



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0044630

(51)^{2006.01} C07K 16/40; A61K 39/395

(13) B

(21) 1-2019-02476

(22) 12/10/2017

(86) PCT/US2017/056349 12/10/2017

(87) WO2018/071676 A1 19/04/2018

(30) 62/407,390 12/10/2016 US

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/10/2019 379A

(71) BIOVERATIV USA INC. (US)

951 Gateway Blvd., South San Francisco, CA 94080, US

(72) PANICKER Sandip (US); PARRY Graham (US); STAGLIANO Nancy E. (US).

(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) KHÁNG THỂ LIÊN KẾT ĐẶC HIỆU VỚI C1S VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA
KHÁNG THỂ NÀY

(21) 1-2019-02476

(57) Sáng chế này đề cập đến các kháng thể liên kết đặc hiệu với thành phần của con đường bổ thể Cls. Sáng chế này đề cập đến các axit nucleic bao gồm các trình tự nucleotit mã hóa các kháng thể kháng Cls; và các tế bào chủ chứa các axit nucleic. Sáng chế này cũng đề cập đến dược phẩm chứa các kháng thể kháng Cls. Sáng chế này còn đề cập đến các phương pháp sử dụng các kháng thể kháng Cls

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa hưởng quyền ưu tiên căn cứ tích hợp nguyên văn vào đây bằng dẫn chiếu này.

Hệ thống bổ thể là một cơ chế tác động được biết rất rõ của phản ứng miễn dịch, không chỉ bảo vệ chống lại mầm bệnh và các tác nhân gây hại khác mà còn phục hồi sau chấn thương. Con đường bổ thể bao gồm một số protein thường tồn tại trong cơ thể ở dạng không hoạt động. Con đường bổ thể cổ điển được khởi đầu bằng việc kích hoạt thành phần đầu tiên của bổ thể, gọi là phức hợp C1, bao gồm các protein C1q, C1r và C1s. Khi gắn kết C1 với một phức hợp miễn dịch hoặc chất hoạt hoá khác, thì thành phần C1s, một proteaza serin nhạy cảm - diisopropyl fluorophosphat (DFP), tách các thành phần bổ thể C4 và C2 để bắt đầu hoạt hóa con đường bổ thể cổ điển. Con đường bổ thể cổ điển xem ra có vai trò trong nhiều bệnh và rối loạn chức năng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế này là đề xuất các kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa. Sáng chế này cũng đề cập đến các axit nucleic bao gồm trình tự nucleotit mã hóa các kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa; và các tế bào chủ bao gồm các axit nucleic. Sáng chế này còn đề cập đến dược phẩm chứa các kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa. Sáng chế này cũng đề cập đến các phương pháp sử dụng các kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa.

Một số khía cạnh của sáng chế này đề cập đến một kháng thể, bao gồm một chuỗi nặng và một chuỗi nhẹ, trong đó chuỗi nặng gồm có một vùng chuỗi nặng thay đổi (VH) và một vùng chuỗi nặng hằng định, và chuỗi nhẹ bao gồm một vùng chuỗi nhẹ thay đổi (VL); trong đó vùng VL bao gồm vùng xác định bổ sung VL (CDR) 1, một VL CDR2 và một VL CDR3, và trong đó vùng VH bao gồm một VH CDR1, một VH CDR2 và một VH CDR3; và trong đó VL CDR1 bao gồm

SEQ ID NO: 1; trong đó VL CDR2 bao gồm SEQ ID NO: 2; trong đó VL CDR3 bao gồm SEQ ID NO: 3; trong đó VH CDR1 bao gồm SEQ ID NO: 4; trong đó VH CDR2 bao gồm SEQ ID NO: 5; trong đó VH CDR3 bao gồm SEQ ID NO: 6; trong đó vùng chuỗi nặng hằng định bao gồm một vùng hằng định IgG4, trong đó gốc axit amin 308 của vùng chuỗi nặng hằng định tương ứng với SEQ ID NO: 28 là Leu và gốc axit amin 314 của vùng chuỗi nặng hằng định tương ứng với SEQ ID NO: 28 là Ser; và trong đó kháng thể liên kết đặc hiệu với C1s đã hoạt hóa.

Theo một số khía cạnh, sáng chế này đề cập đến một kháng thể, bao gồm chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, trong đó chuỗi nặng bao gồm vùng VH và vùng chuỗi nặng hằng định, và chuỗi nhẹ bao gồm vùng VL; trong đó vùng VL bao gồm VL CDR1, VL CDR2 và VL CDR3, và trong đó vùng VH bao gồm VH CDR1, VH CDR2 và VH CDR3; trong đó VL CDR1 bao gồm SEQ ID NO: 1; trong đó VL CDR2 bao gồm SEQ ID NO: 2; trong đó VL CDR3 bao gồm SEQ ID NO: 3; trong đó VH CDR1 bao gồm SEQ ID NO: 4; trong đó VH CDR2 bao gồm SEQ ID NO: 5; trong đó VH CDR3 bao gồm SEQ ID NO: 6; trong đó vùng chuỗi nặng hằng định bao gồm SEQ ID NO: 28; và trong đó kháng thể liên kết đặc hiệu với C1s đã hoạt hóa.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến một thể liên hợp miễn dịch bao gồm một kháng thể được bộc lộ ở đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến một nucleotit hoặc một bộ các nucleotit mã hóa một kháng thể được bộc lộ ở đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các phương pháp ức chế con đường bổ thể ở một đối tượng cần điều trị, bao gồm việc cho đối tượng dùng một lượng hiệu quả được dụng của kháng thể, thể liên hợp miễn dịch hoặc nucleotit được bộc lộ trong tài liệu này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể ở một đối tượng cần điều trị, bao gồm việc cho đối tượng dùng một lượng hiệu quả được dụng của kháng thể, thể liên hợp miễn dịch hoặc nucleotit được bộc lộ ở đây.

Mô tả văn tắt hình vẽ

Hình 1 mô tả trình tự axit amin của biến thể VH được nhân tính hóa 1 (SEQ ID NO: 10) và trình tự nucleotit (SEQ ID NO: 11) cùng mã hóa. Định nghĩa CDR và đánh số trình tự protein được hiển thị theo cách đánh số Kabat. Nucleotit CDR và trình tự protein được gạch chân.

Hình 2 mô tả trình tự axit amin của biến thể VH được nhân tính hóa 2 (SEQ ID NO: 12) và trình tự nucleotit (SEQ ID NO: 13) cùng mã hóa. Định nghĩa CDR và đánh số trình tự protein được hiển thị theo cách đánh số Kabat. Nucleotit CDR và trình tự protein được gạch chân.

Hình 3 mô tả trình tự axit amin của biến thể VH được nhân tính hóa 3 (SEQ ID NO: 14) và trình tự nucleotit (SEQ ID NO: 15) cùng mã hóa. Định nghĩa CDR và đánh số trình tự protein được hiển thị theo cách đánh số Kabat. Nucleotit CDR và trình tự protein được gạch chân.

Hình 4 mô tả trình tự axit amin của biến thể VH được nhân tính hóa 4 (SEQ ID NO: 16) và trình tự nucleotit (SEQ ID NO: 17) cùng mã hóa. Định nghĩa CDR và đánh số trình tự protein được hiển thị theo cách đánh số Kabat. Nucleotit CDR và trình tự protein được gạch chân.

Hình 5 mô tả trình tự axit amin của biến thể VH được nhân tính hóa 5 (SEQ ID NO: 18) và trình tự nucleotit (SEQ ID NO: 19) cùng mã hóa. Định nghĩa CDR và đánh số trình tự protein được hiển thị theo cách đánh số Kabat. Nucleotit CDR và trình tự protein được gạch chân.

Hình 6 mô tả trình tự axit amin của biến thể V_K được nhân tính hóa 1 (SEQ ID NO: 20) và trình tự nucleotit (SEQ ID NO: 21) cùng mã hóa. Định nghĩa CDR và đánh số trình tự protein được hiển thị theo cách đánh số Kabat. Nucleotit CDR và trình tự protein được gạch chân.

Hình 7 mô tả trình tự axit amin của biến thể V_K được nhân tính hóa 2 (SEQ ID NO: 22) và trình tự nucleotit (SEQ ID NO: 23) cùng mã hóa. Định nghĩa CDR và đánh số trình tự protein được hiển thị theo cách đánh số Kabat. Nucleotit CDR và trình tự protein được gạch chân.

Hình 8 mô tả trình tự axit amin của biến thể V_K được nhân tính hóa 5 (SEQ ID NO: 24) và trình tự nucleotit (SEQ ID NO: 25) cùng mã hóa. Định nghĩa CDR

và đánh số trình tự protein được hiển thị theo cách đánh số Kabat. Nucleotit CDR và trình tự protein được gạch chân.

Hình 9 cho thấy sự khác biệt về axit amin giữa VH (SEQ ID NO: 8) kháng C1s đã hoạt hóa (anti-aC1s, còn được gọi là TNT005) ở chuột bố mẹ và các biến thể VH được nhân tính hóa điển hình.

Hình 10 cho thấy sự khác biệt về axit amin giữa VL (SEQ ID NO: 7) kháng C1s đã hoạt hóa ở chuột bố mẹ và các biến thể VL được nhân tính hóa điển hình.

Hình 11 cho thấy các thuộc tính gắn kết của các biến thể được nhân tính hóa của kháng C1s đã hoạt hóa ở chuột. Dữ liệu cho liên kết trực tiếp với C1s đã hoạt hóa ("aC1s"), liên kết cạnh tranh với 50 pM kháng C1s đã hoạt hóa được biotin hóa ("Biot-005") và sự ức chế của con đường bỏ thể cổ điển, được hiển thị.

Hình 12 cho thấy các thuộc tính gắn kết của các biến thể của kháng C1s đã hoạt hóa ở chuột được nhân tính hóa. Dữ liệu về ái lực liên kết của các biến thể được nhân tính hóa của kháng C1s đã hoạt hóa ở chuột được đưa ra.

Hình 13 mô tả một cấu hình dược động học (PK) và cấu hình dược lực học (PD) cho một biến thể kháng C1s đã hoạt hóa được nhân tính hóa (VH3/VK2-Fc-sub₄, còn được gọi là TNT020) được truyền tĩnh mạch ở mức 10 mg/kg cho khỉ cynomolgus. Dữ liệu cho thấy % hoạt tính của con đường bỏ thể (CP) (chuẩn hóa đến mức trước khi dùng) và nồng độ trong huyết thanh ($\mu\text{g/mL}$) của kháng thể được sử dụng, tại thời điểm lên tới 650 giờ sau khi dùng.

Hình 14 mô tả cấu hình PK và cấu hình PD cho VH3/VK2-Fc-sub₄ được truyền dưới da ở mức 20 mg/kg cho khỉ cynomolgus. Dữ liệu cho thấy % hoạt tính CP (chuẩn hóa đến mức trước khi dùng) và nồng độ trong huyết thanh ($\mu\text{g/mL}$) của kháng thể được sử dụng, tại thời điểm lên đến 55 ngày sau khi dùng. Các cấu hình dược động học (hình tròn) và dược lực học (hình vuông) được phủ lên. CP = con đường bỏ thể.

Hình 15A-15C cho thấy các trình tự axit amin của VH3/VK2-Fc-sub₄. Hình 15A cho thấy trình tự axit amin Fc-sub₄ có trong VH3/VK2-Fc-sub₄. Các thay thế axit amin giúp tăng cường liên kết FcRn được gạch chân (Hình 15A). Hình 15B và 15C cho thấy trình tự axit amin của VH3/VK2-Fc-sub₄ trong chuỗi nặng (Hình

15B) và trong chuỗi nhẹ (Hình 15C). Các vùng thay đổi CDR được gạch chân (Hình 15B và 15C) và vùng chuỗi nặng hằng định (miền Fc) được in đậm (Hình 15B).

Hình 16A-16B cho thấy các trình tự axit amin của các chuỗi nặng và nhẹ có chiều dài đầy đủ của VH3/VK2-Fc-sub₄. Các peptit tín hiệu được in đậm và gạch chân (Hình 16A và 16B); các CDR được gạch chân (Hình 16A và 16B); và vùng chuỗi nặng hằng định (Fc) được in đậm (Hình 16A). Các thay thế axit amin vùng chuỗi nặng hằng định giúp tăng cường liên kết FcRn được gạch chân kép (Hình 16A).

Hình 17A - 17B là các biểu diễn đồ họa minh họa hoạt tính của con đường bổ thể huyết thanh (CP) (Hình 17A) và tan máu (Hình 17B) *in vitro*, tiếp sau sự tiếp xúc với các nồng độ khác nhau của kháng thể kháng C1s mà nhắm vào cả C1s hoạt động và không hoạt động (hình vuông) hoặc VH3/VK2-Fc-sub₄ (vòng tròn).

Hình 18A-18B là các biểu diễn đồ họa minh họa các cấu hình được động học (Hình 18A) và được lực học (Hình 18B) cho một biến thể kháng thể kháng C1s đã hoạt hoá (VH3/VK2 có IgG4 Fc dạng tự nhiên) và VH3/VK2-Fc-sub₄ (có trình tự chuỗi nặng bao gồm SEQ ID NO: 28). Một đối chứng "chất mang" âm cũng được hiển thị trong Hình 18B.

Các định nghĩa

Thuật ngữ "thành phần bổ thể C1s" hoặc "C1s", như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ một proteaza serin nhạy cảm - diisopropyl fluorophosphat (DFP), là thành phần tách các thành phần bổ thể C4 và C2 để bắt đầu kích hoạt con đường bổ thể cổ điển. Trình tự axit amin tự nhiên của C1s ở người được đưa ra trong Bảng 1 (SEQ ID NO: 9).

Bảng 1: Trình tự

C1s ở người	EPTMYGEILSPNYPQAYPSEVEKSWDIEVPEGYGIHL YFTHLDIELSENCA YDSVQIISGDTEE GRLCGQRSSNNPHSPIVEEFQVPYNKLQVIFKSDFSNEERFTGFAAYVATDINECTDFVDVP CSHFCNNFIGGYFCSCPPEYFLHDDMKNCVNCSGDVFTALIGEIASPNYPKYPENSRC EYQ IRLEKGFQVVVTLRREDFDVEAADSAGNCLDSL VFVAGDRQFGPYCGHGFPGPLNIETK SNA LDIIFQTDLTGQKKGWKLRYHGDPMPCPKEDTPNSVWEP AKA KYVFRDVVQITCLDGF EVV EGRVGATSFYSTCQSNKGKWSNSKCLKCQPVDCGIPES IENGKVEDPESTLFGSVIRYTCEE PYY YMENGGGGEYHCAGNSWVNEVLGP ELPKCVPCVGPREPFE EKQRIIGGSDADIKNFPWQ VFFDNPWAGGALINEYWVLTA AHVVEGNREPTMYVGSTSVQTSRLAKSKMLTPEHVFIHP GWKLLLEVPEGRTNFDNDIALVRLKDPVKMGPTVSPICLP GTSSDYNLMDGDLGLISGWGRT EKRDRAVRLKAAARLPVAPLRKCKEVKVEKPTADAEAYVFTPNMICAGGEKGMDSCKGDSG GAFVQDPNDKTKFYAAGLVSWGPQCGTYGLYTRVKNYVDWIMKTMQENSTPRED (SEQ ID NO: 9)
-------------	--

Vùng hằng định IgG4 ở người (Fc)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO: 52)
Vùng hằng định IgG4 ở người (Fc) Biến thể 1 (S241P; L248E)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO: 53)

Vùng hằng định IgG4 ở người (Fc) Biến thể 2 (S241P; L248E; M428L; N434S)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVL HEALTHY^TQKSLSLGK (SEQ ID NO: 28)
---	---

Các thuật ngữ "kháng thể" và "immunoglobulin" bao gồm kháng thể hoặc immunoglobulin (globulin miễn dịch) của bất kỳ isotype nào, mà giữ lại liên kết đặc hiệu với kháng nguyên. Một "kháng thể" bao gồm, nhưng không giới hạn, glucoprotein immunoglobulin (các phân tử immunoglobulin có bản chất glycoprotein) liên kết đặc hiệu với kháng nguyên và bao gồm ít nhất hai chuỗi nặng (H) và hai chuỗi nhẹ (L) được liên kết với nhau bằng liên kết disulfua hoặc phân gắn kết kháng nguyên của chúng. Mỗi chuỗi H bao gồm một vùng chuỗi nặng thay đổi (viết tắt ở đây là V_H) và một vùng chuỗi nặng hằng định. Vùng chuỗi nặng hằng định bao gồm ba miền hằng định, C_{H1} , C_{H2} và C_{H3} . Mỗi chuỗi nhẹ bao gồm một vùng chuỗi nhẹ thay đổi (viết tắt ở đây là V_L) và một vùng chuỗi nhẹ hằng định. Vùng chuỗi nhẹ hằng định bao gồm một miền hằng định, C_L . Các vùng V_H và V_L có thể được chia nhỏ thành các vùng có tính siêu biến, được gọi là các vùng xác định bổ sung (CDRs), xen kẽ với các vùng được bảo vệ nhiều hơn, được gọi là vùng khung (FR). Mỗi V_H và V_L bao gồm ba CDR và bốn FR, được sắp xếp từ đầu cuối amino đến đầu cuối cacboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 và FR4. Các vùng thay đổi của chuỗi nặng và nhẹ chứa miền liên kết tương tác với kháng nguyên. Các vùng hằng định của kháng thể có thể làm trung gian gắn kết immunoglobulin với các mô hoặc các yếu tố vật chủ, bao gồm các tế bào khác nhau của hệ thống miễn dịch (ví dụ, các tế bào phản ứng lại kích thích) và thành phần đầu tiên (C1q) của hệ thống bổ thể cổ điển.

Thuật ngữ "kháng thể" bao gồm, ví dụ, cả kháng thể tự nhiên và không tự nhiên; kháng thể đơn dòng và đa dòng; kháng thể khảm và được nhân tính hóa; kháng thể của người hoặc không phải của người; kháng thể tổng hợp hoàn toàn; và kháng thể chuỗi đơn. Một kháng thể không phải của người có thể được nhân tính hóa bằng các phương pháp tái tổ hợp để làm giảm khả năng miễn dịch ở người. Trong trường hợp không được nêu rõ ràng, và trừ khi bối cảnh chỉ ra điều khác, thuật ngữ "kháng thể" cũng bao gồm một đoạn gắn kết kháng nguyên hoặc một phần gắn kết kháng nguyên của bất kỳ loại globulin miễn dịch nào đã nói ở trên, và bao gồm một mảnh hoặc một phần hóa trị một hóa trị hai, và kháng thể

chuỗi đơn. Một mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể có thể bao gồm bất kỳ phần nào của kháng thể giữ lại khả năng liên kết mục tiêu của kháng thể. Theo một số phương án, một mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể kháng C1s giữ lại khả năng liên kết C1s. Theo một số phương án, một mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể bao gồm 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 CDR của kháng thể. Theo một số phương án, một mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể bao gồm 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 CDR và 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 vùng khung của kháng thể. Theo một số phương án, một mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể bao gồm vùng VH và/hoặc vùng VL của kháng thể.

Các kháng thể có thể được dán nhãn phát hiện được, *ví dụ*, với đồng vị phóng xạ, một loại enzym tạo ra sản phẩm có thể phát hiện được, protein huỳnh quang và các loại tương tự. Các kháng thể có thể còn được liên hợp với các phân tử khác, chẳng hạn như các thành viên của các cặp liên kết đặc hiệu, *ví dụ*, biotin (thành viên của cặp liên kết đặc hiệu biotin-avidin) và tương tự. Các kháng thể cũng có thể được liên kết với một hỗ trợ vững chắc, bao gồm, nhưng không giới hạn ở các tấm hoặc hạt polystyren, và tương tự. Cũng bao gồm bởi thuật ngữ này là kháng thể đơn dòng. Như được sử dụng ở đây, một kháng thể đơn dòng là một kháng thể được tạo ra bởi một nhóm các tế bào giống hệt nhau, tất cả chúng được sản xuất từ một tế bào bằng cách sao chép tế bào lặp đi lặp lại. Đó là, bản sao của các tế bào chỉ tạo ra một loại kháng thể duy nhất. Mặc dù có thể tạo ra một kháng thể đơn dòng bằng công nghệ sản xuất hybridoma, nhưng cũng có thể sử dụng các phương pháp sản xuất khác được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này (*ví dụ*, các kháng thể có nguồn gốc từ các thư viện hiển thị thể thực khuẩn của kháng thể). Một kháng thể có thể là đơn trị hoặc hóa trị hai. Một kháng thể có thể là một monome Ig, là một phân tử "hình chữ Y" bao gồm bốn chuỗi polypeptit: hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ được nối với nhau bằng liên kết disulfua.

Thuật ngữ "kháng thể đơn dòng" ("mAb") dùng để chỉ một phân tử kháng thể không tự nhiên có thành phần phân tử đơn, *tức là* các phân tử kháng thể có chuỗi chính là giống hệt nhau, và biểu hiện tính đặc hiệu và ái lực liên kết đơn

cho một epitope cụ thể. Một mAb là một ví dụ về một kháng thể bị cô lập. Thuật ngữ "kháng thể đơn dòng" không giới hạn ở các kháng thể được điều chế bằng kỹ thuật hybridoma. Thay vào đó, các kháng thể đơn dòng, như được sử dụng ở đây, có thể được tạo ra bởi kỹ thuật hybridoma, tái tổ hợp, chuyển gen hoặc các kỹ thuật khác được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "immunoglobulin được nhân tính hóa" hay "kháng thể được nhân tính hóa" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ một loại globulin miễn dịch bao gồm các phần của các globulin miễn dịch có nguồn gốc khác nhau, trong đó ít nhất một phần bao gồm các trình tự axit amin có nguồn gốc từ người. Ví dụ, kháng thể được nhân tính hóa có thể bao gồm các phần bắt nguồn từ một globulin miễn dịch có nguồn gốc không phải từ người với tính đặc hiệu cần thiết, chẳng hạn như chuột, và từ các trình tự globulin miễn dịch có nguồn gốc từ người (ví dụ, globulin miễn dịch dạng khảm), được liên kết với nhau về mặt hóa học bằng các kỹ thuật thông thường (ví dụ, tổng hợp) hoặc được điều chế như một polypeptit liên kết bằng cách sử dụng các kỹ thuật di truyền (ví dụ, mã hóa AND các phần protein của kháng thể dạng khảm có thể được biểu hiện để tạo ra chuỗi polypeptit liên kết). Một ví dụ khác về một globulin miễn dịch được nhân tính hóa là một globulin miễn dịch có chứa một hoặc nhiều chuỗi globulin miễn dịch bao gồm một CDR có nguồn gốc từ một loại kháng thể có nguồn gốc không phải từ người và một vùng khung bắt nguồn từ một chuỗi nhẹ và/hoặc nặng có nguồn gốc từ người (ví dụ, các kháng thể ghép CDR có hoặc không thay đổi khung). Theo một số phương án, hầu hết hoặc tất cả các axit amin bên ngoài vùng CDR của một kháng thể không phải của người được thay thế bằng các axit amin tương ứng có nguồn gốc từ globulin miễn dịch ở người. Theo một phương án của một dạng kháng thể được nhân tính hóa, một số, hầu hết hoặc tất cả các axit amin bên ngoài vùng CDR đã được thay thế bằng axit amin từ globulin miễn dịch ở người, trong khi một số, hầu hết hoặc tất cả các axit amin trong một hoặc nhiều vùng CDR đều không thay đổi. Các kháng thể chuỗi đơn dạng khảm hoặc ghép CDR cũng được bao gồm bởi thuật ngữ globulin miễn dịch được nhân tính hóa. Xem, ví dụ, Cabilly và cộng sự, US Pat. Số 4,816,567; Cabilly và cộng sự, bằng sáng chế châu Âu số

0,125,023 B1; Boss và cộng sự, Hoa Kỳ Pat. Số 4,816,397; Boss và cộng sự, bằng sáng chế châu Âu số 0,120,694 B1; Neuberger, MS và cộng sự, WO 86/01533; Neuberger, MS và cộng sự, bằng sáng chế châu Âu số 0,194,276 B1; Winter, Mỹ Pat. Số 5.225.539; Winter, bằng sáng chế châu Âu số 0,239,400 B1; Padlan, EA và cộng sự, Đơn xin cấp bằng sáng chế châu Âu số 0,519,596 A1. Xem thêm, Ladner và cộng sự, US Pat. Số 4.946.778; Huston, Hoa Kỳ Pat. Số 5.476.786; và Bird, RE và cộng sự, Khoa học, 242: 423-426 (1988)), liên quan đến các kháng thể chuỗi đơn. Thêm vào, xóa bỏ, chèn, thay thế hoặc sửa đổi nhỏ các axit amin được cho phép miễn là chúng không hủy bỏ khả năng của kháng thể liên kết với một kháng nguyên cụ thể. Cụ thể, sự thay thế axit amin bảo toàn trong một hoặc nhiều vùng khung của kháng thể nằm trong phạm vi của sáng chế này. Một kháng thể "được nhân tính hóa" vẫn giữ được tính đặc hiệu của kháng nguyên tương tự như kháng thể ban đầu.

