DHSHPYT FGGGTKL EIK	69	QSLK SGNQK NY	189	GA	309	QNDHS HPYTF G	429
VK- 317v2	DIVMSQSP SSLAVSA GEKVTMS CKSSQSLL NSRTRKN YLAWYQ	70	QSLN SRTRK NY	190	WA	310	KQSYN LYTFG	430

	QKPGQSP KLLIYWA STRESGVP DRFTGSGS GTDFTLTI SSVQAED LAVYYCK QSYNLYT FGGGTKL EIK							
VK-322	DIVMTQS QKFMSTT VGDRVSIT CKASQNV GAAVWV YQQKPGQ SPKLLIYS ASYRYSG VPDRFTGS GSGTDFTL TISNMQSE DLADYFC QQYNSFP LTFGGGT KLEIK	71	QNVG AA	191	SA	311	QQYNS FPLTF G	431
VK-329	DVVMTQT PLSLTVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL	72	QSLVH SNGNT Y	192	KV	312	SQSTL VPLTF G	432

	HWYLQKP GQSPKFLI YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FRLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGA GTKLEIK							
VK- 330	DIVMSQSP SSLAVSV GEKVTMS CKSSQSLF NSRTRKN YLAWYQ QKPGQSP KLLIYWA STRESGVP DRFTGSGS GTDFTLTI NSVQAED LALYYCN QSYDLLTF GAGTKLEI K	73	QSLFN SRTRK NY	193	WA	313	NQSYD LLTFG	433
VK- 332	DIVMTQS QKFMSSA VGDRVITIT CKASQNV	74	QNVG AA	194	SA	314	QQYNS FPLTF G	434

	GAAVAW YQQKPGQ SPKLLLYS ASIRYTG PDRFTGSG SGTDFTLT ISNIQSED LAHFFCQ QYNSFPLT FGGGTKL EIK							
VK-335	DIVMTQS QKFMSTT VGDRVSIT CKASQNV GAAVW YQQKPGQ SPKLLIYS ASYRYTG VPDRFTGS GSGTDFTL TISNMQSE DVADYFC QQYNSFP LTFGGGT KLEIK	75	QNVG AA	195	SA	315	QQYNS FPLTF G	435
VK-336v1	DIVMSQSP SSLAVSA GEKVTMS CKSSQSLL	76	QSLLS SRTRK NY	196	WA	316	NQSYD LLTFG	436

	SSRTRKN YLAWYQ QKPGQSP KLLIYWA STRESGVP DRFTGSGS GTDFTLTI SSVQAED LALYFCN QSYDLLTF GAGTKLEI K							
VK-336v2	DIVMTQSP ATLSVTPG DRVSLSC RASQSISD YLHWYQ QKSHESPR LLIKYASQ SISGIPSRF SGSGSGSD FTLSINSV EPEDVGV YYCQNGH SFPPTFGA GTKLEIK	77	QSISD Y	197	YA	317	QNGHS FPPTF G	437
VK-338v1	DIVMTQS QKFMSTT LGDRVSIP CKASQSV	78	QSVGA A	198	SA	318	QQYNS FPLTF G	438

	GAAVAW YQQKPGQ SPKLLIYS ASIRYAG VPDRFTGS GSGTDFTL TVSNMRS EDLADYF CQQYNSF PLTFGGGT KLEIK							
VK-338v2	DIQMTQSS SYLSVSLG GRVTITCK ASDHINN WLAWYQ QKPGNAP RLLISGAT SLETGVPS RFSGSGSG KDYTLSIT SLQTEDV ATYYCQQ YWSTPYT FGGGTKL EIK	79	DHINN W	199	GA	319	QQYW STPYT FG	439
VK-341v1	DVVMTQT PLTLSVTI GQPVSISC KSSQSLLE	80	QSLLE SDGKT Y	200	LV	320	LQATH FPHTF G	440

	SDGKTYL NWLLQRP GESPKLLI YLVSKLD SGVPDRFT GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV FYCLQAT HFPHTFG GGTKLEIK							
VK- 341v2	DIQMTQSP SSLSASLG ERVSLTCR ASQEIKTY LSWLQQK PDGTIKRL IYAATTLE SVVPKRFS GSWSGSE YSLTISSL ESEDFAD YYCLQYA SYPWTFG GGTKLEIK	81	QEIKT Y	201	AA	321	LQYAS YPWTF G	441
VK- 343	DVQITQSP SYLAASP GETITINC RASKSISK YLAWYQE	82	KSISK Y	202	SG	322	QQHDE YPWTF G	442

	KPGKTNK LLIYSGST LQSGIPSR FSGSGSGT DFTLTISS LEPEDFA MYYCQQ HDEYPWT FGGGTKL EIK							
VK- 399	DIVMTQS QKFMSTS VGDRVSV TCKASQN VGENVSW YQQKPGQ FPKALIYS ASYRYSG VPDRFTGS GSGTDFSL TISNVQSE DLAEYFC QQYNSSP WTFGGGT KLEIK	83	QNVGE N	203	SA	323	QQYNS SPWTF G	443
VK- 402	DVVMTQS PLTLSVTI GQPASISC RSSRSLLD SDGKTKL	84	RSLLD SDGKT K	204	LV	324	WQGT HFPWT FG	444

	HWLLQRP GQSPKSLI YLVSKLD SGVPNRFT GGGSGTD FTLKINRV EAEDLGV YYCWQGT HFPWTFG VGTKLEIK							
VK-416	DVVMTQT PLSLPVSL GGQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPKFLI YKVSNRIS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGA GTKLELR	85	QSLVH SNGNT Y	205	KV	325	SQSTL VPLTF G	445
VK-429	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL	86	QSLVH SNGNT Y	206	KV	326	SQSTL VPLTF G	446

	QWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTEF TLKIRRVE AEDLGVF LCSQSTLV PLTFGAGT KLELK							
VK- 430	DVVMTQT PLSLPVSL GDQVSISC RSSQSLVH SNGNTYL QWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGA GTKLELR	87	QSLVH SNGNT Y	207	KV	327	SQSTL VPLTF G	447
VK- 440	ENVLTQSP AIMSASPG EKVTITCS ASSSVSY MHWFQQ	88	SSVSY	208	ST	328	QQRSS YPPTF G	448

	KPGTSPKL WIYSTSNL ASGVPTRF SGSGSGTS YSLTISRM EAEDAAT YYCQQRS SYPPTFGG GAKLEIK							
VK-453	DIVMTQSP SSLAVSV GEKVTMS CKSSQSLF SSRTRKN YLAWYQ QKPGQSP KLLIYWA STRESGVP YRFTGSGS GTDFTLTI SSVQTEDL AVYYCKQ SYNLLTFG AGTKLEL	89	QSLFS SRTRK NY	209	WA	329	KQSYN LLTFG	449
VK-454	DVVMQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP	90	QSLVH SNGNT Y	210	RV	330	SQSTH VPPTF G	450

	GQSPKLLI YRVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTH VPPTFGG GTKLEIK							
VK-465	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASVS CRSSQSLV HSTGNTFL HWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGA GTKLELK	91	QSLVH STGNT F	211	KV	331	SQSTL VPLTF G	451
VK-475	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP	92	QSLVH SNGNT Y	212	KV	332	SQSTL VPPTF G	452

	GQSPKLLI YKVSNRF SGLPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPPTFGG GTKLEIK							
VK-481	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH NNGVTYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTH VPITFGAG TKLELK	93	QSLVH NNGVT Y	213	KV	333	SQSTH VPITFG	453
VK-497	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP	94	QSLVH SNGNT Y	214	KV	334	SQSTH VPFTF G	454

	GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTH VPFTFGSG TKLEIK							
VK-502	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKS GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTH VPYTFGG GTKLEIK	95	QSLVH SNGNT Y	215	KV	335	SQSTH VPYTF G	455
VK-503	DIVLTQSP ASLAVSL GQRATISC RASKSVST SGYSYLH WYQQKPG	96	KSVST SGYSY	216	LA	336	QHNRE LPPTF G	456

	QPPKLLIY LASNLESG VPAFSGS GSGTDFTL NIHPVEEE DAATYYC QHNRELP PTFGGGT KLEIK							
VK-504	DVVMTQS PLTLSVTI GQPASISC KSSQSLLY SNGKTYL NWLLQRP GQSPKRLI YLVSKLD SGVPDRFT GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YYCVQGT HFPHTFG GGTKLEIK	97	QSLLY SNGKT Y	217	LV	337	VQGTH FPHTF G	457
VK-507	DVVMTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLIH SNGNNYL HWYLQKP	98	QSLIHS NGNN Y	218	TV	338	SQSTL VPLTF G	458

	GQSPKLLI YTVSNRFS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGSG TKLEIK							
VK-508	DIVMTQSP SSLAMSV GQKVTMS CKSSQSLL NSSSQKN YLAWYQ QKPGQSP KLLIYFAS TRESGVP DRFIGSGS GTDFTLTI SNVQAED LADYFCQ QHYSTPPT FGGGTKL EIK	99	QSLLN SSSQK NY	219	FA	339	QQHYS TPPTF G	459
VK-510	DVVMTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLIH SNGNNYL	100	QSLIHS NGNN Y	220	KV	340	SQSTL VPLTF G	460

	HWYLQKP GQSPQLLI YKVSNR SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGSG TKLELR							
VK-511	DVVMTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLVH SNGNIYLH WYLQRP QSPKLLIH KVSNRFS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDVGI YFCSQSTL VPLTFGSG TKLELK	101	QSLVH SNGNI Y	221	KV	341	SQSTL VPLTF G	461
VK-518	DVVMTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLVH SNGNTYL	102	QSLVH SNGNT Y	222	KV	342	SQSTL VPLTF G	462

	HWYLQRP GQSPKLLI HKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDVGI YFCSQSTL VPLTFGSG TKLELK							
VK- 528	DVVMTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLIH SNGNNYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGSG TKLELK	103	QSLIHS NGNN Y	223	KV	343	SQSTL VPLTF G	463
VK- 521	DVVMTQS PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLIH SNGNNYL	104	QSLIHS NGNN Y	224	TV	344	SQSTL VPLTF G	464

	HWYLQKP GQSPKLLI YTVSNRFS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGSG TKLEVK							
VK- 530	DVVMTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLIH SNGNNYL HWYLQKP GQSPKLLI YTVSNRFS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGSG TKLEVK	105	QSLIHS NGNN Y	225	TV	345	SQSTL VPLTF G	465
VK- 541	DIVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SSGNTYL	106	QSLVH SSGNT Y	226	KV	346	SQSTL VPVTF G	466

	HWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLRISRV AAEDLGV YFCSQSTL VPVTFGA GTELELK							
VK- 547	DVVMTQT PLSLPVSL GNQASISC RSSQRLV HSNGNTY LHWYLQK PGQSPKLL IYKVFNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGIY FCAQSTL VPPTFGG GTKLEIK	107	QRLVH SNGNT Y	227	KV	347	AQSTL VPPTF G	467
VK- 549	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SSENTYLH	108	QSLVH SSENT Y	228	KV	348	SQSTL VPVTF G	468

	WYLQKPG QSPKLLIY KVSNRFS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPVTFGA GTKLELK							
VK-550	DVVMTQT PLSLPVSL GNQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPRLLI YKVFNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCAQST LVPPTFGG GTKLEIK	109	QSLVH SNGNT Y	229	KV	349	AQSTL VPPTF G	469
VK-553	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SSENTYLH	110	QSLVH SSENT Y	230	KV	350	SQSTL VPVTF G	470

	WYVQKPG QSPKLLIY KVSNRFS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPVTFGA GTKLELK							
VK-556	DVVMTQT PLSLPVSL GNQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPRLLI YKVFNRF PGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCAQST LVPPTFGG GTKLEIK	111	QSLVH SNGNT Y	231	KV	351	AQSTL VPPTF G	471
VK-557	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SSGNTYL	112	QSLVH SSGNT Y	232	KV	352	SQSTLI PLTFG	472

	HWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTH FTLKLSRV EAEDLGIY FCSQSTLI PLTFGAGT KLEL							
VK- 567	DIQMTQSP SSLSASLG EKVSLTC RASQEISG YLSWLQQ KPDGSIKR LIYAASTL DSGVPKR FSGSRSGS VYSLTISS LESEDFAD YYCLHYA NYPPTFG GGTKLEIR	113	QEISG Y	233	AA	353	LHYAN YPPTF G	473
VK- 568	DVQMTQS PSSLSASL GDTITITC HASQNIY VWLNWF QQKPGNIP	114	QNIYV W	234	KA	354	QQGLS YPLTF G	474

	KLLISKAS DLHTGVP SRFSGSGS GTGFTLTI SSLQPEDI ATYYCQQ GLSYPLTF GGGTNLEI K							
VK-583	DVVMTQT PLSPPVSL GYQASISC RSSQSLVH SNGNTYL NWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRL SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV ETEDLGV YFCSQSTH VPYTFGG GTKLEIK	115	QSLVH SNGNT Y	235	KV	355	SQSTH VPYTF G	475
VK-584	DVVMTQT PLSLPVSL GDRASISC RSGQSLV HSNNTY LHWYLQR	116	QSLVH SNGNT Y	236	KV	356	SQSTH VPWTF G	476

	PGRSPNLL IYKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTH VPWTFGG GTKLEIK							
VK-585	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RFSQSIVY SNGNTYL QWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YYCFQGS HVPPTFG GGTKLEIK	117	QSIVY SNGNT Y	237	KV	357	FQGS H VPPTF G	477
VK-586	DVVMTQT PLTLSVTI GQPTSISC KSSQSLLY SNGKTYL SWLLQRP	118	QSLLY SNGKT Y	238	LV	358	VQNTH LPYTF G	478

	GQSPKRLI YLVSKLD SGVPDRFT GSGSGTD FTLKINRV EAEDLGL YYCVQNT HLPYTFG GGTKLEIR							
VK-588	DIQMTQS TSSLSASL GDRVTISC RASQDISN YLNWYQ QTPDGTV KLLIQIS RLHSGVPS RFSGSGSG TDYSLTIS NLEEEDIA NYFCQQG NSLPPTFG GGTKVEI K	119	QDISN Y	239	QI	359	QQGNS LPPTF G	479
VK-592	DIQMNQS PSSLSASL GDTITITC HASQNID VWLSWY QQKPGNIP	120	QNIDV W	240	KA	360	QQGHS YPLTF G	480

KLLIYKAS								
NLHTGVP								
SRFSGRDS								
GTAFTLTI								
SSLQPEDI								
ATYYCQQ								
GHSYPLTF								
GSGTKLE								
LK								

Таблица 1С. Иллюстративные спаривания VH/VL

Название молекулы антитела	Название VH (например, приведенные в таблицах 1А, 2А и 3А)	Название VL (например, приведенные в таблицах 1В, 2В и 3В)
11	VH-11	VK-11
11v2	VH-11v2	VK-11
66	VH-66	VK-66
79	VH-79	VK-79
184	VH-184	VK-184
184_C_Y	VH-184	VK-184_C_Y
216	VH-216	VK-216_272
272	VH-272	VK-216_272
308	VH-308	VK-308
317	VH-317	VK-317
317_v2-1	VH-317v2	VK-317
317_v1-2	VH-317	VK-317v2
317_v2	VH-317v2	VK-317v2
322	VH-322	VK-322
322_v2	VH-322v2	VK-322

329	VH-329	VK-329
330	VH-330	VK-330
332	VH-332	VK-332
335	VH-335	VK-335
336_v1	VH-336v1	VK-336v1
336_v1-2	VH-336v1	VK-336v2
336_v2-1	VH-336v2	VK-336v1
336_v2	VH-336v2	VK-336v2
336_v3-1	VH-336v3	VK-336v1
336_v3-2	VH-336v3	VK-336v2
338_v1	VH-338	VK-338v1
338_v1-2	VH-338	VK-338v2
341_v1	VH-341v1	VK-341v1
341_v1-2	VH-341v1	VK-341v2
341_v2-1	VH-341v2	VK-341v1
341_v2-2	VH-341v2	VK-341v2
343	VH-343	VK-343
399	VH-399	VK-399
402	VH-402	VK-402
416	VH-416	VK-416
429	VH-429	VK-429
430	VH-430	VK-430
440	VH-440	VK-440
453	VH-453	VK-453
454	VH-454	VK-454
465	VH-465	VK-465
475	VH-475	VK-475
481	VH-481	VK-481
497	VH-497	VK-497

502	VH-502	VK-502
503	VH-503	VK-503
503_v2	VH-503	VK-503
504	VH-504	VK-504
507	VH-507	VK-507
508	VH-508	VK-508
510	VH-510	VK-510
511	VH-511	VK-511
511_v2	VH-511	VK-511
518	VH-511	VK-518
518_v2	VH-511	VK-518
528	VH-510	VK-528
521	VH-521	VK-521
530	VH-530	VK-530
536	VH-536	VK-530
541	VH-541	VK-541
547	VH-547	VK-547
549	VH-549	VK-549
550	VH-550	VK-550
553	VH-553	VK-553
556	VH-556	VK-556
557	VH-557	VK-557
567	VH-567	VK-567
568	VH-568	VK-568
570	VH-570	VK-567
573	VH-573	VK-567
583	VH-583	VK-583
584	VH-584	VK-584
585	VH-585	VK-585

586	VH-586	VK-586
588	VH-588	VK-588
592	VH-592	VK-592

Таблица 2А. Аминокислотные последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH) и HCDR по Chothia иллюстративных антител к C5aR1

Название	Последовательность VH	SEQ ID NO:	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
VH-11	QVQLQQS GPELVKP GASVKISC KASGYSFS SSWMNW VKQRP GK GLEWIGRI SPGDGDT RYS GKFK GKATLTA DKSSSTA YMQVTSL TSEDSAIY FCVRRFLI TSTRYVM DYWGQG TTVTVSS	481	GYSFS SS	601	SPGDGD	721	RFLITSTR YVMDY	841
VH-11v2	QVQLQQS GPELVKP GASVKISC KASGYSFS	482	GYSFS SS	602	SPGDGD	722	FLITSTR YVMDY	842

	SSWMNW VKQRPBK GLEWIGRI SPGDGDT RYSBKFK GKATLTA DKSSSTA YMQVTSL TSEDSAIY FCVRFLIT STRYVMD YWGQGT VTVSS							
VH-66	QVQLQQS DAELVKP GASVKISC KASGYTFI DHAIHWV KQRPEQG LEWIGYIS PGNGEIKY NEKFKAK ATLTADK SSSAAYM QLNSLTSA DSAVYFC KRALFYY TGKYQPM DYWGQG TTVTDSS	483	GYTFI DH	603	SPGNGE	723	ALFYYT GKYQPM DY	843

<p>VH-79</p>	<p>QVQLKES GPGLVAP SQLSITC TVSGFSLT SYAISWV RQPPGKG LEWLGVI WTGGGTK YNSALKS RLSISKDN SKSHVFL KMNSLQS DDTARYY CARDGDY VYYAMA YWGQGT TVSS</p>	<p>484</p>	<p>GFSLT SY</p>	<p>604</p>	<p>WTGGG</p>	<p>724</p>	<p>DGDYVY YAMAY</p>	<p>844</p>
<p>VH-184</p>	<p>QVQLQQS GAELVKP GASVKISC KASGYAF SRYWMN WVKQRP KGLEWIG QIYPGDG DTKYNGK FKGKATL TADKSSST AYMQLNS LTSEDSAV</p>	<p>485</p>	<p>GYAFS RY</p>	<p>605</p>	<p>YPGDG D</p>	<p>725</p>	<p>SLGV</p>	<p>845</p>

	YFCTRSLG VWGTGTT VTVSS							
VH- 216	QIQLVQSG PELKKPGE TVKISCKA SGYSFTTF GMSWVK QAPGKVL KWMGWI NTYSGVP TYADDFK GRFAFSLE TSASTAYL QINNLKN EDTATYF CARGLGR LLAYWGQ GTLVTVS A	486	GYSFT TF	606	NTYSGV	726	GLGRLL AY	846
VH- 272	QVQLQQS GAELVKP GASVKISC KASGYAF SSYWMN WVKQRPG KGLEWIG HIYPGDG DTKYNGK FKGKATL	487	GYAFS SY	607	YPGDG D	727	SLGV	847

	TADKSSST AYMQVSS LTSEDSAV YFCTRLG VWGTGTT VTVSS							
VH-308	QVQLQQS GAELAKP GASVKMS CKASGYT FTSYWMH WVKQRPG QGLEWIG YINPSSGY TEYNQKF KDKATLT ADKSSST AYMQLSS LTSEDSAV YYCARGM FAMDYW GQGTTVT VSS	488	GYTFT SY	608	NPSSGY	728	GMFAMD Y	848
VH-317	QVQLQQP GAELVMP GASVKLS CKASGYT FTSYWLH WVRQRPG QGLEWIG	489	GYTFT SY	609	DPSDGY	729	EGF	849

	EIDPSDGY SNHNQKF KGKATLT VDKSSST AYMQLSS LTSEDSAV YYCATEG FWGQGTT VTVSS							
VH-317v2	QVQLQQP GAELVMP GASVKLS CKASGYT FTSYWMH WVKQRPG QGLEWIG EIDPSDSY TNYNQKF KGKATLT VDKSSST AYMQLSS LTSEDSAV YYCARVA YYSNFGG FAYWGQG TTVTVSS	490	GYTFT SY	610	DPSDSY	730	VAYYSN FGGFAY	850
VH-322	QVQLQQS DAALVKP GASVKISC KASGHTF	491	GHTFT DH	611	SPGN GD	731	PLFVRGQ YYITMD Y	851

	TDHAIHW VKQRPEQ GLEWIGYI SPGNEDIK YNDKFKG KATLTAD KSSSTAY MQLNSLT PEDSAVY FCKGPLFV RGQYYIT MDYWGQ GTTVTVSS							
VH- 329	QVQLQQS GAELTKP GASVKLS CKASGYT FTNYWM HWVKQRP GQGLEWI GYLNPSS GYTKYNQ KFKDKAT LTADKSSS TAYMQLN SLTYEDSA VYYCTRS GGDNYGN PYYFDRW	492	GYTFT NY	612	NPSSGY	732	SGGDNY GNPYYF DR	852

	GQGTTVT VSS							
VH- 330	QVQLKQS GPGLVQP SQLSIAC TVSGFSLT SYGVHWV RQSPGKG LEWLGVI WRGGSTD YNAAFKS RLSITKDN SKSQVFFT MNRLHAD DTAIYYC AKNSQLG NAMDYW GQGTTVT VSS	493	GFSLT SY	613	WRGGS	733	NSQLGN AMDY	853
VH- 332	QVQLQQS DAELVKP GASVKISC KASGYTF TDHSIHW VKQRPEQ GLEWIGYI SPGNEDIK YDEKFKG KATLTAD TSSSTAY	494	GYTFT DH	614	SPGNED	734	PLLLRW RYFYVP DY	854

	MQLNSLT SEDSAVY FCKGPLLL RWRYPYP VDYWGQ GTTVTVSS							
VH-335	QVQLQQS DAALVKP GASVKISC KASGYTF TDHAIHW VKQRPEQ GLEWIGYI SPGNDDIK YNEKFKG KATLTAD KSSSTAY MQLNSLT SEDSAVY FCKGPLL VRWRYYI TMDYWG QGTTVTV SS	495	GYTFT DH	615	SPGNDD	735	PLLVRW RYYITM DY	855
VH-336v1	EVKLEES GGGLVQP GGSMKLS CAASGFTF SDAWMD WVRQSPE	496	GFTFS DA	616	RNKAN NHA	736	GGYVVF AY	856

	KGLEWVA EIRNKAN NHATYYA ESVKGRF TISRDDSK SSVYLQM NSLRAED TGIYYCTR GGYYVFA YWGQGTT VTVSS							
VH- 336v2	QVQLKQS GPGLVQS SQLSITC TVSGFSLI SYGVHWV RQSPGKG LEWLGVI WSGGSTD YNAAFKS RLSITKDN SKSQVFFK MNSLQAD DTAIYYC AKNSQLG NAMDYW GQGTTVT VSS	497	GFSLIS Y	617	WSGGS	737	NSQLGN AMDY	857
VH- 336v3	QVQLQQP GAELVKP	498	GYTFT SY	618	HPNSNS	738	SLTGTKT Y	858

	GASVKLS CKASGYT FTSYWMH WVKQRPG QGLEWIG MIHPNSNS TNYNEKF KSKATLT VDKSSST AYMQLSS LTSEDSAV YYCARSL TGTKTYW GQGTTVT VSS							
VH- 338	EVQLQQS GPELVKP GASVKMS CKASGYT FTDYNMH WVKQSHG KSLEWIG YINPNNG GTSYNQK FKGKATL TVNKSSST AYMELRS LTSEDSAV YYCAHGE GDYAYW	499	GYTFT DY	619	NPNNG G	739	GEGDYA Y	859

	QQGTTVT VSS							
VH- 341v1	EFQLQQS GPELVKP GASVKMS CKASGYT FTKYVIH WVKQKPG QGLEWIG YINPYND GTKYNEK FKGKARL TSDKSSNT VYMDLSS LTSEDSAV YYCATAR ATSYWGQ GTTVTVSS	500	GYTFT KY	620	NPYND G	740	ARATSY	860
VH- 341v2	QVQLQQP GAEFVKP GASVKMS CKASGYS FTSYWIT WLKQRPG QGLEWIG DIYPGRGT TDYNEKL KSRATLT VDTSSSTA YMQLSSL	501	GYSFT SY	621	YPGRGT	741	WGTTGR SY	861

	TSEDSAV YYCARW GTTGRSY WGQGTTV TVSS							
VH- 343	QVQLQQS GAELVKP GASVKLS CKASGYT FTEYTIHW VNQRSGQ GLEWIGW FYPGSGSI KYNEKFK DKATLTA DKSSHTV YMELSRL TSEDSAV YFCARHG NYYDGSW FAYWGQG TLVTVSA	502	GYTFT EY	622	YPGSGS	742	HGNYVD GSWFAY	862
VH- 399	EVQLVES GGDLVKP GGSLKLS CAASGFTF SNYGMSW VRQTPDK RLEWVAT ITSGGTH	503	GFTFS NY	623	TSGGTH	743	HGAYYS NPWFAY	863

	YYPDSVK GRFTISRD NAKNTLY LQMSSLK SEDTAMY YCTRHGA YYSNPWF AYWGQG TLVTVS							
VH-402	QIQLVQSG PELKKPGE TVKISCKA SGYTFTTF GMSWVK QAPGKGL KWMGWI NTNSGMP TYTDDFR GRFAFSLE TSASTAYL QISSLKNE DTATYFC ARKSLFY WGQGTTL TVSS	504	GYTFT TF	624	NTNSG M	744	KSLFY	864
VH-416	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS CKASGYT FISYWMH	505	GYTFIS Y	625	NPRSDY	745	VTGTEGP YYFDY	865

	WVKQRPG QGLEWIG YINPRSDY AKYNQKF KDKATLT TNKSSSTA YMQSSL TYEDYAV YYCARVT GTEGPYY FDYWGQG TTLTVSS							
VH-429	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS CKASGYT FSSYWIH WVKQRPG QGLEWIG YINPRGD YTKYNQK FKDKATL TADKSSST AFMQLSS LTYEDSA VYYCVRV TGSEGPY YFDYWGQ GTTLTVSS	506	GYTFS SY	626	NPRGD Y	746	VTGSEGP YYFDY	866

VH- 430	QVQLQQS GADLAKP GASVKLS CKASGYT FTSYWIH WVKQRPQ QGLEWIG YINPRGD YTKYNQK FKDKATL TADRSST AYMQLSS LTYEDYA VYYCARV TGTEGPY YFDYWGQ GTTLTVSS	507	GYTFT SY	627	NPRGD Y	747	VTGTEGP YYFDY	867
VH- 440	QIQLVQSG PELKKPGE TVKISCKA SGYTFTA YGMSWV KQTPGKG LKWMGWI NTYSGVP ANADDFK GRFAFSLE TSASTAYL QINNLKN EDTATYF	508	GYTFT AY	628	NTYSGV	748	SRYDGY FDY	868

	CARSRYD GYFDYWG QGTTLTV SS							
VH-453	QVQLKQS GPGQVAP SQLSITC TVSGFSLI NSAVHWV RQSPGKG LEWLGVI WSDGSTD YNTAFISR LSISRDNS KSQVFFK MRSLQVD DTAVYYC ARNGRLG NAMDYW GQGTSVT VSS	509	GFSLIN S	629	WSDGS	749	NGRLGN AMDY	869
VH-454	QVQLKQS GPGLVAP SQLSITC TVSGFSLT SYGVDWI RQSPGKG LEWLGVI WGVGSTN YNSALKS	510	GFSLT SY	630	WGVGS	750	PYYSHY VPFAY	870

	RLSISKDN SRSQVFLK LNSLQTD DTAMYCY ASPYYSH YVPFAYW GQGTLVT VSA							
VH-465	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS CKASGYIF TSYWMN WVKQRPG QGLEWIG YINPSTTS TKYNQKF KDKATLT ADKSSTT AYMQLTS LTYEDSA VYYCARP DNSGYVG FAYWGQG TLVTVSA	511	GYIFTS Y	631	NPSTTS	751	PDNSGY VGFAY	871
VH-475	QVQLKQS GPGLVAP SQSLSTC TVSGFSLT SYGVDWI	512	GFSLT SY	632	WGVGG	752	PYYSHY VPFAY	872

	RQSPGKG LEWLGVI WGVGGT NYNSALK SRLSISKD NSRSQVFL KLNSLQT DDTAMYY CASPYYS HYVPFAY WGQGTLV TVSA							
VH- 481	QVQLQQS GAELAKP GASVQVS CKASGYS FTRYWMH WIKQRP QGLEWIG YINPSTDY SAYNQKF KDKATLT ADKSSST AYLQLTS LTSEDSAV YYCAGGL PHFDYWG QGTTLTV SS	513	GYSFT RY	633	NPSTDY	753	GLPHFDY	873

VH-497	QVQLKQS GPGLVAP SQLSITC TVSGFSLT TYGVHW VRQPPGK GLEWLVV IWSDGSTT YNSALKS RLSISKDN SKSQVFL KMNSLQP DDTAMYY CARNSRY GNSFAYW GQGTLVT VSA	514	GFSLT TY	634	WSDGS	754	NSRYGN SFAY	874
VH-502	DVQLQES GPDLVKP SQLSLTC TVTGYSIT SGYSWH WIRQFPG NKLEWM GYIHYSGS TNYNPSL KSRISITR DTSKNQF FLQLKSVT TEDTATY	515	GYSITS GY	635	HYSGS	755	WLPFDY	875

	YCVFWLP FDYWGQG TTLTVSS							
VH- 503	DVQLQES GPGLVKP FQSLSLTC TVTGYSIT SDYAWN WIRQFPG NKLEWM GYINYSGS TSYNPSLR SRISITRDT SKNQFFL HLNSVTT EDTATYY CARMGYR YPWFAY WGQGTLV TVSA	516	GYSITS DY	636	NYSGS	756	MGYRYP WFAY	876
VH- 504	EVQLKQS GGGLVKP GGSLKLS CAASGFTF SSYTMSW VRQTPEK RLEWVAT ISSGGSYT YYPDSVK GRFTISRD	517	GFTFS SY	637	SSGGSY	757	GGGNYD AMDY	877

	NAKNTLY LQMSSLK SEDTAMY YCTRGGG NYDAMD YWGQGTS VTVSS							
VH-507	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS CKASGYT FTNYWM HWVKQRP GQGLEWI GYINPSSA SSKYNQK FKDRATL TTDKSSST AFMHLSS LTYEDSA VYYCARV PLPYGSSY GPYFFDF WGQGTTL TVSS	518	GYTFT NY	638	NPSSAS	758	VPLPYGS SYGPYFF DF	878
VH-508	QVQLQQS GAELARP GASVKMS CKASGYT FTSYTMH	519	GYTFT SY	639	NPSSGY	759	SGDYDG FAY	879

	WVKQRPG QGLEWIG YINPSSGY TKYNQKF KDKATLT ADKSSST AYMQLSS LTSEDSAV YYCARSG DYDGFAY WGQGTLV TVSA							
VH- 510	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS CKASGYT FTSYWMH WVKQRPG QGLEWIG YINPSSGY TKYNQKF KDRATLT ADKSSST AYMQLSS LTYEDSA VYYCARV PLSYGSSY GPYFFDY WGQGTTL TVSS	520	GYTFT SY	640	NPSSGY	760	VPLSYGS SYGPYFF DY	880

VH- 511	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS CKTSGYT FTNYWM HWIKQRP GLGLEWI GYINPSGD YTKHNQK FKDKATL TADRSST AYMQLSS LTYEDSA VYYCARV PLSYGSG NGPYYFD YWGQGTT LTVSS	521	GYTFT NY	641	NPSGDY	761	VPLSYGS GNGPYY FDY	881
VH- 521	QVQLQQS RAALAKP GASVKLS CKASGYT FTNHWM HWVKQRP GQGLEWI GYINPING FNRYNQN FKDRATL TTDKASST AFIHLNGL	522	GYTFT NH	642	NPINGF	762	VPLSYGG SYGPYFF DF	882

	TYEDFAV YYCARVP LSYGGSY GPYFFDF WGQGTL TVSS							
VH-530	QVQLQQS RAALAKP GASVKLS CKASGYT FTNHWLH WVKQRP QGLEWIG YINPINGF SKYNQNF KNRATLT TDSSSSTA FIHLSGLT YEDFAVY YCARVPL SYGGSYG PYFFDFW GQGTLTV SS	523	GYTFT NH	643	NPINGF	763	VPLSYGG SYGPYFF DF	883
VH-536	QVQLQQS GAALAKP GASVKLS CKASGYS FTNYWM HWVKQRP	524	GYSFT NY	644	NPINGY	764	VPLSYGG SYGPYFF DF	884

	GQGLEWI GYINPING YGKYNQN FKDRATL TTDKSSST AFIHLSGL TYEDSAV YYCARVP LSYGGSY GPYFFDF WGQGTIL TVSS							
VH-541	QVQLQQS GPELVKP GESVKMS CKASGYT FTDYYMD WVKQSHG KSLEWIG YFYPNNG GVKYSQK FKDKAAL TVDKSSTT AYMELHS LTFEDSAV YYCTRGS GPFAYWG QGTLVTV SA	525	GYTFT DY	645	YPNNG G	765	GSGPFAY	885

VH- 547	QVQLKQS GPGLVAP SQLSITC TVSGFSLT NYGVDW VRQSPGK GLEWLGV IWGDGITK YNSALKS RLSISKDN SKSQVFL KMNSLQT DDTAMYY CASALDY SNYGFAY WGQGTLV TVSA	526	GFSLT NY	646	WGDGI	766	ALDYSN YGFAY	886
VH- 549	QVQLQQS GPELVKP GDSVKMS CKVSGYT FTDYYID WVKQSHG KSLEWIG YFYPNNG GAKYNQK FKSKAAL TVDKSSTT AYMELHS LTFEDSAV	527	GYTFT DY	647	YPNNG G	767	GSGPFAY	887

	YYCTRGS GPFAYWG QGTLVTV SA							
VH- 550	QVQLKQS GPGLVAP SQSLSITC TVSGFSLT NCGVDW VRQSPGK SLEWLGVI WGDGLTK YNSALKS RLSISKDN SKSQVFL KVNSLQT DDTAVYY CASALDY SNYGFAY WGQGTLV TVSA	528	GFSLT NC	648	WGDGL	768	ALDYSN YGFAY	888
VH- 553	QVQLQQS GPELVKP GDSVKMS CKASGYT FTDYMD WVKQSHG KSLEWIG YFYPNNG GAKYNQK	529	GYTFT DY	649	YPNNG G	769	GSGPFAY	889

	FKGKAAL TVDKSSTT AYMELHS LTFEDSAV YYCTRGS GPFAYWG QGTLVTV SA							
VH-556	QVQLKQS GPGLVAP SQLSITC TVSGFSLT NCGVDW VRQSPGK SLEWLGVI WGDGLTK YNSALKS RLSISKDN SKSQVFL KVNRLQT DDTAMYY CASALDY SNFGFAY WGQGTLV TVSA	530	GFSLT NC	650	WGDGL	770	ALDYSNF GFAY	890
VH-557	QVQLQQS GPELVKP GDSVKMS CKASGYT FSDYYMD	531	GYTFS DY	651	YPNND G	771	GSGPFVY	891

	WVKQSHG KSLEWIG YFYPNND GIRYNQRF KGRASLT VDKSSNT AYMELHS LTSEDSAV YYCARGS GPFVYWG QGTLVTV SA							
VH- 567	DVQLQES GPGLVKP SQSLSLTC TVTGYSIT SDSAWN WIRQFPG NKLEWM GYISYSGR ISYNPSLK SRISITRDT SKNQFFL QFNSVTTE DTAKYYC ARASIGFD YWGQGTT LTVSS	532	GYSITS DS	652	SYSGR	772	ASIGFDY	892
VH- 568	EVQLQQS GADLVKP	533	GFNIK DS	653	DPTNVN	773	RLRQTY AMDY	893

	GASVKLS CTVSGFNI KDSYIHW LKQRPGQ GLEWIGRI DPTNVNT KYDPKFQ GKASITTD TSSNTAYL QLSSLTSE NTAVYYC ARRLRQT YAMDYW GQGTSVT VSS							
VH- 570	DVQLQES GPGLVKP SQSLSLTC TVTGYISIT SDSAWN WIRQFPG NKLEWM GYISYSGR ISYNPSLK SRISITRDT SKNQIFLQ FNSVTED TAKYYCA RASIGFDY	534	GYSITS DS	654	SYSGR	774	ASIGFDY	894

	WGQGTTL TVSS							
VH- 573	DVQLQES GPGLVKP SQSLSLTC TVTGYST SDSAWN WIRQFPG NKLEWM GYISYSGR ISYNPSLK SRISITRDT SKNQFFL QFYSVTTE DTARYYC ARASIGFD YWGQGT LTVSS	535	GYSITS DS	655	SYSGR	775	ASIGFDY	895
VH- 583	EVQLVES GGGLVKP GGSLKLS CAASGFTF NAYAMS WVRQTPE KRLEWVA SISTGGNT YCPDSVK DRFTVSR DNVRNIL YLQMSSL	536	GFTFN AY	656	STGGN	776	GYQRFS GFAY	896

	RSEDTAM YYCTRGY QRFSGFA YWGQGTL VTVSA							
VH-584	DVQLQES GPDLVKP SQSLSLTC TVTGYST SGYSWH WIRQSPG NKLEWLA YIHNSGST NYNPSLK SRISITRDT SKNQFFL KLNSVTT EDTATYY CARSIGDY WGQGTTL AVSS	537	GYSITS GY	657	HNSGS	777	SIGDY	897
VH-585	DVQLQES GPGLVKP SQSLSLTC TVTGYST SDYAWN WIRQFPG NKLEWM GYISYSGS TSYNPSLK	538	GYSITS DY	658	SYSGS	778	YGGNYP TYAMDY	898

	SRISITRDT SKNQFFL QLSSVTTE DTATYYC ARYGGNY PTYAMDY WGQGTSV TVSS							
VH-586	DVQLQES GPDLVKP SQSLSLTC IVAGFSLT DSYSWH WIRQFPG NKLEWM GYIHYSG RTNYNPS LKTQFSIT RNTSKNQ FFLQLISV PTEDTAT YYCARYD FAYWGRG TSVTVSS	539	GFSLT DSY	659	HYSGR	779	YDFAY	899
VH-588	DVQLQES GPGLVKP SQSLSLTC TVTGYISIT SDYAWN WIRQFPG	540	GYSITS DY	660	SYSGS	780	TTGGYF DY	900

	NKLEWM GYISYSGS IRYNPSLK SRISITRDT SKNQFFL QLNSVTT EDTATYY CAITGGY FDYWGQG TTLTVSS							
VH-592	QVQLKQS GAELVRP GSSVGISC KASGYAF TNFWMN WVRQRP QGLEWIG QLYPGDD DTHYNGK FKGKVT TADRSSG TAYMQLS RLTSEDSA VYFCAVT EVKRRRS FAYWGQG TLVTVSA	541	GYAFT NF	661	YPGDD D	781	TEVKRR RSFAY	901

Таблица 2В. Аминокислотные последовательности вариабельной области легкой цепи (VL) и LCDR по Chothia иллюстративных антител к C5aR1

Название	Последовательность VL	SEQ ID NO:	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
VK-11	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVS NRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPPTFGG GTKLEIK	542	RSSQSL VHSNG NTYLH	662	KVS NRF S	782	SQSTL VPPT	902
VK-66	DIVMTQS QKFMSTT AGDRVSIT CKASQNV GSAVVWY QQKPGRS PKLLIYSS SIRYTGVP DRFTGSGS GTDFTLTI	543	KASQN VGS AV V	663	SSSIRYT	783	QQYNS FPLT	903

	NSVQSED LADYFCQ QYNSFPLT FGAGTKL EIK							
VK-79	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FKLKISRV EAEDLGV YFCSQSTH VPPTFGG GTKLEIK	544	RSSQSL VHSNG NTYLH	664	KVSNRF S	784	SQSTH VPPT	904
VK-184	DVVMTQT PLTLSVTI GQPASISC KSSQSLH SNGKTYL NWLLQRP GQSPKRLI YLVSULD SGVPDRFT GSGSGTD	545	KSSQSL LHSNGK TYLN	665	LVSULD S	785	VQGTH VPYT	905

	FTLKISRV EAEDLGV YCCVQGT HVPYTFG GGTKLEIK							
VK- 184_C _Y	DVVMTQT PLTLSVTI GQPASISC KSSQSLH SNGKTYL NWLLQRP GQSPKRLI YLVSKLD SGVPDRFT GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YYCVQGT HVPYTFG GGTKLEIK	546	KSSQSL LHSNGK TYLN	666	LVSKLD S	786	VQGTH VPYT	906
VK- 216_2 72	DVVMTQT PLTLSVTI GQPASISC KSSQSLD SDGKTYL NWLLQRP GQSPKRLI YLVSKLD SGVPDRFT GSGSGTD	547	KSSQSL LDSGK TYLN	667	LVSKLD S	787	LQATH FPWT	907

	FTLKISRV EAEDLGV YYCLQAT HFPWTFG GGTKLEIK							
VK-308	DIVMTQS QNFMSTS VGDRVSV TCKASQY VGTYVA WYQQKPG QSPKALIY SASYRHT GVPDRFT GSGSGTD FTLTISNV QSEDLAD YFCQQYS SSPYTFGG GTKLEIK	548	KASQY VGTYV A	668	SASYRH T	788	QQYSS SPYT	908
VK-317	DIVMTQSP SSLSVSAG EKVTMSC KSSQSLK SGNQKNY LAWHQQ KPGQPPK LLIYGAST RESGVPD RFTGSGSG	549	KSSQSL LKSGNQ KNYLA	669	GASTRE S	789	QNDHS HPYT	909

	TDFTLTIS SVQAEDL AVYYCQN DHSHPYT FGGGTKL EIK							
VK- 317v2	DIVMSQSP SSLAVSA GEKVTMS CKSSQSL NSRTRKN YLAWYQ QKPGQSP KLLIYWA STRESGVP DRFTGSGS GTDFTLTI SSVQAED LAVYYCK QSYNLYT FGGGTKL EIK	550	KSSQSL LNSRTR KNYLA	670	WASTR ES	790	KQSYN LYT	910
VK- 322	DIVMTQS QKFMSTT VGDRVSIT CKASQNV GAAVW YQQKPGQ SPKLLIYS ASYRYSG	551	KASQN VGAAV V	671	SASYRY S	791	QQYNS FPLT	911

	VPDRFTGS GSGTDFTL TISNMQSE DLADYFC QQYNSFP LTFGGGT KLEIK							
VK- 329	DVVMTQT PLSLTVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPKFLI YKVS NRF SGVPDRFS GSGSGTD FRLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGA GTKLEIK	552	RSSQSL VHSNG NTYLH	672	KVS NRF S	792	SQSTL VPLT	912
VK- 330	DIVMSQSP SSLAVSV GEKVTMS CKSSQSLF NSRTRKN YLAWYQ QKPGQSP KLLIYWA	553	KSSQSL FNSRTR KNYLA	673	WASTR ES	793	NQSYD LLT	913

