

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390137** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.24

(22) Дата подачи заявки
2021.06.18

(51) Int. Cl. **C07K 16/18** (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) АНТИТЕЛА, СПЕЦИФИЧЕСКИ РАСПОЗНАЮЩИЕ C5a, И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) PCT/CN2020/098081
(32) 2020.06.24
(33) CN
(86) PCT/CN2021/100863
(87) WO 2021/259160 2021.12.30
(71) Заявитель:
СТЕЙДСОН (БЕЙДЖИН)
БИОФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО., ЛТД.
(CN)

(72) Изобретатель:
Чжу Пинся, Ли Чжун (CN)

(74) Представитель:
Кузнецова С.А. (RU)

(57) В изобретении предусмотрены антитела, включая их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически распознают компонент комплемента 5a (C5a). Также предусмотрены способы получения и применения этих антител.



202390137

A1

A1

202390137

АНТИТЕЛА, СПЕЦИФИЧЕСКИ РАСПОЗНАЮЩИЕ C5A, И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ТЕКСТОВОМ ФАЙЛЕ В ФОРМАТЕ ASCII

[0001] Содержание следующего документа, представляемого в виде текстового файла в формате ASCII, включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте: машиночитаемая форма (CRF) перечня последовательностей (название файла: 202006095269_SEQLIST.txt, дата записи: 10 июня 2020 г., размер: 96,5 КБ).

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Данная заявка относится к антителам, которые специфически распознают компонент комплемента 5a (C5a), а также способам их изготовления и вариантам их применения, включая способы лечения аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] C5a отщепляется от компонента комплемента C5 с помощью C5-конвертазы в каскаде реакций комплемента и представляет собой активный пептид при анафилактических реакциях и воспалительных процессах. C5a стимулирует дегрануляцию тучных клеток, стимулирует высвобождение фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и гистамина и рекрутирует фагоциты к участкам инфекции и воспаления за счет увеличения экспрессии адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток (Mollnes, T.E. et al. Blood 2002, 100, 1869–1877; Riedemann, N.C. et al. Immunity 2003, 19, 193–202). C5a также увеличивает проницаемость сосудов при некоторых патологических стимулах, таких как отторжение аллотрансплантата после трансплантации и астма (Gueler, F. et al. J. Am. Soc. Nephrol. 2008, 19, 2302–2312; Krug, N. et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001, 164, 1841–1843; Khan, M.A. et al. Proc. Natl.

Acad. Sci. USA 2013, 110, 6061–6066). Уровень C5a в сыворотке крови обсуждался в нескольких исследованиях. В исследовании Lechner et al. уровень C5a составлял $8,34 \pm 2,05$ (нг/мл) в контрольной группе (Lechner, J. et al. Immun. Ageing 2016, 13, 4). В нормальных условиях уровень C5a в плазме крови является достаточно низким ввиду быстрого выведения анафилатоксина (Oppermann, M. et al. Immunology 1994, 82, 516–521). В мышинных тубулярных клетках из кортикального отдела после обработки с помощью C5a (25 нМ) повышался уровень трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), что, как было показано, приводило к почечному фиброзу и формированию рубцов в почечной ткани (Boor, P. et al. J.Am. Soc. Nephrol. 2007, 18, 1508–1515).

[0004] C5a представляет собой мощную провоспалительную молекулу, которая связывается с C5aRI (CD88), классическим сопряженным с G-белком рецептором (GPCR), и индуцирует сигнальные пути провоспалительных ответов (Li, R. et al. FASEB J. 2013, 27, 855–864). C5aR экспрессируется в различных немиелоидных клетках, таких как эндотелиальные клетки сосудов пуповины человека (HUVEC), мышинные дермальные, печеночные, легочные клетки и клетки почечных проксимальных канальцев (Monsinjon, T. et al. FASEB J. 2003, 17, 1003–1014; Gerard, C. et al. Annu. Rev. Immunol. 1994, 12, 775–808; Haviland, D.L. et al. J. Immunol. 1995, 154, 1861–1869). Кроме того, было продемонстрировано, что C5aR экспрессировался в гломерулярных эндотелиальных клетках, но не в подоцитах, что указывает на то, что C5a может вызывать протеинурию применительно к первичной мишени, представленной эндотелиальными клетками почек (Tsai, I.J. et al. Cell. Mol. Life Sci. 2015, 72, 3157–3171).

[0005] Таким образом, нейтрализация связывания C5a с C5aR является терапевтическим подходом к лечению заболеваний и состояний, опосредованных C5a. Антитело, направленное против C5a человека, обозначенное как INab308 (InflaRx), описано в WO 2011063980. Другие антитела к C5a, такие как MEDI-7814 (MedImmune), описаны в WO 2012088247, а BNJ383 (Alexion) описано в US 10450370.

[0006] Раскрытия всех публикаций, патентов, заявок на патент и опубликованных заявок на патент, упомянутых в данном документе, тем самым включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В одном аспекте в настоящей заявке предусмотрено выделенное антитело к C5a, которое специфично связывается с эпитопом на C5a человека, где выделенное антитело к C5a специфично связывается с по меньшей мере одним аминокислотным остатком, выбранным из остатка D в положении 31, остатка E в положении 32 и остатка R в положении 40 C5a человека, как показано в SEQ ID NO: 141. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к C5a специфично связывается с остатками 31-40 в C5a человека, как показано в SEQ ID NO: 141. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к C5a специфично связывается с эпитопом, находящимся в пределах следующих последовательностей: (i) DGACVNNDTCEQRAARISLGPR, (ii) NDETCEQRAARISLGPR или (iii) DETCEQRAAR, состоящим из них или их содержащим. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к C5a специфично связывается с пептидом, состоящим из следующих последовательностей: (i) DGACVNNDTCEQRAARISLGPR, (ii) NDETCEQRAARISLGPR или (iii) DETCEQRAAR, или их содержащим. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к C5a связывается с C5a человека с Kd, составляющей от приблизительно 0,1 пМ до приблизительно 1 нМ. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к C5a связывается со свободной формой полипептида C5a человека в присутствии 2-кратного или большего молярного избытка нерасщепленного нативного C5 человека.

[0008] В некоторых вариантах осуществления в соответствии с любым из выделенных антител к C5a, описанных выше, выделенное антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий определяющую комплементарность область тяжелой цепи HC-CDR1, содержащую X_1YYX_2Q (SEQ ID NO: 67), где X_1 представляет собой D или N, и X_2 представляет собой M или I;

HC-CDR2, содержащую LIRX₁KX₂X₃GX₄TX₅X₆X₇AASX₈KG (SEQ ID NO: 68), где X₁ представляет собой K или N, X₂ представляет собой A или V, X₃ представляет собой V, N или I, X₄ представляет собой G, E, F, H, I, Q или R, X₅ представляет собой T, V или A, X₆ представляет собой Q, E, T или S, X₇ представляет собой Y или F, и X₈ представляет собой V или L; и HC-CDR3, содержащую RX₁GPPGLX₂ (SEQ ID NO: 69), где X₁ представляет собой A, L или V, и X₂ представляет собой T, S или A; и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1, содержащую RSSQX₁LLX₂X₃X₄X₅YX₆YX₇D (SEQ ID NO: 70), где X₁ представляет собой S, R или N, X₂ представляет собой A, H или D, X₃ представляет собой S или T, X₄ представляет собой D или N, X₅ представляет собой G, A или R, X₆ представляет собой N, I, T, E или A, и X₇ представляет собой I, M, L или V; LC-CDR2, содержащую GX₁SX₂RAS (SEQ ID NO: 71), где X₁ представляет собой G или A, X₂ представляет собой N или K; и LC-CDR3, содержащую X₁QHX₂X₃LPX₄T (SEQ ID NO: 72), где X₁ представляет собой L или M, X₂ представляет собой R или K, X₃ представляет собой A или V, и X₄ представляет собой P или L.

[0009] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено выделенное антитело к C5a, которое содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 1-6; HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 7-29; и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 30-38; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 39-56; LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 57-59; и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся

последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 60-66.

[0010] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено выделенное антитело к C5a, содержащее V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H, содержащего аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 73-111; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 из V_L, содержащего аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 112-140.

[0011] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено выделенное антитело к C5a, которое содержит (i) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 7, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 30; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 39, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 60; (ii) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 8, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 53, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 65.

[0012] В некоторых вариантах осуществления в соответствии с любым из выделенных антител к C5a, описанных выше, выделенное антитело к C5a содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 73-111; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 112-140. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к C5a содержит (i) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 73; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 112; (ii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 75; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 114; (iii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 100; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 135; (iv) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 79; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 118; (v) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 85; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 117; (vi) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 88; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 126; (vii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 93; и V_L, содержащий аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 116; (viii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 97; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116; (ix) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 77; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132; (x) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 102; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 135; (xi) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 109; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138; (xii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 110; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 139; (xiii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 110; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140; (xiv) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 111; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 139; или (xv) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 111; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140.

[0013] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено выделенное антитело к C5a, которое специфично связывается с C5a конкурентным по отношению к любому из выделенных антител к C5a, описанных выше, образом. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено выделенное антитело к C5a, которое специфично связывается с тем же эпитопом, что и любое из выделенных антител к C5a, описанных выше.

[0014] В некоторых вариантах осуществления в соответствии с любым из выделенных антител к C5a, описанных выше, выделенное антитело к C5a содержит Fc-фрагмент. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к C5a представляет собой полноразмерное антитело класса IgG. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к C5a представляет собой полноразмерное антитело подкласса IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело к

C5a является химерным, человеческим или гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a представляет собой антигенсвязывающий фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Fab, Fab', F(ab)'₂, Fab'-SH, одноцепочечного Fv (scFv), Fv-фрагмента, dAb, Fd, нанотела, диатела и линейного антитела.

[0015] В некоторых вариантах осуществления предусмотрена(-ы) выделенная(-ые) молекула(-ы) нуклеиновой кислоты, которая(-ые) кодирует(-ют) любое из антител к C5a, описанных выше. В некоторых вариантах осуществления предусмотрен вектор, содержащий любую из молекул нуклеиновой кислоты, описанных выше. В некоторых вариантах осуществления предусмотрена клетка-хозяин, содержащая любое из антител к C5a, описанных выше, любую из молекул нуклеиновой кислоты, описанных выше, или любой из векторов, описанных выше. В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ получения антитела к C5a, включающий а) культивирование любой из клеток-хозяев, описанных выше, в условиях, эффективных для обеспечения экспрессии антитела к C5a; и б) получение экспрессированного антитела к C5a из клетки-хозяина.

[0016] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества любого из антител к C5a, описанных выше. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено применение любого из антител к C5a, описанных выше, или фармацевтической композиции, содержащей антитело к C5a, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой воспалительное, респираторное или аутоиммунное заболевание или состояние. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной

недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов.

[0017] Также предусмотрены фармацевтические композиции, наборы и готовые изделия, содержащие любое из антител к C5a, описанных выше.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0018] На фиг. 1A-1B показана аффинность связывания иллюстративных антител к C5a с рекомбинантным человеческим C5a или эндогенным C5a человека по результатам анализа посредством ELISA. На фиг. 1A показаны кривые связывания Cab01, Cab03, Cab04, Cab05, Cab13 или Cab15 с рекомбинантным человеческим C5a. На фиг. 1B показаны кривые связывания Cab01, Cab03, Cab04, Cab05, Cab13 или Cab15 с эндогенным C5a человека.

[0019] На фиг. 2A показана аффинность связывания полноразмерных оптимизированных антител к C5a Cab05-IgG4, Cab35, Cab38 или Cab42 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG1) с рекомбинантным человеческим C5a по результатам анализа посредством ELISA. На фиг. 2B показана аффинность связывания полноразмерных оптимизированных антител к C5a Cab42, Cab44 или Cab45 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG1) с рекомбинантным человеческим C5a по результатам анализа посредством ELISA. На фиг. 2C показана аффинность связывания полноразмерных антител к C5a Cab01, Cab03, Cab05, Cab13 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG4) или оптимизированного антитела к C5a Cab42-IgG1 с C5a яванского макака по результатам анализа посредством ELISA.

[0020] На фиг. 3A-3C показана аффинность связывания иллюстративных полноразмерных антител к C5a с нативным C5 человека по результатам анализа посредством ELISA. На фиг. 3A показана кривая связывания Cab01, Cab03, Cab04, Cab05, Cab13 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG4) или

эталонного антитела INab308 с нативным C5 человека. На фиг. 3B показана кривая связывания Cab05-IgG4, Cab35, Cab38, Cab42 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG1) или эталонного антитела INab308 с нативным C5 человека. На фиг. 3C показана кривая связывания Cab42, Cab44, Cab45 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG1) или эталонного антитела INab308 с нативным C5 человека.

[0021] На фиг. 4A показано неспецифичное связывание полноразмерных антител Cab01, Cab03, Cab04, Cab05, Cab13 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG4) или оптимизированных антител Cab35, Cab42 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG1) с частицами BV. На фиг. 4B показана низкая перекрестная реактивность антитела Cab35-IgG1 или Cab42-IgG1 с C5a-отрицательными клетками 293.

[0022] На фиг. 5A показаны результаты анализа блокирования CD11b, демонстрирующие способность антител к C5a Cab01, Cab03 или Cab05 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG4) блокировать активацию CD11b на нейтрофилах человека, стимулированную как рекомбинантным человеческим C5a, так и эндогенным C5a человека. На фиг. 5B показаны результаты анализа блокирования CD11b, демонстрирующие способность оптимизированных антител к C5a Cab42, Cab43, Cab44, Cab45 или Cab46 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG1) блокировать активацию CD11b на нейтрофилах человека, стимулированную эндогенным C5a человека. На фиг. 5C показаны результаты анализа блокирования CD11b в отношении способности оптимизированного антитела к C5a Cab42-IgG1 блокировать активацию CD11b на нейтрофилах человека, стимулированную эндогенным C5a человека, даже при наличии в реакции в 50 раз большего молярного количества C5, по сравнению с эталонным антителом INab308.

[0023] На фиг. 6A-6D показаны результаты для антител к C5a в отношении гемолитической активности плазмы крови. Антитела к C5a Cab01, Cab03, Cab05 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG4) (фиг. 6A) и

оптимизированные антитела к C5a Cab35, Cab42, Cab43, Cab44, Cab45 и Cab46 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG1) (фиг. 6B) не подавляли гемолитическую активность плазмы крови в комплемент-опосредованном классическом пути активации по сравнению с контрольным экулизумабом. Антитела к C5a Cab01, Cab03, Cab05 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG4) (фиг. 6C) и оптимизированные антитела к C5a Cab35, Cab42, Cab43, Cab44, Cab45 и Cab46 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG1) (фиг. 6D) не подавляли гемолитическую активность плазмы крови в комплемент-опосредованном альтернативном пути активации по сравнению с контрольным экулизумабом.

[0024] На фиг. 7 показан оказываемый антителом к C5a Cab05-IgG4 эффект подавления при различных дозах антитела в отношении C5a-индуцированного хемотаксиса нейтрофилов.

[0025] На фиг. 8 показаны результаты анализа фармакокинетики Cab35-IgG1 или эталонного антитела INab308 у яванского макака, как измерено посредством ELISA.

[0026] На фиг. 9A-9D показаны результаты в виде кривых связывания, полученных в конкурентном ELISA, для антител INab308, Cab42-IgG1, BNJ383 или MEDI-7814. На фиг. 9A показан ELISA конкурентного связывания с участием INab308, на фиг. 9B показан ELISA конкурентного связывания с участием Cab42-IgG1, на фиг. 9C показан ELISA конкурентного связывания с участием BNJ383, на фиг. 9D показан ELISA конкурентного связывания с участием MEDI-7814. На фиг. 9E-9F показаны результаты в виде кривых связывания, полученных в конкурентном ELISA, для антител INab308, Cab42-IgG1 или Cab35-IgG1. На фиг. 9E показан ELISA конкурентного связывания с участием INab308, на фиг. 9F показан ELISA конкурентного связывания с участием Cab35-IgG1.

[0027] На фиг. 10A-10D показаны результаты в виде кривых связывания, полученных в ELISA, для антитела Cab42-IgG1 с мутантным C5a. На фиг. 10E-10H показаны результаты в виде кривых связывания, полученных в ELISA, для антитела Cab44-IgG1 с

мутантным C5a. На фиг. 10I-10L показаны результаты в виде кривых связывания, полученных в ELISA, для антитела Cab45-IgG1 с мутантным C5a.

[0028] На фиг. 11A-11C показаны результаты вестерн-блоттинга для связывания антител MEDI-7814, Cab42-IgG1 или антитела к His с Avih-C5a или мутантом Avih-C5a-D31A. На фиг. 11D-11E показаны результаты вестерн-блоттинга для связывания антител Cab44-IgG1 или Cab45-IgG1 с Avih-C5a человека или с мутантом C5a человека, представляющим собой Avih-C5a-D31A, и на фиг. 11F показан результат SDS-PAGE для Avih-C5a человека и мутанта C5a человека, представляющего собой Avih-C5a-D31A.

[0029] На фиг. 12A показаны результаты связывания в ELISA для антитела Cab42, которое специфично связывается с пептидом, предусматривающим аминокислотные положения 24-46, положения 30-46 или положения 31-40 в C5a человека, как показано в SEQ ID NO:141. На фиг. 12B показаны результаты связывания в ELISA для антитела INab308, которое не связывается ни с одним из 3 продуктов слияния пептид-Fc, представляющих собой C5a-p1-Fc, C5a-p2-Fc или C5a-p4-Fc.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0030] Настоящая заявка в одном аспекте предусматривает антитела к C5a или антигенсвязывающие фрагменты. Используя комбинацию процедур отбора в фаговых библиотеках scFv, созревания аффинности и надлежащим образом разработанных биохимических и биологических анализов, авторы настоящего изобретения идентифицировали высокоэффективные молекулы антител, которые связываются с C5a человека и подавляют действие C5a человека. Представленные в данном документе результаты показывают, что разработанные авторами настоящего изобретения антитела или связывающие фрагменты связывают отличающиеся область C5a или находящийся на нем эпитоп по сравнению с известными антителами к C5a и не конкурируют с известными антителами к C5a. В некоторых вариантах осуществления выделенные антитела к C5a или антигенсвязывающие фрагменты связываются с C5 и C5a человека. В некоторых вариантах осуществления выделенные антитела к C5a или

антигенсвязывающие фрагменты связываются со свободной формой полипептида C5a человека в присутствии 2-кратного или большего молярного избытка нерасщепленного нативного C5 человека и подавляют опосредованный C5a воспалительный ответ, который, как известно, представляет неотъемлемую часть патогенеза ассоциированных с комплементом нарушений, таких как без ограничения сепсис, ревматоидный артрит и астма. Поскольку концентрация C5 в сыворотке крови человека намного выше, чем в случае C5a, если антитела связывают как C5, так и C5a с одинаковой силой связывания, потребуются высокие концентрации и/или частое введение антител к C5a. Преимущества антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, заключаются в том, что, поскольку они связывают новый эпитоп на C5a и демонстрируют чрезвычайно низкую аффинность связывания с C5 человека в анализе связывания ELISA и анализе Viacore, их можно вводить человеку в гораздо более низкой дозе и/или с более низкой частотой, чем другие антитела к C5a, и эффективно обеспечивать такое же или большее подавление активности C5a у человека. Неожиданным явилось то, что в некоторых аспектах антитела являлись даже более эффективными, чем контрольное антитело INab308, как продемонстрировано в ряде различных биологических анализов.

[0031] Антитела к C5a, предусмотренные в настоящей заявке, включают, например, полноразмерные антитела к C5a, scFv к C5a, Fc-слитые белки на основе антитела к C5a, мультиспецифические (такие как биспецифические) антитела к C5a, иммуноконъюгаты на основе антитела к C5a и т. п.

[0032] В одном аспекте в настоящей заявке предусмотрено выделенное антитело к C5a, которое специфично связывается с эпитопом на C5a человека, где выделенное антитело к C5a специфично связывается с по меньшей мере одним аминокислотным остатком, выбранным из остатка D в положении 31, остатка E в положении 32 и остатка R в положении 40 C5a человека, как показано в SEQ ID NO: 141. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к C5a специфично связывается с остатками 31-40 в C5a человека, как показано в SEQ ID NO: 141.

[0033] В другом аспекте предусмотрено антитело к C5a, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий определяющую комплементарность область тяжелой цепи HC-CDR1, содержащую X_1YYX_2Q (SEQ ID NO: 67), где X_1 представляет собой D или N, и X_2 представляет собой M или I; HC-CDR2, содержащую $LIRX_1KX_2X_3GX_4TX_5X_6X_7AASX_8KG$ (SEQ ID NO: 68), где X_1 представляет собой K или N, X_2 представляет собой A или V, X_3 представляет собой V, N или I, X_4 представляет собой G, E, F, H, I, Q или R, X_5 представляет собой T, V или A, X_6 представляет собой Q, E, T или S, X_7 представляет собой Y или F, и X_8 представляет собой V или L; и HC-CDR3, содержащую $RX_1GPPGLX_2$ (SEQ ID NO: 69), где X_1 представляет собой A, L или V, и X_2 представляет собой T, S или A; и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи LC-CDR1, содержащую $RSSQX_1LLX_2X_3X_4X_5YX_6YX_7D$ (SEQ ID NO: 70), где X_1 представляет собой S, R или N, X_2 представляет собой A, H или D, X_3 представляет собой S или T, X_4 представляет собой D или N, X_5 представляет собой G, A или R, X_6 представляет собой N, I, T, E или A, и X_7 представляет собой I, M, L или V; LC-CDR2, содержащую GX_1SX_2RAS (SEQ ID NO: 71), где X_1 представляет собой G или A, X_2 представляет собой N или K; и LC-CDR3, содержащую $X_1QHX_2X_3LPX_4T$ (SEQ ID NO: 72), где X_1 представляет собой L или M, X_2 представляет собой R или K, X_3 представляет собой A или V, и X_4 представляет собой P или L.

[0034] Также предусмотрены нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела к C5a, композиции, содержащие антитела к C5a, и способы получения и применения антител к C5a.

Определения

[0035] «Лечение» или «осуществление лечения», как используется в данном документе, представляет собой подход для получения полезных или требуемых результатов, в том числе клинических результатов. Для целей настоящей заявки полезные или требуемые клинические результаты включают без ограничения одно или более из следующего: уменьшение выраженности одного или более симптомов,

возникающих в результате заболевания, уменьшение степени выраженности заболевания, стабилизация заболевания (например, предупреждение или задержка ухудшения заболевания), предупреждение или задержка распространения (например, метастазирования) заболевания, предупреждение или задержка рецидива заболевания, задержка или замедление прогрессирования заболевания, уменьшение интенсивности проявлений патологического состояния, обеспечение ремиссии (частичной или полной) заболевания, снижение дозы одного или более других лекарственных препаратов, необходимых для лечения заболевания, задержка прогрессирования заболевания, повышение или улучшение качества жизни, увеличение набора веса и/или увеличение продолжительности выживаемости. Под «лечением» также понимается уменьшение патологических последствий заболевания (таких как, например, объем опухоли при раке). Способы применения предусматривают любой один или более из этих аспектов лечения.

[0036] Термин «антитело» включает полноразмерные антитела и их антигенсвязывающие фрагменты. Полноразмерное антитело содержит две тяжелые цепи и две легкие цепи. Вариабельные области легкой и тяжелой цепей отвечают за связывание антигена. Вариабельные области в обеих цепях обычно содержат три высоковариабельные петли, называемые определяющими комплементарность областями (CDR) (CDR легкой цепи (LC), включая LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, CDR тяжелой цепи (HC), включая HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3). Границы CDR для антител и антигенсвязывающих фрагментов, раскрытых в данном документе, могут быть определены или идентифицированы в соответствии с общепринятыми определениями согласно Kabat, Chothia или Al-Lazikani (Al-Lazikani 1997; Chothia 1985; Chothia 1987; Chothia 1989; Kabat 1987; Kabat 1991). Три CDR тяжелой или легкой цепей расположены между фланкирующими участками, известными как каркасные области (FR), которые являются намного более консервативными, чем CDR, и образуют каркас для поддержки гипервариабельных петель. Константные области тяжелой и легкой цепей не участвуют в связывании антигена, но демонстрируют различные эффекторные функции. Антитела относят к классам на основании аминокислотной

последовательности константной области их тяжелой цепи. Пять основных классов или изотипов антител представляют собой IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, которые характеризуются наличием тяжелых цепей α , δ , ϵ , γ и μ соответственно. Несколько из основных классов антител делятся на подклассы, такие как IgG1 (тяжелая цепь $\gamma 1$), IgG2 (тяжелая цепь $\gamma 2$), IgG3 (тяжелая цепь $\gamma 3$), IgG4 (тяжелая цепь $\gamma 4$), IgA1 (тяжелая цепь $\alpha 1$) или IgA2 (тяжелая цепь $\alpha 2$).

[0037] Используемый в данном документе термин «антигенсвязывающий фрагмент» относится к фрагменту антитела, включающему, например, диатело, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv-фрагмент, стабилизированный дисульфидными связями Fv-фрагмент (dsFv), (dsFv)₂, биспецифический dsFv (dsFv-dsFv'), стабилизированное дисульфидными связями диатело (ds-диатело), одноцепочечный Fv (scFv), димер scFv (бивалентное диатело), мультиспецифическое антитело, образованное из части антитела, содержащей одну или более CDR, однодоменное антитело, нанотело, доменное антитело, бивалентное доменное антитело или любые другие фрагменты антител, которые связываются с антигеном, но не содержат структуру полного антитела. Антигенсвязывающий фрагмент способен связываться с тем же антигеном, с которым связывается исходное антитело или исходный фрагмент антитела (например, исходный scFv). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент может содержать одну или более CDR из конкретного человеческого антитела, привитых к каркасной области из одного или более других человеческих антител.

[0038] Используемый в данном документе термин «эпитоп» относится к специфической группе атомов или аминокислот на антигене, с которой связывается антитело или фрагмент антитела. Два антитела или фрагмента антитела могут связывать один и тот же эпитоп в пределах антигена, если они демонстрируют конкурентное связывание с данным антигеном.

[0039] Как используется в данном документе, первое антитело «конкурирует» за связывание с C5a-мишенью со вторым антителом, когда первое антитело подавляет связывание C5a-мишени вторым антителом на по меньшей мере приблизительно 50%

(как например, на любую из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) в присутствии эквимолярной концентрации первого антитела или наоборот. Высокопроизводительный способ «сортировки» антител на основе их перекрестного конкурирования описан в публикации согласно PCT № WO 03/48731.

[0040] Используемый в данном документе термин «специфично связывает», «специфически распознает» или «является специфичным в отношении» относится к поддающимся измерению и воспроизводимым взаимодействиям, таким как связывание между мишенью и антителом, которое является определяющим для присутствия мишени в имеющейся гетерогенной популяции молекул, включая биологические молекулы. Например, антитело, которое специфически распознает мишень (которая может являться эпитопом), представляет собой антитело, которое связывается с этой мишенью с большей аффинностью, авидностью, с большей легкостью и/или с большей продолжительностью, чем оно связывается с другими мишенями. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое специфически распознает антиген, вступает в реакцию с одной или более антигенными детерминантами антигена с аффинностью связывания, которая в по меньшей мере приблизительно 10 раз превышает его аффинность связывания по отношению к другим мишеням.

[0041] «Выделенное» антитело к C5a, как используется в данном документе, относится к антителу к C5a, которое (1) не ассоциировано с белками, встречающимися в природе, (2) не содержит других белков из того же источника, (3) экспрессируется клеткой другой видовой принадлежности или (4) не встречается в природе.

[0042] Предусматривается, что используемый в данном документе термин «выделенная нуклеиновая кислота», означает нуклеиновую кислоту, характеризующуюся геномным происхождением, происхождением из кДНК или синтетическим происхождением или некоторой их комбинацией, которая в силу своего происхождения характеризуется тем, что «выделенная нуклеиновая кислота» (1) не ассоциирована со всем или частью полинуклеотида, в составе которого «выделенная

нуклеиновая кислота» встречается в природе, (2) функционально связана с полинуклеотидом, с которым она не связана в природе, или (3) не встречается в природе как часть более крупной последовательности.

[0043] Используемый в данном документе термин «CDR» или «определяющая комплементарность область» предназначен для обозначения несмежных антигенсвязывающих активных центров антитела, обнаруживаемых в вариабельной области полипептидов как тяжелой, так и легкой цепи. Эти конкретные области были описаны в Kabat *et al.*, *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616 (1977); Kabat *et al.*, U.S. Dept. of Health and Human Services, “Sequences of proteins of immunological interest” (1991); Chothia *et al.*, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987); Al-Lazikani B. *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 273: 927-948 (1997); MacCallum *et al.*, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996); Abhinandan and Martin, *Mol. Immunol.*, 45: 3832-3839 (2008); Lefranc M.P. *et al.*, *Dev. Comp. Immunol.*, 27: 55-77 (2003); и Honegger and Plückthun, *J. Mol. Biol.*, 309:657-670 (2001), где определения включают аминокислотные остатки, которые перекрываются или представлены их подмножествами, при сравнении друг с другом. Тем не менее, подразумевается, что применение любого определения для обозначения CDR антитела или привитых антител или их вариантов, находится в пределах объема термина, как определено и используется в данном документе. Аминокислотные остатки, которые входят в CDR, как определено в каждой из приведенных выше ссылок, представлены ниже в таблице 1 в качестве сравнения. Алгоритмы и интерфейсы для прогнозирования CDR известны в данной области техники, включая, например, Abhinandan and Martin, *Mol. Immunol.*, 45: 3832-3839 (2008); Ehrenmann F. *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 38: D301-D307 (2010); и Adolf-Bryfogle J. *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 43: D432-D438 (2015). Содержание ссылок, цитируемых в этом абзаце, включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для применения в настоящей заявке и для возможного включения в один или более пунктов формулы изобретения, представленной в данном документе.

Таблица 1. Определения CDR

	Kabat ¹	Chothia ²	MacCallum ³	IMGT ⁴	AHo ⁵
CDR1 V _H	31-35	26-32	30-35	27-38	25-40
CDR2 V _H	50-65	53-55	47-58	56-65	58-77
V _H CDR3	95-102	96-101	93-101	105-117	109-137
CDR1 V _L	24-34	26-32	30-36	27-38	25-40
CDR2 V _L	50-56	50-52	46-55	56-65	58-77
CDR3 V _L	89-97	91-96	89-96	105-117	109-137

¹Нумерация остатков соответствует номенклатуре Kabat *et al.*, указанной выше

²Нумерация остатков соответствует номенклатуре Chothia *et al.*, указанной выше

³Нумерация остатков соответствует номенклатуре MacCallum *et al.*, указанной выше

⁴Нумерация остатков соответствует номенклатуре Lefranc *et al.*, указанной выше

⁵Нумерация остатков соответствует номенклатуре Honegger и Plückthun, указанной выше

[0044] Термин «химерное антитело» относится к антителу, в котором часть тяжелой и/или легкой цепей идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, полученных из организма представителя определенного вида, или принадлежащих к определенному классу или подклассу антител, тогда как остальная часть цепи(-ей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, полученных из организма представителя другого вида, или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагментам таких антител, при условии, что они проявляют биологическую активность согласно данной заявке (см. патент США № 4816567; а также Morrison *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)).

[0045] «Fv» представляет собой минимальный фрагмент антитела, который содержит полный антигенраспознающий и антигенсвязывающий сайт. Этот фрагмент состоит из димера одной вариабельной области тяжелой и одной вариабельной области легкой цепей, находящихся в тесной нековалентной ассоциации. В результате фолдинга этих двух доменов образуются шесть гипервариабельных петель (по 3 петли для каждой из

тяжелой и легкой цепей), которые предоставляют аминокислотные остатки для связывания антигена и придают антителу специфичность в отношении связывания антигена. Однако даже один переменный домен (или половина Fv, содержащая только три CDR, специфичных в отношении антигена) обладает способностью распознавать и связывать антиген, хотя и с более низкой аффинностью, чем весь связывающий сайт.

[0046] “Одноцепочечный Fv”, также сокращенно обозначаемый как “sFv” или “scFv”, представлен фрагментами антитела, которые содержат домены V_H и V_L антитела, соединенные в одну полипептидную цепь. В некоторых вариантах осуществления полипептид scFv дополнительно содержит полипептидный линкер между доменами V_H и V_L, который позволяет scFv формировать необходимую структуру для связывания антигена. Обзор в отношении scFv см. у Pluckthun в *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994).

[0047] Термин «диатела» относится к небольшим фрагментам антител, полученным путем конструирования scFv-фрагментов (см. предыдущий абзац), как правило, с использованием коротких линкеров (например, от приблизительно 5 до приблизительно 10 остатков) между доменами V_H и V_L, ввиду чего достигается межцепочечное, но не внутрицепочечное спаривание V-доменов, что приводит к получению бивалентного фрагмента, т. е. фрагмента, имеющего два антигенсвязывающих сайта. Биспецифические диатела представляют собой гетеродимеры из двух «перекрестных» sFv-фрагментов, в которых домены V_H и V_L из двух антител присутствуют на разных полипептидных цепях. Диатела описаны более полно, например, в EP 404097; WO 93/11161; и Hollinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993).

[0048] «Гуманизированные» формы отличных от человеческих антител (например, грызунов) представляют собой химерные антитела, которые содержат минимальную последовательность, полученную из антитела, отличного от человеческого. По большей части, гуманизированные антитела являются человеческими иммуноглобулинами

(реципиентное антитело), в которых осуществлена замена остатков из гипервариабельной области (HVR) реципиента на остатки из гипервариабельной области антитела представителя отличного от человека вида (донорное антитело), такого как мышь, крыса, кролик или примат, отличный от человека, характеризующегося требуемыми специфичностью, аффинностью и функциональностью применительно к антителу. В некоторых случаях остатки из каркасной области (FR) человеческого иммуноглобулина подвергают замене на соответствующие остатки, отличные от таковых из человеческого иммуноглобулина. Более того, гуманизированные антитела могут содержать остатки, которые не обнаруживаются в реципиентном антителе или в донорном антителе. Эти модификации выполняют для дополнительного улучшения характеристик антитела. В целом, гуманизированное антитело будет содержать по сути по меньшей мере один и, как правило, два вариабельных домена, в которых все или по сути все гипервариабельные петли соответствуют таковым, полученным из иммуноглобулина, отличного от человеческого, и все или по сути все из FR представляют собой таковые, полученные из последовательности человеческого иммуноглобулина. Гуманизированное антитело необязательно также будет содержать по меньшей мере часть константной области (Fc) иммуноглобулина, как правило, иммуноглобулина человека. Для получения дополнительных подробностей см. Jones *et al.*, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-329 (1988); и Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992).

[0049] «Процентная (%) идентичность аминокислотных последовательностей» или «гомология» применительно к полипептидным последовательностям и последовательностям антител, идентифицированным в данном документе, определяется как процентная доля аминокислотных остатков в кандидатной последовательности, которые идентичны аминокислотным остаткам в сравниваемом полипептиде после выравнивания последовательностей с учетом любых консервативных замен как части идентичности последовательности. Выравнивание для целей определения процентной идентичности аминокислотных последовательностей может быть достигнуто различными способами, которые входят в компетенцию

специалиста в данной области техники, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN, Megalign (DNASTAR) или MUSCLE. Специалисты в данной области техники могут определить соответствующие параметры для измерения выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Однако для целей данного документа значения % идентичности аминокислотных последовательностей получают с использованием компьютерной программы для сравнения последовательностей MUSCLE (Edgar, R.C., *Nucleic Acids Research* 32(5):1792-1797, 2004; Edgar, R.C., *BMC Bioinformatics* 5(1):113, 2004).

[0050] Термины «Fc-рецептор» или «FcR» используются для описания рецептора, который связывается с Fc-областью антитела. В некоторых вариантах осуществления FcR согласно данной заявке является таковым, который связывается с антителом IgG (γ-рецептор) и включает рецепторы подклассов FcγRI, FcγRII и FcγRIII, включая аллельные варианты и альтернативно сплайсированные формы этих рецепторов. Рецепторы FcγRII включают FcγRIIA («активирующий рецептор») и FcγRIIB («ингибирующий рецептор»), которые имеют сходные аминокислотные последовательности, которые отличаются прежде всего их цитоплазматическими доменами. Активирующий рецептор FcγRIIA содержит иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив (ITAM) в своем цитоплазматическом домене. Ингибирующий рецептор FcγRIIB содержит иммунорецепторный тирозиновый ингибирующий мотив (ITIM) в своем цитоплазматическом домене (см. обзор в M. Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997)). Термин включает аллотипы, такие как аллотипы FcγRIIA: FcγRIIA-Phe158, FcγRIIA-Val158, FcγRIIA-R131 и/или FcγRIIA-H131. FcR рассмотрены в Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991); Capel *et al.*, *Immunomethods* 4:25-34 (1994); и de Haas *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995). Другие FcR, включая те, которые будут идентифицированы в будущем, охватываются в данном документе термином «FcR». Этот термин также

включает неонатальный рецептор FcRn, который отвечает за перенос материнских IgG к плоду (Guyer *et al.*, *J. Immunol.* 117:587 (1976) и Kim *et al.*, *J. Immunol.* 24:249 (1994)).

[0051] Термин «FcRn» относится к неонатальному Fc-рецептору (FcRn). FcRn структурно подобен главному комплексу гистосовместимости (МНС) и состоит из α -цепи, нековалентно связанной с β 2-микроглобулином. Многочисленные функции неонатального Fc-рецептора FcRn рассмотрены в Ghetie and Ward (2000) *Annu. Rev. Immunol.* 18, 739-766. FcRn играет роль в пассивной доставке иммуноглобулинов класса IgG от матери к младенцу и регуляции уровней IgG в сыворотке крови. FcRn может действовать как рецептор реутилизации, связывая и транспортируя пиноцитированные IgG в интактной форме как внутри, так и между клетками, и предотвращая прохождение ими стандартного пути деградации.

[0052] «Домен CH1» Fc-области IgG человека обычно простирается от приблизительно аминокислоты 118 до приблизительно аминокислоты 215 (система нумерация EU).