Ví dụ, globulin miễn dịch được nhân tính hóa có thể được sản xuất bằng cách sử dụng axit nucleic tổng hợp và/hoặc tái tổ hợp để điều chế các gen (ví dụ: cADN) mã hóa chuỗi được nhân tính hóa mong muốn. Ví dụ, các trình tự axit nucleic (ví dụ, ADN) mã hóa cho các vùng thay đổi được nhân tính hóa có thể được tạo ra bằng phương pháp đột biến PCR để thay đổi trình tự ADN mã hóa chuỗi của người hay chuỗi được nhân tính hóa, chẳng hạn như một mẫu ADN từ một vùng thay đổi được nhân tính hóa trước đó (xem *ví dụ*, Kamman, M., et al., Hạt nhân. Axit Res., 17: 5404 (1989)); Sato, K., và các cộng sự, Nghiên cứu về Ung thư, 53: 851- 856 (1993); Daugherty, BL và cộng sự, Axit nucleic Res., 19 (9): 2471-2476 (1991); và Lewis, AP và JS Crowe, Gene, 101: 297-302 (1991)). Sử dụng những phương pháp này hoặc các phương pháp phù hợp khác, các biến thể cũng có thể được sản xuất dễ dàng. Ví dụ, các vùng thay đổi được nhân bản có thể được gây đột biến và các trình tự mã hoá các biến thể với tính đặc hiệu mong muốn có thể được chọn (*ví dụ*: từ thư viện thể thực khuẩn; xem *ví dụ*, Krebber et al., US Pat. Số 5,514,548; Hoogenboom et al., WO 93/06213, xuất bản ngày 1 tháng 4 năm 1993)).

Nhân tính hóa một vùng khung làm giảm nguy cơ kháng thể gợi ra phản ứng kháng thể kháng chuột (HAMA) ở người. Các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để xác định phản ứng miễn dịch có thể được thực hiện để theo dõi phản ứng HAMA ở một bệnh nhân cụ thể hoặc trong các thử nghiệm lâm sàng. Bệnh nhân sử dụng kháng thể được nhân tính hóa có thể được đánh giá miễn dịch khi bắt đầu và trong suốt quá trình điều trị. Ví dụ, phản ứng HAMA được đo bằng cách phát hiện kháng thể với thuốc thử trị liệu được nhân tính hóa, trong các mẫu huyết thanh từ bệnh nhân sử dụng phương pháp được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm công nghệ cộng hưởng plasmon bề mặt (BIACORE) và/hoặc phân tích xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym pha rắn (ELISA). Trong nhiều trường hợp, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa được bộc lộ ở đây không thực sự gợi ra phản ứng HAMA ở người.

Một số axit amin từ các gốc khung vùng thay đổi của người được chọn để thay thế dựa trên ảnh hưởng có thể có của chúng đối với cấu trúc CDR và/hoặc kháng nguyên liên kết. Sự xen kẽ không tự nhiên của các vùng CDR ở chuột với vùng khung thay đổi của người có thể dẫn đến các hạn chế về cấu trúc không tự nhiên, trừ khi được điều chỉnh bằng cách thay thế một số gốc axit amin, dẫn đến mất ái lực liên kết.

"Kháng thể dạng khảm" dùng để chỉ một kháng thể trong đó các vùng thay đổi có nguồn gốc từ một loài và các vùng hằng định có nguồn gốc từ một loài khác, chẳng hạn như một kháng thể trong đó các vùng thay đổi có nguồn gốc từ kháng thể chuột và các vùng hằng định có nguồn gốc từ kháng thể của người.

"Chuỗi nhẹ" của kháng thể (globulin miễn dịch) từ bất kỳ loài động vật có xương sống nào có thể được gán cho một trong hai loại khác biệt rõ ràng, được gọi là kappa và lambda, dựa trên các trình tự axit amin trong các miền hằng định của chúng. Tùy thuộc vào trình tự axit amin trong miền hằng định của chuỗi nặng của chúng, globulin miễn dịch có thể được chỉ định cho các lớp khác nhau.

Có năm lớp chính của globulin miễn dịch: IgA, IgD, IgE, IgG và IgM, và một vài trong số các lớp này còn có thể được chia thành các dưới lớp (các isotype), ví dụ, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA2 và IgA2. Các dưới lớp này còn có thể được

chia thành các loại (type), ví dụ, IgG2a và IgG2b. "Isotype" dùng để chỉ lớp kháng thể hoặc dưới lớp kháng thể (ví dụ, IgM hoặc IgG1) được mã hóa bởi các gen vùng chuỗi nặng hằng định.

Một kháng thể "kháng kháng nguyên" đề cập đến một kháng thể liên kết đặc hiệu với kháng nguyên. Ví dụ, một kháng thể kháng C1s liên kết đặc hiệu với C1s.

"Phần gắn kết kháng nguyên" của kháng thể (còn gọi là "đoạn gắn kết kháng nguyên") đề cập đến một hoặc nhiều đoạn của kháng thể giữ khả năng liên kết đặc hiệu với kháng nguyên được liên kết bởi toàn bộ kháng thể.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "ái lực" dùng để chỉ hằng số cân bằng cho liên kết thuận nghịch của hai tác nhân (ví dụ: kháng thể và kháng nguyên) và được biểu thị dưới dạng hằng số phân ly (K_D). Ái lực có thể lớn hơn ít nhất 1 lần, lớn hơn ít nhất 2 lần, lớn hơn ít nhất 3 lần, lớn hơn ít nhất 4 lần, lớn hơn ít nhất 5 lần, lớn hơn ít nhất 6 lần, ít nhất 7 lần lớn hơn, lớn hơn ít nhất 8 lần, lớn hơn ít nhất 9 lần, lớn hơn ít nhất 10 lần, lớn hơn ít nhất 20 lần, lớn hơn ít nhất 30 lần, lớn hơn ít nhất 40 lần, lớn hơn ít nhất 50 lần, lớn hơn ít nhất 60 lần, lớn hơn ít nhất 70 lần, lớn hơn ít nhất 80 lần, lớn hơn ít nhất 90 lần, lớn hơn ít nhất 100 lần, hoặc lớn hơn ít nhất 1.000 lần, hoặc nhiều hơn so với ái lực của một kháng thể cho các trình tự axit amin không liên quan. Ái lực của một kháng thể với protein mục tiêu, ví dụ, từ khoảng 100 nanomol (nM) đến khoảng 0,1 nM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 1 picomol (pM), hoặc từ khoảng 100 nM đến khoảng 1 femtomol (fM) hoặc hơn. Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "ái lực" dùng để chỉ độ bền của phức chất gồm hai hoặc nhiều tác nhân đối với sự phân ly sau khi pha loãng. Các thuật ngữ "phản ứng miễn dịch" và "liên kết ưu tiên" được sử dụng thay thế cho nhau trong tài liệu này liên quan đến đến kháng thể và/hoặc các mảnh gắn kết kháng nguyên.

Thuật ngữ "liên kết" dùng để chỉ sự liên kết trực tiếp giữa hai phân tử, do, ví dụ như, tương tác cộng hóa trị, tĩnh điện, kỵ nước và ion và/hoặc liên kết hydro, bao gồm các tương tác như cầu muối và cầu nước. Một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa của sáng chế này liên kết đặc hiệu với một epitope trong protein bổ

thể C1s. "Liên kết đặc hiệu" đề cập đến liên kết với ái lực ít nhất khoảng 10^{-7} M hoặc lớn hơn, ví dụ: 5×10^{-7} M, 10^{-8} M, 5×10^{-8} M và lớn hơn. "Liên kết không đặc hiệu" dùng để chỉ liên kết với một ái lực lớn hơn khoảng 10^{-7} M, ví dụ: liên kết với ái lực 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M, v.v. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s liên kết đặc hiệu với cả hai dạng C1s hoạt động và không hoạt động, ví dụ, với ái lực tương tự nhau. Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng C1s liên kết đặc hiệu với dạng C1s hoạt động và không liên kết đặc hiệu với dạng C1s không hoạt động.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "CDR" hoặc "vùng xác định bổ sung" có nghĩa là các vị trí kết hợp kháng nguyên không tiếp giáp được tìm thấy trong vùng thay đổi của cả polypeptit chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. CDR đã được mô tả bởi Kabat và cộng sự, J. Biol. Hóa. 252: 6609-6616 (1977); Kabat và cộng sự, Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh Hoa Kỳ, "Chuỗi protein quan tâm miễn dịch" (1991) (còn được gọi ở đây là Kabat 1991); bởi Chothia và cộng sự, J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987) (còn được gọi ở đây là Chothia 1987); và MacCallum và cộng sự, J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996), trong đó các định nghĩa bao gồm sự chồng chéo hoặc tập hợp các gốc axit amin khi so sánh với nhau. Tuy nhiên, việc áp dụng một trong hai định nghĩa để chỉ CDR của một kháng thể hoặc các kháng thể ghép hoặc các biến thể của chúng được dự định nằm trong phạm vi của thuật ngữ như được định nghĩa và sử dụng ở đây. Các gốc axit amin, bao gồm CDR, như được định nghĩa bởi mỗi tham chiếu được trích dẫn ở trên được nêu dưới đây trong Bảng 2 để so sánh. Các CDR được mô tả trong các Hình 1-8 được định nghĩa theo Kabat 1991.

Bảng 2: Các định nghĩa CDR

	Kabat¹	Chothia²	MacCallum³
V _H CDR-1	31-35	26-32	30-35
V _H CDR-2	50-65	53-55	47-58
V _H CDR-3	95-102	96-101	93-101
V _L CDR-1	24-34	26-32	30-36
V _L CDR-2	50-56	50-52	46-55
V _L CDR-3	89-97	91-96	89-96

¹ Đánh số gốc theo danh pháp của Kabat và cộng sự, *supra*

² Đánh số gốc theo danh pháp của Chothia và cộng sự, *supra*

³ Đánh số gốc theo danh pháp của MacCallum và cộng sự, *supra*

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "CDR-L1", "CDR-L2" và "CDR-L3" lần lượt đề cập đến các CDR thứ nhất, thứ hai và thứ ba trong vùng chuỗi nhẹ thay đổi. Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "CDR-H1", "CDR-H2" và "CDR-H3" lần lượt đề cập đến các CDR thứ nhất, thứ hai và thứ ba trong vùng chuỗi nặng thay đổi. Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "CDR-1", "CDR-2" và "CDR-3" lần lượt đề cập đến các CDR thứ nhất, thứ hai và thứ ba của mỗi vùng thay đổi của chuỗi.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "khung" hoặc "FR", khi được sử dụng để chỉ vùng thay đổi của kháng thể, có nghĩa là tất cả các gốc axit amin bên ngoài vùng CDR trong vùng thay đổi của kháng thể. Một khung vùng thay đổi nói chung là một trình tự axit amin không liên tục giữa chiều dài khoảng 100-120 axit amin nhưng chỉ nhằm mục đích tham khảo những axit amin bên ngoài CDR. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "vùng khung" có nghĩa là mỗi miền của khung được phân tách bằng CDR. Một vùng chuỗi nhẹ thay đổi (vùng VL) có thể có bốn vùng khung: FR1, FR2, FR3 và FR4. Tương tự, một vùng chuỗi nặng thay đổi (VH) có thể có bốn vùng khung: FR1, FR2, FR3 và FR4.

Thuật ngữ "miền Fc" hoặc "vùng Fc" như được sử dụng ở đây, có nghĩa là các đối tác liên kết FcR (ví dụ, FcRn) chức năng, trừ khi được quy định khác.

Miền Fc là một phần của polypeptit tương ứng với miền Fc của Ig bản địa. Một miền Fc bản địa tạo thành một homodimer với một miền Fc khác. Theo một phương án, "vùng Fc" đề cập đến phần của một chuỗi nặng Ig duy nhất bắt đầu ở vùng bản lề ngay phía trước vị trí phân cắt papain (*tức là* gốc 216 trong IgG, lấy gốc đầu tiên của vùng chuỗi nặng hằng định là 114) và kết thúc tại điểm cuối C của kháng thể. Theo một số phương án, một miền Fc hoàn chỉnh bao gồm ít nhất một miền bản lề, miền CH2 và miền CH3. Vùng Fc của vùng hằng định Ig, tùy thuộc vào dưới lớp Ig có thể bao gồm các miền CH2, CH3 và CH4, cũng như vùng bản lề. Theo một số phương án nhất định, vùng Fc bao gồm SEQ ID NO: 52 (Bảng 3). Theo một số phương án nhất định, vùng Fc bao gồm SEQ ID NO: 53 (Bảng 3). Theo một số phương án nhất định, vùng Fc bao gồm SEQ ID NO: 28 (Bảng 3).

Một kháng thể "phân lập" là một kháng thể đã được xác định và phân tách và/hoặc thu hồi từ một thành phần của môi trường tự nhiên của nó. Các thành phần tạp chất của môi trường tự nhiên của nó là các chất sẽ can thiệp vào việc sử dụng chẩn đoán hoặc điều trị cho kháng thể, và có thể bao gồm các enzym, hoóc môn và các chất hòa tan protein hoặc không protein khác. Theo một số phương án, kháng thể sẽ được tinh chế (1) đến lớn hơn 90%, lớn hơn 95% hoặc lớn hơn 98%, theo trọng lượng của kháng thể được xác định bằng phương pháp Lowry, ví dụ, hơn 99% trọng lượng, (2) đến một mức độ đủ để thu được ít nhất 15 gốc của trình tự axit amin điểm cuối N hoặc bên trong bằng cách sử dụng bộ giải trình tự spinning cup, hoặc (3) đến đồng nhất bằng điện di gel natri dodecyl sulfat-polyacrylamit (SDS-PAGE) trong các điều kiện khử hoặc không khử bằng cách sử dụng màu bạc hoặc xanh Coomassie. Kháng thể phân lập bao gồm kháng thể tại chỗ trong các tế bào tái tổ hợp vì ít nhất một thành phần trong môi trường tự nhiên của kháng thể này sẽ không xuất hiện. Trong một số trường hợp, kháng thể phân lập sẽ được điều chế bằng ít nhất một bước tinh chế.

Các thuật ngữ "polypeptit", "peptit" và "protein" được sử dụng thay thế cho nhau trong tài liệu này, đề cập đến một dạng polyme của axit amin có độ dài bất kỳ, có thể bao gồm các axit amin được mã hóa và không được mã hóa di truyền,

các axit amin biến đổi hoặc dẫn xuất về hoá học hoặc hoá sinh, và các polypeptit có xương sống peptit biến đổi. Thuật ngữ này bao gồm các protein tổng hợp, bao gồm, nhưng không giới hạn ở các protein tổng hợp với trình tự axit amin khác loại, hợp nhất với các trình tự lãnh đạo khác loại và tương đồng, có hoặc không có các gốc methionin N cuối; các protein được gắn thẻ miễn dịch; và tương tự. Một polypeptit, peptit hoặc protein có thể xuất hiện tự nhiên hoặc tái tổ hợp.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "việc điều trị", "sự điều trị", "điều trị" và tương tự, đề cập đến việc đạt được hiệu quả dược lý và/hoặc sinh lý mong muốn. Hiệu quả có thể là dự phòng theo quan điểm ngăn chặn hoàn toàn hoặc một phần bệnh hoặc triệu chứng của bệnh và/hoặc có thể là điều trị theo quan điểm điều trị bệnh một phần hoặc hoàn toàn và/hoặc tác dụng phụ do bệnh gây ra, ví dụ, làm giảm hoặc giảm nhẹ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh. "Điều trị", như được sử dụng ở đây, bao gồm bất kỳ điều trị bệnh nào ở động vật có vú, đặc biệt là ở người và bao gồm: (a) ngăn ngừa bệnh xảy ra ở một đối tượng có thể mắc bệnh nhưng chưa được chẩn đoán là có bệnh; (b) ức chế bệnh, *tức là* kìm hãm sự phát triển của bệnh; và (c) làm giảm bệnh, *nghĩa là* gây ra sự suy giảm của bệnh.

Các thuật ngữ "cá thể", "đối tượng", "vật chủ" và "bệnh nhân" được sử dụng thay thế cho nhau trong tài liệu này, đề cập đến động vật có vú, bao gồm, nhưng không giới hạn ở các loài chuột (chuột đồng, chuột nhà), linh trưởng không phải người, người, chó, mèo, động vật móng guốc (ví dụ, ngựa, bò, cừu, nhím, dê), v.v. Các thuật ngữ này cũng bao gồm bất kỳ động vật nào có hệ thống bỏ thể, như động vật có vú, cá và một số động vật không xương sống. Vì vậy, các thuật ngữ này bao gồm động vật có vú, cá và động vật đồng hành không xương sống, động vật ở môi trường nông nghiệp, động vật ở môi trường làm việc, động vật trong vườn thú và động vật trong phòng thí nghiệm có hệ thống bỏ thể.

Một "lượng hiệu quả về mặt trị liệu", "lượng hiệu quả về mặt dược lý", "lượng hiệu quả" hay "lượng có hiệu quả" đề cập đến lượng kháng thể kháng bỏ thể C1s, khi dùng cho động vật có vú hoặc đối tượng khác để điều trị bệnh, là đủ để có hiệu quả điều trị như vậy cho bệnh. "Lượng điều trị hiệu quả" sẽ khác nhau

tùy thuộc vào kháng thể kháng bổ thể C1s, bệnh và mức độ nghiêm trọng của bệnh và độ tuổi, cân nặng, v.v của đối tượng được điều trị.

"Mẫu sinh học" bao gồm nhiều loại mẫu thu được từ một cá thể và có thể được sử dụng trong xét nghiệm chẩn đoán hoặc theo dõi. Định nghĩa bao gồm máu và các mẫu chất lỏng khác có nguồn gốc sinh học, các mẫu mô rắn như mẫu sinh thiết hoặc nuôi cấy mô hoặc các tế bào có nguồn gốc từ đó và con cháu của chúng. Định nghĩa cũng bao gồm các mẫu đã được điều chỉnh theo bất kỳ cách nào sau khi thu được, chẳng hạn như bằng cách xử lý bằng thuốc thử, hòa tan hoặc làm giàu cho một số thành phần nhất định, chẳng hạn như polynucleotit. Thuật ngữ "mẫu sinh học" bao gồm một mẫu lâm sàng, và cũng bao gồm các tế bào trong nuôi cấy, dịch nổi tế bào, dung dịch tế bào, huyết thanh, huyết tương, dịch sinh học và mẫu mô. Thuật ngữ "mẫu sinh học" bao gồm nước tiểu, nước bọt, dịch não tủy, dịch kẽ, dịch mắt, dịch bao hoạt dịch, các phân số máu như huyết tương và huyết thanh, và tương tự. Thuật ngữ "mẫu sinh học" cũng bao gồm các mẫu mô rắn, mẫu nuôi cấy mô và mẫu tế bào.

Thuật ngữ "thay thế", như được sử dụng ở đây, đề cập đến sự khác biệt giữa trình tự đã cho và trình tự tham chiếu. "Thay thế" không giới hạn ở một phương pháp cụ thể đi đến trình tự được đọc. "Thay thế" có thể trái ngược với "xóa bỏ", điều này cho thấy rằng một hoặc nhiều axit amin hoặc nucleotit bị thiếu trong một trình tự nhất định liên quan đến trình tự tham chiếu. Trong cả hai trường hợp, một chuỗi nhất định có thể được cho là có một axit amin hoặc nucleotit được thay thế hoặc bị xóa bỏ bất kể nguồn gốc của trình tự này. Ví dụ, một chuỗi đã cho có thể được cho là có sự thay thế ở vị trí 100 so với trình tự tham chiếu, mặc dù chuỗi đã cho được tạo ra *từ đầu, ví dụ*, bằng cách tổng hợp và không thông qua đột biến của trình tự tham chiếu. Theo một số phương án, một sự thay thế có thể bao gồm nhiều hơn một axit amin thay thế một axit amin.

Các thuật ngữ "cạnh tranh chéo" và "sự cạnh tranh chéo", như được sử dụng ở đây, đề cập đến khả năng của một kháng thể cạnh tranh để liên kết với một kháng nguyên mục tiêu với một kháng thể tham chiếu. Bất kỳ phương pháp nào được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này đều có thể được sử dụng để xác định

xem một kháng thể có cạnh tranh chéo với một kháng thể tham chiếu hay không. Ví dụ, phân tích BIAcore, xét nghiệm ELISA hoặc tế bào học dòng chảy có thể được sử dụng để chứng minh sự cạnh tranh chéo với các kháng thể của sáng chế này. Khả năng của một kháng thể thử nghiệm ức chế sự gắn kết của một kháng thể với C1s của người chứng tỏ rằng kháng thể thử nghiệm có thể cạnh tranh với một kháng thể tham chiếu để liên kết với C1s của người. Theo một số phương án, một kháng thể cạnh tranh chéo với một kháng thể tham chiếu để liên kết với một kháng nguyên, ví dụ, C1s của người, liên kết cùng một epitope với kháng thể tham chiếu. Theo một số phương án, một kháng thể cạnh tranh chéo với một kháng thể tham chiếu để liên kết với một kháng nguyên, ví dụ, C1s của người, liên kết với một epitope gần hoặc liền kề với epitope được kháng thể tham chiếu công nhận. Theo một số phương án, một kháng thể cạnh tranh chéo với một kháng thể tham chiếu để liên kết với một kháng nguyên, ví dụ, C1s của người, liên kết với một epitope xa với epitope được công nhận bởi kháng thể tham chiếu; tuy nhiên, sự gắn kết của kháng thể với epitope ở xa là đủ để phá vỡ khả năng liên kết của kháng thể tham chiếu với kháng nguyên. Một kháng thể liên kết cùng epitope với một kháng thể tham chiếu nếu kháng thể tương tác với gốc axit amin trên kháng nguyên giống hoặc trùng với các axit amin trên kháng nguyên tương tác với kháng thể tham chiếu.