	STRESGVP DRFTGSGS GTDFTLTI NSVQAED LALYYCN QSYDLLTF GAGTKLEI K							
VK-332	DIVMTQS QKFMSSA VGDRVITIT CKASQNV GAAVAW YQQKPGQ SPKLLLYS ASIRYTG PDRFTGSG SGTDFTLT ISNIQSED LAHFFCQ QYNSFPLT FGGGTKL EIK	554	KASQN VGAAV A	674	SASIRY T	794	QQYNS FPLT	914
VK-335	DIVMTQS QKFMSTT VGDRVSIT CKASQNV GAAVW YQQKPGQ SPKLLIYS	555	KASQN VGAAV V	675	SASYRY T	795	QQYNS FPLT	915

	ASYRYTG VPDRFTGS GSGTDFTL TISNMQSE DVADYFC QQYNSFP LTFGGGT KLEIK							
VK-336v1	DIVMSQSP SSLAVSA GEKVTMS CKSSQSL SSRTRKN YLAWYQ QKPGQSP KLLIYWA STRESGVP DRFTGSGS GTDFTLTI SSVQAED LALYFCN QSYDLLTF GAGTKLEI K	556	KSSQSL LSSRTR KNYLA	676	WASTR ES	796	NQSYD LLT	916
VK-336v2	DIVMTQSP ATLSVTPG DRVSLSC RASQSISD YLHWYQ QKSHESPR	557	RASQSI SDYLH	677	YASQSI S	797	QNGHS FPPT	917

	LLIKYASQ SISGIPSRF SGSGSGSD FTLSINSV EPEDVGV YYCQNGH SFPPTFGA GTKLEIK							
VK- 338v1	DIVMTQS QKFMSTT LGDRVSIP CKASQSV GAAVAW YQQKPGQ SPKLLIYS ASIRYAG VPDRFTGS GSGTDFTL TVSNMRS EDLADYF CQQYNSF PLTFGGGT KLEIK	558	KASQSV GAAVA	678	SASIRY A	798	QQYNS FPLT	918
VK- 338v2	DIQMTQSS SYLSVSLG GRVTITCK ASDHINN WLAWYQ QKPGNAP RLLISGAT	559	KASDHI NNWLA	679	GATSLE T	799	QQYW STPYT	919

	SLETGVPS RFSGSGSG KDYTLSIT SLQTEDV ATYYCQQ YWSTPYT FGGGTKL EIK							
VK- 341v1	DVVMTQT PLTLSVTI GQPVSISC KSSQSLLE SDGKTYL NWLLQRP GESPILLI YLVSKLD SGVPDRFT GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV FYCLQAT HFPHTFG GGTKLEIK	560	KSSQSL LESDGK TYLN	680	LVSKLD S	800	LQATH FPHT	920
VK- 341v2	DIQMTQSP SSLSASLG ERVSLTCR ASQEIKTY LSWLQQK PDGTIKRL IYAATTLE	561	RASQEI KTYLS	681	AATTLE S	801	LQYAS YPWT	921

	SVVPKRFS GSWSGSE YSLTISSL ESEDFAD YYCLQYA SYPWTFG GGTKLEIK							
VK- 343	DVQITQSP SYLAASP GETITINC RASKSISK YLAWYQE KPGKTNK LLIYSGST LQSGIPSR FSGSGSGT DFTLTISS LEPEDFA MYYCQQ HDEYPWT FGGGTKL EIK	562	RASKSI SKYLA	682	SGSTLQ S	802	QQHDE YPWT	922
VK- 399	DIVMTQS QKFMSTS VGDRVSV TCKASQN VGENVSW YQQKPGQ FPKALIYS ASYRYSG	563	KASQN VGENVS	683	SASYRY S	803	QQYNS SPWT	923

	VPDRFTGS GSGTDFSL TISNVQSE DLAEYFC QQYNSSP WTFGGGT KLEIK							
VK- 402	DVVMTQS PLTLSVTI GQPASISC RSSRSLLD SDGKTKL HWLLQRP GQSPKSLI YLVSKLD SGVPNRFT GGSGTD FTLKINRV EAEDLGV YYCWQGT HFPWTFG VGTKLEIK	564	RSSRSL LDSDGK TKLH	684	LVSCLD S	804	WQGT HFPWT	924
VK- 416	DVVMTQT PLSLPVSL GGQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPKFLI YKVSNRIS	565	RSSQSL VHSNG NTYLH	685	KVSNRI S	805	SQSTL VPLT	925

	GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGA GTKLELR							
VK-429	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL QWYLQKP GQSPKLLI YKVS NRF SGVPDRFS GSGSGTEF TLKIRRVE AEDLGVF LCSQSTLV PLTFGAGT KLELK	566	RSSQSL VHSNG NTYLQ	686	KVS NRF S	806	SQSTL VPLT	926
VK-430	DVVMTQT PLSLPVSL GDQVSISC RSSQSLVH SNGNTYL QWYLQKP GQSPKLLI YKVS NRF	567	RSSQSL VHSNG NTYLQ	687	KVS NRF S	807	SQSTL VPLT	927

	SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGA GTKLELR							
VK-440	ENVLTQSP AIMSASPG EKVTITCS ASSVSY MHWFQQ KPGTSPKL WIYSTSNL ASGVPTRF SGSGSGTS YSLTISRM EAEDAAT YYCQQRS SYPPTFGG GAKLEIK	568	SASSSV SYMH	688	STSNLA S	808	QQRSS YPPT	928
VK-453	DIVMTQSP SSLAVSV GEKVTMS CKSSQSLF SSRTRKN YLAWYQ QKPGQSP KLLIYWA STRESGVP	569	KSSQSL FSSRTR KNYLA	689	WASTR ES	809	KQSYN LLT	929

	YRFTGSGS GTDFTLTI SSVQTEDL AVYYCKQ SYNLLTFG AGTKLEL							
VK- 454	DVVMQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPKLLI YRVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTH VPPTFGG GTKLEIK	570	RSSQSL VHSNG NTYLH	690	RVSNRF S	810	SQSTH VPPT	930
VK- 465	DVVMQT PLSLPVSL GDQASVS CRSSQSLV HSTGNTFL HWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS	571	RSSQSL VHSTGN TFLH	691	KVSNRF S	811	SQSTL VPLT	931

	GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGA GTKLELK							
VK-475	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVS NRF SGLPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPPTFGG GTKLEIK	572	RSSQSL VHSNG NTYLH	692	KVS NRF S	812	SQSTL VPPT	932
VK-481	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH NNGVTYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVS NRF SGVPDRFS	573	RSSQSL VHNNG VTYLH	693	KVS NRF S	813	SQSTH VPIT	933

	GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTH VPITFGAG TKLELK							
VK-497	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTH VPFTFGSG TKLEIK	574	RSSQSL VHSNG NTYLH	694	KVSNRF S	814	SQSTH VPFT	934
VK-502	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKS GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS	575	RSSQSL VHSNG NTYLH	695	KVSNRF S	815	SQSTH VPYT	935

	GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTH VPYTFGG GTKLEIK							
VK- 503	DIVLTQSP ASLAVSL GQRATISC RASKSVST SGYSYLH WYQQKPG QPPKLLIY LASNLESG VPARFSGS GSGTDFTL NIHPVEEE DAATYYC QHNRELP PTFGGGT KLEIK	576	RASKSV STSGYS YLH	696	LASNLE S	816	QHNRE LPPT	936
VK- 504	DVVMTQS PLTLSVTI GQPASISC KSSQSLLY SNGKTYL NWLLQRP GQSPKRLI YLVSKLD SGVPDRFT	577	KSSQSL LYSNGK TYLN	697	LVSKLD S	817	VQGTH FPHT	937

	GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YYCVQGT HFPHTFG GGTKLEIK							
VK- 507	DVVMTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLIH SNGNNYL HWYLQKP GQSPKLLI YTVSNRFS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGSG TKLEIK	578	RSSQSLI HSNGN NYLH	698	TVSNRF S	818	SQSTL VPLT	938
VK- 508	DIVMTQSP SSLAMSV GQKVTMS CKSSQSLL NSSSQKN YLAWYQ QKPGQSP KLLIYFAS TRESGVP	579	KSSQSL LNSSSQ KNYLA	699	FASTRE S	819	QQHYS TPPT	939

	DRFIGSGS GTDFTLTI SNVQAED LADYFCQ QHYSTPPT FGGGTKL EIK							
VK- 510	DVVMTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLIH SNGNNYL HWYLQKP GQSPQLLI YKVS NRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGSG TKLELR	580	RSSQSLI HSNGN NYLH	700	KVS NRF S	820	SQSTL VPLT	940
VK- 511	DVVMTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLVH SNGNIYLH WYLQRPG QSPKLLIH KVS NRF S	581	RSSQSL VHSNG NIYLH	701	KVS NRF S	821	SQSTL VPLT	941

	GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDVGI YFCSQSTL VPLTFGSG TKLELK							
VK- 518	DVVMTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQRP GQSPKLLI HKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDVGI YFCSQSTL VPLTFGSG TKLELK	582	RSSQSL VHSNG NTYLH	702	KVSNRF S	822	SQSTL VPLT	942
VK- 528	DVVMTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLIH SNGNNYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRF	583	RSSQSLI HSNGN NYLH	703	KVSNRF S	823	SQSTL VPLT	943

	SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGSG TKLELK							
VK- 521	DVVMTQS PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLIH SNGNNYL HWYLQKP GQSPKLLI YTVSNRFS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGSG TKLEVK	584	RSSQSLI HSNGN NYLH	704	TVSNRF S	824	SQSTL VPLT	944
VK- 530	DVVMTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLIH SNGNNYL HWYLQKP GQSPKLLI YTVSNRFS	585	RSSQSLI HSNGN NYLH	705	TVSNRF S	825	SQSTL VPLT	945

	GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGSG TKLEVK							
VK- 541	DIVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SSGNTYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLRISRV AAEDLGV YFCSQSTL VPVTFGA GTELELK	586	RSSQSL VHSSGN TYLH	706	KVSNRF S	826	SQSTL VPVT	946
VK- 547	DVVMTQT PLSLPVSL GNQASISC RSSQRLV HSNGNTY LHWYLQK PGQSPKLL IYKVFNRF	587	RSSQRL VHSNG NTYLH	707	KVFNRF S	827	AQSTL VPPT	947

	SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGIY FCAQSTL VPPTFGG GTKLEIK							
VK- 549	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SSENTYLH WYLQKPG QSPKLLIY KVS NRFS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPVTFGA GTKLELK	588	RSSQSL VHSSEN TYLH	708	KVS NRFS S	828	SQSTL VPVT	948
VK- 550	DVVMTQT PLSLPVSL GNQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPRLLI YKVFNRFS	589	RSSQSL VHSNG NTYLH	709	KVFNRFS S	829	AQSTL VPPT	949

	SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCAQST LVPPTFGG GTKLEIK							
VK- 553	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SSENTYLH WYVQKPG QSPKLLIY KVS NRFS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPVTFGA GTKLELK	590	RSSQSL VHSSEN TYLH	710	KVS NRFS S	830	SQSTL VPVT	950
VK- 556	DVVMTQT PLSLPVSL GNQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPRLLI YKVFNRFS	591	RSSQSL VHSNG NTYLH	711	KVFNRFS P	831	AQSTL VPPT	951

	PGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCAQST LVPPTFGG GTKLEIK							
VK- 557	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SSGNTYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTH FTLKLSRV EAEDLGIY FCSQSTLI PLTFGAGT KLEL	592	RSSQSL VHSSGN TYLH	712	KVSNRF S	832	SQSTLI PLT	952
VK- 567	DIQMTQSP SSLSASLG EKVSLTC RASQEISG YLSWLQQ KPDGSIKR LIYAASTL DSGVPKR	593	RASQEI SGYLS	713	AASTLD S	833	LHYAN YPPT	953

	FSGSRSGS VYSLTISS LESEDFAD YYCLHYA NYPPTFG GGTKLEIR							
VK- 568	DVQMTQS PSSLSASL GDTITITC HASQNIY VWLNWF QQKPGNIP KLLISKAS DLHTGVP SRFSGSGS GTGFTLTI SSLQPEDI ATYYCQQ GLSYPLTF GGGTNLEI K	594	HASQNI YVWLN	714	KASDLH T	834	QQGLS YPLT	954
VK- 583	DVVMTQT PLSPPVSL GYQASISC RSSQSLVH SNGNTYL NWYLQKP GQSPKLLI YKVS NRL SGVPDRFS	595	RSSQSL VHSNG NTYLN	715	KVS NRL S	835	SQSTH VPYT	955

	GSGSGTD FTLKISRV ETEDLGV YFCSQSTH VPYTFGG GTKLEIK							
VK- 584	DVVMTQT PLSLPVSL GDRASISC RSGQSLV HSNGNTY LHWYLQR PGRSPNLL IYKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTH VPWTFGG GTKLEIK	596	RSGQSL VHSNG NTYLH	716	KVSNRF S	836	SQSTH VPWT	956
VK- 585	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RFSQSIVY SNGNTYL QWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS	597	RFSQSI VYSNG NTYLQ	717	KVSNRF S	837	FQGS VPPT	957

	GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YYCFQGS HVPPTFG GGTKLEIK							
VK- 586	DVVMTQT PLTLSVTI GQPTSISC KSSQSLLY SNGKTYL SWLLQRP GQSPKRLI YLVSKLD SGVPDRFT GSGSGTD FTLKINRV EAEDLGL YYCVQNT HLPYTFG GGTKLEIR	598	KSSQSL LYSNGK TYLS	718	LVSKLD S	838	VQNTH LPYT	958
VK- 588	DIQMTQS TSSLSASL GDRVTISC RASQDISN YLNWYQ QTPDGTV KLLIQIS RLHSGVPS RFSGSGSG	599	RASQDI SNYLN	719	QISRLH S	839	QQGNS LPPT	959

	TDYSLTIS NLEEEDIA NYFCQQG NSLPPTFG GGTKVEI K							
VK- 592	DIQMNQS PSSLSASL GDTITITC HASQNID VWLSWY QQKPGNIP KLLIYKAS NLHTGVP SRFSGRDS GTAFTLTI SSLQPEDI ATYYCQQ GHSYPLTF GSGTKLE LK	600	HASQNI DVWLS	720	KASNLH T	840	QQGHS YPLT	960

Таблица 3А. Аминокислотные последовательности варибельной области тяжелой цепи (VH) и HCDR по Kabat иллюстративных антител к C5aR1

Назва ние	Последова тельность VH	SEQ ID NO:	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
VH-11	QVQLQQS GPELVKP GASVKISC	961	SSWM N	1081	RISPGD GDTRYS GKFKG	1201	RFLITST RYVMD Y	1321

	KASGYSFS SSWMNW VKQRPGK GLEWIGRI SPGDGDT RYSGKFK GKATLTA DKSSSTA YMQVTSL TSEDSAIY FCVRRFLI TSTRYVM DYWGQG TTVTSS							
VH- 11v2	QVQLQQS GPELVKP GASVKISC KASGYSFS SSWMNW VKQRPGK GLEWIGRI SPGDGDT RYSGKFK GKATLTA DKSSSTA YMQVTSL TSEDSAIY FCVRFLIT STRYVMD	962	SSWM N	1082	RISPGD GDTRYS GKFKG	1202	FLITSTR YVMDY	1322

	YWGQGT VTVSS							
VH-66	QVQLQQS DAELVKP GASVKISC KASGYTFI DHAIHWV KQRPEQG LEWIGYIS PGNGEIKY NEKFKAK ATLTADK SSSAAYM QLNSLTSA DSAVYFC KRALFYY TGKYQPM DYWGQG TTVTDSS	963	DHAIH	1083	YISPGN GEIKYN EKFKA	1203	ALFYYT GKYQP MDY	1323
VH-79	QVQLKES GPGLVAP SQSLSITC TVSGFSLT SYAISWV RQPPGKG LEWLGVI WTGGGTK YNSALKS RLSISKDN SKSHVFL	964	SYAIS	1084	VIWTGG GTKYNS ALKS	1204	DGDYV YYAMA Y	1324

	KMNSLQS DDTARYY CARDGDY VYYAMA YWGQGTT VTVSS							
VH- 184	QVQLQQS GAELVKP GASVKISC KASGYAF SRYWMN WVKQRPG KGLEWIG QIYPGDG DTKYNGK FKGKATL TADKSSST AYMQLNS LTSEDSAV YFCTRSLG VWGTGTT VTVSS	965	RYWM N	1085	QIYPGD GDTKY NGKFK G	1205	SLGV	1325
VH- 216	QIQLVQSG PELKKPGE TVKISCKA SGYSFTTF GMSWVK QAPGKVL KWMGWI NTYSGVP	966	TFGMS	1086	WINTYS GVPTYA DDFKG	1206	GLGRLL AY	1326

	TYADDFK GRFAFSLE TSASTAYL QINNLKN EDTATYF CARGLGR LLAYWGQ GTLVTVS A							
VH-272	QVQLQQS GAELVKP GASVKISC KASGYAF SSYWMN WVKQRPG KGLEWIG HIYPGDG DTKYNGK FKGKATL TADKSSST AYMQVSS LTSEDSAV YFCTRSLG VWGTGTT VTVSS	967	SYWM N	1087	HIYPGD GDTKY NGKFK G	1207	SLGV	1327
VH-308	QVQLQQS GAELAKP GASVKMS CKASGYT FTSYWMH	968	SYWM H	1088	YINPSS GYTEY NQKFK D	1208	GMFAM DY	1328

	WVKQRPG QGLEWIG YINPSSGY TEYNQKF KDKATLT ADKSSST AYMQLSS LTSEDSAV YYCARGM FAMDYW GQGTTVT VSS							
VH-317	QVQLQQP GAELVMP GASVKLS CKASGYT FTSYWLH WVRQRPG QGLEWIG EIDPSDGY SNHNQKF KGKATLT VDKSSST AYMQLSS LTSEDSAV YYCATEG FWGQGTT VTVSS	969	SYWL H	1089	EIDPSD GYSNH NQKFK G	1209	EGF	1329

VH- 317v2	QVQLQQP GAELVMP GASVKLS CKASGYT FTSYWMH WVKQRP QGLEWIG EIDPSDSY TNYNQKF KGKATLT VDKSSST AYMQLSS LTSEDSAV YYCARVA YYSNFGG FAYWGQG TTVTVSS	970	SYWM H	1090	EIDPSDS YTNYN QKFKG	1210	VAYYS NFGGFA Y	1330
VH- 322	QVQLQQS DAALVKP GASVKISC KASGHTF TDHAIHW VKQRPEQ GLEWIGYI SPGNGDIK YNDKFKG KATLTAD KSSSTAY MQLNSLT PEDSAVY	971	DHAIH	1091	YISPGN GDIKYN DKFKG	1211	PLFVRG QYYITM DY	1331

	FCKGPLFV RGQYYIT MDYWGQ GTTVTVSS							
VH- 329	QVQLQQS GAELTKP GASVKLS CKASGYT FTNYWM HWVKQRP GQGLEWI GYLNPSS GYTKYNQ KFKDKAT LTADKSSS TAYMQLN SLTYEDSA VYYCTRS GGDNYGN PYYFDRW GQGTTVT VSS	972	NYWM H	1092	YLNPS GYTKY NQKFK D	1212	SGGDN YGNPY YFDR	1332
VH- 330	QVQLKQS GPGLVQP SQLSIAC TVSGFSLT SYGVHWV RQSPGKG LEWLGVI WRGGSTD	973	SYGVH	1093	VIWRG GSTDYN AAFKS	1213	NSQLGN AMDY	1333

	YNAAFKS RLSITKDN SKSQVFFT MNRLHAD DTAIYYC AKNSQLG NAMDYW GQGTTVT VSS							
VH-332	QVQLQQS DAELVKP GASVKISC KASGYTF TDHSIHW VKQRPEQ GLEWIGYI SPGNGDIK YDEKFKG KATLTAD TSSSTAY MQLNSLT SEDSAVY FCKGPLLL RWRYFYP VDYWGQ GTTVTVSS	974	DHSIH	1094	YISPGN GDIKYD EKFKG	1214	PLLLRW RYFYPV DY	1334
VH-335	QVQLQQS DAALVKP GASVKISC KASGYTF	975	DHAIH	1095	YISPGN GDIKYN EKFKG	1215	PLLVR WRYYIT MDY	1335

	TDHAIHW VKQRPEQ GLEWIGYI SPGNEDIK YNEKFKG KATLTAD KSSSTAY MQLNSLT SEDSAVY FCKGPLL VRWRYYI TMDYWG QGTTVTV SS							
VH- 336v1	EVKLEES GGGLVQP GGSMKLS CAASGFTF SDAWMD WVRQSPE KGLEWVA EIRNKAN NHATYYA ESVKGRF TISRDDSK SSVYLQM NSLRAED TGIYYCTR GGYYVFA	976	DAWM D	1096	EIRNKA NNHAT YYAESV KG	1216	GGYYV FAY	1336

	YWGQGT VTVSS							
VH- 336v2	QVQLKQS GPGLVQS SQLSITC TVSGFSLI SYGVHWV RQSPGKG LEWLGVI WSGGSTD YNAAFKS RLSITKDN SKSQVFFK MNSLQAD DTAIYYC AKNSQLG NAMDYW GQGTTVT VSS	977	SYGVH	1097	VIWSGG STDYNA AFKS	1217	NSQLGN AMDY	1337
VH- 336v3	QVQLQQP GAELVKP GASVKLS CKASGYT FTSYWMH WVKQRPG QGLEWIG MIHPNSNS TNYNEKF KSKATLT VDKSSST	978	SYWM H	1098	MIHPNS NSTNYN EKFKS	1218	SLTGTK TY	1338

	AYMQLSS LTSEDSAV YYCARSL TGTKTYW GQGTTVT VSS							
VH- 338	EVQLQQS GPELVKP GASVKMS CKASGYT FTDYNMH WVKQSHG KSLEWIG YINPNN GTSYNQK FKGKATL TVNKSSST AYMELRS LTSEDSAV YYCAHGE GDYAYW GQGTTVT VSS	979	DYNM H	1099	YINPNN GGTSYN QKFKG	1219	GEGDY AY	1339
VH- 341v1	EFQLQQS GPELVKP GASVKMS CKASGYT FTKYVIH WVKQKPG QGLEWIG	980	KYVIH	1100	YINPYN DGTKY NEKFKG	1220	ARATSY	1340

	YINPYND GTKYNEK FKGKARL TSDKSSNT VYMDLSS LTSEDSAV YYCATAR ATSYWGQ GTTVTVSS							
VH- 341v2	QVQLQQP GAEFVKP GASVKMS CKASGYS FTSYWIT WLKQRPG QGLEWIG DIYPGRGT TDYNEKL KSRATLT VDTSSTTA YMQLSSL TSEDSAV YYCARW GTTGRSY WGQGTTV TVSS	981	SYWIT	1101	DIYPGR GTTDY NEKLKS	1221	WGTTG RSY	1341
VH- 343	QVQLQQS GAELVKP GASVKLS CKASGYT	982	EYTIH	1102	WFYPGS GSIKYN EKFKD	1222	HGNYY DGSWF AY	1342

	FTEYTIHW VNQRSGQ GLEWIGW FYPGSGSI KYNEKFK DKATLTA DKSSHTV YMELSRL TSEDSAV YFCARHG NYYDGSW FAYWGQG TLVTVSA							
VH- 399	EVQLVES GGDLVKP GGSLKLS CAASGFTF SNYGMSW VRQTPDK RLEWVAT ITSGGTHT YYPDSVK GRFTISRD NAKNTLY LQMSSLK SEDTAMY YCTRHGA YYSNPWF AYWGQG TLVTVS	983	NYGM S	1103	TITSGG THTYYP DSVKG	1223	HGAYY SNPWFA Y	1343

VH- 402	QIQLVQSG PELKKPGE TVKISCKA SGYTFTTF GMSWVK QAPGKGL KWMGWI NTNSGMP TYTDDFR GRFAFSLE TSASTAYL QISSLKNE DTATYFC ARKSLFY WGQGTTL TVSS	984	TFGMS	1104	WINTNS GMPTY TDDFRG	1224	KSLFY	1344
VH- 416	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS CKASGYT FISYWMH WVKQRPG QGLEWIG YINPRSDY AKYNQKF KDKATLT TNKSSSTA YMQLSSL TYEDYAV YYCARVT	985	SYWM H	1105	YINPRS DYAKY NQKFK D	1225	VTGTEG PYYFDY	1345

	GTEGPYY FDYWGQG TTLTVSS							
VH-429	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS CKASGYT FSSYWIH WVKQRPG QGLEWIG YINPRGD YTKYNQK FKDKATL TADKSSST AFMQLSS LTYEDSA VYYCVRV TGSEGPY YFDYWGQ GTTLTVSS	986	SYWIH	1106	YINPRG DYTKY NQKFK D	1226	VTGSEG PYYFDY	1346
VH-430	QVQLQQS GADLAKP GASVKLS CKASGYT FTSYWIH WVKQRPG QGLEWIG YINPRGD YTKYNQK FKDKATL	987	SYWIH	1107	YINPRG DYTKY NQKFK D	1227	VTGTEG PYYFDY	1347

	TADRSSST AYMQLSS LTYEDYA VYYCARV TGTEGPY YFDYWGQ GTTTLTVSS							
VH-440	QIQLVQSG PELKKPGE TVKISCKA SGYTFTA YGMSWV KQTPGKG LKWMGWI NTYSGVP ANADDFK GRFAFSLE TSASTAYL QINNLKN EDTATYF CARSRYD GYFDYWG QGTTLTV SS	988	AYGM S	1108	WINTYS GVPAN ADDFK G	1228	SRYDG YFDY	1348
VH-453	QVQLKQS GPGQVAP SQLSITC TVSGFSLI NSAVHWV RQSPGKG	989	NSAVH	1109	VIWSDG STDYNT AFIS	1229	NGRLG NAMDY	1349

	LEWLGVI WSDGSTD YNTAFISR LSISRDNS KSQVFFK MRSLQVD DTAVYYC ARNGRLG NAMDYW GQGTSVT VSS							
VH-454	QVQLKQS GPGLVAP SQLSITC TVSGFSLT SYGVDWI RQSPGKG LEWLGVI WGVGSTN YNSALKS RLSISKDN SRSQVFLK LNSLQTD DTAMYYC ASPYYSH YVPFAYW GQGTLLVT VSA	990	SYGVD	1110	VIWGV GSTNYN SALKS	1230	PYYSHY VPFAY	1350

VH- 465	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS CKASGYIF TSYWMN WVKQRPG QGLEWIG YINPSTTS TKYNQKF KDKATLT ADKSSTT AYMQLTS LTYEDSA VYYCARP DNSGYVG FAYWGQG TLVTVSA	991	SYWM N	1111	YINPST TSTKYN QKFKD	1231	PDNSGY VGFAY	1351
VH- 475	QVQLKQS GPGLVAP SQLSITC TVSGFSLT SYGVDWI RQSPGKG LEWLGVI WGVGGT NYNSALK SRLSISKD NSRSQVFL KLNSLQT DDTAMYY	992	SYGVD	1112	VIWGV GGTNY NSALKS	1232	PYYSHY VPFAY	1352

	CASPYYS HYVPFAY WGQGLV TVSA							
VH- 481	QVQLQQS GAELAKP GASVQVS CKASGYS FTRYWMH WIKQRP QGLEWIG YINPSTDY SAYNQKF KDKATLT ADKSSST AYLQLTS LTSEDSAV YYCAGGL PHFDYWG QGTTLTV SS	993	RYWM H	1113	YINPST DYSAY NQKFK D	1233	GLPHFD Y	1353
VH- 497	QVQLKQS GPGLVAP SQLSITC TVSGFSLT TYGVHW VRQPPGK GLEWLVV IWSDGSTT YNSALKS	994	TYGVH	1114	VIWSDG STTYNS ALKS	1234	NSRYG NSFAY	1354

	RLSISKDN SKSQVFL KMNSLQP DDTAMYY CARNSRY GNSFAYW GQGTLVT VSA							
VH-502	DVQLQES GPDLVKP SQSLSLTC TVTGYSIT SGYSWH WIRQFPG NKLEWM GYIHYSGS TNYNPSL KSRISITR DTSKNQF FLQLKSVT TEDTATY YCVFWLP FDYWGQG TTLTVSS	995	SGYSW H	1115	YIHYSG STNYNP SLKS	1235	WLPFD Y	1355
VH-503	DVQLQES GPGLVKP FQSLSLTC TVTGYSIT SDYAWN WIRQFPG	996	SDYA WN	1116	YINYSG STSYNP SLRS	1236	MGYRY PWFAY	1356

	NKLEWM GYINYSGS TSYNPSLR SRISITRDT SKNQFFL HLNSVTT EDTATYY CARMGYR YPWFAY WGQGTLV TVSA							
VH- 504	EVQLKQS GGGLVKP GGSLKLS CAASGFTF SSYTMSW VRQTPEK RLEWVAT ISSGGSYT YYPDSVK GRFTISRD NAKNTLY LQMSSLK SEDTAMY YCTRGGG NYDAMD YWGQGTS VTVSS	997	SYTMS	1117	TISSGGS YTYYPD SVKG	1237	GGGNY DAMDY	1357

VH- 507	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS CKASGYT FTNYWM HWVKQRP GQGLEWI GYINPSSA SSKYNQK FKDRATL TTDKSSST AFMHLSS LTYEDSA VYYCARV PLPYGSSY GPYFFDF WGQGTTL TVSS	998	NYWM H	1118	YINPSS ASSKYN QKFKD	1238	VPLPYG SSYGPY FFDF	1358
VH- 508	QVQLQQS GAELARP GASVKMS CKASGYT FTSYTMH WVKQRPG QGLEWIG YINPSSGY TKYNQKF KDKATLT ADKSSST AYMQLSS	999	SYTMH	1119	YINPSS GYTKY NQKFK D	1239	SGDYD GFAY	1359

	LTSEDSAV YYCARSG DYDGFAY WGQGLV TVSA							
VH- 510	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS CKASGYT FTSYWMH WVKQRPG QGLEWIG YINPSSGY TKYNQKF KDRATLT ADKSSST AYMQLSS LTYEDSA VYYCARV PLSYGSSY GPYFFDY WGQGTTL TVSS	1000	SYWM H	1120	YINPSS GYTKY NQKFK D	1240	VPLSYG SSYGPY FFDY	1360
VH- 511	QVQLQQS GAELAKP GASVKLS CKTSGYT FTNYWM HWIKQRP GLGLEWI	1001	NYWM H	1121	YINPSG DYTKH NQKFK D	1241	VPLSYG SGNGPY YFDY	1361

	GYINPSGD YTKHNQK FKDKATL TADRSSST AYMQLSS LTYEDSA VYYCARV PLSYGSG NGPYYFD YWGQTT LTVSS							
VH-521	QVQLQQS RAALAKP GASVKLS CKASGYT FTNHWM HWVKQRP GQGLEWI GYINPING FNRYNQN FKDRATL TTDKASST AFIHLNGL TYEDFAV YYCARVP LSYGGSY GPYFFDF WGQGTIL TVSS	1002	NHWM H	1122	YINPIN GFNRY NQNFK D	1242	VPLSYG GSYGPY FFDF	1362

VH- 530	QVQLQQS RAALAKP GASVKLS CKASGYT FTNHWLH WVKQRPG QGLEWIG YINPINGF SKYNQNF KNRATLT TDSSSTA FIHLSGLT YEDFAVY YCARVPL SYGGSYG PYFFDFW GQGTILTV SS	1003	NHWL H	1123	YINPIN GFSKYN QNFKN	1243	VPLSYG GSYGPY FFDF	1363
VH- 536	QVQLQQS GAALAKP GASVKLS CKASGYS FTNYWM HWVKQRP GQGLEWI GYINPING YGKYNQN FKDRATL TTDKSSST AFIHLSGL	1004	NYWM H	1124	YINPIN GYGKY NQNFK D	1244	VPLSYG GSYGPY FFDF	1364

	TYEDSAV YYCARVP LSYGGSY GPYFFDF WGQGTIL TVSS							
VH- 541	QVQLQQS GPELVKP GESVKMS CKASGYT FTDYMD WVKQSHG KSLEWIG YFYNNNG GVKYSQK FKDKAAL TVDKSST AYMELHS LTFEDSAV YYCTRGS GPFAYWG QGTLVTV SA	1005	DYYM D	1125	YFYNNN GGVKY SQKFKD	1245	GSGPFA Y	1365
VH- 547	QVQLKQS GPGLVAP SQLSITC TVSGFSLT NYGVDW VRQSPGK GLEWLGV	1006	NYGV D	1126	VIWGD GITKYN SALKS	1246	ALDYSN YGFAY	1366

	IWGDGITK YNSALKS RLSISKDN SKSQVFL KMNSLQT DDTAMYY CASALDY SNYGFAY WGQGLV TVSA							
VH-549	QVQLQQS GPELVKP GDSVKMS CKVSGYT FTDYYID WVKQSHG KSLEWIG YFYNNNG GAKYNQK FKSKAAL TVDKSST AYMELHS LTFEDSAV YYCTRGS GPFAYWG QGTLVTV SA	1007	DYYID	1127	YFYNN GGAKY NQKFKS	1247	GSGPFA Y	1367
VH-550	QVQLKQS GPGLVAP SQSLITC	1008	NCGV D	1128	VIWGD GLTKY NSALKS	1248	ALDYSN YGFAY	1368

	TVSGFSLT NCGVDW VRQSPGK SLEWLGVI WGDGLTK YNSALKS RLSISKDN SKSQVFL KVNSLQT DDTAVYY CASALDY SNYGFAY WGQGTLV TVSA							
VH- 553	QVQLQQS GPELVKP GDSVKMS CKASGYT FTDYMD WVKQSHG KSLEWIG YFYPNNG GAKYNQK FKGKAAL TVDKSSTT AYMELHS LTFEDSAV YYCTRGS GPFAYWG	1009	DYYM D	1129	YFYPNN GGAKY NQKFK G	1249	GSGPFA Y	1369

	QGTLVTV SA							
VH- 556	QVQLKQS GPGLVAP SQLSITC TVSGFSLT NCGVDW VRQSPGK SLEWLGVI WGDGLTK YNSALKS RLSISKDN SKSQVFL KVNRLQT DDTAMYY CASALDY SNFGFAY WGQGTLV TVSA	1010	NCGV D	1130	VIWGD GLTKY NSALKS	1250	ALDYSN FGFAY	1370
VH- 557	QVQLQQS GPELVKP GDSVKMS CKASGYT FSDYYMD WVKQSHG KSLEWIG YFYNNND GIRYNQRF KGRASLT VDKSSNT	1011	DYYM D	1131	YFYNN DGIRYN QRFKG	1251	GSGPFV Y	1371

	AYMELHS LTSEDSAV YYCARGS GPFVYWG QGTLVTV SA							
VH- 567	DVQLQES GPGLVKP SQSLSLTC TVTGYST SDSAWN WIRQFPG NKLEWM GYISYSGR ISYNPSLK SRISITRDT SKNQFFL QFNSVTTE DTAKYYC ARASIGFD YWGQGTT LTVSS	1012	SDSAW N	1132	YISYSG RISYNP SLKS	1252	ASIGFD Y	1372
VH- 568	EVQLQQS GADLVKP GASVKLS CTVSGFNI KDSYIHW LKQRPGQ GLEWIGRI DPTNVNT	1013	DSYIH	1133	RIDPTN VNTKY DPKFQG	1253	RLRQTY AMDY	1373

	KYDPKFQ GKASITTD TSSNTAYL QLSSLTSE NTAVYYC ARRLRQT YAMDYW GQGTSVT VSS							
VH-570	DVQLQES GPGLVKP SQLSLTC TVTGYISIT SDSAWN WIRQFPG NKLEWM GYISYSGR ISYNPSLK SRISITRDT SKNQIFLQ FNSVTTED TAKYYCA RASIGFDY WGQGTTL TVSS	1014	SDSAW N	1134	YISYSG RISYNP SLKS	1254	ASIGFD Y	1374
VH-573	DVQLQES GPGLVKP SQLSLTC TVTGYISIT SDSAWN	1015	SDSAW N	1135	YISYSG RISYNP SLKS	1255	ASIGFD Y	1375

	WIRQFPG NKLEWM GYISYSGR ISYNPSLK SRISITRDT SKNQFFL QFYSVTTE DTARYYC ARASIGFD YWGQGT LTVSS							
VH-583	EVQLVES GGGLVKP GGSLKLS CAASGFTF NAYAMS WVRQTPE KRLEWVA SISTGGNT YCPDSVK DRFTVSR DNVRNIL YLQMSSL RSEDAM YYCTRGY QRFSGFA YWGQGT VTVS	1016	AYAM S	1136	SISTGG NTYCPD SVKD	1256	GYQRFS GFAY	1376

VH- 584	DVQLQES GPDLVKP SQSLSLTC TVTGYISIT SGYSWH WIRQSPG NKLEWLA YIHNSGST NYNPSLK SRISITRDT SKNQFFL KLNSVTT EDTATYY CARSIGDY WGQGTTL AVSS	1017	SGYSW H	1137	YIHNSG STNYNP SLKS	1257	SIGDY	1377
VH- 585	DVQLQES GPGLVKP SQSLSLTC TVTGYISIT SDYAWN WIRQFPG NKLEWM GYISYSGS TSYNPSLK SRISITRDT SKNQFFL QLSSVTTE DTATYYC ARYGGNY	1018	SDYA WN	1138	YISYSG STSYNP SLKS	1258	YGGNY PTYAM DY	1378

	PTYAMDY WGQGTSV TVSS							
VH- 586	DVQLQES GPDLVKP SQSLSLTC IVAGFSLT DSYSWH WIRQFPG NKLEWM GYIHYSG RTNYNPS LKTQFSIT RNTSKNQ FFLQLISV PTEDTAT YYCARYD FAYWGRG TSVTVSS	1019	DSYSW H	1139	YIHYSG RTNYNP SLKT	1259	YDFAY	1379
VH- 588	DVQLQES GPGLVKP SQSLSLTC TVTGYISIT SDYAWN WIRQFPG NKLEWM GYISYSGS IRYNPSLK SRISITRDT SKNQFFL	1020	SDYA WN	1140	YISYSG SIRYNP SLKS	1260	TTGGYF DY	1380

	QLNSVTT EDTATYY CAITGGY FDYWGQG TTLTVSS							
VH- 592	QVQLKQS GAELVRP GSSVGISC KASGYAF TNFWMN WVRQRP QGLEWIG QLYPGDD DTHYNGK FKGKVT L TADRSSG TAYMQLS RLTSEDSA VYFCAVT EVKRRRS FAYWGQG TLVTVSA	1021	NFWM N	1141	QLYPGD DDTHY NGKFK G	1261	TEVKRR RSFAY	1381

Таблица 3В. Аминокислотные последовательности переменной области легкой цепи (VL) и LCDR по Kabat иллюстративных антител к C5aR1 представлены следующим образом.