[0053] «Шарнирная область» обычно определяется как участок, простирающийся от Glu216 до Pro230 IgG1 человека (Burton, *Molec. Immunol.* 22:161-206 (1985)). Шарнирные области других изотипов IgG могут быть выровнены с последовательностью IgG1 путем размещения первого и последнего остатков цистеина, образующих связи S-S между тяжелыми цепями, в одних и тех же положениях.

[0054] «Домен CH2» Fc-области IgG человека обычно простирается от приблизительно аминокислоты 231 до приблизительно аминокислоты 340. Домен CH2 уникален тем, что он не является тесно спаренным с другим доменом. Вместо этого, две N-связанные разветвленные углеводные цепи расположены между двумя доменами CH2 интактной нативной молекулы IgG. Было высказано предположение, что углевод может обеспечивать замену спариванию домен-домен и способствовать стабилизации домена CH2. Burton, *Molec Immunol.* 22:161-206 (1985).

[0055] «Домен CH3» предусматривает участок, состоящий из остатков от С-конца до домена CH2, в Fc-области (т. е. от приблизительно аминокислотного остатка 341 до С-конца последовательности антитела, обычно на аминокислотном остатке 446 или 447 IgG).

[0056] «Функциональный Fc-фрагмент» обладает «эффекторной функцией» нативной последовательности Fc-области. Иллюстративные «эффекторные функции» включают связывание C1q; комплементзависимую цитотоксичность (CDC); связывание Fc-рецептора; антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз; понижающую регуляцию рецепторов клеточной поверхности (например, В-клеточного рецептора; BCR) и т. д. Для обеспечения таких эффекторных функций обычно требуется объединение Fc-области со связывающим доменом (например, переменным доменом антитела), и они могут быть оценены с использованием различных анализов, известных в данной области техники.

[0057] Антитело с вариантом Fc IgG с «измененной» аффинностью связывания FcR или ADCC-активностью представляет собой антитело, которое характеризуется либо повышенной, либо пониженной активностью связывания FcR (например, FcγR или FcRn) и/или ADCC-активностью по сравнению с исходным полипептидом или с полипептидом, содержащим нативную последовательность Fc-области. Вариант Fc, который «проявляет повышенное связывание» с FcR, связывает по меньшей мере один FcR с более высокой аффинностью (например, более низким значением кажущейся Kd или IC₅₀), чем исходный полипептид или Fc IgG с нативной последовательностью. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления улучшение в отношении связывания по сравнению с исходным полипептидом является приблизительно 3-кратным, как например составляющим любую величину из приблизительно 5, 10, 25, 50, 60, 100, 150, 200 или вплоть до 500-кратного или от приблизительно 25% до 1000% улучшения связывания. Вариант полипептида, который «проявляет пониженное связывание» с FcR, связывает по меньшей мере один FcR с более низкой аффинностью (например, с более высоким значением кажущейся Kd или более высоким значением IC₅₀), чем исходный полипептид. Снижение связывания по сравнению с исходным

полипептидом может представлять собой снижения связывания на приблизительно 40% или больше.

[0058] «Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность» или «ADCC» относится к форме цитотоксичности, при которой секретируемый Ig связывается с Fc-рецепторами (FcR), присутствующими на определенных цитотоксических клетках (например, естественных киллерных (NK) клетках, нейтрофилах и макрофагах), что позволяет этим цитотоксическим эффекторным клеткам специфично связываться с несущей антиген клеткой-мишенью и впоследствии уничтожать клетку-мишень цитотоксинами. Антитела «вооружают» цитотоксические клетки и необходимы для такого уничтожения. Первичные клетки для опосредования ADCC, NK-клетки, экспрессируют только Fc γ RIII, тогда как моноциты экспрессируют Fc γ RI, Fc γ RII и Fc γ RIII. Экспрессия FcR на гемопоэтических клетках в обобщенном виде представлена в таблице 3 на стр. 464 в Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991). Для оценки ADCC-активности представляющей интерес молекулы можно проводить анализ ADCC *in vitro*, такой как анализ, описанный в патентах США №№ 5500362 или 5821337. Применимые эффекторные клетки для таких анализов включают моноклеарные клетки периферической крови (PBMC) и естественные киллерные (NK) клетки. В качестве альтернативы или дополнительно, ADCC-активность представляющей интерес молекулы можно оценивать *in vivo*, например, в животной модели, такой как раскрытая в Clynes *et al. PNAS (USA)* 95:652-656 (1998).

[0059] Полипептид, содержащий вариант Fc-область, который “проявляет повышенную ADCC” или опосредует ADCC в присутствии эффекторных клеток человека более эффективно, чем полипептид, содержащий Fc IgG дикого типа, или исходный полипептид, является полипептидом, который *in vitro* или *in vivo* существенно более эффективен в отношении опосредования ADCC, когда количества полипептида с вариантом Fc-области и полипептида с Fc-областью дикого типа (или исходного полипептида) в анализе по существу одинаковы. Как правило, такие варианты будут идентифицированы с использованием любого анализа ADCC *in vitro*,

известного в данной области техники, такого как анализы или способы определения ADCC-активности, например, в животной модели и т. д. В некоторых вариантах осуществления вариант характеризуется эффективностью в отношении опосредования ADCC, от приблизительно 5-кратно до приблизительно 100-кратно, например от приблизительно 25- до приблизительно 50-кратно, превышающей таковую в случае Fc дикого типа (или исходного полипептида).

[0060] «Комплементзависимая цитотоксичность» или «CDC» относится к лизису клетки-мишени в присутствии комплемента. Активация классического пути комплемента инициируется посредством связывания первого компонента системы комплемента (C1q) с антителами (соответствующего подкласса), которые связаны со своим когнатным антигеном. Для оценки активации комплемента можно проводить анализ CDC, например, как описано в Gazzano-Santoro *et al.*, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996). Варианты полипептидов с измененными аминокислотными последовательностями Fc-области и повышенной или пониженной способностью связывания C1q описаны в патенте США № 6194551B1 и WO 99/51642. Содержание этих патентных публикаций конкретно включено в данный документ посредством ссылки. См. также Idusogie *et al. J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000).

[0061] Если не указано иное, «нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность» включает все нуклеотидные последовательности, которые являются вырожденными версиями друг друга и которые кодируют одну и ту же аминокислотную последовательность. Фраза «нуклеотидная последовательность, которая кодирует белок или РНК» может также предусматривать интроны в той степени, в которой нуклеотидная последовательность, кодирующая белок, может в случае какой-либо своей версии содержать интрон(-ы).

[0062] Термин «функционально связанный» относится к функциональной связи между регуляторной последовательностью и гетерологичной последовательностью нуклеиновой кислоты, приводящей к экспрессии последней. Например, первая последовательность нуклеиновой кислоты функционально связана со второй

последовательностью нуклеиновой кислоты, когда первая последовательность нуклеиновой кислоты находится в функциональной взаимосвязи со второй последовательностью нуклеиновой кислоты. Например, промотор функционально связан с кодирующей последовательностью, если промотор влияет на транскрипцию или экспрессию кодирующей последовательности. Как правило, функционально связанные последовательности ДНК являются непрерывными и, при необходимости соединения двух областей, кодирующих белок, находятся в одной и той же рамке считывания.

[0063] «Гомологичный» относится к сходству последовательностей или идентичности последовательностей между двумя полипептидами или между двумя молекулами нуклеиновой кислоты. Когда положение в обеих из двух сравниваемых последовательностей занято одной и той же мономерной субъединицей, представленной основанием или аминокислотой, например, если положение в каждой из двух молекул ДНК занято аденином, то молекулы являются гомологичными по этому положению. Процент гомологии между двумя последовательностями определяется как функция частного от деления числа совпадающих или гомологичных положений, общих для двух последовательностей, на число сравниваемых положений, умноженного на 100. Например, если 6 из 10 положений в двух последовательностях совпадают или гомологичны, то эти две последовательности являются гомологичными на 60%. В качестве примера, последовательности ДНК ATTGCC и TATGGC гомологичны на 50%. Как правило, сравнение проводят, когда две последовательности выровнены для получения максимальной гомологии.

[0064] «Эффективное количество» антитела к C5a или композиции, как раскрыто в данном документе, представляет собой количество, достаточное для достижения конкретно заявленной цели. «Эффективное количество» можно определять эмпирически и известными способами, связанными с заявленной целью.

[0065] Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству антитела к C5a или композиции, как раскрыто в данном документе, эффективному для

«лечения» заболевания или нарушения у индивидуума. В случае рака терапевтически эффективное количество антитела к C5a или композиции, как раскрыто в данном документе, может обеспечить уменьшение количества раковых клеток; уменьшение размера или веса опухоли; подавление (т. е. замедление до некоторой степени и предпочтительно остановку) инфильтрации раковых клеток в периферические органы; подавление (т. е. замедление до некоторой степени и предпочтительно остановку) метастазирования опухоли; подавление до некоторой степени роста опухоли и/или облегчение до некоторой степени одного или более симптомов, ассоциированных с раком. В той мере, в какой антитело к C5a или композиция, как раскрыто в данном документе, могут обеспечивать предупреждение роста и/или уничтожение существующих раковых клеток, они могут являться цитостатическими и/или цитотоксическими. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, обеспечивающее подавление роста. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое продлевает выживаемость пациента. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое улучшает для пациента выживаемость без прогрессирования заболевания.

[0066] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» или «фармакологически совместимый» означает материал, который не является биологическим или иным образом нежелательным, например, материал может быть включен в фармацевтическую композицию, вводимую пациенту, без индуцирования каких-либо существенных нежелательных биологических эффектов или взаимодействия неблагоприятным образом с любым из других компонентов композиции, в которой он содержится. Фармацевтически приемлемые носители или вспомогательные вещества предпочтительно соответствуют требуемым стандартам токсикологических и производственных испытаний и/или включены в Справочник по неактивным компонентам, подготовленный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США.

[0067] Следует понимать, что варианты осуществления настоящей заявки, описанные в данном документе, включают варианты осуществления, предусматривающие «состоящий» и/или «состоящий по существу из».

[0068] Ссылка на «приблизительно» в отношении значения или параметра в данном документе включает (и описывает) вариации, которые направлены на данное значение или параметр *per se*. Например, описание, относящееся к «приблизительно X», включает описание «X».

[0069] Используемое в данном документе упоминание «не» в отношении значения или параметра обычно означает и описывает «отличное от» них значение или параметр. Например, фраза «способ не используется для лечения рака типа X» означает, что данный способ используется для лечения типов рака отличных от типа X.

[0070] Используемые в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное.

Антитела к C5a

[0071] В одном аспекте настоящая заявка предусматривает антитела к C5a, которые специфично связываются с C5a. Антитела к C5a включают без ограничения гуманизированные антитела, химерные антитела, мышинные антитела, кроличьи антитела, обезьяньи антитела, человеческие антитела и антитела, содержащие CDR тяжелой цепи и/или легкой цепи, обсуждаемые в данном документе. В одном аспекте настоящая заявка предусматривает выделенные антитела, которые связываются с C5a. Рассматриваемые антитела к C5a включают, например, полноразмерные антитела к C5a (например, полноразмерные IgG1 или IgG4), scFv к C5a, Fc-слитые белки на основе антитела к C5a, мультиспецифические (такие как биспецифические) антитела к C5a, иммуноконъюгаты на основе антитела к C5a и т. п. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a представляет собой полноразмерное антитело (например, полноразмерный IgG1 или IgG4) или его антигенсвязывающий фрагмент, которые

специфично связываются с C5a. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a представляет собой Fab, Fab', F(ab)'₂, Fab'-SH, одноцепочечное Fv (scFv), Fv-фрагмент, dAb, Fd, нанотело, диатело или линейное антитело. В некоторых вариантах осуществления ссылка на антитело, которое специфично связывается с C5a, означает, что антитело связывается с C5a с аффинностью, которая характеризуется связыванием, являющимся более сильным в по меньшей мере приблизительно 10 раз (включая, например, любое из по меньшей мере приблизительно 10, 10², 10³, 10⁴, 10⁵, 10⁶ или 10⁷ раз), чем его аффинность связывания с не являющимся мишенью антигеном. В некоторых вариантах осуществления не являющийся мишенью антиген является антигеном, который не представляет собой C5a. Аффинность связывания можно определять посредством способов, известных в данной области техники, таких как ELISA, анализ сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS) или радиоиммунопреципитационный анализ (RIA). K_d можно определять посредством способов, известных в данной области техники, таких как анализ поверхностного плазмонного резонанса (SPR) или биослойная интерферометрия (BLI).

[0072] Хотя антитела к C5a, содержащие человеческие последовательности (например, человеческие последовательности вариабельных доменов тяжелой и легкой цепей, содержащие человеческие последовательности CDR), широко обсуждаются в данном документе, также рассматриваются антитела к C5a, не являющиеся человеческими. В некоторых вариантах осуществления антитела к C5a, не являющиеся человеческими, содержат человеческие последовательности CDR из антитела к C5a, как описано в данном документе, и каркасные последовательности, не являющиеся человеческими. Каркасные последовательности, не являющиеся человеческими, включают в некоторых вариантах осуществления любую последовательность, которую можно использовать для создания синтетических вариабельных доменов тяжелой и/или легкой цепей с использованием одной или более человеческих последовательностей CDR, как описано в данном документе, включая, например, млекопитающих, например, мышь, крысу, кролика, свинью, крупный рогатый скот (например, корову, быка, буйвола), оленя, овцу, козу, курицу, кошку, собаку, хорька, примата (например, мармозетку, макака-резуса) и

т. д. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, не являющееся человеческим, включает антитело к C5a, полученное путем прививки одной или более человеческих последовательностей CDR, как описано в данном документе, на каркасную последовательность, не являющуюся человеческой (например, мышиную или куриную каркасную последовательность).

[0073] Полная аминокислотная последовательность иллюстративного C5a человека содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 141 или состоит из нее.

[0074] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, описанное в данном документе, специфически распознает эпитоп в пределах C5a человека. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a вступает в перекрестную реакцию с C5a видов, отличных от человека. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a является полностью специфичным по отношению к C5a человека и не проявляет перекрестной реактивности с C5a видов, отличных от человека, или другими типами C5a.

[0075] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, описанное в данном документе, специфично связывается с линейным эпитопом в пределах C5a человека. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, описанное в данном документе, специфично связывается с нелинейным эпитопом в пределах C5a человека. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, описанное в данном документе, специфично связывается с эпитопом на C5a человека, где выделенное антитело к C5a специфично связывается с по меньшей мере одним аминокислотным остатком, выбранным из остатка D в положении 31, остатка E в положении 32 и остатка R в положении 40 C5a человека, как показано в SEQ ID NO: 141. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к C5a специфично связывается с остатками 31-40 в C5a человека, как показано в SEQ ID NO: 141.

[0076] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a вступает в перекрестную реакцию с по меньшей мере одним алельным вариантом белка C5a (или

его фрагментов). В некоторых вариантах осуществления аллельный вариант содержит вплоть до приблизительно 30 (как например любое число из приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 или 30) аминокислотных замен (таких как консервативная замена) по сравнению со встречающимся в природе C5a (или его фрагментами). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a не вступает в перекрестную реакцию с какими-либо из аллельных вариантов белка C5a (или его фрагментов).

[0077] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a вступает в перекрестную реакцию с по меньшей мере одним межвидовым вариантом белка C5a. В некоторых вариантах осуществления, например, белок C5a (или его фрагменты) представляет собой C5a человека, и межвидовой вариант белка C5a (или его фрагментов) представляет собой его вариант, представленный белком яванского макака. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a не вступает в перекрестную реакцию с какими-либо из межвидовых вариантов белка C5a.

[0078] В некоторых вариантах осуществления согласно любому из антител к C5a, описанных в данном документе, антитело к C5a содержит константную область тяжелой цепи антитела и константную область легкой цепи антитела. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит константную область тяжелой цепи IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит константную область тяжелой цепи IgG2. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит константную область тяжелой цепи IgG3. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит константную область тяжелой цепи IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 (в том числе состоит из нее или по существу состоит из нее). В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 (в том числе состоит из нее или по существу состоит из нее). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит константную область легкой цепи лямбда. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит константную область легкой цепи каппа. В некоторых вариантах осуществления константная область

легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 (в том числе состоит из нее или по существу состоит из нее). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит вариабельный домен тяжелой цепи антитела и вариабельный домен легкой цепи антитела.

[0079] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую X₁YYX₂Q (SEQ ID NO: 67), где X₁ представляет собой D или N, и X₂ представляет собой M или I; HC-CDR2, содержащую LIRX₁KX₂X₃GX₄TX₅X₆X₇AASX₈KG (SEQ ID NO: 68), где X₁ представляет собой K или N, X₂ представляет собой A или V, X₃ представляет собой V, N или I, X₄ представляет собой G, E, F, H, I, Q или R, X₅ представляет собой T, V или A, X₆ представляет собой Q, E, T или S, X₇ представляет собой Y или F, и X₈ представляет собой V или L; и HC-CDR3, содержащую RX₁GPPGLX₂ (SEQ ID NO: 69), где X₁ представляет собой A, L или V, и X₂ представляет собой T, S или A; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую RSSQX₁LLX₂X₃X₄X₅YX₆YX₇D (SEQ ID NO: 70), где X₁ представляет собой S, R или N, X₂ представляет собой A, H или D, X₃ представляет собой S или T, X₄ представляет собой D или N, X₅ представляет собой G, A или R, X₆ представляет собой N, I, T, E или A, и X₇ представляет собой I, M, L или V; LC-CDR2, содержащую GX₁SX₂RAS (SEQ ID NO: 71), где X₁ представляет собой G или A, X₂ представляет собой N или K; и LC-CDR3, содержащую X₁QHX₂X₃LPX₄T (SEQ ID NO: 72), где X₁ представляет собой L или M, X₂ представляет собой R или K, X₃ представляет собой A или V, и X₄ представляет собой P или L.

[0080] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 1-6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 7-29, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 30-38.

[0081] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 1-6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 7-29, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 30-38.

[0082] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 39-56, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 57-59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 60-66.

[0083] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 39-56, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 57-59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 60-66.

[0084] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 1-6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 7-29, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 30-38; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность,

характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 39-56, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 57-59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 60-66.

[0085] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 1-6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 7-29, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 30-38; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 39-56, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 57-59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 60-66.

[0086] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 7, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 30; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 39, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную

последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 60.

[0087] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 30; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 60.

[0088] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 8, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 31; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 61.

[0089] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8,

и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61.

[0090] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 10, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 61.

[0091] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61.

[0092] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 11, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 41, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 64.

[0093] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 41, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 64.

[0094] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 9, и HC-CDR3, содержащую

аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 43, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 63.

[0095] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 43, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 63.

[0096] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 11, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 35; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 44, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90%

идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 60.

[0097] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 35; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 44, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 60.

[0098] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 36; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 61.

[0099] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID

NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61.

[00100] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 61.

[00101] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61.

[00102] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 10, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 53, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 65.

[00103] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 53, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 65.

[00104] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую

аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 61.

[00105] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61.

[00106] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 56, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90%

идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 61.

[00107] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61.

[00108] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 36; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 52, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 61.

[00109] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID

NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 52, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61.

[00110] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 36; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 53, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 65.

[00111] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 53, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 65.

[00112] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 52, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 61.

[00113] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 52, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61.

[00114] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую

аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 53, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 65.

[00115] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 53, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 65.

[00116] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 1-38; и V_L, содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 39-66. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий аминокислотные последовательности под любым из SEQ ID NO: 1-38; и V_L, содержащий аминокислотные последовательности под любым из SEQ ID NO: 39-66.

[00117] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся

последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 1, 7 и 30; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 39, 57 и 60. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 1, 7 и 30; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 39, 57 и 60.

[00118] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, 8 и 31; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 40, 57 и 61. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 2, 8 и 31; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 40, 57 и 61.

[00119] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, 10 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 42, 57 и 61. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 2, 10 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 42, 57 и 61.

[00120] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID

NO: 2, 11 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 41, 57 и 64. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 2, 11 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 41, 57 и 64.

[00121] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, 9 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 43, 57 и 63. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 2, 9 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 43, 57 и 63.

[00122] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, 11 и 35; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 44, 57 и 60. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 2, 11 и 35; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 44, 57 и 60.

[00123] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 6, 18 и 36; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 42, 57 и 61. В некоторых вариантах осуществления антитело к

C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 6, 18 и 36; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 42, 57 и 61.

[00124] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 5, 21 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 42, 57 и 61. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 5, 21 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 42, 57 и 61.

[00125] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, 10 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 53, 59 и 65. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 2, 10 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 53, 59 и 65.

[00126] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, 23 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 42, 57 и 61. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 2,

23 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 42, 57 и 61.

[00127] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, 23 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 56, 57 и 61. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 2, 23 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 56, 57 и 61.

[00128] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 6, 18 и 36; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 52, 58 и 61. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 6, 18 и 36; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 52, 58 и 61.

[00129] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 6, 18 и 36; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 53, 59 и 65. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 6,

18 и 36; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 53, 59 и 65.

[00130] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 5, 21 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 52, 58 и 61. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 5, 21 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 52, 58 и 61.

[00131] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 5, 21 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности, характеризующиеся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 53, 59 и 65. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 5, 21 и 32; и V_L , содержащий аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 53, 59 и 65.

[00132] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H , содержащего аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 73-111; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 из V_L , содержащего аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 112-140.

[00133] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий одну, две или три HC-CDR из SEQ ID NO: 73. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий одну, две или три HC-CDR из

SEQ ID NO: 132. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_L , содержащий одну, две или три LC-CDR из SEQ ID NO: 138. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_L , содержащий одну, две или три LC-CDR из SEQ ID NO: 139. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_L , содержащий одну, две или три LC-CDR из SEQ ID NO: 140.

[00135] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H под SEQ ID NO: 73, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 из V_L под SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H под SEQ ID NO: 75, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 из V_L под SEQ ID NO: 114. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H под SEQ ID NO: 100, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 из V_L под SEQ ID NO: 135. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H под SEQ ID NO: 79, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 из V_L под SEQ ID NO: 118. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H под SEQ ID NO: 85, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 из V_L под SEQ ID NO: 117. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H под SEQ ID NO: 88, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 из V_L под SEQ ID NO: 126. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H под SEQ ID NO: 93, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 из V_L под SEQ ID NO: 116. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H под SEQ ID NO: 97, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 из V_L под SEQ ID NO: 116. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H под SEQ ID NO: 77, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и

LC-CDR3 из V_L под SEQ ID NO: 132. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H под SEQ ID NO: 102, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 из V_L под SEQ ID NO: 135. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H под SEQ ID NO: 109, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 из V_L под SEQ ID NO: 138. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H под SEQ ID NO: 110, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 из V_L под SEQ ID NO: 139. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H под SEQ ID NO: 110, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 из V_L под SEQ ID NO: 140. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H под SEQ ID NO: 111, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 из V_L под SEQ ID NO: 139. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H под SEQ ID NO: 111, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 из V_L под SEQ ID NO: 140.

[00136] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 73-111 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 112-140 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 73-111, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 112-140.

[00137] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 73 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 112 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 73, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 112.

[00138] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 75 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 114 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 75, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 114.

[00139] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 100 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и V_L , содержащий

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 135 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 100, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 135.

[00140] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 79 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 118 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 79, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 118.

[00141] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 85 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 117 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 85, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 117.

[00142] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 88 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 126 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 88, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 126.

[00143] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 93 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 93, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116.

[00144] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 97 или ее вариант,

характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 97, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116.

[00145] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 77 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 77, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132.

[00146] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 102 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 135 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из

величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 102, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 135.

[00147] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 109 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 109, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138.

[00148] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 110 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 139 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 110, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 139.

[00149] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 110 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 110, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140.

[00150] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 111 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 139 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 111, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 139.

[00151] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 111 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и V_L , содержащий

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 111, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140.

[00152] В некоторых вариантах осуществления функциональные эпитопы можно картировать посредством комбинаторного аланинового сканирования. В ходе данной процедуры можно использовать стратегию комбинаторного аланинового сканирования для идентификации аминокислот в белке C5a, которые необходимы для взаимодействия с антителами к C5a. В некоторых вариантах осуществления эпитоп является конформационным, и кристаллическую структуру антител к C5a, связанных с C5a, можно использовать для идентификации эпитопов.

[00153] В некоторых вариантах осуществления настоящая заявка предусматривает антитела, которые конкурируют с любым из антител к C5a, описанных в данном документе, за связывание с C5a. В некоторых вариантах осуществления настоящая заявка предусматривает антитела, которые конкурируют с любым из антител к C5a, предусмотренных в данном документе, за связывание с эпитопом на C5a. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено антитело к C5a, которое связывается с тем же эпитопом, что и антитело к C5a, содержащее V_H, содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 73-111, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 112-140. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено антитело к C5a, которое специфично связывается с C5a конкурентным образом по отношению к антителу к C5a, содержащему V_H, содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 73-111, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 112-140.

[00154] В некоторых вариантах осуществления конкурентные анализы можно использовать для идентификации моноклонального антитела, которое конкурирует с антителом к C5a, описанным в данном документе, за связывание с C5a. Конкурентные анализы можно использовать для определения того, связывают ли два антитела один и тот же эпитоп, распознавая идентичные или стерически перекрывающиеся эпитопы, или одно антитело конкурентно подавляет связывание другого антитела с антигеном. В определенных вариантах осуществления такое конкурирующее антитело связывается с тем же эпитопом, который связывается антителом, описанным в данном документе. Иллюстративные конкурентные анализы включают без ограничения рутинные анализы, такие как анализы, представленные в Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.). Подробные иллюстративные способы картирования эпитопа, с которым связывается антитело, представлены в Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols" в *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, N.J.). В некоторых вариантах осуществления говорится, что два антитела связываются с одним и тем же эпитопом, если каждое из них блокирует связывание другого на 50% или больше. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое конкурирует с антителом к C5a, описанным в данном документе, представляет собой химерное, гуманизированное или человеческое антитело.

[00155] Иллюстративные последовательности антител к C5a показаны в таблицах 2 и 3, где нумерация CDR соответствует EU-индексу по Kabat. Специалистам в данной области техники очевидно, что известно множество алгоритмов для прогнозирования положений CDR и разграничения переменных областей тяжелой и легкой цепей антитела. Антитела к C5a, содержащие последовательности CDR, V_H и/или V_L из антител, описанных в данном документе, но основанные на алгоритмах прогнозирования, отличных от проиллюстрированных в таблицах ниже, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Таблица 2. Иллюстративные последовательности CDR антитела к C5a

Название антитела	HC-CDR1	HC-CDR2	HC-CDR3
Cab01	KYYMQ (SEQ ID NO:1)	LIRNKANGGTAHEYVA SVKD (SEQ ID NO:7)	RDNGYH (SEQ ID NO:30)
Cab02	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRKKVNGGTTEYAA SVKG (SEQ ID NO:8)	RAGPPGLT (SEQ ID NO:31)
Cab03	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRKKVNGGTTEYAA SVKG (SEQ ID NO:8)	RAGPPGLT (SEQ ID NO:31)
Cab04	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAIGGTTQYAA SVKG (SEQ ID NO:9)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab05	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAVGGTTQYAA SVKG (SEQ ID NO:10)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab06	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRKKVNGGTTEYAA SVKG (SEQ ID NO:8)	RAGPPGLT (SEQ ID NO:31)
Cab07	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAIGETTEYAAS VKG (SEQ ID NO:11)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab08	DYYLQ (SEQ ID NO:3)	LIRTKRYGGTSEYAA SVKG (SEQ ID NO:12)	RIFTGLH (SEQ ID NO:33)
Cab09	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRKKVNGGTTEYAA SVKG (SEQ ID NO:8)	RAGPPGLT (SEQ ID NO:31)
Cab10	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRKKVNGGTTEYAA SVKG (SEQ ID NO:8)	RAGPPGLT (SEQ ID NO:31)
Cab11	DFYMQ (SEQ ID NO:4)	LIRNKPYGGTAHEYAA SVKG (SEQ ID NO:13)	RNNGYH (SEQ ID NO:34)
Cab12	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAIGETTQYAA SVKG (SEQ ID NO:14)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab13	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAIGGTTQYAA SVKG (SEQ ID NO:9)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab14	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAIGGTTQYAA SVKG (SEQ ID NO:9)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab15	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAIGETTEYAAS VKG (SEQ ID NO:11)	RLGPPGLS (SEQ ID NO:35)
Cab16	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAIGETTEYAAS VKG (SEQ ID NO:11)	RLGPPGLS (SEQ ID NO:35)

Cab17	DYYIQ (SEQ ID NO:5)	LIRNKAVGETVQYAA SLKG (SEQ ID NO:15)	RAGPPGLT (SEQ ID NO:31)
Cab18	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAIGETTQYAA SVKG (SEQ ID NO:14)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab19	DYYIQ (SEQ ID NO:5)	LIRNKAVGGTTSYAA SVKG (SEQ ID NO:16)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab20	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAIGETAEYAAS VKG (SEQ ID NO:17)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab21	NYIIQ (SEQ ID NO:6)	LIRNKAIGETTEFAAS VKG (SEQ ID NO:18)	RLGPPGLT (SEQ ID NO:36)
Cab22	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKANGGTTEYAA SVKG (SEQ ID NO:19)	RLGPPGLT (SEQ ID NO:36)
Cab23	DYYIQ (SEQ ID NO:5)	LIRNKAIGGTVEYAA SVKG (SEQ ID NO:20)	RVGPPGLT (SEQ ID NO:37)
Cab24	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRKKVNGGTTEYAA SVKG (SEQ ID NO:8)	RAGPPGLA (SEQ ID NO:38)
Cab25	DYYIQ (SEQ ID NO:5)	LIRNKAVGGTTTYAA SVKG (SEQ ID NO:21)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab26	DYYIQ (SEQ ID NO:5)	LIRNKAVGETVQYAA SLKG (SEQ ID NO:15)	RAGPPGLT (SEQ ID NO:31)
Cab27	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAIGGTTQYAA SVKG (SEQ ID NO:9)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab28	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAVGGTTQYAA SVKG (SEQ ID NO:10)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab29	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAVGGTTQYAA SVKG (SEQ ID NO:10)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab30	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAVGGTTQYAA SVKG (SEQ ID NO:10)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab31	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAVGGTTQYAA SVKG (SEQ ID NO:10)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab32	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAVGGTTQYAA SVKG (SEQ ID NO:10)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab33	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAVGGTTQYAA SVKG	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)

		(SEQ ID NO:10)	
Cab34	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAVGGTTEYAA SVKG (SEQ ID NO:22)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab35	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAVGETTQYAA SVKG (SEQ ID NO:23)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab36	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAVGETTEYAA SVKG (SEQ ID NO:24)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab37	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAVGFTTQYAA SVKG (SEQ ID NO:25)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab38	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAVGHTTQYAA SVKG (SEQ ID NO:26)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab39	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAVGITTQYAA SVKG (SEQ ID NO:27)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab40	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAVGQTTQYAA SVKG (SEQ ID NO:28)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab41	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAVGRTTQYAA SVKG (SEQ ID NO:29)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab42	DYYMQ (SEQ ID NO:2)	LIRNKAVGETTQYAA SVKG (SEQ ID NO:23)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab43	NYIIQ (SEQ ID NO:6)	LIRNKAIGETTEFAAS VKG (SEQ ID NO:18)	RLGPPGLT (SEQ ID NO:36)
Cab44	NYIIQ (SEQ ID NO:6)	LIRNKAIGETTEFAAS VKG (SEQ ID NO:18)	RLGPPGLT (SEQ ID NO:36)
Cab45	DYYIQ (SEQ ID NO:5)	LIRNKAVGGTTTYAA SVKG (SEQ ID NO:21)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Cab46	DYYIQ (SEQ ID NO:5)	LIRNKAVGGTTTYAA SVKG (SEQ ID NO:21)	RAGPPGLS (SEQ ID NO:32)
Название антитела	LC-CDR1	LC-CDR2	LC-CDR3
Cab01	RSSQRLHSDGYTY LD (SEQ ID NO:39)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	MQHKALPLT (SEQ ID NO:60)
Cab02	RSSQRLHSDGYTY LD (SEQ ID NO:39)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	MQHKALPLT (SEQ ID NO:60)
Cab03	RSSQSLLASDGYTY LD	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)

	(SEQ ID NO:40)		
Cab04	RSSQRLHTDGYTY LD (SEQ ID NO:41)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHKALPLT (SEQ ID NO:62)
Cab05	RSSQSLLASDGYN Y ID (SEQ ID NO:42)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab06	RSSQSLLASDGYN Y MD (SEQ ID NO:43)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	MQHKVLPPT (SEQ ID NO:63)
Cab07	RSSQRLHTDGYTY LD (SEQ ID NO:41)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	MQHKALPPT (SEQ ID NO:64)
Cab08	RSSQSLLHTDGYTY LD (SEQ ID NO:44)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	MQHKALPLT (SEQ ID NO:60)
Cab09	RSSQSLLHSDGYTY VD (SEQ ID NO:45)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHKALPPT (SEQ ID NO:65)
Cab10	RSSQSLLHTDGYTY LD (SEQ ID NO:46)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	MQHKALPLT (SEQ ID NO:60)
Cab11	RSSQSLLHTDGYTY LD (SEQ ID NO:44)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	MQHKALPPT (SEQ ID NO:64)
Cab12	RSSQRLHSDGYTY MD (SEQ ID NO:47)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	MQHKALPPT (SEQ ID NO:64)
Cab13	RSSQSLLASDGYN Y MD (SEQ ID NO:43)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	MQHKVLPPT (SEQ ID NO:63)
Cab14	RSSQSLLHTDGYTY LD (SEQ ID NO:44)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	MQHKALPLT (SEQ ID NO:60)
Cab15	RSSQSLLATDGYTY LD (SEQ ID NO:48)	GGSKRAS (SEQ ID NO:58)	MQHKALPPT (SEQ ID NO:64)
Cab16	RSSQSLLHTDGYTY LD (SEQ ID NO:44)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	MQHKALPLT (SEQ ID NO:60)
Cab17	RSSQRLASDGTY Y VD (SEQ ID NO:49)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	MQHKALPPT (SEQ ID NO:64)
Cab18	RSSQSLLDSNRYAY VD (SEQ ID NO:50)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	MQHKVLPPT (SEQ ID NO:63)
Cab19	RSSQSLLHSDGYTY LD (SEQ ID NO:51)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	MQHKALPPT (SEQ ID NO:64)
	RSSQSLLHSDGYTY	GGSNRAS	MQHKVLPPT

Cab20	LD (SEQ ID NO:51)	(SEQ ID NO:57)	(SEQ ID NO:66)
Cab21	RSSQSLLASDGYN ID (SEQ ID NO:42)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab22	RSSQSLLASDGYN ID (SEQ ID NO:42)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab23	RSSQSLLASDGYN ID (SEQ ID NO:42)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab24	RSSQSLLASDGYN ID (SEQ ID NO:42)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab25	RSSQSLLASDGYN ID (SEQ ID NO:42)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab26	RSSQSLLASDGYN ID (SEQ ID NO:42)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab27	RSSQSLLASDGYN ID (SEQ ID NO:42)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab28	RSSQNLLATDGYT LD (SEQ ID NO:52)	GGSKRAS (SEQ ID NO:58)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab29	RSSQSLLATDGYE LD (SEQ ID NO:53)	GASNRAS (SEQ ID NO:59)	LQHKALPPT (SEQ ID NO:65)
Cab30	RSSQSLLHSDGYT LD (SEQ ID NO:51)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	MQHKVLPPT (SEQ ID NO:63)
Cab31	RSSQSLLHSDGYT MD (SEQ ID NO:54)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	MQHKVLPPT (SEQ ID NO:63)
Cab32	RSSQSLLASDGYY D (SEQ ID NO:55)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab33	RSSQSLLASDGYN ID (SEQ ID NO:42)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHKALPPT (SEQ ID NO:65)
Cab34	RSSQSLLASDGYN ID (SEQ ID NO:42)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab35	RSSQSLLASDGYN ID (SEQ ID NO:42)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab36	RSSQSLLASDGYN ID (SEQ ID NO:42)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)

Cab37	RSSQSLLASDGYN ID (SEQ ID NO:42)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab38	RSSQSLLASDGYN ID (SEQ ID NO:42)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab39	RSSQSLLASDGYN ID (SEQ ID NO:42)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab40	RSSQSLLASDGYN ID (SEQ ID NO:42)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab41	RSSQSLLASDGYN ID (SEQ ID NO:42)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab42	RSSQSLLASDAYN ID (SEQ ID NO:56)	GGSNRAS (SEQ ID NO:57)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab43	RSSQNLLATDGYT LD (SEQ ID NO:52)	GGSKRAS (SEQ ID NO:58)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab44	RSSQSLLATDGYEY LD (SEQ ID NO:53)	GASNRAS (SEQ ID NO:59)	LQHKALPPT (SEQ ID NO:65)
Cab45	RSSQNLLATDGYT LD (SEQ ID NO:52)	GGSKRAS (SEQ ID NO:58)	LQHRALPPT (SEQ ID NO:61)
Cab46	RSSQSLLATDGYEY LD (SEQ ID NO:53)	GASNRAS (SEQ ID NO:59)	LQHKALPPT (SEQ ID NO:65)

Таблица 3. Иллюстративные последовательности

Описание	Последовательность
V _H Cab01	EVQLVESGGGMVQPGGSLRVSCAASGFTFTKYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKANGGTA EYVASVKDRFTISRDDSKSIAYLQMSSLKTEDTAVYYCVMRDNGY HWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO:73)
V _H Cab02	EVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFIFSDYYMQWVRQAPGKG PEWVGLIRKKVNGGTT EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMSSLKIEDTAVYYCVSRAGPPG LTWGQGVLTIVSS (SEQ ID NO:74)
V _H Cab03	EVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFIFSDYYMQWVRQAPGKG PEWVGLIRKKVNGGTT EYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLQMSSLKIEDTAVYYCVSRAGPPG