Trước khi sáng chế này được mô tả thêm, cần phải hiểu rằng sáng chế này không giới hạn ở các phương án cụ thể được mô tả, như vậy, tất nhiên, có thể khác nhau. Cũng nên hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng trong tài liệu này chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể và không nhằm mục đích hạn chế, vì phạm vi của sáng chế này sẽ chỉ bị giới hạn bởi các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Khi một phạm vi các giá trị được cung cấp, có thể hiểu rằng mỗi giá trị ở giữa, đến một phần mười của đơn vị giới hạn dưới trừ khi ngữ cảnh chỉ ra rõ ràng khác, giữa giới hạn trên và dưới của phạm vi đó và bất kỳ giá trị nào khác được nêu hoặc ở giữa phạm vi đã nêu, được bao gồm trong bản mô tả này. Các giới hạn trên và dưới của các phạm vi nhỏ hơn này có thể được bao gồm một cách độc lập trong các phạm vi nhỏ hơn và cũng được bao gồm trong bản mô tả, tuân theo bất

kỳ giới hạn loại trừ cụ thể nào trong phạm vi đã nêu. Trong phạm vi đã nêu bao gồm một hoặc cả hai giới hạn, các phạm vi loại trừ một hoặc cả hai giới hạn được bao gồm cũng được đưa vào sáng chế. Ngoài ra, thuật ngữ "khoảng" được sử dụng ở đây có nghĩa là xấp xỉ, đại khái, xung quanh hoặc trong các khoảng của nó. Khi thuật ngữ "khoảng" được sử dụng cùng với một phạm vi số, nó sẽ sửa đổi phạm vi đó bằng cách mở rộng các giới hạn trên và dưới các giá trị số được đặt ra. Do đó, "khoảng 10-20" có nghĩa là "khoảng từ 10 đến khoảng 20." Nói chung, thuật ngữ "khoảng" có thể sửa đổi một giá trị số ở trên và dưới giá trị đã nêu bằng phương sai, *ví dụ*: 10 phần trăm, tăng hoặc giảm (cao hơn hoặc thấp hơn).

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây đều có cùng ý nghĩa như thường được hiểu bởi một chuyên gia thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, Từ điển ngắn gọn về sinh học và sinh học phân tử, Juo, Pei-Show, tái bản lần 2, 2002, CRC Press; Từ điển sinh học tế bào và phân tử, tái bản lần 3, 1999, Nhà xuất bản học thuật; và Từ điển Sinh hóa và Sinh học Phân tử Oxford, Sửa đổi, 2000, Nhà xuất bản Đại học Oxford, cung cấp một chuyên gia với một từ điển chung về nhiều thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này. Mặc dù bất kỳ phương pháp và các chất nào tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và các chất được mô tả trong tài liệu này cũng có thể được sử dụng trong thực tế hoặc thử nghiệm sáng chế này, các phương pháp và các chất được ưu tiên hiện được mô tả ở đây. Tất cả các ấn phẩm được đề cập ở đây được kết hợp ở đây bằng cách tham khảo bản mô tả và mô tả các phương pháp và/hoặc các chất liên quan đến các ấn phẩm được trích dẫn.

Đơn vị, tiền tố và ký hiệu được biểu thị dưới dạng được chấp nhận Système International de Unites (SI). Phạm vi số đã bao gồm các số xác định phạm vi. Trừ khi có chỉ định khác, các trình tự axit amin được viết từ trái sang phải theo hướng amino đến cacboxy. Các tiêu đề được cung cấp ở đây không phải là giới hạn của các khía cạnh khác nhau của sáng chế, có thể có bằng cách tham khảo toàn bộ đặc điểm kỹ thuật. Theo đó, các thuật ngữ được định nghĩa ngay bên dưới được xác định đầy đủ hơn bằng cách tham chiếu đến toàn bộ bản mô tả.

Cần lưu ý rằng như được sử dụng ở đây và trong bộ yêu cầu bảo hộ kèm theo, các dạng số ít "a," "an" và "the" bao gồm các tham chiếu số nhiều trừ khi bối cảnh ra lệnh rõ ràng khác. Do đó, ví dụ, tham chiếu đến "kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa" bao gồm số lượng lớn các kháng thể đó và tham chiếu đến "vùng khung" bao gồm tham chiếu đến một hoặc nhiều vùng khung và các tham chiếu tương đương của chúng được biết bởi các chuyên gia trong lĩnh vực này v.v. Cần lưu ý thêm rằng bộ yêu cầu bảo hộ có thể được soạn thảo để loại trừ bất kỳ yếu tố tùy chọn nào. Do đó, bản mô tả này nhằm làm cơ sở tiền đề cho việc sử dụng thuật ngữ độc quyền như "duy nhất", "duy nhất" và tương tự liên quan đến việc độc thuộc các yếu tố yêu cầu bảo hộ hoặc sử dụng giới hạn "phủ định".

Hơn nữa, "và/hoặc" như được sử dụng ở đây sẽ được coi là mô tả cụ thể của mỗi trong hai tính năng hoặc thành phần được chỉ định có hoặc không có tính năng kia. Do đó, thuật ngữ "và/hoặc" được sử dụng trong cụm từ như "A và/hoặc B" ở đây được dùng để bao gồm "A và B," "A hoặc B," "A" (một mình) và "B" (một mình). Tương tự, thuật ngữ "và/hoặc" được sử dụng trong cụm từ như "A, B và/hoặc C" được dùng để bao gồm từng khía cạnh sau: A, B và C; A, B hoặc C; A hoặc C; A hoặc B; B hoặc C; A và C; A và B; B và C; A (một mình); B (một mình); và C (một mình).

Điều này được hiểu rằng bất cứ nơi nào các khía cạnh được mô tả ở đây với ngôn ngữ "bao gồm", nếu không thì các khía cạnh tương tự được mô tả theo nghĩa "bao gồm" và/hoặc "bao gồm chủ yếu" cũng được cung cấp.

Điều được đánh giá cao là một số tính năng nhất định của sáng chế, rõ ràng, được mô tả trong bối cảnh của các phương án riêng biệt, cũng có thể được cung cấp kết hợp trong một phương án duy nhất. Ngược lại, các tính năng khác nhau của sáng chế thông tin, được cho là ngắn gọn, được mô tả trong bối cảnh của một phương án duy nhất, cũng có thể được cung cấp riêng hoặc trong bất kỳ kết hợp phụ phù hợp nào. Tất cả các kết hợp của các phương án liên quan đến sáng chế thông tin đều được chấp nhận cụ thể bởi sáng chế này và được bộc lộ ở đây giống như mỗi sự kết hợp được bộc lộ riêng lẻ và rõ ràng. Ngoài ra, tất cả các kết hợp phụ của các phương án và các yếu tố khác nhau cũng được áp dụng cụ thể

theo sáng chế này và được bộc lộ ở đây giống như mỗi kết hợp phụ như vậy được bộc lộ riêng lẻ và rõ ràng trong tài liệu này.

Các ấn phẩm được thảo luận ở đây chỉ được cung cấp để bộc lộ trước ngày nộp đơn của đơn này. Không có gì ở đây được hiểu là một sự thừa nhận rằng việc bộc lộ hiện tại không có quyền chống lại việc xuất bản như vậy nhờ vào việc bộc lộ trước. Hơn nữa, ngày xuất bản được cung cấp có thể khác với ngày xuất bản thực tế có thể cần được xác nhận độc lập.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế này cung cấp một kháng thể, *ví dụ như* một kháng thể được nhân tính hóa, liên kết với protein bổ thể C1s (*nghĩa là* một kháng thể kháng bổ thể C1s, cũng được gọi ở đây là "kháng thể kháng C1s", "kháng thể C1s" và "kháng thể chủ thể") và một axit nucleic chứa một trình tự nucleotit mã hóa một kháng thể như vậy. Theo một số khía cạnh, kháng thể kháng C1s liên kết đặc hiệu với C1s hoạt động. Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng C1s không liên kết đặc hiệu với C1s không hoạt động. Theo một số khía cạnh, kháng thể kháng C1s là một kháng thể được nhân tính hóa. Theo các khía cạnh khác, kháng thể kháng C1s của sáng chế này có một hoặc nhiều đặc tính dược động học được cải thiện, *ví dụ*, thời gian bán hủy được cải thiện, tính ổn định, v.v. Sáng chế này cũng cung cấp một chế phẩm bao gồm một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này. Sáng chế này cung cấp các phương pháp sản xuất và sử dụng các kháng thể, các axit nucleic và các chế phẩm của sáng chế này. Sáng chế này cung cấp các phương pháp điều trị một bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể, bao gồm việc sử dụng một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này.

Các kháng thể kháng bổ thể C1s

Sáng chế này cung cấp các kháng thể kháng bổ thể C1s, *ví dụ*, các kháng thể kháng bổ thể C1s được nhân tính hóa và các dược phẩm chứa các kháng thể đó. Bổ thể C1s là một mục tiêu hấp dẫn vì nó nằm ở thượng nguồn trong tầng bổ

thể và có phạm vi hẹp về tính đặc hiệu của chất nền. Điều đáng quan tâm trong một số trường hợp là một kháng thể liên kết đặc hiệu với dạng C1s được kích hoạt, *ví dụ*, trong đó kháng thể không liên kết đáng kể với dạng C1s không hoạt động.

Sáng chế này cung cấp một kháng thể kháng bổ thể C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng bổ thể C1s được nhân tính hóa, bao gồm:

a) chuỗi nặng bao gồm: i) vùng VH bao gồm trình tự axit amin: (Q/E)VQL(V/Q)QSGAE(V/L)KKPGASVK(L/V)SC(T/A)ASGFNIKDDYIHW V(K/R)QAPGQGLEWIGRIDPADGHTKYAPKFQVK(V/A)TITADTST(S/N)TAY(L/M)(E/Q)LSSL(R/T)SEDTAVYYCARYGYGREVFDYWGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: 26); và ii) vùng Fc bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 98% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 28, trong đó axit amin 308 là Leu và axit amin 314 là Ser; và

b) một chuỗi nhẹ bao gồm: i) một vùng VL bao gồm trình tự axit amin: DIVLTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQK (T/P)GQPPK(I/L)LIYDASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSE(E/P)EDFA(I/V)YYCQQSNEDPWTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 27); và ii) một vùng chuỗi nhẹ hằng định.

Theo một số khía cạnh nhất định của sáng chế này, kháng thể kháng C1s bao gồm một vùng chuỗi nặng hằng định, bao gồm một vùng Fc. Theo một số phương án, vùng chuỗi nặng hằng định này bao gồm vùng globulin miễn dịch hằng định, *ví dụ*, vùng IgG hằng định của người (*ví dụ*, IgG Fc) hoặc một biến thể của nó. Theo một số phương án, vùng chuỗi nặng hằng định của kháng thể kháng C1s có nguồn gốc từ một loại globulin miễn dịch ở người. Theo một số phương án, vùng chuỗi nặng hằng định của kháng thể kháng C1s bao gồm IgG4 Fc hoặc một biến thể của nó.

Theo một số phương án, chuỗi nặng Fc của kháng thể kháng C1s bao gồm một trình tự axit amin có ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất là khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% trình tự tương đồng với IgG4 Fc của người

(SEQ ID NO: 52) hoặc SEQ ID NO: 28, trong đó axit amin 308 là Leu và axit amin 314 là Ser. Theo một số phương án, chuỗi nặng Fc của kháng thể kháng C1s bao gồm một trình tự axit amin có ít nhất khoảng 98% trình tự tương đồng với IgG4 Fc của người (SEQ ID NO: 52) hoặc SEQ ID NO: 28, trong đó axit amin 308 là Leu và axit amin 314 là Ser. Theo một số khía cạnh, vùng Fc bao gồm một trình tự axit amin tương đồng ít nhất 99% với SEQ ID NO: 52 hoặc SEQ ID NO: 28, trong đó axit amin 308 là Leu và axit amin 314 là Ser. Theo các khía cạnh khác, vùng Fc cho một kháng thể kháng C1s bao gồm, chủ yếu bao gồm, hoặc bao gồm SEQ ID NO: 28.

Theo một số khía cạnh nhất định, một kháng thể kháng C1s của sáng chế này có một hoặc nhiều được động học được cải thiện, *ví dụ*, thời gian bán hủy dài hơn, ổn định, v.v., so với vùng Fc dạng tự nhiên (SEQ ID NO: 52). Theo một số phương án nhất định, các kháng thể kháng C1s bao gồm vùng chuỗi nặng Fc bao gồm SEQ ID NO: 28 có thời gian bán hủy dài hơn so với các kháng thể so sánh được có vùng Fc dạng tự nhiên, *ví dụ*, IgG4 Fc ở người. Theo các phương án khác, các kháng thể kháng C1s ổn định hơn sau khi tiêm dưới da so với các kháng thể so sánh được có vùng Fc dạng tự nhiên, *ví dụ*, IgG4 Fc ở người. Theo đó, theo một số khía cạnh, một kháng thể kháng C1s của sáng chế này có thể được tiêm dưới da.

Theo một số phương án, chuỗi nặng Fc của kháng thể kháng C1s bao gồm sự thay thế so với IgG4 Fc ở người. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm một Fc có ít nhất khoảng 98% trình tự tương đồng với IgG4 Fc của người. Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng C1s bao gồm Fc, trong đó gốc axit amin tương ứng với axit amin 108 có SEQ ID NO: 28, khi được căn chỉnh chính xác, là một prolin (*ví dụ*, biến thể S241P của IgG4 ở người). Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng C1s bao gồm Fc, trong đó gốc axit amin tương ứng với axit amin 115 có SEQ ID NO: 28, khi được căn chỉnh chính xác, là một axit glutamic (*ví dụ*, một biến thể L248E của IgG4 ở người). Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng C1s bao gồm Fc, trong đó gốc axit amin tương ứng với axit amin 308 có SEQ ID NO: 28, khi được căn chỉnh chính xác,

là một leuxin (*ví dụ*, biến thể M428L của IgG4 ở người). Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng C1s bao gồm Fc, trong đó gốc axit amin tương ứng với axit amin 314 có SEQ ID NO: 28, khi được căn chỉnh chính xác, là một serin (*ví dụ*, biến thể N434S của IgG4 ở người).

Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm Fc, trong đó: (a) gốc axit amin tương ứng với axit amin 108 có SEQ ID NO: 28, khi được căn chỉnh chính xác, là một prolin; (b) gốc axit amin tương ứng với axit amin 115 có SEQ ID NO: 28, khi được căn chỉnh chính xác, là một axit glutamic; (c) gốc axit amin tương ứng với axit amin 308 có SEQ ID NO: 28, khi được căn chỉnh chính xác, là một leuxin; (d) gốc axit amin tương ứng với axit amin 314 có SEQ ID NO: 28, khi được căn chỉnh chính xác, là một serin; (e) hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của (a), (b), (c) và (d). Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm Fc, trong đó: (a) gốc axit amin tương ứng với axit amin 108 có SEQ ID NO: 28, khi được căn chỉnh chính xác, là một prolin; (b) gốc axit amin tương ứng với axit amin 115 có SEQ ID NO: 28, khi được căn chỉnh chính xác, là một axit glutamic; (c) gốc axit amin tương ứng với axit amin 308 có SEQ ID NO: 28, khi được căn chỉnh chính xác, là một leuxin; và (d) gốc axit amin tương ứng với axit amin 314 có SEQ ID NO: 28, khi được căn chỉnh chính xác, là một serin.

Theo một số phương án, Fc của kháng thể kháng C1s có ái lực gắn kết với thụ thể Fc, *ví dụ*, FcRn, lớn hơn so với IgG4 ở người.

Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, bao gồm một Fc bao gồm trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 28. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, bao gồm: a) một Fc bao gồm trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 28; và b) một chuỗi nhẹ bao gồm một vùng hằng định V_K của người.

Vùng thay đổi

Theo một số phương án, một kháng thể của sáng chế này bao gồm chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, trong đó chuỗi nặng bao gồm vùng chuỗi nặng thay đổi (VH) và vùng chuỗi nặng hằng định và chuỗi nhẹ bao gồm vùng chuỗi nhẹ thay đổi

(VL); trong đó vùng VL bao gồm vùng xác định bổ sung VL (CDR) 1 bao gồm SEQ ID NO: 1, VL CDR2 bao gồm SEQ ID NO: 2 và VL CDR3 bao gồm SEQ ID NO: 3 và trong đó vùng VH bao gồm VH CDR1 bao gồm SEQ ID NO: 4, VH CDR2 bao gồm SEQ ID NO: 5 và VH CDR3 bao gồm SEQ ID NO: 6; trong đó vùng chuỗi nặng hằng định bao gồm vùng hằng định IgG4, trong đó gốc axit amin 308 của vùng chuỗi nặng hằng định tương ứng với SEQ ID NO: 28 là leuxin, và gốc axit amin 314 của vùng chuỗi nặng hằng định tương ứng với SEQ ID NO: 28 là một serin; và trong đó kháng thể liên kết đặc hiệu với C1s đã hoạt hóa. Theo một số phương án, gốc axit amin 108 của vùng chuỗi nặng hằng định tương ứng với SEQ ID NO: 28 là một prolin. Theo một số phương án, gốc axit amin 115 của vùng chuỗi nặng hằng định tương ứng với SEQ ID NO: 28 là một axit glutamic.

Theo một số phương án, một kháng thể của sáng chế này bao gồm chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, trong đó chuỗi nặng bao gồm vùng VH và vùng chuỗi nặng hằng định và chuỗi nhẹ bao gồm vùng VL; trong đó vùng VL bao gồm VL CDR1 bao gồm SEQ ID NO: 1, VL CDR2 bao gồm SEQ ID NO: 2 và VL CDR3 bao gồm SEQ ID NO: 3 và trong đó vùng VH bao gồm VH CDR1 bao gồm SEQ ID NO: 4, VH CDR2 bao gồm SEQ ID NO: 5 và VH CDR3 bao gồm SEQ ID NO: 6; trong đó vùng chuỗi nặng hằng định bao gồm SEQ ID NO: 28; và trong đó kháng thể liên kết đặc hiệu với C1s đã hoạt hóa.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể người. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể được nhân tính hoá. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể dạng khảm. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể chuột.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đơn dòng. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể tái tổ hợp. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể tổng hợp.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s của sáng chế này ức chế sự phân tách qua trung gian C1s của thành phần bổ thể C4. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s ức chế hoạt tính enzym của miền serin-protease của C1s. Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s của sáng chế này ức

chế sự phân tách qua trung gian C1s của thành phần bổ thể C2. Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s của sáng chế này ức chế sự phân tách qua trung gian C1s của C4 và C2. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s của sáng chế này làm suy giảm C1s/C1s đã hoạt hoá khỏi sự tuần hoàn.

Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s là một kháng thể được nhân tính hóa. Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa của sáng chế này bao gồm ít nhất một vùng khung V_H được nhân tính hóa. Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s của sáng chế này bao gồm ít nhất một vùng khung V_L được nhân tính hóa. Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s của sáng chế này bao gồm ít nhất một vùng khung V_H được nhân tính hóa và ít nhất một vùng khung V_L được nhân tính hóa.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, ví dụ, một kháng thể kháng C1S được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm các VL CDR có mặt trong trình tự axit amin sau:

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKTGQPP
KILIYDASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAAIYYCQQSNEDP
WTFGGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 7).

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s được nhân bản của sáng chế bao gồm các VH CDR có mặt trong trình tự axit amin sau:

EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWVKQRPEQGLEWIG
RIDPADGHTKYAPKFQVKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAIVYYCAR
YGYGREVFDYWGQGTTTLTVSS (SEQ ID NO: 8).

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, ví dụ, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa của sáng chế này bao gồm các VL CDR có trong SEQ ID NO: 7 và các VH CDR có trong SEQ ID NO: 8.

Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm một hoặc nhiều VL CDR có trong SEQ ID NO: 22. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm một VL CDR1 có trong SEQ ID NO: 22. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VL CDR2 có trong SEQ ID NO: 22. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VL CDR3 có trong SEQ ID NO: 22. Theo một số

phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm một hoặc nhiều VH CDR có mặt trong SEQ ID NO: 14. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VH CDR1 có trong SEQ ID NO: 14. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VH CDR2 có trong SEQ ID NO: 14. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VH CDR3 có trong SEQ ID NO: 14.

Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm một hoặc nhiều VL CDR có trong SEQ ID NO: 30. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VL CDR1 có trong SEQ ID NO: 30. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VL CDR2 có trong SEQ ID NO: 30. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VL CDR3 có trong SEQ ID NO: 30. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm một hoặc nhiều VH CDR có trong SEQ ID NO: 29. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VH CDR1 có trong SEQ ID NO: 29. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VH CDR2 có trong SEQ ID NO: 29. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VH CDR3 có trong SEQ ID NO: 29.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng C1s bao gồm một VL CDR1 (CDR-L1) bao gồm SEQ ID NO: 1: KASQSVDDYDGDSYMN. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm một VL CDR1 (CDR-L1) bao gồm SEQ ID NO: 33: SQSVDDYDGDSY. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm một VL CDR1 (CDR-L1) bao gồm SEQ ID NO: 39: DSYMNWY.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng C1s bao gồm một VL CDR2 (CDR-L2) bao gồm SEQ ID NO: 2: DASNLES. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VL CDR2 (CDR-L2) bao gồm SEQ ID NO: 34: DAS. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm một VL CDR2 (CDR-L2) bao gồm SEQ ID NO: 40: ILIYDASNLE.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng C1s bao gồm VL CDR3 (CDR-L3) bao gồm SEQ ID NO: 3: QQSNEPWT. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VL CDR3 (CDR-L3) bao gồm SEQ ID NO: 35: SNEDPW. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VL CDR3 (CDR-L3) bao gồm SEQ ID NO: 41: QQSNEPWT.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng C1s bao gồm VH CDR1 (CDR-H1) bao gồm SEQ ID NO: 4: DDYIH. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VH CDR1 (CDR-H1) bao gồm SEQ ID NO: 36: GFNIKDD. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VH CDR1 (CDR-H1) bao gồm SEQ ID NO: 42: KDDYIH.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng C1s bao gồm VH CDR2 (CDR-H2) bao gồm SEQ ID NO: 5: RIDPADGHTKYAPKFQV. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VH CDR2 (CDR-H2) bao gồm SEQ ID NO: 37: ADG. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VH CDR2 (CDR-H2) bao gồm SEQ ID NO: 43: WIGRIDPADGHTK.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng C1s bao gồm VH CDR3 (CDR-H3) bao gồm SEQ ID NO: 6: YGYGREVFDY. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VH CDR3 (CDR-H3) bao gồm SEQ ID NO: 38: GYGREVFD. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm VH CDR3 (CDR-H3) bao gồm SEQ ID NO: 44: ARYGYGREVFD.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng chuỗi nhẹ thay đổi bao gồm các trình tự axit amin CDR SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, và SEQ ID NO: 3 (CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 tương ứng).

Theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s của sáng chế này bao gồm một vùng chuỗi nặng thay đổi bao gồm các trình tự axit amin CDR SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 và SEQ ID NO: 6 (CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 tương ứng).

Theo một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VH bao gồm trình tự sau:

(Q/E)VQL(V/Q)QSGAE(V/L)KKPGASVK(L/V)SC(T/A)ASGFNIKDD
YIHWV(K/R)QAPGQGLEWIGRIDPADGHTKYAPKFQVK(V/A)TITADTST
(S/N)TAY(L/M)(E/Q)LSSL(R/T)SED TAVYYCARYGYGREVFDYWGQGTT
VTVSS (SEQ ID NO: 26).