Название	Последовательность VL	SEQ ID NO:	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
----------	--------------------------	------------------	-------	------------------	-------	------------------	-------	------------------

VK-11	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVS NRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISR V EAEDLGV YFCSQSTL VPPTFGG GTKLEIK	1022	RSSQS LVHSN GNTYL H	1142	KVSNR FS	1262	SQSTL VPPT	1382
VK-66	DIVMTQS QKFMSTT AGDRVSIT CKASQNV GSAVVWY QQKPGRS PKLLIYSS SIRYTGVP DRFTGSGS GTDFTLTI NSVQSED LADYFCQ QYNSFPLT FGAGTKL EIK	1023	KASQN VGSAV V	1143	SSSIRY T	1263	QQYNS FPLT	1383

VK-79	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVS NRF SGVPDRFS GSGSGTD FKLKISRV EAEDLGV YFCSQSTH VPPTFGG GTKLEIK	1024	RSSQS LVHSN GNTYL H	1144	KVSNR FS	1264	SQSTH VPPT	1384
VK-184	DVVMTQT PLTLSVTI GQPASISC KSSQSLLH SNGKTYL NWLLQRP GQSPKRLI YLVSKLD SGVPDRFT GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YCCVQGT HVPYTFG GGTKLEIK	1025	KSSQS LLHSN GKTYL N	1145	LVSKL DS	1265	VQGTH VPYT	1385

VK- 184_C_Y	DVVMTQT PLTLSVTI GQPASISC KSSQSLLH SNGKTYL NWLLQRP GQSPKRLI YLVSKLD SGVPDRFT GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YYCVQGT HVPYTFG GGTKLEIK	1026	KSSQS LLHSN GKTYL N	1146	LVSKL DS	1266	VQGTH VPYT	1386
VK- 216_272	DVVMTQT PLTLSVTI GQPASISC KSSQSLLD SDGKTYL NWLLQRP GQSPKRLI YLVSKLD SGVPDRFT GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YYCLQAT HFPWTFG GGTKLEIK	1027	KSSQS LLDSD GKTYL N	1147	LVSKL DS	1267	LQATH FPWT	1387

VK-308	DIVMTQS QNFMSTS VGDRVSV TCKASQY VGTYVA WYQQKPG QSPKALIY SASYRHT GVPDRFT GSGSGTD FTLTISNV QSEDLAD YFCQQYS SSPYTFGG GTKLEIK	1028	KASQY VGTYV A	1148	SASYR HT	1268	QQYSS SPYT	1388
VK-317	DIVMTQSP SSLSVSAG EKVTMSC KSSQSLLK SGNQKNY LAWHQQ KPGQPPK LLIYGAST RESGVPD RFTGSGSG TDFTLTIS SVQAEDL AVYYCQN DHSHPYT	1029	KSSQS LLKSG NQKN YLA	1149	GASTR ES	1269	QNDHS HPYT	1389

	FGGGTKL EIK							
VK-317v2	DIVMSQSP SSLAVSA GEKVTMS CKSSQSL NSRTRKN YLAWYQ QKPGQSP KLLIYWA STRESGVP DRFTGSGS GTDFTLTI SSVQAED LAVYYCK QSYNLYT FGGGTKL EIK	1030	KSSQS LLNSR TRKNY LA	1150	WASTR ES	1270	KQSYN LYT	1390
VK-322	DIVMTQS QKFMSTT VGDRVSIT CKASQNV GAAVW YQQKPGQ SPKLLIYS ASYRYSG VPDRFTGS GSGTDFTL TISNMQSE DLADYFC	1031	KASQN VGAA VV	1151	SASYR YS	1271	QQYNS FPLT	1391

	QQYNSFP LTFGGGT KLEIK							
VK-329	DVVMTQT PLSLTVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPKFLI YKVS NRF SGVPDRFS GSGSGTD FRLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGA GTKLEIK	1032	RSSQS LVHSN GNTYL H	1152	KVSNR FS	1272	SQSTL VPLT	1392
VK-330	DIVMSQSP SSLAVSV GEKVTMS CKSSQSLF NSRTRKN YLAWYQ QKPGQSP KLLIYWA STRESGVP DRFTGSGS GTDFTLTI NSVQAED	1033	KSSQS LFNSR TRKNY LA	1153	WASTR ES	1273	NQSYD LLT	1393

	LALYYCN QSYDLLTF GAGTKLEI K							
VK-332	DIVMTQS QKFMSSA VGDRVITIT CKASQNV GAAVAW YQQKPGQ SPKLLLYS ASIRYTG PDRFTGSG SGTDFTLT ISNIQSED LAHFFCQ QYNSFPLT FGGGTKL EIK	1034	KASQN VGAA VA	1154	SASIR YT	1274	QQYNS FPLT	1394
VK-335	DIVMTQS QKFMSTT VGDRVSIT CKASQNV GAAVWV YQQKPGQ SPKLLIYS ASYRYTG VPDRFTGS GSGTDFTL TISNMQSE	1035	KASQN VGAA VV	1155	SASYR YT	1275	QQYNS FPLT	1395

	DVADYFC QQYNSFP LTFGGGT KLEIK							
VK-336v1	DIVMSQSP SSLAVSA GEKVTMS CKSSQSL SSRTRKN YLAWYQ QKPGQSP KLLIYWA STRESGVP DRFTGSGS GTDFTLTI SSVQAED LALYFCN QSYDLLTF GAGTKLEI K	1036	KSSQS LLSSR TRKNY LA	1156	WASTR ES	1276	NQSYD LLT	1396
VK-336v2	DIVMTQSP ATLSVTPG DRVSLSC RASQSISD YLHWYQ QKSHESPR LLIKYASQ SISGIPSRF SGSGSGSD FTLSINSV	1037	RASQS ISDYL H	1157	YASQS IS	1277	QNGHS FPPT	1397

	EPEDVGV YYCQNGH SFPPTFGA GTKLEIK							
VK-338v1	DIVMTQS QKFMSTT LGDRVSIP CKASQSV GAAVAW YQQKPGQ SPKLLIYS ASIRYAG VPDRFTGS GSGTDFTL TVSNMRS EDLADYF CQQYNSF PLTFGGGT KLEIK	1038	KASQS VGAA VA	1158	SASIR YA	1278	QQYNS FPLT	1398
VK-338v2	DIQMTQSS SYLSVSLG GRVTITCK ASDHINN WLAWYQ QKPGNAP RLLISGAT SLETGVPS RFSGSGSG KDYTLSIT SLQTEDV	1039	KASDH INNWL A	1159	GATSL ET	1279	QQYW STPYT	1399

	ATYYCQQ YWSTRPYT FGGGTKL EIK							
VK-341v1	DVVMTQT PLTSLVTI GQPVSISC KSSQSLLE SDGKTYL NWLLQRP GESPKLLI YLVSKLD SGVPDRFT GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV FYCLQAT HFPHTFG GGTKLEIK	1040	KSSQS LLESD GKTYL N	1160	LVSKL DS	1280	LQATH FPHT	1400
VK-341v2	DIQMTQSP SSLSASLG ERVSLTCR ASQEIKTY LSWLQKQ PDGTIKRL IYAATTLE SVVPKRFS GSWSGSE YSLTISSL ESEDFAD	1041	RASQE IKTYL S	1161	AATTL ES	1281	LQYAS YPWT	1401

	YYCLQYA SYPWTFG GGTKLEIK							
VK-343	DVQITQSP SYLAASP GETITINC RASKSISK YLAWYQE KPGKTNK LLIYSGST LQSGIPSR FSGSGSGT DFTLTISS LEPEDFA MYYCQQ HDEYPWT FGGGTKL EIK	1042	RASKS ISKYL A	1162	SGSTL QS	1282	QQHDE YPWT	1402
VK-399	DIVMTQS QKFMSTS VGDRVSV TCKASQN VGENVSW YQQKPGQ FPKALIYS ASYRYSG VPDRFTGS GSGTDFSL TISNVQSE DLAEYFC	1043	KASQN VGENV S	1163	SASYR YS	1283	QQYNS SPWT	1403

	QQYNSSP WTFGGGT KLEIK							
VK-402	DVVMTQS PLTLSVTI GQPASISC RSSRSLLD SDGKTKL HWLLQRP GQSPKSLI YLVSKLD SGVPNRFT GGSGTD FTLKINRV EAEDLGV YYCWQGT HFPWTFG VGTKLEIK	1044	RSSRS LLDSD GKTKL H	1164	LVSKL DS	1284	WQGT HFPWT	1404
VK-416	DVVMTQT PLSLPVSL GGQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPKFLI YKVSNRIS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV	1045	RSSQS LVHSN GNTYL H	1165	KVSNR IS	1285	SQSTL VPLT	1405

	YFCSQSTL VPLTFGA GTKLELR							
VK-429	DVVMQTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL QWYLQKP GQSPKLLI YKVSNR SGVPDRFS GSGSGTEF TLKIRRVE AEDLGVF LCSQSTLV PLTFGAGT KLELK	1046	RSSQS LVHSN GNTYL Q	1166	KVSNR FS	1286	SQSTL VPLT	1406
VK-430	DVVMQTQT PLSLPVSL GDQVSISC RSSQSLVH SNGNTYL QWYLQKP GQSPKLLI YKVSNR SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV	1047	RSSQS LVHSN GNTYL Q	1167	KVSNR FS	1287	SQSTL VPLT	1407

	YFCSQSTL VPLTFGA GTKLELR							
VK-440	ENVLTQSP AIMSASPG EKVTITCS ASSSVSY MHWFQQ KPGTSPKL WIYSTSNL ASGVPTRF SGSGSGTS YSLTISRM EAEDAAT YYCQQRS SYPPTFGG GAKLEIK	1048	SASSS VSYM H	1168	STSNL AS	1288	QQRSS YPPT	1408
VK-453	DIVMTQSP SSLAVSV GEKVTMS CKSSQSLF SSRTRKN YLAWYQ QKPGQSP KLLIYWA STRESGVP YRFTGSGS GTDFTLTI SSVQTEDL AVYYCKQ	1049	KSSQS LFSSR TRKNY LA	1169	WASTR ES	1289	KQSYN LLT	1409

	SYNLLTFG AGTKLEL							
VK-454	DVVMQTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPKLLI YRVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTH VPPTFGG GTKLEIK	1050	RSSQS LVHSN GNTYL H	1170	RVSNR FS	1290	SQSTH VPPT	1410
VK-465	DVVMQTQT PLSLPVSL GDQASVS CRSSQSLV HSTGNTFL HWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL	1051	RSSQS LVHST GNTFL H	1171	KVSNR FS	1291	SQSTL VPLT	1411

	VPLTFGA GTKLELK							
VK-475	DVVMQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVS NRF SGLPDRFS GSGSGTD FTLKISR EAEDLGV YFCSQSTL VPPTFGG GTKLEIK	1052	RSSQS LVHSN GNTYL H	1172	KVSNR FS	1292	SQSTL VPPT	1412
VK-481	DVVMQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH NNGVTYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVS NRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISR EAEDLGV YFCSQSTH	1053	RSSQS LVHNN GVTYL H	1173	KVSNR FS	1293	SQSTH VPIT	1413

	VPITFGAG TKLELK							
VK-497	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVS NRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTH VPFTFGSG TKLEIK	1054	RSSQS LVHSN GNTYL H	1174	KVSNR FS	1294	SQSTH VPFT	1414
VK-502	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKS GQSPKLLI YKVS NRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTH	1055	RSSQS LVHSN GNTYL H	1175	KVSNR FS	1295	SQSTH VPYT	1415

	VPYTFGG GTKLEIK							
VK-503	DIVLTQSP ASLAVSL GQRATISC RASKSVST SGYSYLH WYQQKPG QPPKLLIY LASNLESG VPARFSGS GSGTDFTL NIHPVEEE DAATYYC QHNRELP PTFGGGT KLEIK	1056	RASKS VSTSG YSYLH	1176	LASNL ES	1296	QHNRE LPPT	1416
VK-504	DVVMTQS PLTLSVTI GQPASISC KSSQSLLY SNGKTYL NWLLQRP GQSPKRLI YLVSKLD SGVPDRFT GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YYCVQGT	1057	KSSQS LLYSN GKTYL N	1177	LVSKL DS	1297	VQGTH FPHT	1417

	HFPHTFG GGTKLEIK							
VK-507	DVVMTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLIH SNGNNYL HWYLQKP GQSPKLLI YTVSNRFS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGSG TKLEIK	1058	RSSQS LIHSN GNNYL H	1178	TVSNR FS	1298	SQSTL VPLT	1418
VK-508	DIVMTQSP SSLAMSV GQKVTMS CKSSQSL NSSSQKN YLAWYQ QKPGQSP KLLIYFAS TRESGVP DRFIGSGS GTDFTLTI SNVQAED LADYFCQ	1059	KSSQS LLNSS SQKNY LA	1179	FASTR ES	1299	QQHYS TPPT	1419

	QHYSTPPT FGGGTKL EIK							
VK-510	DVVMTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLIH SNGNNYL HWYLQKP GQSPQLLI YKVS NRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGSG TKLELR	1060	RSSQS LIHSN GNNYL H	1180	KVSNR FS	1300	SQSTL VPLT	1420
VK-511	DVVMTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLVH SNGNIYLH WYLQRPG QSPKLLIH KVS NRFS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDVGI	1061	RSSQS LVHSN GNIYL H	1181	KVSNR FS	1301	SQSTL VPLT	1421

	YFCSQSTL VPLTFGSG TKLELK							
VK-518	DVVMQTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQRP GQSPKLLI HKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDVGI YFCSQSTL VPLTFGSG TKLELK	1062	RSSQS LVHSN GNTYL H	1182	KVSNR FS	1302	SQSTL VPLT	1422
VK-528	DVVMQTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLIH SNGNNYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVSNRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV	1063	RSSQS LIHSN GNNYL H	1183	KVSNR FS	1303	SQSTL VPLT	1423

	YFCSQSTL VPLTFGSG TKLELK							
VK-521	DVVMTQS PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLIH SNGNNYL HWYLQKP GQSPKLLI YTVSNRFS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPLTFGSG TKLEVK	1064	RSSQS LIHSN GNNYL H	1184	TVSNR FS	1304	SQSTL VPLT	1424
VK-530	DVVMTQT PLSLPVSL GDHASISC RSSQSLIH SNGNNYL HWYLQKP GQSPKLLI YTVSNRFS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV	1065	RSSQS LIHSN GNNYL H	1185	TVSNR FS	1305	SQSTL VPLT	1425

	YFCSQSTL VPLTFGSG TKLEVK							
VK-541	DIVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SSGNTYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVS NRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLRISRV AAEDLGV YFCSQSTL VPVTFGA GTELELK	1066	RSSQS LVHSS GNTYL H	1186	KVSNR FS	1306	SQSTL VPVT	1426
VK-547	DVVMTQT PLSLPVSL GNQASISC RSSQRLV HSNGNTY LHWYLQK PGQSPKLL IYKVF NRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGIY	1067	RSSQR LVHSN GNTYL H	1187	KVFNR FS	1307	AQSTL VPPT	1427

	FCAQSTL VPPTFGG GTKLEIK							
VK-549	DVVMQTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SSENTYLH WYLQKPG QSPKLLIY KVSNRFS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPVTFGA GTKLELK	1068	RSSQS LVHSS ENTYL H	1188	KVSNR FS	1308	SQSTL VPVT	1428
VK-550	DVVMQTQT PLSLPVSL GNQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPRLI YKVFNR SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV	1069	RSSQS LVHSN GNTYL H	1189	KVFNR FS	1309	AQSTL VPPT	1429

	YFCAQST LVPPTFGG GTKLEIK							
VK-553	DVVMQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SSENTYLH WYVQKPG QSPKLLIY KVSNRFS GVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV YFCSQSTL VPVTFGA GTKLELK	1070	RSSQS LVHSS ENTYL H	1190	KVSNR FS	1310	SQSTL VPVT	1430
VK-556	DVVMQT PLSLPVSL GNQASISC RSSQSLVH SNGNTYL HWYLQKP GQSPRLI YKVFNRF PGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV EAEDLGV	1071	RSSQS LVHSN GNTYL H	1191	KVFNR FP	1311	AQSTL VPPT	1431

	YFCAQST LVPPTFGG GTKLEIK							
VK-557	DVVMTQT PLSLPVSL GDQASISC RSSQSLVH SSGNTYL HWYLQKP GQSPKLLI YKVS NRF SGVPDRFS GSGSGTH FTLKLSRV EAEDLGIY FCSQSTLI PLTFGAGT KLEL	1072	RSSQS LVHSS GNTYL H	1192	KVSNR FS	1312	SQSTLI PLT	1432
VK-567	DIQMTQSP SSLSASLG EKVSLTC RASQEISG YLSWLQQ KPDGSIKR LIYAASTL DSGVPKR FSGSRSGS VYSLTISS LESEDFAD YYCLHYA	1073	RASQE ISGYLS	1193	AASTL DS	1313	LHYAN YPPT	1433

	NYPPTFG GGTKLEIR							
VK-568	DVQMTQS PSSLSASL GDTITITC HASQNIY VWLNWF QQKPGNIP KLLISKAS DLHTGVP SRFSGSGS GTGFTLTI SSLQPEDI ATYYCQQ GLSYPLTF GGGTNLEI K	1074	HASQN IYVWL N	1194	KASDL HT	1314	QQGLS YPLT	1434
VK-583	DVVMTQT PLSPPVSL GYQASISC RSSQSLVH SNGNTYL NWYLQKP GQSPKLLI YKVS NRL SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISRV ETEDLGV YFCSQSTH	1075	RSSQS LVHSN GNTYL N	1195	KVSNR LS	1315	SQSTH VPYT	1435

	VPYTFGG GTKLEIK							
VK-584	DVVMQT PLSLPVSL GDRASISC RSGQSLV HSNGNTY LHWYLQR PGRSPNLL IYKVS NRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISR EAEDLGV YFCSQSTH VPWTFGG GTKLEIK	1076	RSGQS LVHSN GNTYL H	1196	KVSNR FS	1316	SQSTH VPWT	1436
VK-585	DVVMQT PLSLPVSL GDQASISC RFSQSIVY SNGNTYL QWYLQKP GQSPKLLI YKVS NRF SGVPDRFS GSGSGTD FTLKISR EAEDLGV YYCFQGS	1077	RFSQSI VYSNG NTYLQ	1197	KVSNR FS	1317	FQGS VPPT	1437

	HVPPTFG GGTKLEIK							
VK-586	DVVMTQT PLTLSVTI GQPTSISC KSSQSLLY SNGKTYL SWLLQRP GQSPKRLI YLVSKLD SGVPDRFT GSGSGTD FTLKINRV EAEDLGL YYCVQNT HLPYTFG GGTKLEIR	1078	KSSQS LLYSN GKTYL S	1198	LVSKL DS	1318	VQNTH LPYT	1438
VK-588	DIQMTQS TSSLSASL GDRVTISC RASQDISN YLNWYQ QTPDGTV KLLIQIS RLHSGVPS RFSGSGSG TDYSLTIS NLEEEDIA NYFCQQG NSLPPTFG	1079	RASQD ISNYL N	1199	QISRL HS	1319	QQGNS LPPT	1439

	GGTKVEI K							
VK-592	DIQMNQS PSSLSASL GDTITITC HASQNID VWLSWY QQKPGNIP KLLIYKAS NLHTGVP SRFSGRDS GTAFTLTI SSLQPEDI ATYYCQQ GHSYPLTF GSGTKLE LK	1080	HASQN IDVWL S	1200	KASNL HT	1320	QQGHS YPLT	1440

[0248] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три CDR в VH, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1А, 2А или 3А** (*например*, в любой из VH-11, VH-11v2, VH-66, VH-79, VH-184, VH-216, VH-272, VH-308, VH-317, VH-317v2, VH-322, VH-329, VH-330, VH-332, VH-335, VH-336v1, VH-336v2, VH-336v3, VH-338, VH-341v1, VH-341v2, VH-343, VH-399, VH-402, VH-416, VH-429, VH-430, VH-440, VH-453, VH-454, VH-465, VH-475, VH-481, VH-497, VH-502, VH-503, VH-504, VH-507, VH-508, VH-510, VH-511, VH-521, VH-530, VH-536, VH-541, VH-547, VH-549, VH-550, VH-553, VH-556, VH-557, VH-567, VH-568, VH-570, VH-573, VH-583, VH-584, VH-585, VH-586, VH-588 или VH-592), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0249] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три CDR в VL, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1B, 2B или 3B** (*например*, в любой из VK-11, VK-66, VK-79, VK-184, VK-184_C_Y, VK-216_272, VK-308, VK-317, VK-317v2, VK-322, VK-329, VK-330, VK-332, VK-335, VK-336v1, VK-336v2, VK-338v1, VK-338v2, VK-341v1, VK-341v2, VK-343, VK-399, VK-402, VK-416, VK-429, VK-430, VK-440, VK-453, VK-454, VK-465, VK-475, VK-481, VK-497, VK-502, VK-503, VK-504, VK-507, VK-508, VK-510, VK-511, VK-518, VK-528, VK-521, VK-530, VK-541, VK-547, VK-549, VK-550, VK-553, VK-556, VK-557, VK-567, VK-568, VK-583, VK-584, VK-585, VK-586, VK-588, VK-592), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0250] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три CDR в VH молекулы антитела, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1A, 2A или 3A** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592, *например*, приведенных в **таблице 1C**), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три CDR в VH молекулы антитела, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1A, 2A или 3A** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592, *например*, приведенных в **таблице 1C**), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0251] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три CDR в области VL молекулы антитела, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1B, 2B или 3B** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (*например*, приведенных в **таблице 1C**)), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0252] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три CDR в VH, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1А, 2А или 3А** (*например*, в любой из VH-11, VH-11v2, VH-66, VH-79, VH-184, VH-216, VH-272, VH-308, VH-317, VH-317v2, VH-322, VH-329, VH-330, VH-332, VH-335, VH-336v1, VH-336v2, VH-336v3, VH-338, VH-341v1, VH-341v2, VH-343, VH-399, VH-402, VH-416, VH-429, VH-430, VH-440, VH-453, VH-454, VH-465, VH-475, VH-481, VH-497, VH-502, VH-503, VH-504, VH-507, VH-508, VH-510, VH-511, VH-521, VH-530, VH-536, VH-541, VH-547, VH-549, VH-550, VH-553, VH-556, VH-557, VH-567, VH-568, VH-570, VH-573, VH-583, VH-584, VH-585, VH-586, VH-588 или VH-592), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia; и одну, две или три CDR в VL, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1В, 2В или 3В** (*например*, в любой из VK-11, VK-66, VK-79, VK-184, VK-184_C_Y, VK-216_272, VK-308, VK-317, VK-317v2, VK-322, VK-329, VK-330, VK-332, VK-335, VK-336v1, VK-336v2, VK-338v1, VK-338v2, VK-341v1, VK-341v2, VK-343, VK-399, VK-402, VK-416, VK-429, VK-430, VK-440, VK-453, VK-454, VK-465, VK-475, VK-481, VK-497, VK-502, VK-503, VK-504, VK-507, VK-508, VK-510, VK-511, VK-518, VK-528, VK-521, VK-530, VK-541, VK-547, VK-549, VK-550, VK-553, VK-556, VK-557, VK-567, VK-568, VK-583, VK-584, VK-585, VK-586, VK-588, VK-592), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0253] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три CDR в VH молекулы антитела, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1А, 2А или 3А** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592, *например*, приведенных в **таблице 1С**), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia; и одну, две или три CDR в области VL молекулы антитела, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1В, 2В или 3В** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592

(*например*, приведенных в **таблице 1C**)), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0254] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три HCDR, описанных в **таблицах 1A, 2A или 3A**. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три LCDR, описанных в **таблицах 1B, 2B или 3B**. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три HCDR, описанных в **таблицах 1A, 2A или 3A**; и одну, две или три LCDR, описанных в **таблицах 1B, 2B или 3B**.

[0255] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три CDR в области VL молекулы антитела, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1B, 2B или 3B** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (*например*, приведенных в **таблице 1C**)), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0256] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три CDR в VH, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1A, 2A или 3A** (*например*, в любой из VH-11, VH-11v2, VH-66, VH-79, VH-184, VH-216, VH-272, VH-308, VH-317, VH-317v2, VH-322, VH-329, VH-330, VH-332, VH-335, VH-336v1, VH-336v2, VH-336v3, VH-338, VH-341v1, VH-341v2, VH-343, VH-399, VH-402, VH-416, VH-429, VH-430, VH-440, VH-453, VH-454, VH-465, VH-475, VH-481, VH-497, VH-502, VH-503, VH-504, VH-507, VH-508, VH-510, VH-511, VH-521, VH-530, VH-536, VH-541, VH-547, VH-549, VH-550, VH-553, VH-556, VH-557, VH-567, VH-568, VH-570, VH-573, VH-583, VH-584, VH-585, VH-586, VH-588 или VH-592), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia; и одну, две или три CDR в VL, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1B, 2B или 3B** (*например*, в любой из VK-11, VK-66, VK-79, VK-184, VK-184_C_Y, VK-216_272, VK-308, VK-317, VK-317v2, VK-322, VK-329, VK-330, VK-332, VK-335, VK-336v1, VK-336v2, VK-338v1, VK-338v2, VK-341v1, VK-341v2, VK-343, VK-399, VK-402, VK-

416, VK-429, VK-430, VK-440, VK-453, VK-454, VK-465, VK-475, VK-481, VK-497, VK-502, VK-503, VK-504, VK-507, VK-508, VK-510, VK-511, VK-518, VK-528, VK-521, VK-530, VK-541, VK-547, VK-549, VK-550, VK-553, VK-556, VK-557, VK-567, VK-568, VK-583, VK-584, VK-585, VK-586, VK-588, VK-592), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0257] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три CDR в VH молекулы антитела, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1А, 2А или 3А** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592, *например*, приведенных в **таблице 1С**), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia; и одну, две или три CDR в области VL молекулы антитела, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1В, 2В или 3В** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (*например*, приведенных в **таблице 1С**)), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0258] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три HCDR, описанных в **таблицах 1А, 2А или 3А**. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три LCDR, описанных в **таблицах 1В, 2В или 3В**. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну, две или три HCDR, описанных в **таблицах 1А, 2А или 3А**; и одну, две или три LCDR, описанных в **таблицах 1В, 2В или 3В**.

[0259] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, описанные в одной и той же строке **таблиц 1А, 2А или 3А**. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, описанные в одной и той же строке **таблиц 1В, 2В или 3В**. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3,

описанные в одной и той же строке таблиц **1А, 2А** или **3А**; и LCDR1, LCDR2 и LCDR3, описанные в одной и той же строке таблиц **1В, 2В** или **3В**.

[0260] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два, три или четыре остова в VH, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1А, 2А** или **3А** (*например*, любой из VH-11, VH-11v2, VH-66, VH-79, VH-184, VH-216, VH-272, VH-308, VH-317, VH-317v2, VH-322, VH-329, VH-330, VH-332, VH-335, VH-336v1, VH-336v2, VH-336v3, VH-338, VH-341v1, VH-341v2, VH-343, VH-399, VH-402, VH-416, VH-429, VH-430, VH-440, VH-453, VH-454, VH-465, VH-475, VH-481, VH-497, VH-502, VH-503, VH-504, VH-507, VH-508, VH-510, VH-511, VH-521, VH-530, VH-536, VH-541, VH-547, VH-549, VH-550, VH-553, VH-556, VH-557, VH-567, VH-568, VH-570, VH-573, VH-583, VH-584, VH-585, VH-586, VH-588 или VH-592), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0261] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два, три или четыре остова в VH молекулы антитела, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1А, 2А** или **3А** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592, *например*, приведенных в **таблице 1С**), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два, три или четыре остова в VH молекулы антитела, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1А, 2А** или **3А** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592, *например*, приведенных в **таблице 1С**), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два, три или четыре остова в VL, описанной в данном документе, *например*, в **таблице 1В, 2В** или **3В** (*например*, в любой из VK-11, VK-66, VK-79, VK-184, VK-184_C_Y, VK-216_272, VK-308, VK-317, VK-317v2, VK-322, VK-329, VK-330, VK-332, VK-335, VK-336v1, VK-336v2, VK-338v1, VK-338v2, VK-341v1, VK-341v2, VK-343, VK-399, VK-402, VK-416, VK-429, VK-430, VK-440, VK-453, VK-454, VK-465, VK-475, VK-481,

VK-497, VK-502, VK-503, VK-504, VK-507, VK-508, VK-510, VK-511, VK-518, VK-528, VK-521, VK-530, VK-541, VK-547, VK-549, VK-550, VK-553, VK-556, VK-557, VK-567, VK-568, VK-583, VK-584, VK-585, VK-586, VK-588, VK-592), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0262] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два, три или четыре остова области VL молекулы антитела, описанной в данном документе, *например*, в **таблице 1В, 2В или 3В** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (*например*, приведенных в **таблице 1С**)), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0263] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два, три или четыре остова в VH, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1А, 2А или 3А** (*например*, в любой из VH-11, VH-11v2, VH-66, VH-79, VH-184, VH-216, VH-272, VH-308, VH-317, VH-317v2, VH-322, VH-329, VH-330, VH-332, VH-335, VH-336v1, VH-336v2, VH-336v3, VH-338, VH-341v1, VH-341v2, VH-343, VH-399, VH-402, VH-416, VH-429, VH-430, VH-440, VH-453, VH-454, VH-465, VH-475, VH-481, VH-497, VH-502, VH-503, VH-504, VH-507, VH-508, VH-510, VH-511, VH-521, VH-530, VH-536, VH-541, VH-547, VH-549, VH-550, VH-553, VH-556, VH-557, VH-567, VH-568, VH-570, VH-573, VH-583, VH-584, VH-585, VH-586, VH-588 или VH-592), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia; и один, два, три или четыре остова в VL, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1В, 2В или 3В** (*например*, в любой из VK-11, VK-66, VK-79, VK-184, VK-184_C_Y, VK-216_272, VK-308, VK-317, VK-317v2, VK-322, VK-329, VK-330, VK-332, VK-335, VK-336v1, VK-336v2, VK-338v1, VK-338v2, VK-341v1, VK-341v2, VK-343, VK-399, VK-402, VK-416, VK-429, VK-430, VK-440, VK-453, VK-454, VK-465, VK-475, VK-481, VK-497, VK-502, VK-503, VK-504, VK-507, VK-508, VK-510, VK-511, VK-518, VK-528, VK-521, VK-530, VK-541, VK-547, VK-549, VK-550, VK-553, VK-556, VK-557, VK-567, VK-568, VK-583, VK-584, VK-585, VK-586, VK-588, VK-592), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0264] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два, три или четыре остова в VH молекулы антитела, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1А, 2А или 3А** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592, *например*, приведенных в **таблице 1С**), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia; и один, два, три или четыре остова в области VL молекулы антитела, описанных в данном документе, *например*, в **таблицах 1В, 2В или 3В** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (*например*, приведенных в **таблице 1С**)), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два, три или четыре остова в области VL молекулы антитела, описанной в данном документе, *например*, в **таблице 1В, 2В или 3В** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (*например*, приведенных в **таблице 1С**)), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0265] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два, три или четыре остова в VH, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1А, 2А или 3А** (*например*, в любой из VH-11, VH-11v2, VH-66, VH-79, VH-184, VH-216, VH-272, VH-308, VH-317, VH-317v2, VH-322, VH-329, VH-330, VH-332, VH-335, VH-336v1, VH-336v2, VH-336v3, VH-338, VH-341v1, VH-341v2, VH-343, VH-399, VH-402, VH-416, VH-429, VH-430, VH-440, VH-453, VH-454, VH-465, VH-475, VH-481, VH-497, VH-502, VH-503, VH-504, VH-507, VH-508, VH-510, VH-511, VH-521, VH-530, VH-536, VH-541, VH-547, VH-549, VH-550, VH-553, VH-556, VH-557, VH-567, VH-568, VH-570, VH-573, VH-583, VH-584, VH-585, VH-586, VH-588 или VH-592), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia; и один, два, три или четыре остова в VL, описанной в данном документе, *например*, в **таблицах 1В, 2В или 3В** (*например*, в любой из VK-11, VK-66, VK-79, VK-184, VK-184_C_Y, VK-

216_272, VK-308, VK-317, VK-317v2, VK-322, VK-329, VK-330, VK-332, VK-335, VK-336v1, VK-336v2, VK-338v1, VK-338v2, VK-341v1, VK-341v2, VK-343, VK-399, VK-402, VK-416, VK-429, VK-430, VK-440, VK-453, VK-454, VK-465, VK-475, VK-481, VK-497, VK-502, VK-503, VK-504, VK-507, VK-508, VK-510, VK-511, VK-518, VK-528, VK-521, VK-530, VK-541, VK-547, VK-549, VK-550, VK-553, VK-556, VK-557, VK-567, VK-568, VK-583, VK-584, VK-585, VK-586, VK-588, VK-592), с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia.

[0266] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два, три или четыре остова в VH молекулы антитела, описанной в данном документе, *например, в таблицах 1А, 2А или 3А (например, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592, например, приведенных в таблице 1С)*, с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia; и один, два, три или четыре остова в области VL молекулы антитела, описанных в данном документе, *например, в таблицах 1В, 2В или 3В (например, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (например, приведенных в таблице 1С))*, с использованием определений CDR по IMGT, Kabat или Chothia. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит все остовы тяжелой цепи, описанные в одной и той же строке **таблиц 1А, 2А или 3А**. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит все остовы легкой цепи, описанные в одной и той же строке **таблиц 1В, 2В или 3В**. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит все остовы тяжелой цепи, описанные в одной и той же строке **таблиц 1А, 2А, или 3А**; и все остовы легкой цепи, описанные в одной и той же строке **таблиц 1В, 2В или 3В**.

[0267] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, описанную в **таблицах 1А, 2А или 3А (например, любой из VH-11, VH-11v2, VH-66, VH-79, VH-184, VH-216, VH-272, VH-308, VH-317, VH-317v2, VH-322, VH-329, VH-330, VH-332, VH-335, VH-336v1, VH-336v2, VH-336v3, VH-338, VH-341v1, VH-341v2, VH-343, VH-399, VH-402,**

VH-416, VH-429, VH-430, VH-440, VH-453, VH-454, VH-465, VH-475, VH-481, VH-497, VH-502, VH-503, VH-504, VH-507, VH-508, VH-510, VH-511, VH-521, VH-530, VH-536, VH-541, VH-547, VH-549, VH-550, VH-553, VH-556, VH-557, VH-567, VH-568, VH-570, VH-573, VH-583, VH-584, VH-585, VH-586, VH-588 или VH-592), или аминокислотную последовательность, по сути идентичную ей. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, описанную в **таблицах 1В, 2В или 3В** (*например*, любую из VK-11, VK-66, VK-79, VK-184, VK-184_C_Y, VK-216_272, VK-308, VK-317, VK-317v2, VK-322, VK-329, VK-330, VK-332, VK-335, VK-336v1, VK-336v2, VK-338v1, VK-338v2, VK-341v1, VK-341v2, VK-343, VK-399, VK-402, VK-416, VK-429, VK-430, VK-440, VK-453, VK-454, VK-465, VK-475, VK-481, VK-497, VK-502, VK-503, VK-504, VK-507, VK-508, VK-510, VK-511, VK-518, VK-528, VK-521, VK-530, VK-541, VK-547, VK-549, VK-550, VK-553, VK-556, VK-557, VK-567, VK-568, VK-583, VK-584, VK-585, VK-586, VK-588, VK-592), или аминокислотную последовательность, по сути идентичную ей.

[0268] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, описанную в **таблицах 1А, 2А или 3А** (*например*, любую из VH-11, VH-11v2, VH-66, VH-79, VH-184, VH-216, VH-272, VH-308, VH-317, VH-317v2, VH-322, VH-329, VH-330, VH-332, VH-335, VH-336v1, VH-336v2, VH-336v3, VH-338, VH-341v1, VH-341v2, VH-343, VH-399, VH-402, VH-416, VH-429, VH-430, VH-440, VH-453, VH-454, VH-465, VH-475, VH-481, VH-497, VH-502, VH-503, VH-504, VH-507, VH-508, VH-510, VH-511, VH-521, VH-530, VH-536, VH-541, VH-547, VH-549, VH-550, VH-553, VH-556, VH-557, VH-567, VH-568, VH-570, VH-573, VH-583, VH-584, VH-585, VH-586, VH-588 или VH-592), или аминокислотную последовательность, по сути идентичную ей; и VL, содержащую аминокислотную последовательность, описанную в **таблице 1В, 2В, или 3В** (*например*, любую из VK-11, VK-66, VK-79, VK-184, VK-184_C_Y, VK-216_272, VK-308, VK-317, VK-317v2, VK-322, VK-329, VK-330, VK-332, VK-335, VK-336v1, VK-336v2, VK-338v1, VK-338v2, VK-341v1, VK-341v2, VK-343, VK-399, VK-402, VK-416, VK-429, VK-430, VK-440, VK-453, VK-454, VK-465, VK-475, VK-481, VK-497, VK-

502, VK-503, VK-504, VK-507, VK-508, VK-510, VK-511, VK-518, VK-528, VK-521, VK-530, VK-541, VK-547, VK-549, VK-550, VK-553, VK-556, VK-557, VK-567, VK-568, VK-583, VK-584, VK-585, VK-586, VK-588, VK-592), или аминокислотную последовательность, по сути идентичную ей. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, описанную в **таблицах 1А, 2А или 3А** (*например*, любую из VH-11, VH-11v2, VH-66, VH-79, VH-184, VH-216, VH-272, VH-308, VH-317, VH-317v2, VH-322, VH-329, VH-330, VH-332, VH-335, VH-336v1, VH-336v2, VH-336v3, VH-338, VH-341v1, VH-341v2, VH-343, VH-399, VH-402, VH-416, VH-429, VH-430, VH-440, VH-453, VH-454, VH-465, VH-475, VH-481, VH-497, VH-502, VH-503, VH-504, VH-507, VH-508, VH-510, VH-511, VH-521, VH-530, VH-536, VH-541, VH-547, VH-549, VH-550, VH-553, VH-556, VH-557, VH-567, VH-568, VH-570, VH-573, VH-583, VH-584, VH-585, VH-586, VH-588 или VH-592), или аминокислотную последовательность, по сути идентичную ей; и VL, содержащую аминокислотную последовательность, описанную в **таблице 1В, 2В, или 3В** (*например*, любую из VK-11, VK-66, VK-79, VK-184, VK-184_C_Y, VK-216_272, VK-308, VK-317, VK-317v2, VK-322, VK-329, VK-330, VK-332, VK-335, VK-336v1, VK-336v2, VK-338v1, VK-338v2, VK-341v1, VK-341v2, VK-343, VK-399, VK-402, VK-416, VK-429, VK-430, VK-440, VK-453, VK-454, VK-465, VK-475, VK-481, VK-497, VK-502, VK-503, VK-504, VK-507, VK-508, VK-510, VK-511, VK-518, VK-528, VK-521, VK-530, VK-541, VK-547, VK-549, VK-550, VK-553, VK-556, VK-557, VK-567, VK-568, VK-583, VK-584, VK-585, VK-586, VK-588, VK-592), или аминокислотную последовательность, по сути идентичную ей. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH молекулы антитела, описанную в данном документе, *например*, в **таблицах 1А, 2А или 3А** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592, *например*, приведенных в **таблице 1С**). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL молекулы антитела, описанную в данном документе, *например*, в **таблице 1В, 2В или 3В** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549,

550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592, *например*, приведенных в **таблице 1С**). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH молекулы антитела, описанную в данном документе, *например*, в **таблицах 1А, 2А или 3А** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592, *например*, приведенных в **таблице 1С**); и VL молекулы антитела, описанную в данном документе, *например*, в **таблицах 1В, 2В или 3В** (*например*, любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592, *например*, приведенных в **таблице 1С**).

[0269] В одном варианте осуществления молекула антитела дополнительно содержит константную область тяжелой цепи. В одном варианте осуществления константная область тяжелой цепи представляет собой константную область IgG1, *например*, любую под SEQ ID NO: 1441-1443 или ее функциональную часть. В другом варианте осуществления константная область тяжелой цепи представляет собой константную область IgG2, *например*, любую под SEQ ID NO: 1444-1447 или ее функциональную часть. В одном варианте осуществления молекула антитела дополнительно содержит константную область легкой цепи. В одном варианте осуществления молекула антитела дополнительно содержит константную область тяжелой цепи и константную область легкой цепи. В определенных вариантах осуществления молекула антитела содержит константную область тяжелой цепи, константную область легкой цепи и переменные области, которые содержат одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR VH, описанной в **таблицах 1А, 2А или 3А**, и/или VL, описанной в **таблицах 1В, 2В или 3В**. В определенных вариантах осуществления молекула антитела содержит константную область тяжелой цепи, константную область легкой цепи и переменные области, которые содержат одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR молекулы антитела, описанной в **таблице 1С**. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит константную область

тяжелой цепи, константную область легкой цепи, VH, описанную в **таблицах 1А, 2А** или **3А**, и VL, описанную в **таблицах 1В, 2В** или **3В**.

[0270] Ниже описаны иллюстративные константные области тяжелой цепи.

Иллюстративные константные области IgG1

>IGHG1*01

STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 1441)

>IGHG1*03

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 1442)

>IGHG1*04

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP

PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID
NO: 1443)

Иллюстративные константные области IgG2

>IGHG2*01

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPCP
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTFRVVSFLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO:
1444)

>IGHG2*02

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPCP
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHN
AKTKPREEQFNSTFRVVSFLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPML
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO:
1445)

>IGHG2*04

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFP
 AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECP
 APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
 KTKPREEQFNSTFRVVSFLTQVHVDWLNQKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQP
 REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO:
 1446)

>IGHG2*06

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFP
 AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECP
 APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
 KTKPREEQFNSTFRVVSFLTQVHVDWLNQKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQP
 REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPMLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO:
 1447)

[0271] В одном варианте осуществления молекула антитела способна связываться или по сути связываться с C5aR1 человека. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с высокой аффинностью, *например*, с константой диссоциации (K_D), составляющей менее чем приблизительно 100 нМ, менее чем приблизительно 80 нМ, менее чем приблизительно 60 нМ, менее чем приблизительно 50 нМ, менее чем приблизительно 40 нМ, менее чем приблизительно 25 нМ, менее чем приблизительно 10 нМ и чаще приблизительно 10-0,001 нМ, приблизительно 10-0,01 нМ, приблизительно 10-0,01 нМ, приблизительно 5-0,01 нМ, приблизительно 3-0,05 нМ, приблизительно 1-0,1 нМ или больше, *например*, менее чем приблизительно 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 или 0,001 нМ. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с K_{off} менее 1×10^{-4} , 5×10^{-5} или $1 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$. В одном

варианте осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 с K_{on} более 1×10^4 , 5×10^4 , 1×10^5 или 5×10^5 $M^{-1}s^{-1}$.

[0272] В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание C5aR1 человека с C5a человека на 50% или больше, *например*, 60% или больше, 70% или больше, 80% или больше, 85% или больше, 90% или больше, 95% или больше, 96% или больше, 97% или больше, 98% или больше, 99% или больше или 100%, как определено способом, описанным в данном документе (*например*, с нормализацией по контролю без антитела).

[0273] В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с линейным или конформационным эпитопом в C5aR1. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с эпитопом, консервативным для C5aR1 человека и C5aR1 мыши. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с эпитопом, описанным в данном документе. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по сути связывается с тем же, подобным или перекрывающимся эпитопом в C5aR1, что и вторая молекула антитела (*например*, молекула антитела, описанная в **таблице 1C**). В одном варианте осуществления молекула антитела конкурирует со второй молекулой антитела (*например*, молекулой антитела, описанной в **таблице 1C**) за связывание с C5aR1.

[0274] В одном варианте осуществления эпитоп представляет собой линейный эпитоп. В одном варианте осуществления эпитоп представляет собой конформационный эпитоп.

[0275] В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с эпитопом молекулы антитела, приведенной в **таблице 1C**. В одном варианте осуществления эпитоп молекулы антитела из **таблицы 1C** содержит циклическую область ECL2 (*например*, содержащуюся в сайте II), и/или содержит сульфатированный N-конец (*например*, содержащийся в сайте I), и/или несulfатированный N-конец (*например*, содержащийся в сайте I).

[0276] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну,

две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 11v2; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 11v2; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 11v2.

[0277] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну, две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 322; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 322; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 322.

[0278] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну,

две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 329; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 329; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 329.

[0279] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну, две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 330; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 330; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 330.

[0280] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну,

две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 336v2-1; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 336v2-1; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 336v2-1.

[0281] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну, две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 402; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 402; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 402.

[0282] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну,

две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 429; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 429; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 429.

[0283] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну, две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 430; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 430; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 430.

[0284] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну,

две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 440; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 440; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 440.

[0285] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну, две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 453; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 453; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 453.

[0286] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну,

две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 454; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 454; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 454.

[0287] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну, две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 465; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 465; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 465.

[0288] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну,

две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 475; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 475; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 475.

[0289] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну, две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 507; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 507; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 507.

[0290] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну,

две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 510; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 510; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 510.

[0291] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну, две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 511; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 511; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 511.

[0292] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну,

две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 518; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 518; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 518.

[0293] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну, две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 528; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 528; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 528.

[0294] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну,

две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 541; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 541; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 541.

[0295] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну, две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 547; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 547; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 547.

[0296] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну,

две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 549; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 549; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 549.

[0297] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну, две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 550; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 550; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 550.

[0298] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну,

две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 553; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 553; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 553.

[0299] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну, две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 556; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 556; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 556.

[0300] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну,

две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 567; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 567; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 567.

[0301] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну, две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 568; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 568; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 568.

[0302] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну,

две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 570; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 570; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 570.

[0303] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну, две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 573; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 573; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 573.

[0304] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну,

две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 583; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 583; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 583.

[0305] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну, две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 584; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 584; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 584.

[0306] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну,

две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 585; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 585; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 585.

[0307] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну, две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 586; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 586; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 586.

[0308] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну,

две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 588; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 588; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 588.

[0309] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, где VH содержит три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), при этом VH содержит одну, две или все из следующих: (i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 592; (ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 592; или (iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 592.

[0310] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две

или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 11v2; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 11v2; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 11v2.

[0311] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 322; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 322; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 322.

[0312] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две

или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 329; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 329; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 329.

[0313] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 330; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 330; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 330.

[0314] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две

или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 336v2-1; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 336v2-1; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 336v2-1.

[0315] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 402; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 402; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 402.

[0316] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две

или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 429; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 429; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 429.

[0317] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 430; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 430; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 430.

[0318] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две

или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 440; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 440; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 440.

[0319] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 453; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 453; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 453.

[0320] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две

или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 454; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 454; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 454.

[0321] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 465; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 465; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 465.

[0322] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две

или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 475; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 475; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 475.

[0323] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 507; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 507; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 507.

[0324] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две

или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 510; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 510; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 510.

[0325] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 511; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 511; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 511.

[0326] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две

или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 518; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 518; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 518.

[0327] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 528; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 528; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 528.

[0328] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две

или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 541; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 541; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 541.

[0329] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 547; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 547; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 547.

[0330] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две

или все из следующих: (i) L_{CDR1}, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью L_{CDR1} антитела 549; (ii) L_{CDR2}, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью L_{CDR2} антитела 549; или (iii) L_{CDR3}, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью L_{CDR3} антитела 549.

[0331] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три L_{CDR} (L_{CDR1}, L_{CDR2} и L_{CDR3}), при этом VL содержит одну, две или все из следующих: (i) L_{CDR1}, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью L_{CDR1} антитела 550; (ii) L_{CDR2}, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью L_{CDR2} антитела 550; или (iii) L_{CDR3}, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью L_{CDR3} антитела 550.

[0332] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три L_{CDR} (L_{CDR1}, L_{CDR2} и L_{CDR3}), при этом VL содержит одну, две

или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 553; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 553; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 553.

[0333] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 556; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 556; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 556.

[0334] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две

или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 567; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 567; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 567.

[0335] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 568; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 568; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 568.

[0336] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две

или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 570; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 570; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 570.

[0337] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 573; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 573; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 573.

[0338] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две

или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 583; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 583; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 583.

[0339] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 584; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 584; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 584.

[0340] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две

или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 585; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 585; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 585.

[0341] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две или все из следующих: (i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 586; (ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 586; или (iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 586.

[0342] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), при этом VL содержит одну, две

или все из следующих: (i) L_{CDR1}, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью L_{CDR1} антитела 588; (ii) L_{CDR2}, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью L_{CDR2} антитела 588; или (iii) L_{CDR3}, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью L_{CDR3} антитела 588.

[0343] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, где VL содержит три L_{CDR} (L_{CDR1}, L_{CDR2} и L_{CDR3}), при этом VL содержит одну, две или все из следующих: (i) L_{CDR1}, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью L_{CDR1} антитела 592; (ii) L_{CDR2}, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью L_{CDR2} антитела 592; или (iii) L_{CDR3}, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью L_{CDR3} антитела 592.

[0344] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) V_H, содержащую одну, две или все из следующих: H_{CDR1}, содержащую аминокислотную

последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 11v2; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 11v2; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 11v2, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 11v2; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 11v2; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 11v2.

[0345] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 322; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность,

которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 322; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 322, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 322; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 322; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 322.

[0346] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 329; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 329; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность,

которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 329, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 329; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 329; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 329.

[0347] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 330; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 330; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 330, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1,

содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 330; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 330; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 330.

[0348] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 336v2-1; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 336v2-1; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 336v2-1, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 336v2-1; LCDR2,

содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 336v2-1; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 336v2-1.