Описание	Последовательность
	LTWGQGVLTSS (SEQ ID NO:75)
V _H Cab04	EVQLVQSGGGLVQPGGSLKVSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAIGTT QYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLQMSSLKTEDTAVYYCVSRAGPP GLSWGQGVVTVSS (SEQ ID NO:76)
V _H Cab28 V _H Cab29 V _H Cab30 V _H Cab31	DMQLVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAIGTT QYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLEMSSLKTEDTAVYYCVSRAGPP GLSWGQGVLTSS (SEQ ID NO:77)
V _H Cab06	EVHVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFIFSDYYMQWVRQAPGKG PEWVGLIRKKVNGTT EYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLQMSSLKIEDTAVYYCVSRAGPPG LTWGQGVLTSS (SEQ ID NO:78)
V _H Cab07	DVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAIGTT EYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLQMSSLKTEDTAVYYCVSRAGPP GLSWGQGVLTSS (SEQ ID NO:79)
V _H Cab08	EVQLVESGGGLIQPGGSLRVSCAASGFTFSDYYLQWVRQAPGKG PEWVGLIRTKRYGGTS EYAASVKGRYTISRDDSKAIAYLQMSSLKTEDTAVYYCVVRIFTGL HWGKGTPVTVSS (SEQ ID NO:80)
V _H Cab09	EVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFIFSDYYMQWVRQAPGKG PEWVGLIRKKVNGTT EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMSSLKIEDTAVYYCVSRAGPPG LTWGQGVLTSS (SEQ ID NO:81)
V _H Cab10	QVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFIFSDYYMQWVRQAPGKG PEWVGLIRKKVNGTT EYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLQMSSLKIEDTAVYYCVSRAGPPG LTWGQGVLTSS (SEQ ID NO:82)
V _H Cab11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRVSCAASGFRFSDFYMQWVRQAPGKR PEWVGLIRNKPYGTA EYAASVKGRFTISRDDSKSVTDLQMSSLKTEDTAIYYCVMRNNG YHWGQGVLTSS (SEQ ID NO:83)

Описание	Последовательность
V _H Cab12	VVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAIGETT QYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLMSSSLKTEDTAVYYCVSRAGPP GLSWGQGVLVTISS (SEQ ID NO:84)
V _H Cab13	VVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAIGGTT QYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLMSSSLKTEDTAVYYCVSRAGPP GLSWGQGVLVTISS (SEQ ID NO:85)
V _H Cab14	VVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCATSGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWLGLIRNKAIGGTT QYAASVKGRFTISRDDSKGIAYLMSSSLKTEDTAVYYCVCRAAGPP GLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO:86)
V _H Cab15	VVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAIGETT EYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLMSSSLKPEDTAVYYCAGRLGPP GLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO:87)
V _H Cab16	EVHQLVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAIGETT EYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLMSSSLKPEDTAVYYCAGRLGPP GLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO:88)
V _H Cab17	VVQLVESGGGLVLPGGSLKVSCAASGFIFSDYYIQWVRQAPGKGP EWVGLIRNKAVGETV QYAASLKGRFTISRDDSKSIAYLQMTSLKTEDTAMYYCVSRAGPP GLTWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO:89)
V _H Cab18	VVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAIGETT QYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLMSSSLKTEDTAVYYCVSRAGPP GLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO:90)
V _H Cab19	EVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCVASGFTFSDYYIQWVRQAPGKG PEWVGLIRNKAVGGTT SYAASVKGRFTISRDDSKSVAYLQMTSLKTEDTAVYFCVSRAGPP GLSWGQGVLVTVSS (SEQ ID NO:91)
V _H Cab20	EVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFTFRDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAIGETA EYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLMSSSLKTEDTAVYYCTSRAGPPG

Описание	Последовательность
	LSWGQGVLTVSS (SEQ ID NO:92)
V _H Cab21	EVQLVQSGGGLVQPGGSLKVSCAASGFIFSNYYIQWVRQAPGKGP EWVGLIRNKAIGETT EFAASVKGRFTISRDDSKSIVYLQMTRLKTEDTAVYYCAGRLGPP GLTWGQGVLVTISS (SEQ ID NO:93)
V _H Cab22	VVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCASGFIFNDYYMQWVRQAPGKG PEWVGLIRNKANGGTT EYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLQMSSLKTEDTAVYFCTGRLGPPG LTWGQGVLVTISS (SEQ ID NO:94)
V _H Cab23	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYIQWVRQAPGKGP EWVGLIRNKAIGGTV EYAASVKGRFTISRDDSKRIAYLQMRSLKTEDTAVYFCTGRVGPP GLTWGQGVLVTISS (SEQ ID NO:95)
V _H Cab24	VVQLVESGGGLVQPGGSLKVSCAASGFIFSDYYMQWVRQAPGKG PEWVGLIRKKVNGGTT EYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLQMSSLKIEDTAVYYCVSRAGPPG LAWGQGVLVTISS (SEQ ID NO:96)
V _H Cab25	EVQLVESGGGFVQPGGSLKVSCVASGFTFSDYYIQWVRQAPGKG PEWVGLIRNKAVGGTT TYAASVKGRFTISRDDSKSVAYLQMTSLKTEDTAVYFCVSRAGPP GLSWGQGVLVTISS (SEQ ID NO:97)
V _H Cab26	EVQLVESGGGLVLPGGSLKVSCAASGFIFSDYYIQWVRQAPGKGP EWVGLIRNKAVGETV QYAASLKGRFTISRDDSKSIAYLQMTSLKTEDTAMYYCVSRAGPP GLTWGQGVLVTISS (SEQ ID NO:98)
V _H Cab27	EVQLVQSGGGLVQPGGSLKVSCAASGFTFRDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAIGGTT QYAASVKGRFTISRDDSKSIVYLQMSSLKTEDTAVYYCVSRAGPP GLSWGQGVLTVSS (SEQ ID NO:99)
V _H Cab05 V _H Cab32 V _H Cab33	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAVGGTT QYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCVSRAGP PGLSWGQGVLTVSS (SEQ ID NO:100)

Описание	Последовательность
V _H Cab34	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAVGGTT EYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCVSRAGPP GLSWGQGVLTVSS (SEQ ID NO:101)
V _H Cab35	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAVGETT QYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCVSRAGP PGLSWGQGVLTVSS (SEQ ID NO:102)
V _H Cab36	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAVGETT EYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCVSRAGPP GLSWGQGVLTVSS (SEQ ID NO:103)
V _H Cab37	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAVGFTT QYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCVSRAGP PGLSWGQGVLTVSS (SEQ ID NO:104)
V _H Cab38	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAVGHTT QYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCVSRAGP PGLSWGQGVLTVSS (SEQ ID NO:105)
V _H Cab39	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAVGITT QYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCVSRAGP PGLSWGQGVLTVSS (SEQ ID NO:106)
V _H Cab40	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAVGQTT QYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCVSRAGP PGLSWGQGVLTVSS (SEQ ID NO:107)
V _H Cab41	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAVGRTT QYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCVSRAGP PGLSWGQGVLTVSS (SEQ ID NO:108)
V _H Cab42	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMQWVRQAPGK GPEWVGLIRNKAVGETT QYAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCVSRAGP

Описание	Последовательность
	PGLSWGQGVLTVSS (SEQ ID NO:109)
V _H Cab43 V _H Cab44	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYIQWVRQAPGKGP EWVGLIRNKAIGE TTEFAASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTAVYYCAGRLG PPGLTWGQGVLTVSS (SEQ ID NO:110)
V _H Cab45 V _H Cab46	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYIQWVRQAPGKGP EWVGLIRNKAVGG TTTYAASVKGRFTISRDDSKNSAYLQMNSLKTEDTAVYFCVSRAG PPGLSWGQGVLTVSS (SEQ ID NO:111)
V _L Cab01	DIVLTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQRLLHSDGYTYLDWYLQKPG QSPQLLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISKVEAEDVGVYYCMQHKALPLTFGGGTK VEIK (SEQ ID NO:112)
V _L Cab02	DIVMIQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQRLLHSDGYTYLDWYLQKPG QSPQLLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISKVEAEDVGVYYCMQHKALPLTFGGGTK LEIK (SEQ ID NO:113)
V _L Cab03	DIVLTQTPLSLAVSPGEPAISCRSSQSLLASDGYTYLDWYLQKPG QSPQILYGGSNRASGVP DRFSGRSGTDFTLKITKVEAEDVGVYYCLQHRALPPTFGQGTKL EIK (SEQ ID NO:114)
V _L Cab04	DIVMIQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQRLLHTDGYTYLDWYLQKPG QSPQLLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSGSDFTLKISKVEAEDVGVYYCLQHKALPLTFGGGTKL EIK (SEQ ID NO:115)
V _L Cab21 V _L Cab22 V _L Cab23 V _L Cab24 V _L Cab25 V _L Cab26 V _L Cab27	DAVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLASDGYNIDWYLQRP QSPKVLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTYFTLKISKVEAEDVGFYFCLQHRALPPTFGQGTKL EIK (SEQ ID NO:116)
V _L Cab06 V _L Cab13	DIVMIQNPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLASDGYNMDWYLQKP GQSPKVLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKITKVEAEDVGIYYCMQHKVLPPTFGQGTKL

Описание	Последовательность
	EIK (SEQ ID NO:117)
V _L Cab07	DTVMTQIPLSLSVTPGEPASISCRSSQRLHLDGYTYLDWYHQKP GQSPQLLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSVTDFTLKISKMEAEDVGVYYCMQHKALPPTFGGGTK LEIK (SEQ ID NO:118)
V _L Cab08	DIVMTQTPLSRPVTGPGEASISCRSSQSLLHLDGYTYLDWYLQKPG QSPQLLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISKVEAEDVGVYYCMQHKALPLTFGGGK LEIK (SEQ ID NO:119)
V _L Cab09	DIVMIQTPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLHSDGYTYVDWYLQKPG QSPQILYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKITNVEAEDVGVYYCLQHKALPPTFGQGK LEIK (SEQ ID NO:120)
V _L Cab10	DTVMSQIPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLHLDGYTYLDWYLQKPG QSPQLLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISKVEAEDVGVYYCMQHKALPLTFGGGK LEIK (SEQ ID NO:121)
V _L Cab11	DAVMTQIPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLHLDGYTYLDWYLQKPG QSPQLLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISKVEAEDVGVYYCMQHKALPPTFGGGK LEIK (SEQ ID NO:122)
V _L Cab12	DIVLTQTPLSLPVTGPGEASISCRSSQRLHSDGYTYMDWYLQKPG QSPQILYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISKVEAEDVGVYYCMQHKALPPTFGQGK LEIK (SEQ ID NO:123)
V _L Cab14	DIELTQTPLSRPVTGPGEASISCRSSQSLLHLDGYTYLDWYLQKPG QSPQLLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISKVEAEDVGVYYCMQHKALPLTFGGGK LEIK (SEQ ID NO:124)
V _L Cab15	DIVMTQNPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLATDGYTYLDWYLQKPG QSPQVLIYGGSKRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKITKVEAEDVGIYYCMQHKALPPTFGQGK LEIK (SEQ ID NO:125)

Описание	Последовательность
V _L Cab16	DAVMTQIPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHTDGYTYLDWYLQKPG QSPQLLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISKVEAEDVGVYYCMQHKALPLTFGGGTR LEIK (SEQ ID NO:126)
V _L Cab17	DIVMIQNPLSLSVTPGEPASISCRSSQRLLASDGYTYVDWYLQKPG QSPQILYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISKVEAEDVGVYYCMQHKALPPTFGQGTK LEIK (SEQ ID NO:127)
Cab18 V _L	DIVMTQNPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLDSNRYAYVDWYLQKPG QSPQILVYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISKVEAEDVGIYYCMQHKVLPPTFGQGTKL EIK (SEQ ID NO:128)
V _L Cab19	DIVMIQNPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHSDGYTYLDWYQQKPG QAPQLLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSATDFTLKISKMEAEDVGVYYCMQHKALPPTFGGGTK VEIK (SEQ ID NO:129)
V _L Cab20	DIVMIQNPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHSDGYTYLDWYLQKPG QSPQLLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISKVEAEDVGVYYCMQHKVLPPLTFAGGTK LEIK (SEQ ID NO:130)
V _L Cab28	DIVMIQNPLSLPVTGPGEPAISCRSSQNLLATDGYTYLDWYLQKPG QSPQVLIYGGSKRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISKVEAEDVGIYYCLQHRALPPTFGQGTKL EIK (SEQ ID NO:131)
V _L Cab29	DIVMIQNPLSLSVSLGEPASISCRSSQSLLATDGYEYLDWYLQKPG QSPQILYGASNRASGVP DRFSGRGSGTDFTLKITKVEAEDVGVYYCLQHKALPPTFGQGTK LEIK (SEQ ID NO:132)
V _L Cab30	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHSDGYTYLDWYLQRPG QSPHLLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISKVEAEDVGVYYCMQHKVLPPTFGQGTK LEIK (SEQ ID NO:133)
V _L Cab31	DTVMSQIPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHSDGYTYMDWYLQKP GQSPQLLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISKVEAEDVGVYYCMQHKVLPPTFGQGTR

Описание	Последовательность
	LEIK (SEQ ID NO:134)
V _L Cab05 V _L Cab34 V _L Cab35 V _L Cab36 V _L Cab37 V _L Cab38 V _L Cab39 V _L Cab40 V _L Cab41	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLASDGYNYIDWYLQKPG QSPQLLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCLQHRALPPTFGQGTKL EIK (SEQ ID NO:135)
V _L Cab32	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLASDGYIYIDWYLQKPGQ SPQLLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCLQHRALPPTFGQGTKL EIK (SEQ ID NO:136)
V _L Cab33	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLASDGYNYIDWYLQKPG QSPQLLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCLQHKALPPTFGQGTKL EIK (SEQ ID NO:137)
V _L Cab42	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLASDAYNYIDWYLQKPG QSPQLLIYGGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCLQHRALPPTFGQGTKL EIK (SEQ ID NO:138)
V _L Cab43 V _L Cab45	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQNLLATDGYTYLDWYLQKPG QSPQLLIYGGG KRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQHRALPPT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:139)
V _L Cab44 V _L Cab46	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLATDGYEYLDWYLQKPG QSPQLLIYGAS NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQHKALPPT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:140)
C5a человека	TLQKKIEEIAAKYKHSVVKKCCYDGACVNNDTCEQRAARISLG PRCIKAFTECCVVASQLRANISHKDMQLGR (SEQ ID NO:141)
Константная область тяжелой цепи IgG1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS

Описание	Последовательность
	TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:142)
Константная область тяжелой цепи IgG4	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPSCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:143)
Константная область легкой цепи	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:144)

C5a

[00156] Система комплемента состоит из более чем 30 белков, активируемых в ответ на повреждение тканей, проникновение патогенов или других инородных поверхностей. Компонент комплемента 5a (C5a) был впервые описан как продукт расщепления фактора комплемента 5 (C5) с хемотаксическими и анафилатоксическими свойствами (Shin et al., 1968). C5, являющийся предшественником C5a, представляет собой белок из 1676 аминокислот с молекулярной массой 188 кДа, ген которого расположен в области 9q33–9q34 (Wetsel et al., 1988). C5a человека представляет собой гликопротеин с молекулярной массой приблизительно 11 кДа, состоящий из 74 аминокислот, высвобождаемый из альфа-цепи C5 ферментами C5-конвертазами. N-связанное гликозилирование не является существенным для функции. Дальнейшее определение характеристик показало, что C5a является важной частью врожденного иммунного ответа, и имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что он также может играть роль в адаптивном иммунитете (Kohl, 2006). Хотя это и не обязательно является иницирующим фактором, избыточная или неконтролируемая выработка C5a, которая происходит при ряде воспалительных заболеваний, позволяет предположить,

что C5a стимулирует воспалительные реакции и способствует их сохранению (Guo и Ward, 2005). C5a имеет четыре антипараллельные альфа-спирали, соединенные пептидными петлями, стабилизированные тремя критическими дисульфидными связями (Monk et al., 2007). В ходе исследований с использованием мутагенеза и антител было идентифицировано несколько основных остатков, которые участвуют во взаимодействии с рецепторами (обзор выполнен у Monk et al., 2007).

[00157] Каскад реакций комплемента активируется посредством четырех путей активации: классического, альтернативного, обусловленного присутствием маннансвязывающего лектина (MBL) или внешнего протеазного пути активации (Ricklin and Lambris, 2007). Активирование классического и лектинового путей активации происходит посредством образования комплексов антител на поверхности патогенов и взаимодействия с маннозой на поверхностях бактериальных клеток соответственно. Оба пути активации приводят к расщеплению сериновыми протеазами C4 с образованием C4b и C4a. C4b связывает C2, и те же протеазы приводят к образованию C2a, который является частью классического пути активации с участием C3-конвертазы (или C4b2a). Альтернативный путь может быть активирован инородными поверхностями или при «работе на холостом ходу»; в ходе чего происходит спонтанный гидролиз C3, обеспечивающий связывание фактора В и образование C3-конвертазы альтернативного пути активации (C3bBb), которая поддерживает постоянный низкий уровень активации каскада реакций комплемента, чтобы обеспечить быстрый ответ на патогены (Ricklin and Lambris, 2007). Все три пути активации приводят к образованию C3-конвертаз, которые расщепляют C3 с образованием C3a и C3b. C3b действует, опсонизируя поверхности патогенов, для обеспечения распознавания и устранения, но также является частью C5-конвертаз (C4b2aC3b или C3bBbC3b), которые расщепляют C5 с получением C5a и C5b. C5b продолжает проявлять активность с иницированием сборки порообразующего мембраноатакующего комплекса (MAC; C5b–9). Каскад реакций комплемента тесно регулируется серией регуляторных белков, представленных их растворимыми и мембраносвязанными формами, которые предотвращают воздействие продуктов

активации комплемента, направленное на ткани хозяина (Ricklin and Lambris, 2007). Однако, этот контроль может быть обойден внешними путями активации, которые предусматривают прямое расщепление C3 и C5 протеазами, такими как тромбин (Amara et al., 2008). Кроме того, активированные нейтрофилы и альвеолярные макрофаги могут образовывать C5a из C5 с помощью секретируемых сериновых протеаз (Amara et al., 2008). После отщепления от C5 C5a быстро метаболизируется карбоксипептидазами плазмы крови и клеточной поверхности, которые удаляют C-концевой аргинин с образованием C5adesArg (Bokisch and Muller-Eberhard, 1970). C5adesArg обладает меньшей эффективностью по сравнению с C5a, что согласуется с уменьшенной аффинности связывания по отношению к классическому рецептору C5a, представленному CD88 (Higginbottom et al., 2005). C5a и C5adesArg быстро выводятся из организма, при этом приблизительно 50% обоих выводятся из кровотока в течение 2-3 минут, что частично опосредовано связыванием C5a с CD88 на лейкоцитах и других клетках (Orpermann и Gotze, 1994). Однако, второй рецептор, представляющий собой белок 2, подобный рецептору C5a (C5L2), может быть более эффективным в отношении удаления фрагментов комплемента, особенно C5adesArg, за счет обеспечения быстрой интернализации C5a/C5adesArg в клетку, где он сохраняется и, в некоторых типах клеток, разрушается (Scola et al., 2009). Напротив, клетки, экспрессирующие CD88, интернализируют C5a, но высвобождают более высокую его долю в неразрушенной, возможно, все еще активной форме. Устранение C5a плазмы крови также может осуществляться печенью (Chenoweth и Goodman, 1983).

CD88

[00158] C5a связывается с одинаково высокой аффинностью как с CD88, так и с C5L2. Напротив, хотя аффинность C5adesArg к C5L2 аналогична C5a (приблизительно 12 нМ), его аффинность к CD88 является намного более низкой (приблизительно 660 нМ) (Monk et al., 2007). CD88 и C5L2 характеризуются 35% гомологией последовательностей и расположены в одной и той же области хромосомы 19 (19q13.3–19q13.4). Они сгруппированы вместе с генами других хемоаттрактантных рецепторов, таких как семейство формилпептидных рецепторов и рецепторов брадикинина. Оба из

них представляют собой гликозилированные семипроходные трансмембранные белки с молекулярными массами, составляющими приблизительно 45 кДа. CD88 является рецептором, связанным с G-белком, и представителем семейства родопсиновых генов (Monk et al., 2007). Считается, что C5a взаимодействует с CD88 в ходе связывания с двумя сайтами, при этом связывание происходит в двух разных и физически отдельных сайтах. Первый сайт «узнавания», расположенный на внеклеточном аминоконце рецептора (N-конце), связывает N-конец C5a и связанное дисульфидными связями ядро молекулы. Второй сайт «активации» образован трансмембранными доменами рецептора, которые взаимодействуют с C-концом C5a и обуславливают в результате генерацию специфических путей передачи сигнала, которая опосредована G-белками, связанными с рецептором (Monk et al., 2007).

C5L2

[00159] C5L2 экспрессируется на большинстве тех же типов клеток, что и CD88, таких как нейтрофилы, моноциты, лимфоциты и макрофаги, а также на немиелоидных клетках, таких как гладкомышечные клетки сосудов и клетки тканей, как например относящихся к надпочечникам, сердцу, печени, легким, селезенке и головному мозгу, хотя и на гораздо более низких уровнях, чем CD88 при невоспалительных состояниях (Gao et al., 2005). Функция C5L2 остается неясной. Некоторые экспериментальные данные свидетельствуют о том, что C5L2 функционирует как рецептор-ловушка, не участвующий в передаче сигналов; причем было обнаружено, что нокаут или блокада C5L2 усугубляет воспалительный ответ у мышей (Gao et al., 2005; Gerard et al., 2005). Это позволяет предположить, что C5L2 обладает противовоспалительными функциями, возможно, за счет уменьшения количества C5a, доступного для связывания с CD88. Однако C5L2 может действовать как положительный регулятор, который имеет решающее значение для передачи сигналов C5a и C3a (по меньшей мере у мышей) (Chen et al., 2007). In vitro было обнаружено, что C5L2 необходим для способствования передаче сигналов C5a в нейтрофилах, макрофагах и фибробластах, в то время как отсутствие C5L2 in vivo приводило в результате к снижению индуцированных овальбумином гиперреактивности дыхательных путей и воспаления (Chen et al., 2007).

Кроме того, в мышинной модели сепсиса «высокой степени тяжести» (100% летальность) только одновременная блокада C5L2 и CD88 обеспечивала защиту (Rittirsch et al., 2008).

Полноразмерное антитело к C5a

[00160] Антитело к C5a в некоторых вариантах осуществления представляет собой полноразмерное антитело к C5a. В некоторых вариантах осуществления полноразмерное антитело к C5a представлено антителом класса IgA, IgD, IgE, IgG или IgM. В некоторых вариантах осуществления полноразмерное антитело к C5a содержит константные домены IgG, такие как константные домены любого из антител подкласса IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, включая их варианты. В некоторых вариантах осуществления полноразмерное антитело к C5a содержит константную область легкой цепи лямбда. В некоторых вариантах осуществления полноразмерное антитело к C5a содержит константную область легкой цепи каппа. В некоторых вариантах осуществления полноразмерное антитело к C5a представляет собой человеческое полноразмерное антитело к C5a. В некоторых вариантах осуществления полноразмерное антитело к C5a содержит последовательность Fc мышинового иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления полноразмерное антитело к C5a содержит последовательность Fc, которая была изменена или иным образом преобразована, вследствие чего оно обладает усиленной эффекторной функцией, представленной антителозависимой клеточной цитотоксичностью (ADCC) или комплементзависимой цитотоксичностью (CDC).

[00161] Таким образом, например, в некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a специфично связывается с C5a. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах

осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00162] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG2, где антитело к C5a специфично связывается с C5a. В некоторых вариантах осуществления IgG2 представляет собой человеческий IgG2. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00163] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG3, где антитело к C5a специфично связывается с C5a. В некоторых вариантах осуществления IgG3 представляет собой человеческий IgG3. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00164] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a специфично связывается с C5a. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00165] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 1-6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 7-29, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 30-38; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 39-56, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 57-59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 60-66. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00166] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG2, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую

аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 1-6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 7-29, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 30-38; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 39-56, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 57-59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 60-66. В некоторых вариантах осуществления IgG2 представляет собой человеческий IgG2. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00167] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG3, где антитело к C5a содержит a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 1-6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 7-29, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 30-38; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность,

характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 39-56, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 57-59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 60-66. В некоторых вариантах осуществления IgG3 представляет собой человеческий IgG3. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00168] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 1-6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 7-29, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 30-38; и б) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 39-56, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 57-59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 60-66. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область

тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00169] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 1-6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 7-29, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 30-38; и б) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 39-56, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 57-59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 60-66. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00170] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую

аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 1-6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 7-29, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 30-38; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 39-56, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 57-59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 60-66. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00171] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 30; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 60. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления

константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00172] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00173] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) переменный домен

легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00174] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 41, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под

SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00175] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 43, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00176] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 35; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 44, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 60. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00177] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00178] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит а)

вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00179] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит а) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 53, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления

константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00180] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00181] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) переменный домен

легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00182] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 52, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под

SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00183] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 53, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00184] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 52, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00185] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 53, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00186] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит а)

вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 30; и b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 60. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00187] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит а) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31; и b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления

константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00188] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00189] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) переменный домен

легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 41, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00190] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 43, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под

SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00191] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 35; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 44, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 60. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00192] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00193] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00194] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит а)

вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 53, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00195] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит а) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления

константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00196] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00197] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36; и b) переменный домен

легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 52, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00198] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 53, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под

SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00199] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 52, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00200] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; и b) переменный домен легкой цепи, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 53, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00201] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 73-111 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 112-140 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00202] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG2, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 73-111 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 112-140 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления IgG2 представляет собой человеческий IgG2. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00203] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG3, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 73-111 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 112-140 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления IgG3 представляет собой человеческий IgG3. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00204] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 73-111 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 112-140 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% (например, любой из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичностью последовательности. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00205] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 73-111, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 112-140. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00206] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 73-111, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 112-140. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00207] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 73, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления

константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00208] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 75, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 114. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00209] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 100, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 135. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00210] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 79, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 118. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00211] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 85, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 117. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00212] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность

под SEQ ID NO: 88, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 126. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00213] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 93, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00214] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 97, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления

константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00215] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 77, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00216] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 102, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 135. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под

SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00217] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 109, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00218] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 110, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 139. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под

SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00219] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 110, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00220] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 111, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 139. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00221] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 111, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00222] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 73, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00223] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность

под SEQ ID NO: 75, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 114. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00224] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 100, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 135. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00225] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 79, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 118. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления

константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00226] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 85, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 117. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00227] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 88, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 126. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под

SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00228] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 93, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00229] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 97, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под

SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00230] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 77, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00231] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 102, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 135. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00232] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 109, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00233] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 110, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 139. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00234] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность

под SEQ ID NO: 110, и варибельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00235] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит варибельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 111, и варибельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 139. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00236] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG4, где антитело к C5a содержит варибельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 111, и варибельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления

константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

Аффинность связывания

[00237] Аффинность связывания может быть указана с помощью K_d , K_{off} , K_{on} или K_a . Используемый в данном документе термин « K_{off} » обозначает константу скорости диссоциации применительно к диссоциации антитела из комплекса антитело/антиген, определяемую на основе схемы отбора по кинетическим параметрам. Используемый в данном документе термин « K_{on} » обозначает константу скорости ассоциации применительно к ассоциации антитела с антигеном с образованием комплекса антитело/антиген. Используемый в данном документе термин константа диссоциации « K_d » относится к константе диссоциации для конкретного взаимодействия антитело-антиген и описывает концентрацию антигена, необходимую для того, чтобы занять половину всех связывающих доменов антитела, присутствующих в растворе молекул антитела в состоянии равновесия, и она равна K_{off}/K_{on} . При измерении K_d изначально предполагается, что все связываемые вещества находятся в растворе. В случае, когда антитело связано с клеточной стенкой, например в системе экспрессии на основе дрожжей, соответствующая константа скорости реакции в состоянии равновесия выражается как EC_{50} , что обеспечивает хорошее аппроксимирование K_d . Константа аффинности K_a является обратной величиной константы диссоциации K_d .

[00238] Константу диссоциации (K_d) используют в качестве индикатора, показывающего аффинность фрагментов антитела по отношению к антигенам. Например, возможен простой анализ по способу Скэтчарда с использованием антител, меченных с помощью ряда различных маркерных средств, а также с использованием

Biacore (производства Amersham Biosciences), анализа биомолекулярных взаимодействий методом поверхностного плазмонного резонанса, осуществляемого согласно инструкции пользователя и с использованием прилагаемого набора. Значение K_d , которое можно получить с использованием этих способов, выражается в единицах М. Антитело, которое специфично связывается с мишенью, может характеризоваться K_d , составляющей, например, $\leq 10^{-7}$ М, $\leq 10^{-8}$ М, $\leq 10^{-9}$ М, $\leq 10^{-10}$ М, $\leq 10^{-11}$ М, $\leq 10^{-12}$ М или $\leq 10^{-13}$ М.

[00239] Специфичность связывания антитела можно определять экспериментально способами, известными в данной области техники. Такие способы включают без ограничения виды вестерн-блоттинга, тесты на основе ELISA, RIA, ECL, IRMA, EIA, Biacore и виды пептидного сканирования.

[00240] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a специфично связывается с C5a-мишенью с K_d , составляющей от приблизительно 10^{-7} М до приблизительно 10^{-13} М (как например от приблизительно 10^{-7} М до приблизительно 10^{-13} М, от приблизительно 10^{-8} М до приблизительно 10^{-13} М, от приблизительно 10^{-9} М до приблизительно 10^{-13} М или от приблизительно 10^{-10} М до приблизительно 10^{-12} М). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления K_d для связывания между антителом к C5a и C5a составляет от приблизительно 10^{-7} М до приблизительно 10^{-13} М, от приблизительно 1×10^{-7} М до приблизительно 5×10^{-13} М, от приблизительно 10^{-7} М до приблизительно 10^{-12} М, от приблизительно 10^{-7} М до приблизительно 10^{-11} М, от приблизительно 10^{-7} М до приблизительно 10^{-10} М, от приблизительно 10^{-7} М до приблизительно 10^{-9} М, от приблизительно 10^{-8} М до приблизительно 10^{-13} М, от приблизительно 1×10^{-8} М до приблизительно 5×10^{-13} М, от приблизительно 10^{-8} М до приблизительно 10^{-12} М, от приблизительно 10^{-8} М до приблизительно 10^{-11} М, от приблизительно 10^{-8} М до приблизительно 10^{-10} М, от приблизительно 10^{-8} М до приблизительно 10^{-9} М, от приблизительно 5×10^{-9} М до приблизительно 1×10^{-13} М, от приблизительно 5×10^{-9} М до приблизительно 1×10^{-12} М, от приблизительно 5×10^{-9} М до приблизительно 1×10^{-11} М, от приблизительно 5×10^{-9} М до приблизительно 1×10^{-10} М, от приблизительно 10^{-9} М до приблизительно 10^{-13} М, от

приблизительно 10^{-9} М до приблизительно 10^{-12} М, от приблизительно 10^{-9} М до приблизительно 10^{-11} М, от приблизительно 10^{-9} М до приблизительно 10^{-10} М, от приблизительно 5×10^{-10} М до приблизительно 1×10^{-13} М, от приблизительно 5×10^{-10} М до приблизительно 1×10^{-12} М, от приблизительно 5×10^{-10} М до приблизительно 1×10^{-11} М, от приблизительно 10^{-10} М до приблизительно 10^{-13} М, от приблизительно 1×10^{-10} М до приблизительно 5×10^{-13} М, от приблизительно 1×10^{-10} М до приблизительно 1×10^{-12} М, от приблизительно 1×10^{-10} М до приблизительно 5×10^{-12} М, от приблизительно 1×10^{-10} М до приблизительно 1×10^{-11} М, от приблизительно 10^{-11} М до приблизительно 10^{-13} М, от приблизительно 1×10^{-11} М до приблизительно 5×10^{-13} М, от приблизительно 10^{-11} М до приблизительно 10^{-12} М или от приблизительно 10^{-12} М до приблизительно 10^{-13} М. В некоторых вариантах осуществления Kd для связывания между антителом к C5a и C5a составляет от приблизительно 10^{-7} М до приблизительно 10^{-13} М.

[00241] В некоторых вариантах осуществления Kd для связывания между антителом к C5 и объектом, не являющимся мишенью, является более высокой, чем Kd для связывания между антителом к C5a и мишенью, и в некоторых вариантах осуществления в данном документе указывается, что аффинность связывания антитела к C5a с мишенью (например, C5a) выше, чем аффинность связывания с антигеном, не являющимся мишенью. В некоторых вариантах осуществления не являющийся мишенью антиген является антигеном, который не представляет собой C5a. В некоторых вариантах осуществления Kd для связывания между антителом к C5a (направленным против C5a) и мишенью, отличной от C5a, может быть в по меньшей мере приблизительно 10 раз, как например в приблизительно 10-100 раз, приблизительно 100-1000 раз, приблизительно 10^3 - 10^4 раз, приблизительно 10^4 - 10^5 раз, приблизительно 10^5 - 10^6 раз, приблизительно 10^6 - 10^7 раз, приблизительно 10^7 - 10^8 раз, приблизительно 10^8 - 10^9 раз, приблизительно 10^9 - 10^{10} раз, приблизительно 10^{10} - 10^{11} раз или приблизительно 10^{11} - 10^{12} раз выше, чем Kd для связывания между антителом к C5a и C5a-мишенью.

[00242] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a связывается с антигеном, не являющимся мишенью, с Kd, составляющей от приблизительно 10^{-1} М до приблизительно 10^{-6} М (как например от приблизительно 10^{-1} М до приблизительно 10^{-6} М, от приблизительно 10^{-1} М до приблизительно 10^{-5} М или от приблизительно 10^{-2} М до приблизительно 10^{-4} М). В некоторых вариантах осуществления не являющийся мишенью антиген является антигеном, который не представляет собой C5a. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления Kd для связывания между антителом к C5a и мишенью, отличной от C5a, составляет от приблизительно 10^{-1} М до приблизительно 10^{-6} М, от приблизительно 1×10^{-1} М до приблизительно 5×10^{-6} М, от приблизительно 10^{-1} М до приблизительно 10^{-5} М, от приблизительно 1×10^{-1} М до приблизительно 5×10^{-5} М, от приблизительно 10^{-1} М до приблизительно 10^{-4} М, от приблизительно 1×10^{-1} М до приблизительно 5×10^{-4} М, от приблизительно 10^{-1} М до приблизительно 10^{-3} М, от приблизительно 1×10^{-1} М до приблизительно 5×10^{-3} М, от приблизительно 10^{-1} М до приблизительно 10^{-2} М, от приблизительно 10^{-2} М до приблизительно 10^{-6} М, от приблизительно 1×10^{-2} М до приблизительно 5×10^{-6} М, от приблизительно 10^{-2} М до приблизительно 10^{-5} М, от приблизительно 1×10^{-2} М до приблизительно 5×10^{-5} М, от приблизительно 10^{-2} М до приблизительно 10^{-4} М, от приблизительно 1×10^{-2} М до приблизительно 5×10^{-4} М, от приблизительно 10^{-2} М до приблизительно 10^{-3} М, от приблизительно 10^{-3} М до приблизительно 10^{-6} М, от приблизительно 1×10^{-3} М до приблизительно 5×10^{-6} М, от приблизительно 10^{-3} М до приблизительно 10^{-5} М, от приблизительно 1×10^{-3} М до приблизительно 5×10^{-5} М, от приблизительно 10^{-3} М до приблизительно 10^{-4} М, от приблизительно 10^{-4} М до приблизительно 10^{-6} М, от приблизительно 1×10^{-4} М до приблизительно 5×10^{-6} М, от приблизительно 10^{-4} М до приблизительно 10^{-5} М или от приблизительно 10^{-5} М до приблизительно 10^{-6} М.

[00243] В некоторых вариантах осуществления при указании того, что антитело к C5a специфически распознает C5a-мишень с высокой аффинностью связывания и связывается с антигеном, не являющимся мишенью, с низкой аффинностью связывания, антитело к C5a будет связываться с C5a-мишенью с Kd, составляющей от

приблизительно 10^{-7} М до приблизительно 10^{-13} М (как например от приблизительно 10^{-7} М до приблизительно 10^{-13} М, от приблизительно 10^{-8} М до приблизительно 10^{-13} М, от приблизительно 10^{-9} М до приблизительно 10^{-13} М или от приблизительно 10^{-10} М до приблизительно 10^{-12} М), и будет связываться с объектом, не являющимся мишенью, с Kd, составляющей от приблизительно 10^{-1} М до приблизительно 10^{-6} М (как например от приблизительно 10^{-1} М до приблизительно 10^{-6} М, от приблизительно 10^{-1} М до приблизительно 10^{-5} М или от приблизительно 10^{-2} М до приблизительно 10^{-4} М).

[00244] В некоторых вариантах осуществления при указании того, что антитело к C5a специфически распознает C5a, аффинность связывания антитела к C5a сравнивают с аффинностью связывания контрольного антитела к C5a (такого как INab308). В некоторых вариантах осуществления Kd для связывания между контрольным антителом к C5a и C5a может быть в по меньшей мере приблизительно 2 раза, как например в приблизительно 2 раза, приблизительно 3 раза, приблизительно 4 раза, приблизительно 5 раз, приблизительно 6 раз, приблизительно 7 раз, приблизительно 8 раз, приблизительно 9 раз, приблизительно 10 раз, приблизительно 10-100 раз, приблизительно 100-1000 раз, приблизительно 10^3 - 10^4 раз выше, чем Kd для связывания между антителом к C5a, описанным в данном документе, и C5a.

Нуклеиновые кислоты

[00245] Также рассматриваются молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие антитела к C5a. В некоторых вариантах осуществления предусмотрена нуклеиновая кислота (или совокупность нуклеиновых кислот), кодирующая полноразмерное антитело к C5a, включая любое из полноразмерных антител к C5a, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота (или совокупность нуклеиновых кислот), кодирующая антитело к C5a, описанное в данном документе, может дополнительно содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую пептидную метку (такую как метка для очистки белка, например, His-метка, HA-метка).

[00246] Также в данном документе рассматриваются выделенные клетки-хозяева, содержащие антитело к C5a, выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептидные компоненты антитела к C5a, или вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептидные компоненты антитела к C5a, описанные в данном документе.