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VH bao gồm một trình tự axit amin có ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 90%, ít nhất 90% 95%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100%, trình tự axit amin tương đồng với trình tự axit amin của Bảng 3. Theo một số phương án nhất định, vùng VH của kháng thể bao gồm một trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 10, 12, 14, 16 và 18 (Bảng 3). Theo một số phương án, vùng VH của kháng thể bao gồm SEQ ID NO: 14.

Bảng 3: Các biến thể chuỗi nặng thay đổi

Biến thể	Chuỗi nặng thay đổi	Chuỗi nặng trường thành
Vùng VH kháng C1s ở chuột bố mẹ	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCT ASGFNIKDDYIHVWKQRPEQGLE WIGRIDPADGHTKYAPKFQVKATI TADTSSNTAYLQLSSLTSEDNAVY YCARYGYGREVFDYWGQGTTLT VSS (SEQ ID NO: 8)	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHVWKQRPEQGLE WIGRIDPADGHTKYAPKFQVKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDNAVY YYCARYGYGREVFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNVVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCSVLHEALHSHYTKLSLSLGLG K (SEQ ID NO: 53)
VH1	EVQLVQSGAELKKPGASVKLSCT ASGFNIKDDYIHVWKQAPGQGLE WIGRIDPADGHTKYAPKFQVKATI TADTSTNTAYLQLSSLTSEDNAVY	EVQLVQSGAELKKPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHVWKQAPGQGL EWIGRIDPADGHTKYAPKFQVKATITADTSTNTAYLQLSSLTSEDNAVY VYYCARYGYGREVFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS TSESTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNVVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP

	YCARYGYGREVFDYWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO: 10)	CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYEQKLSL SLGK (SEQ ID NO: 46)
VH2	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCT ASGFNIKDDYIHWWVKQAPGQGLE WIGRIDPADGHTKYAPKFQVKATI TADTSTNTAYLESLRSEDYAVY YCARYGYGREVFDYWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO: 12)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWWVKQAPGQGL EWIGRIDPADGHTKYAPKFQVKATITADTSTNTAYLESLRSEDYAVY VYCYARYGYGREVFDYWGQGTTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNVVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYEQKLSL SLGK (SEQ ID NO: 47)

VH3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHVWKQAPGQGL ASGFNIKDDYIHVWKQAPGQGLE WIGRIDPADGHTKYAPKFQVKVTI TADTSTAYLESSLRSEDYAVY YCARYGYGREVFDYWGQGTITV VSS (SEQ ID NO: 14)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHVWKQAPGQGL EWIGRIDPADGHTKYAPKFQVKVTITADTSTAYLESSLRSEDYAVY VYCYARYGYGREVFDYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSLRTVDDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTTQKSLSL SLGK (SEQ ID NO: 29)
VH4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCT ASGFNIKDDYIHVVRQAPGQGLE WIGRIDPADGHTKYAPKFQVKVTI TADTSTAYMELSSLRSEDYAVY YCARYGYGREVFDYWGQGTITV VSS (SEQ ID NO: 16)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTASGFNIKDDYIHVVRQAPGQGL EWIGRIDPADGHTKYAPKFQVKVTITADTSTAYMELSSLRSEDYAVY VYCYARYGYGREVFDYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD

		W LN G KE Y K C K V S N K G L P S S IE K T I S K A K G Q PRE Q V Y T L PP S Q E E MT K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q PEN N Y K T T PP V L D S D G S F FL Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V L H E A L H S H Y T Q K S L S L S L G K (SEQ ID NO: 48)
VH5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCA ASGFNIKDDYIHWVRQAPGQGLE WIGRIDPADGHTKYAPKFQVKVTI TADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARYGYGREVFDYWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO: 18)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAASGFNIKDDYIHWVRQAPGQGL EWIGRIDPADGHTKYAPKFQVKVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARYGYGREVFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVVDHDKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD W LN G KE Y K C K V S N K G L P S S IE K T I S K A K G Q PRE Q V Y T L PP S Q E E MT K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q PEN N Y K T T PP V L D S D G S F FL Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V L H E A L H S H Y T Q K S L S L S L G K (SEQ ID NO: 49)

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VH bao gồm một trình tự axit amin có ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100%, trình tự axit amin tương đồng với trình tự axit amin được mô tả trong Hình 1, và được nêu trong SEQ ID NO: 10, trong đó axit amin 1 là Glu, axit amin 5 là Val, axit amin 11 là Leu, axit amin 12 là Lys, axit amin 13 là Lys, axit amin 20 là Leu, axit amin 23 là Thr, axit amin 38 là Lys, axit amin 40 là Ala, axit amin 42 là Gly, axit amin 67 là Ala, axit amin 75 là Thr, axit amin 76 là Asn, axit amin 80 là Leu, axit amin 81 là Gln, axit amin 83 là Thr và axit amin 109 là Val, trong đó việc đánh số các axit amin như được mô tả trong Hình 1.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VH bao gồm trình tự axit amin được mô tả trong Hình 1, và được nêu trong SEQ ID NO: 10.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VH bao gồm một trình tự axit amin có ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100%, trình tự axit amin tương đồng với trình tự axit amin được mô tả trong Hình 2 và được nêu trong SEQ ID NO: 12, trong đó axit amin 1 là Glu, axit amin 5 là Val, axit amin 11 là Val, axit amin 12 là Lys, axit amin 13 là Lys, axit amin 20 là Leu, axit amin 23 là Thr, axit amin 38 là Lys, axit amin 40 là Ala, axit amin 42 là Gly, axit amin 67 là Ala, axit amin 75 là Thr, axit amin 76 là Asn, axit amin 80 là Leu, axit amin 81 là Glu, axit amin 83 là Arg và axit amin 109 là Val, trong đó việc đánh số các axit amin như được mô tả trong Hình 2.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VH bao gồm trình tự axit amin được mô tả trong Hình 2, và được nêu trong SEQ ID NO: 12.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VH bao gồm

một trình tự axit amin có ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100%, trình tự axit amin tương đồng với trình tự axit amin được mô tả trong Hình 3 và được nêu trong SEQ ID NO: 14, trong đó axit amin 1 là Gln, axit amin 5 là Val, axit amin 11 là Val, axit amin 12 là Lys, axit amin 13 là Lys, axit amin 20 là Leu, axit amin 23 là Thr, axit amin 38 là Lys, axit amin 40 là Ala, axit amin 42 là Gly, axit amin 67 là Val, axit amin 75 là Thr, axit amin 76 là Ser, axit amin 80 là Leu, axit amin 81 là Glu, axit amin 83 là Arg và axit amin 109 là Val, trong đó việc đánh số các axit amin như được mô tả trong Hình 3.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VH bao gồm trình tự axit amin được mô tả trong Hình 3, và được nêu trong SEQ ID NO: 14.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VH bao gồm một trình tự axit amin có ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100%, trình tự axit amin tương đồng với trình tự axit amin được mô tả trong Hình 4 và được nêu trong SEQ ID NO: 16, trong đó axit amin 1 là Gln, axit amin 5 là Val, axit amin 11 là Val, axit amin 12 là Lys, axit amin 13 là Lys, axit amin 20 là Val, axit amin 23 là Thr, axit amin 38 là Arg, axit amin 40 là Ala, axit amin 42 là Gly, axit amin 67 là Val, axit amin 75 là Thr, axit amin 76 là Ser, axit amin 80 là Met, axit amin 81 là Glu, axit amin 83 là Arg và axit amin 109 là Val, trong đó việc đánh số các axit amin như được mô tả trong Hình 4.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VH bao gồm trình tự axit amin được mô tả trong Hình 4, và được nêu trong SEQ ID NO: 16.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VH bao gồm một trình tự axit amin có ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100%, trình tự axit amin tương đồng với trình tự axit

amin được mô tả trong Hình 5 và được nêu trong SEQ ID NO: 18, trong đó axit amin 1 là Gln, axit amin 5 là Val, axit amin 11 là Val, axit amin 12 là Lys, axit amin 13 là Lys, axit amin 20 là Val, axit amin 23 là Ala, axit amin 38 là Arg, axit amin 40 là Ala, axit amin 42 là Gly, axit amin 67 là Val, axit amin 75 là Thr, axit amin 76 là Ser, axit amin 80 là Met, axit amin 81 là Glu, axit amin 83 là Arg và axit amin 109 là Val, trong đó việc đánh số các axit amin như được mô tả trong Hình 5.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VH bao gồm trình tự axit amin được mô tả trong Hình 5, và được nêu trong SEQ ID NO: 18.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VL bao gồm trình tự sau:

DIVLTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSVDDYDGDSYMNWYQQK(T/P)GQPPK(I/L)LIYDASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSE(E/P)EDFA(I/V)YYCQQSNEDPWTFGGGKVEIK (SEQ ID NO:27).

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VL bao gồm một trình tự axit amin có ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100%, trình tự axit amin tương đồng với trình tự axit amin của Bảng 4. Theo một số phương án nhất định, vùng VL của kháng thể bao gồm một trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 20, 22 và 24 (Bảng 4). Theo một số phương án, vùng VL của kháng thể bao gồm SEQ ID NO: 22.

Bảng 4: Các biến thể chuỗi nhẹ thay đổi

Biến thể	Chuỗi nhẹ thay đổi	Chuỗi nhẹ trưởng thành
VL kháng C1s ở chốt bó mẹ	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDY DGDSYMNWYQQKTGQPPKILIYDASNLESG IPARFSGSGGTDFTLNIHPVEEEDAAIYYCQ QSNEDPWTFGGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 7)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDYDGDSYMN WYQQKTGQPPKILIYDASNLESGIPARFSGSGGTDFTLN IHPVEEEDAAIYYCQQSNEDPWTFGGGGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 54)
Vk1	DIVLTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSDY DGDSYMNWYQQKTGQPPKILIYDASNLESG IPARFSGSGGTDFTLTISLEEEDFAIYYCQQ SNEDPWTFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 20)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSDYDGDSYMN WYQQKTGQPPKILIYDASNLESGIPARFSGSGGTDFTLT ISLEEEDFAIYYCQQSNEDPWTFGGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 50)
Vk2	DIVLTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSDY DGDSYMNWYQQKPGQPPKILIYDASNLESG	DIVLTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSDYDGDSYMN WYQQKPGQPPKILIYDASNLESGIPARFSGSGGTDFTLT

	IPARFSGSGGTDFTLTISSEPEFAIYYCQQ SNEDPWTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 22)	ISSLEPEFAIYYCQQSNEDPWTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 30)
Vk5	DIVLTQSPDSLAVSLGERATISCKASQVDY DGDSYMNWYQQKPGQPKLLIYDASNLESG IPARFSGSGGTDFTLTISSEPEFAVYYCQ QSNEDPWTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 24)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATISCKASQVDYDGDSYMN WYQQKPGQPKLLIYDASNLESGIPARFSGSGGTDFTLT ISSLEPEFAVYYCQQSNEDPWTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 51)

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VL bao gồm một trình tự axit amin có ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100%, trình tự axit amin tương đồng với trình tự axit amin được mô tả trong Hình 6, và được nêu trong SEQ ID NO: 20, trong đó axit amin 9 là Asp, axit amin 17 là Glu, axit amin 40 là Thr, axit amin 46 là Ile, axit amin 74 là Thr, axit amin 76 là Ser, amino axit 77 là Ser, axit amin 78 là Leu, axit amin 80 là Glu, axit amin 83 là Phe, axit amin 85 là Ile và axit amin 104 là Val, trong đó việc đánh số các axit amin như được mô tả trong Hình 6.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VL bao gồm trình tự axit amin được mô tả trong Hình 6, và được nêu trong SEQ ID NO: 20.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VL bao gồm một trình tự axit amin có ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100%, trình tự axit amin tương đồng với trình tự axit amin được mô tả trong Hình 7, và được nêu trong SEQ ID NO: 22, trong đó axit amin 9 là Asp, axit amin 17 là Glu, axit amin 40 là Pro, axit amin 46 là Ile, axit amin 74 là Thr, axit amin 76 là Ser, amino axit 77 là Ser, axit amin 78 là Leu, axit amin 80 là Pro, axit amin 83 là Phe, axit amin 85 là Ile, và axit amin 104 là Val, trong đó việc đánh số các axit amin như được mô tả trong Hình 7.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VL bao gồm trình tự axit amin được mô tả trong Hình 7, và được nêu trong SEQ ID NO: 22.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VL bao gồm một trình tự axit amin có ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100%, trình tự axit amin tương đồng với trình tự axit amin được mô tả trong Hình 8 và được nêu trong SEQ ID NO: 24, trong đó

axit amin 9 là Asp, axit amin 17 là Glu, axit amin 40 là Pro, axit amin 46 là Leu, axit amin 74 là Thr, axit amin 76 là Ser, axit amin 77 là Ser, axit amin 78 là Leu, axit amin 80 là Pro, axit amin 83 là Phe, axit amin 85 là, Val và axit amin 104 là Val, trong đó việc đánh số các axit amin như được mô tả trong Hình 8.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một vùng VL bao gồm trình tự axit amin được mô tả trong Hình 8, và được nêu trong SEQ ID NO: 24.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm: a) một trình tự axit amin của biến thể VH 1 được mô tả trong Hình 1 và như được nêu trong SEQ ID NO: 10; và b) một trình tự axit amin của biến thể VL 1 được mô tả trong Hình 6 và như được nêu trong SEQ ID NO: 20.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm: a) một trình tự axit amin của biến thể VH 1 được mô tả trong Hình 1 và như được nêu trong SEQ ID NO: 10; và b) một trình tự axit amin của biến thể VL 2 được mô tả trong Hình 7 và như được nêu trong SEQ ID NO: 22.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm: a) một trình tự axit amin của biến thể VH 1 được mô tả trong Hình 1 và như được nêu trong SEQ ID NO: 10; và b) một trình tự axit amin của biến thể VL 5 được mô tả trong Hình 8 và như được nêu trong SEQ ID NO: 24.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm: a) một trình tự axit amin của biến thể VH 2 được mô tả trong Hình 2 và như được nêu trong SEQ ID NO: 12; và b) một trình tự axit amin của biến thể VL 1 được mô tả trong Hình 6 và như được nêu trong SEQ ID NO: 20.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm: a) một trình tự axit amin của biến thể VH 2 được mô tả trong Hình 2 và như được nêu trong SEQ ID

NO: 12; và b) một trình tự axit amin của biến thể VL 2 được mô tả trong Hình 7 và như được nêu trong SEQ ID NO: 22.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm: a) một trình tự axit amin của biến thể VH 2 được mô tả trong Hình 2 và như được nêu trong SEQ ID NO: 12; và b) một trình tự axit amin của biến thể VL 5 được mô tả trong Hình 8 và như được nêu trong SEQ ID NO: 24.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm: a) một trình tự axit amin của biến thể VH 3 được mô tả trong Hình 3 và như được nêu trong SEQ ID NO: 14; và b) một trình tự axit amin của biến thể VL 1 được mô tả trong Hình 6 và như được nêu trong SEQ ID NO: 20.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm: a) một trình tự axit amin của biến thể VH 3 được mô tả trong Hình 3 và như được nêu trong SEQ ID NO: 14; và b) một trình tự axit amin của biến thể VL 2 được mô tả trong Hình 7 và được nêu trong SEQ ID NO: 22. Trong một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm: a) vùng VH bao gồm trình tự axit amin có ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% trình tự axit amin tương đồng với SEQ ID NO: 14; và b) vùng VL bao gồm trình tự axit amin có ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% trình tự axit amin tương đồng với SEQ ID NO: 22. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm: a) vùng VH bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 14; và b) một vùng VL bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 22.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm: a) một trình tự axit amin của biến thể VH 3 được mô tả trong Hình 3 và như được nêu trong SEQ ID

NO: 14; và b) một trình tự axit amin của biến thể VL 5 được mô tả trong Hình 8 và như được nêu trong SEQ ID NO: 24.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm: a) một trình tự axit amin của biến thể VH 4 được mô tả trong Hình 4 và như được nêu trong SEQ ID NO: 16; và b) một trình tự axit amin của biến thể VL 1 được mô tả trong Hình 6 và như được nêu trong SEQ ID NO: 20.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm: a) một trình tự axit amin của biến thể VH 4 được mô tả trong Hình 4 và như được nêu trong SEQ ID NO: 16; và b) một trình tự axit amin của biến thể VL 2 được mô tả trong Hình 7 và như được nêu trong SEQ ID NO: 22.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm: a) một trình tự axit amin của biến thể VH 4 được mô tả trong Hình 4 và như được nêu trong SEQ ID NO: 16; và b) một trình tự axit amin của biến thể VL 5 được mô tả trong Hình 8 và như được nêu trong SEQ ID NO: 24.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm: a) một trình tự axit amin của biến thể VH 5 được mô tả trong Hình 5 và như được nêu trong SEQ ID NO: 18; và b) một trình tự axit amin của biến thể VL 1 được mô tả trong Hình 6 và như được nêu trong SEQ ID NO: 20.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm: a) một trình tự axit amin của biến thể VH 5 được mô tả trong Hình 5 và như được nêu trong SEQ ID NO: 18; và b) một trình tự axit amin của biến thể VL 2 được mô tả trong Hình 7 và như được nêu trong SEQ ID NO: 22.

Trong một số trường hợp, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm: a) một trình tự axit amin của biến thể VH 5 được mô tả trong Hình 5 và như được nêu trong SEQ ID

NO: 18; và b) một trình tự axit amin của biến thể VL 5 được mô tả trong Hình 8 và như được nêu trong SEQ ID NO: 24.

Theo các phương án cụ thể, kháng thể bao gồm vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 14, vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 22, và vùng chuỗi nặng hằng định; trong đó vùng chuỗi nặng hằng định bao gồm vùng hằng định IgG4, trong đó gốc axit amin 308 của vùng chuỗi nặng hằng định tương ứng với SEQ ID NO: 28 là leuxin và gốc axit amin 314 của vùng chuỗi nặng hằng định tương ứng với SEQ ID NO: 28 là một serin; và trong đó kháng thể liên kết đặc hiệu với C1s đã hoạt hóa. Theo một phương án khác, kháng thể bao gồm vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 14, vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 22 và vùng chuỗi nặng hằng định bao gồm SEQ ID NO: 28; trong đó kháng thể liên kết đặc hiệu với C1s đã hoạt hóa.

Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm một chuỗi nặng bao gồm một trình tự axit amin có ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, tại ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98% hoặc ít nhất khoảng 99% trình tự axit amin tương đồng với SEQ ID NO: 29. Như một ví dụ không giới hạn, trong một số trường hợp, một kháng thể, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 29.

Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm một chuỗi nhẹ bao gồm một trình tự axit amin có ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98% hoặc ít nhất khoảng 99% trình tự axit amin tương đồng với SEQ ID NO: 30. Như một ví dụ không giới hạn, trong một số trường hợp, một kháng thể, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm một chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 30.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm một chuỗi nặng bao gồm SEQ ID NO: 29 và chuỗi nhẹ bao gồm SEQ ID NO: 30.

Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s bao gồm: a) một chuỗi nặng bao gồm một trình tự axit amin có ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96% %, ít nhất khoảng 97%, ít

nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% trình tự axit amin tương đồng với SEQ ID NO: 29; và b) chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin có ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99% trình tự axit amin tương đồng với SEQ ID NO: 30. Trong một số trường hợp, một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này bao gồm: a) một chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 29; và b) chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 30. Theo một số phương án, để tạo ra một kháng thể như vậy, có thể sử dụng (các) axit nucleic bao gồm (các) chuỗi nucleotit mã hóa các trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 31 và SEQ ID NO: 32.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng C1s bao gồm một vùng chuỗi nhẹ hằng định. Theo một số phương án, vùng chuỗi nhẹ hằng định bao gồm

SEQ	ID	NO:	45
-----	----	-----	----

(RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC).

Ái lực liên kết

Trong một số trường hợp, một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s từ một cá thể có hệ thống bổ thể. Theo một số phương án, một kháng thể, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s từ động vật có vú, cá hoặc động vật không xương sống có hệ thống bổ thể. Theo một số phương án, một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa của sáng chế liên kết với một protein bổ thể C1s của động vật có vú. Theo một số phương án, một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế liên kết với protein bổ thể C1s của người. Theo một số phương án, một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s của chuột. Theo một số phương án, một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa của sáng chế liên

kết với một protein bổ thể C1s có trình tự axit amin được mô tả trong Hình 13 (SEQ ID NO: 9). Trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 đại diện cho protein bổ thể C1s của người, mà có trình tự axit amin được nêu trong Hình 13.

Trong một số trường hợp, một kháng thể, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s với hằng số phân ly (K_D) không quá 2,5 nM. Theo một số phương án, một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với một protein bổ thể C1s với K_D không quá 2 nM. Theo một số phương án, một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s với K_D không quá 1,5 nM. Theo một số phương án, một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s với K_D không quá 1 nM. Theo một số phương án, một kháng thể, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s với K_D không quá 0,9 nM, không quá 0,8 nM, không quá 0,7 nM, không quá 0,6 nM, không quá 0,5 nM, không quá 0,4 nM, không quá 0,3 nM, không quá 0,2 nM, không quá 0,1 nM. Trong một số trường hợp, một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s với K_D không quá 0,3 nM. Trong một số trường hợp, một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s với K_D không quá 0,2 nM. Trong một số trường hợp, một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa của sáng chế này, liên kết với protein bổ thể C1s với K_D không quá 0,1 nM. Các phương pháp để đo mức độ gắn kết của kháng thể với protein C1s có thể được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Trong một số trường hợp, một kháng thể, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s với K_D không quá 90 pM, không quá 80 pM, không quá 70 pM, không quá 60 pM, không quá 50 pM, không quá 40 pM, không quá 30 pM, không quá 20 pM, không quá 10 pM, không quá 9 pM, không quá 8 pM, không quá 7 pM, không quá 6 pM, không quá 5 pM, không quá 4 pM, không quá 3 pM, không quá 2 pM, không quá 1 pM.

Trong một số trường hợp, một kháng thể, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s của người với hằng số phân ly (K_D) không quá 2,5 nM. Trong một số trường hợp, một kháng thể, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s của người với hằng số phân ly (K_D) không quá 1,5 nM. Theo một số phương án, một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s của người với K_D không quá 2 nM. Trong một số trường hợp, một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s của người với K_D không quá 1 nM. Trong một số trường hợp, một kháng thể, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s của người với K_D không quá 0,9 nM, không quá 0,8 nM, không quá 0,7 nM, không quá 0,6 nM, không quá 0,5 nM, không quá 0,4 nM, không quá 0,3 nM, không quá 0,2 nM, không quá 0,1 nM. Theo một số phương án, một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s của người với K_D không quá 0,3 nM. Trong một số trường hợp, một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s của người với K_D không quá 0,2 nM. Trong một số trường hợp, một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s của người với K_D không quá 0,1 nM. Các phương pháp để đo mức độ gắn kết của một kháng thể với protein C1s của người có thể được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong một số trường hợp, một thử nghiệm liên kết như được mô tả trong các ví dụ được sử dụng để xác định K_D giữa kháng thể và protein C1s của người.

Trong một số trường hợp, một kháng thể, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này liên kết với protein bổ thể C1s của người với K_D không quá 90 pM, không quá 80 pM, không quá 70 pM, không quá 60 pM, không quá 50 pM, không quá 40 pM, không quá 30 pM, không quá 20 pM, không quá 10 pM, không quá 9 pM, không quá 8 pM, không quá 7 pM, không

quá 6 pM, không quá 5 pM, không quá 4 pM, không quá 3 pM, không quá 2 pM, không quá 1 pM.