[0349] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 402; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 402; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 402, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 402; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 402; или LCDR3,

содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 402.

[0350] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 429; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 429; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 429, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 429; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 429; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 429.

[0351] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 430; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 430; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 430, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 430; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 430; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 430.

[0352] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей

мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 440; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 440; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 440, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 440; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 440; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 440.

[0353] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 453; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90,

95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 453; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 453, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 453; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 453; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 453.

[0354] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 454; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 454; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90,

95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 454, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 454; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 454; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 454.

[0355] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 465; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 465; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 465, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или

характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 465; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 465; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 465.

[0356] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 475; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 475; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 475, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 475; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или

характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 475; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 475.

[0357] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 507; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 507; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 507, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 507; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 507; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или

характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 507.

[0358] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 510; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 510; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 510, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 510; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 510; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 510.

[0359] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную

последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 511; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 511; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 511, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 511; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 511; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 511.

[0360] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 518; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность,

которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 518; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 518, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 518; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 518; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 518.

[0361] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 528; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 528; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность,

которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 528, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 528; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 528; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 528.

[0362] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 541; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 541; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 541, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1,

содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 541; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 541; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 541.

[0363] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 547; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 547; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 547, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 547; LCDR2, содержащую

аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 547; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 547.

[0364] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 549; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 549; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 549, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 549; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 549; или LCDR3,

содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 549.

[0365] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 550; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 550; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 550, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 550; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 550; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 550.

[0366] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит

[0367] (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 553; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 553; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 553, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 553; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 553; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 553.

[0368] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных

остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 556; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 556; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 556, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 556; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 556; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 556.

[0369] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 567; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от

аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 567; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 567, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 567; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 567; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 567.

[0370] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 568; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 568; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от

аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 568, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 568; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 568; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 568.

[0371] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 570; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 570; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 570, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более

чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 570; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 570; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 570.

[0372] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 573; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 573; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 573, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 573; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3

аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 573; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 573.

[0373] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 583; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 583; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 583, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 583; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 583; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более

чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 583.

[0374] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 584; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 584; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 584, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 584; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 584; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 584.

[0375] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 585; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 585; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 585, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 585; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 585; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 585.

[0376] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей

мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 586; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 586; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 586, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 586; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 586; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 586.

[0377] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 588; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90,

95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 588; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 588, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 588; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 588; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 588.

[0378] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую одну, две или все из следующих: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR1 антитела 592; HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR2 антитела 592; или HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90,

95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью HCDR3 антитела 592, и (ii) VL, содержащую одну, две или все из следующих: LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR1 антитела 592; LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR2 антитела 592; или LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью LCDR3 антитела 592.

[0379] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 11v2. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 11v2. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 11v2; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая

отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 11v2. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 11v2.

[0380] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 322. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 322. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 322; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 322. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 322.

[0381] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90,

95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 329. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 329. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 329; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 329. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 329.

[0382] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательности VH антитела 330. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательности VL антитела 330. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от

аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 330; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 330. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 330.

[0383] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 336v2-1. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 336v2-1. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 336v2-1; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 336v2-1. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 336v2-1.

[0384] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 402. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 402. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 402; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 402. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 402.

[0385] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 429. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90,

95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 429. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 429; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 429. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 429.

[0386] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 430. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 430. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 430; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или

характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 430. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 430.

[0387] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 440. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 440. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 440; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 440. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 440.

[0388] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 453. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL,

содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 453. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 453; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 453. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 453.

[0389] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 454. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 454. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH

антитела 454; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 454. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 454.

[0390] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 465. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 465. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 465; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 465. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 465.

[0391] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от

аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 475. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 475. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 475; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 475. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 475.

[0392] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 507. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 507. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более

чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 507; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 507. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 507.

[0393] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 510. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 510. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 510; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 510. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 510.

[0394] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 511. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 511. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 511; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 511. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 511.

[0395] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 518. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90,

95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 518. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 518; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 518. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 518.

[0396] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 528. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 528. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 528; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или

характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 528. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 528.

[0397] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 541. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 541. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 541; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 541. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 541.

[0398] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 547. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL,

содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 547. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 547; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 547. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 547.

[0399] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 549. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 549. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH

антитела 549; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 549. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 549.

[0400] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 550. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 550. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 550; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 550. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 550.

[0401] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от

аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 553. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 553. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 553; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 553. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 553.

[0402] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 556. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 556. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более

чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 556; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 556. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 556.

[0403] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 568. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 568. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 568; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 568. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 568.

[0404] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 570. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 570. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 570; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 570. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 570.

[0405] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 573. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90,

95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 573. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 573; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 573. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 573.

[0406] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 583. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 583. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 583; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или

характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 583. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 583.

[0407] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 584. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 584. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 584; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 584. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 584.

[0408] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 585. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL,

содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 585. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 585; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 585. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 585.

[0409] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 586. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 586. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH

антитела 586; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 586. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 586.

[0410] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 588. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 588. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 588; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 588. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 588.

[0411] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от

аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 592. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 592. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VH антитела 592; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологией с аминокислотной последовательностью VL антитела 592. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой антитело 592.

[0412] В одном аспекте настоящее изобретение представляет молекулу антитела к C5aR1, которая

а) конкурирует за связывание с C5aR1 (*например*, C5aR1 человека) с молекулой антитела, содержащей определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3) любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (*например*, приведенных в **таблице 1C**); или

б) связывается или по сути связывается с эпитопом в C5aR1 (*например*, C5aR1 человека), который полностью или частично перекрывается эпитопом молекулы

антитела, содержащей определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3) любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (*например*, приведенных в таблице 1С).

[0413] В одном варианте осуществления настоящее изобретение представляет молекулу антитела к C5aR1, которая

а) конкурирует за связывание с C5aR1 (*например*, C5aR1 человека) с молекулой антитела, содержащей определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3) любого из антител 11v2, 322, 329, 583, 66 и 336v2; или

б) связывается или по сути связывается с эпитопом в C5aR1 (*например*, C5aR1 человека), который полностью или частично перекрывается эпитопом молекулы антитела, содержащей определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3) любого из антител 11v2, 322, 329, 583, 66 и 336v2.

[0414] В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 представляет собой синтетическую молекулу антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 представляет собой выделенную молекулу антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 представляет собой молекулу человеческого или гуманизированного антитела, *например*, содержащую одну или более основных областей, полученных из основной последовательности зародышевой линии человека.

[0415] В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 конкурирует за связывание с двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью, десятью или более молекулами антител, которые содержат HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 11v2, 322, 329,

330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (*например*, приведенных в **таблице 1С**).

[0416] В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 связывается или по сути связывается с эпитопом, который полностью или частично перекрывается эпитопами двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или более молекул антитела, которые содержат HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (*например*, приведенных в **таблице 1С**).

[0417] В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 представляет собой молекулу моноспецифического или монопаратопного антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 представляет собой молекулу полиспецифического или мультипаратопного (*например*, биспецифического или бипаратопного) антитела.

[0418] В одном варианте осуществления молекула антитела, которая содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (*например*, приведенных в **таблице 1С**), представляет собой молекулу моноспецифического или монопаратопного антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела, которая содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (*например*, приведенных в **таблице 1С**), представляет собой молекулу полиспецифического или мультипаратопного (*например*, биспецифического или бипаратопного) антитела.

[0419] В одном варианте осуществления молекула антитела, которая содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 11v2, 322, 329,

330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (*например*, приведенных в **таблице 1С**), содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (*например*, приведенных в **таблице 1С**).

[0420] В одном варианте осуществления молекула антитела, которая содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (*например*, приведенных в **таблице 1С**) представляет собой антитело 11v2, 322, 329, 330, 336v2-1, 402, 429, 430, 440, 453, 454, 465, 475, 507, 510, 511, 518, 528, 541, 547, 549, 550, 553, 556, 567, 568, 570, 573, 583, 584, 585, 586, 588 или 592 (*например*, приведенных в **таблице 1С**).

[0421] В одном варианте осуществления молекула антитела содержит переменную область тяжелой цепи (VH), имеющую аминокислотную последовательность, описанную в любой из **таблиц 1А, 2А или 3А**. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит переменную область легкой цепи (VL), имеющую аминокислотную последовательность, описанную в любой из **таблиц 1В, 2В или 3В**. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит переменную область тяжелой цепи (VH), имеющую аминокислотную последовательность, описанную в любой из таблиц 1А, 2А, или 3А, и переменную область легкой цепи (VL), имеющую аминокислотную последовательность, описанную в любой из таблиц **1В, 2В или 3В**.

[0422] В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 связывается или по сути связывается с C5aR1 (*например*, C5aR1 человека) при EC₅₀ 100 нМ или меньше, *например*, 80 нМ или меньше, 60 нМ или меньше, 40 нМ или меньше, 20 нМ или меньше, 10 нМ или меньше, 9 нМ или меньше, 8 нМ или меньше,

7 нМ или меньше, 6 нМ или меньше, 5 нМ или меньше, 4 нМ или меньше, 3 нМ или меньше, 2 нМ или меньше, 1 нМ или меньше, 0,8 нМ или меньше, 0,6 нМ или меньше, 0,4 нМ или меньше, 0,2 нМ или меньше, 0,1 нМ или меньше, 0,05 нМ или меньше, 0,02 нМ или меньше, 0,01 нМ или меньше, 0,005 нМ или меньше, 0,002 нМ или меньше, или 0,001 нМ или меньше, *например*, от 0,001 нМ до 100 нМ, *например*, от 0,001 нМ до 50 нМ, от 0,01 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 20 нМ, *например*, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, *например*, как определено способом, описанным в данном документе.

[0423] В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по сути ингибирует связывание C5aR1 (*например*, C5aR1 человека) с C5a (*например*, C5a человека). В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по сути ингибирует связывание C5aR1 (*например*, C5aR1 человека) с C5a (*например*, C5a человека) при EC₅₀ 100 нМ или меньше, *например*, 80 нМ или меньше, 60 нМ или меньше, 40 нМ или меньше, 20 нМ или меньше, 10 нМ или меньше, 9 нМ или меньше, 8 нМ или меньше, 7 нМ или меньше, 6 нМ или меньше, 5 нМ или меньше, 4 нМ или меньше, 3 нМ или меньше, 2 нМ или меньше, 1 нМ или меньше, 0,8 нМ или меньше, 0,6 нМ или меньше, 0,4 нМ или меньше, 0,2 нМ или меньше, 0,1 нМ или меньше, 0,05 нМ или меньше, 0,02 нМ или меньше, 0,01 нМ или меньше, 0,005 нМ или меньше, 0,002 нМ или меньше, или 0,001 нМ или меньше, *например*, от 0,001 нМ до 100 нМ, *например*, от 0,001 нМ до 50 нМ, от 0,01 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 20 нМ, *например*, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, *например*, как определено способом, описанным в данном документе.

[0424] В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 связывается с одним или более эпитопами, описываемыми в данном документе. В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 связывается или по сути связывается с одним или более, *например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 или всеми, из

остатков (*например*, последовательных остатков) в области последовательности сайта I C5aR1 человека, *например*, включающей SEQ ID NO: 1449 или 1452. В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 связывается или по сути связывается с одним или более, *например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми, из остатков (*например*, последовательных остатков) в области последовательности сайта II C5aR1 человека, *например*, включающей любую под SEQ ID NO: 1450, 1453, 1454 или 1455. В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 связывается или по сути связывается с одним или более, *например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или всеми, из остатков (*например*, последовательных остатков) в области эпитопа кора последовательности сайта II C5aR1 человека, *например*, содержащей аминокислоты 1-20 под SEQ ID NO: 1450. В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 связывается или по сути связывается с одним или более, *например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 или всеми, из остатков (*например*, последовательных остатков) в области последовательности сайта I C5aR1 человека, *например*, содержащей SEQ ID NO: 1449 или 1452; и одним или более, *например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми, из остатков (*например*, последовательных остатков) в области последовательности сайта II C5aR1 человека, *например*, включающей любую под SEQ ID NO: 1450, 1453, 1454 или 1455. В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 связывается или по сути связывается с одним или более, *например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 или всеми, из остатков (*например*, последовательных остатков) в области последовательности сайта I C5aR1 человека, *например*, содержащей SEQ ID NO: 1449 или 1452; и одним или более, *например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или всеми, из остатков (*например*, последовательных остатков) в области эпитопа кора последовательности сайта II C5aR1 человека, *например*, содержащей аминокислоты 1-20 под SEQ ID NO: 1450.

[0425] В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 связывается или по сути связывается с линейным эпитопом. В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 связывается или по сути связывается с конформационным эпитопом. В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 связывается или по сути связывается с двумя или более эпитопами в C5aR1. В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 связывается с двумя или более конформационными эпитопами. В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 связывается или по сути связывается с по меньшей мере одним линейным эпитопом и по меньшей мере одним конформационным эпитопом.

[0426] В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 представляет собой молекулу антитела IgG, *например*, содержащую константную область тяжелой цепи IgG, *например*, выбранного из IgG1, IgG2 (*например*, IgG2a), IgG3 или IgG4, *например*, IgG2 или IgG4. В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 представляет собой молекулу антитела IgG1. В другом варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 представляет собой молекулу антитела IgG2. В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 содержит константную область легкой цепи в легкой цепи каппа или лямбда.

[0427] В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 содержит две переменные области тяжелой цепи и две переменные области легкой цепи. В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 содержит Fab, F(ab')₂, Fv, Fd или одноцепочечный Fv-фрагмент (scFv).

[0428] В одном варианте осуществления молекула антитела к C5aR1 содержит Fc-область. В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более мутаций, описанных в международной публикации № WO 2018/052556, публикации заявки на патент США № US 2018/0037634, Booth et al., MAbs. 2018; 10(7): 1098-1110, при этом содержания указанных выше публикаций включены посредством ссылки в полном своем объеме.

[0429] В некоторых вариантах осуществления моноспецифическое антитело способно связываться с C5aR1, при этом антитело ингибирует передачу сигнала Gα.

[0430] В некоторых вариантах осуществления моноспецифическое антитело способно связываться с C5aR1, при этом антитело ингибирует хемотаксис нейтрофилов.

[0431] В некоторых вариантах осуществления моноспецифическое антитело, способное связываться с C5aR1, ингибирует высвобождение кальция.

[0432] В одном варианте осуществления моноспецифическое антитело способно связываться с C5aR1, но не с C5aR2 или другими GPCR.

[0433] В одном варианте осуществления моноспецифическое антитело способно связывать один или более аминокислотных остатков C5aR1 в сайте I (SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452) или один или более аминокислотных остатков C5aR1 в сайте II (SEQ ID NO: 1450). В некоторых вариантах осуществления моноспецифическое антитело способно связывать C5aR1 в сайте II (SEQ ID NO: 1450).

[0434] В одном варианте осуществления моноспецифическое антитело, связывающее C5aR1, может конкурировать с антителом, связывающимся с C5aR1 в сайте I (SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452) или в сайте II (SEQ ID NO: 1450).

[0435] В некоторых вариантах осуществления моноспецифическое антитело, связывающее C5aR1, связывает один или более из аминокислотных остатков T8 (треонин 8), D10 (аспартат 10), Y11 (тирозин 11), Y14 (тирозин 14) и/или D15 (аспартат 15).

[0436] В некоторых вариантах осуществления моноспецифическое антитело, связывающее C5aR1, связывается с аминокислотными остатками R175-G189 в SEQ ID NO: 1448.

[0437] В некоторых вариантах осуществления моноспецифическое антитело, связывающее C5aR1, связывается с аминокислотными остатками E180-P183 в SEQ ID NO: 1448.

[0438] В некоторых вариантах осуществления моноспецифическое антитело, связывающее C5aR1, связывается с аминокислотными остатками E180-P184 в SEQ ID NO: 1448.

[0439] В некоторых вариантах осуществления моноспецифическое антитело, связывающее C5aR1, связывается с аминокислотными остатками E178-P183 в SEQ ID NO: 1448.

Молекулы полиспецифических и мультипаратопных антител

[0440] Без ограничения какой-либо теорией предполагается, что в некоторых вариантах осуществления C5a связывается с сайтом I и сайтом II в C5aR1. Поэтому молекулы антитела, связывающиеся с этими сайтами, должны вызывать ортостерическое ингибирование, зависящее от аффинности антитела и, возможно, не зависящее от валентности антитела. В одном варианте осуществления коктейль из антител к сайтам I и II или бипаратопного антитела индуцирует кластеризацию C5aR1. Такая кластеризация может повысить эффективность бипаратопных антител (или комбинации антител к сайту I + сайту II). В одном варианте осуществления применение комбинации антител к сайту I/сайту II или бипаратопных антител может привести к одному или более из следующего: кластеризация рецептора (аналогично мультимерному антигену), что может привести к замедлению диссоциации, что приводит к увеличению времени пребывания и более эффективному и потенциально полному или общему ингибированию связывания C5a; опосредованная антителом кластеризация C5aR1, которая может привести к интернализации рецепторов и сделать их недоступными для передачи сигнала, и/или ослабление сигнала, индуцированное кластеризацией C5aR1.

[0441] Без ограничения какой-либо теорией предполагается, что в некоторых вариантах осуществления комбинация антител к сайту I и сайту II или бипаратопное антитело, которое связывается как с сайтом I, так и с сайтом II, теоретически может образовывать решетку или большой кластер C5aR1 (фиг. 1). В одном варианте осуществления антитело кластер GPCR, опосредованный антителом, может включать

молекулы GPCR на расстоянии не более 120 Å друг от друга (*например*, на максимальном расстоянии между двумя Fab-доменами IgG1). В одном варианте осуществления эффекторные белки, такие как аденилциклаза и ионные каналы, исключены из этого кластера/рафта GPCR. В одном варианте осуществления эффекторные белки прикреплены к мембране через их липидный фрагмент.

[0442] Без ограничения какой-либо теорией предполагается, что в некоторых вариантах осуществления связанные с антителами молекулы C5aR1, которые участвуют в кластеризации, неактивны; однако, если сайт II открывается вследствие диссоциации связанной молекулы антитела, он может в некоторых случаях способствовать связыванию агониста и активироваться. В таком случае миграция комплекса из рафта к активированному GPCR может быть значительно замедлена, что тем самым снижает скорость передачи сигнала GPCR. С другой стороны, молекула, присутствующая внутри кластера в виде включения, может эффективно связываться с активированной молекулой GPCR. После активации молекулы могут мигрировать к их соответствующим эффекторным молекулам за пределами рафта, чтобы вызвать каскад передачи сигнала; предполагается, что такая медленная миграция снижает скорость передачи сигнала GPCR. Таким образом, опосредованные молекулами антител кластеризация/образование рафта GPCR может препятствовать эффективной миграции G-белков между активированным GPCR и эффекторными молекулами, что приводит к ослаблению сигнала. Это ослабление сигнала в некоторых случаях может быть независимым от способности молекулы антитела ингибировать молекулу рецептора.

[0443] Молекулы антитела, описанные в данном документе, в некоторых случаях могут быть молекулами полиспецифического или мультипаратопного антитела.

[0444] В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу полиспецифического или мультипаратопного антитела, *например*, она содержит множество последовательностей вариабельной области иммуноглобулина, где первая последовательность вариабельной области иммуноглобулина из множества

обладает специфичностью связывания в отношении первого эпитопа, а вторая последовательность вариабельной области иммуноглобулина из множества обладает специфичностью связывания в отношении второго эпитопа. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на одном и том же антигене, *например*, на одном и том же белке (или субъединице мультимерного белка). В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы не перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на разных антигенах, *например*, на разных белках (или разных субъединицах мультимерного белка). В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся в разных молекулах, *например*, в разных молекулах одного и того же антигена. В одном варианте осуществления молекула полиспецифического или мультипаратопного антитела содержит третью, четвертую или пятую вариабельную область иммуноглобулина. В одном варианте осуществления молекула полиспецифического или мультипаратопного антитела представляет собой молекулу биспецифического или бипаратопного антитела, молекулу триспецифического или трипаратопного антитела или молекулу тетраспецифического или тетрапаратопного антитела.

[0445] В одном варианте осуществления молекула полиспецифического или мультипаратопного антитела представляет собой молекулу биспецифического или бипаратопного антитела. Биспецифическое или бипаратопное антитело обладает специфичностью в отношении не более чем двух антигенов или эпитопов. Молекула биспецифического или бипаратопного антитела обычно характеризуется первой последовательностью вариабельной области иммуноглобулина, которая обладает специфичностью связывания в отношении первого эпитопа, и второй последовательностью вариабельной области иммуноглобулина, которая обладает специфичностью связывания в отношении второго эпитопа. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на одном и том же антигене, *например*, на одном и том же белке (или субъединице мультимерного белка). В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы не перекрываются. В одном

варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на разных антигенах, *например*, на разных белках (или разных субъединицах мультимерного белка). В одном варианте осуществления первый и вторую эпитопы находятся в разных молекулах, *например*, в разных молекулах одного и того же антигена. В одном варианте осуществления молекула биспецифического или бипаратопного антитела содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи и последовательность вариабельной области легкой цепи, которые обладают специфичностью связывания в отношении первого эпитопа, и последовательность вариабельной области тяжелой цепи и последовательность вариабельной области легкой цепи, которые обладают специфичностью связывания в отношении второго эпитопа. В одном варианте осуществления молекула биспецифического или бипаратопного антитела содержит полуантитело, обладающее специфичностью связывания в отношении первого эпитопа, и полуантитело, обладающее специфичностью связывания в отношении второго эпитопа. В одном варианте осуществления молекула биспецифического или бипаратопного антитела содержит полуантитело или его фрагмент, обладающие специфичностью связывания в отношении первого эпитопа, и полуантитело или его фрагмент, обладающие специфичностью связывания в отношении второго эпитопа. В одном варианте осуществления молекула биспецифического или бипаратопного антитела содержит scFv или его фрагмент, обладающие специфичностью связывания в отношении первого эпитопа, и scFv или его фрагмент, обладающий специфичностью связывания в отношении второго эпитопа. В одном варианте осуществления первый эпитоп располагается в C5aR1 (*например*, в сайте I, *например*, содержащем N-концевую область, как описано в данном документе), а второй эпитоп располагается в C5aR1 (*например*, в сайте II, *например*, содержащем ECL1, ECL2 и/или ECL3, как описано в данном документе).

[0446] В одном варианте осуществления молекула антитела является полиспецифической (*например*, биспецифической или триспецифической). В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с C5aR1 (*например*, C5aR1 человека) и с одной или более дополнительными молекулами. В одном варианте

осуществления молекула антитела является мультипаратопной (*например*, бипаратопной). В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с двумя или более разными эпитопами в C5aR1 (*например*, C5aR1 человека). В одном варианте осуществления антитело представляет собой бипаратопное антитело, которое связывается с сайтом I и сайтом II C5aR1 (*например*, C5aR1 человека).

[0447] В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу бипаратопного молекула, способную одновременно связываться с сайтом I и сайтом II C5aR1 (*например*, C5aR1 человека). Такая молекула бипаратопного антитела в одном варианте осуществления может демонстрировать более высокую аффинность (*например*, аффинность выше в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 500 или 1000 раз) и/или более высокую avidность (*например*, avidность выше в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 500 или 1000 раз) в отношении C5aR1 (*например*, C5aR1 человека) по сравнению с молекулой монопаратопного антитела.

[0448] В одном варианте осуществления бипаратопные антитела являются ортостерическими ингибиторами, *например*, они конкурируют с C5a за связывание с C5aR1, и связывание этих антител с C5aR1 ингибирует связывание C5a и опосредованную C5a передачу сигнала. Бипаратопные антитела к сайту I и сайту II (и комбинации антител к сайту I и сайту II) в одном варианте осуществления могут быть способны связываться с обоими сайтами в C5aR1, участвующими в связывании C5a, и поэтому более эффективно конкурировать с C5a даже в присутствии более высоких концентраций C5a.

[0449] Молекулы антитела, описанные в данном документе, могут быть молекулой полиспецифического или мультипаратопного антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по сути связывается с одним или более, *например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 или всеми, из остатков (*например*, последовательных остатков) в области последовательности сайта I C5aR1 человека, *например*, содержащей SEQ ID NO: 1449 или 1452; и с одним или более, *например*, 2,

3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми, из остатков (*например*, последовательных остатков) в области последовательности сайта II C5aR1 человека, *например*, включающей любую под SEQ ID NO: 1450, 1453, 1454 или 1455. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по сути связывается с одним или более, *например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 или всеми, из остатков (*например*, последовательных остатков) в области последовательности сайта I C5aR1 человека, *например*, содержащей SEQ ID NO: 1449 или 1452; и с одним или более, *например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или больше, из остатков (*например*, последовательных остатков) в области эпитопа кора последовательности сайта II C5aR1 человека, *например*, содержащей аминокислоты 1-20 под SEQ ID NO: 1450.

[0450] Молекулы полиспецифических или мультипаратопных антител, описанные в данном документе (*например*, молекулы биспецифических или бипаратопных антител, описанные в данном документе), могут быть получены из молекул моноспецифических или монопаратопных антител, описанных в данном документе. Например, молекулы бипаратопных scFv-Fc могут быть получены с помощью технологии «выступ-во-впадину» (*например*, включающие мутации «впадины»: Y349C, T366S, L368A, Y407V; мутации «выступа»: S354C, T366W).

[0451] В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое или бипаратопное антитело способно связываться с C5aR1, при этом антитело ингибирует передачу сигнала Gα.

[0452] В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое или бипаратопное антитело способно связываться с C5aR1, при этом антитело ингибирует хемотаксис нейтрофилов.

[0453] В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое или бипаратопное антитело, способное связываться с C5aR1, ингибирует высвобождение кальция.

[0454] В одном варианте осуществления полиспецифическое или бипаратопное антитело способно связываться с C5aR1, но не с C5aR2 или другими GPCR.

Животные модели

[0455] Молекулы антитела, описанные в данном документе, можно оценивать *in vivo*, *например*, с использованием различных животных моделей. Например, животная модель может быть использована для тестирования эффективности молекулы антитела, описанной в данном документе, в ингибировании C5aR1 и/или для лечения или предупреждения нарушения, описанного в данном документе, *например*, ассоциированного с C5aR1 нарушения, *например*, ANCA- васкулита. Животные модели также могут быть использованы, *например*, для исследования побочных эффектов, измерения концентраций молекул антитела *in situ*, демонстрации корреляций между функцией C5aR1 и нарушением, описанным в данном документе (*например*, ANCA- васкулитом).

[0456] Иллюстративные животные модели для нарушений, описанных в данном документе, *например*, ассоциированного с C5aR1 нарушения, *например*, ANCA- васкулита, известны в уровне техники, *например*, описаны у Salama and Little, *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24(1): 1-7; Coughlan *et al.*, *Clin Exp Immunol.* 2012; 169(3): 229-237; и Hutton *et al.*, *Semin Nephrol.* 2017; 37(5): 418-435. Иллюстративные типы животных, которые могут быть использованы для оценивания молекул антитела, описанных в данном документе, включают без ограничения мышей, крыс, кроликов, морских свинок и обезьян.

Фармацевтические композиции и наборы

[0457] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композиции, *например* фармацевтически приемлемые композиции, которые содержат молекулу антитела, описанную в данном документе, составленную вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

[0458] Как используется в данном документе, «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые возможные растворители, дисперсионные среды, изотонические и замедляющие абсорбцию средства и т. п., которые являются физиологически совместимыми. Носитель может быть подходящим для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, ректального, спинального или эпидермального введения (*например*, путем инъекции или инфузии). В определенных вариантах осуществления менее чем приблизительно 5%, *например* менее чем приблизительно 4%, 3%, 2% или 1%, молекул антитела в фармацевтической композиции присутствуют в виде агрегатов. В других вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 95%, *например*, по меньшей мере приблизительно 96%, 97%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5%, 99,8% или больше, молекул антитела в фармацевтической композиции присутствуют в виде мономеров. В одном варианте осуществления уровень агрегатов или мономеров определяют с помощью хроматографии, *например* высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HPLC).

[0459] Композиции, представленные в данном документе, могут находиться в разных формах. Они включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (*например*, инъекционные и инфузионные растворы), дисперсии или суспензии, липосомы и суппозитории. Подходящая форма зависит от предполагаемого пути введения и терапевтического применения. Типичные подходящие композиции находятся в форме инъекционных и инфузионных растворов. Одним подходящим путем введения является парентеральный (*например*, внутривенный, подкожный, внутрибрюшинный, внутримышечный). В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенной инфузией или инъекцией. В определенных вариантах осуществления антитело вводят путем внутримышечной или подкожной инъекции.

[0460] Используемые в данном документе фразы «парентеральное введение» и «вводимый парентерально» означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную,

внутрикапсульную, внутриорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, интраартикулярную, субкапсульную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

[0461] Терапевтические композиции, как правило, должны быть стерильными и стабильными в условиях изготовления и хранения. Композиция может быть составлена в виде раствора, микроэмульсии, дисперсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для обеспечения высокой концентрации антител. Стерильные инъекционные растворы могут быть получены путем включения активного соединения (*т. е.* антитела или части антитела) в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним ингредиентом или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают путем включения активного соединения в стерильную среду-носитель, содержащую основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами получения являются вакуумная сушка и сушка замораживанием, которые позволяют получить порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный необходимый ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора. Надлежащую текучесть раствора можно поддерживать, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть достигнута путем включения в композицию средства, задерживающего абсорбцию, например, солей моностеарата и желатина.

[0462] Молекулы антитела, описанные в данном документе, могут быть введены разными способами. Несколько из них известны в области техники, и для многих терапевтических, профилактических или диагностических применений подходящим путем/способом введения является внутривенная инъекция или инфузия. Например, молекулы антитела могут быть введены путем внутривенной инфузии при

скорости 10 мг/минута или меньше, предпочтительно равной 5 мг/минута или меньше или, для достижения дозы приблизительно 1—100 мг/м², предпочтительно приблизительно 5—50 мг/м², приблизительно 7—25 мг/м² и более предпочтительно приблизительно 10 мг/м². Как будет понятно опытному специалисту, способ и/или путь введения будет варьировать в зависимости от необходимых результатов. В определенных вариантах осуществления активное соединение может быть получено с носителем, который защищает соединение от быстрого высвобождения, например, в составе с контролируемым высвобождением, включая имплантаты, трансдермальные пластыри и микрокапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевую кислоту, коллаген, сложные полиортоэферы и полимолочную кислоту. Многие способы получения таких составов запатентованы или общеизвестны специалистам в данной области техники. См., например, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

[0463] В определенных вариантах осуществления молекула антитела может быть введена перорально, например, с инертным разбавителем или усваиваемым съедобным носителем. Молекула антитела (и другие ингредиенты, при необходимости) также может быть заключена в желатиновую капсулу с твердой или мягкой оболочкой, спрессована в таблетки или включена непосредственно в рацион субъекта. Для перорального терапевтического введения молекула антитела может быть включена со вспомогательными веществами и использована в форме проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, троше, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, тонких полимерных пленок для перорального применения без проглатывания (wafer) и т. п. Для введения молекулы антитела отличным от парентерального путем введения может потребоваться покрытие соединения материалом для предотвращения его инактивации или его совместное введение с таким материалом. Терапевтические, профилактические или диагностические композиции также могут вводиться с помощью медицинских устройств, и некоторые из них известны в уровне техники.

[0464] Режимы введения доз корректируют для обеспечения необходимого ответа (*например*, терапевтического, профилактического или диагностического ответа). Например, может быть введен один болюс, несколько разделенных доз могут быть введены в течение определенного времени, или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена в соответствии с требованиями терапевтической ситуации. Особенно преимущественно составлять парентеральные композиции в виде единичной дозированной формы для удобства введения и однородности дозировки. Единичная дозированная форма, как используется в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных дозровок для субъектов, подлежащих лечению; каждая единица содержит предварительно определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация единичных дозированных форм диктуется и напрямую зависит от (а) уникальных характеристик молекулы антитела и конкретного терапевтического, профилактического или диагностического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, присущих области составления такой молекулы антитела для лечения чувствительности у индивидуумов.

[0465] Иллюстративный неограничивающий диапазон терапевтически, профилактически или диагностически эффективного количества молекулы антитела составляет приблизительно 0,1—50 мг/кг веса тела субъекта, *например* приблизительно 0,1—30 мг/кг, *например* приблизительно 1—30, 1—15, 1—10, 1—5, 5—10 или 1—3 мг/кг, *например* приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40 или 50 мг/кг. Молекула антитела может быть введена путем внутривенной инфузии при скорости менее 10 мг/мин., *например* равной 5 мг/мин. или меньше, для достижения дозы приблизительно 1—100 мг/м², *например* приблизительно 5—50 мг/м², приблизительно 7—25 мг/м², *например* приблизительно 10 мг/м². Следует отметить, что значения дозировки могут варьировать в зависимости от типа и тяжести состояния, которое необходимо облегчить. Следует также учитывать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы введения доз должны корректироваться с

течением времени в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным мнением лица, вводящего или контролирующего введение композиций, и что диапазоны дозировок, приведенные в данном документе, являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или осуществления заявляемых композиций.

[0466] Фармацевтические композиции в данном документе могут предусматривать «терапевтически эффективное количество», «профилактически эффективное количество» или «диагностически эффективное количество» молекулы антитела, описанной в данном документе.

[0467] «Терапевтически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение периодов времени, необходимых для достижения необходимого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество молекулы антитела может варьировать в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания, возраст, пол и вес индивидуума, а также от способности антитела или части антитела вызывать необходимый ответ у индивидуума. Терапевтически эффективное количество также является таким, при котором терапевтически благоприятные эффекты превышают любой токсический или вредный эффект молекулы антитела. «Терапевтически эффективная дозировка» обычно обеспечивает подавление измеряемого параметра на по меньшей мере приблизительно 20%, *например*, на по меньшей мере приблизительно 40%, на по меньшей мере приблизительно 60% или на по меньшей мере приблизительно 80% по сравнению с не получавшими лечение субъектами. Измеряемым параметром может быть, *например*, гематурия, окраска мочи, пенистость мочи, боль, припухлость (отек) рук и ног или высокое кровяное давление. Способность молекулы антитела обеспечивать подавление выраженности измеряемого параметра может быть оценена в модельной системе на животном, позволяющей предсказать эффективность в лечении или предупреждении ассоциированного с C5aR1 нарушения, *например* ANCA-вакулита. В качестве альтернативы, это свойство композиции может быть оценено путем изучения способности молекулы антитела ингибировать C5aR1, *например*, с помощью анализа *in vitro*.

[0468] «Профилактически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение периодов времени, необходимых для достижения необходимого профилактического результата. Как правило, поскольку профилактическую дозу используют у субъектов до заболевания или на более ранней стадии заболевания, профилактически эффективное количество будет меньше терапевтически эффективного количества.

[0469] «Диагностически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение периодов времени, необходимых для достижения необходимого диагностического результата. Как правило, диагностически эффективное количество представляет собой количество, при котором нарушение, *например* нарушение, описанное в данном документе, *например* ассоциированное с C5aR1 нарушение, *например* ANCA- васкулит, может быть диагностировано *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

[0470] Также в настоящем изобретении предусмотрен набор, который содержит молекулу антитела, описанную в данном документе. Набор может содержать один или более других элементов, в том числе следующее: инструкции по применению; другие реагенты, *например* метку, терапевтическое средство или средство, применимое для присоединения путем хелатирования или иного варианта присоединения молекулы антитела к метке, или терапевтическому средству, или радиозащитной композиции; устройства или другие материалы для подготовки молекулы антитела к введению; фармацевтически приемлемые носители и устройства или другие материалы для введения субъекту.

Нуклеиновые кислоты

[0471] В настоящем изобретении также представлены нуклеиновые кислоты, содержащие нуклеотидные последовательности, которые кодируют молекулы антитела (*например*, вариабельные области тяжелой и легкой цепей и CDR молекул антитела), как описано в данном документе.

[0472] Например, в настоящем изобретении представлены первая и вторая нуклеиновые кислоты, кодирующие переменные области тяжелой и легкой цепей, соответственно, молекулы антитела, выбранной из одной или более молекул антитела, раскрытых в данном документе, *например*, молекулы антитела из **таблицы 1С**, или части молекулы антитела, *например*, переменные области из любой из **таблиц 1А, 2А, 3А, 1В, 2В или 3В**. Нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую любую из аминокислотных последовательностей из таблиц в данном документе, или последовательность, по сути идентичную им (*например*, последовательность, на по меньшей мере приблизительно 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную им, или отличающуюся на не более чем 3, 6, 15, 30 или 45 нуклеотидов от последовательностей, показанных в таблицах в данном документе).

[0473] В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота предусматривает нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR из переменной области тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, как представлено в таблицах в данном документе, или последовательность, по сути гомологичную ей (*например*, последовательность, на по меньшей мере приблизительно 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную ей, и/или характеризующуюся наличием одной или более замен, *например* консервативных замен). В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота предусматривает нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR из переменной области легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, как представлено в таблицах в данном документе, или последовательность, по сути гомологичную ей (*например*, последовательность, на по меньшей мере приблизительно 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную ей, и/или характеризующуюся наличием одной или более замен, *например* консервативных замен). В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота предусматривает нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR из переменных областей тяжелой и легкой цепей, имеющих аминокислотную последовательность, как

представлено в таблицах в данном документе, или последовательность, по сути гомологичную таковой (*например*, последовательность, на по меньшей мере приблизительно 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную ей, и/или характеризующуюся наличием одной или более замен, *например* консервативных замен).

[0474] Нуклеиновые кислоты, раскрытые в данном документе, включают дезоксирибонуклеотиды или рибонуклеотиды или их аналоги. Полинуклеотид может быть либо одонитевым, либо двухнитевым, а если он одонитевый, то может представлять собой кодирующую или не кодирующую (антисмысловую) нить. Полинуклеотид может содержать модифицированные нуклеотиды, такие как метилированные нуклеотиды и аналоги нуклеотидов. Последовательность нуклеотидов может быть прервана ненуклеотидными компонентами. Полинуклеотид может быть дополнительно модифицирован после полимеризации, например, путем конъюгации с метящим компонентом. Нуклеиновая кислота может представлять собой рекомбинантный полинуклеотид или полинуклеотид геномного, кДНК, полусинтетического или синтетического происхождения, который либо не встречается в природе, либо связан с другим полинуклеотидом в неприродном расположении.

[0475] В некоторых аспектах в настоящей заявке представлены клетки-хозяева и векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, описанные в данном документе. Нуклеиновые кислоты могут присутствовать в одном векторе или в отдельных векторах, присутствующих в одной и той же клетке-хозяине или в отдельных клетках-хозяевах, как описано более подробно ниже.

Векторы

[0476] Кроме того, в данном документе представлены векторы, которые содержат нуклеотидные последовательности, кодирующие молекулы антитела (*например*, переменные области тяжелой и легкой цепей и CDR молекул антитела), как описано в данном документе.

[0477] В одном варианте осуществления вектор содержит нуклеиновую кислоту, описанную в данном документе. Например, вектор может содержать первую и вторую нуклеиновые кислоты, кодирующие переменные области тяжелой и легкой цепей соответственно молекулы антитела, выбранной из одной или более молекул антитела, раскрытых в данном документе, *например*, молекул антитела из **таблицы 1С**, или части молекулы антитела, *например* переменные области из любой из **таблиц 1А, 2А, 3А, 1В, 2В или 3В**.

[0478] В определенных вариантах осуществления вектор содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR из переменной области тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, как представлено в таблицах в данном документе, или последовательность, по сути гомологичную ей (*например*, последовательность, на по меньшей мере приблизительно 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную ей, и/или характеризующуюся наличием одной или более замен, *например* консервативных замен). В одном варианте осуществления вектор содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR из переменной области легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, как представлено в таблицах в данном документе, или последовательность, по сути гомологичную ей (*например*, последовательность, на по меньшей мере приблизительно 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную ей, и/или характеризующуюся наличием одной или более замен, *например* консервативных замен). В одном варианте осуществления вектор содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR из переменных областей тяжелой и легкой цепей, имеющих аминокислотную последовательность, как представлено в таблицах в данном документе, или последовательность, по сути гомологичную таковым (*например*, последовательность, на по меньшей мере приблизительно 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную ей, и/или характеризующуюся наличием одной или более замен, *например* консервативных замен).

[0479] Векторы включают без ограничения вирус, плазмиду, космиду, фаг лямбда или искусственную хромосому дрожжей (YAC). Могут применяться многочисленные векторные системы. Например, в одном классе векторов используются ДНК-элементы, полученные из вирусов животных, таких как, например, вирус папилломы крупного рогатого скота, вирус полиомы, аденовирус, вирус коровьей оспы, бакуловир, ретровирусы (вирус саркомы Рауса, MMTV или MOMLV) или вирус SV40. В другом классе векторов используются РНК-элементы, полученные из РНК-вирусов, таких как вирус леса Семлики, вирус восточного лошадиного энцефалита и флавивирусы.

[0480] Кроме того, клетки, которые стабильно интегрировали ДНК в свои хромосомы, могут быть отобраны путем введения одного или более маркеров, которые обеспечивают возможность отбора трансфицированных клеток-хозяев. Маркер может обеспечивать, например, прототропность ауксотрофному хозяину, устойчивость к биоцидам (*например*, к антибиотикам) или устойчивость к тяжелым металлам, таким как медь и т. п. Маркерный ген, по которому осуществляется отбор, может быть либо непосредственно связан с экспрессируемыми последовательностями ДНК, либо введен в ту же клетку путем котрансформации. Для оптимального синтеза мРНК также могут быть необходимыми дополнительные элементы. Эти элементы могут содержать сигналы сплайсинга, а также промоторы, энхансеры и сигналы терминации транскрипции..

[0481] После получения вектора экспрессии или последовательности ДНК, содержащей конструкции для экспрессии, векторы экспрессии могут быть трансфицированы или введены в соответствующую клетку-хозяина. Для этого могут использоваться различные методики, такие как, например, слияние протопластов, осаждение фосфатом кальция, электропорация, ретровирусная трансдукция, вирусная трансфекция, генная пушка, трансфекция на основе липидов или другие традиционные методики. В случае слияния протопластов клетки выращивают в среде и подвергают скринингу в отношении наличия соответствующей активности.

[0482] Способы и условия культивирования полученных трансфицированных клеток и извлечения полученной молекулы антитела известны специалистам в данной области техники и могут быть изменены или оптимизированы в зависимости от конкретного вектора экспрессии и используемой клетки-хозяина млекопитающего на основе настоящего описания.

Клетки

[0483] Настоящее изобретение также обеспечивает клетки (*например*, клетки-хозяева), содержащие нуклеиновую кислоту, кодирующую молекулу антитела, как описано в данном документе. Например, клетки-хозяева могут содержать молекулу нуклеиновой кислоты, предусматривающую нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность, описанную в любой из таблиц 1А, 1В, 2А, 2В, 3А или 3В, последовательность, по сути гомологичную ей (*например*, последовательность, на по меньшей мере приблизительно 85%, 90%, 95%, 99% или больше идентичную ей, и/или способную гибридизироваться с ней при жестких условиях, описанных в данном документе), или часть одной из указанных нуклеиновых кислот.

[0484] В одном варианте осуществления клетки-хозяева генетически конструируют таким образом, чтобы они содержали нуклеиновые кислоты, кодирующие молекулу антитела, описанную в данном документе.

[0485] В определенных вариантах осуществления клетки-хозяева генетически конструируют с использованием кассеты экспрессии. Выражение «кассета экспрессии» относится к нуклеотидным последовательностям, которые способны влиять на экспрессию гена у хозяев, совместимых с такими последовательностями. Такие кассеты могут содержать промотор, открытую рамку считывания с интронами или без них и сигнал терминации. Также могут использоваться дополнительные факторы, необходимые или полезные для осуществления экспрессии, такие как, например, индуцибельный промотор.

[0486] Настоящее изобретение также обеспечивает клетки-хозяева, содержащие векторы, описанные в данном документе.