[00247] Настоящая заявка также включает варианты этих последовательностей нуклеиновой кислоты. Например, варианты включают нуклеотидные последовательности, которые гибридизуются с последовательностями нуклеиновых кислот, кодирующими антитела к C5a по настоящей заявке в по меньшей мере умеренно жестких условиях гибридизации.

[00248] В настоящей заявке также предусмотрены векторы, в которые встроена нуклеиновая кислота по настоящей заявке.

[00249] Вкратце, экспрессии антитела к C5a (например, полноразмерного антитела к C5a) с помощью природной или синтетической нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело к C5a, можно достичь путем вставки нуклеиновой кислоты в соответствующий вектор экспрессии, вследствие чего нуклеиновая кислота становится функционально связанной с 5'- и 3'-регуляторными элементами, включая, например, промотор (например, специфичный для лимфоцитов промотор) и 3'-нетранслируемую область (UTR). Векторы могут быть подходящими для репликации в эукариотических клетках-хозяевах и интеграции в них. Иллюстративные векторы клонирования и экспрессии содержат терминаторы транскрипции и трансляции, последовательности инициации и промоторы, применимые для регуляции экспрессии требуемых последовательностей нуклеиновой кислоты.

[00250] Нуклеиновые кислоты по настоящей заявке можно также использовать для иммунизации нуклеиновыми кислотами и генной терапии с использованием стандартных протоколов доставки генов. Способы доставки генов известны в данной области техники. См., например, патенты США №№ 5399346, 5580859, 5589466, включенные в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В

некоторых вариантах осуществления настоящая заявка предусматривает вектор для генной терапии.

[00251] Нуклеиновую кислоту можно клонировать в векторы ряда типов. Например, нуклеиновую кислоту можно клонировать в вектор, включая без ограничения, плазмиду, фагмиду, производное фага, вирус животных и космиду. Векторы, представляющие особый интерес, включают векторы экспрессии, векторы репликации, векторы для генерирования зондов и векторы для секвенирования.

[00252] Кроме того, вектор экспрессии можно вносить в клетку в форме вирусного вектора. Технология вирусных векторов хорошо известна в данной области техники и описана, например, в Green and Sambrook (2013, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York), а также в других руководствах по вирусологии и молекулярной биологии. Вирусы, которые пригодны в качестве векторов, включают без ограничения ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, вирусы герпеса и лентивирусы. Как правило, подходящий вектор содержит точку начала репликации, функционирующую в по меньшей мере одном организме, промоторную последовательность, подходящие сайты для распознавания рестрикционными эндонуклеазами и один или более селективируемых маркеров (см., например, WO 01/96584; WO 01/29058; и патент США № 6326193).

[00253] Ряд вирусных систем был разработан для переноса генов в клетки млекопитающих. Например, ретровирусы предоставляют удобную платформу для систем доставки генов. Выбранный ген можно вставлять в вектор и упаковывать в ретровирусные частицы с использованием методик, известных в данной области техники. Затем рекомбинантный вирус можно выделять и доставлять в клетки субъекта либо *in vivo*, либо *ex vivo*. Из уровня техники известен ряд ретровирусных систем. В некоторых вариантах осуществления используют векторы на основе аденовируса. Из уровня техники известен ряд векторов на основе аденовируса. В некоторых вариантах осуществления используют векторы на основе лентивируса. Векторы, полученные из ретровирусов, таких как лентивирус, являются подходящими инструментами для

достижения долгосрочного переноса генов, поскольку они обеспечивают долговременную стабильную интеграцию трансгена и его размножение в дочерних клетках. Лентивирусные векторы обладают дополнительным преимуществом по сравнению с векторами, полученными из онкоретровирусов, таких как вирусы лейкоза мышей, заключающимся в том, что ими можно трансдуцировать непролиферирующие клетки, такие как гепатоциты. Они также обладают дополнительным преимуществом низкой иммуногенности.

[00254] Дополнительные промоторные элементы, например энхансеры, регулируют частоту инициации транскрипции. Как правило, они расположены в области 30-110 п. о. выше сайта инициации, хотя недавно было показано, что ряд промоторов содержит функциональные элементы, расположенные ниже сайта инициации. Расстояние между промоторными элементами часто не является жестко заданным, ввиду чего промоторная функция сохраняется, когда элементы инвертируют или перемещают друг относительно друга. В промоторе гена тимидинкиназы (tk) расстояние между промоторными элементами может быть увеличено до 50 п. о., прежде чем активность начнет снижаться.

[00255] Одним из примеров подходящего промотора является последовательность немедленно-раннего промотора цитомегаловируса (CMV). Эта промоторная последовательность является последовательностью сильного конститутивного промотора, способной обуславливать высокие уровни экспрессии любой полинуклеотидной последовательности, функционально связанной с ней. Другим примером подходящего промотора является промотор гена фактора элонгации-1 α (EF-1 α). Однако можно также использовать последовательности других конститутивных промоторов, включая без ограничения ранний промотор вируса обезьян 40 (SV40), промотор вируса опухоли молочной железы мышей (MMTV), промотор, происходящий из длинного концевой повтора (LTR) вируса иммунодефицита человека (HIV), промотор MoMuLV, промотор вируса лейкоза птиц, немедленно-ранний промотор вируса Эпштейна-Барр, промотор вируса саркомы Рауса, а также промоторы генов человека, такие как, без ограничения, промотор гена актина,

промотор гена миозина, промотор гена гемоглобина и промотор гена креатинкиназы. Кроме того, настоящая заявка не должна быть ограничена применением конститутивных промоторов. Индуцируемые промоторы также рассматриваются как часть настоящей заявки. Применение индуцируемого промотора обеспечивает молекулярный переключатель, способный запускать экспрессию полинуклеотидной последовательности, с которой он функционально связан, когда такая экспрессия необходима, или останавливать экспрессию, когда осуществление экспрессии не требуется. Примеры индуцируемых промоторов включают без ограничения металлотионеиновый промотор, глюкокортикоидный промотор, прогестероновый промотор и тетрациклин-индуцируемый промотор.

[00256] В некоторых вариантах осуществления экспрессия антитела к C5a является индуцируемой. В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело к C5a, функционально связана с индуцируемым промотором, включая любой индуцируемый промотор, описанный в данном документе.

Индуцируемые промоторы

[00257] Применение индуцируемого промотора обеспечивает молекулярный переключатель, способный запускать экспрессию полинуклеотидной последовательности, которая с ним функционально связана, когда такая экспрессия необходима, или останавливать экспрессию, когда осуществление экспрессии не требуется. Иллюстративные системы на основе индуцируемых промоторов для применения в эукариотических клетках включают без ограничения элементы, регулируемые гормонами (например, см. Mader, S. and White, J. H. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5603-5607), элементы, регулируемые синтетическими лигандами (см., например, Spencer, D. M. et al. 1993) Science 262: 1019-1024), и элементы, регулируемые ионизирующим излучением (например, см. Manome, Y. et al. (1993) Biochemistry 32: 10607-10613; Datta, R. et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 1014-10153). Дополнительные иллюстративные системы на основе индуцируемых промоторов для

применения *in vitro* или *in vivo* в системах на основе клеток млекопитающих рассмотрены в Gingrich et al. (1998) Annual Rev. Neurosci 21:377-405. В некоторых вариантах осуществления система на основе индуцируемого промотора для применения с целью экспрессии антитела к C5a представляет собой Tet-систему. В некоторых вариантах осуществления система на основе индуцируемого промотора для применения с целью экспрессии антитела к C5a представляет собой систему на основе *lac*-репрессора из *E. coli*.

[00258] Иллюстративной системой на основе индуцируемого промотора для применения в настоящей заявке является Tet-система. Такие системы основаны на Tet-системе, описанной Gossen et al. (1993). В иллюстративном варианте осуществления представляющий интерес полинуклеотид находится под контролем промотора, который содержит один или более сайтов Tet-оператора (TetO). В неактивном состоянии Tet-репрессор (TetR) будет связываться с сайтами TetO и репрессировать транскрипцию с данного промотора. В активном состоянии, например, в присутствии индуцирующего средства, такого как тетрациклин (Tc), ангидротетрациклин, доксициклин (Dox) или их активный аналог, индуцирующее средство вызывает высвобождение TetR из TetO, за счет чего обеспечивается возможность транскрипции. Доксициклин является представителем семейства тетрациклиновых антибиотиков, имеющим химическое название

1-диметиламино-2,4a,5,7,12-пентагидрокси-11-метил-4,6-диоксо-1,4a,11,11a,12,12a-гексагидротетрацен-3-карбоксамид.

[00259] В одном варианте осуществления TetR является кодон-оптимизированным для экспрессии в клетках млекопитающих, например, в мышинных или человеческих клетках. Большинство аминокислот кодируются более чем одним кодоном ввиду вырожденности генетического кода, что допускает существенные вариации в нуклеотидной последовательности данной нуклеиновой кислоты без каких-либо изменений в аминокислотной последовательности, кодируемой нуклеиновой кислотой. Тем не менее, многие организмы демонстрируют различия в использовании кодонов, что также известно как «предпочтение кодонов» (т. е. предпочтение в отношении

использования определенного(-ых) кодона(-ов) для данной аминокислоты). Предпочтение кодонов часто коррелирует с присутствием преобладающего вида тРНК для определенного кодона, что, в свою очередь, увеличивает эффективность трансляции мРНК. Соответственно, кодирующую последовательность, полученную из конкретного организма (например, прокариотического), можно адаптировать для обеспечения улучшенной экспрессии в другом организме (например, эукариотическом) посредством оптимизации кодонов.

[00260] Другие конкретные вариации Tet-системы включают следующие системы «Tet-Off» и «Tet-On». В системе Tet-Off транскрипция неактивна в присутствии Tc или Dox. В этой системе контролируемый тетрациклином белок-трансактиватор (tTA), который состоит из TetR, слитого с сильным трансактивирующим доменом VP16 вируса простого герпеса, регулирует экспрессию нуклеиновой кислоты-мишени, которая находится под транскрипционным контролем тетрациклин-чувствительного промоторного элемента (TRE). TRE состоит из конкатемеров последовательности TetO, слитых с промотором (обычно представленным минимальной промоторной последовательностью, полученной из непосредственно-раннего промотора цитомегаловируса человека (hCMV)). В отсутствие Tc или Dox tTA связывается с TRE и активирует транскрипцию гена-мишени. В присутствии Tc или Dox tTA не способен связываться с TRE, и экспрессия гена-мишени остается неактивной.

[00261] Наоборот, в системе Tet-On транскрипция активна в присутствии Tc или Dox. Система Tet-On основана на обратном тетрациклин-контролируемом трансактиваторе rtTA. Подобно tTA, rtTA представляет собой слитый белок, состоящий из репрессора TetR и домена трансактивации VP16. Однако замена четырех аминокислот в ДНК-связывающем фрагменте TetR изменяет характеристики связывания rtTA таким образом, что он может распознавать последовательности tetO в TRE целевого трансгена только в присутствии Dox. Таким образом, в системе Tet-On транскрипция TRE-регулируемого гена-мишени стимулируется с помощью rtTA только в присутствии Dox.

[00262] Другой системой на основе индуцируемого промотора является система на основе *lac*-репрессора из *E. coli* (см. Brown et al., Cell 49:603-612 (1987)). Система на основе *lac*-репрессора функционирует, регулируя транскрипцию представляющего интерес полинуклеотида, функционально связанного с промотором, содержащим *lac*-оператор (*lacO*). *Lac*-репрессор (*lacR*) связывается с *LacO*, тем самым предотвращая транскрипцию представляющего интерес полинуклеотида. Экспрессию представляющего интерес полинуклеотида индуцируют с помощью подходящего индуцирующего средства, например, изопропил- β -D-тиогалактопиранозида (IPTG).

[00263] Чтобы оценить экспрессию полипептида или его частей, вектор экспрессии, который должен быть введен в клетку, также может содержать либо ген селектируемого маркера, либо репортерный ген, либо и то и другое, для способствования идентификации и отбору экспрессирующих клеток из популяции клеток, которые подлежали трансфицированию или инфицированию вирусными векторами. В других аспектах селектируемый маркер может находиться в отдельном фрагменте ДНК и использоваться в процедуре котрансфекции. Как селектируемые маркеры, так и репортерные гены можно фланкировать соответствующими регуляторными последовательностями для обеспечения экспрессии в клетках-хозяевах. Полезные селектируемые маркеры включают, например, гены устойчивости к антибиотикам, такие как нео и тому подобное.

[00264] Репортерные гены используют для идентификации потенциально трансфицированных клеток и для оценки функциональности регуляторных последовательностей. В целом, репортерный ген представляет собой ген, который не присутствует в организме или ткани реципиента или не экспрессируется в них и который кодирует полипептид, экспрессия которого проявляется в некотором легко обнаруживаемом свойстве, например, ферментативной активности. Экспрессию репортерного гена анализируют в подходящее время после введения ДНК в реципиентные клетки. Подходящие репортерные гены могут включать гены, кодирующие люциферазу, β -галактозидазу, хлорамфениколацетилтрансферазу, секретируемую щелочную фосфатазу, или ген зеленого флуоресцентного белка

(например, Ui-Tel *et al.*, 2000 *FEBS Letters* 479: 79-82). Подходящие системы экспрессии хорошо известны и могут быть получены с использованием известных методик или получены на коммерческой основе. Обычно, конструкцию с минимальной 5'-фланкирующей областью, демонстрирующую наивысший уровень экспрессии репортерного гена, идентифицируют как промотор. Такие промоторные области могут быть связаны с репортерным геном и использованы для оценки средств в отношении способности модулировать управляемую промотором транскрипцию.

[00265] В некоторых вариантах осуществления предусмотрена нуклеиновая кислота, кодирующая полноразмерное антитело к C5a в соответствии с любым из полноразмерных антител к C5a, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота предусматривает одну или более последовательностей нуклеиновой кислоты, кодирующих тяжелую и легкую цепи полноразмерного антитела к C5a. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или более последовательностей нуклеиновой кислоты содержится в отдельном векторе. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере некоторые из последовательностей нуклеиновой кислоты содержатся в одном и том же векторе. В некоторых вариантах осуществления все из последовательностей нуклеиновой кислоты содержатся в одном и том же векторе. Векторы могут быть выбраны, например, из группы, состоящей из векторов экспрессии в клетках млекопитающих и вирусных векторов (таких как полученные из ретровирусов, аденовирусов, аденоассоциированных вирусов, вирусов герпеса и лентивирусов).

[00266] Способы введения генов в клетку и их экспрессии известны в данной области техники. В контексте вектора экспрессии вектор можно легко вводить в клетку-хозяина, например, клетку млекопитающего, бактериальную, дрожжевую клетку или клетку насекомого, любым способом из уровня техники. Например, вектор экспрессии можно переносить в клетку-хозяина посредством физических, химических или биологических средств.

[00267] Физические способы введения полинуклеотида в клетку-хозяина включают осаждение фосфатом кальция, липофекцию, бомбардировку частицами, микроинъекцию, электропорацию и т. п. Способы получения клеток, содержащих векторы и/или экзогенные нуклеиновые кислоты, хорошо известны в данной области техники. См., например, Green and Sambrook (2013, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York). В некоторых вариантах осуществления введение полинуклеотида в клетку-хозяина выполняют путем трансфекции, опосредуемой фосфатом кальция.

[00268] Биологические способы введения представляющего интерес полинуклеотида в клетку-хозяина включают применение ДНК- и РНК-векторов. Вирусные векторы, и особенно ретровирусные векторы, стали наиболее широко используемым способом внесения генов в клетки млекопитающих, например, в клетки человека. Другие вирусные векторы могут быть получены из лентивируса, поксвирусов, вируса простого герпеса 1, аденовирусов и аденоассоциированных вирусов и т. п. См., например, патенты США №№ 5350674 и 5585362.

[00269] Химические средства для введения полинуклеотида в клетку-хозяина включают системы на основе коллоидной дисперсии, такие как комплексы макромолекул, нанокапсулы, микросферы, гранулы и системы на основе липидов, включая эмульсии типа «масло-в-воде», мицеллы, смешанные мицеллы и липосомы. Иллюстративной коллоидной системой для применения в качестве средства доставки *in vitro* и *in vivo* является липосома (например, везикула с искусственной мембраной).

[00270] В случае, когда используют систему доставки, отличную от вирусной, иллюстративным средством доставки является липосома. Предусматривается применение липидных составов для введения нуклеиновых кислот в клетку-хозяина (*in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*). В другом аспекте нуклеиновая кислота может быть ассоциирована с липидом. Нуклеиновая кислота, ассоциированная с липидом, может быть инкапсулирована внутри водной среды липосомы, встроена в липидный бислой липосомы, присоединена к липосоме с помощью связывающей молекулы, которая

ассоциирована как с липосомой, так и с олигонуклеотидом, захвачена в липосому, объединена в комплекс с липосомой, диспергирована в растворе, содержащем липид, смешана с липидом, объединена с липидом, заключена в виде суспензии в липиде, заключена в мицеллу или объединена в комплекс с ней или иным образом ассоциирована с липидом. Композиции, ассоциированные с липидом, липидом/ДНК или липидом/вектором экспрессии, не ограничены какой-либо конкретной структурой в растворе. Например, они могут присутствовать в структуре бислоя, в виде мицелл или со «спавшейся» структурой. Они также могут быть просто распределены в растворе, возможно, образуя агрегаты, которые не являются однородными по размеру или форме. Липиды представляют собой жирные вещества, которые могут быть представлены встречающимися в природе или синтетическими липидами. Например, липиды включают жирные капли, которые естественным образом встречаются в цитоплазме, а также класс соединений, содержащих длинноцепочечные алифатические углеводороды и их производные, как например жирные кислоты, спирты, амины, аминоспирты и альдегиды.

[00271] Независимо от способа, используемого для введения экзогенных нуклеиновых кислот в клетку-хозяина или обеспечения воздействия на клетку ингибитора по настоящей заявке иным образом, для подтверждения присутствия последовательности рекомбинантной ДНК в клетке-хозяине можно проводить ряд различных анализов. Такие анализы включают, например, «молекулярно-биологические» анализы, хорошо известные специалистам в данной области техники, такие как саузерн- и нозерн-блоттинг, RT-PCR и PCR; «биохимические» анализы, такие как обнаружение присутствия или отсутствия определенного пептида, например, с помощью иммунологических средств (ELISA и вестерн-блоттинга) или с помощью анализов, описанных в данном документе, для идентификации средств, находящихся в пределах объема настоящей заявки.

Получение антител к C5a

[00272] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a представляет собой моноклональное антитело или получено из моноклонального антитела. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a содержит домены V_H и V_L из моноклонального антитела или их варианты. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a дополнительно содержит домены C_{H1} и C_L из моноклонального антитела или их варианты. Моноклональные антитела можно получать, например, с использованием известных в данной области способов, включая способы на основе гибридной технологии, способы на основе фагового дисплея или с использованием способов на основе рекомбинантной ДНК. Дополнительно, в данном документе и в приведенных ниже примерах описаны иллюстративные способы на основе фагового дисплея.

[00273] В способе на основе гибридной технологии хомяка, мышь или другое подходящее животное-хозяина, как правило, иммунизируют иммунизирующим средством для получения лимфоцитов, продуцирующих или способных продуцировать антитела, которые будут специфично связываться с иммунизирующим средством. В качестве альтернативы лимфоциты можно иммунизировать *in vitro*. Иммунизирующее средство может включать полипептид или слитый белок, предусматривающие представляющий интерес белок. Как правило, используют лимфоциты периферической крови («PBL»), если требуются клетки человеческого происхождения, или используют клетки селезенки или клетки лимфатических узлов, если требуются источники получения, относящиеся к млекопитающим, отличным от человека. Затем лимфоциты сливают с клетками иммортализованной клеточной линии с использованием подходящего средства для слияния, такого как полиэтиленгликоль, с образованием гибридной клетки. Иммортализованные клеточные линии обычно представляют собой трансформированные клетки млекопитающих, в частности, миеломные клетки, происходящие из организма грызуна, представителя крупного рогатого скота и человека. Обычно используют линии миеломных клеток крысы или мыши. Гибридные клетки можно культивировать в подходящей культуральной среде, которая предпочтительно содержит одно или более веществ, которые подавляют рост

или выживание неслитых immortalized клеток. Например, если в родительских клетках отсутствует фермент гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза (HGPRT или HPRT), культуральная среда для гибридом обычно будет содержать гипоксантин, аминоптерин и тимидин («среда HAT»), что предотвращает рост дефицитных по HGPRT клеток.

[00274] В некоторых вариантах осуществления immortalized клеточные линии подвергаются эффективному слиянию, поддерживают стабильный высокий уровень экспрессии антитела, осуществляемой выбранными клетками, продуцирующими антитела, и чувствительны к среде, такой как среда HAT. В некоторых вариантах осуществления immortalized клеточные линии представляют собой линии мышинных миеломных клеток, которые можно получить, например, из Центра распределения клеток Института Солка, Сан-Диего, Калифорния, и из Американской коллекции типовых культур, Манассас, Вирджиния. Линии человеческих миеломных клеток и мышино-человеческих гетеромиеломных клеток также были описаны в отношении продуцирования человеческих моноклональных антител.

[00275] Затем культуральную среду, в которой культивируют гибридомные клетки, можно анализировать на наличие моноклональных антител, направленных против полипептида. Специфичность связывания моноклональных антител, продуцируемых гибридомными клетками, можно определять посредством иммунопреципитации или посредством анализа связывания *in vitro*, такого как радиоиммуноанализ (RIA) или твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA). Такие методики и анализы известны в данной области техники. Аффинность связывания моноклонального антитела можно определить, например, с помощью анализа с построением кривых Скэтчарда согласно Munson and Pollard, *Anal. Biochem.*, 107:220 (1980).

[00276] После идентификации требуемых гибридомных клеток клоны можно субклонировать посредством процедур предельного разбавления и выращивать стандартными способами. Goding, выше. Подходящие для этой цели культуральные среды включают, например, среду Игла, модифицированную по способу Дульбекко, и

среду RPMI-1640. В качестве альтернативы, клетки гибридомы можно выращивать *in vivo* в асците у млекопитающего.

[00277] Моноклональные антитела, секретируемые субклонами, можно выделять или очищать из культуральной среды или асцитной жидкости посредством общепринятых процедур очистки иммуноглобулина, таких как, например, очистка с использованием белка А-сефарозы, хроматография на гидроксиапатите, гель-электрофорез, диализ или аффинная хроматография.

[00278] В некоторых вариантах осуществления согласно любому из антител к C5a, описанных в данном документе, антитело к C5a содержит последовательности из клона, выбранного из библиотеки антител (такой как фаговая библиотека или дрожжевая библиотека, в которой представлены scFv- или Fab-фрагменты). Для создания дисплейной библиотеки антител можно использовать следующие общие способы. Библиотеки создавали с помощью кассетного PCR-мутагенеза с использованием вырожденных олигонуклеотидов, как описано в Kay et al. (1996), *Phage display of peptides and proteins: a laboratory manual*, San Diego, Academic Press (см. стр. 277-291). Допинг-кодон NNK использовали для рандомизации одного аминокислотного положения с включением 20 возможных аминокислот. Чтобы рандомизировать одно аминокислотное положение с включением только подмножества аминокислот с определенными свойствами, использовали допинг-кодоны, как описано в Balint et al, (1993) *Gene* 137(1):109-18). Сайт-направленный мутагенез проводили с использованием основанной на PCR рекомбинации, как описано в Innis et al, (1990) *PCR protocols: A guide to methods and applications* (см. стр. 177-183). Клон можно идентифицировать путем скрининга комбинаторных библиотек в отношении фрагментов антител с требуемыми активностью или видами активности. Например, в данной области техники известен ряд различных способов создания библиотек фагового дисплея и скрининга таких библиотек в отношении наличия антител, обладающих требуемыми характеристиками связывания. Такие способы рассматриваются, например, в Hoogenboom et al., *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, N.J., 2001) и дополнительно описаны, например, в McCafferty et al., *Nature*

348:552-554; Clackson *et al.*, *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, N.J., 2003); Sidhu *et al.*, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee *et al.*, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); и Lee *et al.*, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004).

[00279] В определенных способах фагового дисплея репертуары генов V_H и V_L отдельно клонируют посредством полимеразной цепной реакции (PCR) и случайным образом рекомбинируют в фаговых библиотеках, которые затем можно подвергать скринингу в отношении наличия антигенсвязывающего фага, как описано в Winter *et al.*, *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994). Фрагменты антител на поверхности фага обычно представлены либо в виде фрагментов scFv, либо в виде Fab-фрагментов. Библиотеки, происходящие из иммунизированных источников, обеспечивают высокоаффинные антитела к иммуногену без необходимости конструирования гибридом. В качестве альтернативы интактный репертуар можно клонировать (например, от человека) с получением единого источника антител к широкому спектру чужеродных, а также аутоантигенов без какой-либо иммунизации, как описано в Griffiths *et al.*, *EMBO J*, 12: 725-734 (1993). Наконец, интактные библиотеки также можно получать синтетическим путем при клонировании нереаранжированных сегментов V-гена из стволовых клеток и использовании PCR-праймеров, содержащих случайную последовательность, для кодирования высоковариабельных областей CDR3 и выполнения реаранжировки *in vitro*, как описано в Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992). Патентные публикации, описывающие фаговые библиотеки человеческих антител, включают, например, патент США № 5750373 и публикации патентов США №№ 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936 и 2009/0002360.

[00280] Антитела к C5a можно получать с использованием фагового дисплея для скрининга библиотек в отношении наличия фрагментов антитела к C5a, специфичных по отношению к C5a-мишени. Библиотека может представлять собой библиотеку фагового дисплея, в которой представлен человеческий scFv, характеризующуюся

разнообразием, составляющим по меньшей мере 1×10^9 (как например, любое из значений, составляющих по меньшей мере приблизительно 1×10^9 , $2,5 \times 10^9$, 5×10^9 , $7,5 \times 10^9$, 1×10^{10} , $2,5 \times 10^{10}$, 5×10^{10} , $7,5 \times 10^{10}$ или 1×10^{11}) уникальных фрагментов человеческого антитела. В некоторых вариантах осуществления библиотека представляет собой интактную человеческую библиотеку, сконструированную на основе ДНК, экстрагированной из человеческих РМВС и селезенки здоровых доноров, охватывающую все подсемейства человеческих тяжелых и легких цепей. В некоторых вариантах осуществления библиотека представляет собой интактную человеческую библиотеку, сконструированную на основе ДНК, экстрагированной из РВМС, выделенных из организма пациентов с различными заболеваниями, таких как пациенты с аутоиммунными заболеваниями, пациенты, страдающие от рака, и пациенты с инфекционными заболеваниями. В некоторых вариантах осуществления библиотека представляет собой полусинтетическую человеческую библиотеку, где CDR3 тяжелой цепи полностью рандомизирована, при этом все аминокислоты (за исключением цистеина) присутствуют в любом заданном положении с одинаковой вероятностью (см., например, Hoet, R.M. *et al.*, *Nat. Biotechnol.* 23(3):344-348, 2005). В некоторых вариантах осуществления длина CDR3 тяжелой цепи из полусинтетической человеческой библиотеки составляет от приблизительно 5 до приблизительно 24 (как например любое значение из приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24) аминокислот. В некоторых вариантах осуществления библиотека представляет собой полностью синтетическую библиотеку фагового дисплея. В некоторых вариантах осуществления библиотека представляет собой не являющуюся человеческой библиотеку фагового дисплея.

[00281] Фаговые клоны, которые связываются с C5a-мишенью с высокой аффинностью, могут быть отобраны путем многократного связывания фага с C5a-мишенью, которая связана с твердой подложкой (такой как, например, гранулы для пэннинга в растворе или клетки млекопитающих для клеточного пэннинга), с последующим удалением несвязанного фага и элюированием специфично связанного фага. Затем связанные фаговые клоны элюируют и используют для инфицирования

соответствующей клетки-хозяина, такой как *E. coli* XL1-Blue, для осуществления экспрессии и очистки. Пэннинг можно проводить в течение нескольких (как например любое число из приблизительно 2, 3, 4, 5, 6 или больше) циклов с использованием пэннинга в растворе, клеточного пэннинга или их комбинации с целью обогащения фаговыми клонами, специфично связывающимися с C5a-мишенью. Подвергнутые обогащению фаговые клоны можно тестировать в отношении специфичного связывания с C5a-мишенью любыми способами, известными в данной области техники, включая, например, ELISA и FACS.

[00282] Альтернативным способом скрининга библиотек антител является экспонирование белка на поверхности дрожжевых клеток. Wittrup et al. (патенты США №№ 6699658 и 6696251) был разработан способ для библиотеки дисплея дрожжевых клеток. В этой системе на основе дрожжевого дисплея один компонент предусматривает белок, представляющий собой агглютинин дрожжей (Aga1), который заякорен на клеточной стенке дрожжей. Другой компонент предусматривает вторую субъединицу белка агглютинина, представляющую собой Aga2, которая может быть экспонирована на поверхности дрожжевых клеток посредством дисульфидных связей с белком Aga1. Белок Aga1 экспрессируется из хромосомы дрожжей после интеграции гена Aga1. Библиотеку одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv) генетически сливают с последовательностью Aga2 в плазмиде для дрожжевого дисплея, которая после трансформации сохраняется в дрожжах эпизомно с трофическим маркером. Оба белка, Aga1 и Aga2, экспрессировались под управлением промотора, индуцируемого галактозой.

[00283] Репертуар V-гена антител человека (фрагменты VH и VK) получают способом на основе PCR с использованием пула вырожденных праймеров (Sblattero, D. & Bradbury, A. Immunotechnology 3, 271–278 1998). PCR-матрицы получают из коммерчески доступных РНК или кДНК, включая происходящие из PBMC, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга и миндалин. Отдельные PCR-библиотеки VH и VK объединяли, затем обеспечивали их совместную сборку в формате scFv посредством PCR с перекрывающимися праймерами (Sheets, M.D. et al. Proc. Natl. Acad.

Sci. USA 95, 6157–6162 1998). Для конструирования библиотеки дрожжевого дисплея с scFv полученные в результате PCR-продукты, представляющие собой scFv, клонируют в плазмиду для дрожжевого дисплея в дрожжах путем гомологичной рекомбинации. (Chao, G, et al, Nat Protoc. 2006;1(2):755-68. Miller KD, et al. Current Protocols in Cytometry 4.7.1-4.7.30, 2008).

[00284] Антитела к C5a можно обнаружить с использованием систем дисплея на основе клеток млекопитающих, в которых фрагменты антител отображают на поверхности клеток, а фрагменты, специфичные по отношению к C5a-мишени, выделяют способом антиген-управляемого скрининга, как описано в патенте США № 7732195B2. Библиотеку клеток яичника китайского хомячка (CHO), представляющую большой набор генов человеческих антител класса IgG, можно создать и использовать для обнаружения клонов, экспрессирующих гены высокоаффинных антител. Другая система дисплея была разработана для обеспечения одновременного высокоуровневого экспонирования на клеточной поверхности и секреции одного и того же белка путем альтернативного сплайсинга, при котором экспонируемый фенотип белка остается связанным с генотипом, что позволяет одновременно характеризовать растворимую форму секретируемого антитела в биофизических и клеточных функциональных анализах. Этот подход преодолевает многие ограничения предыдущего дисплея на основе клеток млекопитающих, обеспечивая прямой отбор и созревание антител в форме полноразмерных гликозилированных IgG (Peter M. Bowers, et al., Methods 2014,65:44-56). Системы транзиторной экспрессии подходят для однократного цикла антиген-опосредуемого отбора перед выделением генов антител и, следовательно, являются наиболее применимыми для отбора антител из небольших библиотек. Стабильные эпизомные векторы представляют собой привлекательную альтернативу. Трансфекцию эпизомными векторами можно осуществлять с высокой эффективностью, и они могут стабильно поддерживаться при низком числе копий, что позволяет выполнять несколько циклов пэннинга и разделять более сложные библиотеки антител.

[00285] Библиотека IgG основана на сегментах последовательности V-гена зародышевой линии, соединенных с реаранжированными (D)J-областями, которые выделены из панели образцов от доноров-людей. РНК, собранную из 2000 образцов крови человека, подвергали обратной транскрипции в кДНК, и фрагменты V_H и V_K амплифицировали с использованием специфичных для V_H и V_K праймеров и очищали посредством гель-экстракции. Библиотеки IgG создавали путем субклонирования фрагментов V_H и V_K в векторы для дисплея, содержащие константные области IgG1 или K соответственно, а затем их вводили путем электропорации или трансдукции в клетки 293Т. Для создания дисплейной библиотеки антител, представленных scFv, получали scFv путем связывания V_H и V_K, а затем их субклонировали в вектор для дисплея, который впоследствии вводили путем электропорации или трансдукции в клетки 293Т. Как известно, библиотека IgG основана на сегментах последовательности V-гена зародышевой линии, соединенных с реаранжированными (D)J-областями, которые выделены из панели образцов от доноров, при этом донором может быть мышь, крыса, кролик или обезьяна.

[00286] Моноклональные антитела также можно получить способами на основе рекомбинантной ДНК, такими как способы, описанные в патенте США № 4816567. ДНК, кодирующую моноклональные антитела по настоящей заявке, можно легко выделять и секвенировать с использованием общепринятых процедур (например, с использованием олигонуклеотидных зондов, которые способны специфично связываться с генами, кодирующими тяжелые и легкие цепи мышиных антител). В качестве источника такой ДНК могут служить гибридомные клетки, как описано выше, или С5а-специфические фаговые клоны по настоящей заявке, или другой источник С5а-специфических клонов. После выделения ДНК может быть помещена в векторы экспрессии, которые затем вводят путем трансфекции в клетки-хозяева, такие как обезьяньи клетки COS, клетки яичника китайского хомячка (CHO) или миеломные клетки, которые в ином случае не продуцируют иммуноглобулиновый белок, с обеспечением возможности синтеза моноклональных антител в рекомбинантных клетках-хозяевах. ДНК также можно модифицировать, например, путем замены на

кодирующие последовательности человеческих константных доменов тяжелой и легкой цепей и/или каркасных областей вместо гомологичных последовательностей, не являющихся человеческими (патент США № 4816567; Morrison *et al.*, выше), или путем ковалентного присоединения к последовательности, кодирующей иммуноглобулин, всей кодирующей последовательности полипептида, не являющегося иммуноглобулином, или ее части. Такой не являющийся иммуноглобулином полипептид можно заменить на константные домены антитела по настоящей заявке или можно заменить на переменные домены одного антигенсвязывающего активного центра антитела по настоящей заявке с получением химерного бивалентного антитела.

[00287] Антитела могут являться моновалентными антителами. Способы получения моновалентных антител известны в данной области техники. Например, один способ предусматривает рекомбинантную экспрессию легкой цепи и модифицированной тяжелой цепи иммуноглобулина. Как правило, тяжелую цепь подвергают усечению в какой-либо точке Fc-области, чтобы предупредить перекрестное связывание тяжелых цепей. В качестве альтернативы, соответствующие цистеиновые остатки заменяют другим аминокислотным остатком или удаляют, чтобы предупредить перекрестное связывание.

[00288] Способы *in vitro* также являются подходящими для получения моновалентных антител. Расщепление антител с получением их фрагментов, в частности Fab-фрагментов, можно осуществлять с использованием любого способа, известного в данной области техники.

[00289] Переменные домены антител с требуемой специфичностью связывания (активные центры связывания антитела с антигеном) можно подвергать слиянию с последовательностями константного домена иммуноглобулина. Слияние предпочтительно осуществляется с константным доменом тяжелой цепи иммуноглобулина, предусматривающим по меньшей мере часть шарнирной, CH2- и CH3-областей. В некоторых вариантах осуществления первая константная область тяжелой цепи (CH1), содержащая участок, необходимый для связывания легкой цепи,

присутствует в по меньшей мере одном из продуктов слияния. ДНК, кодирующие продукты слияния тяжелых цепей иммуноглобулина и, при необходимости, легкую цепь иммуноглобулина, встраивают в отдельные векторы экспрессии и вводят путем котрансфекции в подходящий организм-хозяин.

Человеческие и гуманизированные антитела

[00290] Антитела к C5a (например, полноразмерные антитела к C5a) могут являться гуманизированными антителами или человеческими антителами. Гуманизированные формы фрагментов не являющихся человеческими (например, мышиных) антител представляют собой химерные иммуноглобулины, иммуноглобулиновые цепи или их фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, scFv или другие антигенсвязывающие подпоследовательности антител), которые обычно содержат минимальную последовательность, полученную из иммуноглобулина, не являющегося человеческим. Фрагменты гуманизированного антитела включают человеческие иммуноглобулины, иммуноглобулиновые цепи или их фрагменты (реципиентное антитело), в которых осуществлена замена остатков из CDR реципиента на остатки из CDR антитела представителя отличного от человека вида (донорное антитело), такого как мышь, крыса, обезьяна или кролик, характеризующегося требуемыми специфичностью, аффинностью и функциональными возможностями. В некоторых случаях каркасные остатки Fv человеческого иммуноглобулина подвергают замене на соответствующие остатки, отличные от таковых из человеческого иммуноглобулина. Фрагменты гуманизированного антитела также могут содержать остатки, которые не обнаруживаются ни в реципиентном антителе, ни в привнесенных последовательностях CDR или каркаса. В целом, гуманизированное антитело может содержать по сути по меньшей мере один и, как правило, два переменных домена, в которых все или по сути все области CDR соответствуют таковым, полученным из иммуноглобулина, отличного от человеческого, и все или по сути все из областей FR представляют собой таковые, полученные из консенсусной последовательности человеческого иммуноглобулина.