Trong một số trường hợp, một kháng thể, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này ức chế con đường bổ thể cổ điển với nồng độ ức chế 50% (IC₅₀) từ 10⁻⁸ M hoặc ít hơn, 5 x 10⁻⁹ M hoặc ít hơn, hoặc 10⁻⁹ M hoặc ít hơn.

Một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, khi được sử dụng cho một cá thể có nhu cầu, có thể làm giảm hoạt tính của con đường bổ thể (CP) từ 10% đến 100% (*ví dụ*, từ 10% đến 15%, từ 15% đến 20%, từ 20% đến 25%, từ 25% đến 30%, từ 30% đến 40%, từ 40% đến 50%, từ 50% đến 60%, từ 60% đến 70%, từ 70% đến 80%, từ 80% đến 90% hoặc từ 90% đến 100%) trong khoảng thời gian từ 1 ngày đến 1 tuần, từ 1 tuần đến 2 tuần, từ 2 tuần đến 4 tuần, từ 4 tuần đến 2 tháng, hoặc hơn 2 tháng.

Ví dụ, trong một số trường hợp, một liệu kháng thể, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, khi dùng cho một cá thể có nhu cầu, có thể giảm hoạt tính của CP từ 10% đến 100% (*ví dụ*: từ 10% đến 15%, từ 15% đến 20%, từ 20% đến 25%, từ 25% đến 30%, từ 30% đến 40%, từ 40% đến 50%, từ 50% đến 60%, từ 60% đến 70%, từ 70% đến 80%, từ 80% đến 90% hoặc từ 90% đến 100%) trong khoảng thời gian từ 1 ngày đến 1 tuần, từ 1 tuần đến 2 tuần, từ 2 tuần đến 4 tuần, từ 4 tuần đến 2 tháng, hoặc hơn 2 tháng.

Một kháng thể, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, khi được sử dụng cho một cá thể có nhu cầu, có thể cung cấp nồng độ trong huyết thanh của kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa có hiệu quả làm giảm hoạt tính của CP từ 10% đến 100% (*ví dụ*: từ 10% đến 15%, từ 15% đến 20%, từ 20% đến 25%, từ 25% đến 30%, từ 30% đến 40%, từ 40% đến 50%, từ 50% đến 60%, từ 60% đến 70%, từ 70% đến 80%, từ 80% đến 90% hoặc từ 90% đến 100%) trong khoảng thời gian từ 1 ngày đến 1 tuần, từ 1 tuần đến 2 tuần, từ 2 tuần đến 4 tuần, từ 4 tuần đến 2 tháng, hoặc hơn 2 tháng.

Axit nucleic, vector biểu hiện và tế bào chủ

Sáng chế này cung cấp một axit nucleic bao gồm một chuỗi nucleotit mã hóa một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này. Trong một số trường hợp, một axit nucleic của sáng chế này bao gồm một chuỗi nucleotit mã hóa vùng VH của kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này. Trong một số trường hợp, một axit nucleic của sáng chế này bao gồm một chuỗi nucleotit mã hóa vùng VL của kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này. Trong một số trường hợp, một axit nucleic của sáng chế này bao gồm một chuỗi nucleotit mã hóa vùng VH và vùng VL của một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này.

Chuỗi nucleotit mã hóa một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này có thể được liên kết hoạt động với một hoặc nhiều yếu tố điều tiết, như vùng khởi động và vùng tăng cường, cho phép biểu hiện chuỗi nucleotit trong các tế bào đích dự định (*ví dụ*, một tế bào được biến đổi gen để tổng hợp kháng thể được mã hóa). Do đó, trong một số trường hợp, sáng chế này cung cấp một axit nucleic bao gồm một chuỗi nucleotit mã hóa một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, trong đó chuỗi nucleotit được liên kết hoạt động với một hoặc nhiều yếu tố điều tiết, *ví dụ*, vùng khởi động và/hoặc vùng tăng cường.

Các thành phần của vùng khởi động và vùng tăng cường thích hợp được biết đến trong lĩnh vực. Các vùng khởi động thích hợp để sử dụng trong các tế bào vật chủ nhân sơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở vùng khởi động polymerase ARN T7 của vi khuẩn; vùng khởi động T3; vùng khởi động T5; vùng khởi động lambda P; vùng khởi động trp; vùng khởi động operon lac; vùng khởi động lai, *ví dụ*, vùng khởi động lai lac/tac, vùng khởi động lai tac/trc, vùng khởi động trp/lac, vùng khởi động T7/lac; vùng khởi động trc; vùng khởi động tac, và tương tự; vùng khởi động gpt; vùng khởi động araBAD; vùng khởi động được điều hòa in vitro, chẳng hạn như vùng khởi động ssaG hoặc vùng khởi động có liên quan (*xem, ví dụ, Ấn bản Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 20040131637*), vùng khởi động pagC

(Pulkkinen và Miller, *J. Bacteriol.*, 1991: 173 (1): 86-93 ; Alpuche-Aranda và cộng sự, *PNAS*, 1992; 89 (21): 10079-83), vùng khởi động *nirB* (Hartern et al.(1992) *Mol.Vi mô.* 6: 2805-2813) và những thứ tương tự (xem, ví dụ, Dunstan et al.(1999) *Lây nhiễm. Miễn dịch.* 67: 5133-5141; McKelvie và cộng sự. (2004) *Vắc xin* 22: 3243-3255; và Chatfield và cộng sự. (1992) *Công nghệ sinh học.* 10: 888-892); vùng khởi động sigma70, ví dụ: vùng khởi động sigma70 liên ứng (xem, ví dụ: GenBank Accession Nos. AX798980, AX798961 và AX798183); vùng khởi động pha tĩnh, ví dụ, vùng khởi động *dps*, vùng khởi động *spv* và tương tự; vùng khởi động có nguồn gốc từ đảo mầm bệnh SPI-2 (xem, ví dụ, WO96/17951); vùng khởi động *actA* (xem, ví dụ, Shetron-Rama et al.(2002) *Lây nhiễm. Miễn dịch.* 70: 1087-1096); vùng khởi động *rpsM* (xem, ví dụ, Valdivia và Falkow (1996). *Mol. Microbiol.* 22 : 367); vùng khởi động tet (xem, ví dụ, Hillen, W. và Wissmann, A. (1989) Ở Saenger, W. và Heinemann, U. (eds), *chủ đề trong phân tử và Sinh học cấu, Protein-nucleic acid tương tác.* Macmillan, London, UK, Tập. 10, tr 143 143162); vùng khởi động SP6 (xem, ví dụ, Melton et al.(1992) *Nucl. Acid Res.* 12: 7035); và tương tự. Các vùng khởi động mạnh thích hợp để sử dụng trong sinh vật nhân sơ như *Escherichia coli* bao gồm, nhưng không giới hạn ở Trc, Tac, T5, T7 và P_{Lambda}. Các ví dụ không giới hạn của các vùng vận hành sử dụng trong các tế bào chủ của vi khuẩn bao gồm một vùng vận hành vùng khởi động lactoza (protein ức chế LacI thay đổi cấu trúc khi tiếp xúc với lactoza, do đó ngăn chặn protein ức chế LacI liên kết với vùng vận hành), một vùng vận hành vùng khởi động tryptophan (khi được tạo phức với tryptophan, protein ức chế TrpR có một cấu trúc liên kết với vùng vận hành, trong trường hợp không có tryptophan, protein ức chế TrpR có một cấu trúc không liên kết với vùng vận hành) và một vùng vận hành vùng khởi động tac (ví dụ, deBoer et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 109:5399-5404, 2012).

Theo một số phương án, ví dụ, đối với biểu hiện trong một tế bào nấm men, vùng khởi động thích hợp là vùng khởi động chủ yếu như vùng khởi động ADH1, vùng khởi động PGK1, vùng khởi động ENO, vùng khởi động PYK1 và tương tự; hoặc một vùng khởi động có thể điều chỉnh như vùng khởi động GAL1, vùng khởi

động GAL10, vùng khởi động ADH2, vùng khởi động PHO5, vùng khởi động CUP1, vùng khởi động GAL7, vùng khởi động MET25, vùng khởi động MET3, vùng khởi động CYC1, vùng khởi động HIS3, vùng khởi động ADH1, vùng khởi động PGK, vùng khởi động GAPDH, vùng khởi động ADC1, vùng khởi động TRP1, vùng khởi động URA3, vùng khởi động LEU2, vùng khởi động ENO, vùng khởi động TP1, và AOX1 (ví dụ: để sử dụng trong *Pichia*).

Đối với sự biểu hiện trong một tế bào nhân chuẩn, các vùng khởi động thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở các yếu tố khởi động và tăng cường gen globulin miễn dịch chuỗi nhẹ và/hoặc chuỗi nặng; vùng khởi động sớm ngay lập tức của virus cytomegalo; vùng khởi động thymidin kinaza của virus herpes simplex; vùng khởi động SV40 sớm và muộn; vùng khởi động có mặt trong các lặp lại đầu cuối dài từ một retrovirus; vùng khởi động metallothionein-I ở chuột nhà; và các vùng khởi động khác nhau ở mô cụ thể đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các vùng khởi động chủ yếu ở động vật có vú bao gồm, nhưng không giới hạn ở các vùng khởi động cho các gen sau: hypoxanthin photphoribosyl transferaza (HPRT), adenosin deaminaza, pyruvat kinaza, vùng khởi động beta-actin và các vùng khởi động cấu thành khác. Các vùng khởi động ở virus điển hình khác có chức năng cấu thành trong các tế bào nhân chuẩn bao gồm, ví dụ, các vùng khởi động từ virus cytomegalo (CMV), virus simian (ví dụ, SV40), virus papilloma, adenovirus, virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), virus Rous sarcoma, virus cytomegalo, các lặp lại đầu cuối dài (LTR) của virus bạch cầu Moloney, và các retrovirus khác, và vùng khởi động thymidin kinaza của virus herpes simplex. Các vùng khởi động chủ yếu khác được biết đến bởi những người có kỹ năng thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các vùng khởi động hữu ích như các trình tự biểu hiện gen của sáng chế cũng bao gồm các vùng khởi động cảm ứng. Vùng khởi động cảm ứng được biểu hiện với sự có mặt của tác nhân gây ra. Ví dụ, vùng khởi động metallothionein được tạo ra để thúc đẩy sự phiên mã và dịch mã với sự có mặt của các ion kim loại nhất định. Những vùng khởi động cảm ứng khác được biết đến bởi những người có kỹ năng thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Việc lựa chọn các vector và vùng khởi động thích hợp cũng được thực hiện bởi những người có kỹ năng thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Một axit nucleic bao gồm một chuỗi nucleotit mã hóa một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, có thể có mặt trong bất kỳ vector biểu hiện và/hoặc một vector nhân bản nào được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Như được sử dụng ở đây, một vector biểu hiện đề cập đến bất kỳ cấu trúc axit nucleic nào chứa các yếu tố cần thiết cho quá trình phiên mã và dịch mã của trình tự mã hóa được chèn vào, hoặc trong trường hợp của vector ARN ở virus, các yếu tố cần thiết để phiên mã và dịch mã, khi được đưa vào một tế bào chủ thích hợp. Các vector biểu hiện có thể bao gồm các plasmid, các phagemid, các virus và các dẫn xuất của chúng.

Một số khía cạnh nhất định của sáng chế này cung cấp một vector tái tổ hợp bao gồm một axit nucleic bao gồm một chuỗi nucleotit mã hóa một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, trong đó vector tái tổ hợp là một vector nhân bản. Một số khía cạnh khác của sáng chế này cung cấp một vector tái tổ hợp gồm một axit nucleic gồm một chuỗi nucleotit mã hóa một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, nơi mà vector tái tổ hợp là một vector biểu hiện, *ví dụ*, trong đó chuỗi nucleotit được liên kết hoạt động với (các) chuỗi điều tiết thích hợp trong vector biểu hiện để đảm bảo sự biểu hiện của kháng thể được mã hóa. Trong trường hợp một kháng thể chủ thể bao gồm hai polypeptit riêng biệt, các axit nucleic mã hóa hai polypeptit này có thể được nhân bản trong các vector giống nhau hoặc riêng biệt để tạo thành một hoặc nhiều vector tái tổ hợp. Vector tái tổ hợp có thể bao gồm một điểm đánh dấu có thể lựa chọn, nguồn gốc của sao chép và các tính năng khác mà cung cấp sự sao chép và/hoặc bảo trì vector tái tổ hợp (*ví dụ*: vector biểu hiện tái tổ hợp).

Số lượng lớn các vector và vùng khởi động phù hợp được biết đến với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này; nhiều loại có sẵn trên thị trường để tạo ra một vector tái tổ hợp chủ đề. Các vector sau được cung cấp bằng cách *ví dụ*. Thuộc vi khuẩn: pBs, phagescript, PsiX174, pBluescript SK, pBs KS, pNH8a, pNH16a,

pNH18a, pNH46a (Stratagene, La Jolla, Calif., USA); pTrc99A, pKK223-3, pKK233-3, pDR540 và pRIT5 (Pharmacia, Uppsala, Thụy Điển). Thuộc sinh vật nhân chuẩn: pWLneo, pSV2cat, pOG44, PXR1, pSG (Stratagene) pSVK3, pBPV, pMSG và pSVL (Pharmacia).

Các vector biểu hiện thường có các vị trí hạn chế thuận tiện nằm gần trình tự khởi động để cung cấp cho việc chèn các chuỗi axit nucleic mã hóa các protein khác loại. Một tác nhân đánh dấu có thể lựa chọn vận hành trong vật chủ biểu hiện có thể có mặt. Các vector biểu hiện phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở các vector virus. Ví dụ về các vector virus bao gồm, nhưng không giới hạn ở các vector virus dựa trên: virus vaccinia; virus bại liệt; adenovirus (xem, *ví dụ*, Li và cộng sự, *Đầu tư Ophthalmol Vis Sci* 35: 2543-2549, 1994; Borrás et al., *Gene Ther* 6: 515-524, 1999; Li và Davidson, *PNAS* 92: 7700-7704, 1995; Sakamoto et al., *Hum Gene Ther* 5: 1088-1097, 1999; WO 94/12649, WO 93/03769; WO 93/19191; WO 94/28938; WO 95/11984 và WO 95/00655); virus liên quan đến adeno (xem, *ví dụ*: Ali và cộng sự, *Hum Gene Ther* 9:81-86, 1998, Flannery et al., *PNAS* 94: 6916-6921, 1997; Bennett et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 2857-2863, 1997; Jomary et al., *Gene Ther* 4: 683-690, 1997, Rolling et al., *Hum Gene Ther* 10: 641-648, 1999; Ali và cộng sự, *Hum Mol Genet* 5: 591-594, 1996; Srivastava trong WO 93/09239, Samulski và cộng sự, *J. Virol.*(1989) 63: 3822-3828; Mendelson và cộng sự, *Virol.* (1988) 166: 154-165; và Flotte và cộng sự, *PNAS* (1993) 90: 10613-10617); SV40; virus herpes simplex; một vector retrovirus (*ví dụ*, virus bệnh bạch cầu ở chuột, vi rút hoại tử lá lách, và vector có nguồn gốc từ retrovirus như Rous Sarcoma Virus, Harvey Sarcoma Virus, vi rút leukemia gia cầm, vi rút suy giảm miễn dịch ở người (xem *thí dụ*, Miyoshi et al, *PNAS* 94: 10319-23, 1997; Takahashi và cộng sự, *J Virol* 73: 7812-7816, 1999), virus sarcoma tăng sinh tủy và virus khối u tuyến vú); và như thế.

Theo một số phương án, vector là một vector virus. Các vector virus bao gồm, nhưng không giới hạn ở các trình tự axit nucleic từ các loại virus sau: retrovirus, như virus ung thư bạch cầu ở chuột Moloney, virus sarcoma ở chuột Harvey, virus khối u vú ở chuột, và virus sarcoma Rous; adenovirus, virus liên quan đến adeno;

Virus loại SV40; các polyomavirus; các virus Epstein-Barr; các virus papilloma; virus herpes; virus vaccinia; virus bại liệt; và virus ARN như retrovirus. Người ta có thể dễ dàng sử dụng các vector khác được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này. Một số vector virus nhất định dựa trên các virus nhân chuẩn không tế bào chất trong đó các gen không thiết yếu đã được thay thế bằng gen quan tâm. Các virus không phải tế bào chất bao gồm retrovirus, vòng đời của nó bao gồm sao chép ngược ARN virus của gen vào ADN với sự tích hợp provirus tiếp theo vào ADN tế bào chủ. Retrovirus đã được phê duyệt cho các thử nghiệm liệu pháp gen ở người. Hữu ích nhất là những retrovirus sao chép không đầy đủ (*nghĩa là có khả năng trực tiếp tổng hợp các protein mong muốn, nhưng không có khả năng sản xuất một hạt truyền nhiễm*). Các vector biểu hiện retrovirus biến đổi gen như vậy có tiện ích chung cho sự chuyển nạp hiệu quả cao của các gen *in vivo*. Các giao thức chuẩn để sản xuất các retrovirus sao chép không đầy đủ (bao gồm các bước kết hợp vật liệu di truyền ngoại sinh vào một plasmid, chuyển nhiễm một dòng tế bào đóng gói với plasmid, sản xuất các retrovirus tái tổ hợp bằng dòng tế bào nuôi cấy, thu thập các hạt virus từ môi trường nuôi cấy mô, và sự lây nhiễm của các tế bào đích với các hạt virus) được cung cấp trong Kriegler, M., Chuyển gen và biểu hiện, Hướng dẫn thí nghiệm, WH Freeman Co., New York (1990) và Murry, EJ, Phương pháp trong phân tử sinh học, Vol. 7, Humana Press, Inc., Clifton, NJ (1991).

Theo một phương án, virus là một virus liên quan đến adeno, virus ADN sợi kép. Virus liên quan đến adeno có thể được thiết kế để sao chép không đầy đủ và có khả năng lây nhiễm một loạt các loại tế bào và loài. Nó cũng có những ưu điểm như ổn định nhiệt và dung môi lipid; tần số chuyển nạp cao trong các tế bào của dòng dõi đa dạng, bao gồm các tế bào tạo máu; và thiếu ức chế bội nhiễm do đó cho phép nhiều loạt chuyển nạp. Được biết, virus liên quan đến adeno có thể tích hợp vào ADN tế bào của người theo cách cụ thể tại chỗ, do đó giảm thiểu khả năng gây đột biến chèn và tính biến đổi đặc tính biểu hiện gen chèn vào của việc nhiễm retrovirus. Ngoài ra, các trường hợp nhiễm virus có liên quan đến adeno dạng tự nhiên đã được theo dõi trong nuôi cấy mô trong hơn 100 đoạn khi không

có áp lực chọn lọc, ngụ ý rằng sự tích hợp gen của virus liên quan đến adeno là một sự kiện tương đối ổn định. Virus liên quan đến adeno cũng có thể hoạt động theo kiểu ngoại bào.

Theo một phương án khác, vector virus là virut liên quan đến adeno (AAV) đã được chế tác để mang polynucleotit mã hóa một kháng thể kháng C1s như được bộc lộ ở đây. Các phương pháp chung để thu được các AAV tái tổ hợp (rAAV) đã được bộc lộ. Xem, ví dụ, USP 8,734,809, 2013/0195801 cũng như các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong đó. Theo một số phương án, một vector rAAV bao gồm một hoặc nhiều lặp lại đầu cuối đảo ngược AAV (ITR) và một gen chuyển quan tâm (ví dụ: chuỗi polynucleotit FIX được tối ưu hóa). Theo một số phương án nhất định, các phương pháp tạo rAAV liên quan đến việc nuôi cấy một tế bào chủ mong muốn có chứa chuỗi axit nucleic mã hóa protein capsid AAV hoặc đoạn của chúng; một gen rep chức năng; một vector rAAV bao gồm, lặp lại đầu cuối đảo ngược AAV (ITR) và một gen chuyển quan tâm; và đủ chức năng hỗ trợ để cho phép đóng gói vector AAV tái tổ hợp vào protein capsid AAV. Các tài liệu và phương pháp để thực hiện các quy trình này và các thủ tục liên quan đến đã được bộc lộ, ví dụ, trong USP 8,734,809, 2013/0195801, PCT/US1997/015692, PCT/US2002/033692, PCT/US2002/033630, WO2007/148971, W00 WO03/042361 và WO2007/04670.

Một hoặc nhiều chuỗi vector AAV khác nhau có nguồn gốc từ gần như bất kỳ kiểu huyết thanh nào có thể được sử dụng phù hợp với sáng chế này. Lựa chọn một chuỗi vector AAV cụ thể sẽ được hướng dẫn bởi các tham số đã biết như mức độ quan tâm, năng suất vector cần thiết, v.v. Nói chung, các kiểu huyết thanh AAV có trình tự gen tương đồng đáng kể ở các mức axit amin và axit nucleic, cung cấp một tập hợp các chức năng di truyền, tạo ra các virion có liên quan đến và sao chép và lắp ráp tương tự nhau. Để biết trình tự gen của các kiểu huyết thanh AAV khác nhau và tổng quan về sự tương đồng về bộ gen, xem ví dụ GenBank Accession số U89790; Gia nhập GenBank số J01901; Số gia nhập GenBank AF043303; Số gia nhập GenBank AF085716; Clorini et al. (1997, J. Vir. 71: 6823-33); Srivastava et al. (1983, J. Vir. 45: 555-64); Clorini et al. (1999, J. Vir.

73: 1309-1319); Rutledge et al. (1998, J. Vir. 72: 309-319); và Wu et al. (2000, J. Vir. 74: 8635-47). Các kiểu huyết thanh AAV 1, 2, 3, 4 và 5 là một nguồn minh họa của các chuỗi nucleotit AAV để sử dụng trong phạm vi của sáng chế này. AAV6, AAV7, AAV8 hoặc AAV9 hoặc các hạt giống AAV mới được phát triển thu được bằng các kỹ thuật xáo trộn capsid và thư viện capsid AAV, hoặc từ các ITR mới được thiết kế, phát triển hoặc nâng cấp cũng phù hợp cho một số ứng dụng được bộc lộ. Xem Dalkara, D et al. (2013), Khoa học dịch. Med. 5 (189): 189ra76; Kotterman, MA Nat. Mục sư. (2014) 15 (7): 455.

Theo các phương án khác, vectơ có nguồn gốc từ lentivirus. Theo một số phương án nhất định, vectơ là một vectơ của lentivirus tái tổ hợp có khả năng lây nhiễm các tế bào không phân chia.

Bộ gen lentivirus và ADN provirus thường có ba gen được tìm thấy trong retrovirus: gag, pol và env, được đặt cạnh hai trình tự lặp lại đầu cuối dài (LTR). Gen gag mã hóa các protein cấu trúc bên trong (chất nền, capsid và nucleocapsid); gen pol mã hóa ADN polymeraza hướng ARN (phiên mã ngược), proteaza và integraza; và gen env mã hóa các glycoprotein bao bọc virus. Các 5' và 3' LTR phục vụ để thúc đẩy phiên mã và polyadenyl hóa ARN virion. LTR chứa tất cả các trình tự hoạt động cis khác cần thiết cho sự nhân lên của virus. Các lentivirus có các gen bổ sung bao gồm vif, vpr, tat, rev, vpu, nef và vpx (trong HIV-1, HIV-2 và/hoặc SIV).