[0487] Клетка может представлять собой без ограничения эукариотическую клетку, бактериальную клетку, клетку насекомого или клетку человека. Подходящие эукариотические клетки включают без ограничения клетки Vero, клетки HeLa, клетки COS, клетки CHO, клетки HEK293, клетки ВНК и клетки MDCKII. Подходящие клетки насекомых включают без ограничения клетки Sf9. В одном варианте осуществления клетка (*например*, клетка-хозяин) является выделенной клеткой.

Варианты применения молекул антитела

[0488] Молекулы антитела, раскрытые в данном документе, а также фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, имеют терапевтическое, профилактическое и/или диагностическое применения *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*.

[0489] В одном варианте осуществления молекула антитела обеспечивает снижение (*например*, подавление, блокирование или нейтрализацию) одной или более биологических активностей C5aR1. Например, эти молекулы антител можно вводить в клетки в культуре, *in vitro* или *ex vivo*, или субъекту, *например* субъекту-человеку, *например*, *in vivo*, для снижения (*например*, подавления, блокирования или нейтрализации) одной или более биологических активностей C5aR1. В одном варианте осуществления молекула антитела обеспечивает подавление или по сути подавляет связывание C5aR1, *например* C5aR1 человека, с C5a. В одном варианте осуществления молекула антитела обеспечивает снижение (*например*, подавление, блокирование или нейтрализацию) прайминга хемотаксиса. В одном варианте осуществления молекула антитела обеспечивает снижение (*например*, подавление, блокирование или нейтрализацию) активации нейтрофилов. В одном варианте осуществления молекула антитела обеспечивает снижение (*например*, подавление, блокирование или нейтрализацию) повреждения эндотелия, ассоциированного с передачей сигнала C5aR1. Например, молекулы антитела, описанные в данном

документе, могут использоваться для обеспечения снижения повышенной активации комплемента или для лечения или предупреждения нарушения, ассоциированного с повышенной активацией комплемента.

[0490] В одном варианте осуществления используют молекулу антитела, нацеливающуюся на сайт I или N-конец C5aR1 (*например*, молекулу антитела, описанную в данном документе). В одном варианте осуществления используют молекулу антитела, нацеливающуюся на сайт II C5aR1 (*например*, молекулу антитела, описанную в данном документе). В одном варианте осуществления используют комбинацию молекулы антитела, нацеливающейся на сайт I C5aR1 (*например*, молекулы антитела, описанной в данном документе), и молекулы антитела, нацеливающейся на сайт II (*например*, содержащий ECL2) C5aR1 (*например*, молекулы антитела, описанной в данном документе). В одном варианте осуществления комбинация молекулы антитела, нацеливающейся на сайт I C5aR1 (*например*, молекулы антитела, описанной в данном документе), и молекулы антитела, нацеливающейся на сайт II (*например*, содержащий ECL2) C5aR1 (*например*, молекулы антитела, описанной в данном документе), обеспечивает аддитивный или синергический эффект, *например*, в отношении передачи сигнала C5aR1. В одном варианте осуществления используют молекулу антитела, нацеливающуюся на сайт I и сайт II (*например*, содержащий ECL2) C5aR1 (*например*, молекулу антитела, описанную в данном документе). В одном варианте осуществления молекула антитела, нацеливающаяся на сайт I и сайт II (*например*, содержащий ECL2) C5aR1 (*например*, молекула антитела, описанная в данном документе) обеспечивает аддитивный или синергический эффект, *например*, в отношении передачи сигнала C5aR1, *например*, по сравнению с моновалентными контролями. Без ограничения какой-либо теорией предполагается, что в некоторых вариантах осуществления такое применение комбинации или применение молекул полиспецифических или мультипаратопных (*например*, биспецифических или бипаратопных) антител может обеспечивать определенное усиление функции за счет комбинации валентности и/или специфичности, *например*, кластеризации рецептора, которая способствует интернализации G-белков или предотвращает их связывание,

и/или эффективной миграции G-белков между активированным GPCR и эффекторными молекулами.

[0491] Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, предупреждения или диагностики нарушения, *например* нарушения, описанного в данном документе (*например*, ассоциированного с C5aR1 нарушения, *например* ANCA-васкулита), у субъекта, включающий введение субъекту молекулы антитела, описанной в данном документе, с обеспечением тем самым лечения, предупреждения или диагностики нарушения. Например, настоящее изобретение обеспечивает способ, включающий приведение молекулы антитела, описанной в данном документе, в контакт с клетками в культуре, *например in vitro* или *ex vivo*, или введение молекулы антитела, описанной в данном документе, субъекту, *например in vivo*, для лечения, предупреждения или диагностики нарушения (*например*, ассоциированного с C5aR1 нарушения, *например* ANCA-васкулита).

[0492] Используемый в данном документе термин «субъект» включает человека и отличных от человека животных. В одном варианте осуществления субъект представляет собой субъекта-человека, *например* пациента-человека, у которого имеется нарушение, описанное в данном документе (*например*, ассоциированное с C5aR1 нарушение, *например* ANCA-васкулит), или который подвержен риску возникновения нарушения, описанного в данном документе (*например*, ассоциированного с C5aR1 нарушения, *например* ANCA-васкулита). Термин «отличные от человека животные» включает млекопитающих и животных, отличных от млекопитающих, таких как отличные от человека приматы. В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека. Способы и композиции, описанные в данном документе, подходят для лечения у пациентов-людей нарушения, описанного в данном документе (*например*, ассоциированного с C5aR1 нарушения, *например* ANCA-васкулита). Пациенты, у которых имеется нарушение, описанное в данном документе (*например*, ассоциированное с C5aR1 нарушение, *например* ANCA-васкулит), включают тех, у кого развилось нарушение, описанное в данном документе (*например*, ассоциированное с C5aR1 нарушение, *например* ANCA-васкулит), но которые являются (по меньшей мере временно) бессимптомными,

пациентов, у которых проявился симптом нарушения, описанного в данном документе (*например*, ассоциированного с C5aR1 нарушения, *например* ANCA- васкулита), или пациентов, у которых имеется нарушение, связанное или ассоциированное с нарушением, описанным в данном документе (*например*, ассоциированным с C5aR1 нарушением, *например* ANCA-васкулитом).

Способы лечения или предупреждения нарушений

[0493] Молекулы антитела, описанные в данном документе могут использоваться для лечения или предупреждения нарушений, ассоциированных с C5aR1 и/или C5, или их симптомов. Без ограничения какой-либо теорией предполагается, что в некоторых вариантах осуществления нацеливание на ось C5a/C5aR1 (*например*, путем нацеливания на предшественника агониста C5, агониста C5a, или рецептор C5aR1), как описано в данном документе, обеспечивает подход, применимый для лечения или предупреждения различных нарушений, *например*, для ограничения прогрессирования заболевания.

[0494] Иллюстративные нарушения или состояния, которые можно лечить или предупреждать с помощью молекул антитела, описанных в данном документе, включают без ограничения ассоциированное с C5aR1 нарушение или ассоциированное с C5 нарушение. В одном варианте осуществления нарушение ассоциировано с рекрутингом, активацией и/или нетозом нейтрофилов. В одном варианте осуществления нарушение ассоциировано с активацией системы комплемента и/или активацией системы коагуляции. В одном варианте осуществления нарушение ассоциировано с опосредованной C5aR воспалительной реакцией. В одном варианте осуществления нарушение ассоциировано с моноцитарным хемоаттрактантным белком-1 (MCP-1) и/или воспалением почек. В одном варианте осуществления нарушение ассоциировано с хемотаксисом (*например*, праймингом хемотаксиса). В одном варианте осуществления нарушение ассоциировано с повреждением эндотелия.

[0495] В одном варианте осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием антитела, способного связывать один или более аминокислотных остатков C5aR1 в сайте I (SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452) или один или более аминокислотных остатков C5aR1 в сайте II (SEQ ID NO: 1450). В некоторых вариантах осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием антитела, способного связывать C5aR1 в сайте II (SEQ ID NO: 1450).

[0496] В одном варианте осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием антитела, способного конкурировать с антителом, связывающимся с C5aR1 в сайте I (SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452) или в сайте II (SEQ ID NO: 1450).

[0497] В одном варианте осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием антитела, способного связываться с C5aR1, но не с C5aR2 или другими GPCR.

[0498] В одном варианте осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием антитела, способного связываться с C5aR1, содержащим тяжелую цепь, легкую цепь, HCDR и LCDR, представленные в таблицах 1A, 1B, 2A, 2B, 3A и 3B.

[0499] В одном варианте осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием антитела, способного связываться с C5aR1, антитела, содержащего аминокислотные последовательности AYAMS (SEQ ID NO: 1456), SISTGGNTY (SEQ ID NO: 1457) и GYQRFSGFAY (SEQ ID NO: 1458) или их вариант. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела для лечения ассоциированного с C5aR1 нарушения, содержит аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 1456, SEQ ID NO: 1457 или SEQ ID NO: 1458. В некоторых вариантах осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с

использованием антитела, способного связываться с C5aR1, содержащего HCDR, где HCDR содержат последовательности под SEQ ID NO: 1456, 1457 и/или 1458, являющиеся частью HCDR.

[0500] В некоторых вариантах осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием антитела, способного связываться с C5aR1, антитела, содержащего аминокислотные последовательности RSSQSLVHNSGNTYLN (SEQ ID NO: 1459), KVSNRLS (SEQ ID NO: 1460) и SQSTHVPYT (SEQ ID NO: 1461). В некоторых вариантах осуществления вариант антитела для лечения ассоциированного с C5aR1 нарушения содержит аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 1459, 1460 и/или 1461. В некоторых вариантах осуществления антитело, содержащее последовательность под SEQ ID NO: 1459, 1460 и/или 1461, связывает сайт II, определяемый SEQ ID NO: 1450. В некоторых вариантах осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием антитела, способного связываться с C5aR1, содержащего LCDR, где LCDR содержат последовательности под SEQ ID NO: 1459, 1460 и/или 1461, являющиеся частью LCDR.

[0501] В некоторых вариантах осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием антитела, способного связываться с C5aR1, где антитело связывает C5aR1 с аффинностью, составляющей от 10 пМ до 50 нМ.

[0502] В некоторых вариантах осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием антитела, способного связываться с C5aR1, где антитело обеспечивает подавление передачи сигнала G α .

[0503] В некоторых вариантах осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием

антитела, способного связываться с C5aR1, где антитело обеспечивает подавление хемотаксиса нейтрофилов.

[0504] В некоторых вариантах осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием антитела, способного связываться с C5aR1, где антитело обеспечивает подавление высвобождения кальция.

[0505] В одном варианте осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием антитела, способного связываться с C5aR1, и дополнительного терапевтического средства или второго терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство для лечения ассоциированного с C5aR1 заболевания представляет собой малую молекулу, такую как без ограничения авакопан.

[0506] В одном варианте осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием полиспецифического или бипаратопного антитела, способного связывать один или более аминокислотных остатков C5aR1 в сайте I (SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452) и один или более аминокислотных остатков C5aR1 в сайте II (SEQ ID NO: 1450).

[0507] В одном варианте осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием полиспецифического или бипаратопного антитела, способного конкурировать с антителом, связывающимся с C5aR1 в сайте I (SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452) и в сайте II (SEQ ID NO: 1450).

[0508] В одном варианте осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием полиспецифического или бипаратопного антитела, способного связываться с C5aR1, антитела, содержащего аминокислотные последовательности AYAMS (SEQ ID NO: 1456), SISTGGNTY (SEQ ID NO: 1457) и GYQRFSGFAY (SEQ ID NO: 1458) или их

вариант; и антитела, содержащего аминокислотные последовательности RSSQSLVHSNGNTYLN (SEQ ID NO: 1459), KVSNRLS (SEQ ID NO: 1460) и SQSTHVPYT (SEQ ID NO: 1461) или их вариант. В некоторых вариантах осуществления вариант полиспецифического или бипаратопного антитела для лечения ассоциированного с C5aR1 нарушения содержит аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 1459, 1460 и/или 1461. В некоторых вариантах осуществления вариант полиспецифического или бипаратопного антитела для лечения ассоциированного с C5aR1 нарушения содержит аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислоту от аминокислот под SEQ ID NO: 1456, SEQ ID NO: 1457 или SEQ ID NO: 1458.

[0509] В одном варианте осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием полиспецифического или бипаратопного антитела, способного конкурировать с антителом, связывающимся с C5aR1 в сайте I (SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452) и в сайте II (SEQ ID NO: 1450).

[0510] В некоторых вариантах осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием полиспецифического или бипаратопного антитела, способного связываться с C5aR1, где антитело связывает C5aR1 с аффинностью, составляющей от 10 пМ до 50 нМ.

[0511] В некоторых вариантах осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием полиспецифического или бипаратопного антитела, способного связываться с C5aR1, где антитело обеспечивает подавление передачи сигнала G α .

[0512] В некоторых вариантах осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием полиспецифического или бипаратопного антитела, способного связываться с C5aR1, где антитело обеспечивает подавление хемотаксиса нейтрофилов.

[0513] В одном варианте осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием полиспецифического или бипаратопного антитела, способного связываться с C5aR1, но не с C5aR2 или другими GPCR.

[0514] В одном варианте осуществления иллюстративные нарушения, например ассоциированное с C5aR1 нарушение, можно лечить с использованием комбинации полиспецифического или бипаратопного антитела, способного связываться с C5aR1, и дополнительного терапевтического средства или второго терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство для лечения ассоциированного с C5aR1 заболевания представляет собой малую молекулу, такую как без ограничения авакопан.

[0515] Иллюстративные нарушения или состояния, которые можно лечить или предупреждать с помощью молекул антитела, описанных в данном документе, также включают без ограничения васкулит (*например*, ANCA-васкулит), аутоиммунное нарушение (*например*, ревматоидный артрит или волчанку) или рак. В одном варианте осуществления нарушение ассоциировано с aberrантной экспрессией C5aR1 или C5a. В одном варианте осуществления молекулу антитела используют для лечения субъекта, у которого имеется нарушение, описанное в данном документе, или который подвержен риску развития нарушения, описанного в данном документе. Иллюстративные нарушения, которые можно лечить с помощью молекулы антитела, описанной в данном документе, приведены, *например*, в таблице 7. В таблице 7 также приведены иллюстративные средства, которые можно объединять с молекулой антитела, описанной в данном документе, для лечения таких нарушений.

Таблица 7. Иллюстративные нарушения поддающиеся лечению с помощью молекул антител к C5aR1

Показания	Комбинированное средство(средства)
-----------	------------------------------------

ANCA-васкулит	Авакопан
С3-гломерулопатия/aHUS	Авакопан
IgA-нефропатия	Авакопан
Гнойный гидраденит	Авакопан, IFX-1
Гангренозная пиодермия	IFX-1
Сепсис	IFX-1
Ревматоидный артрит	IPH5401, PMX53
Остеоартрит	PMX53
Псориаз	PMX53
Возрастная макулярная дегенерация (AMD)	PMX53
Заболевание «трансплантат против хозяина» (GvHD)	ALXN-1007
Антифосфолипидный синдром	ALXN-1007
Рак	MOR210 (TJ210) + CKI
Рак	IPH5401 + CKI
Амиотрофический латеральный склероз (ALS)	
Болезнь Хантингтона	
Болезнь Альцгеймера	
Невропатическая боль	

[0516] Дополнительные примеры заболеваний и нарушений, которые можно лечить с помощью молекулы антитела, описанной в данном документе, приведены,

например, в таблице 2 у Sadik et al. (*Semin. Immunol.* 37: 21-29 (2018)); включенной в данный документ посредством ссылки в полном своем объеме.

[0517] Молекулы антитела, описанные в данном документе, обычно вводят с частотой, при которой в организме пациента поддерживается терапевтически эффективный уровень молекул антитела до выздоровления пациента. Например, молекулы антитела можно вводить с частотой, при которой в сыворотке крови обеспечивается концентрация, достаточная для того, чтобы по меньшей мере приблизительно 1, 2, 5, 10, 20, 30 или 40 молекул антитела связывали каждую молекулу C5aR1. В одном варианте осуществления молекулы антитела вводят раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней, раз в 1, 2, 3, 4, 5 или 6 недель или раз в 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев.

[0518] Способы введения различных молекул антитела известны в уровне техники и описаны ниже. Подходящие дозировки используемых молекул антитела будут зависеть от возраста и веса субъекта и конкретного используемого лекарственного средства.

[0519] В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят субъекту (например, субъекту-человеку) внутривенно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят субъекту в дозе, составляющей от 0,1 мг/кг до 50 мг/кг, например от 0,2 мг/кг до 25 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 10 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 3 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 2,5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 2 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 1,5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 1 мг/кг, от 1 мг/кг до 1,5 мг/кг, от 1 мг/кг до 2 мг/кг, от 1 мг/кг до 2,5 мг/кг, от 1 мг/кг до 3 мг/кг, от 1 мг/кг до 2,5 мг/кг или от 1 мг/кг до 5 мг/кг. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят субъекту в фиксированной дозе, составляющей от 10 мг до 1000 мг, например, от 10 мг до 500 мг, от 10 мг до 250 мг, от 10 мг до 150 мг, от 10 мг до 100 мг, от 10 мг до 50 мг, от 250 мг до 500 мг, от 150 мг до 500 мг, от 100 мг до 500 мг, от 50 мг до 500 мг, от 25 мг до 250 мг, от 50 мг до 150 мг, от 50 мг до 100 мг, от 100 мг до 150 мг, от 100 мг до 200 мг или от 150 мг до 250 мг. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят один раз в неделю, два раза в неделю, один раз в две недели, один раз в три

недели, один раз в четыре недели, один раз в восемь недель, один раз в месяц, один раз в два месяца или один раз в три месяца. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в количестве от 0,5 мг/кг до 3 мг/кг или от 50 мг до 150 мг один раз в неделю, два раза в неделю, один раз в две недели или один раз в четыре недели.

[0520] Молекулы антитела могут использоваться сами по себе или конъюгированными со вторым средством, *например* бактериальным средством, токсином или белком, *например* второй молекулой антитела к C5aR1. Данный способ включает введение молекулы антитела, отдельной или конъюгированной со вторым средством, субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Молекулы антитела могут использоваться для доставки разных терапевтических средств, *например* токсина, или их смесей.

Васкулит

[0521] Молекула антитела, описанная в данном документе, может использоваться для лечения или предупреждения васкулита (*например*, ANCA-васкулита). Васкулит представляет собой группу нарушений, при которых в результате воспаления разрушаются кровеносные сосуды. Васкулит в основном обусловлен миграцией лейкоцитов и получаемым в результате повреждением. Иллюстративные типы васкулита включают без ограничения ANCA-васкулит, пурпuru Геноха-Шенлейна, острый пролиферативный гломерулонефрит (*например*, постстрептококковый гломерулонефрит), микроскопический полиартериит (полиангиит), гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит.

ANCA-васкулит

[0522] В одном варианте осуществления молекулу антитела используют для лечения или предупреждения обусловленного аутоантителом к цитоплазме

нейтрофилов (ANCA) васкулита (также известного как ассоциированный с антителом к цитоплазме нейтрофилов васкулит или ANCA-ассоциированный васкулит (AAV)).

[0523] ANCA-васкулит представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммунным ответом либо на миелопероксидазу (MPO-ANCA), либо на протеиназу 3 (PR3-ANCA), – белки, которые экспрессируются главным образом в нейтрофилах. Результат обычно включает воспаление и разрушение мелких и средних кровеносных сосудов, быстро прогрессирующий гломерулонефрит и наличие циркулирующих антител к MPO-ANCA и PR3-ANCA. Чаще всего при этом заболевании поражаются кровеносные сосуды почки или легкого. ANCA приводят к васкулиту мелких сосудов и серповидному гломерулонефриту. В Соединенных Штатах Америки ежегодно регистрируют 40000—75000 новых случаев заболевания. Пациенты склонны к рецидивам, при этом у 11—16 % пациентов болезнь прогрессирует до конечной стадии, представляющей собой заболевание почек, и при этом смерть наступает в течение одного года после постановки диагноза. Имеющийся в настоящее время режим лечения состоит из высоких доз стероидов, обычно преднизона, в комбинации с иммуносупрессантами, такими как циклофосфамид и ритуксимаб. В конечном итоге стероиды приходится отменять из-за их побочных эффектов. Полагают, что вклад таких средств лечения в уровень смертности составляет ~60%. Без ограничения какой-либо теорией полагают, что молекулы антитела, описанные в данном документе, могут иметь определенные клинические преимущества, связанные с нацеливанием на C5aR1 (*например*, балл BVAS, снижение uACR или снижение MCP-1 в моче), что может сделать возможным уменьшение уровня применения глюкокортикоидов в высоких дозах или его замену в индукционной терапии для улучшения профиля безопасности и качества жизни.

[0524] Прогрессирование ANCA-васкулита обычно включает два ключевых аспекта: первоначальное продуцирование и присутствие ANCA, а также передачу сигнала C5a-C5aR1 в нейтрофилах. Мощный анафилотоксин C5a способствует хемотаксису и активации нейтрофилов, что является ключевым фактором воспалительных заболеваний, вызванных видами гиперчувствительности типа III, такими как ANCA-васкулит. Связывание C5a с C5aR1 является одним из конечных

событий в пути комплемента, которое имеет плейотропные эффекты, одним из основных последствий которого является миграция, перемещение и/или активация лейкоцитов, в том числе нейтрофилов. Симптомы ANCA-васкулита могут быть индуцированы у мышей пассивным переносом сыворотки крови с антителами к MPO, что указывает на то, что присутствие одних только ANCA может инициировать заболевание у мышей дикого типа. Кроме того, пассивный перенос сыворотки крови с антителами к MPO C5aR1-/- мышам не индуцирует симптомы ANCA-васкулита, что указывает на то, что C5aR1 важен для прогрессирования заболевания у мышей. Кроме того, введение антагонистов C5aR1 в модели MPO-ANCA может ограничить гуморальный ответ на MPO.

[0525] MPO и PR3 хранятся в гранулах нейтрофилов и высвобождаются при активации. Покоящиеся нейтрофилы характеризуются отсутствием ассоциированной с клеточной поверхностью MPO и характеризуются низкими уровнями ассоциированной с клеточной поверхностью PR3. Прайминг нейтрофилов необходим для дальнейшей ANCA-индуцированной активации, которая может быть осуществлена различными цитокинами, в том числе TNF-альфа, IL-1, IL-6, IL-18, fMLF и C5a. Началу заболевания ANCA-васкулитом часто предшествует инфекция, что обеспечивает возможный механизм высвобождения цитокинов, прайминга нейтрофилов и последующей активации ANCA. Продуцирование C5a и передача сигнала C5aR1 способствуют дальнейшему рекрутингу и активации нейтрофилов.

[0526] Стандарты для измерения ANCA-васкулита включают, *например*, Бирмингемскую шкалу активности васкулита, описанную, *например*, у Luqmani et al (1994) QJM 87(11):671-678; Luqmani et al. (1997) Baillieres Clin Rheumatol 11(2): 423-446; Mukhtyar et al., (2009) Ann Rheum Dis. 68(12): 1827-1832.

[0527] Другие средства лечения, которые могут использоваться в комбинации с молекулой антитела, описанной в данном документе, для лечения ANCA включают, *например*, глюкокортикоид (*например*, преднизолон), циклофосфамид, антитело к CD20 (*например*, ритуксимаб), низкомолекулярный селективный ингибитор рецептора C5a (*например*, авакопан (CCX168)), плазмообмен (PEX) или

поддерживающую терапию (*например*, иммуносупрессант, *например*, азатиоприн или метотрексат).

Пурпура Геноха-Шенлейна

[0528] В одном варианте осуществления молекулу антитела используют для лечения или предупреждения пурпуры Геноха-Шенлейна.

[0529] Пурпура Геноха-Шенлейна (HSP, также известная как анафилактоидная пурпура, ревматическая пурпура или пурпура Шенлейна-Геноха) представляет собой заболевание кожи и других органов, которое чаще всего поражает детей. HSP является системным васкулитом (воспалением кровеносных сосудов) и характеризуется отложением иммунных комплексов IgA и компонента комплемента 3 (C3) на артериолах, капиллярах и венах. На коже заболевание вызывает пальпируемую пурпуру (мелкие кровоизлияния), часто с болями в суставах и животе. При поражении почек может происходить потеря небольших количеств крови и белка с мочой; в небольшой части случаев поражение почек переходит в хроническое заболевание почек и даже необратимое повреждение почек. HSP часто предшествует инфекция, такая как инфекция горла.

[0530] Симптомы пурпуры Геноха-Шенлейна включают, *например*, сыпь (пурпуру), опухшие или больные суставы (артрит), желудочно-кишечные симптомы (*например*, боль в животе, тошноту, рвоту или кровавый стул) и поражение почек (*например*, белок или кровь в моче). Уровни IgA в сыворотке крови у пациентов с HSP являются высокими.

[0531] Стандарты для определения пурпуры Геноха-Шенлейна включают, *например*, классификацию Американского колледжа ревматологии (ACR) 1990 года (Mills *et al.* (1990). *Arthritis and Rheumatism* 33 (8): 1114–21), классификацию Конференции по достижению консенсуса в Чепел-Хилл (CHCC) 1994 года (Jennette *et al.* (1994) *Arthritis and Rheumatism* 37 (2): 187–92) и классификацию Европейской лиги против ревматизма (EULAR) и Общества детской ревматологии (PReS) 2006 года, которая включает пальпируемую пурпуру в качестве обязательного критерия вместе с

по меньшей мере одним из следующих признаков: диффузная боль в животе, преимущественное отложение IgA (подтвержденное биопсией кожи), острый артрит в любом суставе и поражение почек (о чем свидетельствует наличие крови и/или белка в моче) (Ozen *et al.* (2006) *Annals of Rheumatic Diseases* 65 (7): 936–41).

[0532] Другие средства лечения, которые могут использоваться в комбинации с молекулой антитела, описанной в данном документе, для лечения пурпуры Геноха-Шенлейна, включают, *например*, анальгетики при болях в животе и суставах, стероиды (*например*, пероральные стероиды или комбинацию внутривенного метилпреднизолона (стероида), циклофосфамида и дипиридамола с последующим применением преднизона). Другие режимы также включают, *например*, стероиды/азатиоприн и стероиды/циклофосфамид (с гепарином и варфарином или без таковых) или внутривенный иммуноглобулин (IVIg).

Острый пролиферативный гломерулонефрит

[0533] В другом варианте осуществления молекулу антитела используют для лечения острого пролиферативного гломерулонефрита, *например*, постстрептококкового гломерулонефрита.

[0534] Острый пролиферативный гломерулонефрит представляет собой нарушение гломерул (гломерулонефрит) или мелких кровеносных сосудов в почках. Это распространенное осложнение бактериальных инфекций, как правило, кожных инфекций, вызванных бактериями *Streptococcus* типов 12, 4 и 1 (импетиго), а также после стрептококкового фарингита, в случае которого это осложнение известно как постинфекционный или постстрептококковый гломерулонефрит. Инфекция вызывает развитие воспаления кровеносных сосудов в почках, что нарушает способность почечных органов фильтровать мочу.

[0535] Патофизиология этого нарушения соответствует механизму, опосредованному иммунным комплексом. При этом нарушении продуцируются белки, имеющие различные антигенные детерминанты, которые, в свою очередь, обладают аффинностью в отношении сайтов в гломерулах. Как только происходит

связывание с гломерулой посредством взаимодействия с пропердином, активируется система комплемента. Фиксация комплемента вызывает образование дополнительных медиаторов воспаления.

[0536] Симптомы острого пролиферативного гломерулонефрита включают, *например*, гематурию, олигурию, отек, гипертонию, лихорадку, головную боль, недомогание, анорексию и тошноту.

[0537] Другие средства лечения, которые могут использоваться в комбинации с молекулой антитела, описанной в данном документе, для лечения острого пролиферативного гломерулонефрита, включают, *например*, контроль кровяного давления (BP) и контроль количества калия у индивидуумов с олигурическим острым повреждением почек.

Аутоиммунные нарушения

[0538] Молекулы антитела, описанные в данном документе, могут использоваться для лечения или предупреждения аутоиммунного нарушения.

[0539] Иллюстративные аутоиммунное нарушение, которое можно лечить или предупреждать с помощью молекулы антитела, описанной в данном документе, включают без ограничения волчанку, острый диссеминированный энцефаломиелит (ADEM), острый некротизирующий геморрагический лейкоэнцефалит, болезнь Аддисона, агаммаглобулинемию, очаговую алопецию, амилоидоз, анкилозирующий спондилит, ассоциированный с антителами к GBM/антителами к ТBM нефрит, антифосфолипидный синдром (APS), аутоиммунную ангиоэдему, аутоиммунную апластическую анемию, аутоиммунную дизаутономию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунную гиперлипидемию, аутоиммунный иммунодефицит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха (AIED), аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ATP), аутоиммунное заболевание щитовидной железы, аутоиммунную крапивницу, аксональные и нейрональные невропатии, болезнь Бало, болезнь Бехчета, буллезный пемфигоид, кардиомиопатию, болезнь

Кастлемана, целиакию, болезнь Шагаса, синдром хронической усталости, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (CRMO), синдром Чарга-Стросса, цикатрициальный пемфигOID/доброкачественный пемфигOID слизистых оболочек, болезнь Крона, синдром Коганса, болезнь холодовой агглютинации, врожденную блокаду сердца, миокардит, вызванный вирусом Коксаки, заболевание CREST, первичную криоглобулинемию смешанного типа, демиелинизирующие невропатии, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, болезнь Девика (нейромиелит зрительного нерва), дискоидную волчанку, синдром Дресслера, эндометриоз, эозинофильный эзофагит, эозинофильный фасциит, узловатую эритему, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, синдром Эванса, фибромиалгию, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит (височный артериит), гигантоклеточный миокардит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, гранулематоз с полиангиитом (GPA) (ранее назывался гранулематозом Вегенера), болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, гемолитическую анемию, пурпуру Геноха-Шонлейна, гестационный герпес, гипогаммаглобулинемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), IgA-нефропатию, IgG4-связанное склерозирующее заболевание, нарушение, связанное с иммунорегуляторными липопротеинами, миозит с тельцами включения, интерстициальный цистит, ювенильный артрит, ювенильный диабет (диабет типа 1), ювенильный миозит, синдром Кавасаки, синдром Ламберта-Итона, лейкоцитокластический васкулит, красный плоский лишай, склероатрофический лишай, деревянистый конъюнктивит, IgA-зависимый линейный дерматоз (LAD), волчанку (SLE), болезнь Лайма, хроническую болезнь Менъера, микроскопический полиангиит, смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), язву Мурена, болезнь Муха-Габермана, рассеянный склероз, миастению гравис, миозит, нарколепсию, нейромиелит зрительного нерва (болезнь Девика), нейтропению, глазной цикатрициальный пемфигOID, неврит зрительного нерва, палиндромный ревматизм, PANDAS (педиатрические аутоиммунные нейropsychиатрические нарушения, ассоциированные со Streptococcus), паранеопластическую мозжечковую

дегенерацию, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), синдром Парри-Ромберга, синдром Персонейджа-Тернера, парспланит (периферический увеит), пемфигус, периферическую нейропатию, перивенозный энцефаломиелит, пернициозную анемию, синдром POEMS, узелковый полиартериит, аутоиммунные полигландулярные синдромы типа I, II и III, полимиалгию ревматическую, полимиозит, синдром постинфарктного перикардита, постперикардитомический синдром, прогестероновый дерматит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, псориаз, псориатический артрит, идиопатический легочный фиброз, гангренозную пиодермию, истинную эритроцитарную аплазию, феномен Рейно, реактивный артрит, рефлекторную симпатическую дистрофию, синдром Рейтера, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног, ретроперитонеальный фиброз, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродермию, синдром Шегрена, аутоиммунитет к сперматозоидам и тестикулярным клеткам, синдром скованного человека, подострый бактериальный эндокардит (SBE), синдром Сусака, симпатическую офтальмию, артериит Такаясу, височный артериит/гигантоклеточный артериит, тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), синдром Толосы-Ханта, поперечный миелит, диабет типа 1, язвенный колит, недифференцированное заболевание соединительной ткани (UCTD), увеит, васкулит, везикулобуллезный дерматоз, витилиго, гранулематоз Вегенера (также известный как гранулематоз с полиангиитом (GPA)).

[0540] В одном варианте осуществления аутоиммунное нарушение представляет собой ревматоидный артрит, системную красную волчанку, IgA-зависимый линейный буллезный дерматоз (*например*, линейный зависимый от иммуноглобулина А (IgA) дерматоз) или опосредованный IgA приобретенный буллезный эпидермолиз.

[0541] В одном варианте осуществления молекулу антитела используют для лечения ревматоидного артрита. Другие средства лечения, которые могут использоваться в комбинации с молекулой антитела, описанной в данном документе, для лечения ревматоидного артрита, включают, *например*, NSAID, стероид

(например, кортикостероид), противоревматическое лекарственное средство, обеспечивающее модификацию заболевания (DMARD) (например, метотрексат (TREXALL®), лефлуномид (ARAVA®), гидроксихлорохин (PLAQUENIL®) или сульфасалазин (AZULFIDINE®), модификатор биологического ответа (например, абатацепт (ORENCIA®), адалимумаб (HUMIRA®), анакинра (KINERET®), цертолизумаб (CIMZIA®), этанерцепт (ENBREL®), голимумаб (SIMPONI®), инфликсимаб (REMICADE®), ритуксимаб (RITUXAN®) и тоцилизумаб (ACTEMRA®) или тофацитиниб (XELJANZ®)) или хирургическое вмешательство.

[0542] В одном варианте осуществления молекулу антитела используют для лечения системной красной волчанки. Другие средства лечения, которые могут использоваться в комбинации с молекулой антитела, описанной в данном документе, для лечения ревматоидного артрита, включают, например, NSAID, противомаларийное лекарственное средство (например, гидроксихлорохин (PLAQUENIL®), кортикостероид (например, преднизон), иммуносупрессант (например, азатиоприн (IMURAN®, AZASAN®), микофенолат (CELLCEPT®), лефлуномид (ARAVA®) или метотрексат (TREXALL®)) или ингибитор BAFF (например белимумаб (BENLYSTA®).

[0543] В одном варианте осуществления молекулу антитела используют для лечения IgA-зависимого линейного буллезного дерматоза (например, линейного зависимого от иммуноглобулина А (IgA) дерматоза). Другие средства лечения, которые могут использоваться в комбинации с молекулой антитела, описанной в данном документе, для лечения IgA-зависимого линейного буллезного дерматоза (например, линейного зависимого от иммуноглобулина А (IgA) дерматоза), включают, например, кортикостероиды (например, преднизон или преднизолон), антибиотик (например, тетрациклин, эритромицин, сульфамиридин), колхицин или микофенолят мофетил.

[0544] В одном варианте осуществления молекулу антитела используют для лечения опосредованного IgA приобретенного буллезного эпидермолиза. Другие средства лечения, которые могут использоваться в комбинации с молекулой антитела,

описанной в данном документе, для лечения опосредованного IgA приобретенного буллезного эпидермолиза, включают, *например*, антибиотик, противовоспалительное лекарственное средство (*например*, кортикостероид) или хирургическое вмешательство.

Рак

[0545] Молекулы антитела, описанные в данном документе, могут использоваться для лечения или предупреждения рака или обусловленного им метастатического поражения.

[0546] В одном варианте осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В одном варианте осуществления рак представляет собой гематологический рак (*например*, лейкоз, лимфому и множественную миелому). В одном варианте осуществления рак представляет собой саркому мягких тканей. В одном варианте осуществления рак ассоциирован с активацией C5aR1.

Иллюстративные виды рака, которые можно лечить или предупреждать с помощью описанных в данном документе полипептидов, включают без ограничения острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), аденокортикальную карциному, саркому Капоши, лимфому, связанную с AIDS, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей (*например*, саркому Юинга или остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому), опухоль головного мозга (*например*, астроцитому, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональную опухоль центральной нервной системы, герминогенную опухоль центральной нервной системы, краниофарингиому или эпендимому), рак молочной железы, опухоль бронхов, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль (*например*, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта), кардиальную (сердечную) опухоль, эмбриональную опухоль, герминогенную опухоль, лимфому,

рак шейки матки, холангиокарциному, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (СМL), хроническое миелопролиферативное новообразование, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, протоковую карциному *in situ* (DCIS), рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную герминогенную опухоль, экстрагонадальную герминогенную опухоль, рак глаза (*например*, внутриглазную меланому или ретинобластому), рак фаллопиевой трубы, фиброзную гистиоцитому кости, остеосаркому, рак желчного пузыря, желудочный рак (рак желудка), карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST), герминогенную опухоль (*например*, опухоль центральной нервной системы, экстракраниальную опухоль, экстрагонадальную опухоль, рак яичников или рак яичек), гестационную трофобластическую болезнь, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак (рак печени), лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазную меланому, опухоль островковых клеток, нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы, саркому Капоши, рак почки (*например*, почечно-клеточный рак или опухоль Вильмса), гистиоцитоз клеток Лангерганса (LCH), рак гортани, лейкоз (*например*, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (СМL) или волосатоклеточный лейкоз), рак губы и полости рта, рак печени, рак легкого (*например*, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или мелкоклеточный рак легкого), лимфому (*например*, связанную с AIDS лимфому Буркитта, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому или первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС)), макроглобулинемию Вальденстрема, рак молочной железы мужчин, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости и остеосаркому, меланому (*например*, внутриглазную (глазную) меланому), карциному клеток Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, срединную карциному, рак полости рта, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/новообразование из плазматических клеток, фунгоидный микоз,

миелодиспластический синдром, миелодиспластическое/миелопролиферативное новообразование, хроническое миелопролиферативное новообразование, рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластому, рак полости рта, рак губы и полости рта, рак ротоглотки, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, рак яичников (*например*, рак эпителия яичников или герминогенную опухоль яичников), рак поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (опухоль островковых клеток), папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух и полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, опухоль гипофиза, плевропульмональную бластому, перитонеальный рак, рак предстательной железы, рак прямой кишки, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому (*например*, саркому Юинга, саркому Капоши, остеосаркому, рабдомиосаркому, саркому мягких тканей или саркому матки), синдром Сезари, рак кожи (*например*, меланому, карциному из клеток Меркеля или немеланомный рак кожи), рак тонкого кишечника, плоскоклеточную карциному, рак яичек, рак горла, тимому и тимическую карциному, рак щитовидной железы, переходноклеточный рак почечной лоханки и мочеточника, рак уретры, рак эндометрия матки, рак влагалища, рак вульвы или обусловленное ими метастатическое поражение.

Комбинированные терапевтические средства

[0547] Молекулы антитела могут использоваться в комбинации с другими терапевтическими средствами. Например, комбинированная терапия может включать молекулу антитела, составленную совместно с и/или введенную совместно с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, *например*, одним или более дополнительными терапевтическими средствами, описанными в данном документе. В других вариантах осуществления молекулы антитела вводят в комбинации с другими терапевтическими способами лечения, *например* с другими терапевтическими способами лечения, описанными в данном документе. В таких комбинированных терапевтических средствах могут преимущественно

использоваться более низкие дозировки вводимых терапевтических средств, что тем самым позволяет избежать возможных токсических эффектов или осложнений, ассоциированных с различными монотерапевтическими средствами.

[0548] Как используется в данном документе, вводимый «в комбинации» означает, что два (или более) различных средства лечения предоставляют субъекту до или во время поражения субъекта нарушением. В одном варианте осуществления два или более средства лечения предоставляют профилактически, *например* до того, как у субъекта возникло нарушение или диагностировано нарушение. В другом варианте осуществления два или более средства лечения предоставляют после того, как у субъекта развилось или диагностировано нарушение. В одном варианте осуществления доставка одного средства лечения все еще продолжается, когда начинается доставка второго средства лечения, так что они перекрываются. Это иногда называют «одновременной» или «параллельной доставкой». В других вариантах осуществления доставка одного лечения заканчивается до начала доставки другого лечения. В одном варианте осуществления в любом случае лечение является более эффективным благодаря комбинированному введению. Например, второе средство лечения является более эффективным, *например*, эквивалентный эффект наблюдается при меньшем количестве второго средства лечения, или второе средство лечения обеспечивает уменьшение выраженности симптомов в большей степени, чем если бы второе средство лечения вводили в отсутствие первого средства лечения, или аналогичная ситуация наблюдается в случае первого средства лечения. В одном варианте осуществления доставку осуществляют таким образом, что снижение выраженности симптома или другого параметра, связанного с нарушением, является большим, чем таковое, которое наблюдалось бы в случае доставки одного средства лечения в отсутствие другого. Эффект от двух средств лечения может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более чем аддитивным. Доставка может быть такой, что эффект первого средства лечения все еще поддается выявлению при доставке второго.

[0549] В определенных вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой вторую молекулу антитела, *например* молекулу антитела,

отличную от первой молекулы антитела. Иллюстративные молекулы антитела, которые могут использоваться в комбинации, включают без ограничения молекулу антитела, описанную в данном документе, *например*, в **таблице 1С**.

[0550] В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации со вторым средством терапии для лечения или предупреждения ANCA-васкулита.

[0551] В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с низкомолекулярным антагонистом C5aR1, таких как авакопан или NDT9513727. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации со стероидом в высокой дозе, *например* преднизолом. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с иммуносупрессантом, *например*, циклофосфамидом или ритуксимабом.

[0552] В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации со средством, описанным в **таблице 7**, *например*, для лечения нарушения, описанного в **таблице 7**.

[0553] В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с преднизолом и/или циклофосфамидом. В одном варианте осуществления преднизолон вводят в дозе, составляющей от 0,2 мг/кг до 2 мг/кг, *например* от 0,5 мг/кг до 1 мг/кг, *например*, один раз в день. В одном варианте осуществления циклофосфамид вводят в дозе, составляющей от 0,2 г до 2 г, *например* от 0,5 г до 1 г, *например*, один раз в день.

[0554] В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с ритуксимабом (RITUXAN®). Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело к CD20. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят в дозе, составляющей от 100 мг/м² до 500 мг/м², *например*, от 200 мг/м² до 450 мг/м² или от 300 мг/м² до 400 мг/м², внутривенно, *например*, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в четыре недели или один раз в восемь недель.

[0555] Иллюстративные терапевтические средства, которые могут использоваться в комбинации с молекулой антитела или композицией, описанной в данном документе, для лечения или предупреждения других нарушений, также описаны в разделе «Способы лечения или предупреждения нарушений» в данном документе.

Способы диагностики

[0556] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ диагностики для выявления присутствия C5aR1 *in vitro* (*например*, в биологическом образце, таком как биоптат или образец крови) или *in vivo* (*например*, *in vivo* визуализация у субъекта). Способ включает (i) приведение образца в контакт с молекулой антитела, описанной в данном документе, или введение субъекту молекулы антитела; (необязательно) (ii) приведение эталонного образца, *например* контрольного образца (*например*, контрольного биологического образца, такого как биоптат или образец крови) или контрольного субъекта в контакт с молекулой антитела, описанной в данном документе; и (iii) выявление образования комплекса между молекулой антитела и C5aR1 в образце или у субъекта, или в контрольном образце или у контрольного субъекта, где изменение, *например* статистически значимое изменение, в образовании комплекса в образце или у субъекта относительно контрольного образца или субъекта указывает на присутствие C5aR1 в образце. Молекула антитела может быть прямо или косвенно помечена выявляемым веществом для обеспечения выявления связанного или несвязанного антитела. Подходящие выявляемые вещества включают различные ферменты, простетические группы, флуоресцентные материалы, люминесцентные материалы и радиоактивные материалы, как описано выше и более подробно описано ниже.

[0557] Термин «образец», относящийся к образцам, используемым для выявления полипептида (*например*, C5aR1) или нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид, включает без ограничения клетки, лизаты клеток, белки или мембранные

экстракты клеток, жидкости организма, такие как кровь, или образцы тканей, такие как биоптаты.

[0558] Образование комплекса между молекулой антитела и C5aR1 может быть выявлено путем измерения или визуализации либо молекулы антитела, связанной с C5aR1, либо несвязанной молекулы антитела. Можно использовать любые подходящие анализы для выявления, и традиционные анализы для выявления включают иммуноферментный анализ (ELISA), радиоиммуноанализ (RIA) или иммуногистохимию тканей. В качестве альтернативы мечению молекулы антитела, присутствие C5aR1 может быть проанализировано в образце с помощью конкурентного иммуноанализа с использованием стандартов, меченных выявляемым веществом, и немеченой молекулы антитела. В этом анализе объединяют биологический образец, меченые стандарты и молекулу антитела и определяют количество меченого стандарта, связанного с немеченой связывающей молекулой. Количество C5aR1 в образце обратно пропорционально количеству меченого стандарта, связанного с молекулой антитела.