[00291] Как правило, гуманизированное антитело имеет один или более аминокислотных остатков, введенных в него из источника, отличного от источника человеческого происхождения. Эти аминокислотные остатки, не являющиеся человеческими, часто называют «привносимыми» остатками, которые обычно взяты из «привносимого» переменного домена. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гуманизацию можно по существу проводить, следуя способу Winter и соавторов (Jones *et al.*, *Nature*, 321: 522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature*, 332: 323-327 (1988); Verhoeyen *et al.*, *Science*, 239: 1534-1536 (1988)), путем замены CDR или последовательностей CDR антитела грызунов на соответствующие последовательности из человеческого антитела. Соответственно, такие фрагменты «гуманизированных» антител представляют собой фрагменты антител (патент США № 4816567), где часть, являющаяся существенно меньшей, чем интактный человеческий переменный домен, была заменена соответствующей последовательностью из организма представителя вида, отличного от человека. На практике, фрагменты гуманизированного антитела обычно представляют собой фрагменты человеческого антитела, в которых некоторые остатки из CDR и, возможно, некоторые остатки из FR заменены на остатки из аналогичных участков в антителах грызунов.

[00292] В качестве альтернативы гуманизации можно получать фрагменты человеческих антител. Например, в настоящее время имеется возможность получения трансгенных животных (например, мышей), которые способны после иммунизации продуцировать полный репертуар человеческих антител в отсутствие продуцирования эндогенных иммуноглобулинов. Например, было описано, что гомозиготная делеция гена области соединения тяжелых цепей антитела (JH) у химерных и мутантных мышей зародышевой линии приводит к полному подавлению продуцирования эндогенных антител. Перенос массива генов иммуноглобулинов зародышевой линии человека в организм таких мутантных мышей зародышевой линии будет приводить к продуцированию человеческих антител при стимулировании антигеном. См., например, Jakobovits *et al.*, *PNAS USA*, 90:2551 (1993); Jakobovits *et al.*, *Nature*, 362:255-258 (1993); Bruggemann *et al.*, *Year in Immunol.*, 7:33 (1993); патенты США №№ 5545806, 5569825,

5591669; 5545807 и WO 97/17852. В качестве альтернативы человеческие антитела можно получать путем введения человеческих иммуноглобулиновых локусов трансгенным животным, например мышам, у которых эндогенные гены иммуноглобулинов были частично или полностью инактивированы. При стимулировании наблюдается продуцирование человеческих антител, которое во всех отношениях крайне схоже с таковым, наблюдаемым у людей, включая реаранжировку генов, сборку и репертуар антител. Этот подход описан, например, в патентах США №№ 5545807; 5545806; 5569825; 5625126; 5633425 и 5661016, и Marks *et al.*, *Bio/Technology*, 10: 779-783 (1992); Lonberg *et al.*, *Nature*, 368: 856-859 (1994); Morrison, *Nature*, 368: 812-813 (1994); Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14: 845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnology*, 14: 826 (1996); Lonberg and Huszar, *Intern. Rev. Immunol.*, 13: 65-93 (1995).

[00293] Человеческие антитела также можно получать с помощью активированных *in vitro* В-клеток (см. патенты США №№ 5567610 и 5229275) или с использованием различных методик, известных в данной области техники, включая библиотеки фагового дисплея. Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). Методики согласно Cole *et al.* и Boerner *et al.* также доступны для получения человеческих моноклональных антител. Cole *et al.*, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985) и Boerner *et al.*, *J. Immunol.*, 147(1): 86-95 (1991).

Варианты антитела к C5a

[00294] В некоторых вариантах осуществления рассматриваются аминокислотные последовательности вариантов антитела к C5a (например, полноразмерного антитела к C5a), предусмотренные в данном документе. Например, может быть необходимо улучшить аффинность связывания и/или другие биологические свойства антитела. Аминокислотную последовательность варианта антитела можно получить путем введения соответствующих модификаций в нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, или путем пептидного синтеза. Такие модификации включают,

например, делеции, и/или вставки, и/или замены остатков в пределах аминокислотных последовательностей антитела. Можно выполнять любую комбинацию процедур делеции, вставки и замены для получения конечной конструкции, при условии, что конечная конструкция обладает требуемыми характеристиками, например антигенсвязывающей способностью.

[00295] В некоторых вариантах осуществления предусмотрены варианты антител к C5a, характеризующиеся одной или более аминокислотными заменами. Сайты, представляющие интерес для мутагенеза с заменой, включают HVR и FR. Аминокислотные замены можно вводить в представляющее интерес антитело, а продукты подвергать скринингу в отношении требуемой активности, например, улучшенной биологической активности, сохраненного/улучшенного связывания антигена, пониженной иммуногенности или улучшенной ADCC или CDC.

[00296] Консервативные замены показаны в таблице 4 ниже.

Таблица 4. Консервативные замены

Первоначальный остаток	Иллюстративные замены	Предпочтительные замены
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; норлейцин	Leu
Leu (L)	Норлейцин; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr

Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; норлейцин	Leu

[00297] Аминокислоты могут быть сгруппированы в разные классы в соответствии с общими свойствами боковой цепи:

[00298] а) гидрофобные: норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[00299] б) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[00300] в) кислые: Asp, Glu;

[00301] г) основные: His, Lys, Arg;

[00302] е) остатки, которые влияют на ориентацию цепи: Gly, Pro;

[00303] ф) ароматические: Trp, Tyr, Phe.

[00304] Неконсервативные замены повлекут за собой замену члена одного из этих классов на член другого класса.

[00305] Иллюстративный вариант с заменой представляет собой антитело с созревшей аффинностью, которое может быть получено удобным способом, например, с использованием методик созревания аффинности на основе фагового дисплея. Вкратце, один или более остатков CDR мутируют, а фрагменты варианта антитела экспонируют на фаге и подвергают скринингу в отношении конкретной биологической активности (например, биологической активности, определяемой на основе анализа высвобождения ROS или аффинности связывания). Изменения (например, замены) могут быть внесены в HVR, например, для улучшения биологической активности, определяемой на основе анализа высвобождения ROS или аффинности антитела. Такие изменения можно выполнять в «горячих точках» HVR, т. е. остатках, кодируемых кодонами, которые с высокой частотой подвергаются мутациям в ходе соматического созревания (см., например, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)), и/или остатках,

определяющих специфичность (SDR), при этом полученные варианты V_H и V_L тестируют на аффинность связывания. Созревание аффинности путем конструирования вторичных библиотек и повторного отбора из них было описано, например, в Hoogenboom *et al.* в *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien *et al.*, ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001)).

[00306] В некоторых вариантах осуществления созревания аффинности разнообразие в переменные гены, выбранные для созревания, вносят любым из ряда различных способов (например, PCR с внесением ошибок, перетасовка цепей или олигонуклеотид-направленный мутагенез). Затем создают вторичную библиотеку. Затем библиотеку подвергают скринингу для выявления любых вариантов антитела с требуемой аффинностью. Другой способ внесения разнообразия предусматривает подходы, направленные на HVR, при которых рандомизированию подвергают несколько остатков из HVR (например, 4-6 остатков за один раз). Остатки из HVR, участвующие в связывании антигена, могут быть конкретным образом идентифицированы, например, с использованием аланин-сканирующего мутагенеза или моделирования. В частности, CDR-H3 и CDR-L3 часто могут являться мишенью.

[00307] В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции могут происходить в пределах одной или более HVR, если такие изменения существенно не снижают способность антитела связывать антиген. Например, в HVR можно вносить консервативные изменения (например, консервативные замены, как предусмотрено в данном документе), которые существенно не снижают аффинность связывания. Такие изменения могут быть за пределами «горячих точек» HVR или SDR. В некоторых вариантах осуществления последовательностей вариантов V_H и V_L , представленных выше, каждая HVR либо не изменена, либо содержит не более одной, двух или трех аминокислотных замен.

[00308] Применимый способ идентификации остатков или областей антитела, которые могут выступать в качестве мишеней для мутагенеза, имеет название «аланин-сканирующий мутагенез», как описано Cunningham and Wells (1989) *Science*,

244:1081-1085. В этом способе остаток или группу целевых остатков (например, заряженные остатки, такие как arg, asp, his, lys и glu) идентифицируют и заменяют нейтральной или отрицательно заряженной аминокислотой (например, аланином или glu) для определения того, затрагивает ли это взаимодействие антитела с антигеном. Можно ввести дополнительные замены в положениях аминокислот, чтобы продемонстрировать функциональную чувствительность к исходным заменам. В качестве альтернативы или дополнительно, может быть определена кристаллическая структура комплекса антиген-антитело для идентификации точек контакта между антителом и антигеном. Такие контактирующие остатки и соседние остатки могут быть мишенями или исключены из кандидатов для замещения. Варианты можно подвергать скринингу, чтобы определить, содержат ли они требуемые свойства.

[00309] Вставки аминокислотной последовательности включают амино- и/или карбоксиконцевые слияния, предусматривающие длину от одного остатка до полипептидов, содержащих сто или более остатков, а также вставки внутри последовательности одного или более аминокислотных остатков. Примеры концевых вставок включают антитело с N-концевым метионильным остатком. Другие инсерционные варианты молекулы антитела включают продукт слияния N- или C-конца антитела с ферментом (например, для ADEPT) или полипептидом, который увеличивает период полужизни антитела в сыворотке крови.

Варианты Fc-области

[00310] В некоторых вариантах осуществления одну или более аминокислотных модификаций можно вводить в Fc-область антитела (например, полноразмерного антитела к C5a или Fc-слитого белка на основе антитела к C5a), предусмотренного в данном документе, тем самым создавая вариант Fc-области. В некоторых вариантах осуществления вариант Fc-области характеризуется усиленной эффекторной функцией, представленной ADCC, часто связанной со связыванием с Fc-рецепторами (FcR). В некоторых вариантах осуществления вариант Fc-области характеризуется сниженной эффекторной функцией, представленной ADCC. Существует много примеров

изменений или мутаций последовательностей Fc, которые могут изменять эффекторную функцию. Например, в WO 00/42072 и Shields *et al. J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001) описаны варианты антител с улучшенным или пониженным связыванием с FcR. Содержание этих публикаций конкретно включено в данный документ посредством ссылки.

[00311] Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC) представляет собой механизм действия терапевтических антител, направленных против опухолевых клеток. ADCC представляет собой клеточно-опосредованную иммунную защиту, при которой эффекторная клетка иммунной системы активно лизует клетку-мишень (например, раковую клетку), чьи антигены на поверхности мембраны были связаны специфическими антителами (например, антителом к C5a). Типичная ADCC предусматривает активацию NK-клеток антителами. NK-клетка экспрессирует CD16, который представляет собой Fc-рецептор. Этот рецептор распознает и связывается с Fc-частью антитела, связанного с поверхностью клетки-мишени. Наиболее распространенный Fc-рецептор на поверхности NK-клетки называют CD16 или FcγRIII. Связывание Fc-рецептора с Fc-областью антитела приводит к активации NK-клеток, высвобождению цитолитических гранул и последующему апоптозу клеток-мишеней. Вклад ADCC в уничтожение опухолевых клеток можно измерять посредством специфического теста, в котором используют клетки NK-92, которые были трансфицированы высокоаффинным FcR. Результаты сравнивают с клетками NK-92 дикого типа, которые не экспрессируют FcR.

[00312] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке рассматривается вариант антитела к C5a (такой как вариант полноразмерного антитела к C5a) содержащий Fc-область, обладающую некоторыми, но не всеми эффекторными функциями, что делает его желательным кандидатом для областей применения, в которых период полужизни антитела к C5a *in vivo* является важным, но при этом наличие определенных эффекторных функций (таких как CDC и ADCC) не требуется или является неблагоприятным. Анализы цитотоксичности *in vitro* и/или *in vivo* можно проводить для подтверждения снижения/истощения форм активности, представленных

CDC и/или ADCC. Например, анализы связывания с Fc-рецептором (FcR) можно проводить для гарантии того, что антитело не характеризуется связыванием FcγR (следовательно, вероятно, не обладает ADCC-активностью), но сохраняет способность связывания FcRn. Первичные клетки для опосредования ADCC, NK-клетки, экспрессируют только FcγRIII, тогда как моноциты экспрессируют FcγRI, FcγRII и FcγRIII. Экспрессия FcR на гемопоэтических клетках в обобщенном виде представлена в таблице 3 на стр. 464 в Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991). Неограничивающие примеры анализов *in vitro* для оценки ADCC-активности представляющей интерес молекулы описаны в патенте США № 5500362 (см., например, Hellstrom, I. *et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) и Hellstrom, I *et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); патенте США № 5821337 (см. Bruggemann, M. *et al., J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)). В качестве альтернативы можно использовать способы на основе нерадиоактивного анализа (см., например, нерадиоактивный анализ цитотоксичности АСТИ™ для проточной цитометрии (CellTechnology, Inc., Маунтин-Вью, Калифорния); и нерадиоактивный анализ цитотоксичности CYTOTOX 96™ (Promega, Мэдисон, Висконсин)). Применимые эффекторные клетки для таких анализов включают моноклеарные клетки периферической крови (PBMC) и естественные киллерные (NK) клетки. В качестве альтернативы или дополнительно, ADCC-активность представляющей интерес молекулы можно оценивать *in vivo*, например, в животной модели, такой как раскрытая в Clynes *et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998). Анализы связывания C1q также можно проводить для подтверждения того, что антитело не способно связывать C1q и, следовательно, не обладает CDC-активностью. См., например, C1q- и C3с-связывающий ELISA в WO 2006/029879 и WO 2005/100402. Для оценки активации комплемента можно проводить анализ CDC (см., например, Gazzano-Santoro *et al., J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M. S. *et al., Blood* 101:1045-1052 (2003); и Cragg, M. S. and M. J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004)). Процедуры определения связывания FcRn и выведения/периода полужизни *in vivo* также можно проводить с использованием способов, известных в данной области техники (см., например, Petkova, S. B. *et al., Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

[00313] Антитела со сниженной эффекторной функцией включают антитела с заменой в Fc-области одного или более из остатков 238, 265, 269, 270, 297, 327 и 329 (патент США № 6737056). Такие Fc-мутанты включают Fc-мутантов с заменами в двух или более аминокислотных положениях 265, 269, 270, 297 и 327, включая так называемый Fc-мутант «DANA» с заменой остатков 265 и 297 на аланин (патент США № 7332581).

[00314] Описаны определенные варианты антител с улучшенным или пониженным связыванием с FcR. (См., например, патент США № 6737056; WO 2004/056312 и Shields *et al.*, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)).

[00315] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен вариант антитела к C5a (такого как полноразмерное антитело к C5a), содержащий вариантную Fc-область, предусматривающую одну или более аминокислотных замен, которые обеспечивают улучшение ADCC. В некоторых вариантах осуществления вариантная Fc-область содержит одну или более аминокислотных замен, которые улучшают ADCC, где замены имеют место в положениях 298, 333 и/или 334 вариантной Fc-области (нумерация остатков согласно системе EU). В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к C5a (например, полноразмерного антитела к C5a) содержит следующие аминокислотные замены в своей вариантной Fc-области: S298A, E333A и K334A.

[00316] В некоторых вариантах осуществления в Fc-область вносят изменения, которые приводят к измененным (т. е. либо улучшенным, либо уменьшенным) связыванию C1q и/или комплементзависимой цитотоксичности (CDC), например, как описано в патенте США № 6194551, WO 99/51642 и Idusogie *et al.*, *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000).

[00317] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен вариант антитела к C5a (такого как полноразмерное антитело к C5a), содержащий вариантную Fc-область, предусматривающую одну или более аминокислотных замен, которые обеспечивают увеличение периода полужизни и/или улучшение связывания с неонатальным Fc-рецептором (FcRn). Антитела с увеличенными периодами полужизни и улучшенным

связыванием с FcRn описаны в US 2005/0014934A1 (Hinton *et al.*). Эти антитела содержат Fc-область с одной или более имеющимися в ней заменами, которые обеспечивают улучшение связывания Fc-области с FcRn. Такие варианты Fc включают таковые с заменами одного или более остатков в Fc-области: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 или 434, например, с заменой остатка 434 в Fc-области (патент США № 7371826).

[00318] См. также Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); патент США № 5648260; патент США № 5624821 и WO 94/29351 относительно других примеров вариантов Fc-области.

[00319] Рассматриваются антитела к C5a (такие как полноразмерные антитела к C5a), содержащие любой из вариантов Fc, описанных в данном документе, или их комбинации.

Варианты гликозилирования

[00320] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a (такое как полноразмерное антитело к C5a), предусмотренное в данном документе, изменяют с увеличением или снижением степени гликозилирования антитела к C5a. Добавление или удаление сайтов гликозилирования в антителе к C5a можно осуществлять удобным способом путем изменения аминокислотной последовательности антитела к C5a или его полипептидной части таким образом, что создаются или удаляются один или более сайтов гликозилирования.

[00321] В случае если антитело к C5a содержит Fc-область, присоединенный к ней углевод может быть изменен. Нативные антитела, продуцируемые клетками млекопитающих, обычно содержат разветвленный биантенарный олигосахарид, который обычно присоединен N-связью к Asn297 домена CH2 Fc-области. См., например, Wright *et al.*, *TIBTECH* 15:26-32 (1997). Олигосахарид может включать различные углеводы, например, маннозу, N-ацетилглюкозамин (GlcNAc), галактозу и сиаловую кислоту, а также фукозу, присоединенную к GlcNAc в «стеблевой части»

биантенарной олигосахаридной структуры. В некоторых вариантах осуществления модификации олигосахарида в антителе к C5a по настоящей заявке могут быть выполнены для создания вариантов антитела к C5a с определенными улучшенными свойствами.

[00322] N-гликаны, присоединенные к домену CH2 в Fc, являются гетерогенными. Антитела или Fc-слитые белки, образуемые в клетках CHO, фукозилируются за счет активности фукозилтрансферазы. См. Shoji-Hosaka *et al.*, J. Biochem. 2006, 140:777-83. Обычно в сыворотке крови человека можно обнаружить небольшой процент встречающихся в природе афукозилированных IgG. N-гликозилирование Fc имеет важное значение для связывания с FcγR; и афукозилирование N-гликана увеличивает способность связывания Fc с FcγRIIIa. Повышенное связывание FcγRIIIa может усиливать ADCC, что может являться преимущественным в определенных областях терапевтического применения антител, в которых необходима цитотоксичность.

[00323] В некоторых вариантах осуществления усиленная эффекторная функция может являться неблагоприятной, когда Fc-опосредованная цитотоксичность является нежелательной. В некоторых вариантах осуществления Fc-фрагмент или домен CH2 не гликозилированы. В некоторых вариантах осуществления сайт N-гликозилирования в домене CH2 мутируют для предупреждения гликозилирования.

[00324] В некоторых вариантах осуществления предусмотрены варианты антитела к C5a (такого как полноразмерное антитело к C5a), содержащие Fc-область, в которой углеводная структура, присоединенная к Fc-области, характеризуется сниженным содержанием фукозы или не содержит фукозы, что может улучшить функцию ADCC. В частности, в данном документе рассматриваются антитела к C5a, которые характеризуется сниженным содержанием фукозы по сравнению с количеством фукозы на том же самом антителе к C5a, продуцируемом в клетке CHO дикого типа. То есть они характеризуются меньшим количеством фукозы, чем если бы они продуцировались нативными клетками CHO (например, клеткой CHO, которая продуцирует нативный паттерн гликозилирования, как например клетка CHO, содержащая нативный ген

FUT8). В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a представляет собой антитело, в котором менее чем приблизительно 50%, 40%, 30%, 20%, 10% или 5% находящихся на нем N-связанных гликанов предусматривают фукозу. Например, количество фукозы в таком антителе к C5a может составлять от 1% до 80%, от 1% до 65%, от 5% до 65% или от 20% до 40%. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a представляет собой антитело, в котором ни один из находящихся на нем N-связанных гликанов не предусматривает фукозы, т. е. где антитело к C5a полностью лишено фукозы, или не содержит фукозы, или является афукозилированным. Количество фукозы определяют путем расчета среднего количества фукозы в пределах сахарной цепи в положении Asn297 относительно суммы всех гликоструктур, присоединенных к Asn297 (например, сложных, гибридных структур и структур с высоким содержанием маннозы), как измерено посредством масс-спектрометрии MALDI-TOF, как описано, например, в WO 2008/077546. Asn297 относится к аспарагиновому остатку, расположенному приблизительно в положении 297 в Fc-области (нумерация остатков в Fc-области согласно системе EU); однако Asn297 также может располагаться на приблизительно ± 3 аминокислоты выше или ниже положения 297, т. е. между положениями 294 и 300, ввиду незначительных вариаций последовательности в антителах. Такие варианты фукозилирования могут характеризоваться улучшенной функцией ADCC. См., например, публикации патентов США №№ US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd). Примеры публикаций, относящихся к «дефукозилированным» или «дефицитным по фукозе» вариантам антител, включают US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO 2005/053742; WO 2002/031140; Okazaki *et al. J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki *et al. Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). Примеры клеточных линий, способных продуцировать дефукозилированные антитела, включают клетки CHO Lec13, дефицитные по фукозилированию белков (Ripka *et al. Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); заявка на патент США № US 2003/0157108 A1, Presta, L; а также

WO 2004/056312 A1, Adams *et al.*, особенно пример 11), и нокаутные клеточные линии, такие как клетки CHO, нокаутные по гену α -1,6-фукозилтрансферазы, представляющему собой FUT8 (см., например, Yamane-Ohnuki *et al. Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. *et al., Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); а также WO 2003/085107).

[00325] Варианты антитела к C5a (такого как полноразмерное антитело к C5a) дополнительно предусмотрены с раздвоенными олигосахаридами, например, в которых биантенарный олигосахарид, присоединенный к Fc-области антитела к C5a, раздвоен с помощью GlcNAc. Такие варианты антитела к C5a (такого как полноразмерное антитело к C5a) могут характеризоваться сниженным фукозилированием и/или улучшенной функцией ADCC. Примеры таких вариантов антитела описаны, например, в WO 2003/011878 (Jean-Mairet *et al.*); патенте США № 6602684 (Umana *et al.*); US 2005/0123546 (Umana *et al.*) и Ferrara *et al., Biotechnology and Bioengineering*, 93(5): 851-861 (2006). Также предусмотрены варианты антитела к C5a (такого как полноразмерное антитело к C5a) с по меньшей мере одним остатком галактозы в олигосахариде, присоединенном к Fc-области. Такие варианты антитела к C5a могут характеризоваться улучшенной функцией CDC. Такие варианты антитела описаны, например, в WO 1997/30087 (Patel *et al.*); WO 1998/58964 (Raju, S.) и WO 1999/22764 (Raju, S.).

[00326] В некоторых вариантах осуществления варианты антитела к C5a (такого как полноразмерное антитело к C5a), содержащие Fc-область, способны к связыванию с Fc γ RIII. В некоторых вариантах осуществления варианты антитела к C5a (такого как полноразмерное антитело к C5a), содержащие Fc-область, обладают ADCC-активностью в присутствии человеческих эффекторных клеток (например, Т-клетки) или обладают повышенной ADCC-активностью в присутствии человеческих эффекторных клеток по сравнению с идентичным ему во всех других отношениях антителом к C5a (таким как полноразмерное антитело к C5a), содержащим Fc-область человеческого IgG1 дикого типа.

Варианты со сконструированными остатками цистеина

[00327] В некоторых вариантах осуществления необходимым может быть создание антител к C5a (как например полноразмерное антитело к C5a) со сконструированными остатками цистеина, в которых один или более аминокислотных остатков заменены на остатки цистеина. В некоторых вариантах осуществления замещенные остатки встречаются в доступных участках антитела к C5a. За счет замены этих остатков на цистеин реакционноспособные тиоловые группы располагаются в доступных участках антитела к C5a и могут быть использованы для конъюгации антитела к C5a с другими фрагментами, такими как фрагменты, представленные лекарственным средством или фрагменты, представляющие собой линкер-лекарственное средство, с созданием иммуноконъюгата на основе антитела к C5a, как дополнительно описано в данном документе. Антитела к C5a (например, полноразмерные антитела к C5a) со сконструированными остатками цистеина могут быть получены, как описано, например, в патенте США № 7521541.

Производные

[00328] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a (такое как полноразмерное антитело к C5a), предусмотренное в данном документе, может быть дополнительно модифицировано с обеспечением содержания в нем дополнительных небелковых фрагментов, которые известны в данной области и легко доступны. Фрагменты, подходящие для дериватизации антитела к C5a, включают без ограничения водорастворимые полимеры. Неограничивающие примеры водорастворимых полимеров включают без ограничения полиэтиленгликоль (PEG), сополимеры этиленгликоля/пропиленгликоля, карбоксиметилцеллюлозу, декстран, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, поли-1,3-диоксолан, поли-1,3,6-триоксан, сополимер этилена/малеинового ангидрида, полиаминокислоты (либо гомополимеры, либо случайные сополимеры) и декстран или поли(н-винилпирролидон)полиэтиленгликоль, гомополимеры полипропиленгликоля, сополимеры полипропиленоксида/этиленоксида, полиоксиэтилированные полиолы (например, глицерин), поливиниловый спирт и их

смеси. Пропиональдегид полиэтиленгликоля может иметь преимущества при изготовлении ввиду его стабильности в воде. Полимер может иметь любую молекулярную массу и может являться разветвленным или неразветвленным. Число полимеров, присоединенных к антителу к C5a, может варьироваться, и если присоединено более одного полимера, они могут являться одинаковыми или разными молекулами. Как правило, количество и/или тип полимеров, используемых для дериватизации, может быть определено, исходя из соображений, включающих без ограничения конкретные свойства или функции антитела к C5a, подлежащие улучшению, будет ли производное антитела к C5a использоваться в терапии в определенных условиях и т. д.

Фармацевтические композиции

[00329] Также в данном документе предусмотрены композиции (такие как фармацевтические композиции, также обозначаемые в данном документе как составы), содержащие любое из антител к C5a (таких как полноразмерное антитело к C5a), нуклеиновых кислот, кодирующих антитела, векторов, содержащих нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, или клеток-хозяев, содержащих нуклеиновые кислоты или векторы, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая любое из антител к C5a, описанных в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

[00330] Подходящие составы на основе антител к C5a получают путем смешивания антитела к C5a, характеризующегося требуемой степенью чистоты, с необязательными фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или стабилизаторами (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)) в форме лиофилизированных составов или водных растворов. Приемлемые носители, вспомогательные вещества или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и включают буферы, такие как фосфатный, цитратный, а также на основе других органических кислот; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как

октадецилдиметилбензиламмонийхлорид; хлорид гексаметония; хлорид бензалкония; хлорид бензетония; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехин; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол и м-крезол); низкомолекулярные (менее чем приблизительно 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие средства, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, Zn-белковые комплексы) и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (PEG). Иллюстративные составы описаны в WO 98/56418, явным образом включенной в данный документ посредством ссылки. Лиофилизированные составы, адаптированные для подкожного введения, описаны в WO 97/04801. Такие лиофилизированные составы могут быть восстановлены с помощью подходящего разбавителя до высокой концентрации белка, и восстановленный состав можно вводить подкожно индивидууму, подлежащему лечению согласно настоящему документу. Липофектины или липосомы можно использовать для доставки антител к C5a в соответствии с настоящей заявкой в клетки.

[00331] Состав в данном документе может также содержать одно или более активных соединений в дополнение к антителу к C5a (такому как полноразмерное антитело к C5a), если это необходимо для проведения лечения в отношении конкретного показания, предпочтительно таковых, которые характеризуются взаимодополняющими формами активности, которые не оказывают неблагоприятного влияния друг на друга. Например, может иметь место потребность в дополнительном предоставлении противоопухолевого средства, средства, подавляющего рост, цитотоксического средства или химиотерапевтического средства в дополнение к антителу к C5a. Такие молекулы подходящим образом присутствуют в комбинации в количествах, которые эффективны для предполагаемой цели. Эффективное количество таких других средств

зависит от количества антитела к C5a, присутствующего в составе, типа заболевания или нарушения или лечения и других факторов, обсуждаемых выше. Их обычно применяют в тех же дозировках и с путями введения, как описано в данном документе, или при дозировках, составляющих приблизительно 1-99% от ранее предоставленных дозировок.

[00332] Антитела к C5a (например, полноразмерные антитела к C5a) также можно захватывать в микрокапсулы, полученные, например, посредством методик коацервации или межфазной полимеризации, например, гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и поли(метилметакрилатные) микрокапсулы соответственно в коллоидных системах доставки лекарственных средств (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) или в макроэмульсиях. Можно получать препараты с замедленным высвобождением.

[00333] Можно получать препараты антител к C5a (например, полноразмерных антител к C5a) с замедленным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащих антитело (или его фрагмент), причем эти матрицы представлены в виде изделий определенной формы, например, пленок или микрокапсул. Примеры матриц с замедленным высвобождением включают сложные полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды (патент США № 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил-L-глутамата, неразлагаемый этиленвинилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как LUPRON DEPOT™ (микросферы для инъекций, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и ацетата лейпролида), и поли-D(-)-3-гидроксимасляную кислоту. В то время как полимеры, такие как этиленвинилацетат и сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты, обеспечивают высвобождение молекул в течение более 100 дней, определенные гидрогели высвобождают белки в течение более коротких периодов времени. Когда инкапсулированные антитела остаются в организме длительное время, они могут денатурировать или агрегировать в результате воздействия влаги при

температуре 37°C, что приводит к потере биологической активности и возможному изменению иммуногенности. Могут быть разработаны рациональные стратегии стабилизации антител к C5a в зависимости от задействованного механизма. Например, если обнаружено, что механизм агрегации представляет собой образование межмолекулярной связи S-S посредством тиодисульфидного обмена, стабилизации можно достичь путем модификации сульфгидрильных остатков, лиофилизации из кислых растворов, контроля содержания влаги, использования соответствующих добавок и разработки специфических композиций с полимерной матрицей.

[00334] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a (такое как полноразмерное антитело к C5a) составляют в буфере, содержащем цитрат, NaCl, ацетат, сукцинат, глицин, полисорбат 80 (Tween 80) или любую комбинацию вышеизложенного.

[00335] Составы, подлежащие использованию для введения *in vivo*, должны быть стерильными. Это легко достигается посредством, например, фильтрации через стерильные фильтрационные мембраны.

Способы лечения с применением антител к C5a

[00336] Антитела к C5a (например, полноразмерные антитела к C5a) и/или композиции по настоящей заявке можно вводить индивидуумам (например, млекопитающим, таким как люди) для лечения заболевания и/или нарушения, ассоциированного с высокими уровнями экспрессии C5a, и заболевания и/или нарушения с deregulated функцией C5a, таких как аутоиммунные и/или воспалительные состояния, и/или рак, и/или боль, и/или состояния, обусловленные трансплантацией, характеризующиеся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a.

[00337] Таким образом, настоящая заявка в некоторых вариантах осуществления предусматривает способ предупреждения, лечения, поддержания, уменьшения интенсивности проявлений и/или подавления заболевания или нарушения, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a

(например, воспалительных нарушений, аутоиммунных нарушений, рака, боли и состояний, обусловленных трансплантацией), у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции (такой как фармацевтическая композиция), содержащей антитело к C5a (например, полноразмерное антитело к C5a), такое как любое из антител к C5a (например, полноразмерных антител к C5a), описанных в данном документе.

[00338] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние выбрано, например, из группы, состоящей из синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является человеком.

[00339] Например, в некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a, включающий введение индивидууму эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей антитело к C5a (например, полноразмерное антитело к C5a), специфично связывающееся с эпитопом на C5a человека, где выделенное антитело к C5a специфично связывается с по меньшей мере одним аминокислотным остатком, выбранным из остатка D в положении 31, остатка E в положении 32 и остатка R в положении 40 в C5a человека, как показано в SEQ ID NO: 141. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, описанное в данном документе, специфично связывается с остатками 31-40 в C5a человека, как показано в SEQ ID NO: 141. В

некоторых вариантах осуществления антитело к C5a представляет собой полноразмерное антитело. В некоторых вариантах осуществления полноразмерное антитело к C5a представляет собой антитело подкласса IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является человеком.

[00340] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей антитело к C5a (например, полноразмерное антитело к C5a), содержащее переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий HC-CDR1, содержащую X_1YYX_2Q (SEQ ID NO: 67), где X_1 представляет собой D или N, и X_2 представляет собой M или I; HC-CDR2, содержащую

LIRX₁KX₂X₃GX₄TX₅X₆X₇AASX₈KG (SEQ ID NO: 68), где X₁ представляет собой K или N, X₂ представляет собой A или V, X₃ представляет собой V, N или I, X₄ представляет собой G, E, F, H, I, Q или R, X₅ представляет собой T, V или A, X₆ представляет собой Q, E, T или S, X₇ представляет собой Y или F, и X₈ представляет собой V или L; и HC-CDR3, содержащую RX₁GPPGLX₂ (SEQ ID NO: 69), где X₁ представляет собой A, L или V, и X₂ представляет собой T, S или A; и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1, содержащую RSSQX₁LLX₂X₃X₄X₅YX₆YX₇D (SEQ ID NO: 70), где X₁ представляет собой S, R или N, X₂ представляет собой A, H или D, X₃ представляет собой S или T, X₄ представляет собой D или N, X₅ представляет собой G, A или R, X₆ представляет собой N, I, T, E или A, и X₇ представляет собой I, M, L или V; LC-CDR2, содержащую GX₁SX₂RAS (SEQ ID NO: 71), где X₁ представляет собой G или A, X₂ представляет собой N или K; и LC-CDR3, содержащую X₁QHX₂X₃LPX₄T (SEQ ID NO: 72), где X₁ представляет собой L или M, X₂ представляет собой R или K, X₃ представляет собой A или V, и X₄ представляет собой P или L.

[00341] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к C5a, содержащее V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность,

являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 1-6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 7-29, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 30-38; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 39-56, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 57-59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 60-66.

[00342] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к C5a, содержащее V_H, содержащий аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 73-111, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 112-140.

[00343] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, представляет собой полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00344] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к C5a, содержащее V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 7, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере

приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 30; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 39, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 60.

[00345] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 73, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, представляет собой полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00346] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных

заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к C5a, содержащее V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 8, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 31; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 61.

[00347] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 75, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 114. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, представляет собой полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления

константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00348] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к C5a, содержащее V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 10, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 61.

[00349] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность

под SEQ ID NO: 100, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 135. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, представляет собой полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00350] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к C5a, содержащее V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 11, и HC-CDR3,

содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 41, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 64.

[00351] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 79, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 118. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, представляет собой полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00352] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов,

перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к C5a, содержащее V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 9, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 43, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 63.

[00353] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 85, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 117. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, представляет собой полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под

SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00354] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к C5a, содержащее V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 11, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 35; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 44, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 60.

[00355] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 88, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 126. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, представляет собой полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00356] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к C5a, содержащее V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 6,

HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 36; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 61.

[00357] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 93, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, представляет собой полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00358] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического

шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к C5a, содержащее V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 61.

[00359] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 97, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, представляет собой полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под

SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00360] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к C5a, содержащее V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO:10, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 53, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую

аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 65.

[00361] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 77, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, представляет собой полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00362] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к C5a, содержащее V_H ,

содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO:23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 61.

[00363] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 102, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 135. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, представляет собой полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00364] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся

высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к C5a, содержащее V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 56, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 61.

[00365] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 109, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, представляет собой полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления IgG4

представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00366] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к C5a, содержащее V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO:18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 36; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 52, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере

приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 61.

[00367] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 110, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 139. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, представляет собой полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00368] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму

эффективного количества композиции, содержащей антитело к C5a, содержащее V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO:18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 36; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 53, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 65.

[00369] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 110, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, представляет собой полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00370] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака,

и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к C5a, содержащее V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO:21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 52, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 61.

[00371] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 111, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 139. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, представляет собой полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG1

представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00372] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения индивидуума с наличием аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к C5a, содержащее V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 32; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 53, LC-CDR2, содержащую

аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, являющуюся на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 65.

[00373] В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 111, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140. В некоторых вариантах осуществления антитело к C5a, предусмотренное в данном документе, представляет собой полноразмерное антитело к C5a, содержащее константные домены IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой человеческий IgG1. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой человеческий IgG4. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 143 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или состоит из нее.

[00374] В некоторых вариантах осуществления индивидуумом является млекопитающее (например, человек, примат, отличный от человека, крыса, мышь, корова, лошадь, свинья, овца, коза, собака, кошка и т. д.). В некоторых вариантах осуществления индивидуум является человеком. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является пациентом клиники, добровольцем, принимающим участие в клиническом испытании, экспериментальным животным и т. д. В некоторых вариантах осуществления индивидуум моложе возраста приблизительно 60 лет (включая, например, моложе любого возраста из приблизительно 50, 40, 30, 25, 20, 15 или 10 лет). В некоторых вариантах осуществления индивидуум старше возраста приблизительно 60 лет (включая, например, старше любого возраста из приблизительно 70, 80, 90 или 100 лет). В некоторых вариантах осуществления у индивидуума

диагностировано одно или более заболеваний или нарушений, описанных в данном документе (таких как ревматоидный артрит, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, аллергическая реакция, рассеянный склероз, миелоидный лейкоз или атеросклероз), или имеется генетическая предрасположенность к их развитию. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума имеется один или более факторов риска, ассоциированных с одним или более заболеваниями или нарушениями, описанными в данном документе.

[00375] Настоящая заявка в некоторых вариантах осуществления предусматривает способ доставки антитела к C5a (такого как любое из антител к C5a, описанных в данном документе, например, выделенное антитело к C5a) по отношению к клетке, экспрессирующей C5a на своей поверхности, у индивидуума, при этом способ включает введение индивидууму композиции, содержащей антитело к C5a.

[00376] Система комплемента играет центральную роль в выведении иммунных комплексов и в иммунных ответах на возбудителей инфекций, чужеродные антигены, инфицированные вирусом клетки и опухолевые клетки. Несоответствующая или чрезмерная активация каскада реакций комплемента может привести к неконтролируемому образованию C5a, что затем вызывает сильно выраженное воспаление и повреждение тканей. Повышение уровней C5a в физиологических жидкостях и образцах тканей можно использовать в качестве диагностического биомаркера заболеваний, опосредованных C5, и их тяжести. В данной области техники известны множество способов диагностики воспаления или любых других заболеваний, проявляющихся аномальной экспрессией C5a, а также клиническое описание этих заболеваний. Такие способы включают без ограничения, например, иммуногистохимию, PCR и флуоресцентную гибридизацию in situ (FISH).