Liên kết với 5' LTR là các trình tự cần thiết cho sự phiên mã ngược bộ gen (vị trí liên kết của đoạn mồi tARN) và cho sự đóng gói ARN virus thành các hạt (vị trí Psi) một cách hiệu quả. Nếu các trình tự cần thiết cho việc đóng gói (hoặc đóng gói ARN retrovirus thành các virion truyền nhiễm) bị thiếu trong bộ gen của virus, thì khiếm khuyết cis sẽ ngăn chặn sự đóng gói ARN bộ gen.

Tuy nhiên, đột biến thu được vẫn có khả năng điều khiển việc tổng hợp tất cả các protein virion. Sáng chế cung cấp một phương pháp sản xuất một lentivirus tái tổ hợp có khả năng lây nhiễm một tế bào không phân chia bao gồm việc chuyển nhiễm một tế bào chủ thích hợp với hai hoặc nhiều vectơ mang các chức năng đóng gói, cụ thể là gag, pol và env, cũng như rev và tat. Như sẽ được bộc lộ dưới

đây, các vector thiếu một gen tat chức năng là mong muốn cho các ứng dụng nhất định. Do đó, ví dụ, một vector đầu tiên có thể cung cấp một axit nucleic mã hóa một gag virus và một pol virus và một vector khác có thể cung cấp một axit nucleic mã hóa một env virus để tạo ra một tế bào đóng gói. Việc đưa một vector cung cấp một gen khác loại, ở đây được xác định là một vector chuyển, vào tế bào đóng gói đó tạo ra một tế bào sản xuất giải phóng các hạt virus truyền nhiễm mang gen ngoại lai quan tâm.

Theo cấu hình được chỉ định ở trên của các vector và gen ngoại lai, vector thứ hai có thể cung cấp một axit nucleic mã hóa một gen bao bọc virus (env). Gen env có thể được bắt nguồn từ gần như bất kỳ loại virus phù hợp nào, bao gồm cả retrovirus. Theo một số phương án, protein env là một protein vỏ lưỡng tính cho phép chuyển nạp các tế bào của người và các loài khác.

Ví dụ về các gen env có nguồn gốc từ retrovirus bao gồm, nhưng không giới hạn ở: virus ung thư bạch cầu ở chuột Moloney (MoMuLV hoặc MMLV), virus sarcoma ở chuột Harvey (HaMuSV hoặc HSV), virus khối u vú ở chuột (MuMTV hoặc MMTV), virus ung thư bạch cầu ở khỉ vượn (GaLV hoặc GALV), virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) và virus sarcoma Rous (RSV). Các gen env khác như virus viêm miệng Vesicular (VSV) protein G của virus gây viêm miệng (VSV G), các gen env của virus viêm gan và cúm cũng có thể được sử dụng.

Vector cung cấp trình tự axit nucleic env của virus có liên quan đến hoạt động với các trình tự điều tiết được mô tả ở những nơi khác trong tài liệu này.

Theo một số phương án nhất định, vector bao gồm một vector lentivirus trong đó các gen độc lực HIV env, vif, vpr, vpu và nef đã bị xóa mà không ảnh hưởng đến khả năng của vector chuyển tải các tế bào không phân chia.

Theo một số phương án, vector bao gồm một vector lentivirus bao gồm việc xóa vùng U3 của 3' LTR. Việc xóa vùng U3 có thể là xóa hoàn toàn hoặc xóa một phần.

Theo một số phương án, vector lentivirus của sáng chế bao gồm một trình tự nucleotit mã hóa một kháng thể kháng C1s được mô tả trong tài liệu này có thể

được chuyển nhiễm vào trong một tế bào với (a) một trình tự nucleotit đầu tiên bao gồm các gen gag, pol, hoặc gag và pol và (b) một trình tự nucleotit thứ hai bao gồm một gen env khác loại; trong đó vectơ lentivirus thiếu một gen tat chức năng. Theo các phương án khác, tế bào tiếp tục được chuyển nhiễm với trình tự nucleotit thứ tư bao gồm một gen rev. Theo một số phương án nhất định, vectơ lentivirus thiếu các gen chức năng được chọn từ vif, vpr, vpu, vpx và nef hoặc sự kết hợp của chúng.

Theo một số phương án nhất định, một vectơ lentivirus bao gồm một hoặc nhiều trình tự nucleotit mã hóa protein gag, yếu tố phản ứng Rev, theo dõi polypurine trung tâm (cPPT) hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Ví dụ về các vectơ lentivirus được bộc lộ trong WO9931251, WO9712622, WO9817815, WO9817816 và WO9818934, được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu trong toàn bộ.

Các vectơ khác bao gồm các vectơ plasmid. Các vectơ plasmid đã được mô tả nhiều trong lĩnh vực kỹ thuật này và được biết đến rộng rãi đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, Sambrook và cộng sự, Nhân bản phân tử: Cẩm nang phòng thí nghiệm, Ấn bản thứ hai, Nhà xuất bản Phòng thí nghiệm Cold Spring Harbor, 1989. Trong vài năm gần đây, các vectơ plasmid đã được tìm thấy là đặc biệt thuận lợi cho việc cung cấp gen cho các tế bào *in vivo* vì chúng không thể sao chép bên trong và tích hợp vào bộ gen của vật chủ. Tuy nhiên, các plasmid này có một chất khởi động tương thích với tế bào chủ, có thể biểu hiện một peptit từ một gen được mã hóa hoạt động trong plasmid này. Một số plasmid thường được sử dụng từ các nhà cung cấp thương mại bao gồm pBR322, pUC18, pUC19, các plasmid pcADN khác nhau, pRC/CMV, các plasmid pCMV khác nhau, pSV40 và pBlueScript. Các ví dụ bổ sung về các plasmid cụ thể bao gồm pcDNA3.1, số danh mục V79020; pcDNA3.1/hygro, số danh mục V87020; pcDNA4/myc-His, số danh mục V86320; và pBudCE4.1, số danh mục V53220, tất cả từ Invitrogen (Carlsbad, CA.). Các plasmid khác được biết đến rộng rãi với những người có kỹ năng thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, các

plasmid có thể được thiết kế tùy chỉnh bằng cách sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử tiêu chuẩn để loại bỏ và/hoặc thêm các đoạn ADN cụ thể.

Tế bào chủ

Sáng chế này cung cấp các tế bào chủ biến đổi gen bị cô lập (ví dụ: tế bào *in vitro*) được biến đổi gen với một axit nucleic chủ thể. Theo một số phương án, một tế bào chủ biến đổi gen được phân lập của chủ thể có thể tạo ra một kháng thể chủ thể. Một tế bào như vậy được gọi là "tế bào tái tổ hợp" hoặc "tế bào chủ biến đổi gen". Một tế bào chủ biến đổi gen của sáng chế này bao gồm một axit nucleic bao gồm một trình tự nucleotit mã hóa một kháng thể kháng C1s, ví dụ, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này.

Các tế bào chủ thích hợp bao gồm các tế bào chủ của sinh vật nhân chuẩn, như tế bào động vật có vú, tế bào chủ côn trùng, tế bào nấm men; và các tế bào sinh vật nhân sơ, chẳng hạn như một tế bào vi khuẩn. Việc đưa axit nucleic chủ thể vào tế bào chủ có thể được thực hiện, ví dụ bằng sự kết tủa canxi photphat, sự chuyển nhiễm qua trung gian DEAE dextran, sự chuyển nhiễm qua trung gian liposome, điện di hoặc phương pháp đã biết khác.

Các tế bào động vật có vú phù hợp bao gồm các tế bào sơ cấp và các dòng tế bào bất tử. Các dòng tế bào động vật có vú phù hợp bao gồm các dòng tế bào của người, các dòng tế bào của linh trưởng không phải người, các dòng tế bào gặm nhấm (ví dụ chuột nhà, chuột đồng) và các loại tương tự. Các dòng tế bào động vật có vú phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở các tế bào HeLa (ví dụ: Bộ sưu tập văn hóa kiểu Mỹ (ATCC) số CCL-2), các tế bào CHO (ví dụ, ATCC Nos. CRL9618, CCL61, CRL9096), tế bào 293 (ví dụ, ATCC số CRL-1573), tế bào Vero, tế bào NIH 3T3 (ví dụ: ATCC số CRL-1658), tế bào Huh-7, tế bào BHK (ví dụ, tế bào ATCC số CCL10), tế bào PC12 (ATCC số CRL1721), Tế bào COS, tế bào COS-7 (ATCC số CRL1651), CVI (dòng thận khỉ), tế bào RAT1, tế bào L của chuột nhà (ATCC số CCL1.3), tế bào thận phôi thai người (HEK) (ATCC số CRL1573), Các tế bào HLHepG2 và tương tự. Trong một số trường hợp, các tế bào là các tế bào HEK. Theo một số phương án nhất định, các tế bào là các tế bào HEK 293. Trong một số trường hợp, các tế bào là các tế bào CHO,

ví dụ, các tế bào CHO-K1 (ATCC số CCL-61), các tế bào CHO-M, các tế bào CHO-DG44 (ATCC số PTA-3356), DUXB11 (dòng Buồng trứng chuột đồng Trung Quốc, DHFR âm), R1610 (nguyên bào sợi chuột đồng Trung Quốc), BALBC/3T3 (nguyên bào sợi chuột), HAK (dòng thận chuột đồng), SP2/O (myeloma chuột), P3x63-Ag3.653 (myeloma chuột), BFA-1c1BPT (các tế bào nội mô bò), RAJI (tế bào lympho người), PER.C6®, NS0, CAP, BHK21, và tương tự. Theo một số phương án, tế bào chủ là một tế bào COS. Theo một số phương án, tế bào chủ là một tế bào 293. Theo một số phương án, tế bào chủ là một tế bào CHO.

Các tế bào nấm men phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở *Pichia pastoris*, *Pichia finlandica*, *Pichia trehalophila*, *Pichia koclamae*, *Pichia membranaefaciens*, *Pichia opuntiae*, *Pichia thermotolerans*, *Pichia salictaria*, *Pichia guercuum*, *Pichia pijperi*, *Pichia stiptis*, *Pichia methanolica*, *Pichia sp.*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces sp.*, *Hansenula polymorpha*, *Kluyveromyces sp.*, *Kluyveromyces lactis*, *Candida albicans*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Trichoderma reesei*, *Chrysosporium lucknowense*, *Fusarium sp.*, *Fusarium gramineum*, *Fusarium venenatum*, *Neurospora crassa*, *Chlamydomonas reinhardtii*, và như thế. Theo một số phương án, tế bào chủ là một *saccharomyces*. Theo một số phương án, tế bào chủ là một *Pichia*.

Tế bào sinh vật nhân sơ phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn, bất kỳ của một loạt các chủng phòng thí nghiệm của *Escherichia coli*, *Bacillus* (ví dụ, *B. subtilis*), *Lactobacillus sp.*, và tương tự. Xem, ví dụ, Carrier et al. (1992) *J. Immunol.* 148: 1176-1181; Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6.447.784; và Sizemore et al. (1995) *Khoa học* 270: 299-302. Thông thường, các chủng phòng thí nghiệm là một loại không gây bệnh. Theo một số phương án, tế bào chủ là *Escherichia coli*. Theo một số phương án, tế bào chủ là *Bacillus subtilis*.

Việc đưa các phân tử axit nucleic bị cô lập của sáng chế vào tế bào chủ có thể được thực hiện bằng nhiều kỹ thuật khác nhau được biết đến rộng rãi với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các kỹ thuật này bao gồm, nhưng không

giới hạn ở việc truyền máu (bao gồm điện di và xung điện), phản ứng tổng hợp protoplast, kết tủa canxi photphat, phản ứng tổng hợp tế bào với ADN bao bọc, vi tiêm và nhiễm virus nguyên vẹn. Xem, Ridgway, AAG "*Vector biểu hiện động vật có vú*" Chương 24.2, trang 470-472 vector, Rodriguez và Denhardt, Eds.(Butterworths, Boston, Thánh lễ. 1988). Tốt nhất là, đưa plasmid vào vật chủ là thông qua xung điện. Các tế bào biến đổi được phát triển trong các điều kiện phù hợp với việc sản xuất chuỗi nhẹ và chuỗi nặng và được thử nghiệm để tổng hợp protein chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ. Các kỹ thuật xét nghiệm điển hình bao gồm xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA), xét nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA) hoặc phân tách tế bào hoạt hoá huỳnh quang (FACS), hóa mô miễn dịch và tương tự.

Các tế bào chủ chứa các phân tử axit nucleic bị cô lập của sáng chế được phát triển trong một môi trường tăng trưởng thích hợp. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "môi trường tăng trưởng thích hợp" có nghĩa là một môi trường chứa các chất dinh dưỡng cần thiết cho sự phát triển của các tế bào. Các chất dinh dưỡng cần thiết cho sự phát triển của tế bào có thể bao gồm nguồn cacbon, nguồn nitơ, các axit amin thiết yếu, vitamin, khoáng chất và các yếu tố tăng trưởng. Tùy chọn, môi trường có thể chứa một hoặc nhiều yếu tố lựa chọn. Tùy chọn, môi trường có thể chứa huyết thanh bê hoặc huyết thanh thai bê (FCS). Theo một phương án, môi trường không chứa IgG. Môi trường tăng trưởng thường sẽ chọn các tế bào chứa cấu trúc ADN bằng cách, ví dụ, lựa chọn hoặc thiếu thuốc trong một chất dinh dưỡng thiết yếu được bổ sung bởi dấu hiệu có thể chọn trên cấu trúc ADN hoặc được thay thế bằng cấu trúc ADN. Các tế bào động vật có vú được nuôi cấy thường được phát triển trong môi trường có chứa huyết thanh hoặc không chứa huyết thanh có thể mua được (ví dụ MEM, DMEM, DMEM/F12). Theo một phương án, môi trường là CDoptiCHO (Invitrogen, Carlsbad, CA.). Theo một phương án khác, môi trường là CD17 (Invitrogen, Carlsbad, CA.). Việc lựa chọn một môi trường thích hợp cho dòng tế bào cụ thể để sử dụng nằm trong khả năng của những người có kỹ năng thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Được phẩm

Sáng chế này cung cấp các chế phẩm, bao gồm các dược phẩm chứa kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này. Nói chung, dược phẩm, cũng được gọi ở đây là một công thức, bao gồm một lượng hiệu quả kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này. Một "lượng hiệu quả" có nghĩa là một liều lượng đủ để tạo ra một kết quả mong muốn, *ví dụ*, giảm một triệu chứng bất lợi liên quan đến một bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể, cải thiện các triệu chứng của một bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể, làm chậm sự tiến triển của một bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể, v.v. Nói chung, kết quả mong muốn ít nhất là giảm một triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể, so với đối chứng. Theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này được tạo ra và/hoặc sửa đổi để cho phép kháng thể vượt qua hàng rào máu não. Theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này được chuyển theo cách để tránh hàng rào máu não. Theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này được tạo ra với một tác nhân tạo điều kiện cho việc vượt qua hàng rào máu não. Theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này được hợp nhất, trực tiếp hoặc thông qua một nhóm liên kết, với một hợp chất thúc đẩy sự vượt qua hàng rào máu não.

Dược phẩm

Dược phẩm có thể được điều chế để dùng đường tiêm (*tức là* tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp) bằng cách tiêm bolus. Các công thức để tiêm có thể được trình bày dưới dạng liều đơn vị, *ví dụ*, trong ống hoặc trong các hộp chứa nhiều liều có thêm chất bảo quản. Dược phẩm có thể có các dạng như huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong các chất mang dầu hoặc nước và có chứa các chất tạo thành như các chất tạo huyền phù, làm ổn định và/hoặc phân tán.

Ngoài ra, các thành phần hoạt tính có thể ở dạng bột tạo thành với một chất mang phù hợp, *ví dụ*, nước không có pyrogen.

Trong các phương pháp chủ thể, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này có thể được sử dụng cho vật chủ bằng bất kỳ chất mang thuận tiện nào có khả năng mang lại hiệu quả điều trị hoặc hiệu quả chẩn đoán mong muốn. Vì vậy, tác nhân có thể được kết hợp thành một loạt các công thức để dùng cho điều trị. Cụ thể hơn, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này có thể được điều chế thành dược phẩm bằng cách kết hợp với các chất mang dược dụng, các chất pha loãng dược dụng, hoặc các tá dược dược dụng khác và có thể được điều chế thành các chế phẩm ở dạng rắn, bán rắn, lỏng hoặc khí, như viên nén, viên nang, bột, hạt, thuốc mỡ, dung dịch, thuốc đạn, thuốc tiêm, thuốc hít và bình xịt. Theo một số phương án, một dược phẩm bao gồm một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này và một tá dược dược dụng.

Trong các dạng bào chế dược phẩm, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này có thể được sử dụng dưới dạng các muối dược dụng của chúng, hoặc chúng cũng có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp thích hợp, cũng như kết hợp, với các hợp chất hoạt tính dược phẩm khác. Các phương pháp và tá dược sau đây chỉ đơn giản là điển hình và không có cách nào giới hạn.

Đối với các chế phẩm uống, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chất phụ gia thích hợp để tạo ra viên nén, bột, hạt hoặc viên nang, *ví dụ*, với các chất phụ gia thông thường, chẳng hạn như lactoza, manitol, tinh bột ngô hoặc tinh bột khoai tây; với các chất kết dính, như xenluloza tinh thể, dẫn xuất xenluloza, keo, tinh bột ngô hoặc gelatin; với các chất phân rã, như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây hoặc natri cacboxymetylxenluloza; với chất bôi trơn, chẳng hạn như hoạt thạch hoặc magiê stearat; và nếu muốn, với chất pha loãng, chất đệm, chất làm ẩm, chất bảo quản và chất tạo hương vị.

Một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này có thể được điều chế thành các chế phẩm để tiêm bằng cách hòa tan, gây treo lơ lửng hoặc nhũ hóa kháng thể trong dung môi nước hoặc không chứa nước, như các loại dầu thực vật hoặc các loại dầu tương tự khác, propylen glycol, glyxerit axit béo tổng hợp, este hữu cơ có thể tiêm được (ví dụ etyl oleat), este của axit béo cao hơn hoặc propylen glycol; và nếu muốn, với các chất phụ gia thông thường như chất hòa tan, chất đẳng trương, chất gây treo lơ lửng, chất nhũ hóa, chất ổn định và chất bảo quản. Chất mang tiêm truyền bao gồm dung dịch natri clorua, dextroza của Ringer, dextroza và natri clorua, lactated Ringer's, hoặc dầu cố định. Chất mang truyền tĩnh mạch bao gồm các chất bổ sung chất lỏng và chất dinh dưỡng, chất bổ sung chất điện giải (như những chất dựa trên dextroza của Ringer), và tương tự. Hơn nữa, dược phẩm của sáng chế này có thể bao gồm các tác nhân khác như dopamin hoặc thuốc tâm thần được lý, tùy thuộc vào mục đích sử dụng của dược phẩm.

Các dược phẩm bao gồm một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này được điều chế bằng cách trộn một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này có độ tinh khiết mong muốn với các chất mang tùy chọn được chấp nhận về mặt sinh lý, các tá dược, chất ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất đệm khác và/hoặc các chất trương lực. Chất mang, các tá dược và/hoặc chất ổn định khác được chấp nhận không độc hại đối với người nhận ở liều lượng và nồng độ sử dụng, và bao gồm các chất đệm như photphat, xitrat và các axit hữu cơ khác; chất chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic, glutathion, cystein, methionin và axit xitric; chất bảo quản (như etanol, rượu benzyl, phenol, m-cresol, p-clor-m-cresol, paraben metyl hoặc propyl, benzalkonium clorua, hoặc sự kết hợp của chúng); các axit amin như arginin, glyxin, ornithin, lysin, histidin, axit glutamic, axit aspartic, isoleuxin, leuxin, alanin, phenylalanin, tyrosin, tryptophan, methionin, serin, prolin và các sự kết hợp của chúng; monosacarit, disacarit và cacbohydrat khác; polypeptit trọng lượng phân tử thấp (ít hơn khoảng 10 gốc); protein, chẳng hạn như gelatin hoặc albumin huyết thanh; tác

nhân chelat hoá như EDTA; các loại đường như trehaloza, sucroza, lactoza, glucoza, mannoza, maltoza, galactoza, fructoza, sorboza, raffinosa, glucosamin, N-metylglucosamin, galactosamin và acid neuraminic; và/hoặc các chất hoạt động bề mặt không ion như Tween, Brij Pluronics, Triton-X hoặc polyetylen glycol (PEG).

Dược phẩm có thể ở dạng lỏng, dạng đông khô hoặc dạng lỏng được hoàn nguyên từ dạng đông khô, trong đó chế phẩm đông khô phải được hoàn nguyên bằng dung dịch vô trùng trước khi dùng. Quy trình chuẩn để hoàn nguyên chế phẩm đông khô là thêm lại một thể tích nước tinh khiết (thường tương đương với thể tích được loại bỏ trong quá trình đông khô); tuy nhiên, các dung dịch bao gồm các chất kháng khuẩn có thể được sử dụng để sản xuất các dược phẩm để dùng cho đường tiêm; xem thêm Chen (1992) *Thuốc Dev Ind Pharm* 18, 1311-54.

Nồng độ kháng thể điển hình trong một dược phẩm chủ thể có thể dao động từ khoảng 1 mg/mL đến khoảng 200 mg/mL hoặc từ khoảng 50 mg/mL đến khoảng 200 mg/mL, hoặc từ khoảng 150 mg/mL đến khoảng 200 mg/mL.

Một công thức dạng nước của kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này có thể được điều chế trong dung dịch đệm pH, *ví dụ*, ở pH từ khoảng 4,0 đến khoảng 7,0, hoặc từ khoảng 5,0 đến khoảng 6,0, hoặc ngoài ra khoảng 5,5. Ví dụ về các chất đệm phù hợp với độ pH trong phạm vi này bao gồm các chất đệm photphat-, histidine-, xitrat-, succinat-, axetat- và các chất đệm axit hữu cơ khác. Nồng độ chất đệm có thể từ khoảng 1 mM đến khoảng 100 mM, hoặc từ khoảng 5 mM đến khoảng 50 mM, *ví dụ*, tùy thuộc vào dung dịch đệm và tương lực mong muốn của công thức.

Một tác nhân tương lực có thể được bao gồm trong công thức kháng thể để điều chỉnh tương lực của công thức. Các tác nhân tương lực điển hình bao gồm natri clorua, kali clorua, glyxerin và bất kỳ thành phần nào từ nhóm các axit amin, các đường cũng như sự kết hợp của chúng. Theo một số phương án, công thức dạng nước là đẳng trương, mặc dù các dung dịch ưu trương hoặc nhược trương có thể phù hợp. Thuật ngữ "đẳng trương" biểu thị một dung dịch có cùng tương lực với một số dung dịch khác mà nó được so sánh, chẳng hạn như dung

dịch muối sinh lý hoặc huyết thanh. Các tác nhân trương lực có thể được sử dụng có nồng độ trong khoảng từ 5 mM đến khoảng 350 mM, *ví dụ*, có nồng độ trong khoảng từ 100 mM đến 350 mM.