[0559] Молекулы антитела, описанные в данном документе, могут использоваться для диагностики нарушений, которые можно лечить или предупреждать с помощью молекул антитела, описанных в данном документе. Способы выявления или диагностики, описанные в данном документе, могут использоваться в комбинации с другими способами, описанными в данном документе, для лечения или предупреждения нарушения, описанного в данном документе.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Разработка молекул антитела к C5aR1

[0560] В данном примере описана разработка антагонистического антитела к C5aR1.

[0561] Создавали антагонистические антитела, которые ингибируют (*например*, предупреждают) связывание и/или передачу сигнала растворимого агониста C5a с C5aR1. Вкратце, мышей иммунизировали соответствующими антигенами, затем создавали гибридомы и проверяли репертуар гибридомы на наличие C5aR1-специфических антител, которые проявляли антагонистическую активность против опосредованной C5a передачи сигнала C5aR1, например, приводили к ингибированию мобилизации кальция и хемотаксиса нейтрофилов в присутствии C5a.

Иммунизация

[0562] Мышей иммунизировали различными иммуногенами, включая ДНК C5aR1, вирусоподобные частицы (VLP) с C5aR1 и/или пептиды из C5aR1, представляющие собой N-концевую область и внеклеточную петлю 2 (ECL2) C5aR1 человека. Иммунизацию проводили как у мышей CD1 дикого типа, так и у нокаутных по C5aR1 мышей. Иммунизацию с использованием ДНК проводили путем гидродинамической инъекции в хвостовую вену или внутрикожной инъекции с последующей электропорацией. Иммунизацию с использованием VLP проводили путем подкожной инъекции с применением адьюванта в соседнем с инъекцией участке. Окончательное стимулирование проводили с помощью VLP и/или пептидов из C5aR1 путем инъекции в хвостовую вену за 72 и 48 часов до сбора селезенки.

[0563] В результате последующего слияния с клетками селезенки с последующим скринингом гибридомы удалось идентифицировать функциональные антитела, которые блокировали передачу сигнала C5aR1. Линии клеток гибридомы создавали путем слияния клеток селезенки с партнером по слиянию из миеломы с помощью полиэтиленгликоля. Клетки высевали в 384-луночные планшеты и выращивали в течение 2-3 недель. После обеспечения роста надосадочную жидкость подвергали скринингу на реактивность в отношении C5aR1 и C5aR2 в ELISA с VLP. Обеспечивали размножение клонов со специфичностью в отношении C5aR1 для криоконсервации и экстракции РНК. Для амплификации транскриптов тяжелой и легкой цепей антитела проводили RT-PCR с последующим секвенированием по Сэнгеру. После идентификации последовательности рекомбинантные антитела

экспрессировали, очищали и тестировали в отношении их способности предотвращать передачу сигнала C5aR1 в ряде ортогональных анализов.

[0564] Для увеличения количества и разнообразия антител к C5aR1 использовали следующие подходы.

1. Иммунизацию с использованием ДНК в комбинации со стимуляциями белком, представляющим собой гетерологичный C5aR1-VLP, использовали для усиления иммунного ответа на C5aR1 человека. Иммунизация с использованием ДНК обычно вызывает более слабый иммунный ответ по сравнению с иммунизацией белком, поэтому ожидали, что C5aR1-VLP должны усиливать ответ.

2. Секвенирование следующего поколения (NGS) спленоцитов мыши использовали для идентификации клональных родственников антител, обнаруженных при скрининге гибридом. В связи с ограниченной глубиной скрининга гибридом ожидали, что с помощью NGS будут обнаружены клональные варианты, некоторые из которых могут иметь улучшенную функциональность или биофизические свойства. Клональные варианты рекомбинантно экспрессировали и их способность блокировать передачу сигнала C5aR1 сравнивали с таковой у родительской молекулы.

3. Нокаутных по C5aR1 мышей также иммунизировали для снижения толерантности, обеспечиваемой гомологичным C5aR1 мыши. Несмотря на различия в последовательности, C5a человека может связываться с C5aR1 как человека, так и мыши, что свидетельствует о высокой структурной гомологии между этими двумя видами.

4. Для усиления гуморального ответа на C5aR1 в ходе иммунизации с использованием ДНК применяли генетические адъюванты, в том числе ДНК, кодирующую IL-12a и CD40L.

5. Все посеы гибридомы и скрининг проводили в 384-луночных планшетах для увеличения пропускной способности.

[0565] Антитела к сайту I и антитела к сайту II были идентифицированы и отобраны по их способности ингибировать связывание C5a с C5aR1.

Стратегия скрининга гибридомы in vitro

[0566] Надосадочную жидкость гибридомы подвергали скринингу на реактивность в отношении C5aR1 с использованием высокопроизводительного 384-луночного ELISA на основе VLP. Вкратце, C5aR1 или C5aR2 VLP иммобилизовали на планшете MaxiSorp ELISA в концентрации 30 мкг/мл и инкубировали в течение ночи при 4°C. На следующее утро планшеты промывали 3 раза 1 x PBS и блокировали в течение 30 минут с помощью 100 мкл PBSA (1 x PBS с 3% BSA). Серийное титрование антитела к C5aR1 проводили в присутствии PBSA и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшеты промывали 6 раз с помощью PBSA. Антитело к антителу человека-HRP разбавляли с помощью PBSA, добавляли во все лунки и инкубировали в течение 45 минут при комнатной температуре. Планшеты промывали 6 раз с помощью PBS. Субстрат TMB добавляли во все лунки и инкубировали в течение 10 минут перед добавлением стоп-раствора (0,1 М серной кислоты). Поглощение при 450 нм измеряли на стандартном устройстве для считывания планшетов. Для получения значения EC₅₀ при титровании антитела в нМ использовали четырехпараметрическую кривую. Результаты ELISA с VLP показаны в приведенной ниже **таблице 5**.

Таблица 5. Реактивность антител в отношении C5aR1 и C5aR2, определенная с помощью ELISA с VLP (значения EC₅₀ указаны в нМ антитела)

ELISA с VLP для C5aR1 и C5aR2. Значение EC ₅₀ указано в нМ антитела.								
Антитело	C5aR 1	C5aR 2	Антитело	C5aR 1	C5aR 2	Антитело	C5a R1	C5aR 2
Антитело к C5aR1	>3,16 E-8	<1E- 12	Клон_338_ V1-2	8,5E- 09	>3,16 E-8	Клон_511	2,01 E-09	>3,16 E-8

Клон_11	1,20E -11	>3,16 E-8	Клон_341_ V1	1,64E -11	>3,16 E-8	Клон_511 _V2	1,46 E-09	>3,16 E-8
Клон_11_ V2	7,00E -12	>3,16 E-8	Clone_341_ V1-2	2,65E -08	>3,16 E-8	Клон_518	1,2E -09	>3,16 E-8
Клон_66	6,07E -12	>3,16 E-8	Клон_341_ V2-1	9,57E -09	>3,16 E-8	Клон_518 _V2	1,39 E-09	>3,16 E-8
Клон_79	1,42E -11	>3,16 E-8	Клон_341_ V2-2	1,51E -08	>3,16 E-8	Клон_528	7,34 E-10	>3,16 E-8
Клон_184	1,11E -11	>3,16 E-8	Клон_399	5,72E -12	>3,16 E-8	Клон_541	7,93 E-10	>3,16 E-8
Клон_216	7,12E -11	>3,16 E-8	Клон_402	<1E- 12	>3,16 E-8	Клон_547	8,08 E-10	>3,16 E-8
Клон_272	1,12E -10	>3,16 E-8	Клон_429	6,33E -09	>3,16 E-8	Клон_549	1,11 E-10	>3,16 E-8
Клон_317_ V1-2	1,28E -10	>3,16 E-8	Клон_430	8,14E -10	>3,16 E-8	Клон_550	3,45 E-10	>3,16 E-8
Клон_317_ V2	5,39E -10	1,51E -09	Клон_440	6,5E- 12	>3,16 E-8	Клон_553	7,61 E-11	>3,16 E-8
Клон_317_ V2-1	7,66E -12	>3,16 E-8	Клон_453	7,65E -12	>3,16 E-8	Клон_556	5,03 E-11	>3,16 E-8
Клон_322	1,4E- 12	>3,16 E-8	Клон_454	>3,16 E-8	>3,16 E-8	Клон_567	2,06 E-11	>3,16 E-8
Клон_322_ V2	1,05E -12	>3,16 E-8	Клон_465	6,7E- 11	>3,16 E-8	Клон_568	1,11 E-12	>3,16 E-8
Клон_330	2,42E -10	>3,16 E-8	Клон_475	1,65E -10	>3,16 E-8	Клон_570	1,71 E-11	>3,16 E-8
Клон_336_ V1	1,87E -09	9,38E -09	Клон_481	8,45E -12	>3,16 E-8	Клон_573	1,64 E-11	>3,16 E-8

Клон_336_ V1-2	3,05E -10	4,29E -10	Клон_497	5,82E -10	>3,16 E-8	Клон_583	<1E- 12	>3,16 E-8
Клон_336_ V2	2,14E -08	>3,16 E-8	Клон_503	3,82E -11	>3,16 E-8	Клон_584	2,82 E-12	2,71E -10
Клон_336_ V2-1	1,92E -10	1,71E -08	Клон_503_ V2	1,91E -08	>3,16 E-8	Клон_585	7,31 E-12	>3,16 E-8
Клон_336_ V3-1	6,63E -11	>3,16 E-8	Клон_507	3,81E -10	>3,16 E-8	Клон_586	<1E- 12	>3,16 E-8
Клон_336_ V3-2	1,27E -11	3E-08	Клон_508	>3,16 E-8	>3,16 E-8	Клон_588	1,61 E-11	>3,16 E-8
Клон_338_ V1	1,28E -09	>3,16 E-8	Клон_510	1,23E -09	>3,16 E-8	Клон_592	<1E- 12	>3,16 E-8

[0567] Последующий скрининг для обеспечения специфичности проводили путем измерения связывания с клеточной поверхностью для клеток, экспрессирующих, например, C5aR1 человека, C5aR2 человека, C5aR1 мыши, и контрольных клеток, которые были ложно трансфицированы. Вкратце, связывание с клеточной поверхностью проводили на различных линиях клеток, экспрессирующих C5aR1 (клеток Expi293 с транзиторной экспрессией, стабильных клеток C5aR1-U937 и нейтрофилов, выделенных из цельной крови). Вкратце, титр антитела, разбавленного проточным буфером (1 x PBS с 2% фетальной бычьей сыворотки), инкубировали с клетками в течение 1 часа при 4°C. Клетки дважды промывали проточным буфером. Вторичное антитело к антителу человека-APC разбавляли 1:400 проточным буфером и инкубировали с клетками в течение 30 минут. Клетки дважды промывали проточным буфером и повторно суспендировали в 100 мкл проточного буфера. Флуоресценцию измеряли с использованием проточного цитометра iQue Screen Plus. Результаты анализа связывания клеток показаны в представленной ниже таблице 6.

Связывание на клеточной поверхности с человеческим C5aR1, транзиторно экспрессированным на поверхности клеток Expi293								
Антитело	C5aR 1 челов ека	Ложна я трансф екция	Антитело	C5aR 1 челов ека	Ложна я трансф екция	Антитело	C5aR 1 челов ека	Ложная трансф екция
Клон_11v 2	3101 87	4976	Клон_454	41603 0	6232	Клон_556	55067 8	7127
Клон_66	2804 44	5471	Клон_465	20262 6	4683	Клон_567	51655 7	7270
Клон_79	6637 41	6820	Клон_475	59720 1	7673	Клон_568	60414 5	6676
Клон_184	4560 14	8512	Клон_503	58699 8	7927	Клон_570	49716 4	7289
Клон_317 v2-1	8106	4535	Клон_507	22441 9	5573	Клон_573	39866 7	7208
Клон_322 _v2	4208 35	7347	Клон_510	17675 1	5389	Клон_583	25952 3	5291
Клон_336 _v2-1	2231 56	5007	Клон_511v2	22222 4	5790	Клон_584	31791 4	6223
Клон_329	3276 83	4776	Клон_518v2	20273 9	5576	Клон_585	58312	5837
Клон_330	2654 43	4938	Клон_528	23570 9	5011	Клон_586	56070 2	8826
Клон_402	3150 64	5974	Клон_541	20754 7	4862	Клон_588	62121 7	6392
Клон_429	1912 35	5217	Клон_547	58660 6	6575	Клон_592	56457 4	9800

Клон_430	2477 81	5015	Клон_549	24107 1	4741	только 2- ой	5346	3052
Клон_440	2898 03	5301	Клон_553	60934 8	7458	Изотипиче ский контроль	6553	3722
Клон_453	2586 23	5398	Клон_553	59012 5	6871			

Таблица 6. Связывание иллюстративных антител к C5aR1 с C5aR1 человека, транзиторно экспрессированным на поверхности клеток Epxi293. Значения представляют собой среднее геометрическое интенсивности флуоресценции при окрашивании с помощью 100 нМ антитела.

[0568] Реактивные клоны очищали с помощью хроматографии на белке A/G. Антитела, показавшие специфическое связывание с C5aR1 человека, рекомбинантно экспрессировали, а очищенные антитела тестировали в отношении функциональности в различных функциональных анализах.

Функциональный анализ in vitro

[0569] Одним из основных механизмов миграции нейтрофилов к участку воспаления является хемотаксис, индуцированный градиентом C5a/C5adesArg, который выявляют с помощью передачи сигнала C5aR1. Таким образом, антитела к C5aR1 оценивали в анализе хемотаксиса по их способности блокировать индуцированную C5a миграцию нейтрофилов. Анализ предусматривал миграцию клеток в двухкамерной лунке, разделенной фильтрами. Клетки и ингибиторы вносили в верхнюю камеру, а нижнюю камеру заполняли хемоаттрактантом, что заставляло клетки мигрировать в нижнюю камеру. Активность ингибирования оценивали путем подсчета количества мигрировавших клеток. В частности, титр C5a добавляли в нижнюю камеру 96-луночного планшета Transwell. Клетки, экспрессирующие C5aR1

человека (клетки C5aR1-U937 или нейтрофилы человека) инкубировали с антагонистом или без него, а затем высевали в верхнюю камеру планшета Transwell. Клетки инкубировали в течение 2 часов. Клетки, мигрировавшие в нижнюю камеру, количественно оценивали с использованием набора для определения пролиферации клеток CyQUANT в соответствии с протоколом производителя. Анализ проводили с использованием сконструированных клеток, стабильно экспрессирующих C5aR1, а также с использованием нейтрофилов человека.

[0570] При стимуляции GPCR внутриклеточный кальций высвобождается в цитоплазму и действует как второй мессенджер передачи сигнала GPCR, обычно используемый для количественного определения агонизма и антагонизма в отношении GPCR. Поэтому для выявления цитозольных изменений в концентрации кальция использовали анализы потока кальция с использованием чувствительного к кальцию красителя. Клетки инкубировали с эстерифицированным (неактивным) чувствительным к кальцию красителем. Краситель проникал через клеточную мембрану и становился активным, попадая внутрь клетки. Активная форма красителя становилась флуоресцентной после связывания с внутриклеточным кальцием, и флуоресценцию использовали для определения передачи сигнала C5aR1 в ответ на добавление C5a. В частности, стабильные клетки C5aR1-U937 или нейтрофилы, выделенные из цельной крови, окрашивали с помощью набора Fluo-4 Direct Calcium Assay от Thermo Fisher в течение 1 часа при 37°C. Затем антитело или антагонист инкубировали с клетками в течение 30 минут. Базальную флуоресценцию с возбуждением при 494 нм и эмиссией при 516 нм измеряли в течение 15 секунд. В клетки добавляли C5a и измеряли флуоресценцию на протяжении четырех минут. Для расчета коэффициента ответа использовали основное считывание до стимуляции C5a и максимальный сигнал после стимуляции C5a. Эффективность антител оценивали по их способности ингибировать высвобождение внутриклеточного кальция в экспрессирующих C5aR1 клетках в присутствии C5a. Подобно анализу хемотаксиса анализы потока кальция проводили с использованием сконструированных клеток,

стабильно экспрессирующих C5aR1, а также с использованием нейтрофилов человека.

[0571] Кроме того, использовали анализ с репортерным геном GeneBLAzer, который имитирует анализ потока кальция. Набор для анализа GeneBLAzer и линия клеток C5aR1 были коммерчески доступны от Thermo Fisher (№ по каталогу K1544). Анализ проводили в соответствии с рекомендациями производителя. Вкратце, антитела или антагонисты инкубировали в течение 30 минут при 37°C. Затем в клетки добавляли C5a и инкубировали при 37°C еще 4-5 часов. Затем добавляли субстрат бета-лактамазы и инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре. Для каждой лунки измеряли флуоресцентные показатели при длинах волн возбуждения/испускания 409/460 (синий) и 409/530 (зеленый). Увеличение соотношения синего и зеленого цвета было пропорционально активации C5aR1 и использовалось для расчета процента активации клеток в каждой лунке.

[0572] Из созданных и подвергнутых скринингу антител несколько оценивали с использованием анализа GeneBLAzer. Клоны антител 66 и 583, которые нацелены на сайт I, оказались высокоэффективными и имели сходную активность в анализе GeneBLAzer по сравнению с клонами антител к сайту II 11v2 и 329 (фиг. 2A-2D). Кроме того, комбинация антитела 66 (которое нацелено на сайт I) и антитела 79 (которое нацелено на сайт II) превосходила активность каждого антитела отдельно в анализе GeneBLAzer (на фиг. 3A-3C показано, что комбинация антител, нацеливающихся на сайт I и сайт II, может оказывать аддитивный или синергический эффект в отношении антагонизма C5aR1.

Стратегия скрининга in vivo

[0573] Антитела, которые наиболее эффективно ингибируют опосредованную C5aR1 передачу сигнала в анализах *in vitro*, будут оценены в доклинических моделях на животных. Антитела будут оцениваться на

фармакодинамических моделях, а также на модели индуцированного антителом к МРО заболевания, представляющего собой некротизирующий и серповидный гломерулонефрит (NCGN).

[0574] Введение C5a внутривенно вызывает быстрое снижение количества нейтрофилов в крови, что наблюдается в течение одной минуты после введения C5a. Антагонизм в отношении C5aR1 может предотвратить быстрое снижение уровней нейтрофилов в крови. Ожидается, что введение антител к C5aR1 до провокации с помощью C5a уменьшит нейтропению у этих животных. Учитывая ограниченную идентичность между C5aR1 человека и грызунов, применение мышей дикого типа является проблематичным для оценки терапевтических средств, нацеливающихся на C5aR1 человека. Действительно, ни одно из антител, о которых сообщается в литературе, или малых молекул, находящихся в клинической разработке, не реагирует перекрестно с C5aR1 мыши. Для тестирования основных антител по настоящему изобретению на грызунах авторы настоящего изобретения планируют использовать две разные стратегии. Первая заключается в применении гуманизованных мышей с мультилинейными иммунными клетками человека. Мышам NGS или NSG-SGM3 вводят CD34+ стволовые клетки человека и приживление подтверждают в пределах 12—16 недель. Приживленные клетки остаются стабильными в течение 12 месяцев, прежде чем мыши погибают от болезни «трансплантат против хозяина». Мыши NGS-SGM3 экспрессируют IL3, GM-CSF и SCF человека, которые помогают поддерживать стабильное приживление миелоидных линий и регуляторных Т-клеток. Вторая стратегия заключается в проведении экспериментов на трансгенных мышях, у которых трансген C5aR1 человека замещает нативный C5aR1 мыши. В этом направлении компания Visterra сотрудничает с Jackson Laboratories по созданию мышей с нокином C5aR1 человека. Отличные от человека приматы представляют собой еще одну модель для изучения фармакодинамических показателей основных антител.

[0575] Подобное ANCA-васкулиту заболевание МРО может быть индуцировано у мышей путем пассивной передачи IgG к МРО. Введение IgG к МРО мышам приводит к развитию у них аномалий мочевыводящих путей (гематурия,

альбуминурия и лейкоцитурия), серповидного гломерулонефрита и васкулита. Тяжесть заболевания может быть усилена путем инъекции липополисахарида. Xiao et al. (2014, J Am Soc Nephrol 25(2): p. 225-31) ранее продемонстрировали, что пероральное введение авакопана уменьшало тяжесть индуцированного антителом к MPO NCGN у мышей, трансгенных по C5aR1 человека. Идентифицированные в данном документе антитела будут оценены в подобной модели.

Пример 2. Картирование эпитопов

[0576] В данном примере описано картирование эпитопов каждого антитела, выделенного в результате иммунизации.

[0577] Картирование эпитопов проводили с использованием биослойной интерферометрии на серии иллюстративных антител к C5aR1, созданных, как описано в примере 1. Вкратце, для каждого антитела биотинилированные пептиды, представляющие ECL2, N-конец с сульфатированием тирозина и N-конец без сульфатирования тирозина, иммобилизовали на стрептавидиновом биосенсоре. Затем на биосенсор наносили 10 мкг/мл антитела для выявления связывания антитела с иммобилизованным пептидом. Результаты исследования по картированию эпитопов показаны в **таблице 4** («+» означает связывание с приведенным пептидом; «-» означает отсутствие связывания с приведенным пептидом).

Таблица 4. Эпитопы в C5aR1 для иллюстративных молекул антитела к C5aR1

Антитело	Циклический ECL2	Сульфатированный N-конец	Несульфатированный N-конец
66	-	+	-
79	+	-	-
184	-	+	+

317	+	-	-
322_v2	-	+	-
329	+	-	-
332	-	+	-
335	-	+	-
336v2-1	+	-	-
343	+	-	-
402	-	+	+
429	+	-	-
453	+	-	-
511	+	-	-
518	+	-	-
583	-	+	+
584	+	-	-
588	+	-	-
11v2	+	-	-

[0578] В результате наложения сокристалла связанного пептида ECL2-mAb329 с C5aR1 была получена модель комплекса 329 Fab-C5aR1 (фиг. 4А), которая показала, что из 15 остатков внутренние десять являются остатками ECL2 C5aR1, и девять контактируют с Fab-доменом. Как показано на фиг. 4В, центральные 5 остатков, в наибольшей степени взаимодействующие с E180 и Y181 Fab, являются коровыми эпитопами, при мутации которых с заменой на Ala связывание с mAb прекращается, в то время как мутация Y182, P183 и P184 обеспечивала уменьшение связывания. E180 осуществляет большинство взаимодействий ES и HB с остатками LCDR1. E179 образует солевой мостик с HCDR2: K59, однако картирование эпитопа показало, что мутация E179A не снижает аффинность антитела.

[0579] Модель на основе mab 329 с пептидом ECL2 показала, что остатки R35, H101, D191, S193, H194, E266, P267, S268, F272, L273, K276 являются наиболее существенными эпитопами для связывания антитела. Дальнейшее наблюдение на

модели антитело-пептид отмечено в **таблице 8**. В модели Fab-C5aR1 область контакта антитело-рецептор увеличивается на 80% (от 580 до 1045 Å²).

[0580] Исходя из кристаллической структуры, подчеркнутые остатки в эпитопе (как показано ниже) являются остатками, которые участвуют в образовании контактов, являющихся критическими для антитела 329 и 583 соответственно.

mAb329

Остатки паратопов:

a) VH: W33, H35, W47, Y50, K58, G97, D98, P100c, Y100d

b) VL: R24, S25, S26, Q27, S28, V30, H30a, S30b, N30c, G30d, Y32, G66, S67, G68, T69, D70, S91, T92, L93, V94, L96

Остатки эпитопа в C5aR1:

c) R35, H101, V176, V177, R178, E179, E180, Y181, F182, P183 P184, K185, L187, D191, S193, H194, E266, P267, S268, F272, L273, K276

mAb583

Остатки паратопов:

d) VH: A31, Y32, A33, S50, I51, S52, T53, G54, G55, N56, T57, Y58, Q97, R98, F99, S100

e) VL: H27d, S28e, N28, G29, N30, T31, Y32, K50, V51, S52, N53, S91, T92, H93, 94, V95, P96, Y97

Остатки эпитопа в C5aR1:

T7, T8, P9, D10, Y11, G12, H13, Y14, D15, D16, K17, D18

Таблица 8. Структурное описание области контакта между ECL2 и mAb 329

VH

VL

Связывание C5aR1 (модель)

			Все го	VH	VL
Область контакта (Å ²)	214	366	580	271	774
Водородные связи	2	9	11	2	11
Солевые мостики	1	1	2	1	1
Паратопы	W33, H35, W47, Y50, K59, G101, D102, P107, Y108	Q27, S28, V30, H30a, S30b, N30c, Y37, S96, T97, L98, V99, L101		W33, H35, W47, Y50, K58, G100a, D102, P107, Y108	R24, S25, S26, Q27, S28, V30, H30a, S30b, N30c, G30d, Y32, G66, G67, G68, T69, D70, S91, T92, L93, V94, L97 (Chothia)
Эпитопы	CGREEY FPPKVL GCG	CGREEYF PPKVLGC G		E179, Y18, F182, P183, P184	R35, H101, V176, V177, R178, E179, E180, Y181, F182, P184, K185, L187, D191, S193, H194, E266, P267, S268, F272, L273, K276

Карта эпитопов сайта I и сайта II для mAb 583, 11, 336, 329 и 66

[0581] Замена на Ala в T8 и D10 обеспечивает умеренное снижение его аффинности, в то время как такая замена в Y11 и D15 обеспечивает прекращение связывания mAb. Замена на Phe допускается в Y11, но кислая и кислая AA в G12

обеспечивала прекращение связывания. N-гликозилирование по N17 или D17P также обеспечивает прекращение связывания mAb. N5-гликан допускается, но тандемное гликозилирование (N5 и N17) не допускается. Коровыми эпитопами mAb являются T8-G12, но природа AA, присутствующих в D15-D18, влияет на его связывание. Результаты замен на Ala в mAb583 показаны на **фиг. 5A**. Картирование эпитопов в 583 показывает наличие несмежных коровых эпитопов, охватывающие 9aa. Клон 583 был ранее охарактеризован как N-концевое связывающее антитело, которое не требует сульфатирования в положениях Y11 и Y14. Данные показывают, что мутации T8A и D10A умеренно снижают связывание. Мутация Y11A обеспечивает прекращение связывания. Кроме того, в соответствии с предыдущими данными Y11F не обеспечивает прекращение связывания, подтверждая, что сульфатирование тирозина не требуется. Мутации G12A/T допускаются, тогда как G12E/D обеспечивает прекращение связывания, что согласуется с отсутствием перекрестной реактивности с соответствующими антителами яванского макака и макака резус. Мутации в положениях 13 и 14 допустимы, в то время как мутации в D15 обеспечивают прекращение связывания, и вставка гликана в K17N обеспечивает прекращение связывания. Коровый эпитоп, по-видимому, расположен вблизи T8 – G12, при этом дополнительные вклады обеспечиваются D15 – D18.

[0582] Результаты мутации с заменой на ala в Ab66 показаны на **фиг. 5B**. Клон 66 был ранее охарактеризован как связывающийся с сайтом I, и его связывание зависит от сульфатирования тирозина в положениях 11Y и/или 14Y. Данные мутагенеза подтвердили, что Y11 и Y14 являются критическими для связывания; однако сульфатирование требуется только в положении 14, так как мутация Y11F не повлияла на связывание, в то время как Y14F обеспечила прекращение связывания. Аланиновое сканирование четко указывает на то, что коровый эпитоп охватывает 5 аминокислот от D10 до Y14. Следует отметить, что единственным отличным от человека видом, у которого сохранилось связывание с клоном 66, был бабуин, который является единственным

отличным от человека приматом, у которого сохранился мотив DYGHY. У яванского макака и макака резус содержится G12E, который обеспечивает прекращение связывания.

[0583] Данные по картированию пептидного эпитопа показали, что все клоны из 11, 329 и 336 связываются с циклическим пептидом ECL2, охватывающим остатки R175 – C188. Однако неизвестно, были ли установлены дополнительные контакты с ECL1 или ECL3. Данные мутагенеза не выявили никаких контактов с ECL1 или ECL3. Мутация W102A в ECL1 обеспечила прекращение связывания со всеми антителами к сайту II; однако этот остаток вносит вклад в обеспечение конформации ECL2, и потеря связывания, вероятно, связана с поддерживающей ролью в основании ECL2, а не с прямым контактом связывания с паратопом. Эти данные выделены на **фиг. 5C-5E**.

[0584] Коровый эпитоп клона 11 находится в E180 – P183; коровый эпитоп клона 329 находится в E180 – P184; а коровый эпитоп клона 336 находится в R178 – P183. C188A обеспечивает прекращение связывания для всех клонов, поскольку он образует каноническую дисульфидную связь с ECL1, которая важна для обеспечения конформации ECL2. Кроме того, введение N-гликанов вблизи «преддверия» участка связывания C5a не повлияло на связывание сайта II. Ответвление корового эпитопа от поверхности и допустимость гликанов вблизи «преддверия» позволяют предположить, что клоны 11, 329 и 336 могут не блокировать непосредственно «преддверие» участка связывания C5a. Данные для клонов 11, 329 и 336 выделены на **фиг. 5F**.

Пример 3. Связывание антитела с нейтрофилами человека

[0585] В данном примере описано связывание C5aR1 на нейтрофилах человека антителами к C5aR1.

[0586] Иллюстративные антитела к C5aR1, созданные, как описано в примере 1, тестировали в отношении связывания с нейтрофилами человека. Вкратце, криоконсервированные нейтрофилы человека получали от компании Asarte Biologics.

Связывание с клеточной поверхностью и проточную цитометрию осуществляли при полулогарифмическом титровании антител к C5aR1 в диапазоне от $10^{-7,5}$ до 10^{-12} М. Как показано на **фиг. 6**, антитела к C5aR1, созданные согласно данному документу, демонстрировали зависимое от дозы связывание с нейтрофилами человека по сравнению с изотипическими контролями. Клоны 66 и 329 демонстрировали наиболее высокий уровень связывания с нейтрофилами. Клоны 332 и 335 демонстрировали промежуточные уровни связывания с нейтрофилами, а клон 335 демонстрировал сравнительно низкие уровни связывания с нейтрофилами.

Пример 4. Ингибирование передачи сигнала Gα антителами к C5aR1

[0587] В данном примере описано ингибирование передачи сигнала Gα антителами к C5aR1.

[0588] Иллюстративные антитела к C5aR1, созданные как описано в примере 1, подвергали скринингу на наличие антагонистической активности в отношении C5aR1 человека с использованием анализа GeneBLAzer, как описано в примере 1. Вкратце, клетки предварительно инкубировали с 10 нМ антитела с последующим добавлением 10 нМ C5a. Полученную с помощью конструирования индукцию экспрессии бета-лактамазы посредством передачи сигнала C5a-C5aR1 измеряли с использованием субстрата BLA и расчета соотношения синей и зеленой флуоресценции. Как показано на **фиг. 7**, ряд антител к C5aR1, созданных согласно данному документу, демонстрировал сравнимый (*например*, клоны 322, 402, 365, 603, 210, 511, 518, 549, 553, 556 и 584) или улучшенный (*например*, клоны 11v2, 329, 330, 336, 429, 430, 453, 465, 507, 541 и 583) антагонизм в отношении C5aR1 по сравнению с эталонными антителами или авакопаном.

Пример 5. Ингибирование хемотаксиса антителами к C5aR1

[0589] В данном примере описано ингибирование хемотаксиса, индуцированного C5a, антагонистическими антителами к C5aR1.

[0590] В данном примере функциональную активность иллюстративных антител к C5aR1 оценивали путем измерения их влияния на хемотаксис клеток, который, как известно, индуцируется активностью C5aR1.

[0591] Антитела к C5aR1 оценивали в анализе хемотаксиса на их способность блокировать индуцированную C5a миграцию нейтрофилов. Анализ предусматривал миграцию клеток в двухкамерной лунке, разделенной фильтрами. Клетки и ингибиторы вносили в верхнюю камеру, а нижнюю камеру заполняли хемоаттрактантом, что заставляло клетки мигрировать в нижнюю камеру. Активность ингибирования оценивали путем подсчета количества мигрировавших клеток. В частности, титр C5a добавляли в нижнюю камеру 96-луночного планшета Transwell. Клетки, экспрессирующие C5aR1 человека (клетки C5aR1-U937 или нейтрофилы человека) инкубировали с антагонистом или без него, а затем высевали в верхнюю камеру планшета Transwell. Клетки инкубировали в течение 2 часов. Клетки, мигрировавшие в нижнюю камеру, количественно оценивали с использованием набора для определения пролиферации клеток CyQUANT в соответствии с протоколом производителя. Анализ проводили с использованием сконструированных клеток, стабильно экспрессирующих C5aR1, а также с использованием нейтрофилов человека.

[0592] В первом эксперименте клетки C5aR1-U937 высевали в верхнюю камеру 96-луночного планшета Transwell в отсутствие антитела (антагониста) или в присутствии 1, 10 или 100 нМ антитела (антагониста). Нижняя камера содержала полученное в результате полулогарифмического титрования разведение C5a, находящееся в диапазоне от 10^{-6} до $10^{-9,5}$ М. Как показано на **фиг. 8A-8F**, иллюстративные антитела к C5aR1 в целом ингибировали хемотаксис клеток зависимым от дозы образом, при этом наиболее сильные эффекты были выявлены для клонов 11v2, 329 и 583.

[0593] Во втором эксперименте нейтрофилы человека высевали в верхнюю камеру 96-луночного планшета Transwell в отсутствие антагониста, в присутствии 1, 10 или 100 нМ антагониста. Нижняя камера содержала полученное в результате

полулогарифмического титрования разведение C5a, находящееся в диапазоне от 10^{-6} до $10^{-9,5}$ M. Как показано на **фиг. 9A-9D**, иллюстративные антитела к C5aR1 в целом ингибировали хемотаксис нейтрофилов человека зависимым от дозы образом, при этом наиболее сильные эффекты были выявлены для клона 329.

[0594] В третьем варианте комбинацию клонов 66, 11, 329, 336v2, 583 и 322 тестировали для выявления ингибирования индуцированного C5a хемотаксиса. На **фиг. 10A-10I** показано ингибирование хемотаксиса другой комбинацией клонов антител к C5aR1. Наблюдали, что комбинация антител к сайту I и сайту II приводит к синергическому ингибированию хемотаксиса.

Пример 6. Функциональная характеристика антитела к C5aR1

[0595] В данном примере описан поток кальция, обеспечиваемый антителами к C5aR1 в присутствии C5a.

[0596] Иллюстративный клон 329 антитела к C5aR1, созданный, как описано в примере 1, оценивали на способность ингибировать передачу сигнала C5aR1. Клоны 11v2, 329 и 583 тестировали в отношении их способности ингибировать индуцированный C5a эффлюкс кальция. На **фиг. 11A-11C** показано ингибирование индуцированного C5a эффлюкса кальция антителами к C5aR1 в клетках U937. На **фиг. 12A-12C** показано ингибирование индуцированного C5a эффлюкса кальция антителами к C5aR1 в нейтрофилах человека.

[0597] В одном эксперименте антитело 329 исследовали в анализе GeneBLAzer, как описано в примере 1. Как показано на **фиг. 13A**, передачу сигнала C5aR1 ингибировали зависимым от дозы образом с помощью антитела 329. Во втором эксперименте способность антитела 329 ингибировать индуцированный C5a поток кальция измеряли в клетках C5aR1-U937. Как показано на нижней панели на **фиг. 13B**, индуцированный C5a поток кальция ингибировали с помощью антитела 329 зависимым от дозы образом.

Пример 7. Комбинация антитела к C5aR1 с низкомолекулярным ингибитором C5aR1

[0598] Иллюстративное антитело к C5aR1, нацеливающееся на сайт II, созданное, как описано в примере 1, тестировали в комбинации с авакопаном, аллостерическим низкомолекулярным ингибитором C5aR1. Передачу сигнала C5aR1 оценивали с использованием анализа GeneBLAzer, как описано в примере 1. Как показано на **фиг. 14A-14C**, комбинация антитела к сайту II 329 и авакопана приводила к большей эффективности в блокировании активности C5aR1, чем авакопан отдельно.

Пример 8. Ингибирование передачи сигнала Gα с помощью комбинации антител к C5aR1

[0599] В данном примере описано ингибирование передачи сигнала Gα комбинацией антител к сайту I и сайту II, а также бипаратопным антителом к сайту I – сайту II при ингибировании опосредованной C5a передачи сигнала Gα.

[0600] Антитела к C5aR1, нацеливающиеся на сайт I и сайт II (клон 583, клон 11, клон 329 и клон 336), тестировали в отношении ингибирования опосредованной C5aR1 передачи сигнала Gα с использованием анализа GeneBLAzer, как описано в примере 4.

[0601] В первом варианте антитела, связывающиеся с сайтом I и сайтом II, соответственно, тестировали в анализе GeneBLAzer, как описано в примере 1. Как показано на **фиг. 15A-15C**, комбинация антитела к сайту I 66 и антитела к сайту II 329 приводила к большей эффективности блокирования активности C5aR1, чем любое из антител отдельно.

[0602] Во втором эксперименте антитело к сайту II 329 тестировали в комбинации с каждым из антител к сайту I 66 и 583 в клеточном анализе связывания. Антитела оценивали либо как отдельное средство, либо в виде комбинации антител к

сайту I и сайту II в клетках C5aR1-U937. Как показано на **фиг. 16A-16B**, каждая комбинация антитела к сайту I с антителом к сайту II приводила к увеличению уровня насыщения по сравнению с таковым для антител по отдельности или изотипического контроля (HYHEL10), что указывает на то, что комбинация антител к сайту I и сайту II приводила к совместному взаимодействию с сайтом I и сайтом II C5aR1.

[0603] В третьем эксперименте комбинацию антител к сайту I и сайту II оценивали по их способности ингибировать поток кальция в клетках C5aR1-U937. Как показано на **фиг. 17A-17C**, каждое из антитела к сайту I 66 и антитела к сайту II 329 ингибировало поток кальция как отдельное средство зависимым от дозы образом. Оказалось, что комбинация антител 66 и 329 индуцирует ингибирование потока кальция в большей степени, чем отдельные средства.

[0604] В четвертом эксперименте комбинацию антител к сайту I и сайту II оценивали по их способности ингибировать хемотаксис. Как показано на **фиг. 18A-18C**, каждое из антитела к сайту I 583 и антитела к сайту II 329 ингибировало хемотаксис как отдельное средство зависимым от дозы образом.

[0605] В пятом варианте антитело на основе scFv IgG4, содержащее две разные переменные области, способные связывать два разных эпитопа в C5aR1, первый – сайт I, второй – сайт II, использовали для анализа ингибирования опосредованной C5aR1 передачи сигнала $G\alpha$ с использованием анализа GeneBLAzer. ScFv был связан с тяжелой цепью антитела. На **фиг. 19A – фиг. 19B** показано ингибирование опосредованной C5aR1 передачи сигнала $G\alpha$ как бипаратопного антитела.

[0606] В шестом варианте антитело на основе scFv IgG4, содержащее две разные переменные области, способные связывать два разных эпитопа в C5aR1, один – сайт I, второй – сайт II, использовали для анализа ингибирования опосредованной C5aR1 передачи сигнала $G\alpha$ с использованием анализа GeneBLAzer в клетках U937. ScFv был связан с легкой цепью антитела. На **фиг.**

19C - фиг. 19E показано ингибирование опосредованной C5aR1 передачи сигнала G α в случае бипаратопного антитела.

[0607] Комбинация антител и бипаратопное антитело ингибировали опосредованную C5aR1 передачу сигнала G α , хемотаксис и поток кальция в большей степени, чем отдельные средства.

Пример 9. Ингибирование хемотаксиса бипаратопными антителами к C5aR1

[0608] В данном примере описан способ ингибирования индуцированного C5a хемотаксиса с использованием комбинации антител к сайту I и сайту II, а также бипаратопного антитела к сайту I – сайту II.

[0609] Антитела к C5aR1, нацеливающиеся на сайт I и сайт II (клон 583, клон 11, клон 329 и клон 336), тестировали в отношении ингибирования опосредованной C5aR1 передачи сигнала G α с использованием анализа GeneBLAzer, как описано в примере 5, на клетках U937 в присутствии повышающихся концентраций C5-альфа. В некоторых вариантах осуществления бипаратопное антитело, предусматривающее scFv, было связано с легкой цепью антитела (например, 329(L)-583-scFv). В некоторых вариантах осуществления бипаратопное антитело, предусматривающее scFv, было связано с тяжелой цепью антитела (например, 329(L)-583-scFv). На **фиг. 20A – фиг. 20E** показано ингибирование опосредованной C5aR1 передачи сигнала G α в случае бипаратопного антитела.

[0610] Во втором варианте комбинацию клона 583 и клона 329 анализировали в отношении ингибирования опосредованного C5aR1 хемотаксиса в присутствии повышающихся концентраций C5-альфа. На **фиг. 20E - фиг. 20G** показано ингибирование опосредованного C5aR1 хемотаксиса в случае коктейля антител.

[0611] Наблюдали, что бипаратопное антитело и коктейль антител, нацеленные на сайт I и сайт II, обеспечивали надежное ингибирование опосредованного C5aR1 хемотаксиса.

Пример 10. *In vivo* ингибирование нейтропении у мышей

[0612] В данном примере описывается способ ингибирования нейтропении у мышей с помощью антител к C5aR1 по сравнению с авакопаном.

[0613] Мышей, трансгенных по C5aR1 человека, получали от компании Jackson Laboratories. Мышей с hC5aR1 провоцировали с помощью 100 мкг/кг hC5a. Мышей обрабатывали антителами при указанных дозах, приведенных в таблице 9.

Таблица 9. Дозировки и антитела для анализа эффекта антагонистических антител к C5aR1 в отношении нейтропении у мышей. «bp» означает бипаратопный.

Группа	N	Линия мышей	Тестируемое изделие	Доза (мг/кг)	Путь	Частота	Моменты времени отбора крови
1	5	Нокин C5a (hom x hom)	Авакопан	30 мг/кг г	PO	SD0 в -5 ч.	SD0 в -5 мин., 1 мин., 5 мин. и T 2 ч.
			C5a	0,1 мг/кг г		SD0 в 0 ч.	
2	5	Нокин C5a (hom x hom)	IgG4 329	20 мг/кг г	IV	SD0 в -5 ч.	SD0 в -5 мин., 1 мин., 5 мин. и T 2 ч.
			C5a	0,1 мг/кг г		SD0 в 0 ч.	
3	5	Нокин C5a (hom x hom)	IgG4 583	20 мг/кг г	IV	SD0 в -5 ч.	SD0 в -5 мин., 1 мин., 5 мин. и T 2 ч.
			C5a	0,1 мг/кг г		SD0 в 0 ч.	
4	5		bp 329-583	20 мг/кг г	IV	SD0 в -5 ч.	SD0 в -5 мин., 1 мин., 5 мин. и T 2 ч.

		Нокин C5a (hom x hom)	C5a	0,1 мг/к г		SD0 в 0 ч.	
5	6	Нокин C5a (hom x hom)	PBS	10 мл/кг	IV	SD0 в -5 ч.	SD0 в -5 мин., 1 мин., 5 мин. и T 2 ч.
			C5a	0,1 мг/к г		SD0 в 0 ч.	
6	6	Нокин C5a (hom x hom)	PEG 400/Solutol (70:30)	10 мл/к г	PO	SD0 в -5 ч.	SD0 в -5 мин., 1 мин., 5 мин. и T 2 ч.
			C5a	0,1 мг/к г	IV	SD0 в 0 ч.	

[0614] Кровь отбирали до инъекции антител и через 1 мин., 5 мин. и 2 часа после внутривенной инъекции антител. На **фиг. 21A—21C** показан процент экспрессии CD11b после инъекции различных антител. Наблюдали, что нейтропения уменьшалась после инъекции антител у мышей.