[00377] В некоторых вариантах осуществления антитела к C5a (например, полноразмерные антитела к C5a) и/или композиции по настоящей заявке вводят в комбинации со вторым, третьим или четвертым средством (включая, например, противоопухолевое средство, средство, подавляющее рост, цитотоксическое средство

или химиотерапевтическое средство) для лечения заболеваний или нарушений, в которые вовлечена аномальная экспрессия C5a.

[00378] Средства лечения рака можно оценить, например, по регрессии опухоли, уменьшению веса или размера опухоли, времени до прогрессирования, продолжительности выживаемости, выживаемости без прогрессирования заболевания, общей частоте ответа, продолжительности ответа, качеству жизни, экспрессии и/или активности белка. Можно использовать подходы к определению эффективности терапии, включая, например, измерение ответа посредством радиологической визуализации.

[00379] В некоторых вариантах осуществления эффективность лечения измеряют как процент подавления роста опухоли (% TGI), рассчитываемый с использованием уравнения $100 - (T/C \times 100)$, где T представляет собой средний относительный объем опухоли для опухоли, подвергнутой процедуре лечения, а C представляет собой средний относительный объем опухоли для опухоли, не подвергнутой процедуре лечения. В некоторых вариантах осуществления %TGI составляет приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95% или более чем 95%. В некоторых вариантах осуществления эффективность лечения измеряют с использованием изменения формы гранулоцитов и/или увеличения выживаемости гранулоцитов. В некоторых вариантах осуществления эффективность лечения измеряют по увеличению секреции цитокинов моноцитами.

[00380] Дозировка и способ введения антител к C5a

[00381] Доза композиций на основе антитела к C5a (такого как выделенное антитело к C5a), вводимых индивидууму (такому как человек) может варьироваться в зависимости от конкретной композиции, способа введения и типа заболевания, подлежащего лечению. В некоторых вариантах осуществления количество композиции (такой как композиция, содержащая выделенное антитело к C5a) является эффективным, чтобы

привести к объективному ответу (такому как частичный ответ или полный ответ) при лечении рака. В некоторых вариантах осуществления количество композиции на основе антитела к C5a является достаточным, чтобы привести к полному ответу у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления количество композиции на основе антитела к C5a является достаточным, чтобы привести к частичному ответу у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления количество вводимой композиции на основе антитела к C5a (например, при ее отдельном введении) является достаточным для получения общей частоты ответа, превышающей любую из величин, составляющих приблизительно 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, в популяции индивидуумов, получавших лечение с помощью композиции на основе антитела к C5a. Ответы у индивидуума на лечение описанными в данном документе способами могут быть определены, например, исходя из уровней по шкале RECIST.

[00382] В некоторых вариантах осуществления количество композиции (такой как композиция, содержащая выделенное антитело к C5a) является достаточным для продления выживаемости индивидуума без прогрессирования заболевания. В некоторых вариантах осуществления количество композиции является достаточным для продления общей выживаемости индивидуума. В некоторых вариантах осуществления количество композиции (например, при совместном введении) является достаточным для получения клинической пользы, превышающей любую из величин, составляющих приблизительно 50%, 60%, 70% или 77%, в популяции индивидуумов, получавших лечение с помощью композиции на основе антитела к C5a.

[00383] В некоторых вариантах осуществления количество композиции (такой как композиция, содержащая выделенное антитело к C5a) отдельно или в комбинации со вторым, третьим и/или четвертым средством является количеством, достаточным для уменьшения размера опухоли, уменьшения числа раковых клеток или снижения скорости роста опухоли на любую из величин, составляющих по меньшей мере приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 100%, по сравнению с соответствующим размером опухоли, числом раковых клеток или

скоростью роста опухоли у того же субъекта до лечения или по сравнению с соответствующей активностью у других субъектов, не получающих данное лечение. Для измерения величины этого эффекта можно использовать стандартные способы, такие как анализы *in vitro* с очищенным ферментом, клеточные анализы, модели на животных или тестирование, проводимое по отношению к людям.

[00384] В некоторых вариантах осуществления количество антитела к C5a (такого как полноразмерное антитело к C5a) в композиции находится ниже уровня, индуцирующего токсикологический эффект (т. е. эффект выше клинически приемлемого уровня токсичности), или находится на уровне, при котором потенциальный побочный эффект может поддаваться контролю или переноситься организмом, когда композицию вводят индивидууму.

[00385] В некоторых вариантах осуществления количество композиции близко к максимальной переносимой дозе (MTD) композиции при соблюдении той же схемы введения. В некоторых вариантах осуществления количество композиции превышает любую из величин, составляющих приблизительно 80%, 90%, 95% или 98% от MTD.

[00386] В некоторых вариантах осуществления количество антитела к C5a (такого как полноразмерное антитело к C5a) в композиции находится в диапазоне от приблизительно 0,001 мкг до приблизительно 1000 мкг.

[00387] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов эффективное количество антитела к C5a (такого как полноразмерное антитело к C5a) в композиции находится в диапазоне от приблизительно 0,1 мкг/кг до приблизительно 100 мг/кг общей массы тела.

[00388] Композиции на основе антитела к C5a можно вводить индивидууму (такому как человек) различными путями, включая, например, внутривенный, внутриартериальный, внутрибрюшинный, внутрилегочный, пероральный, ингаляционный, внутрисосудистый, внутримышечный, внутритрахеальный, подкожный, внутриглазной, интратекальный, трансмукозальный или трансдермальный.

В некоторых вариантах осуществления можно использовать состав на основе композиции с замедленным непрерывным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят интрапортально. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят интраартериально. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят внутрибрюшинно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят внутрипеченочно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят путем инфузии в печеночную артерию. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляют в место инъекции, удаленное от первого очага заболевания.

Готовые изделия и наборы

[00389] В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки предусмотрено готовое изделие, содержащее материалы, применимые для лечения аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), или для доставки антитела к C5a (такого как полноразмерное антитело к C5a) по отношению к клетке, экспрессирующей C5a на своей поверхности. Готовое изделие может предусматривать контейнер и этикетку или листок-вкладыш в упаковку, находящиеся на контейнере или вместе с ним. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и т. п. Контейнеры могут быть выполнены из ряда различных материалов, таких как стекло или пластик. Как правило,

в контейнере содержится композиция, которая является эффективной для обеспечения лечения заболевания или нарушения, описанных в данном документе, и в нем может иметься стерильный порт доступа (например, контейнер может представлять собой пакет для внутривенного раствора или флакон с пробкой, прокалываемой с помощью иглы для подкожных инъекций). По меньшей мере одно активное средство в композиции представляет собой антитело к C5a по настоящей заявке. В этикетке или листке-вкладыше в упаковку могут иметься указания в отношении того, что композиция применяется для лечения конкретного состояния. Этикетка или листок-вкладыш в упаковку будут дополнительно содержать инструкции по введению композиции на основе антитела к C5a пациенту. Предусматриваются также готовые изделия и наборы, содержащие описанные в данном документе комбинированные средства терапии.

[00390] Листок-вкладыш в упаковку относится к инструкциям, обычно включаемым в коммерческие упаковки терапевтических продуктов, которые содержат информацию относительно показаний, порядка применения, дозировки, введения, противопоказаний и/или предупреждений, касающихся применения таких терапевтических продуктов. В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше в упаковку указано, что композиция применяется для лечения аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или нарушений, обусловленных трансплантацией (таких как синдром воспалительного ответа (SIRS), сепсис, тяжелый сепсис, септический шок, повреждения, связанные с ишемией/реперфузией, острое повреждение легкого, пневмония, острое и хроническое отторжение трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакции «трансплантат против хозяина», гломерулярные заболевания почки, гломерулонефрит, формы почечной недостаточности, ревматоидный артрит, аутоиммунные заболевания, болезнь Бехтерева, заболевания волчаночного типа, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, опухолевый рост и рак солидных органов). В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше в упаковку указано, что композиция применяется для лечения воспалительных состояний (например, синдрома воспалительного ответа).

[00391] Кроме того, готовое изделие может дополнительно предусматривать второй контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый буфер, такой как бактериостатическая вода для инъекций (BWFI), забуференный фосфатом физиологический раствор, раствор Рингера или раствор декстрозы. Он может дополнительно содержать другие материалы, необходимые с коммерческой и пользовательской точек зрения, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы и шприцы.

[00392] Также предусмотрены наборы, которые являются применимыми для различных целей, например, для лечения аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов), или для доставки антитела к C5a (такого как полноразмерное антитело к C5a) по отношению к клетке, экспрессирующей C5a на своей поверхности, необязательно в комбинации с готовыми изделиями. Наборы по настоящей заявке содержат один или более контейнеров, содержащих композицию на основе антитела к C5a (или стандартную лекарственную форму и/или готовое изделие), и в некоторых вариантах осуществления дополнительно содержат другое средство (такое как средства, описанные в данном документе) и/или инструкции по применению в соответствии с любым из способов, описанных в данном документе. Набор может дополнительно содержать описание процедуры выбора индивидуумов, подходящих для лечения. Инструкции, поставляемые в наборе по настоящей заявке, обычно представляют собой письменные инструкции на этикетке

или листке-вкладыше в упаковку (например, лист бумаги, включенный в набор), но машиночитаемые инструкции (например, инструкции, записанные на магнитном или оптическом диске) также являются приемлемыми.

[00393] Например, в некоторых вариантах осуществления набор содержит композицию, содержащую антитело к C5a (такое как полноразмерное антитело к C5a). В некоторых вариантах осуществления набор содержит а) композицию, содержащую любое из антител к C5a, описанных в данном документе, и b) эффективное количество по меньшей мере одного другого средства, где другое средство усиливает эффекты (например, лечебный эффект, детектирующий эффект) антитела к C5a. В некоторых вариантах осуществления набор содержит а) композицию, содержащую любое из антител к C5a, описанных в данном документе, и b) инструкции по введению композиции на основе антитела к C5a индивидууму для лечения аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов). В некоторых вариантах осуществления набор содержит а) композицию, содержащую любое из антител к C5a, описанных в данном документе, b) эффективное количество по меньшей мере одного другого средства, где другое средство усиливает эффект (например, лечебный эффект, детектирующий эффект) антитела к C5a, и c) инструкции по введению композиции на основе антитела к C5a и другого средства(средств) индивидууму для лечения аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных

трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов). Антитело к C5a и другое средство(-а) могут находиться в отдельных контейнерах или в одном контейнере. Например, набор может содержать одну отдельную композицию или две или более композиций, где одна композиция содержит антитело к C5a, а другая композиция содержит другое средство.

[00394] В некоторых вариантах осуществления набор содержит нуклеиновую кислоту (или совокупность нуклеиновых кислот), кодирующую антитело к C5a (такое как полноразмерное антитело к C5a). В некоторых вариантах осуществления набор содержит а) нуклеиновую кислоту (или совокупность нуклеиновых кислот), кодирующую антитело к C5a, и b) клетку-хозяина для экспрессии нуклеиновой кислоты (или совокупности нуклеиновых кислот). В некоторых вариантах осуществления набор содержит а) нуклеиновую кислоту (или совокупность нуклеиновых кислот), кодирующую антитело к C5a, и b) инструкции по i) обеспечению экспрессии антитела к C5a в клетке-хозяине, ii) получению композиции, содержащей антитело к C5a, и iii) введению композиции, содержащей антитело к C5a, индивидууму для лечения аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию,

реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов). В некоторых вариантах осуществления набор содержит а) нуклеиновую кислоту (или совокупность нуклеиновых кислот), кодирующую антитело к C5a, b) клетку-хозяина для обеспечения экспрессии нуклеиновой кислоты (или совокупности нуклеиновых кислот) и c) инструкции по i) обеспечению экспрессии антитела к C5a в клетке-хозяине, ii) получению композиции, содержащей антитело к C5a, и iii) введению композиции, содержащей антитело к C5a, индивидууму для лечения аутоиммунных и/или воспалительных состояний, и/или рака, и/или боли, и/или состояний, обусловленных трансплантацией, характеризующихся высоким уровнем экспрессии C5a и/или аномальной функцией C5a (например, синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов).

[00395] Наборы по настоящей заявке находятся в подходящей упаковке. Подходящая упаковка включает без ограничения флаконы, бутылки, банки, гибкую упаковку (например, герметичные майларовые или пластиковые пакеты) и т. п. В наборах могут необязательно предоставляться дополнительные компоненты, такие как буферы и поясняющая информация. Таким образом, настоящая заявка также предусматривает готовые изделия, которые включают флаконы (такие как герметичные флаконы), бутылки, банки, гибкую упаковку и т. п.

[00396] Инструкции, относящиеся к применению композиций на основе антитела к C5a, обычно включают информацию относительно дозировки, графика введения доз и пути введения для предполагаемого лечения. Контейнеры могут предусматривать стандартные дозы, упаковки с многократными дозами (например, многодозовые упаковки) или субстандартные дозы. Например, могут быть предусмотрены наборы, которые содержат достаточные дозы антитела к C5a (такого как полноразмерное антитело к C5a), как раскрыто в данном документе, для обеспечения эффективного лечения индивидуума в течение длительного периода, такого как любой из недели, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев или больше. Наборы могут также содержать несколько стандартных доз антитела к C5a и фармацевтических композиций и инструкции по применению и быть упакованными в количествах, достаточных для хранения и применения в аптеках, например, больничных аптеках и аптеках с рецептурно-производственным отделом.

[00397] Специалистам в данной области техники будет понятно, что в пределах объема и сущности данной заявки возможны несколько вариантов осуществления. Далее настоящая заявка будет описана более подробно со ссылкой на следующие неограничивающие примеры. Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящую заявку, но, конечно, их не следует рассматривать как ограничивающие каким-либо образом ее объем.

ПРИМЕРЫ

[00398] В раскрытии экспериментов, которое следует далее, применяются следующие сокращения: C5a (компонент комплемента 5a); Avih-C5a (Avi-10His-C5a); Bavih-C5a (биотин-Avi-10His-C5a); рекомбинантный C5a (rC5a); эндогенный C5a (eC5a).

Пример 1. Получение рекомбинантного человеческого C5a и отбор антител, представленных scFv к C5a

Получение рекомбинантного антигена, представляющего собой C5a

[00399] Полноразмерную последовательность человеческого C5a (синтезированную Generay, Шанхай) субклонировали в pTWIN1, представляющий собой вектор для экспрессии в прокариотических клетках, и pTT5, представляющий собой вектор для экспрессии в эукариотических клетках. Для мечения C5a использовали His-метку или другие обычно используемые метки. Получали векторы экспрессии pTWIN1-C5a и pTT5-Avi-10His-C5a, при этом «His» означает His-метку, а «Avi» означает Aви-метку.

[00400] Кроме того, синтезировали рекомбинантный C5a яванского макака, как описано выше, получали векторы экспрессии pTWIN1-cynoC5a и pTT5-6His-cynoC5a, при этом «His» означает His-метку.

[00401] Экспрессию и очистку рекомбинантного человеческого Aви-10His-C5a проводили в соответствии с протоколом производителя. Вкратце, клетки 293F трансфицировали векторами экспрессии и клетки культивировали при температуре 37°C при 5% CO₂ и 120 об./мин в течение 5 дней. Культуральную среду собирали и белки с His-меткой очищали с использованием очистки с Ni Sepharose в соответствии с протоколом производителя. В частности, картриджи Qiagen Ni-NTA Superflow использовали для анализа с помощью аффинной хроматографии с иммобилизованными ионами металлов (IMAC). Сначала картриджи уравнивали буфером A1 (50 mM Na₃PO₄, 0,15 M NaCl, pH 7,2) со скоростью потока 150 см/ч. Супернатант культуральной среды, pH которого доводили до 7,2, пропускали через картриджи при комнатной температуре со скоростью потока 150 см/ч. Затем для уравнивания картриджей при скорости 150 см/ч использовали буфер A1 (в 6 раз превышающий объем картриджей). Для промывки картриджей использовали 50 mM раствор PB (0,15 M NaCl и 0,2 M имидазол, pH 7,2) в объеме, в 10 раз превышающем объем картриджей, и элюент собирали.

Получение биотинилированного антигена, представляющего собой C5a

[00402] Биотинилирование Aви-10His-C5a с использованием биотинлигазы B0101A (GeneCopoeia) проводили согласно протоколу производителя. Вкратце, к Aви-10His-C5a добавляли буфер A/B и лигазу BirA с последующим инкубированием в течение 2 часов

при температуре 30°C. Биотинилированный Avi-10His-C5a обозначается как Bavih-C5a. Эффективность биотинилирования измеряли с использованием ELISA. Вкратце, Bavih-C5a серийно разбавляли в соотношении 1:2, начиная с исходной концентрации 500 нг/мл, перед тем, как использовать для покрытия планшета для ELISA. SA-HRP использовали для обнаружения, а стандартные продукты биотинилирования использовали в качестве контроля. Установлено, что эффективность биотинилирования составляет 70%.

Отбор антител, представленных scFv к C5a

[00403] scFv, которые распознавали C5a человека, выделяли из библиотеки дрожжевого дисплея компании после нескольких циклов пэннинга. Вкратце, активируемую магнитным полем сортировку клеток (MACS) использовали для повышения количества клеток, экспрессирующих антитела, представленные scFv к C5a. Дрожжевые клетки в количестве, предусматривающем 1000 OD, подвергали центрифугированию в течение 5 минут при 2500 g. Клеточный осадок получали и ресуспендировали в 1 л культуральной среды SGCAA при OD₆₀₀ = 1 в качестве исходной концентрации. Экспрессию индуцировали в течение 40-48 часов при температуре 20°C и 250 об./мин. После центрифугирования и промывания с помощью PBSM осадок ресуспендировали в 5-10-кратном объеме 1 мкМ Bavih-C5a (в PBSM) и инкубировали в течение часа при температуре 4°C. После центрифугирования и промывки с помощью PBSM осуществляли промывку с помощью PBSM с удалением несвязанных антигенов. Добавляли магнитные гранулы и тщательно перемешивали перед инкубацией в течение 30 минут при температуре 4°C на ротационном встряхивателе. Супернатант удаляли после центрифугирования при 2500 g в течение 5 минут, а осадок ресуспендировали в PBSM с использованием 5-10-кратного объема. В колонку добавляли по 7 мл клеток за одну процедуру добавления до тех пор, пока все клетки не проходили через колонку. Связанные клетки собирали и при дальнейшем культивировании и центрифугировании подвергали процедуре выделения плазмид.

[00404] Создание библиотеки фагового дисплея и отбор антител, представленных scFv. Фрагменты антител, представленных scFv, из отобранных дрожжевых клеток амплифицировали посредством PCR с использованием праймеров scFv-F и scFv-R. Для создания библиотек фагового дисплея фрагменты scFv затем клонировали в вектор для фагового дисплея pDAN5 с использованием SfiI. После лигирования вектор использовали для трансдукции компетентных по отношению к электропорации клеток TG1 фагового дисплея с получением фаг-дисплейной библиотеки антител, представленных scFv. Антитела, представленные scFv, специфичные по отношению к C5a человека, выделяли из библиотеки фагового дисплея в рамках серии повторных циклов отбора. Вкратце, фаговую библиотеку scFv (2×10^{11} БОЕ) добавляли к биотинилированному C5a и инкубировали в течение 2 часов при температуре 37°C. C5a со связанным фагом захватывали на магнитных гранулах, покрытых стрептавидином. Проводили отмывку от несвязанных фагов. После 8-15-кратной промывки с помощью TBST (с увеличением числа промывок для каждого цикла отбора) фаги, специфично связанные с C5a, вымывали с помощью глицин-HCl (pH 2,2). Эти фаги использовали для трансдукции клеток TG1 в логарифмической фазе роста с добавлением ампициллина и культивировали в течение часа. После добавления фага-помощника клетки культивировали на качающемся встряхивателе в течение ночи при 200 об./мин при температуре 28°C. На следующий день культуральные среды собирали, центрифугировали с получением супернатанта и подвергали следующему циклу отбора. По окончании процедуры отбора получали панель положительных антител, представленных scFv.

[00405] Анализ связывания C5a на основе ELISA

[00406] Осуществляли отбор моноклональных антител, представленных scFv, и их подвергали анализу связывания лиганда. Анализ связывания разрабатывали для идентификации антител, представленных scFv, которые связывают рекомбинантный или эндогенный C5a человека. Вкратце, 96-луночный планшет покрывали с помощью rC5a или eC5a человека в PBS в количестве 0,1 мкг/лунка и выдерживали в течение ночи при температуре 4°C. Перед загрузкой антител, представленных scFv, планшеты

промывали с помощью TBST, блокировали в течение 1-2 часов при температуре 37°C с использованием 5% молока и снова промывали с помощью TBST. Каждый образец scFv сначала разбавляли до 10 мкг/мл и полученное добавляли по 150 мкл в первый ряд лунок. Затем образцы scFv с концентрацией 10 мкг/мл серийно разбавляли в соотношении 1:3 и полученное добавляли в оставшиеся лунки. После инкубации в течение 1 часа при температуре 37°C с последующей 6-кратной промывкой с помощью TBST по 100 мкл смеси первичного антитела и вторичного антитела (мышинные антитела к flag (1:2500) и меченные AP антитела к мышиному FC (1:2000)) добавляли в каждую лунку. После инкубации в течение 1 часа при температуре 37°C планшеты промывали 3 раза с помощью TBST. Затем добавляли pNPP в количестве 50 мкл/лунка и инкубировали в течение 10-20 минут при температуре 37°C. Для остановки реакции использовали 50 мкл 3 M NaOH. Затем анализировали результаты ELISA (OD410) и осуществляли построение кривых связывания с помощью PRISM. В качестве контроля использовали антитело INab308 (антитело к C5a, InflaRx), при этом все отобранные антитела, представленные scFv, проявляли высокую аффинность связывания по отношению к рекомбинантному C5a или эндогенному C5a человека. Аффинность связывания неполных антител, представленных scFv, представляющих собой Cab01, Cab03, Cab04, Cab05, Cab13 и Cab15, по отношению к rC5a или eC5a человека показана на фиг. 1A-1B.

[00407] *Анализ высвобождения активных форм кислорода (ROS) C5a может стимулировать нейтрофилы к высвобождению активных форм кислорода (ROS), способствуя участию нейтрофилов в широком спектре воспалительных реакций. Основываясь на этом механизме биологической активности, индуцированные нейтрофилы использовали для обнаружения блокирующего эффекта антител к C5a. Линия клеток HL-60 представляет собой клеточную линию промиелоцитарного лейкоза человека, при этом, вкратце, 1 mM натриевой соли дибутирил-сAMP (Sigma, D0260) использовали для индукции дифференцировки HL60 в течение 48 часов, причем клетки уменьшались, приобретали веретенообразную форму и дифференцировались в сторону нейтрофилов. C5a может стимулировать дифференцированные клетки HL-60 к*

выработке ROS дозозависимым образом. Смешанный раствор серии концентраций антител к C5a и C5a (5 нМ) использовали для обработки дифференцированной клетки. Через 30 минут добавляли флуоресцентный зонд DCFH-DA (Sigma, D6883). После инкубации определяли интенсивность флуоресценции при длине волны возбуждения 480 нм и длине волны испускания 525 нм. Данные нормализовали для расчета ингибирующей активности антитела в случае стимуляции только в присутствии C5a и стимуляции без наличия C5a, что выражали в виде величины подавления, составляющей 0% и 100% соответственно. Все отобранные антитела могут эффективно снижать высвобождение ROS нейтрофилами. Ингибирующая активность антител в отношении продуцирования ROS показана в таблице 5.

Таблица 5

Антитело	IC50 (нМ) для ROS	Антитело	IC50 (нМ) для ROS
Cab01	1,51	Cab16	0,87
Cab02	1,67	Cab17	1,87
Cab03	1,41	Cab18	1,36
Cab04	1,87	Cab19	1,32
Cab05	1,56	Cab20	0,81
Cab06	1,03	Cab21	0,84
Cab07	1,07	Cab22	0,91
Cab08	1,29	Cab24	1,44
Cab09	1,54	Cab23	0,92
Cab10	2,02	Cab25	0,54
Cab11	1,57	Cab26	1,13
Cab12	1,22	Cab27	1,21
Cab13	1,08	Cab28	0,98
Cab14	1,20	Cab29	0,96
Cab15	0,64	Cab30	1,18
		Cab31	1,26

Пример 2. Получение и определение характеристик полноразмерных антител к C5a

Получение полноразмерных антител к C5a

[00408] Наиболее эффективные антитела, представленные scFv, подвергали изменению формата на молекулы человеческих антител подклассов IgG1 или IgG4 с константным доменом тяжелой цепи человеческого IgG1 или IgG4 и константным доменом легкой каппа- или лямбда-цепи человеческого антитела. V_L и V_H амплифицировали с использованием вектора для экспрессии в прокариотических клетках и вводили в векторы для экспрессии в эукариотических клетках, представляющие собой pTT5-K (содержащий константный домен каппа-цепи) или pTT5-L (содержащий константный домен лямбда-цепи) и pTT5-H1 (содержащий константный домен тяжелой цепи IgG1) или pTT5-H4 (содержащий константный домен тяжелой цепи IgG4). Плазмиды, экспрессирующие легкие или тяжелые цепи, экстрагировали и использовали для котрансфекции клеток 293F. После культивирования клеток при температуре 37°C, 8% CO₂ и 120 об./мин в течение 5 дней культуральную среду очищали с использованием аффинной хроматографии с белком А. Вкратце, колонку с белком А сначала уравнивали буфером PBS, содержащим 50 мМ PBS и 0,15 М NaCl (pH 7,2), при скорости потока 150 см/ч и объеме, который в шесть раз превышает объем колонки. Супернатант культуральной среды (pH доводили до 7,2) пропускали через колонку при скорости потока 150 см/ч. После дополнительного уравнивания колонку промывали 50 мМ цитратом натрия (pH 3,5) и элюат собирали.

[00409] *Улучшение аффинности и биологической активности антител.* Для улучшения аффинности и активности антител к C5a из полученных полноразмерных антител в качестве исходного антитела было выбрано Cab05. Используя scFv Cab05, создавали фаг-дисплейную библиотеку scFv, содержащую мутации в областях CDR. Варианты, которые были способны блокировать C5a человека с высокими показателями эффективности, оценивали на биологическую активность в анализе высвобождения ROS. Антитела, представленные scFv, которые продемонстрировали высокую биологическую активность, использовали для получения полноразмерных антител. Проводили дополнительный цикл отбора полноразмерных антител с использованием анализа высвобождения ROS. Затем отобранные оптимизированные антитела подвергали дополнительному биохимическому и биологическому анализу.

[00410] Анализ высвобождения активных форм кислорода (ROS)

[00411] Анализ высвобождения ROS проводили, как описано в примере 1. Оптимизированные антитела (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG1) тестировали в отношении их способности подавлять высвобождение ROS. Как показано в таблице 6, оптимизированные антитела продемонстрировали высокую способность подавлять высвобождение ROS.

Таблица 6

Антитело	IC50 (нМ) для ROS	Антитело	IC50 (нМ) для ROS
Cab05	1,56	Cab39	0,91
Cab32	1,76	Cab40	0,70
Cab33	1,70	Cab41	0,70
Cab34	1,61	Cab42	0,78
Cab35	1,28	Cab43	0,62
Cab36	1,41	Cab44	0,51
Cab37	0,92	Cab45	0,64
Cab38	0,53	Cab46	0,66

Аффинность антител к C5a

[00412] Анализ связывания C5a на основе ELISA. Аффинность полноразмерных антител к C5a в отношении C5a человека оценивали с использованием ELISA, при этом в качестве контроля использовали INab308. Как показано на фиг. 2А, оптимизированные антитела Cab35, Cab38 или Cab42 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG1) проявляли большую или равную аффинность в отношении C5a человека по сравнению с контрольным антителом INab308, и оптимизированные антитела также проявляли лучшую или сопоставимую аффинность по сравнению с Cab05. Как показано на фиг. 2В, все оптимизированные антитела Cab42, Cab44 или Cab45 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG1) проявляли большую или равную аффинность в отношении C5a человека по сравнению с контрольным антителом INab308.

[00413] Затем также определяли аффинность полноразмерных антител Cab01, Cab03, Cab05 и Cab13 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG4) и оптимизированного антитела к C5a Cab42-IgG1 в отношении C5a яванского макака. Все эти антитела проявляли перекрестное реагирование с C5a яванского макака, как показано на фиг. 2С.

[00414] Анализ связывания C5 на основе ELISA

[00415] Одновременно проводили ELISA связывания, чтобы определить аффинность связывания моноклональных антител Cab01, Cab03, Cab04, Cab05, Cab13 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG4) и оптимизированных антител Cab35, Cab38, Cab42, Cab44 и Cab45 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG1) с C5, являющимся нативным полноразмерным компонентом системы комплемента человека. INab308 использовали в качестве контроля, анализ связывания на основе ELISA проводили, как описано выше. Как показано на фиг. 3А-3С, все антитела к C5a проявляли довольно слабую аффинность связывания по отношению к нативному C5 человека по сравнению с контрольным антителом INab308.

Неспецифическое связывание антител к C5a

[00416] *Перекрестная реактивность с BV в ELISA.* С использованием ELISA полноразмерные антитела Cab01, Cab03, Cab04, Cab05, Cab13 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG4) и оптимизированные антитела Cab35 или Cab42 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG1) тестировали в отношении перекрестной реактивности с частицами BV.

[00417] В этом эксперименте обнаруживали перекрестную реактивность с частицами BV в соответствии со способом, описанным ранее (см. Hötzel I, et al., 2012, mAbs 4:6, 753–760). Вкратце, очищенным бакуловирусом покрывали планшет для ELISA при температуре 4°C с выдерживанием в течение ночи. Тестируемые антитела совместно инкубировали с бакуловирусом при комнатной температуре и промывали с помощью

PBS перед добавлением HRP-конъюгированного антитела к человеческому IgG. После инкубирования при комнатной температуре с последующим промыванием с помощью PBS в лунки добавляли TMB для проявления окраски, а затем измеряли оптическую плотность при 450 нм.

[00418] Как показано на фиг. 4А, ни одно из антител не вызывало каких-либо значимых полиспецифичных реакций в отношении частиц BV по сравнению с положительным контролем лэнзилумабом.

[00419] *Перекрестная реактивность с клетками 293* С использованием FACS оптимизированные антитела Cab35-IgG1 и Cab42-IgG1, а также антитело к NPHS2 положительного контроля тестировали в отношении перекрестной реактивности с C5a-отрицательными клетками 293. Как показано на фиг. 4В, как Cab35-IgG1, так и Cab42-IgG1 продемонстрировали аналогичные низкие уровни связывания C5a-отрицательных клеток 293 в качестве отрицательного контроля (без антитела), в то время как антитело положительного контроля, специфичное по отношению к NPHS2 на клетках 293, продемонстрировало более высокий уровень связывания с клетками. В совокупности эти результаты указали на то, что все отобранные антитела к C5a показали низкие уровни неспецифичного связывания с BV в ELISA и анализе перекрестной реактивности с C5a-отрицательными клетками 293.

Определение характеристик аффинности связывания и константы диссоциации (K_d)

[00420] Аффинность связывания антитела к C5a Cab05-IgG4 с eC5a человека и C5 человека характеризовали с использованием Biacore T200 (GE). Антитело Cab05-IgG4 стабилизировали на сенсорном чипе CM5. Уровни аффинности по отношению к eC5a и C5 измеряли при различных концентрациях. Диапазон концентраций включал 10, 5, 2,5, 1,25, 0,625, 0,3125, 0,15625, 0,078, 0,039, 0,0195 и 0 нМ. Измерение при концентрациях 0,625 и 0 нМ повторяли один раз. С использованием технологии SPR измеряли скорости ассоциации и диссоциации, а также определяли аффинность связывания. В таблице 7 показаны значения K_{on} , K_{off} и K_d Cab05-IgG4 для антигена C5 или eC5a,

указывающие на то, что антитело к C5a Cab05 проявляло высокую степень связывания с C5a и довольно слабую аффинность связывания по отношению к C5 человека.

Таблица 7

Антитело	Антиген	Kon (1/Mc)	Koff (1/c)	Kd (M)
INab308	C5	2,931E+05	2,178E-04	7,430E-10
Cab05	C5	Сигнал отсутствует	Сигнал отсутствует	>1E-7
Антитело	Антиген	Kon (1/Mc)	Koff (1/c)	Kd (M)
INab308	eC5a	7,01E+06	3,25E-04	4,64E-11
Cab05	eC5a	4,02E+05	4,22E-05	1,05E-10

Пример 3. Анализ блокирования CD11b в цельной крови

[00421] Поскольку активация CD11b является отличительным признаком и чувствительным маркером активации нейтрофилов, уровни CD11b на нейтрофилах использовали для оценки активации нейтрофилов. Модель на основе цельной крови человека использовали в этом исследовании для оценки блокирующей активности антител к C5a, представляющих собой Cab01, Cab03 и Cab05 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG4), по отношению к рекомбинантному C5a и эндогенному C5a человека. Одновременно оценивали блокирующую активность оптимизированных антител Cab42, Cab43, Cab44, Cab45 и Cab46 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG1) по отношению к эндогенному C5a человека, при этом в качестве контроля использовали INab308. Цельную кровь человека инкубировали только с C5a человека или с комбинациями C5a человека и различных антител в разных концентрациях. После инкубации клетки окрашивали детектируемым антителом к CD11b, меченным FITC. После лизиса эритроцитов анализировали MFI CD11b посредством проточной цитометрии в отношении уровней активации нейтрофилов крови.

[00422] Как показано на фиг. 5A, как рекомбинантный C5a, так и эндогенный C5a человека выраженно стимулировали активацию CD11b на нейтрофилах человека. Общая блокирующая активность антител к C5a, представляющих собой Cab01, Cab03 и

Cab05 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG4), является дозозависимой. Присутствие антител к C5a значительно снижало экспрессию CD11b на нейтрофилах человека, стимулированных рекомбинантным C5a или эндогенным C5a, даже при молярном соотношении Ab:Ag, составляющим 0,25:1.

[00423] Как показано на фиг. 5B, все оптимизированные антитела значительно снижали экспрессию CD11b на нейтрофилах человека, стимулированных эндогенным C5a, даже при молярном соотношении Ab:Ag, составляющим 0,5:1, демонстрируя сопоставимую с эталонным антителом INab308 способность подавлять активацию CD11b.

[00424] Как показано на фиг. 5C и в таблице 8, как эталонное антитело INab308, так и оптимизированное антитело к C5a Cab42-IgG1 могут подавлять экспрессию CD11b на нейтрофилах человека, стимулированную эндогенным C5a, поскольку оптимизированное антитело к C5a Cab42-IgG1 в слабой степени связывалось с C5 человека даже тогда, когда количество C5, присутствующего в реакции, являлось в 50 раз более высоким, при этом оно демонстрировало более высокую эффективность в снижении опосредованной эндогенным C5a активации CD11b на нейтрофилах человека по сравнению с эталонным антителом INab308.

Таблица 8

Антитело	IC50 (нМ) для eC5a	IC50 (нМ) для eC5a+50*C5
Cab42-IgG1	2,05	31,04
INab308	1,95	42,53

Пример 4. Гемолитическая активность плазмы крови с антителами к C5a

[00425] Система комплемента может активироваться отдельно посредством трех путей активации и, в конечном итоге, формирует мембраноатакующий комплекс. В определенных экспериментальных условиях он может напрямую атаковать мембрану эритроцитов, вызывая лизис эритроцитов. На основании на этого механизма проводили

эксперименты для оценки того, могут ли антитела к C5a влиять на биологическую активность C5-конвертазы, направленную на расщепление C5 до C5b.

[00426] *Обнаружение эффекта антител к C5a в отношении классических комплемент-опосредованных путей активации.* Анализ комплемент-опосредованного 50% гемолиза представляет собой способ измерения общей активности комплемента в сыворотке крови при его активации по классическому пути. Этот тест представляет собой анализ лизиса, в котором используют сенсibilизированные антителами эритроциты в качестве активатора классического пути комплемента и различные разведения испытываемой сыворотки для определения количества, необходимого для получения 50% лизиса (CHSO). Процент гемолиза можно определять, например, с использованием спектрофотометра. Анализ комплемент-опосредованного 50% гемолиза обеспечивает косвенное измерение образования комплекса терминальных компонентов комплемента (TCC), поскольку сам TCC непосредственно ответствен за измеряемый гемолиз. Данный анализ хорошо известен и широко применяется специалистами в данной области, например, как описано в Limei Zhao et al. Front Immunol. 2017 May 31;8:636; Zhao et al. Parasites & Vectors. 2014 Feb 24;7:80.

[00427] Вкратце, эритроциты морской свинки получали из свежей цельной крови морской свинки путем центрифугирования, а затем сенсibilизировали овечьим антителом к RBC. Это может обеспечивать активирование классического пути комплемент-опосредованного гемолиза, вызывая лизис эритроцитов. Измерение оптической плотности проводили при 412 нм. В качестве контроля использовали антитело к C5 экулизумаб.

[00428] *Обнаружение эффекта антител к C5a в отношении альтернативных комплемент-опосредованных путей активации.* Вкратце, кроличьи эритроциты могут активировать *альтернативный* путь с обеспечением формирования мембраноатакующего комплекса без сенсibilизации антителами, что приводит к лизису кроличьих эритроцитов. Добавляли этиленгликольтетрауксусную кислоту (EGTA) в реакционную систему, так как она может образовывать хелат с Ca^{2+} в плазме

крови, но при этом ее связывающая способность по отношению к Mg^{2+} является слабой, вследствие чего классический путь блокируется. Описанный выше анализ комплемент-опосредованного 50% гемолиза использовали для измерения активности альтернативного пути, при этом в качестве контроля использовали антитело к C5 экулизумаб.

[00429] Как показано на фиг. 6A-6B, добавление антитела к C5 экулизумаба могло обеспечивать подавление гемолитической реакции, а степень гемолиза зависела от дозы антитела, в то время как антитела к C5a, представляющие собой Cab01, Cab03, Cab05 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG4) (фиг. 6A), и оптимизированные антитела Cab35, Cab42, Cab43, Cab44, Cab45 и Cab46 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG1) (фиг. 6B) не подавляли общую активность комплемента при его активации по классическому пути. Как показано на фиг. 6C-6D, добавление антитела к C5 экулизумаба могло обеспечивать подавление гемолитической реакции, в то время как антитела к C5a, представляющие собой Cab01, Cab03, Cab05 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG4) (фиг. 6C), и оптимизированные антитела Cab35, Cab42, Cab43, Cab44, Cab45 и Cab46 (с измененным форматом, предусматривающим человеческий IgG1) (фиг. 6D) не подавляли активность при активации по альтернативному пути. В заключение, антитела к C5a не влияли на функцию C5b ни в случае классических комплемент-опосредованных путей активации, ни в случае альтернативных путей активации.