Một chất hoạt động bề mặt cũng có thể được thêm vào công thức kháng thể để làm giảm sự kết tụ của kháng thể trong công thức và/hoặc giảm thiểu sự hình thành các hạt trong công thức và/hoặc làm giảm sự hấp phụ. Các chất hoạt động bề mặt điển hình bao gồm các este axit béo polyoxyetylen sorbitan (Tween), các ete alkyl polyoxyetylen (Brij), các ete alkylphenylpolyoxyetylen (Triton-X), chất đồng trùng hợp polyoxyetylen-polyoxypropylen. Ví dụ về các este axit béo polyoxyetylen sorbitan thích hợp là polysorbat 20, (được bán dưới nhãn hiệu TWEEN 20™) và polysorbat 80 (được bán dưới nhãn hiệu Tween 80™). Ví dụ về các chất đồng trùng hợp polyetylen-polypropylen phù hợp là những chất được bán dưới tên PLURONIC® F68 hoặc POLOXAMER 188™. Ví dụ về các ete alkyl polyoxyetylen thích hợp là những chất được bán dưới nhãn hiệu BRIJ™. Nồng độ điển hình của chất hoạt động bề mặt có thể dao động từ khoảng 0,001% đến khoảng 1% trọng lượng/thể tích.

Một chất bảo vệ cũng có thể được thêm vào để bảo vệ hoạt chất không bền (ví dụ như protein) chống lại các điều kiện gây mất ổn định trong quá trình đông khô. Ví dụ, các chất bảo vệ được biết đến bao gồm đường (bao gồm glucoza và sucroza); polyol (bao gồm manitol, sorbitol và glyxerol); và axit amin (bao gồm alanine, glycine và axit glutamic). Các chất bảo vệ có thể được bao gồm có nồng độ trong khoảng từ 10 mM đến 500 mM.

Trong một số trường hợp, công thức chủ đề bao gồm kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này và một hoặc nhiều tác nhân được xác định ở trên (*ví dụ*: chất hoạt động bề mặt, chất đệm, chất ổn định, một tác nhân trương lực) và về cơ bản không có một hoặc nhiều chất bảo quản, chẳng hạn như etanol, rượu benzyl, phenol, m-cresol, p-clor-m-cresol, paraben metyl hoặc propyl, benzalkonium clorua và các sự kết hợp của chúng. Theo các phương án khác, một chất bảo quản được bao gồm trong công thức, *ví dụ*, ở nồng độ dao động từ khoảng 0,001 đến khoảng 2% (trọng lượng/thể tích).

Ví dụ, một công thức chủ thể có thể là một công thức dạng lỏng hoặc đông khô thích hợp dùng cho đường tiêm, và có thể bao gồm kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này có nồng độ: từ khoảng 1 mg/mL đến khoảng 200 mg/mL; ít nhất một chất hoạt động bề mặt có nồng độ từ khoảng 0,001% đến khoảng 1%; chất đệm có nồng độ từ khoảng 1 mM đến khoảng 100 mM; tùy chọn chất ổn định có nồng độ từ khoảng 10 mM đến khoảng 500 mM; và chất trương lực có nồng độ từ khoảng 5 mM đến khoảng 305 mM; và có độ pH từ khoảng 4,0 đến khoảng 7,0.

Một ví dụ khác, một công thức tiêm ngoài đối tượng là một công thức dạng lỏng hoặc đông khô bao gồm kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này có nồng độ: từ khoảng 1 mg/mL đến khoảng 200 mg/mL; Tween 20 có nồng độ 0,04% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 20 mM; và Sucroza có nồng độ 250 mM; và có độ pH 5,5.

Một ví dụ khác, một công thức tiêm ngoài đối tượng bao gồm một công thức đông khô bao gồm: 1) kháng thể chủ thể có nồng độ 15 mg/mL (*ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa của sáng chế này); Tween 20 có nồng độ 0,04% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 20 mM; và sucroza có nồng độ 250 mM; và có độ pH 5,5; hoặc 2) kháng thể chủ thể có nồng độ 75 mg/mL; Tween 20 có nồng độ 0,04% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 20 mM; và sucroza có nồng độ 250 mM; và có độ pH 5,5; hoặc 3) kháng thể chủ thể có nồng độ 75 mg/mL; Tween 20 có nồng độ 0,02% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 20 mM; và sucroza có nồng độ 250 mM; và có độ pH 5,5; hoặc 4) kháng thể chủ thể có nồng độ 75 mg/mL; Tween 20 có nồng độ 0,04% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 20 mM; và trehaloza có nồng độ 250 mM; và có độ pH 5,5; hoặc 5) kháng thể chủ thể có nồng độ 75 mg/mL; Tween 20 có nồng độ 0,02% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 20 mM; và trehaloza có nồng độ 250 mM; và có độ pH 5,5.

Một ví dụ khác, một công thức tiêm ngoài đối tượng là một công thức dạng lỏng bao gồm: 1) kháng thể chủ thể có nồng độ 7,5 mg/mL; Tween 20 có nồng độ 0,02% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 120 mM; và sucroza có nồng

độ 125 mM; và có độ pH 5,5; hoặc 2) kháng thể chủ thể có nồng độ 37,5 mg/mL; Tween 20 có nồng độ 0,02% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 10 mM; và sucroza có nồng độ 125 mM; và có độ pH 5,5; hoặc 3) kháng thể chủ thể có nồng độ 37,5 mg/mL; Tween 20 có nồng độ 0,01% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 10 mM; và sucroza có nồng độ 125 mM; và có độ pH 5,5; hoặc 4) kháng thể chủ thể có nồng độ 37,5 mg/mL; Tween 20 có nồng độ 0,02% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 10 mM; Trehaloza có nồng độ 125 mM; và có độ pH 5,5; hoặc 5) kháng thể chủ thể có nồng độ 37,5 mg/mL; Tween 20 có nồng độ 0,01% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 10 mM; và trehaloza có nồng độ 125 mM; và có độ pH 5,5; hoặc 6) kháng thể chủ thể có nồng độ 5 mg/mL; Tween 20 có nồng độ 0,02% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 20 mM; và trehaloza có nồng độ 250 mM; và có độ pH 5,5; hoặc 7) kháng thể chủ thể có nồng độ 75 mg/mL; Tween 20 có nồng độ 0,02% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 20 mM; và manitol có nồng độ 250 mM; và có độ pH 5,5; hoặc 8) kháng thể chủ thể có nồng độ 75 mg/mL; Tween 20 có nồng độ 0,02% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 20 mM; và natri clorua có nồng độ 140 mM; và có độ pH 5,5; hoặc 9) kháng thể chủ thể có nồng độ 150 mg/mL; Tween 20 có nồng độ 0,02% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 20 mM; và trehaloza có nồng độ 250 mM; và có độ pH 5,5; hoặc 10) kháng thể chủ thể có nồng độ 150 mg/mL; Tween 20 có nồng độ 0,02% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 20 mM; và manitol có nồng độ 250 mM; và có độ pH 5,5; hoặc 11) kháng thể chủ thể có nồng độ 150 mg/mL; Tween 20 có nồng độ 0,02% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 20 mM; và natri clorua có nồng độ 140 mM; và có độ pH 5,5; hoặc 12) kháng thể chủ thể có nồng độ 10 mg/mL; Tween 20 có nồng độ 0,01% trọng lượng/thể tích; L-histidin có nồng độ 20 mM; và natri clorua có nồng độ 40 mM; và có độ pH 5,5.

Một kháng thể chủ thể có thể được sử dụng trong công thức khí dung được sử dụng qua đường hô hấp. Một kháng thể chủ thể có thể được lập công thức thành các chất đẩy có thể nén được như diclorodiflorometan, propan, nitơ và các loại tương tự. Các công thức khí dung như các công thức xịt mũi bao gồm dung dịch

nước tinh khiết hoặc các dung dịch khác chứa hoạt chất với các chất bảo quản và các chất đẳng trương. Các công thức như vậy được điều chỉnh theo độ pH và trạng thái đẳng trương tương thích với màng nhầy mũi.

Các dạng bào chế đơn vị để uống như si-rô, thuốc luyện đan và huyền phù có thể được cung cấp trong đó mỗi đơn vị liều lượng, ví dụ, muỗng cà phê, muỗng canh hoặc viên thuốc, chứa một lượng dược phẩm được xác định trước. Tương tự, dạng bào chế đơn vị để tiêm hoặc tiêm tĩnh mạch có thể chứa kháng thể chủ thể trong dược phẩm dưới dạng dung dịch trong nước vô trùng, nước muối bình thường hoặc chất mang dược dụng khác.

Thuật ngữ "dạng liều đơn vị", như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ các đơn vị vật lý riêng biệt phù hợp như liều lượng đơn nhất cho người và động vật, mỗi đơn vị chứa một lượng kháng thể kháng C1s được xác định trước, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, được tính toán với lượng đủ để tạo ra hiệu quả mong muốn kết hợp với chất pha loãng, chất mang hoặc phương tiện dược dụng. Các thông số kỹ thuật cho một kháng thể chủ thể có thể phụ thuộc vào kháng thể cụ thể được sử dụng và hiệu quả đạt được, và dược lực học liên quan đến từng kháng thể trong vật chủ.

Các phương thức sử dụng khác cũng thấy dùng với phương pháp của sáng chế này. Ví dụ, một kháng thể chủ thể có thể được lập công thức trong thuốc đạn và, trong một số trường hợp, các dược phẩm khí dung và trong mũi. Đối với thuốc đạn, thành phần chất mang sẽ bao gồm các chất kết dính và chất mang truyền thống như polyalkylen glycol hoặc triglycerit. Thuốc đạn như vậy có thể được tạo thành từ các hỗn hợp có chứa hoạt chất có nồng độ trong khoảng từ 0,5% đến khoảng 10% (w/w), *ví dụ*, trong từ khoảng 1% đến khoảng 2%.

Các công thức dùng trong mũi thường sẽ bao gồm các chất mang không gây kích ứng cho niêm mạc mũi cũng như không làm xáo trộn đáng kể chức năng lông mao. Chất pha loãng như nước, nước muối hoặc các chất đã biết khác có thể được sử dụng. Các công thức dùng trong mũi cũng có thể chứa chất bảo quản như, nhưng không giới hạn, clorobutanol và benzalkonium clorua. Một chất hoạt động

bề mặt có thể có mặt để tăng cường sự hấp thụ kháng thể chủ thể bởi niêm mạc mũi.

Một kháng thể chủ thể có thể được sử dụng như một công thức tiêm. Thông thường, các dược phẩm tiêm được chuẩn bị dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù lỏng; cũng có thể chuẩn bị các dạng rắn thích hợp cho dung dịch, hoặc huyền phù trong các chất mang dạng lỏng trước khi tiêm. Việc chuẩn bị cũng có thể được nhũ hóa hoặc kháng thể được gói gọn trong các chất mang liposome.

Các chất mang tá dược thích hợp, ví dụ, nước, nước muối, dextroza, glyxerol, etanol, hoặc tương tự, và sự kết hợp của chúng. Ngoài ra, nếu muốn, chất mang có thể chứa một lượng nhỏ các chất phụ trợ như các chất làm ướt hoặc nhũ hóa hoặc đệm pH. Các phương pháp chuẩn bị các dạng bào chế như vậy hiện nay đã được biết, hoặc sẽ rõ ràng đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. *Xem, ví dụ*, Khoa học Dược phẩm của Remington, Công ty Xuất bản Mack, Easton, Pennsylvania, ấn bản thứ 17, 1985. Dược phẩm hoặc công thức được sử dụng, trong mọi trường hợp, có chứa một lượng kháng thể chủ thể đủ để đạt được trạng thái mong muốn ở đối tượng được điều trị.

Các tá dược được dụng, như chất mang, tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng, có sẵn cho công chúng. Hơn nữa, các chất phụ trợ được dụng, như chất điều chỉnh và đệm pH, chất điều chỉnh trương lực, chất ổn định, chất làm ướt và các chất tương tự, có sẵn cho công chúng.

Theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này được tạo thành trong một công thức giải phóng có kiểm soát. Các chế phẩm giải phóng bền vững có thể được chuẩn bị bằng các phương pháp được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ thích hợp về các chế phẩm giải phóng bền vững bao gồm các ma trận bán thấm của các polyme kỵ nước dạng rắn có chứa kháng thể trong đó các ma trận này ở dạng vật phẩm có hình dạng, ví dụ như màng hoặc viên nang siêu nhỏ. Ví dụ về ma trận giải phóng bền vững bao gồm polyeste, chất đồng trùng hợp của axit L-glutamic và etyl-L-glutamat, etylen-vinyl axetat không phân hủy, hydrogel, polylactit, chất đồng trùng hợp của axit lactic-axit glycolic và axit poly-

D-(-)-3-hydroxybutyric phân huỷ. Có thể ngăn ngừa khả năng mất hoạt tính sinh học và khả năng thay đổi khả năng miễn dịch của kháng thể có trong các chế phẩm giải phóng bền vững bằng cách sử dụng các chất phụ gia thích hợp, bằng cách kiểm soát độ ẩm và bằng cách phát triển các thành phần ma trận polyme đặc hiệu.

Giải phóng có kiểm soát trong phạm vi của sáng chế này có thể được coi là bất kỳ một trong số các dạng bào chế giải phóng kéo dài. Các thuật ngữ sau đây có thể được coi là tương đương về cơ bản với giải phóng có kiểm soát, cho các mục đích của sáng chế này: giải phóng liên tục, giải phóng có kiểm soát, giải phóng chậm, kho chứa, giải phóng mở rộng, giải phóng dần, giải phóng tức thời, giải phóng dài hạn, giải phóng theo chương trình, giải phóng kéo dài, giải phóng theo tỷ lệ, giải phóng kéo dài, kho chứa, chậm giải phóng, giải phóng chậm, giải phóng cách quãng, giải phóng bền vững, giải phóng có kỳ hạn, hoạt động bị trì hoãn, hoạt động kéo dài, hoạt động phân tầng thời gian, hoạt động kéo dài, hoạt động lặp đi lặp lại, hoạt động làm chậm lại, hoạt động bền vững và thuốc hoạt động bền vững. Thảo luận thêm về các thuật ngữ này có thể được tìm thấy trong Lesczek Krowczynski, Các dạng bào chế phát hành mở rộng, 1987 (CRC Press, Inc.).

Các công nghệ giải phóng có kiểm soát khác nhau bao gồm một phổ rất rộng của các dạng bào chế thuốc. Các công nghệ giải phóng có kiểm soát bao gồm, nhưng không giới hạn ở các hệ thống vật lý và hệ thống hóa học.

Các hệ thống vật lý bao gồm, nhưng không giới hạn ở các hệ thống kho chứa có màng kiểm soát tốc độ, chẳng hạn như vi nang, nang lớn và hệ thống màng; hệ thống kho chứa mà không có màng kiểm soát tốc độ, chẳng hạn như sợi rỗng, xenluloza triaxetat siêu nhỏ, và chất nền polyme xốp và bột; các hệ thống nguyên khối, bao gồm cả các hệ thống hòa tan vật lý trong các ma trận không xốp, polyme hoặc elastome (ví dụ, không thể xói mòn được, xói mòn được, xâm nhập tác nhân môi trường và phân hủy được), và các vật liệu phân tán vật lý trong các ma trận không xốp, polyme, hoặc elastome (ví dụ, không thể xói mòn được, xói mòn được, xâm nhập tác nhân môi trường và phân hủy được); cấu trúc nhiều lớp, bao gồm các lớp kho chứa tương tự hoặc khác nhau về mặt hóa học với các lớp kiểm

soát bên ngoài; và các phương pháp vật lý khác, như bơm thẩm thấu, hoặc hấp phụ lên nhựa trao đổi ion.

Các hệ thống hóa học bao gồm, nhưng không giới hạn, ăn mòn hóa học của ma trận polyme (ví dụ, ăn mòn không đồng nhất hoặc đồng nhất) hoặc ăn mòn sinh học của ma trận polyme (ví dụ, không đồng nhất hoặc đồng nhất). Thảo luận thêm về các loại hệ thống để giải phóng có kiểm soát có thể được tìm thấy trong Agis F. Kydonieus, *Công nghệ phát hành có kiểm soát: Phương pháp, Lý thuyết và Ứng dụng*, 1980 (CRC Press, Inc.).

Có rất nhiều công thức thuốc giải phóng có kiểm soát được phát triển để dùng cho đường miệng. Chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở các hệ thống phân phối qua đường tiêu hóa có kiểm soát áp suất thẩm thấu; hệ thống phân phối qua đường tiêu hóa có kiểm soát áp lực thủy động lực; hệ thống phân phối qua đường tiêu hóa có kiểm soát qua màng thấm, bao gồm các thiết bị phân phối qua đường tiêu hóa có kiểm soát qua màng thấm vi mô; các thiết bị phân phối qua đường tiêu hóa giải phóng có kiểm soát nhắm mục tiêu ruột chịu được dịch dạ dày; hệ thống phân phối qua đường tiêu hóa có kiểm soát sự khuếch tán gel; và các hệ thống phân phối qua đường tiêu hóa có kiểm soát trao đổi ion, bao gồm thuốc cation và anion. Thông tin bổ sung về các hệ thống phân phối thuốc giải phóng có kiểm soát có thể được tìm thấy trong Yie W. Chiến, *Novel Drug Delivery Systems*, 1992 (Marcel Dekker, Inc.).

Liều dùng

Một liều lượng phù hợp có thể được xác định bởi bác sĩ chăm sóc hoặc nhân viên y tế có trình độ khác, dựa trên các yếu tố lâm sàng khác nhau. Như đã biết trong lĩnh vực y tế, liều dùng cho bất kỳ một bệnh nhân nào phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm kích thước của bệnh nhân, diện tích bề mặt cơ thể, tuổi tác, hợp chất cụ thể được sử dụng, giới tính của bệnh nhân, thời gian và đường dùng, sức khỏe tổng thể và các loại thuốc khác đang được sử dụng đồng thời. Một kháng thể kháng C1s, ví dụ, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa của sáng chế này có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng giữa 1 ng/kg trọng lượng cơ thể và 20 mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi liều, ví dụ từ 0,1 mg/kg trọng lượng cơ thể đến

10 mg/kg trọng lượng cơ thể, *ví dụ*, từ 0,5 mg/kg trọng lượng cơ thể đến 5 mg/kg trọng lượng cơ thể; tuy nhiên, liều dưới hoặc trên phạm vi điển hình này được hình dung, đặc biệt là xem xét các yếu tố đã nói ở trên. Nếu chế độ điều trị là truyền dịch liên tục, liều lượng cũng có thể nằm trong khoảng từ 1 µg đến 10 mg mỗi kg trọng lượng cơ thể mỗi phút.

Theo một số phương án, một liều kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này nằm trong khoảng từ 0,001 µg đến 1000 µg; tuy nhiên, liều dưới hoặc trên phạm vi điển hình này được hình dung, đặc biệt là xem xét các yếu tố đã nói ở trên. Theo một số phương án, liều lượng có thể dao động, *ví dụ*, từ khoảng 0,0001 đến 100 mg/kg, hoặc từ khoảng 0,01 đến 5 mg/kg (*ví dụ*: 0,02 mg/kg, 0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,75 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, v.v.) trọng lượng cơ thể. Ví dụ, liều lượng có thể là 1 mg/kg trọng lượng cơ thể hoặc 10 mg/kg trọng lượng cơ thể hoặc trong phạm vi 1-10 mg/kg trọng lượng cơ thể, hoặc ít nhất 1 mg/kg trọng lượng cơ thể. Liều trung gian trong các phạm vi trên cũng được dự định nằm trong phạm vi sáng chế.

Theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này được sử dụng với lượng cung cấp nồng độ tối đa trong huyết thanh từ khoảng 1 µg/ml đến khoảng 1 mg/ml, *ví dụ*, từ khoảng 1 µg/ml đến khoảng 2,5 µg/ml, từ khoảng 2,5 µg/ml đến khoảng 5 µg/ml, từ khoảng 5 µg/ml đến khoảng 7,5 µg/ml, từ khoảng 7,5 µg/ml đến khoảng 10 µg/ml, từ khoảng 10 µg/ml đến khoảng 25 µg/ml, từ khoảng 25 µg/ml đến khoảng 50 µg/ml, từ khoảng 50 µg/ml đến khoảng 100 µg/ml, từ khoảng 100 µg/ml đến khoảng 250 µg/ml, từ khoảng 250 µg/ml đến khoảng 500 µg/ml, từ khoảng 500 µg/ml đến khoảng 750 µg/ml, hoặc từ khoảng 750 µg/ml đến khoảng 1000 µg/ml. Theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s chủ thể được sử dụng với lượng cung cấp nồng độ tối đa trong huyết thanh lớn hơn 1 mg/ml, *ví dụ*, từ khoảng 1 mg/ml đến khoảng 2 mg/ml, từ khoảng 2 mg/ml đến khoảng 5 mg/ml, hoặc từ khoảng 5 mg/ml đến khoảng 10 mg/ml. Một kháng thể nhân bản của sáng chế này có thể được dùng theo bất kỳ lịch trình nào và trong bất kỳ khoảng thời gian nào.

Các chuyên gia sẽ dễ dàng đánh giá đúng các mức liều và lịch trình sử dụng có thể thay đổi như là một hàm số của kháng thể cụ thể, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng và tính miễn cảm của đối tượng với các tác dụng phụ. Liều lượng và lịch trình sử dụng được ưu tiên cho một hợp chất nhất định có thể dễ dàng xác định được bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng nhiều phương pháp.

Các đường dùng

Một kháng thể chủ thể được dùng cho một cá thể bằng cách sử dụng bất kỳ phương pháp và đường dùng thích hợp nào cho việc phân phối thuốc, bao gồm các phương pháp *in vivo* và *ex vivo*, cũng như các đường dùng toàn thân và cục bộ.

Các đường dùng thông thường và được dùng bao gồm trong mũi, tiêm bắp, trong khí quản, tiêm trong vỏ, nội sọ, dưới da, trong da, bôi, tiêm tĩnh mạch, màng bụng, trong động mạch (ví dụ, qua động mạch cảnh), cung cấp qua cột sống hoặc não, trực tràng, mũi, miệng, và các đường dùng qua đường ruột và ngoài ruột khác. Các đường dùng có thể được kết hợp, nếu muốn hoặc điều chỉnh tùy thuộc vào kháng thể và/hoặc hiệu quả mong muốn. Dược phẩm chứa kháng thể chủ thể có thể được dùng trong một liều duy nhất hoặc nhiều liều. Theo một số phương án, dược phẩm chứa kháng thể chủ thể được dùng bằng đường uống. Theo một số phương án, dược phẩm chứa kháng thể chủ thể được dùng qua đường hô hấp. Theo một số phương án, dược phẩm chứa kháng thể chủ thể được dùng trong mũi. Theo một số phương án, dược phẩm chứa kháng thể chủ thể được dùng cục bộ. Theo một số phương án, dược phẩm chứa kháng thể chủ thể được dùng nội sọ. Theo một số phương án, dược phẩm chứa kháng thể chủ thể được dùng trong tĩnh mạch. Theo một số phương án, dược phẩm chứa kháng thể chủ thể được dùng dưới da. Theo một số phương án, dược phẩm chứa kháng thể chủ thể được dùng trong bắp. Theo một số phương án, dược phẩm chứa kháng thể chủ thể được dùng trong vỏ.

Một kháng thể của sáng chế này có thể được sử dụng cho vật chủ bằng cách sử dụng bất kỳ phương pháp và đường dùng thông thường có sẵn nào phù hợp để

phân phối thuốc thông thường, bao gồm các đường dùng toàn thân hoặc tại chỗ. Nói chung, các đường dùng được dự tính bởi sáng chế bao gồm, nhưng không nhất thiết giới hạn ở các đường dùng trong ruột, ngoài ruột hoặc đường hô hấp.