Пример 11. Бипаратопные антитела к C5aR1

[0615] Комбинацию антител к сайту I и антител к сайту II, а также бипаратопное антитело, которое взаимодействует с сайтом I и сайтом II, тестировали в отношении функциональности по сравнению со стандартными моноклональными антителами, нацеливающимися на C5aR1. Данные этих экспериментов показывают, что две полноразмерные молекулы IgG могут одновременно взаимодействовать с C5aR1. Кроме того, коктейль из антител к сайту I и сайту II, а также бипаратопное антитело, нацеливающееся на сайт I и сайт II, были более эффективны в блокировании передачи сигнала C5aR1, чем родительские mAb (**фиг. 22A—22C**). Бипаратопное антитело, нацеливающееся на сайт I и сайт II, было более эффективно в блокировании передачи сигнала C5aR1, чем родительские mAb (**фиг. 22A—22B и 22D**). Такое улучшение эффективности не наблюдали при использовании двух

антител к сайту I или двух антител к сайту II. Таким образом, данные показывают, что бипаратопное антитело, направленное на сайт I – сайт II, будет более эффективным ингибитором передачи сигнала C5aR1, чем моноспецифическое антитело, нацеливающееся на один сайт.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0616] Все публикации, патенты и регистрационные номера, упомянутые в данном документе, тем самым включены посредством ссылки в полном своем объеме, как если бы было указано, что каждая отдельная публикация или патент специально и индивидуально включены посредством ссылки.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[0617] Хотя были рассмотрены конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. Многие вариации настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после ознакомления с данным описанием и приведенной ниже формулой изобретения. Полный объем настоящего изобретения должен быть определен посредством рассмотрения пунктов формулы изобретения наряду с полным объемом их эквивалентов и описания вместе с такими вариациями.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5а (C5aR1), содержащая вариабельную область тяжелой цепи (VH) и/или вариабельную область легкой цепи (VL),

где VH содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, каждая из которых отличается на не более чем 1, 2, 3 аминокислотных остатка от HCDR1, HCDR2 и HCDR3 соответственно, или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с таковыми в VH, описанной в таблице 2A, и/или

где VL содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, каждая из которых отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от LCDR1, LCDR2 и LCDR3 соответственно, или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с таковыми в VL, описанной в таблице 2B.

2. Молекула антитела, способная связываться с C5aR1 (*например*, C5aR1 человека), содержащая VH и/или VL,

где VH содержит

(i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 601-661;

(ii) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 721-781; и/или

(iii) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной

последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 841-901; и/или

где VL содержит

(i) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 662-720,

(ii) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 782-840, и/или

(iii) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности или характеризуется по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 902-960.

3. Молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела конкурирует с молекулой антитела к C5aR1, содержащей

HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 656, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 776, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 896, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 715, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 835, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 955.

4. Молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте I C5aR1, при этом эпитоп в сайте I содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452.

5. Молекула антитела по п. 4, где молекула антитела связывается с аминокислотными остатками T8-D18 в SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452.

6. Молекула антитела по п. 5, где молекула антитела связывается с аминокислотными остатками T8-G12 в SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452.

7. Молекула антитела по п. 5, где молекула антитела связывается с аминокислотными остатками T8, D10, Y11, Y14 и/или D15 в SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452.

8. Молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL),

где VH характеризуется по меньшей мере 80% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 481-541; и

где VL характеризуется по меньшей мере 70% идентичностью с аминокислотной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 542-600.

9. Молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL,

где VH содержит

i. HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 656;

ii. HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 776; и

iii. HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 896; и

где VL содержит

i. LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 715,

ii. LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 835, и

iii. LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 955.

10. Молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL,

где VH содержит:

i. HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1456;

ii. HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1457; и

iii. HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1458; и

где VL содержит

i. LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1459,

ii. LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1460, и

iii. LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1461.

11. Молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL,

где VH содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 80% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 536; и

где VL содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 70% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 595.

12. Молекула антитела по любому из пп. 9-11, где VH содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 536, и VL содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 595.

13. Молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL,

где VH содержит

i. HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 603;

ii. HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 723; и

iii. HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 843; и

где VL содержит

i. LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 663,

ii. LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 783, и

iii. LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 903.

14. Молекула антитела по п. 13, где VH содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 483, и VL содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 543.

15. Молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL,

где VH содержит

i. HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 611;

ii. HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 731; и

iii. HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 851; и

где VL содержит

i. LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 671,

ii. LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 792, и

iii. LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 911.

16. Молекула антитела по п. 15, где VH содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 491, и VL содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 551.

17. Молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела конкурирует с молекулой антитела к C5aR1, содержащей

HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 612, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 732, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 852, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 672,

LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 792, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 912.

18. Молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела связывается с эпитопом в сайте II в C5aR1, при этом эпитоп в сайте II содержит аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1450.

19. Молекула антитела по п. 18, где молекула антитела связывается с аминокислотными остатками R175-G189 в SEQ ID NO: 1448.

20. Молекула антитела по п. 19, где молекула антитела связывается с аминокислотными остатками E180-P183 в SEQ ID NO: 1448.

21. Молекула антитела по п. 19, где молекула антитела связывается с аминокислотными остатками E180-P184 в SEQ ID NO: 1448.

22. Молекула антитела по п. 19, где молекула антитела связывается с аминокислотными остатками E178-P183 в SEQ ID NO: 1448.

23. Молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL,

где VH содержит

i. HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 612;

ii. HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 732; и

iii. HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 852; и

где VL содержит

i. LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 672,

ii. LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 792, и

iii. LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 912.

24. Молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL,

где VH содержит

i. HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1462;

ii. HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1463; и

iii. HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1464; и

где VL содержит

i. LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1465,

ii. LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 792, и

iii. LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 912.

25. Молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL,

где VH содержит

i. HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1 или 2 аминокислотных остатка от SEQ ID NO: 612;

ii. HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1 или 2 аминокислотных остатка от SEQ ID NO: 732; и

iii. HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1 или 2 аминокислотных остатка от SEQ ID NO: 852; и

где VL содержит

i. LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1 или 2 аминокислотных остатка от SEQ ID NO: 672,

ii. LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1 или 2 аминокислотных остатка от SEQ ID NO: 792, и

iii. LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается на не более чем 1 или 2 аминокислотных остатка от под SEQ ID NO: 912.

26. Молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL,

где VH содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 80% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 492; и

где VL содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 70% идентичностью с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 552.

27. Молекула антитела по любому из пп. 23-26, где VH содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 492, и VL содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 552.

28. Молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL,

где VH содержит

i. HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 602;

ii. HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 722; и

iii. HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 842; и

где VL содержит

i. LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 662,

ii. LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 782, и

iii. LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 902.

29. Молекула антитела по п. 28, где VH содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 482, и VL содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 542.

30. Молекула антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), содержащая VH и/или VL,

где VH содержит

i. HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO 617;

ii. HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 737; и

iii. HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 857; и

где VL содержит

i. LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 677,

ii. LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 797, и

iii. LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 917.

31. Молекула антитела по п. 30, где VH содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 497, и VL содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 557.

32. Молекула антитела по любому из предыдущих пунктов, где молекула антитела обеспечивает снижение (*например*, за счет подавления или блокирования) локализованного обогащения C5a до C5aR1.

33. Молекула антитела по любому из предыдущих пунктов, где молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D), составляющей менее чем приблизительно 100 нМ.

34. Молекула антитела по п. 33, где молекула антитела связывается с C5aR1 с константой диссоциации (K_D) от 10 пМ до 50 нМ.

35. Молекула антитела по любому из предыдущих пунктов, где молекула антитела замедляет индуцированный C5a хемотаксис.

36. Молекула антитела по любому из предыдущих пунктов, где молекула антитела способна связываться с нейтрофилами.

37. Молекула антитела по любому из предыдущих пунктов, где молекула антитела не связывается или по сути не связывается с C5aR2 или другими GPCR.

38. Молекула полиспецифического антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела содержит

первую вариабельную область иммуноглобулина, которая связывается с первым эпитопом, и вторую вариабельную область иммуноглобулина, которая связывается со вторым эпитопом,

при этом первый эпитоп находится в сайте II C5aR1, содержащем аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1450; и

при этом второй эпитоп находится в сайте I C5aR1, содержащем аминокислотные остатки из SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452.

39. Молекула полиспецифического антитела по п. 38, где первая переменная область иммуноглобулина связывается с аминокислотными остатками R175-G189 в SEQ ID NO: 1450.

40. Молекула полиспецифического антитела по п. 38, где вторая переменная область иммуноглобулина связывается с аминокислотными остатками T8-D18 в SEQ ID NO: 1449 или SEQ ID NO: 1452.

41. Молекула полиспецифического антитела по п. 38, где первая переменная область иммуноглобулина конкурирует с молекулой антитела к C5aR1, содержащей

HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 612, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 732, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 852, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 672, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 792, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 912; и

где вторая переменная область иммуноглобулина конкурирует с молекулой антитела к C5aR1, содержащей

HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 656, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 776, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 896, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 715, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 835, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 955.

42. Молекула полиспецифического антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела содержит

первую переменную область иммуноглобулина, которая связывается с первым эпитопом, и вторую переменную область иммуноглобулина, которая связывается со вторым эпитопом,

при этом первый эпитоп находится в сайте II в C5aR1;

при этом первая переменная область иммуноглобулина содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 612, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 732, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 852, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 672, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 792, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 912;

при этом второй эпитоп находится в сайте I в C5aR; и

при этом вторая переменная область иммуноглобулина содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 656, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 776, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 896, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 715, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 835, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 955.

43. Молекула полиспецифического антитела, способная связываться с рецептором 1 компонента комплемента 5a (C5aR1), где молекула антитела содержит

первую переменную область иммуноглобулина, которая связывается с первым эпитопом, и вторую переменную область иммуноглобулина, которая связывается со вторым эпитопом,

при этом первый эпитоп находится в сайте II в C5aR1;

при этом первая переменная область иммуноглобулина содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1462, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1463, и HCDR3,

содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1464, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1465, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 792, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 912;

при этом второй эпитоп находится в сайте I в C5aR; и

при этом вторая переменная область иммуноглобулина содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1456, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1457, и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1458, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1459, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1460, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1461.

44. Молекула полиспецифического антитела по любому из пп. 38-43, где антитело представляет собой биспецифическое или бипаратопное антитело.

45. Молекула полиспецифического антитела по п. 44, где молекула биспецифического или бипаратопного антитела содержит полуантитело или его фрагмент, обладающие специфичностью связывания в отношении первого эпитопа, и полуантитело или его фрагмент, обладающие специфичностью связывания в отношении второго эпитопа.

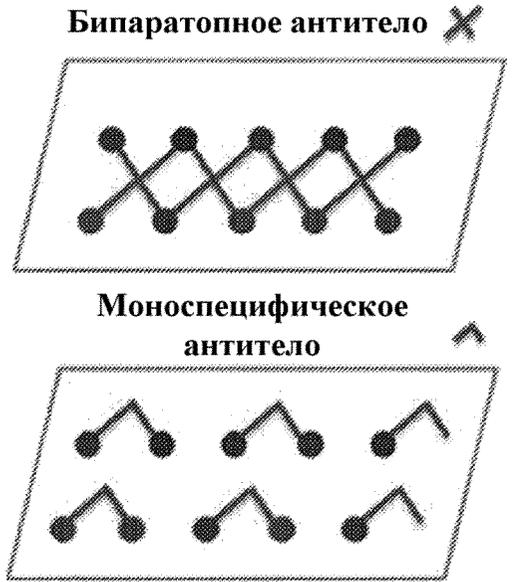
46. Полиспецифическое антитело по п. 45, где молекула биспецифического или бипаратопного антитела содержит scFv или его фрагмент, обладающие специфичностью связывания в отношении первого эпитопа.

47. Полиспецифическое антитело по п. 45, где молекула биспецифического или бипаратопного антитела содержит scFv или его фрагмент, обладающие специфичностью связывания в отношении второго эпитопа.

48. Молекула полиспецифического антитела по любому из пп. 38-47, где молекула антитела замедляет индуцированный C5a хемотаксис.

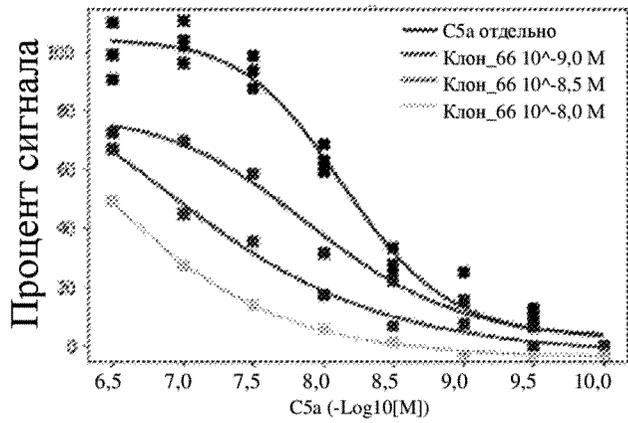
49. Молекула полиспецифического антитела по любому из пп. 38-48, где молекула антитела способна связываться с нейтрофилами.
50. Молекула полиспецифического антитела по любому из пп. 38-49, где молекула антитела не связывается или по сути не связывается с C5aR2 или другими GPCR.
51. Фармацевтическая композиция, содержащая молекулу антитела по любому из предыдущих пунктов, необязательно дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.
52. Комбинация, содержащая молекулу антитела по любому из пп. 1-50 и второе терапевтическое средство.
53. Комбинация по п. 52, где второе терапевтическое средство предусматривает малую молекулу (*например*, авакопан).
54. Комбинация по п. 52, где второе терапевтическое средство предусматривает вторую молекулу антитела.
55. Комбинация по п. 54, где вторая молекула антитела представляет собой молекулу антитела по любому из пп. 1-50.
56. Комбинация по п. 55, где вторая молекула антитела представляет собой антитела 3C5, 7F3 или 7h3.
57. Молекула нуклеиновой кислоты, содержащая нуклеотидную последовательность, кодирующую молекулу антитела по любому из пп. 1-50.
58. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п. 57.
59. Клетка-хозяин содержащая молекулу нуклеиновой кислоты по п. 57 или вектор по п. 58.
60. Способ получения молекулы антитела к C5aR1, при этом способ включает культивирование клетки-хозяина по п. 59 в условиях, обеспечивающих продуцирование молекулы антитела, с получением тем самым молекулы антитела.

61. Способ по п. 60, дополнительно включающий выделение молекулы антитела.
62. Способ лечения заболевания или нарушения, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества молекулы антитела по любому из пп. 1-50, фармацевтической композиции по п. 51 или комбинации по любому из пп. 52-56 для лечения тем самым нарушения.
63. Способ по п. 62, где нарушение представляет собой ассоциированное с C5aR1 (*например*, ассоциированное с активацией C5aR1) нарушение.
64. Способ по п. 62 или п. 63, где нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение.
65. Способ по п. 64, где нарушение представляет собой ревматоидный артрит.
66. Способ по п. 62 или п. 63, где нарушение представляет собой нарушение почек.
67. Способ по п. 62 или п. 63, где нарушение представляет собой ANCA- васкулит или волчанку.
68. Способ по п. 62 или п. 63, где заболевание или нарушение представляет собой рак.
69. Способ по любому из пп. 62-68, дополнительно включающий введение субъекту второго терапевтического средства.
70. Способ модуляции (*например*, снижения) активности C5aR1, где способ включает приведение клетки или субъекта, нуждающегося в этом, в контакт с эффективным количеством молекулы антитела по любому из пп. 1-50, фармацевтической композиции по п. 51 или комбинации по любому из пп. 52-56 с модуляцией (*например*, снижением) тем самым активности C5aR1.
71. Способ по п. 70, где активность C5aR1 модулируют *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