Пример 5. Анализ биологической активности антител к C5a in vivo

[00430] C5a оказывает сильное хемотаксическое действие на нейтрофилы. Внутривенная инъекция C5a мышам быстро вызовет миграцию нейтрофилов в периферические ткани в течение короткого периода времени (3-5 минут), и количество нейтрофилов в цельной крови значительно уменьшится.

[00431] Вкратце, тестируемое антитело или контрольное антитело вводили внутривенно за 24 часа до эксперимента, а человеческий C5a в количестве 200

мкг/кг вводили внутривенно в день проведения эксперимента. Через 5 минут осуществляли забор крови для антикоагуляции и определяли количество нейтрофилов в цельной крови. Эффект антител к C5a оценивали по снижению C5a-индуцированного хемотаксиса нейтрофилов.

[00432] Как показано на фиг. 7, антитело к C5a Cab05-IgG4 проявляло сильный ингибирующий эффект в отношении C5a-индуцированного хемотаксиса нейтрофилов ($P < 0,0001$), и ингибирующий эффект зависел от дозы антитела.

Пример 6. Фармакокинетика антител к C5a

[00433] *Фармакокинетические исследования на яванском макаке* Четырем яванским макакам (весом примерно 3 кг) вводили либо Cab35-IgG1, либо контрольное антитело INab308 в дозе 10 мг/кг. Конкретно, животным № 1 и № 2 путем инъекции вводили INab308, а животным № 3 и № 4 путем инъекции вводили Cab35-IgG1. 6 мл крови собирали у каждого животного за день до инъекции (D-1), через день после инъекции (D1) и впоследствии в D2, D4, D8, D15, D22, D29, D36, D44 и D56. Для оценки фармакокинетических параметров антител плазму крови собирали из образца крови объемом 1 мл, собранного для каждого момента времени, путем центрифугирования в течение 15 минут при 5000 g и хранили при -80°C в виде аликвот по 50 мкл. Концентрации Cab35-IgG1 и INab308 анализировали с использованием ELISA. Вкратце, синтетический человеческий C5a использовали для покрытия лунок 96-луночного планшета. На следующий день, после промывки с помощью PBST, блокирования с помощью 200 мкл PBS-молока в течение часа с еще одной последующей промывкой с помощью PBST, добавляли плазму крови и полученное инкубировали в течение часа при температуре 37°C . Планшет промывали с помощью 0,1% TBST 6 раз перед тем, как в каждую лунку добавляли по 100 мкл меченного AP козьего антитела к Fc человека (1:3000 в PBS) и полученное инкубировали в течение часа. После осуществленной 6 раз промывки с помощью 0,1% TBST в каждую лунку добавляли по 50 мкл pNPP и обеспечивали проявление окраски в течение 10-20 минут при температуре 37°C . Результаты считывали с помощью устройства для считывания микропланшетов при 410

нм. Как показано на фиг. 8, период полужизни Cab35-IgG1 был больше, чем у контрольного антитела INab308.

Пример 7. Анализ конкурентного связывания на основе ELISA

[00434] Этот эксперимент проводили для определения того, конкурирует ли антитело к C5a, представляющее собой Cab35-IgG1 или Cab42-IgG1, с известными антителами, представляющими собой INab308 (антитело к C5a, InflaRx), MEDI-7814 (антитело к C5a, MedImmune) или BNJ383 (антитело к C5a, Alexion), за связывание с рекомбинантным человеческим C5a. Вкратце, первым антителом покрывали планшет для ELISA, осуществляли блокирование при температуре 4°C в течение ночи. Затем после промывки с помощью TBST осуществляли добавление в покрытые антителом лунки первого антитела или других антител к C5a в различных концентрациях, в лунки незамедлительно добавляли 50 мкл биотинилированного C5a (1 мкг/мл) и осуществляли инкубирование в течение 1 часа при температуре 37°C. Затем после инкубации при температуре 37°C лунки промывали буфером PBST, затем связанный биотинилированный C5a обнаруживали посредством реакции с SA-HRP (меченный пероксидазой хрена стрептавидин) в течение 1 часа при температуре 37°C, затем промывали с помощью PBST, в лунки добавляли TMB для проявления окрашивания, реакцию останавливали добавлением 50 мкл 2 М H₂SO₄ на лунку, а затем считывали уровни поглощения при 410 нм. Если другие антитела конкурируют с первым использовавшимся для покрытия антителом, сигнал связывания C5a будет ослаблен.

[00435] Как показано на фиг. 9A, антитело к C5a INab308 не конкурировало с Cab42-IgG1, но конкурировало с MEDI-7814 или BNJ383. Как показано на фиг. 9B, антитело к C5a Cab42-IgG1 не конкурировало с INab308, MEDI-7814 или BNJ383. Как показано на фиг. 9C, антитело к C5a BNJ383 не конкурировало с Cab42-IgG1, но частично конкурировало с INab308 или MEDI-7814. Как показано на фиг. 9D, антитело к C5a MEDI-7814 не конкурировало с Cab42-IgG1, но конкурировало с INab308 или BNJ383. Как показано на фиг. 9E, антитело к C5a INab308 не конкурировало с Cab35-IgG1 или Cab42-IgG1. Как показано на фиг. 9F, антитела к C5a, представляющие

собой Cab35-IgG1 или Cab42-IgG1, не конкурировали с INab308, но конкурировали друг с другом.

Пример 8. Картирование эпитопов для антител к C5a

[00436] *Аланиновое сканирование.* Аминокислотные остатки в непосредственной близости от сайтов связывания C5a на C5aR идентифицировали на основе их кристаллических структур: кристаллической структуры C5 (PDB: ID5I5K), определенной посредством ЯМР структуры мономера C5a (PDB ID: 1KJS) и кристаллической структуры комплекса C5a и MEDI-7814 (антитело к C5a, MedImmune) (PDB ID: 4uu9). С использованием программного обеспечения Discovery11 Studio идентифицировали предполагаемые сайты связывания для Cab42-IgG1, а аминокислотные остатки в пределах сайтов связывания и в непосредственной близости от сайтов связывания выбирали и подвергали аланиновому сканированию. Некоторые из этих сайтов связывания также подвергали мутации с изменением на аминокислоты R или F, которые отличаются от аминокислоты A по размеру, чтобы лучше понять, будут ли эти положения влиять на связывание антитела. Экспрессировали белки C5a с этими выбранными мутациями.

[00437] Аффинность связывания Cab42-IgG1 для каждого мутантного белка C5a анализировали с использованием ELISA. На фиг. 10A-10D показаны кривые связывания в ELISA для связывания антитела Cab42-IgG1 с мутантным C5a. Мутации в различных положениях аминокислотной последовательности C5a дикого типа получали с использованием аланинового сканирования, как описано выше. Как показано на фиг. 10A-10D, мутация в положении D31 в значительной степени влияла на аффинность связывания Cab42-IgG1 и была определена как наиболее важная мутация, которая влияла на связывание C5a. Кроме того, мутации в положении E32 и положении R40 также влияли на аффинность связывания Cab42-IgG1.

[00438] Аффинность связывания Cab44-IgG1 для каждого мутантного белка C5a анализировали с использованием ELISA. На фиг. 10E-10H показаны кривые связывания в ELISA для связывания антитела Cab44-IgG1 с мутантным C5a. Мутации в различных

положениях аминокислотной последовательности C5a дикого типа получали с использованием аланинового сканирования, как описано выше. Как показано на фиг. 10E-10H, мутация в положении D31 в значительной степени влияла на аффинность связывания Cab44-IgG1.

[00439] Аффинность связывания Cab45-IgG1 для каждого мутантного белка C5a анализировали с использованием ELISA. На фиг. 10I-10L показаны кривые связывания в ELISA для связывания антитела Cab45-IgG1 с мутантным C5a. Мутации в различных положениях аминокислотной последовательности C5a дикого типа получали с использованием аланинового сканирования, как описано выше. Как показано на фиг. 10I-10L, мутация в положении D31 в значительной степени влияла на аффинность связывания Cab45-IgG1 и была определена как наиболее важная мутация, влияющая на связывание C5a. Кроме того, мутация в положении E32 также влияла на аффинность связывания Cab45-IgG1.

[00440] *Определение линейного эпитопа.* Основываясь на этих результатах, авторы настоящего изобретения использовали антитело Cab42-IgG1 для определения того, являлись ли эпитопы линейными или конформационными, посредством способа вестерн-блоттинга. Вестерн-блоттинг представляет собой важную лабораторную методику, которая позволяет специфически идентифицировать и характеризовать белки. Белки, разделенные посредством электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия (SDS-PAGE), электрофоретически переносят на мембрану из поливинилиденфторида (PVDF), которую затем инкубируют со специфическими антителами, а затем проявляют с выявлением представляющего интерес белка. Способы на основе вестерн-блоттинга входят в компетенцию специалистов в данной области техники, как описано в Taylor SC *et al.* Biomed Res Int. 2014;2014:361590. Авторами настоящего изобретения ожидалось, что после разрушения структуры рекомбинантного C5a при нагревании, если антитело к C5a связывается с линейными эпитопами C5a человека, его можно будет непосредственно обнаружить посредством вестерн-блоттинга. В качестве контролей использовали антитело MEDI-7814 и мышинное антитело к His. Эпитопы, распознаваемые MEDI-7814, описаны в Colley CS,

et al. MAbs. 2018 Jan;10(1):104-117, эпитоп охватывает следующие остатки в C5a человека: Y13-C21 (петля между альфа-спиралями 1/спираль 2), D24 и G25 (спираль 2), C27 (петля между альфа-спиралями 2), R37 (спираль 3), R40-C47 (петля между альфа-спиралями 3) и F51 (спираль 4). Как показано на фиг. 11A-11C, MEDI-7814 в слабой степени связывается с Avih-C5a, и различий в силе связывания между Avih-C5a и мутантным Avih-C5a-D31A не имелось, указывая на то, что связывающий эпитоп MEDI-7814 являлся конформационным, и этот эпитоп не был связан с D31, что соответствует опубликованным в литературе сведениям. Напротив, антитело Cab42-IgG1 характеризуется сильно выраженным связыванием с Avih-C5a, указывая на то, что связываемый эпитоп, распознаваемый Cab42-IgG1, являлся линейным, и в то же время крайне слабо связывается с мутантным Avih-C5a-D31A, указывая на то, что положение D31 являлось ключевым сайтом связывания.

[00441] Кроме того, авторы настоящего изобретения проводили обнаружение в отношении антител Cab44-IgG1 и Cab45-IgG1 для определения того, является ли положение D31 их ключевым сайтом связывания, используя способ вестерн-блоттинга. SDS-PAGE Avih-C5a и мутантного Avih-C5a-D31A использовали в качестве контролей. Как показано на фиг. 11D-11F, эпитопы, распознаваемые Cab44-IgG1 или Cab45-IgG1, являлись линейными, а положение D31 также значительно влияло на связывание антител Cab44-IgG1 и Cab45-IgG1 с C5a.

[00442] Картирование линейных пептидов, распознаваемых антителами к C5a

Таблица 9

Пептид	Положение	Последовательность
C5a-p1	Аминокислотные положения 24-46 в C5a человека (SEQ ID NO: 141)	DGACVNNDCEQRAARISLGPR
C5a-p2	Аминокислотные положения 30-46 в C5a человека (SEQ ID NO: 141)	NDETCEQRAARISLGPR
C5a-p4	Аминокислотные положения 31-40 в C5a человека (SEQ ID NO: 141)	DETCEQRAAR

[00443] Аминокислотные последовательности C5a-p1, C5a-p2 и C5a-p4 показаны в таблице 9, последовательности продукта слияния пептид-Fc, представляющего собой C5a-p1-Fc, C5a-p2-Fc или C5a-p4-Fc, а также пептида C5a или Fc синтезировали и субклонировали в pTT5, представляющий собой вектор для экспрессии в эукариотических клетках. Экспрессию белков C5a-p1-Fc, C5a-p2-Fc или C5a-p4-Fc осуществляли в клетках 293, а очистку выполняли в соответствии с протоколом производителя.

[00444] Связывание антитела к C5a, представляющего собой Cab42 или INab308, с каждым из продуктов слияния пептид-Fc тестировали в формате ELISA. Вкратце, линейные пептиды C5a-p1-Fc, C5a-p2-Fc или C5a-p4-Fc, соответствующие различным областям C5a человека, разбавляли в посадочном буфере и помещали в микротитровальные планшеты. Биотинилированные антитела к C5a, представляющие собой Cab42 или INab308, добавляли к каждой лунке с последующей инкубацией при температуре 37°C в течение 1 ч, затем лунки промывали буфером PBST, связанное биотинилированное антитело к C5a обнаруживали посредством реакции с SA-HRP (меченный пероксидазой хрена стрептавидин) в течение 1 часа при температуре 37°C, затем промывали с помощью PBST, в лунки добавляли TMB для проявления окрашивания, реакцию останавливали добавлением 50 мкл 3 М NaOH на лунку, а затем считывали уровни поглощения при 410 нм.

[00445] Результаты этих анализов на основе ELISA показаны на фиг. 12A-12B, при этом как показано на фиг. 12A, антитело Cab42 специфично связывается с пептидом, предусматривающим аминокислотные положения 24-46, положения 30-46 или положения 31-40 из SEQ ID NO: 141. При этом антитело INab308 не связывается ни с одним из 3 продуктов слияния пептид-Fc, представляющих собой C5a-p1-Fc, C5a-p2-Fc или C5a-p4-Fc, как показано на фиг. 12B.

[00446] Согласно результатам вестерн-блоттинга, аланинового сканирования и картирования линейных пептидов, распознаваемых антителами к C5a, иллюстративные эпитопы для антител Cab42-IgG1, Cab44-IgG1 и Cab45-IgG1 идентифицировали как

линейные эпитопы. Положение D31 являлось ключевым сайтом связывания, положение E32 и положение R40 также влияли на связывание антитела с C5a человека. Выделенные антитела к C5a, описанные в данном документе, специфичным образом связываются с остатком D в положении 31, или связываются с остатком D в положении 31 и остатком E в положении 32, или связываются с остатком D в положении 31, остатком E в положении 32 и остатком R в положении 40 C5a человека (SEQ ID NO: 141). Выделенные антитела к C5a, описанные в данном документе, специфичным образом связываются с эпитопом на C5a человека, находящимся в пределах следующих последовательностей: (i) DGACVNNDTCEQRAARISLGPR; (ii) NDETCEQRAARISLGPR или (iii) DETCEQRAAR, состоящим из них или их содержащим. Выделенные антитела к C5a, описанные в данном документе, специфично связываются с пептидом, состоящим из следующих последовательностей: (i) DGACVNNDTCEQRAARISLGPR; (ii) NDETCEQRAARISLGPR или (iii) DETCEQRAAR, или их содержащим. Нумерация аминокислотных остатков в C5a соответствует SEQ ID NO: 141.

Пример 9. Терапевтические эффекты антитела к C5a в отношении связанного с коронавирусом ARDS in vivo

[00447] Для оценки терапевтических эффектов антител Cab35, Cab42, Cab44 и Cab45 in vivo осуществляли разработку животной модели связанного с коронавирусом ARDS.

[00448] Использовали животную модель ARDS и нормальный контроль: гуманизированных по C5a мышей (доступны от Shanghai Model Organisms Center, Inc.). Мышей выращивали в условиях комнатной температуры, составляющей от 20°C до 26°C, относительной влажности 40-70% и 12-часового цикла свет/темнота. В дни 4, 3 и 2 перед исследованием мышей инфицировали аденовирусом, несущим и экспрессирующим белок N Covid-19 (см. Ting Gao etc., Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation, medRxiv 2020.03.29.20041962; <https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20041962>), в дозе $7,5 \times 10^8$ БОЕ/100 мкл/мышь/один раз в день, а также вместо аденовируса путем

инъекции вводили раствор хлорида натрия мышам, входящим в состав нормальной контрольной группы. В день 0 (день эксперимента) антитела Cab35, Cab42, Cab44 или Cab45 в различных дозах или раствор хлорида натрия путем инъекции вводили мышам, входящим в состав следующих соответствующих групп.

[00449] Группы и введение. Мышей разделяли на группы и обрабатывали различными реагентами соответственно следующим образом. (1) Нормальная контрольная группа (n=6), которой путем инъекции вводили 100 мкл 0,9% раствора хлорида натрия. (2) Контрольная группа, предусматривающая животную модель (n=10), которой путем инъекции вводили 100 мкл 0,9% раствора хлорида натрия. (3) Экспериментальная группа с низкой дозой (n=10), которой путем инъекции вводили антитело в дозе 1 мг/кг. (4) Экспериментальная группа со средней дозой (n=10), которой путем инъекции вводили антитело в дозе 3 мг/кг. (5) Экспериментальная группа с высокой дозой (n=10), которой путем инъекции вводили антитело в дозе 10 мг/кг. Через 30 минут после введения группе, предусматривающей животную модель, и всем экспериментальным группам вводили LPS-K235 (Sigma-Aldrich) (1 мг/мл, 100 мкл/мышь). Нормальной контрольной группе вводили раствор хлорида натрия. Все реагенты в исследовании вводили через хвостовую вену. Это исследование проводили с одобрения комитета по этике Пекинского института биотехнологии, и оно соответствовало действующим нормативным стандартам.

[00450] Анализ выживаемости. Через 12 ч, 24 ч, 36 ч, 48 ч, 60 ч и 72 ч после введения наблюдали за выживаемостью мышей во всех группах и осуществляли ее анализ.

[00451] Содержание лейкоцитов в цельной крови. Через 72 часа после введения мышей анестезировали и осуществляли отбор образцов крови из глазничной вены. С помощью анализатора ADVIA®2120 выполняли подсчет и классификацию лейкоцитов цельной крови, включая лейкоциты (WBC), нейтрофильные гранулоциты (Neut), лимфоциты (Lymph) и моноциты (Mono).

[00452] Результаты в отношении уровня выживаемости: все животные в нормальной группе и экспериментальной группе с высокой дозой с обработкой различными

антителами к C5a (Cab35, Cab42, Cab44 или Cab45) выживали в течение 72 часов после введения. В группе, предусматривающей животную модель, общая смертность составляла 30% (3/10). В группе с низкой дозой различных антител к C5a (Cab35, Cab42, Cab44 или Cab45) общая смертность составляла 10-20% (1-2/10). В группе со средней дозой различных антител к C5a (Cab35, Cab42, Cab44 или Cab45) общая смертность также составляла 10% (1/10). Эти результаты продемонстрировали, что антитела к C5a по настоящему изобретению могут эффективно снижать или предупреждать гибель мышей, вызванную коронавирусом, и повышать выживаемость мышей.

[00453] Результаты относительно подсчета числа лейкоцитов в цельной крови: значения числа лейкоцитов, лимфоцитов или моноцитов у мышей в контрольной группе, предусматривающей животную модель, статистически значимо уменьшались по сравнению с таковыми в нормальной контрольной группе ($P < 0,05$). По сравнению с группой, предусматривающей животную модель, все 3 экспериментальные группы, получавшие разные антитела к C5a (Cab35, Cab42, Cab44 или Cab45), продемонстрировали повышенные уровни лейкоцитов и лимфоцитов со статистически значимыми различиями между контрольной группой, предусматривающей животную модель, и группой либо со средней, либо с высокой дозой ($P < 0,05$). Эти результаты продемонстрировали, что антитела к C5a по настоящему изобретению могут способствовать восстановлению баланса между различными иммунными клетками в мышинной модели ARDS.

[00454] Результаты анализа воспалительных цитокинов: уровни GM-CSF, IL-1 β , IL-6, TNF- α и MCP-1 у мышей в контрольной группе, предусматривающей животную модель, статистически значимо увеличились по сравнению с таковыми в нормальной контрольной группе ($P < 0,05$). По сравнению с контрольной группой, предусматривающей животную модель, все 3 экспериментальные группы, получавшие различные антитела к C5a (Cab35, Cab42, Cab44 или Cab45), продемонстрировали снижение уровней GM-CSF, IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1 или C5a дозозависимым образом. Более того, уровни большинства этих цитокинов в экспериментальных группах статистически значимо отличались от таковых в контрольной группе,

предусматривающей животную модель ($P < 0,05$). Эти результаты продемонстрировали, что антитела к C5a по настоящему изобретению могут в значительной степени снижать выраженность цитокинового шторма и воспалительной реакции, индуцированных Covid-19, *in vivo*.

Формула изобретения

1. Выделенное антитело к C5a или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с по меньшей мере одним аминокислотным остатком, выбранным из остатка D в положении 31, остатка E в положении 32 и остатка R в положении 40 C5a человека, как показано в SEQ ID NO: 141.

2. Выделенное антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, которые специфично связываются с остатками 31-40 в C5a человека, как показано в SEQ ID NO: 141.

3. Выделенное антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с эпитопом на C5a человека, находящимся в пределах следующих последовательностей:

(i) DGACVNNDTCEQRAARISLGPR;

(ii) NDETCEQRAARISLGPR или

(iii) DETCEQRAAR, состоящим из них или их содержащим.

4. Выделенное антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с пептидом, состоящим из следующих последовательностей:

(i) DGACVNNDTCEQRAARISLGPR;

(ii) NDETCEQRAARISLGPR или

(iii) DETCEQRAAR, или их содержащим.

5. Выделенное антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-4, где антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент связываются с C5a человека с Kd, составляющей от приблизительно 0,1 пМ до приблизительно 1 нМ.

6. Выделенное антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-5, где антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент связываются со свободной формой полипептида C5a человека в присутствии 2-кратного или большего молярного избытка нерасщепленного нативного C5 человека.

7. Выделенное антитело к C5a или его антигенсвязывающий фрагмент, где антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент содержат

вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий определяющую комплементарность область тяжелой цепи HC-CDR1, содержащую X_1YYX_2Q (SEQ ID NO: 67), где X_1 представляет собой D или N, и X_2 представляет собой M или I;

HC-CDR2, содержащую $LIRX_1KX_2X_3GX_4TX_5X_6X_7AASX_8KG$ (SEQ ID NO: 68), где X_1 представляет собой K или N, X_2 представляет собой A или V, X_3 представляет собой V, N или I, X_4 представляет собой G, E, F, H, I, Q или R, X_5 представляет собой T, V или A, X_6 представляет собой Q, E, T или S, X_7 представляет собой Y или F, и X_8 представляет собой V или L; и

HC-CDR3, содержащую $RX_1GPPGLX_2$ (SEQ ID NO: 69), где X_1 представляет собой A, L или V, и X_2 представляет собой T, S или A;

и вариабельный домен легкой цепи (V_L), содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи LC-CDR1, содержащую $RSSQX_1LLX_2X_3X_4X_5YX_6YX_7D$ (SEQ ID NO: 70), где X_1 представляет собой S, R или N, X_2 представляет собой A, H или D, X_3 представляет собой S или T, X_4 представляет собой D или N, X_5 представляет собой G, A или R, X_6 представляет собой N, I, T, E или A, и X_7 представляет собой I, M, L или V;

LC-CDR2, содержащую GX_1SX_2RAS (SEQ ID NO: 71), где X_1 представляет собой G или A, X_2 представляет собой N или K; и

LC-CDR3, содержащую $X_1QHX_2X_3LPX_4T$ (SEQ ID NO: 72), где X_1 представляет собой L или M, X_2 представляет собой R или K, X_3 представляет собой A или V, и X_4 представляет собой P или L.

8. Выделенное антитело к C5a или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие

V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 1-6; HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 7-29; и HC-CDR3, содержащую

аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 30-38; и

V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 39-56; LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 57-59; и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной любой из SEQ ID NO: 60-66.

9. Выделенное антитело к C5a или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 из V_H, содержащего аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 73-111; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 из V_L, содержащего аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 112-140.

10. Выделенное антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-9, содержащие

(i) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 7, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 30; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 39, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся последовательностью, на по меньшей мере приблизительно 90% идентичной SEQ ID NO: 60;

11. Выделенное антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-10, содержащие

V_H, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с любой из SEQ ID NO: 73-111; и

V_L, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с любой из SEQ ID NO: 112-140.

12. Выделенное антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент по п. 11, содержащие

(i) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 73 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 73; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 112 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 112;

(ii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 75 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 75; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 114 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 114;

(iii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 100 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 100; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 135 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 135;

(iv) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 79 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью

характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 139; или

(xv) V_H, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 111 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 111; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140 или ее вариант, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 140.

13. Выделенное антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с C5a конкурентным по отношению к выделенному антителу к C5a или антигенсвязывающему фрагменту по любому из пп. 1-12 образом или специфично связываются с тем же эпитопом, что и выделенное антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-12.

14. Выделенное антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-13, где антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент содержат Fc-фрагмент.

15. Выделенное антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент по п. 14, где антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой полноразмерное антитело класса IgG.

16. Выделенное антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент по п. 15, где антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой полноразмерное антитело подкласса IgG1 или IgG4.

17. Выделенное антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-16, где антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент являются химерными, человеческими или гуманизированными.

18. Выделенное антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-13, где антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент выбраны из группы, состоящей из Fab, Fab', F(ab)'₂, Fab'-SH, одноцепочечного Fv (scFv), Fv-фрагмента, dAb, Fd, нанотела, диатела и линейного антитела.

19. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, которая кодирует антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-18.

20. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п. 19.

21. Выделенная клетка-хозяин, содержащая антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-18, нуклеиновую кислоту по п. 19 или вектор по п. 20.

22. Способ получения антитела к C5a или антигенсвязывающего фрагмента, включающий

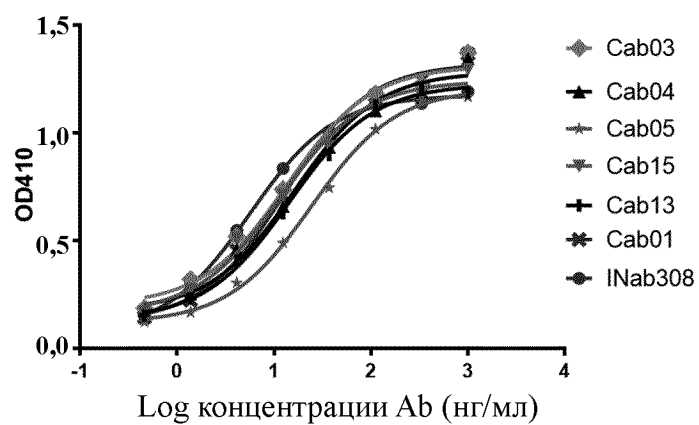
а) культивирование клетки-хозяина по п. 21, являющееся эффективным для обеспечения экспрессии антитела к C5a или антигенсвязывающего фрагмента; и

б) получение экспрессированных антитела к C5a или антигенсвязывающего фрагмента из клетки-хозяина.

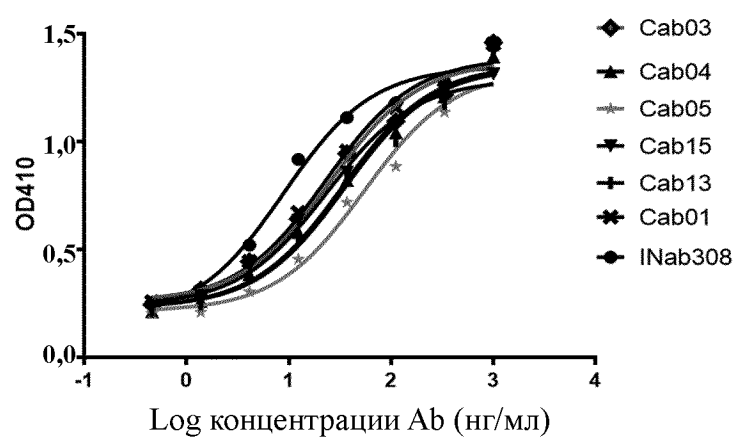
23. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело к C5a или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-18, нуклеиновую кислоту по п. 19, вектор по п. 20 или выделенную клетку-хозяина по п. 21 и фармацевтически приемлемый носитель.

24. Способ лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества фармацевтической композиции по п. 23.

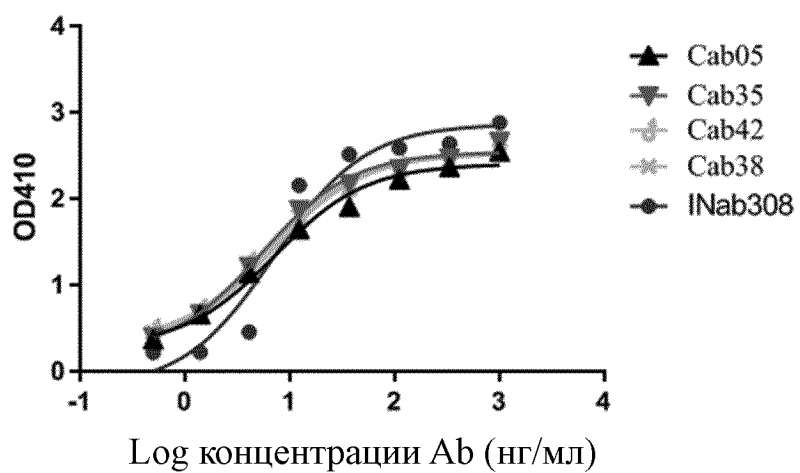
25. Способ по п. 24, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из синдрома воспалительного ответа (SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, повреждений, связанных с ишемией/реперфузией, острого повреждения легкого, пневмонии, острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов, перенесших трансплантацию, реакций «трансплантат против хозяина», гломерулярных заболеваний почки, гломерулонефрита, форм почечной недостаточности, ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний, болезни Бехтерева, заболеваний волчаночного типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, опухолевого роста и рака солидных органов.



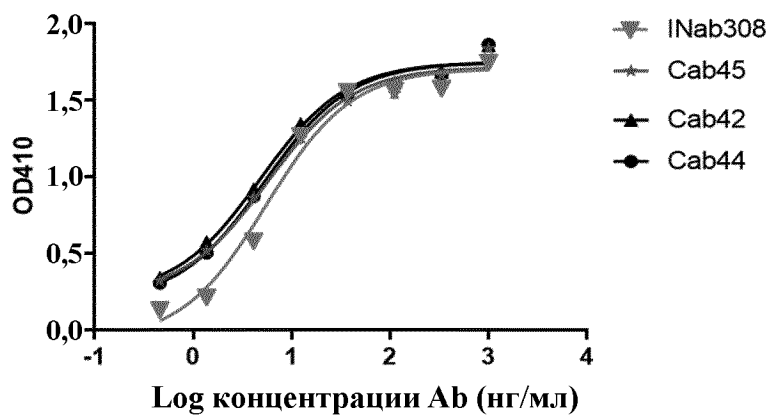
ФИГ. 1А



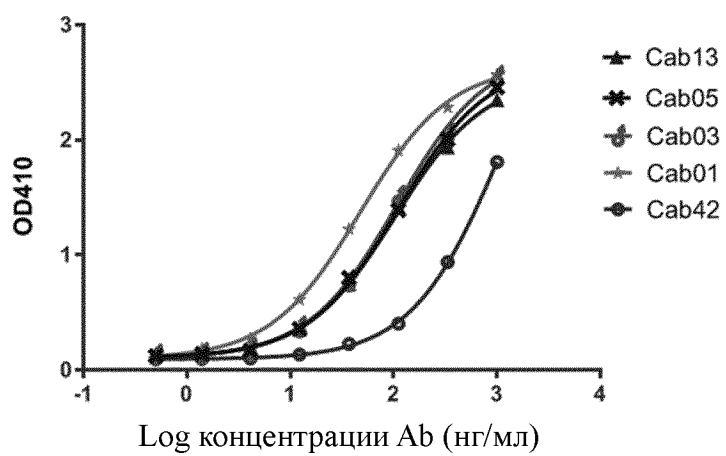
ФИГ. 1В



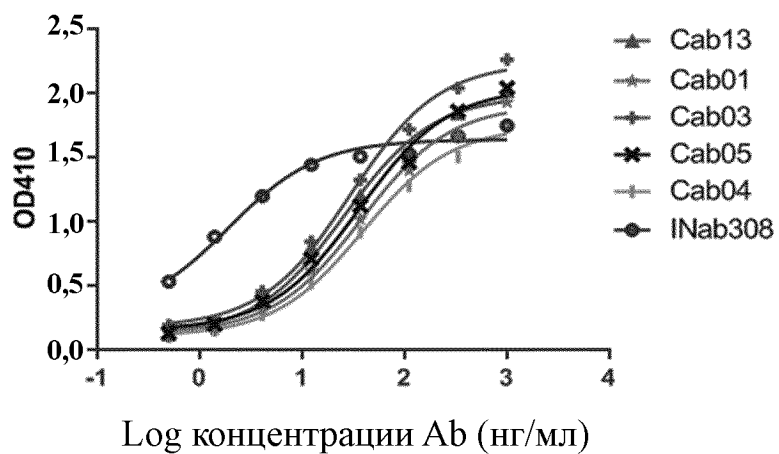
ФИГ. 2А



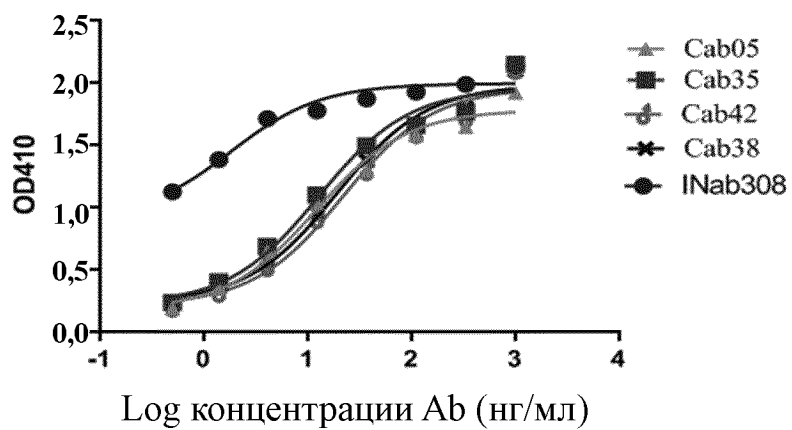
ФИГ. 2В



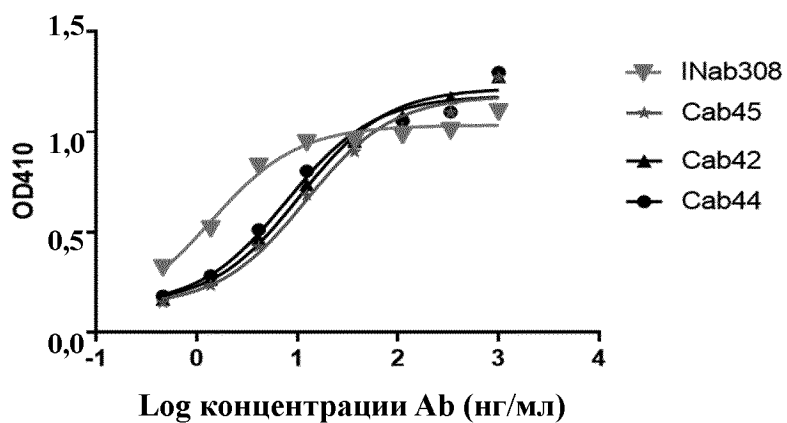
ФИГ. 2С



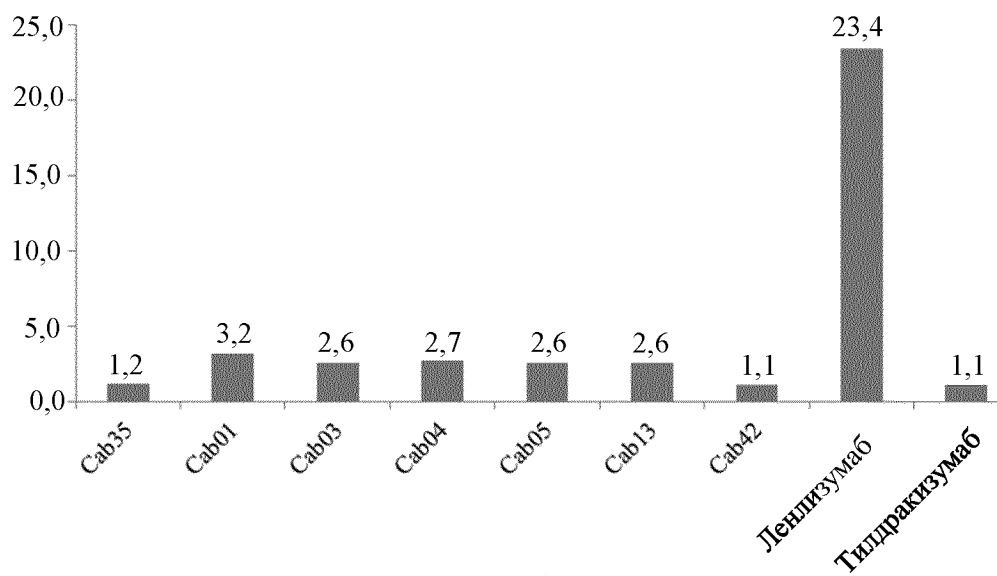
ФИГ. 3А



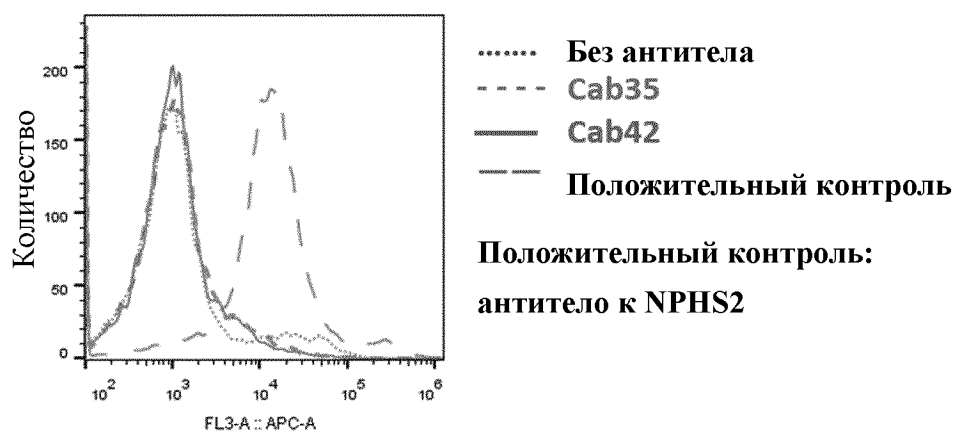
ФИГ. 3В



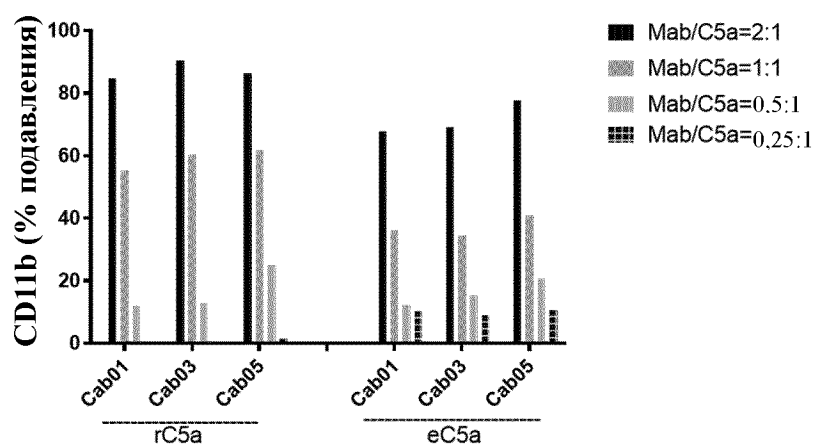
ФИГ. 3С



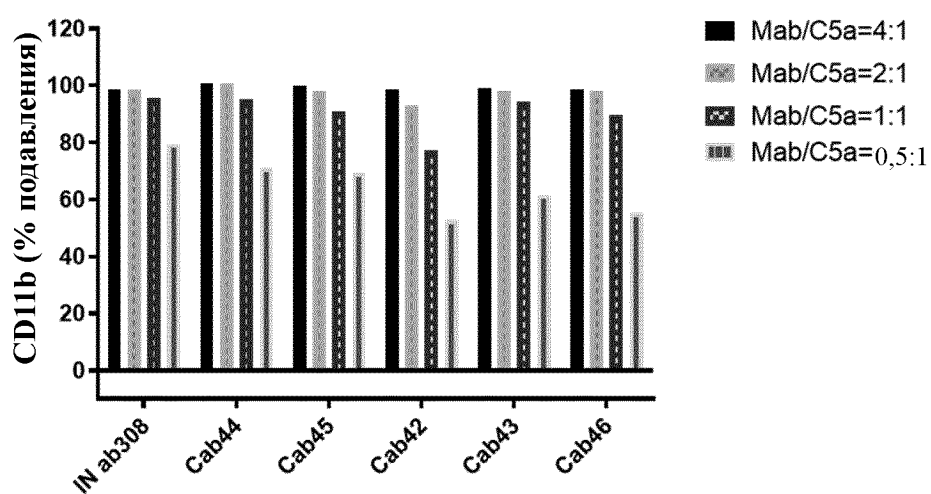
ФИГ. 4А



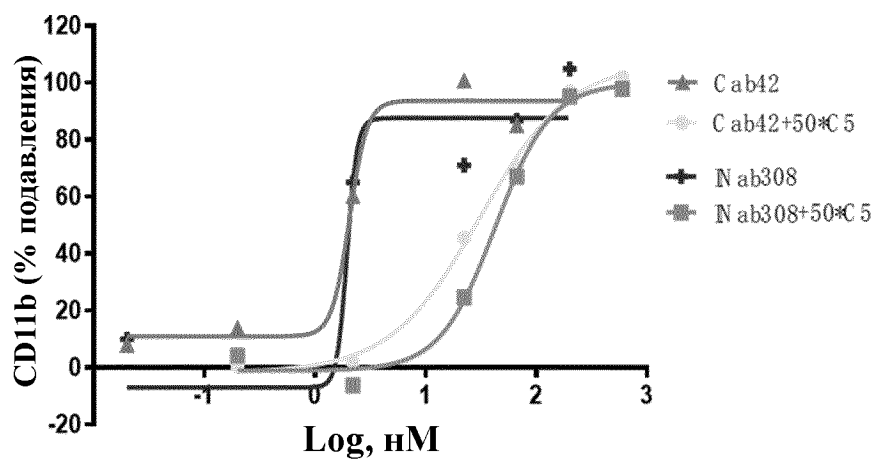
ФИГ. 4В



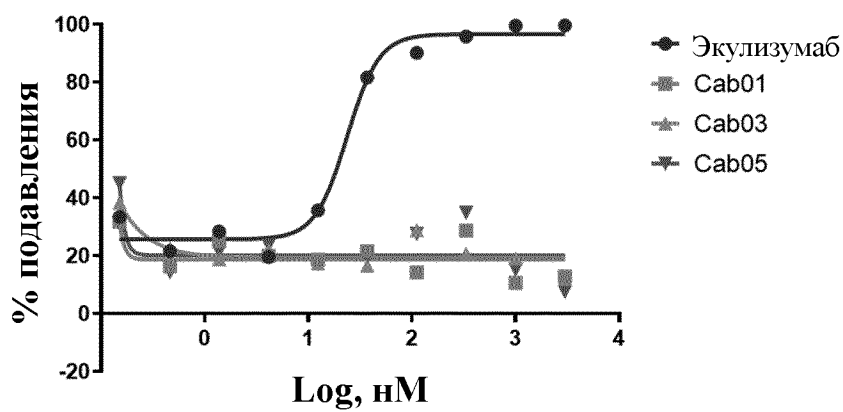
ФИГ. 5А



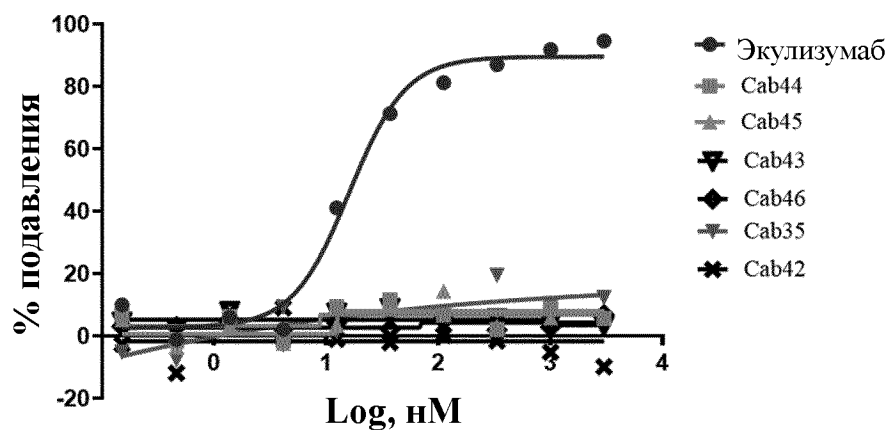
ФИГ. 5В



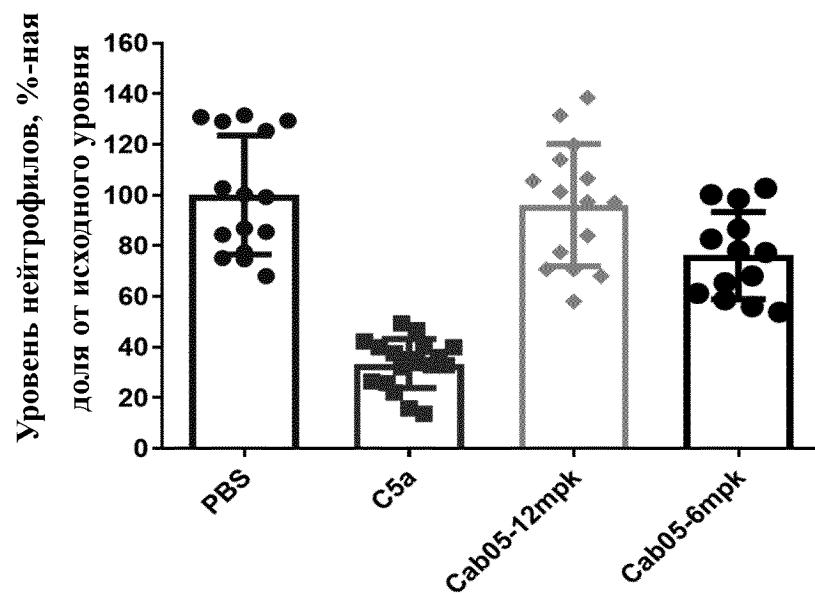
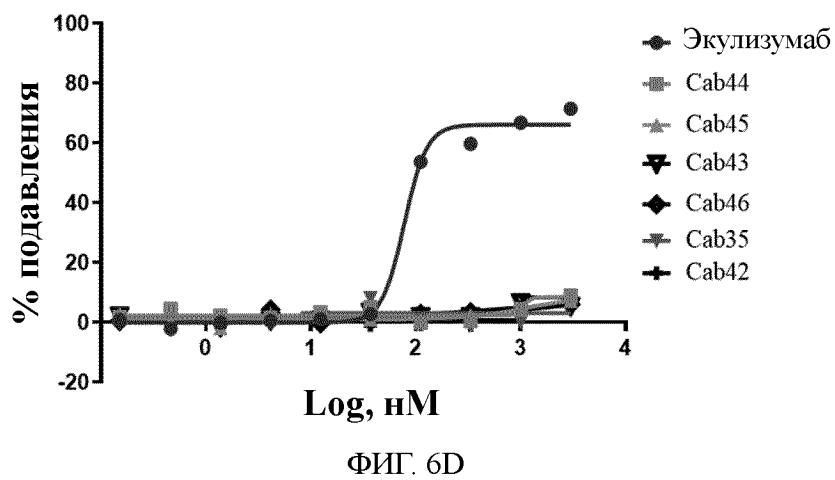
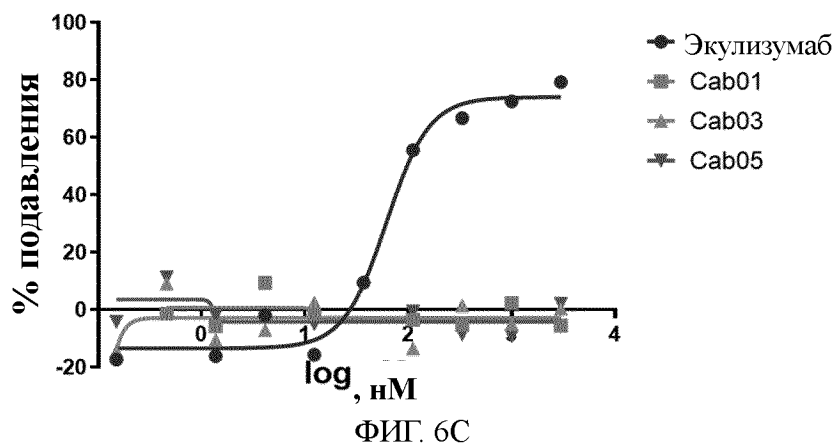
ФИГ. 5С



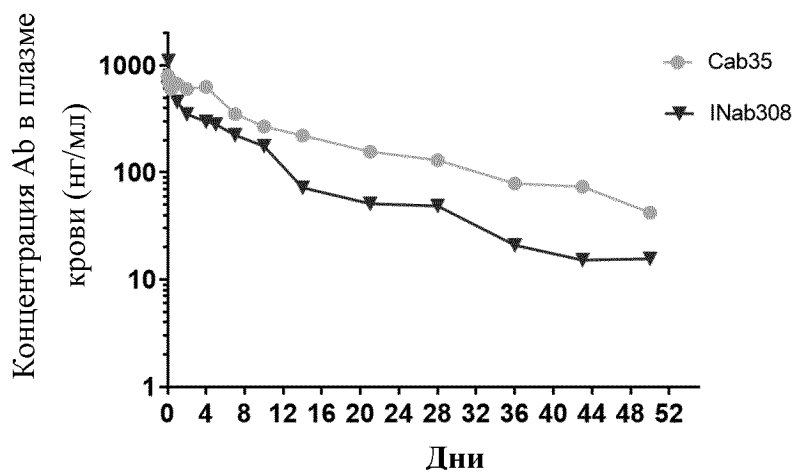
ФИГ. 6А



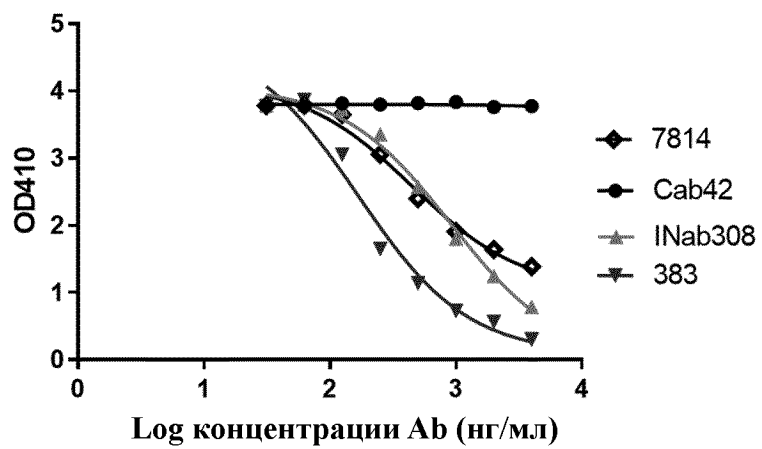
ФИГ. 6В



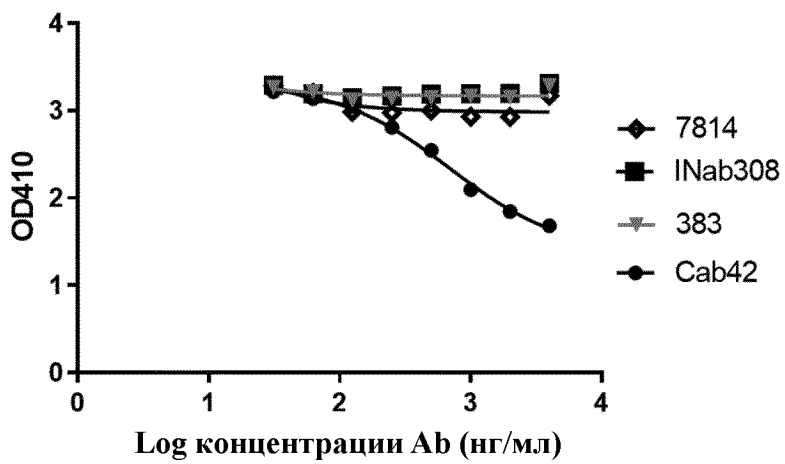
7/14



ФИГ. 8

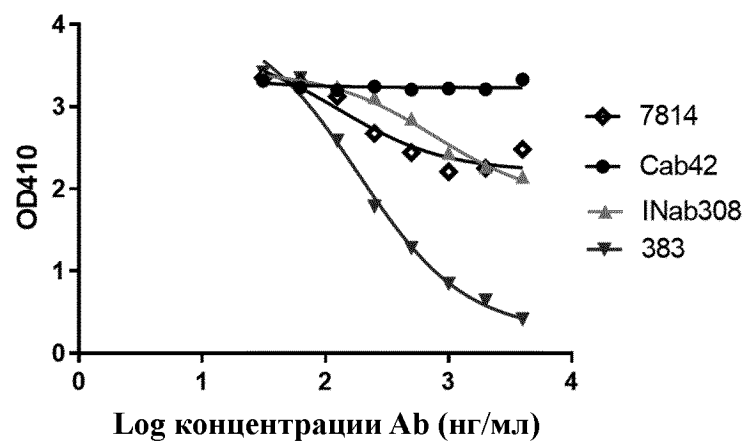


ФИГ. 9А

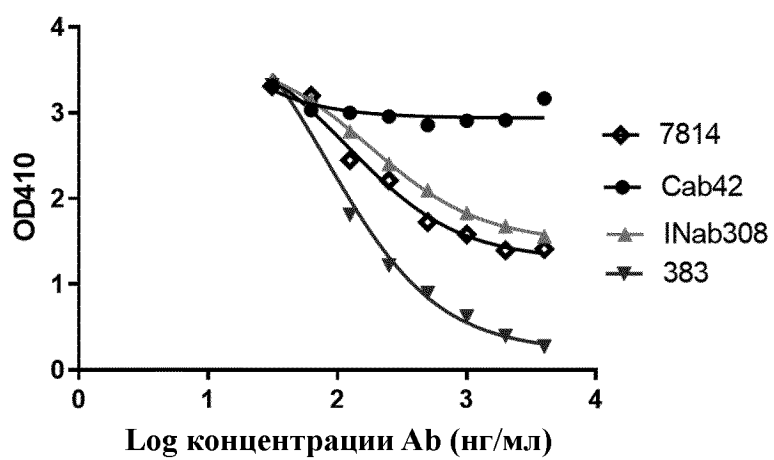


ФИГ. 9В

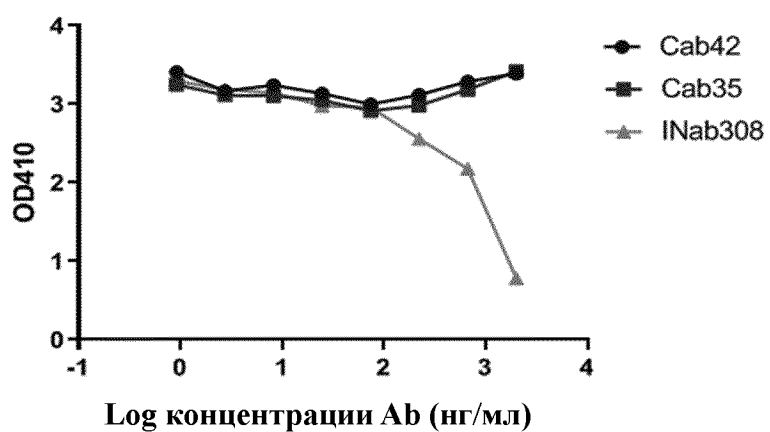
8/14



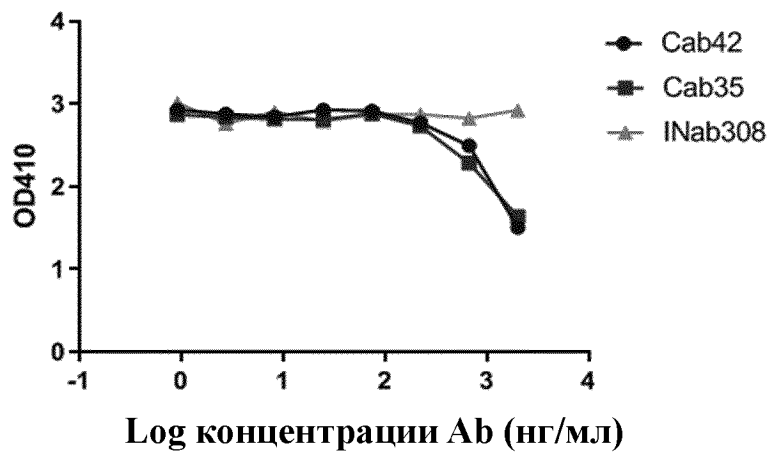
ФИГ. 9С



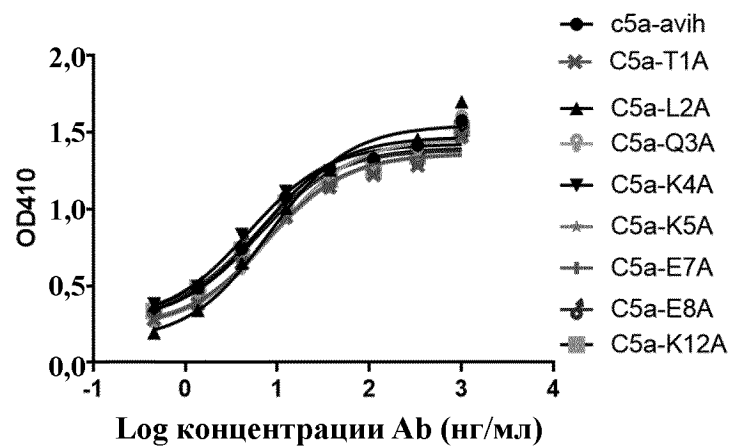
ФИГ. 9D



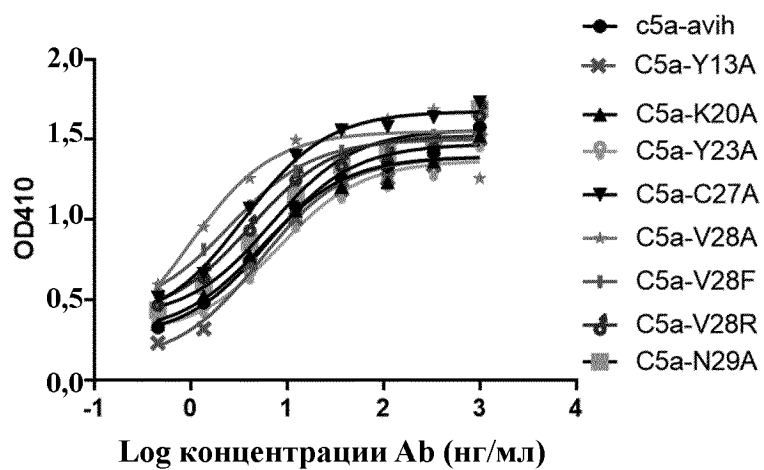
ФИГ. 9Е



ФИГ. 9F

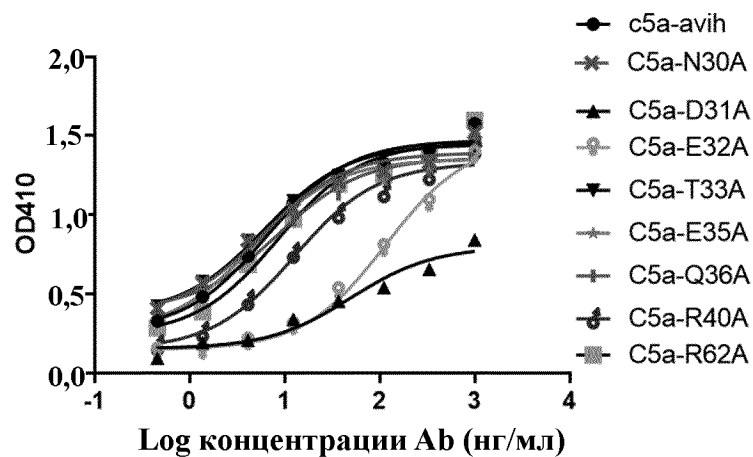


ФИГ. 10А

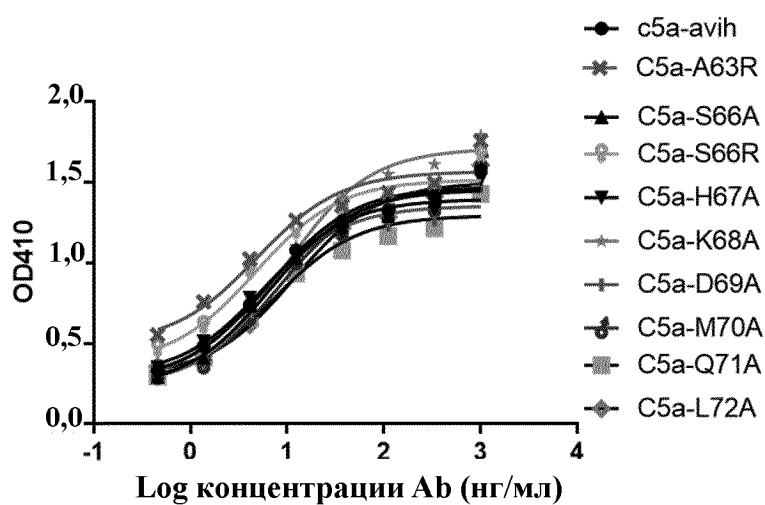


ФИГ. 10В

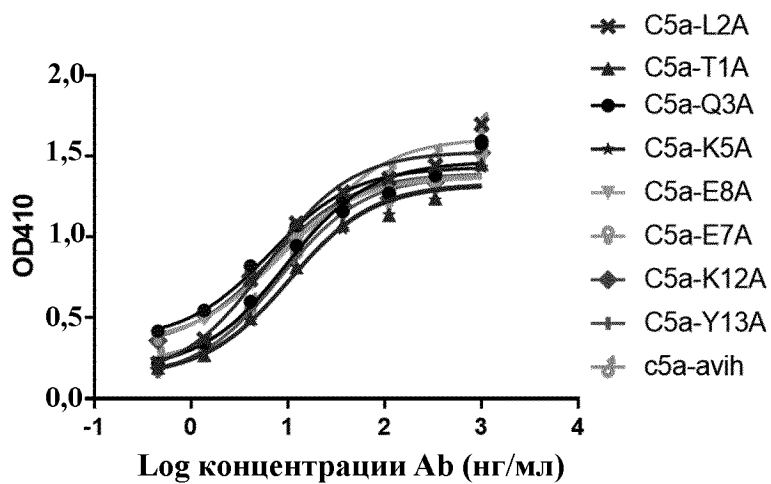
10/14



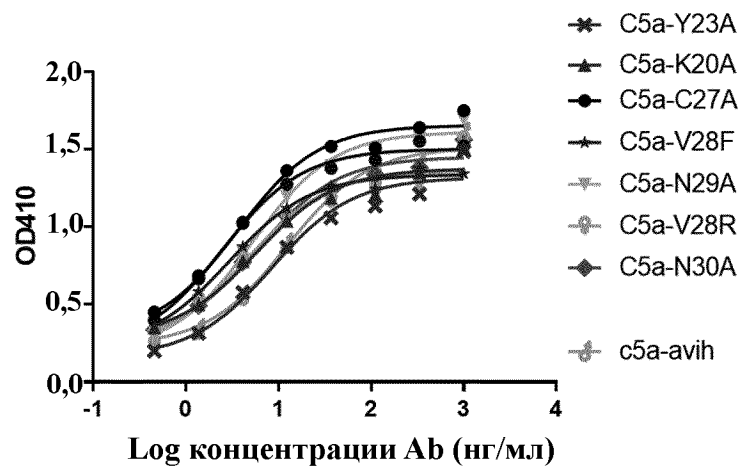
ФИГ. 10С



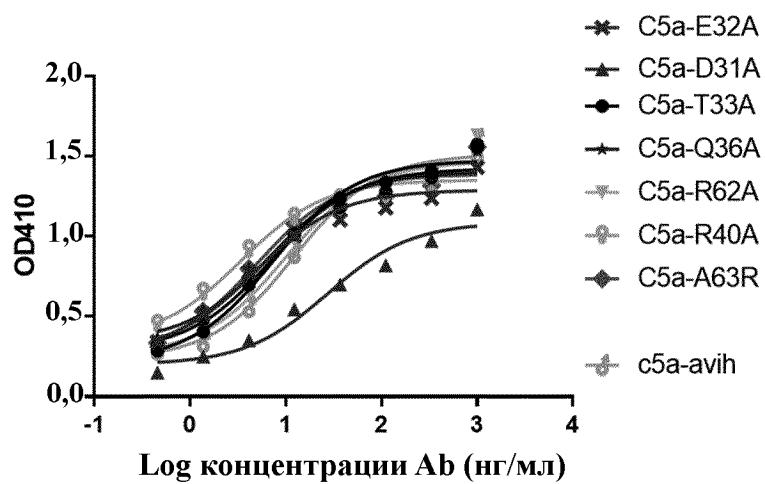
ФИГ. 10D



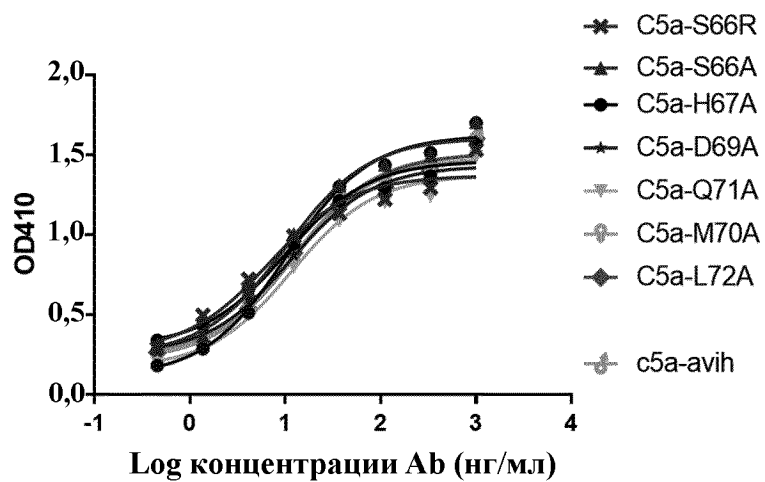
ФИГ. 10Е



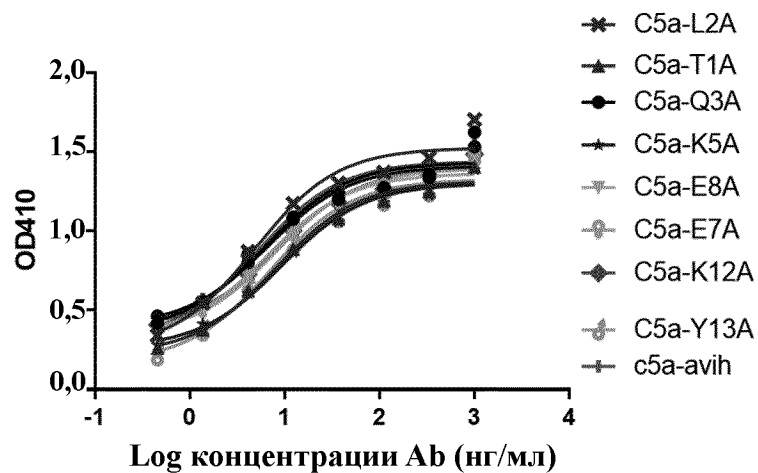
ФИГ. 10F



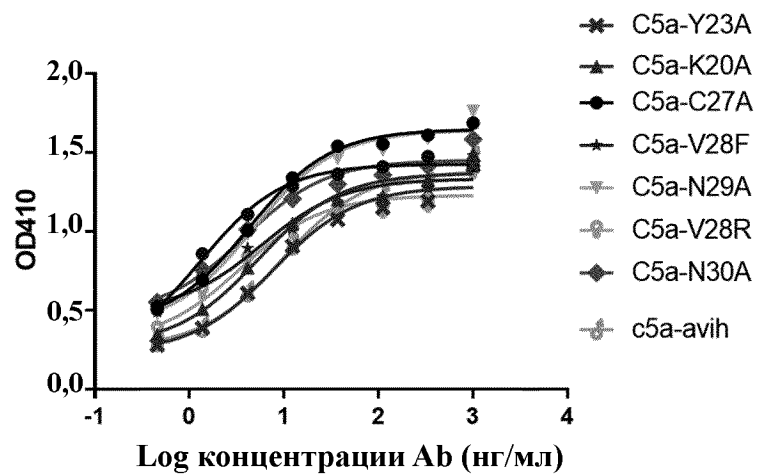
ФИГ. 10G



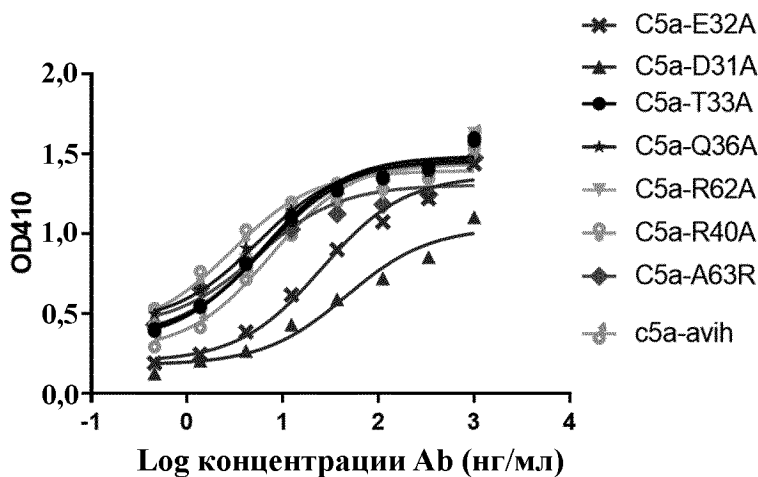
ФИГ. 10H



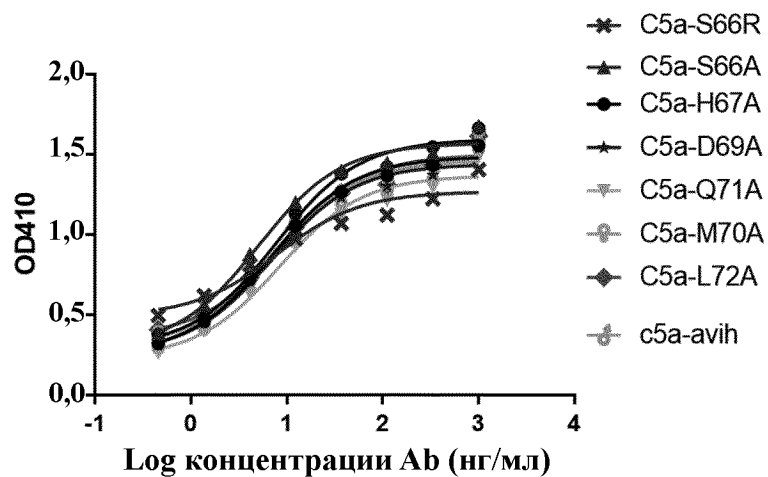
ФИГ. 10I



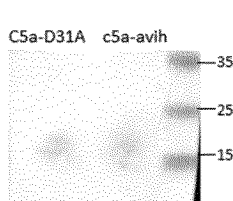
ФИГ. 10J



ФИГ. 10K

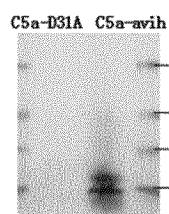


ФИГ. 10L



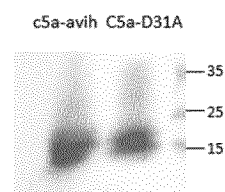
MEDI-7814

ФИГ. 11A



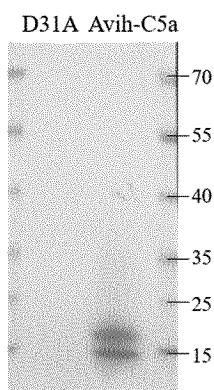
Cab42-IgG1

ФИГ. 11B



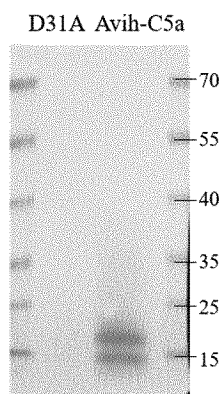
Антитело к His

ФИГ. 11C



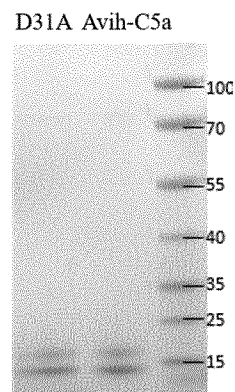
Cab44

ФИГ. 11D



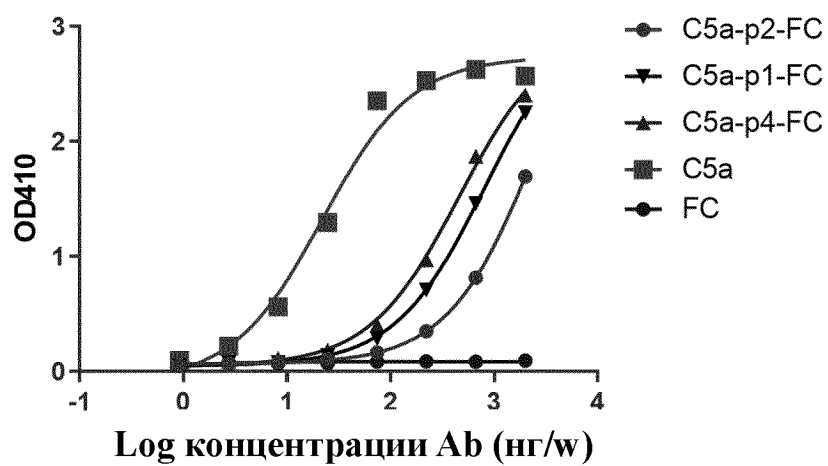
Cab45

ФИГ. 11E

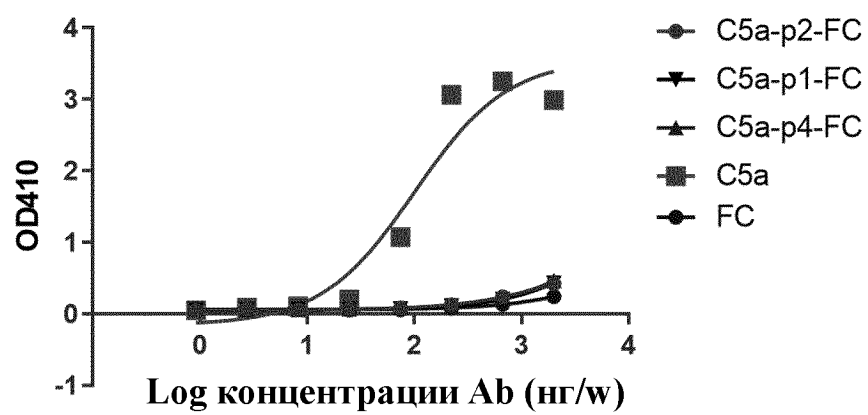


SDS-PAGE

ФИГ. 11F



ФИГ. 12А



ФИГ. 12В