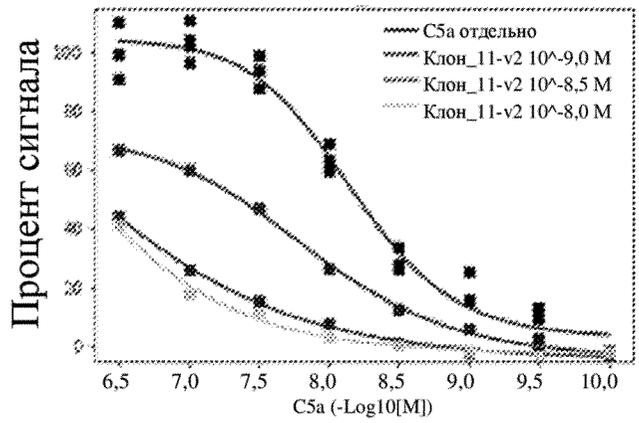


ФИГ. 1

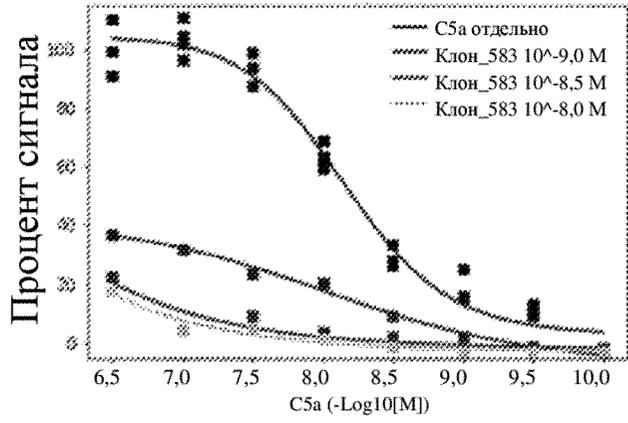
ФИГ. 2А
Клон_66



ФИГ. 2В
Клон_11-v2

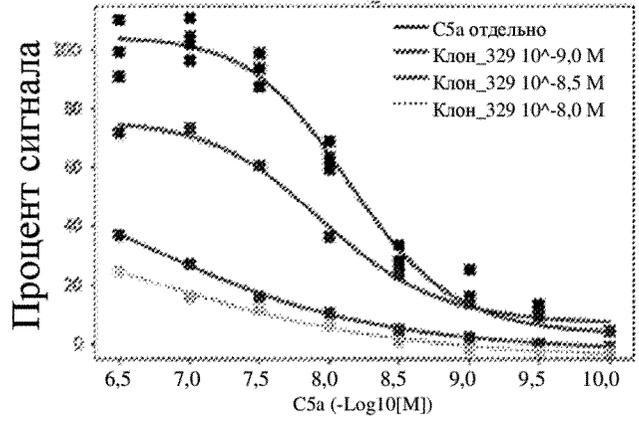


Клон_583



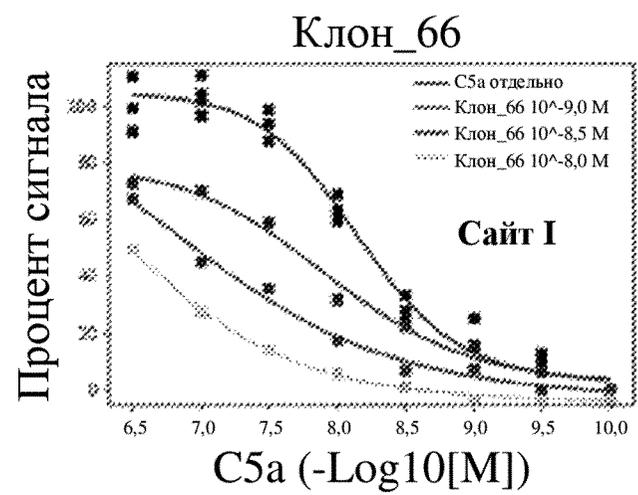
ФИГ. 2С

Клон_329

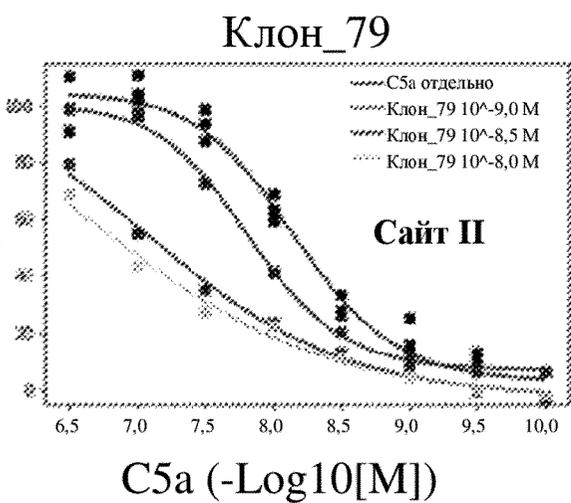


ФИГ. 2D

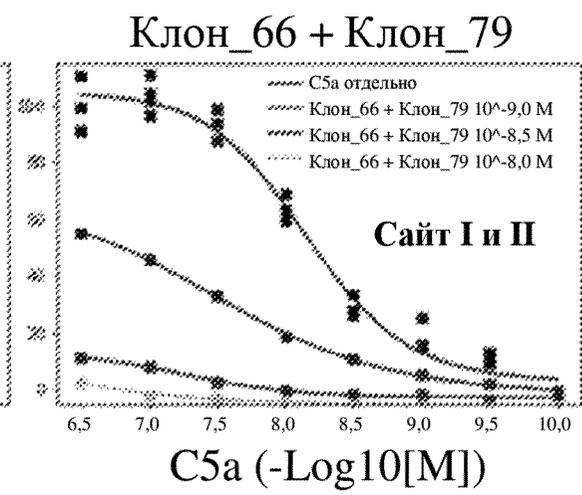
ФИГ. 3А

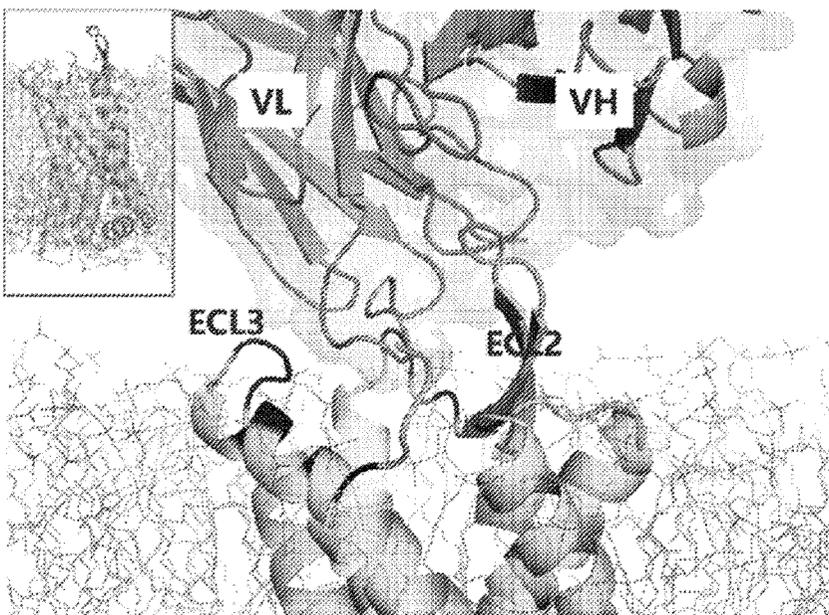


ФИГ. 3В

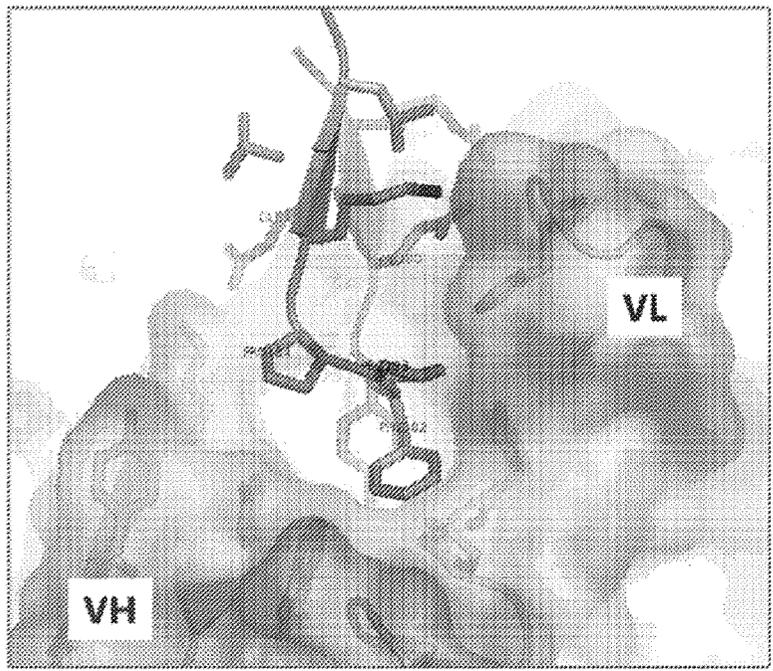


ФИГ. 3С

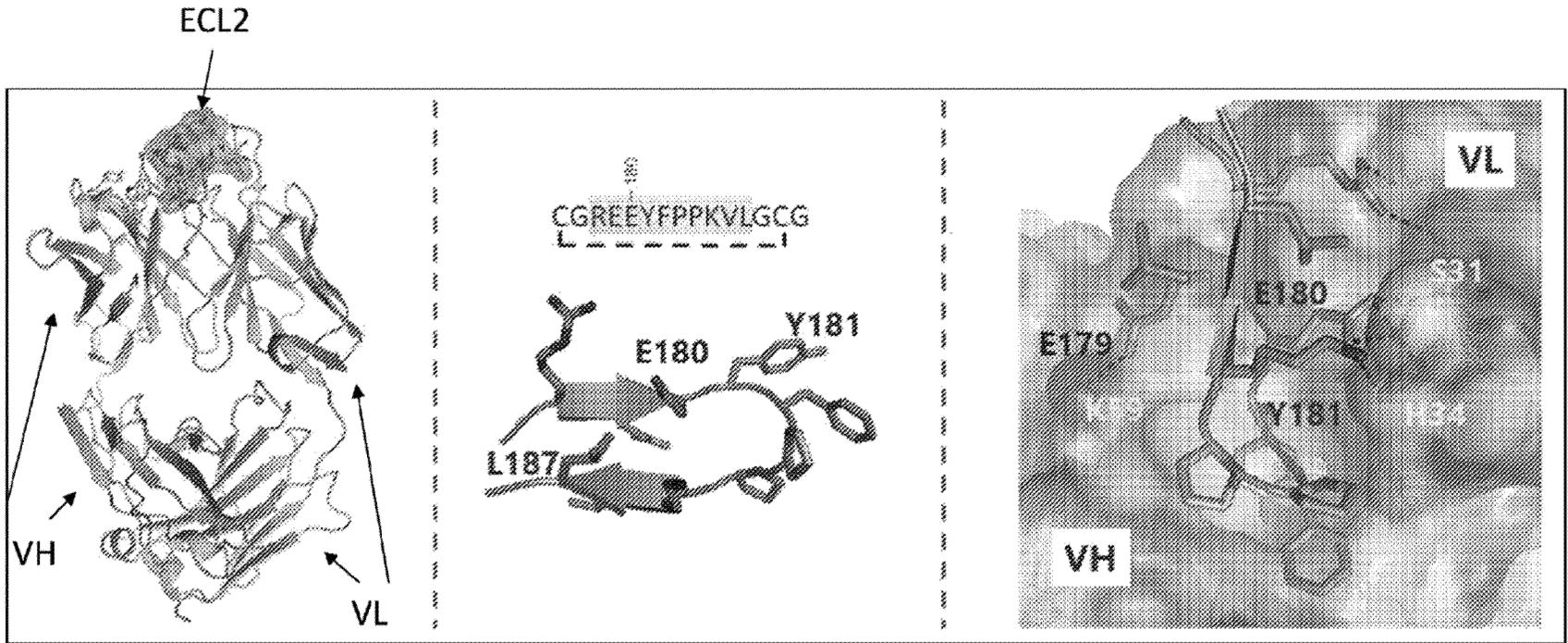




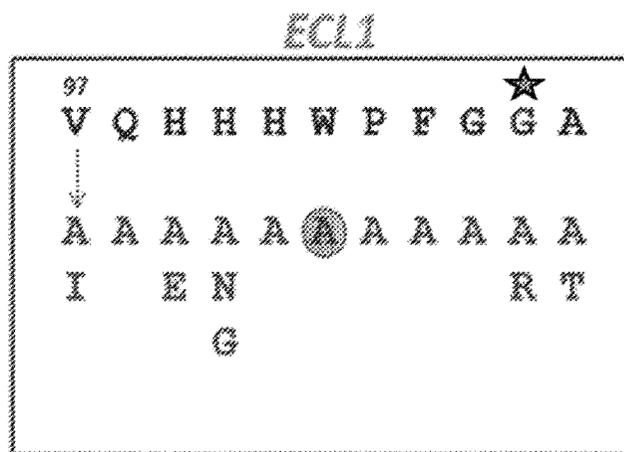
ФИГ. 4А



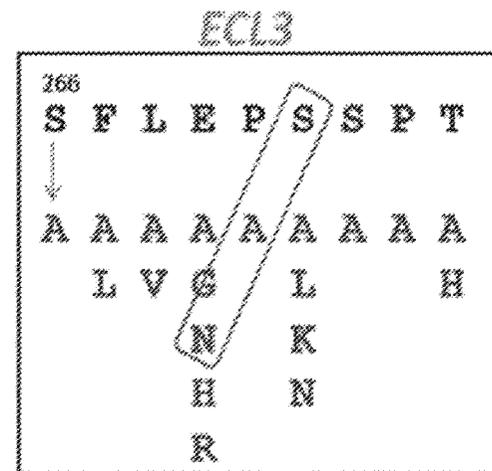
ФИГ. 4В



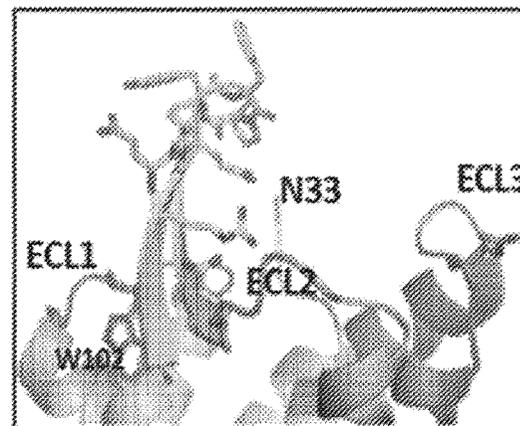
ФИГ. 4С



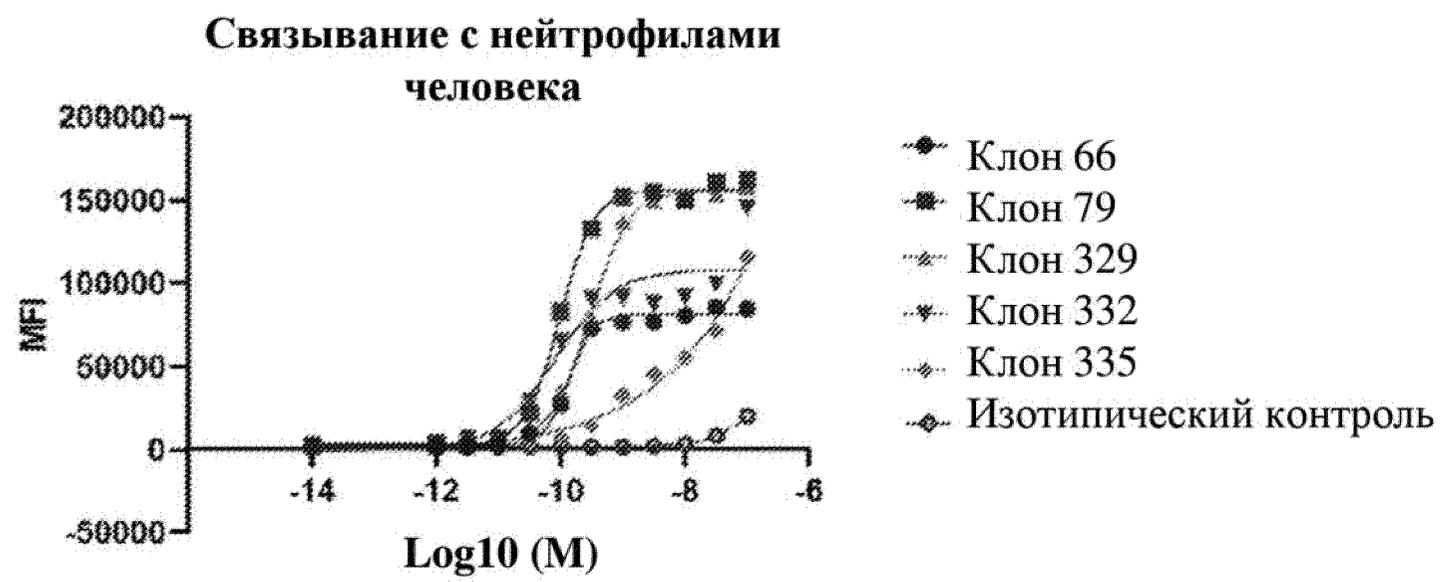
ФИГ. 5C



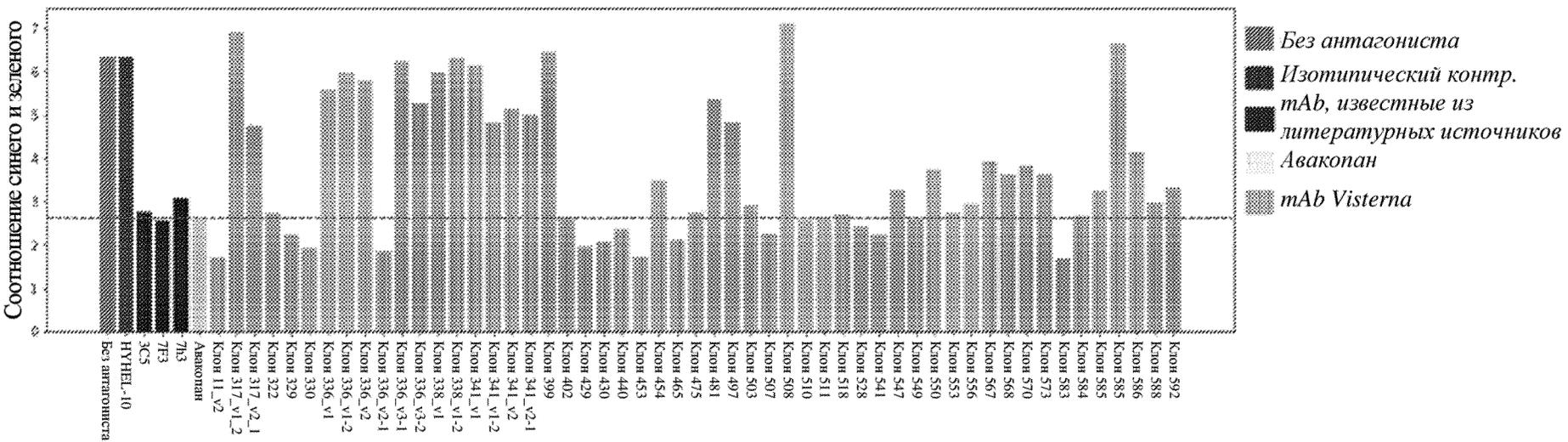
ФИГ. 5D



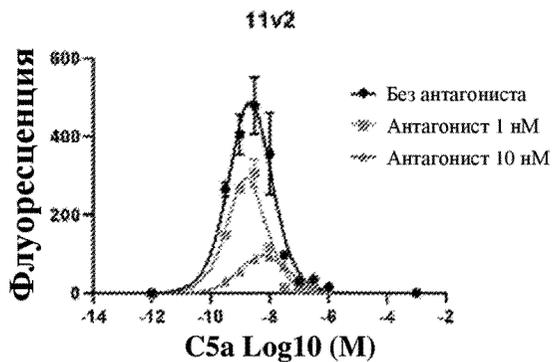
ФИГ. 5E



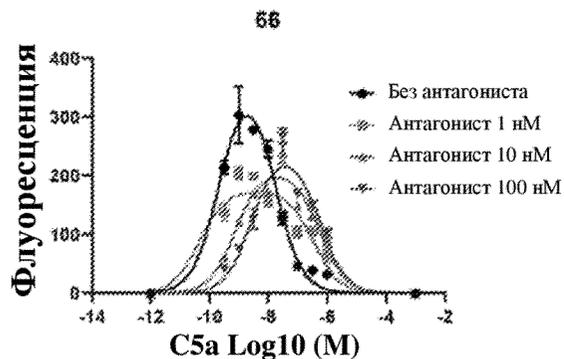
ФИГ. 6



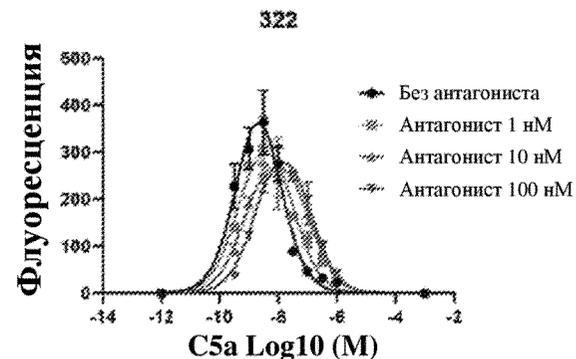
ФИГ. 7



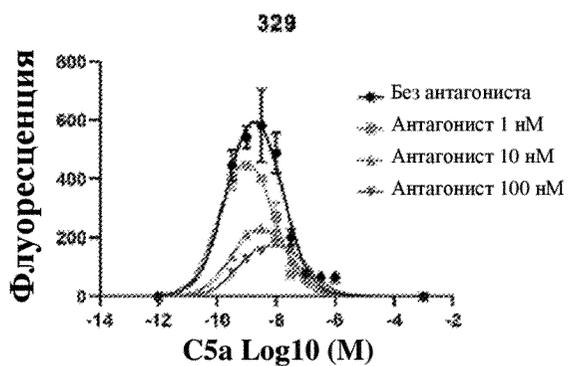
ФИГ. 8А



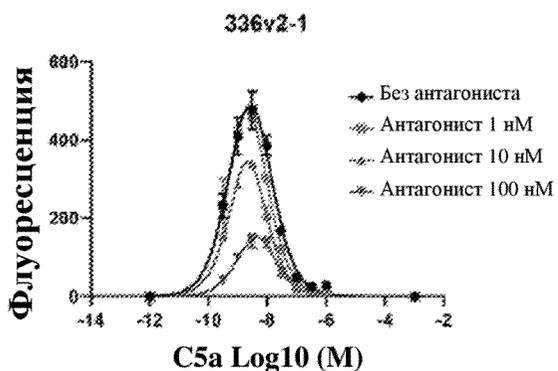
ФИГ. 8В



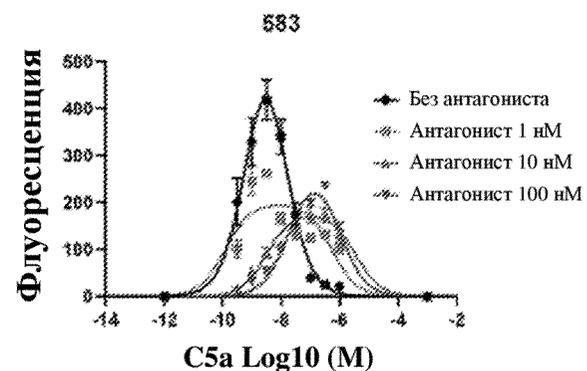
ФИГ. 8С



ФИГ. 8Д

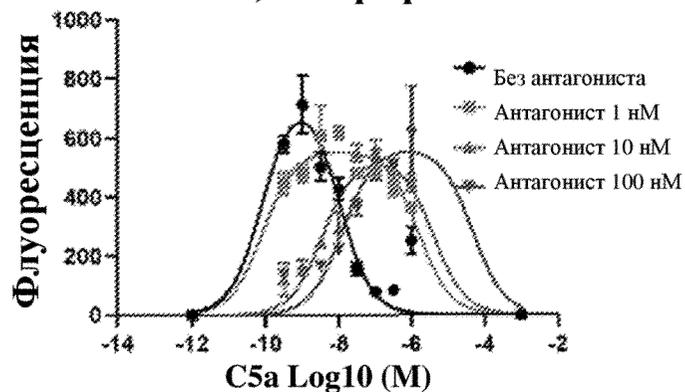


ФИГ. 8Е



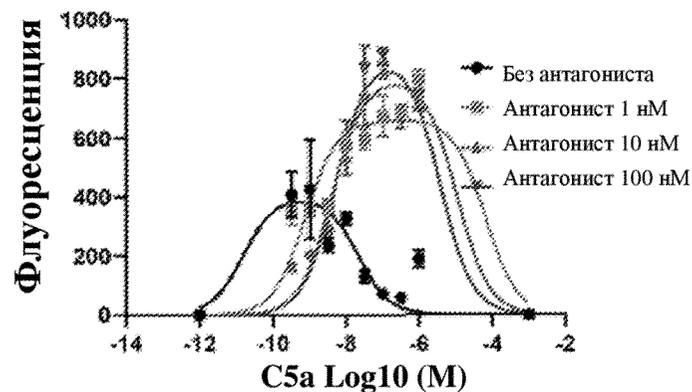
ФИГ. 8F

н1v2, нейтрофилы человека



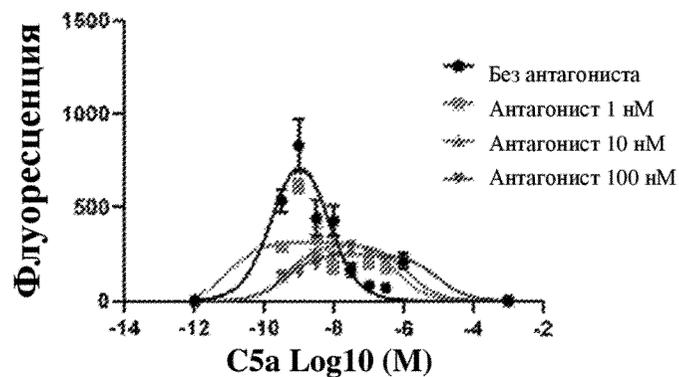
ФИГ. 9А

66, нейтрофилов человека



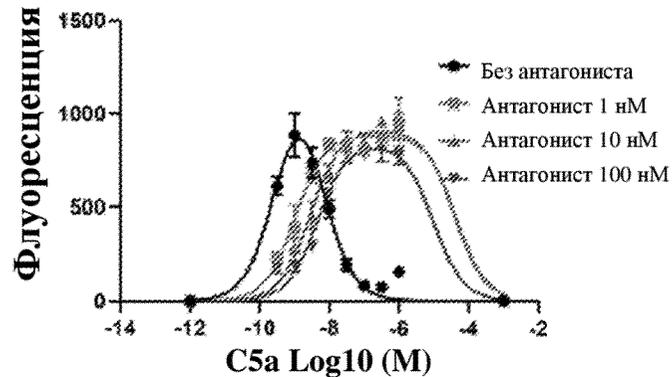
ФИГ. 9В

329, нейтрофилов человека

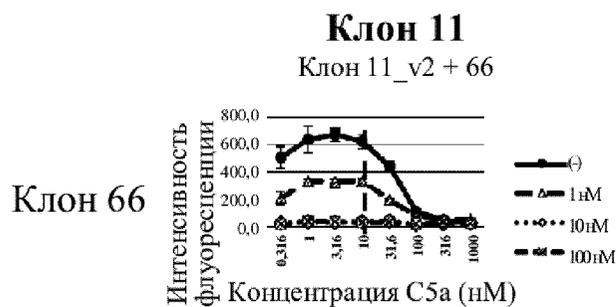


ФИГ. 9С

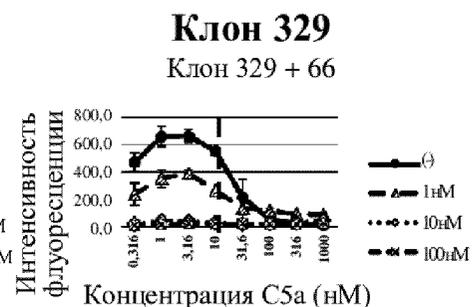
583, нейтрофилов человека



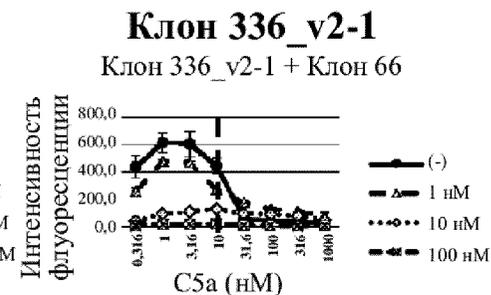
ФИГ. 9Д



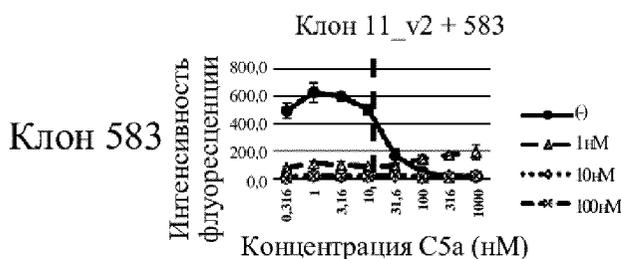
ФИГ. 10А



ФИГ. 10В



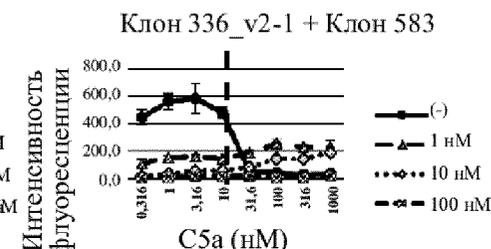
ФИГ. 10С



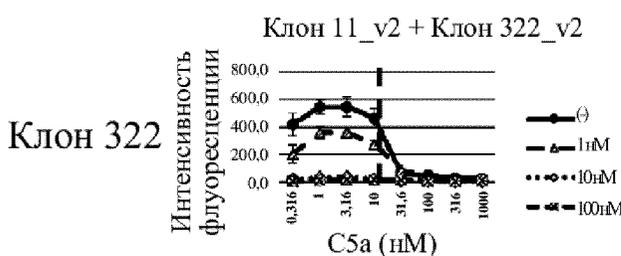
ФИГ. 10D



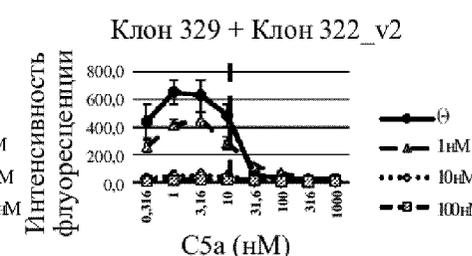
ФИГ. 10Е



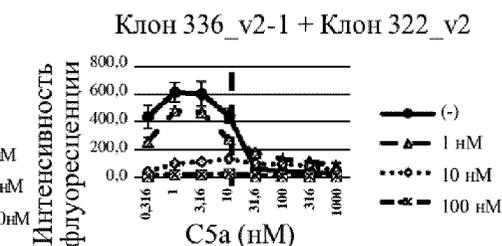
ФИГ. 10F



ФИГ. 10G



ФИГ. 10H



ФИГ. 10I

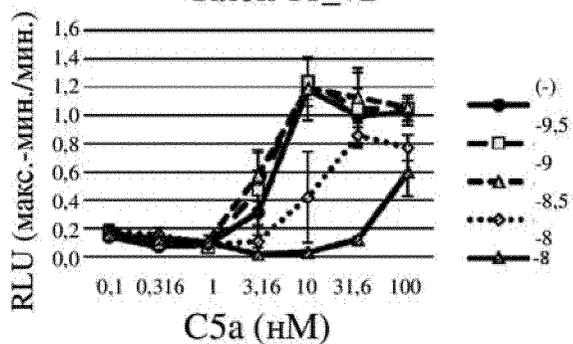
Клон 66

Клон 583

Клон 322

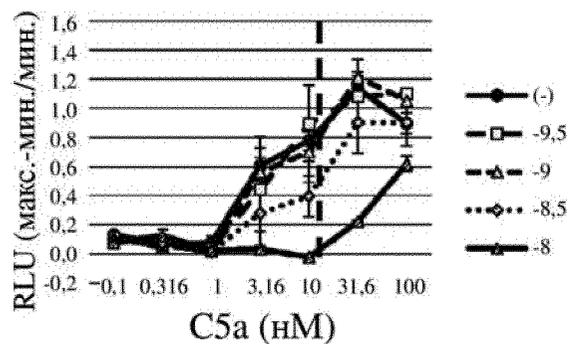
Клетки U937

Клон 11_v2



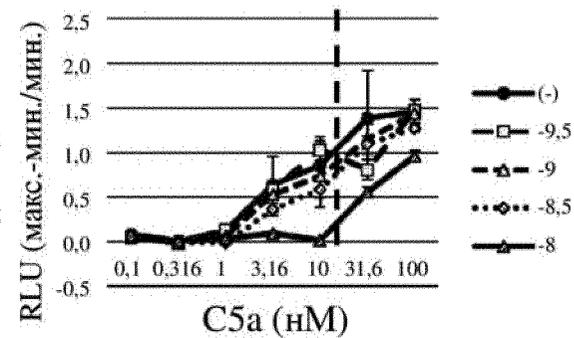
ФИГ. 11А

Клон 329



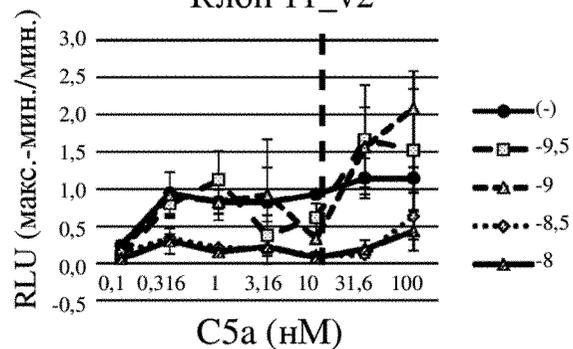
ФИГ. 11В

Клон 583



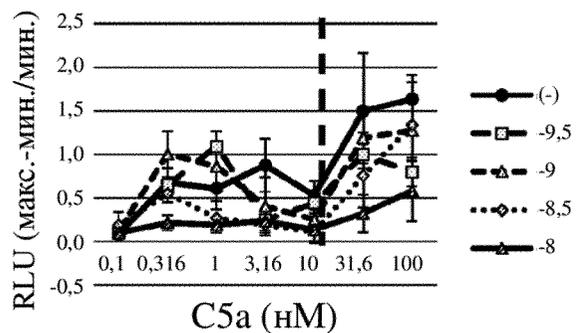
ФИГ. 11С

Нейтрофилы человека
Клон 11_v2



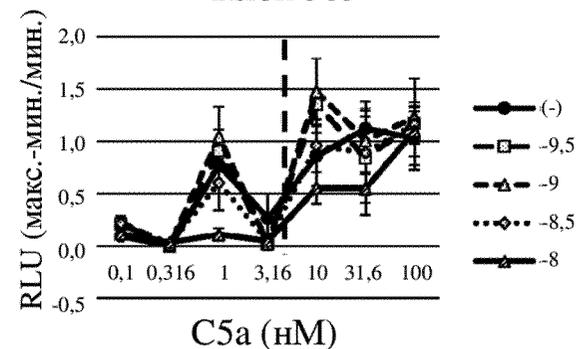
ФИГ. 12А

Клон 329

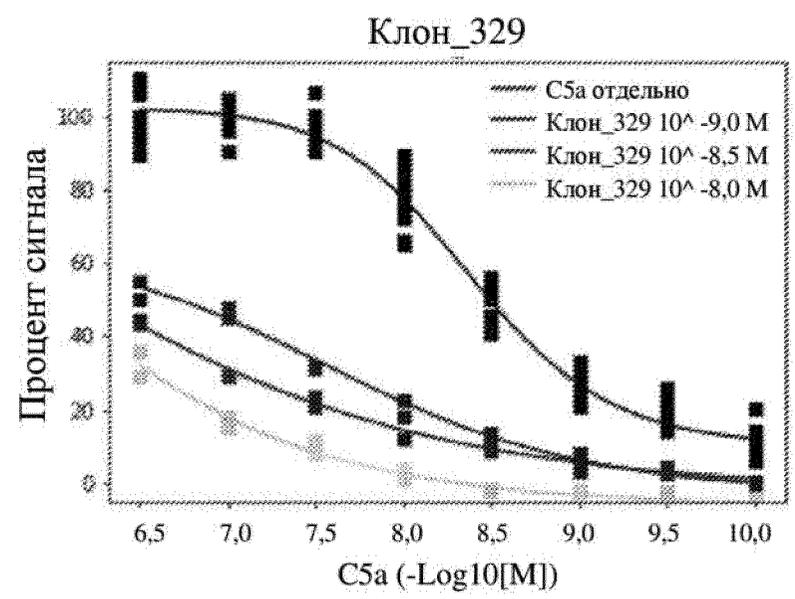


ФИГ. 12В

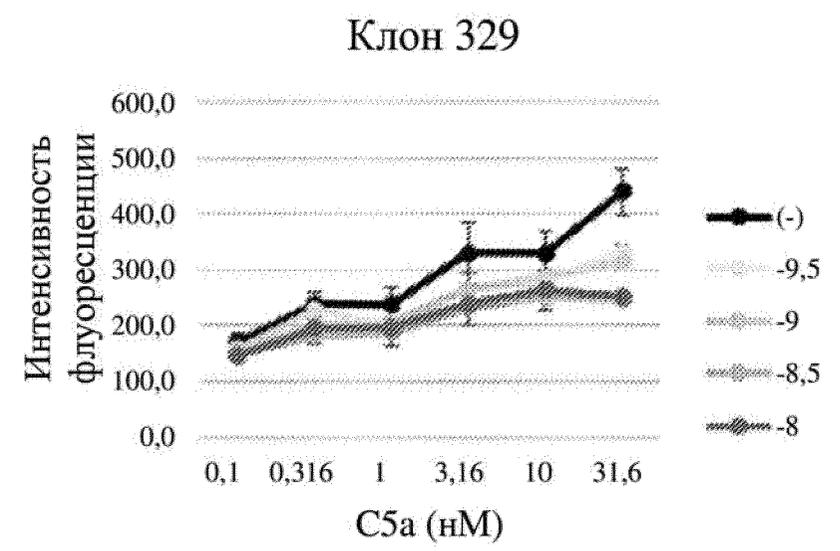
Клон 583



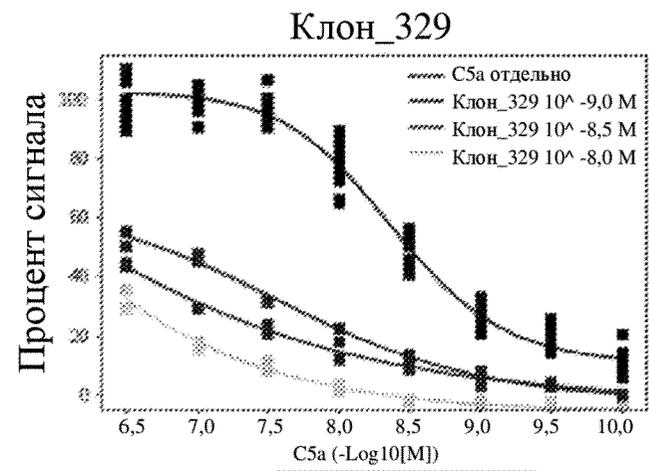
ФИГ. 12С



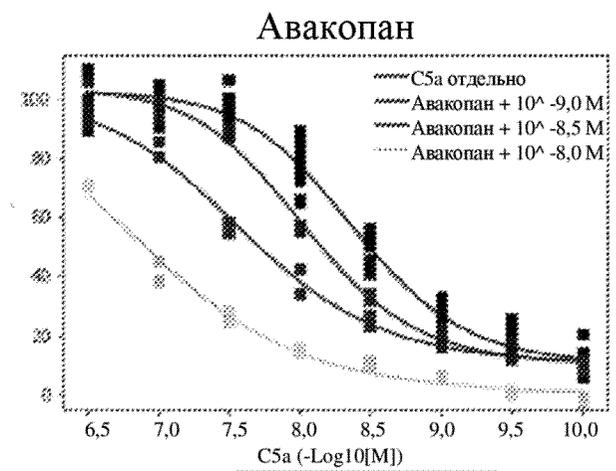
ФИГ. 13А



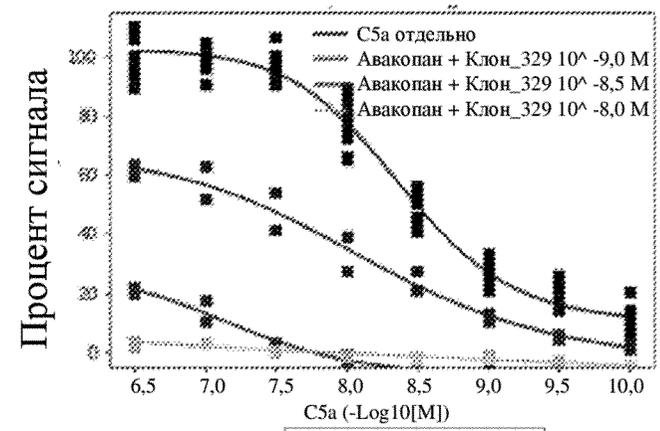
ФИГ. 13В



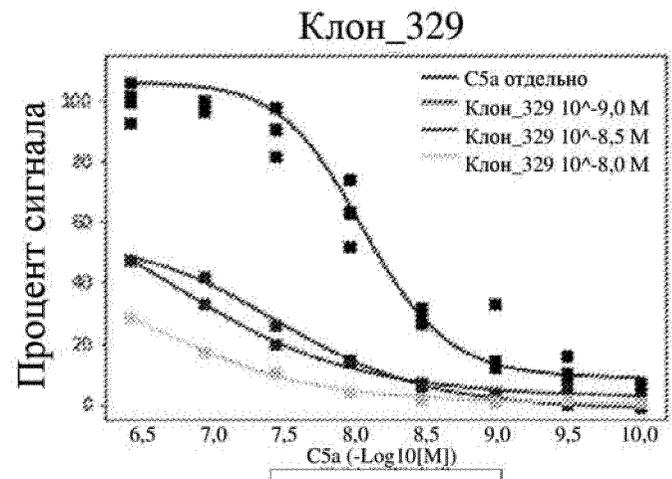
ФИГ. 14А



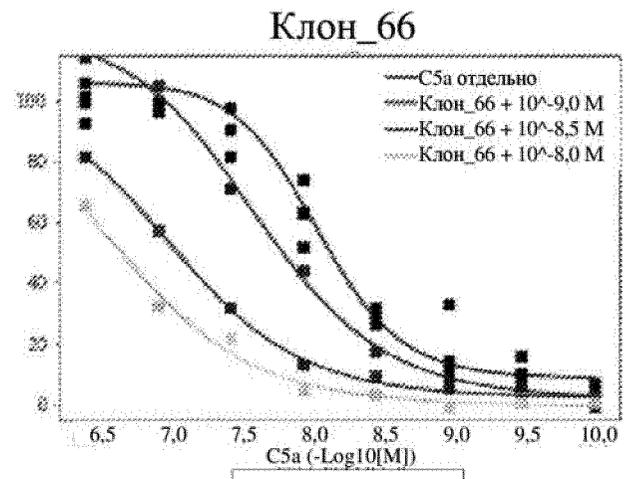
ФИГ. 14В



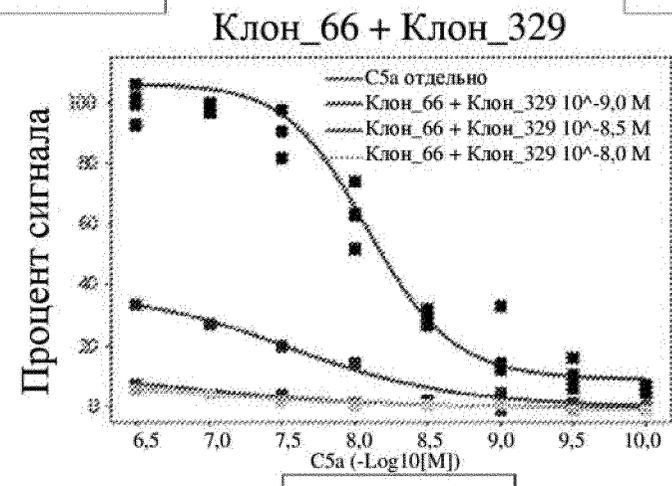
ФИГ. 14С



ФИГ. 15А

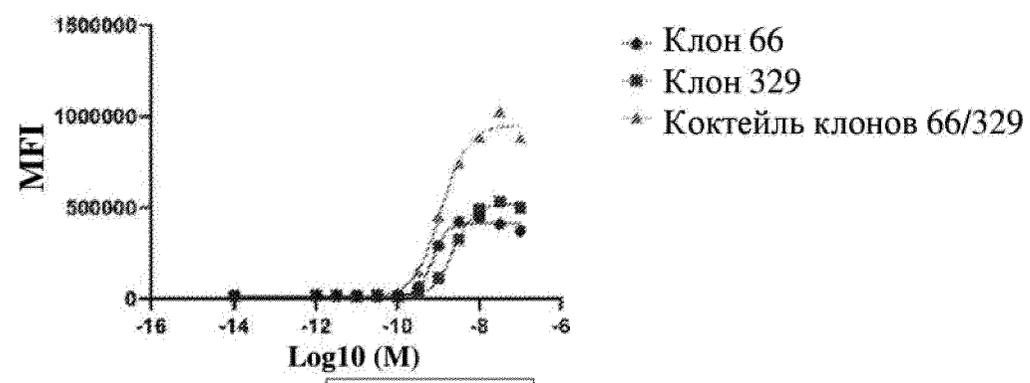


ФИГ. 15В



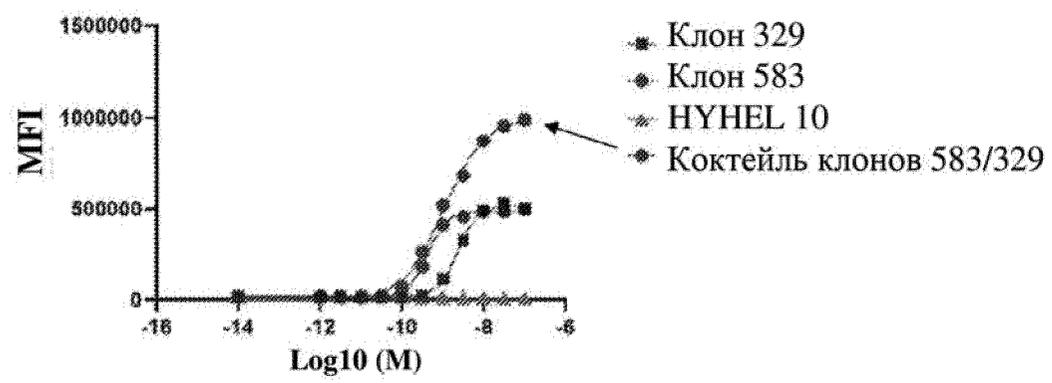
ФИГ. 15С

Клон 66 и Клон 329

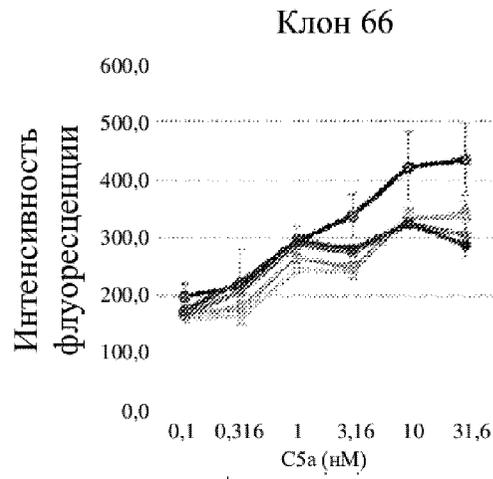


ФИГ. 16А

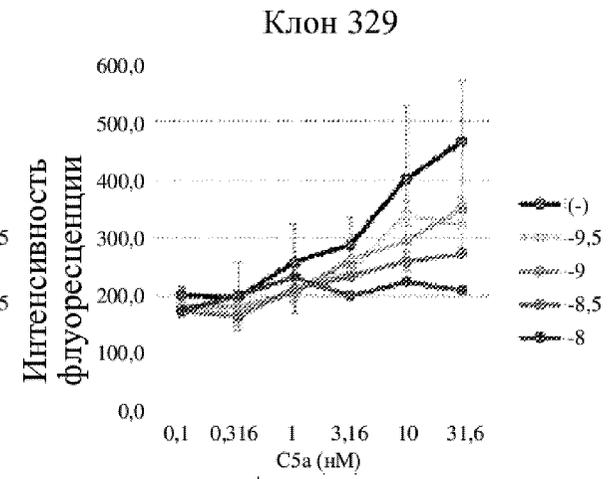
Клон 329 и Клон 583



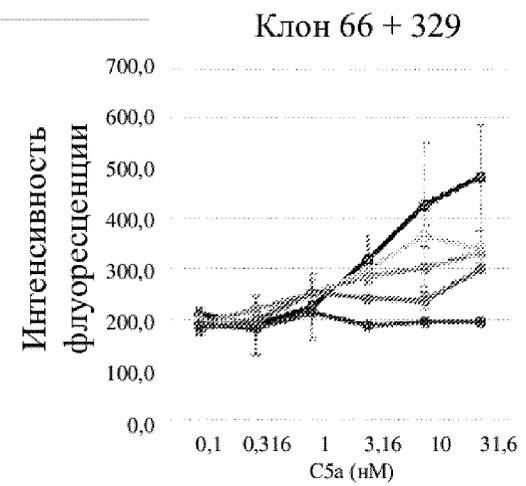
ФИГ. 16В



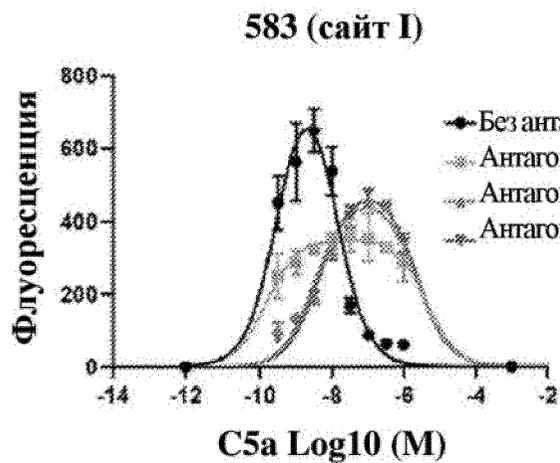
ФИГ. 17А



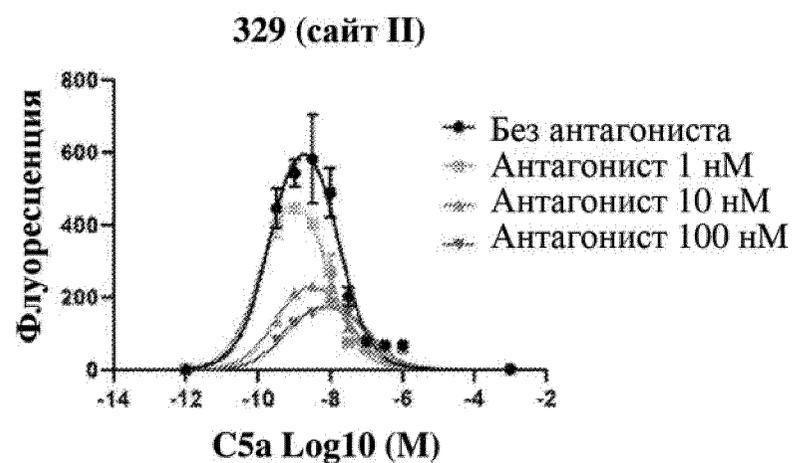
ФИГ. 17В



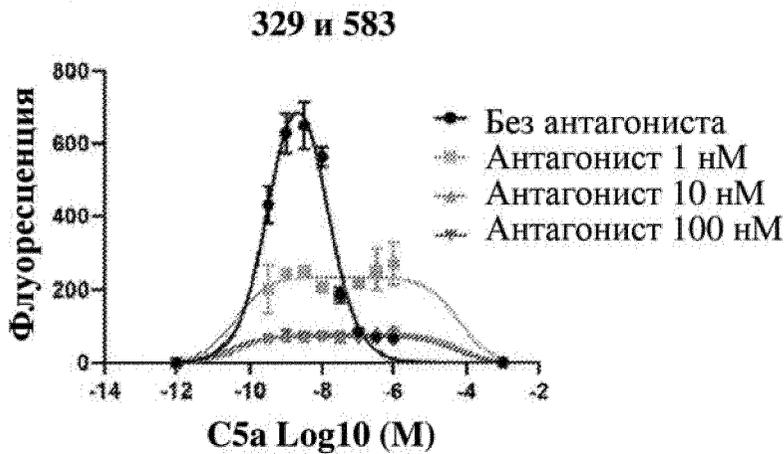
ФИГ. 17С



ФИГ. 18А

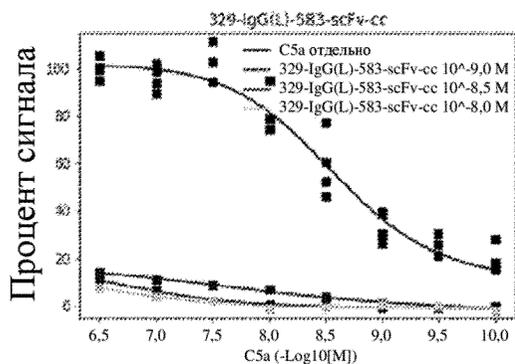


ФИГ. 18В

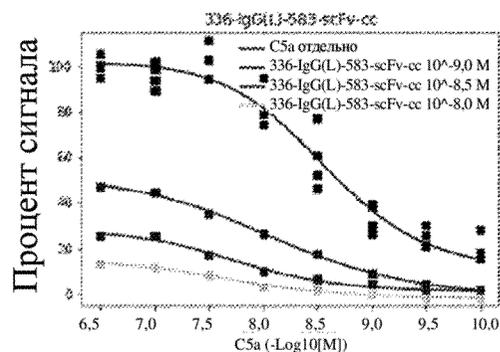


ФИГ. 18С

IgG4(L)-scFv-cc

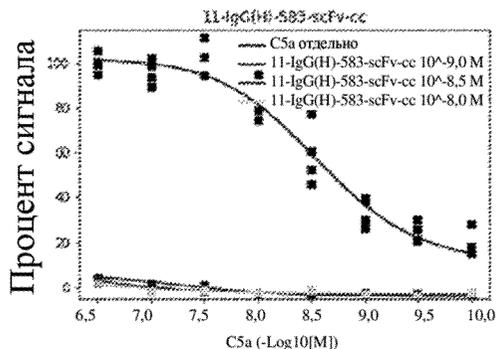


ФИГ. 19А

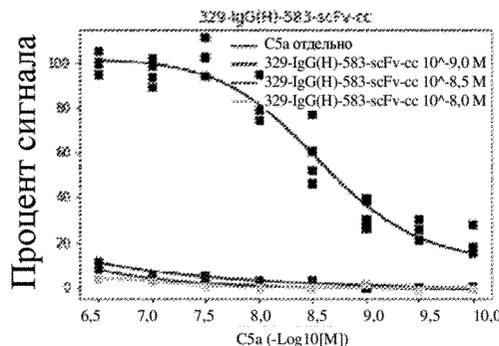


ФИГ. 19В

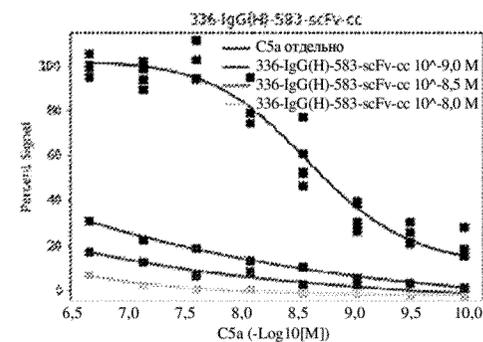
IgG4(H)-scFv-cc



ФИГ. 19С

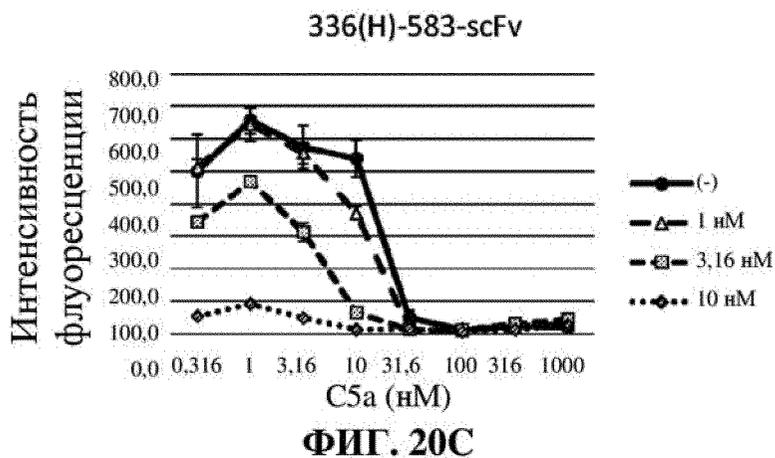
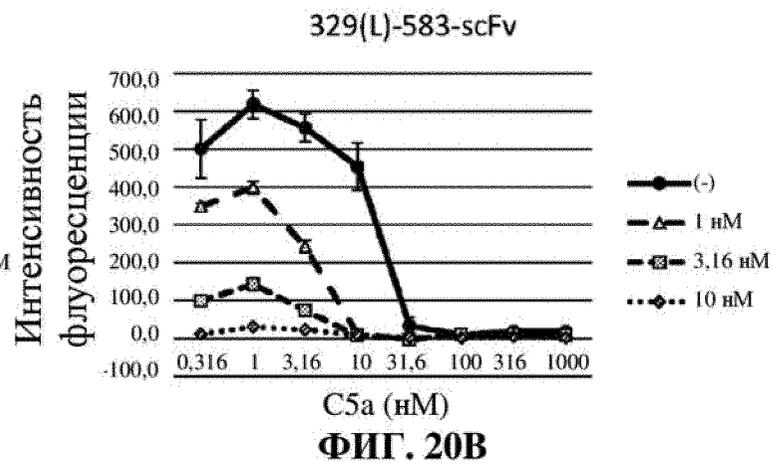
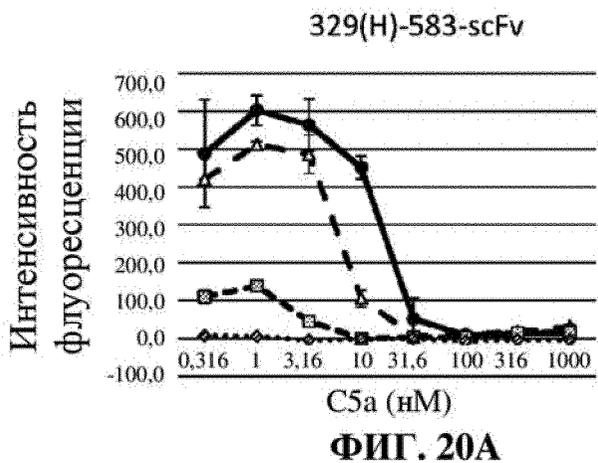


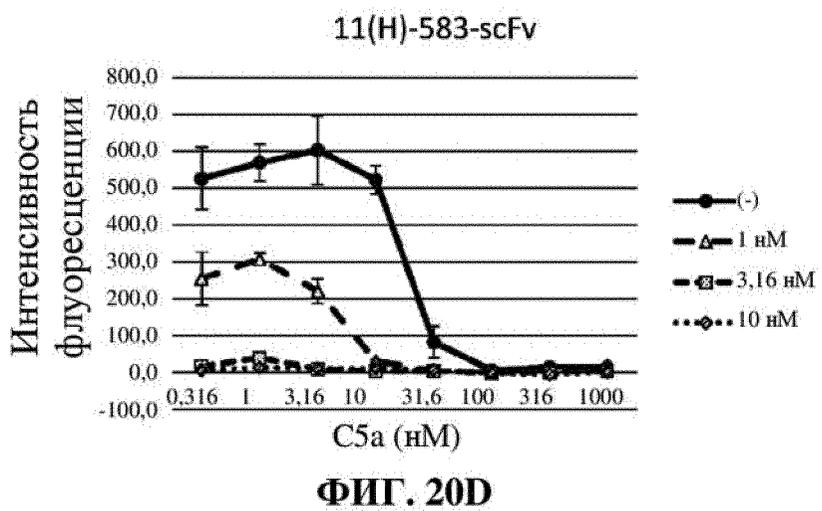
ФИГ. 19D

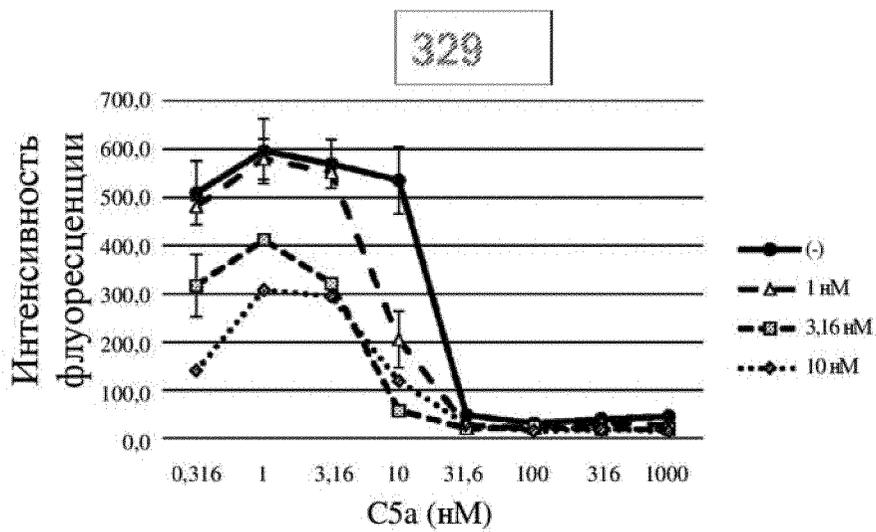


ФИГ. 19Е

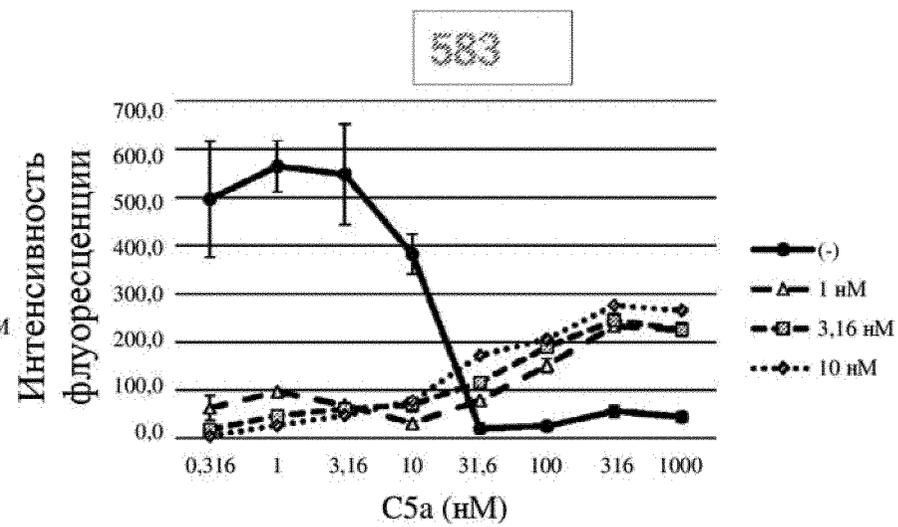
Антагонист: 10 3,16 1 0



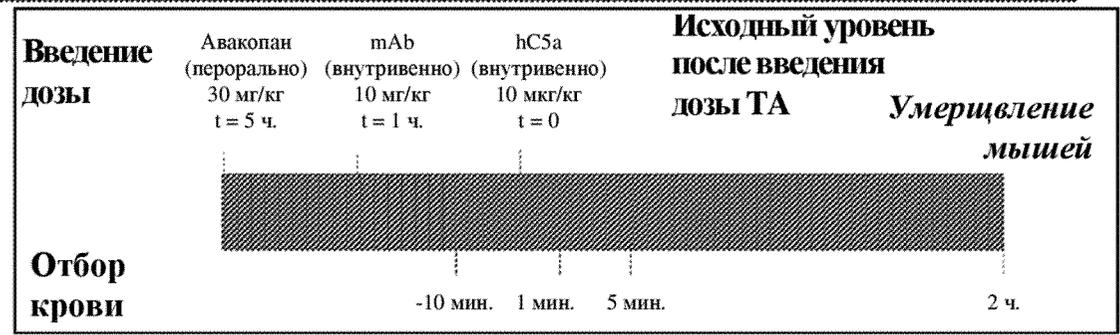
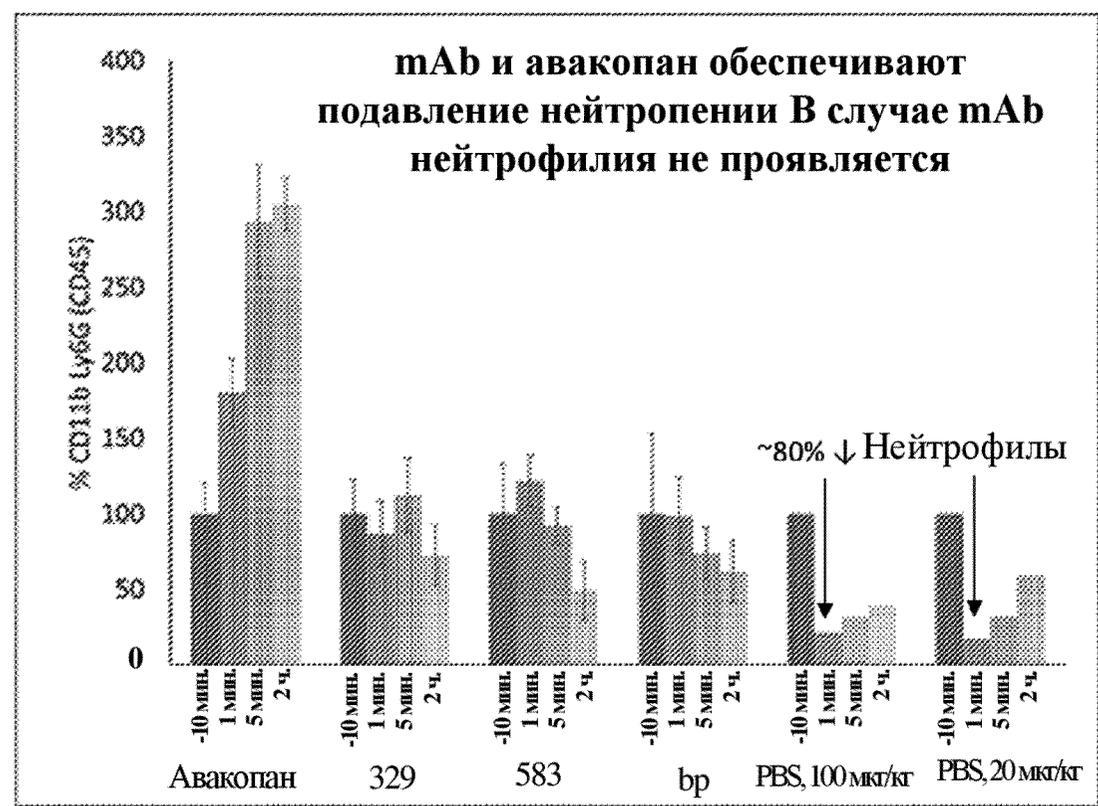




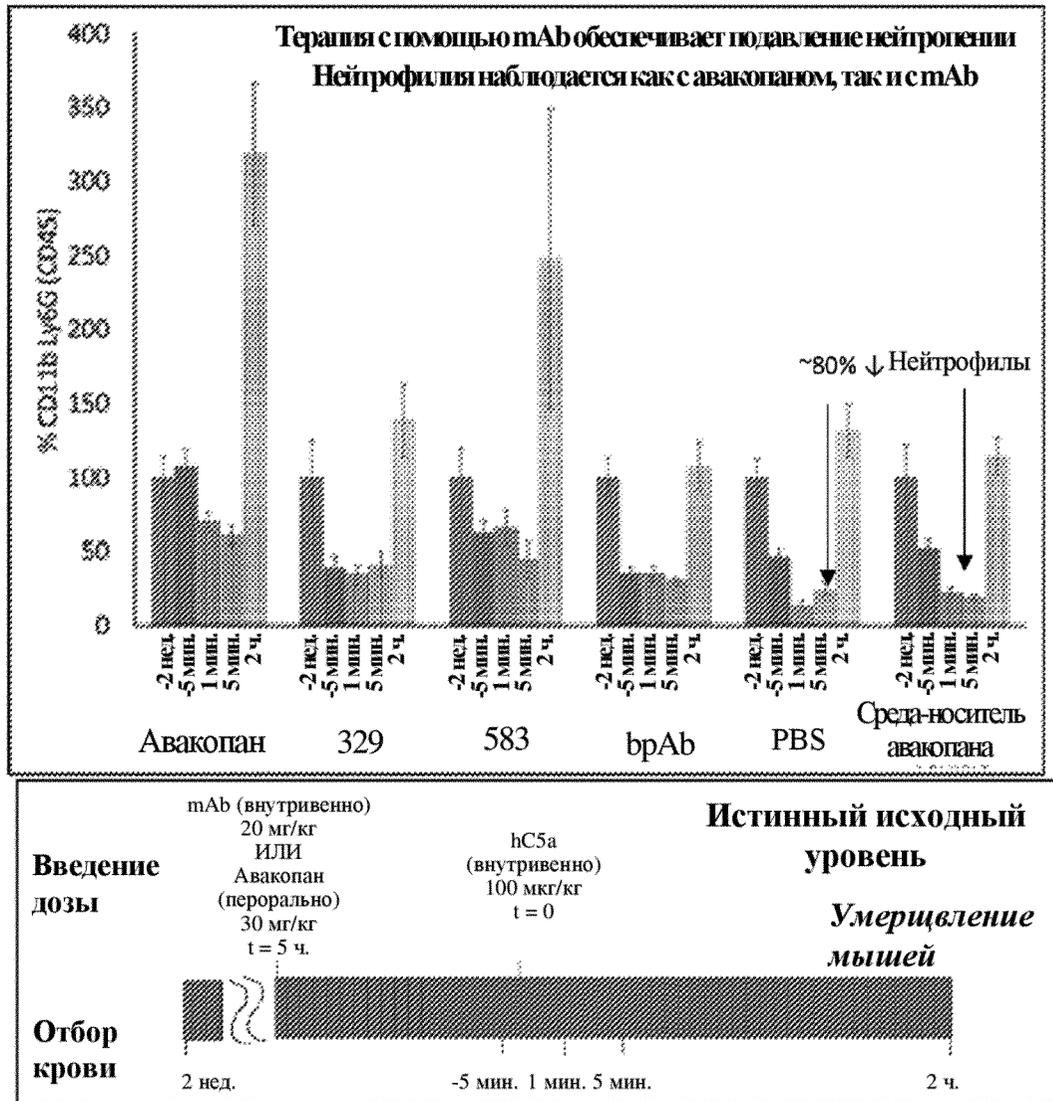
ФИГ. 20F



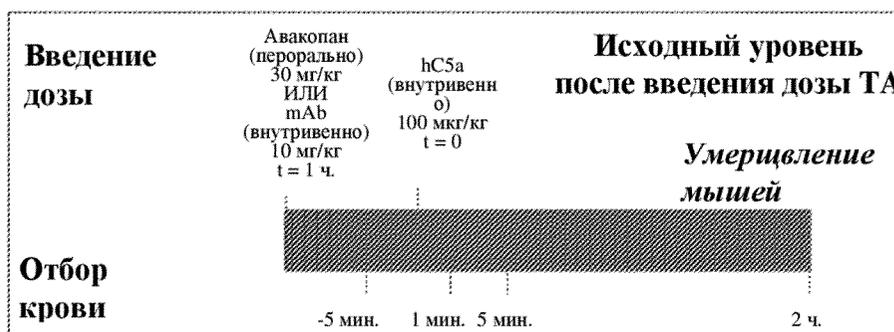
ФИГ. 20G



ФИГ. 21А



ФИГ. 21В



ФИГ. 21С