Các đường dùng ngoài ruột khác ngoài đường dùng hô hấp bao gồm, nhưng không nhất thiết giới hạn ở các đường dùng, tại chỗ, thẩm thấu qua da, dưới da, tiêm bắp, trong hốc mắt, trong bao khớp, trong tuỷ, trong lồng ngực, trong vỏ, và các đường dùng tĩnh mạch, *tức là*, bất kỳ đường dùng nào khác ngoài qua đường tiêu hóa. Việc dùng ngoài ruột có thể được tiến hành để đem lại sự phân phối kháng thể chủ thể toàn thân hoặc tại chỗ. Trong trường hợp phân phối toàn thân được mong muốn, việc dùng thường bao gồm dùng được phẩm theo đường xâm lấn hoặc tại chỗ hấp thụ toàn thân hoặc niêm mạc.

Một kháng thể chủ thể cũng có thể được phân phối đến đối tượng bằng cách dùng trong ruột. Các đường dùng trong ruột bao gồm, nhưng không nhất thiết giới hạn ở đường uống và đường trực tràng (*ví dụ*: sử dụng thuốc đạn).

Bằng cách điều trị có nghĩa là ít nhất là sự cải thiện các triệu chứng liên quan đến tình trạng bệnh lý gây ra cho vật chủ, trong đó sự cải thiện được sử dụng theo nghĩa rộng để chỉ ít nhất là sự giảm cường độ của một tham số, *ví dụ*, triệu chứng, liên quan đến tình trạng bệnh lý đang được điều trị, chẳng hạn như một bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể. Như vậy, điều trị cũng bao gồm các tình huống trong đó tình trạng bệnh lý, hoặc ít nhất là các triệu chứng liên quan đến nó, bị ức chế hoàn toàn, *ví dụ*, ngăn chặn xảy ra, hoặc dừng lại, *ví dụ*, chấm dứt, để vật chủ không còn bị tình trạng bệnh lý, hoặc tại ít nhất là các triệu chứng đặc trưng cho tình trạng bệnh lý.

Theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này được dùng bằng cách tiêm và/hoặc phân phối, *ví dụ*, đến một vị trí trong động mạch não hoặc trực tiếp vào mô não. Một kháng thể chủ thể, *ví dụ*, một kháng thể được nhân tính hóa, cũng có thể được dùng trực tiếp đến một vị trí đích, *ví dụ*, bằng cách phân phối biolistic (súng bắn gen) đến vị trí đích.

Một loạt các vật chủ (trong đó thuật ngữ "vật chủ" được sử dụng thay thế cho nhau ở đây với các thuật ngữ "chủ đề", "cá thể" và "bệnh nhân") có thể điều trị theo các phương pháp chủ đề. Nói chung các vật chủ như vậy là "các động vật có vú" hoặc "thuộc động vật có vú", trong đó các thuật ngữ này được sử dụng rộng rãi để mô tả các sinh vật trong nhóm động vật có vú, bao gồm các loài thú ăn thịt (*ví dụ:* mèo), động vật ăn cỏ (*ví dụ:* gia súc, ngựa và cừu) động vật ăn tạp (*ví dụ:* chó, dê và lợn), động vật gặm nhấm (*ví dụ:* chuột nhà, chuột lang nhà và chuột đồng) và linh trưởng (*ví dụ:* người, tinh tinh và khỉ). Theo một số phương án, vật chủ là một cá thể có hệ thống bổ thể, chẳng hạn như động vật có vú, cá hoặc động vật không xương sống. Theo một số phương án, vật chủ là động vật có vú có hệ thống bổ thể, cá, hoặc động vật đồng hành không xương sống, động vật ở môi trường nông nghiệp, động vật ở môi trường làm việc, động vật trong vườn thú hoặc động vật trong phòng thí nghiệm. Theo một số phương án, vật chủ là con người.

Các phương án bao gồm các chế phẩm bao gồm một vật chứa phù hợp để chứa một chế phẩm bao gồm một kháng thể kháng C1s chủ thể để dùng cho một cá thể. Ví dụ, một kháng thể chủ thể có thể được bố trí trong một vật chứa phù hợp để chứa dược phẩm. Ví dụ, vật chứa có thể là chai (ví dụ, với một dụng cụ đóng kín, chẳng hạn như nắp), gói vial (ví dụ, có thể cung cấp vỏ cho một hoặc nhiều liều mỗi vial), lọ, bao bì linh hoạt (ví dụ, túi Mylar kín hoặc túi nhựa), ống tiêm (cho liều duy nhất trong dung dịch), ống nhỏ giọt, ống tiêm, màng mỏng, ống và các loại tương tự. Theo một số phương án, vật chứa, như vật chứa vô trùng, bao gồm một dược phẩm chủ thể. Theo một số phương án, vật chứa là một chai hoặc ống tiêm. Theo một số phương án của vật chứa là một chai. Theo một số phương án, vật chứa là một ống tiêm.

Các bộ dụng cụ với liều đơn vị của một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, ví dụ như ở liều uống hoặc tiêm, được cung cấp. Trong các bộ dụng cụ như vậy, ngoài các vật chứa chứa liều đơn vị sẽ là một gói chèn thông tin mô tả việc sử dụng và lợi ích kèm theo

của kháng thể trong điều trị tình trạng bệnh lý quan tâm. Các hợp chất và liều đơn vị được ưu tiên là những hợp chất được mô tả trên đây.

Phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể

Sáng chế này cung cấp các phương pháp điều trị đối tượng cần được điều trị bằng kháng thể kháng C1s hoặc nucleotit mã hóa kháng thể kháng C1s của sáng chế này. Theo một số phương án, các phương pháp này bao gồm điều trị bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể. Các phương pháp này thường bao gồm việc sử dụng một lượng kháng thể kháng C1s hiệu quả, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc một dược phẩm chứa một kháng thể như vậy cho một cá thể cần. Trong một số trường hợp, việc sử dụng kháng thể kháng C1s chủ thể điều chỉnh hoạt tính của bổ thể C1s trong tế bào, mô, dịch hoặc cơ quan của một cá thể, và điều trị bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể.

Các khía cạnh nhất định của sáng chế này cung cấp các phương pháp ức chế sự hoạt hoá thành phần bổ thể C4 ở một cá thể, các phương pháp này bao gồm sử dụng một lượng kháng thể kháng C1s hiệu quả cho cá thể, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc một dược phẩm bao gồm một kháng thể như vậy. Sáng chế này cung cấp các phương pháp ức chế hoạt tính của bổ thể C1s ở một cá thể, các phương pháp này bao gồm sử dụng cho một cá thể một lượng kháng thể kháng C1s hiệu quả, *ví dụ như* một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc một dược phẩm bao gồm một kháng thể như vậy. Sáng chế này cung cấp các phương pháp làm giảm nồng độ của sản phẩm phân cắt thành phần bổ thể ở một cá thể (ví dụ, trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan trong một cá thể), các phương pháp này bao gồm sử dụng cho một cá thể một lượng kháng thể kháng C1s hiệu quả, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc một dược phẩm bao gồm một kháng thể như vậy.

Trong một số trường hợp, phương pháp của sáng chế này để điều trị cho một cá thể bị bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể bao gồm

việc dùng cho cá thể một lượng kháng thể kháng C1s hiệu quả, *ví dụ như* một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc một lượng hiệu quả của một dược phẩm bao gồm: a) một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này; và b) một tá dược được dùng phù hợp để dùng cho cá thể đó. Theo một số phương án, cá thể là một động vật có vú. Theo một số phương án, cá thể là một người. Việc dùng có thể bằng bất kỳ đường dùng nào được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các đường dùng được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, đường dùng là trong tĩnh mạch. Theo một số phương án, đường dùng là trong vỏ. Theo một số phương án, đường dùng là dưới da. Theo một số phương án, đường dùng là trong cơ.

Trong một số trường hợp, "lượng hiệu quả" của kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc "lượng hiệu quả" của một dược phẩm chủ thể bao gồm kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, làm giảm nồng độ của sản phẩm phân tách thành phần bổ thể ở cá thể (ví dụ, trong dịch lỏng, mô, hoặc cơ quan trong cá thể). Trong một số trường hợp, "lượng hiệu quả" của kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc "lượng hiệu quả" của một dược phẩm bao gồm kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, làm giảm nồng độ của sản phẩm phân tách thành phần bổ thể ở cá thể (ví dụ, trong dịch lỏng, mô, hoặc cơ quan trong cá thể) ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất là khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 65%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, so với nồng độ của sản phẩm phân tách thành phần bổ thể trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan trong trường hợp không điều trị bằng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, trước khi điều trị với kháng thể kháng C1s. Theo một số phương án, cá thể là một

động vật có vú. Theo một số phương án, cá thể là một người. Việc dùng có thể bằng bất kỳ đường dùng nào được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các đường dùng được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, đường dùng là trong tĩnh mạch. Theo một số phương án, đường dùng là trong vỏ. Theo một số phương án, đường dùng là dưới da. Theo một số phương án, đường dùng là trong cơ.

Theo một số trường hợp, một "lượng hiệu quả" của một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hoá, của sáng chế này, hoặc một "lượng hiệu quả" của một dược phẩm chủ thể chứa một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, làm giảm hoạt tính của con đường bổ thể cổ điển ở cá thể (ví dụ, trong dịch lỏng, mô, hoặc cơ quan trong cá thể). Trong một số trường hợp, "lượng hiệu quả" của kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc "lượng hiệu quả" của một dược phẩm bao gồm kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, làm giảm, trong khoảng 48 giờ, trong khoảng 24 giờ, trong khoảng 12 giờ, trong khoảng 8 giờ, hoặc trong khoảng 4 giờ sử dụng kháng thể kháng C1s, hoạt tính của con đường bổ thể cổ điển ở cá thể (ví dụ, trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan trong cá thể), ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 65%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, so với hoạt tính của con đường bổ thể cổ điển trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan trong trường hợp không điều trị bằng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s. Theo một số phương án, cá thể là một động vật có vú. Theo một số phương án, cá thể là một người. Việc dùng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, có thể bằng bất kỳ đường dùng nào được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các đường dùng được

bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, đường dùng là trong vỏ. Theo một số phương án, đường dùng là trong tĩnh mạch. Theo một số phương án, đường dùng là dưới da. Theo một số phương án, đường dùng là trong cơ. Nồng độ hoạt tính của con đường bổ thể cổ điển có thể được xác định bằng bất kỳ phương pháp nào. Là một ví dụ không giới hạn, hoạt tính của con đường bổ thể cổ điển có thể được xác định *ex vivo*, ví dụ, bằng cách xác định nồng độ hoạt tính của con đường bổ thể cổ điển trong mẫu máu, huyết thanh hoặc huyết tương thu được từ cá thể. Ví dụ, con đường bổ thể cổ điển trong mẫu máu, huyết thanh hoặc huyết tương có thể được hoạt hoá *ex vivo* và có thể xác định được lượng sản phẩm phân tách thành phần bổ thể (như C5b-9) được tạo ra bởi sự hoạt hoá như vậy.

Trong một số trường hợp, một "lượng hiệu quả" của một kháng thể kháng C1s, ví dụ, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hoá, của sáng chế này, hoặc một "lượng hiệu quả" của một dược phẩm chủ thể chứa một kháng thể kháng C1s, ví dụ, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, làm giảm hoạt tính của con đường bổ thể cổ điển ở cá thể (ví dụ, trong dịch lỏng, mô, hoặc cơ quan trong cá thể). Trong một số trường hợp, "lượng hiệu quả" của kháng thể kháng C1s, ví dụ, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc "lượng hiệu quả" của một dược phẩm chủ thể bao gồm kháng thể kháng C1s, ví dụ, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, làm giảm, trong khoảng 48 giờ, trong khoảng 24 giờ, trong khoảng 12 giờ, trong khoảng 8 giờ, hoặc trong khoảng 4 giờ sử dụng kháng thể kháng C1s, nồng độ hoạt tính của con đường bổ thể cổ điển ở cá thể (ví dụ, trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan trong cá thể), ít nhất là khoảng 1 %, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 65%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, so với nồng độ hoạt tính của con đường bổ thể cổ điển trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan trong trường hợp không điều trị bằng kháng thể kháng C1s, ví dụ, trước khi điều trị bằng kháng thể

kháng C1s. Theo một số phương án, cá thể là một động vật có vú. Theo một số phương án, cá thể là một người. Việc dùng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, có thể bằng bất kỳ đường dùng nào được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các đường dùng được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, đường dùng là trong vỏ. Theo một số phương án, đường dùng là trong tĩnh mạch. Theo một số phương án, đường dùng là dưới da. Theo một số phương án, đường dùng là trong cơ.

Trong một số trường hợp, một "lượng hiệu quả" của một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hoá, của sáng chế này, hoặc một "lượng hiệu quả" của một dược phẩm chủ thể chứa một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, làm giảm hoạt tính của con đường bổ thể cổ điển ở cá thể (ví dụ, trong dịch lỏng, mô, hoặc cơ quan trong cá thể). Trong một số trường hợp, "lượng hiệu quả" của kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc "lượng hiệu quả" của một dược phẩm chủ thể bao gồm kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, duy trì sự giảm nồng độ hoạt tính của con đường bổ thể cổ điển ở cá thể (ví dụ: trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan ở cá thể) ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, tại ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 65%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, so với nồng độ hoạt tính của con đường bổ thể cổ điển trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan trong trường hợp không điều trị bằng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s, trong đó sự giảm được duy trì trong khoảng thời gian từ khoảng 4 giờ đến khoảng 30 ngày (ví dụ: từ 4 giờ đến 8 giờ, từ 8 giờ đến 24 giờ, từ 2 ngày đến 4 ngày, từ 4 ngày đến 7 ngày, từ 7 ngày đến 14 ngày, từ 14 ngày đến 21 ngày, hoặc từ 21 ngày đến 30 ngày). Theo một số phương án, cá thể là một động vật có vú. Theo một số phương án, cá thể

là một người. Việc dùng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, có thể bằng bất kỳ đường dùng nào được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các đường dùng được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, đường dùng là trong vỏ. Theo một số phương án, đường dùng là trong tĩnh mạch. Theo một số phương án, đường dùng là dưới da. Theo một số phương án, đường dùng là trong cơ.

Trong một số trường hợp, một "lượng hiệu quả" của một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, hoặc một "lượng hiệu quả" của một dược phẩm chủ thể chứa một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, làm giảm hoạt tính của con đường bổ thể cổ điển ở cá thể (*ví dụ*, trong dịch lỏng, mô, hoặc cơ quan trong cá thể). Trong một số trường hợp, "lượng hiệu quả" của kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc "lượng hiệu quả" của một dược phẩm chủ thể bao gồm kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, duy trì sự giảm nồng độ hoạt tính của con đường bổ thể cổ điển ở cá thể (*ví dụ*: trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan ở cá thể) ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, tại ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 65%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, so với nồng độ hoạt tính của con đường bổ thể cổ điển trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan trong trường hợp không điều trị bằng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s, trong đó sự giảm được duy trì trong khoảng thời gian từ khoảng 4 giờ đến khoảng 21 ngày (*ví dụ*: từ 4 giờ đến 8 giờ, từ 8 giờ đến 24 giờ, từ 2 ngày đến 4 ngày, từ 4 ngày đến 7 ngày, từ 7 ngày đến 14 ngày, hoặc từ 14 ngày đến 21 ngày). Theo một số phương án, cá thể là một động vật có vú. Theo một số phương án, cá thể là một người. Việc dùng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, có thể bằng bất kỳ

đường dùng nào được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các đường dùng được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, đường dùng là trong vỏ. Theo một số phương án, đường dùng là trong tĩnh mạch. Theo một số phương án, đường dùng là dưới da. Theo một số phương án, đường dùng là trong cơ.

Trong một số trường hợp, "lượng hiệu quả" của kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc "lượng hiệu quả" của một dược phẩm chủ thể bao gồm kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, làm giảm nồng độ của một sản phẩm phân tách thành phần bổ thể ở cá thể (ví dụ, trong dịch lỏng, mô, hoặc cơ quan trong cá thể). Trong một số trường hợp, "lượng hiệu quả" của kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc "lượng hiệu quả" của một dược phẩm chủ thể bao gồm kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, làm giảm, trong khoảng 48 giờ, trong khoảng 24 giờ, trong khoảng 12 giờ, trong khoảng 8 giờ hoặc trong khoảng 4 giờ sử dụng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, nồng độ sản phẩm phân cắt thành phần bổ thể ở cá thể (ví dụ, trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan trong cá thể), ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 65%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, tại ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, so với nồng độ của sản phẩm phân tách thành phần bổ thể trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan trong trường hợp không điều trị bằng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, trước khi điều trị với kháng thể kháng C1s. Theo một số phương án, cá thể là một động vật có vú. Theo một số phương án, cá thể là một người. Việc dùng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa có thể bằng bất cứ đường dùng nào được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các đường dùng được bộc lộ ở đây. Theo

một số phương án, đường dùng là trong vỏ. Theo một số phương án, đường dùng là trong tĩnh mạch. Theo một số phương án, đường dùng là dưới da. Theo một số phương án, đường dùng là trong cơ.

Trong một số trường hợp, "lượng hiệu quả" của kháng thể kháng C1s, ví dụ, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa của sáng chế này hoặc "lượng hiệu quả" của một dược phẩm chủ thể bao gồm kháng thể kháng C1s, ví dụ, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, làm giảm nồng độ của một sản phẩm phân tách thành phần bổ thể ở cá thể (ví dụ, trong dịch lỏng, mô, hoặc cơ quan trong cá thể). Trong một số trường hợp, "lượng hiệu quả" của kháng thể kháng C1s, ví dụ, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa của sáng chế này hoặc "lượng hiệu quả" của một dược phẩm chủ thể bao gồm kháng thể kháng C1s, ví dụ, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, làm giảm, trong khoảng 48 giờ, trong khoảng 24 giờ, trong khoảng 12 giờ, trong khoảng 8 giờ, hoặc trong khoảng 4 giờ sử dụng kháng thể kháng C1s, nồng độ của một sản phẩm phân tách thành phần bổ thể ở cá thể (ví dụ, trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan trong cá thể), ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 65%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, so với nồng độ của sản phẩm phân tách thành phần bổ thể trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan trong trường hợp không điều trị bằng kháng thể kháng C1s, ví dụ, trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s. Theo một số phương án, cá thể là một động vật có vú. Theo một số phương án, cá thể là một người. Việc dùng kháng thể kháng C1s, ví dụ, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, có thể bằng bất kỳ đường dùng nào nào được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các đường dùng được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, đường dùng là trong vỏ. Theo một số phương án, đường dùng là trong tĩnh mạch. Theo một số phương án, đường dùng là dưới da. Theo một số phương án, đường dùng là trong cơ.

Trong một số trường hợp, "lượng hiệu quả" của kháng thể kháng C1s, ví dụ, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa của sáng chế này hoặc "lượng hiệu quả" của một dược phẩm chủ thể bao gồm kháng thể kháng C1s, ví dụ, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, làm giảm nồng độ của một sản phẩm phân tách thành phần bổ thể ở cá thể (ví dụ, trong dịch lỏng, mô, hoặc cơ quan trong cá thể). Trong một số trường hợp, "lượng hiệu quả" của kháng thể kháng C1s, ví dụ, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa của sáng chế này hoặc "lượng hiệu quả" của một dược phẩm chủ thể bao gồm kháng thể kháng C1s, ví dụ, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, duy trì sự giảm nồng độ của sản phẩm phân cắt thành phần bổ thể ở cá thể (ví dụ: trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan trong cá thể) ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 65%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, so với nồng độ của sản phẩm phân cắt thành phần bổ thể trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan trong trường hợp không điều trị bằng kháng thể kháng C1s, ví dụ, trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s, trong đó sự giảm này được duy trì trong khoảng thời gian từ khoảng 4 giờ đến khoảng 30 ngày (ví dụ: từ 4 giờ đến 8 giờ, từ 8 giờ đến 24 giờ, từ 2 ngày đến 4 ngày, từ 4 ngày đến 7 ngày, từ 7 ngày đến 14 ngày, từ 14 ngày đến 21 ngày, hoặc từ 21 ngày đến 30 ngày). Theo một số phương án, cá thể là một động vật có vú. Theo một số phương án, cá thể là một người. Việc dùng kháng thể kháng C1s, ví dụ, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, có thể bằng bất kỳ đường dùng nào được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các đường dùng được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, đường dùng là trong vò. Theo một số phương án, đường dùng là trong tĩnh mạch. Theo một số phương án, đường dùng là dưới da. Theo một số phương án, đường dùng là trong cơ.

Trong một số trường hợp, "lượng hiệu quả" của kháng thể kháng C1s, ví dụ, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc "lượng hiệu quả" của một dược phẩm chủ thể bao gồm kháng thể kháng C1s, ví dụ, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, làm giảm nồng độ của một sản phẩm phân tách thành phần bổ thể ở cá thể (ví dụ, trong dịch lỏng, mô, hoặc cơ quan trong cá thể). Trong một số trường hợp, "lượng hiệu quả" của kháng thể kháng C1s, ví dụ, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc "lượng hiệu quả" của một dược phẩm chủ thể bao gồm kháng thể kháng C1s, ví dụ, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, duy trì sự giảm nồng độ của sản phẩm phân cắt thành phần bổ thể ở cá thể (ví dụ: trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan trong cá thể) ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 65%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95% %, hoặc khoảng 100%, so với nồng độ của sản phẩm phân cắt thành phần bổ thể trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan trong trường hợp không điều trị bằng kháng thể kháng C1s, ví dụ, trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s, trong đó sự giảm này được duy trì trong khoảng thời gian từ khoảng 4 giờ đến khoảng 21 ngày (ví dụ: từ 4 giờ đến 8 giờ, từ 8 giờ đến 24 giờ, từ 2 ngày 4 ngày, từ 4 ngày đến 7 ngày, từ 7 ngày đến 14 ngày, hoặc từ 14 ngày đến 21 ngày). Theo một số phương án, cá thể là một động vật có vú. Theo một số phương án, cá thể là một người. Việc dùng kháng thể kháng C1s, ví dụ, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, có thể bằng bất kỳ đường dùng nào được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các đường dùng được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, đường dùng là trong vỏ. Theo một số phương án, đường dùng là trong tĩnh mạch. Theo một số phương án, đường dùng là dưới da. Theo một số phương án, đường dùng là trong cơ.

Trong một số trường hợp, "lượng hiệu quả" của kháng thể kháng C1s, ví dụ, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc "lượng hiệu quả" của một dược phẩm chủ thể bao gồm kháng thể kháng C1s, ví dụ, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, là một lượng mà khi dùng một hoặc nhiều liều cho một cá thể cần, làm giảm sự tạo thành C4b2a (nghĩa là, phức hợp bổ thể C4b và C2a, còn được gọi là "C3 convertaza") ở cá thể (hoặc trong dịch lỏng, mô hoặc cơ quan của cá thể) ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 65%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất là khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, so với lượng C4b2a được tạo ra trong cá thể, hoặc dịch lỏng, mô hoặc cơ quan, trong trường hợp không điều trị bằng kháng thể kháng C1s, ví dụ, trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s. Theo một số phương án, cá thể là một động vật có vú. Theo một số phương án, cá thể là một người. Việc dùng có thể bằng bất kỳ đường dùng nào được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các đường dùng được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, đường dùng là trong tĩnh mạch. Theo một số phương án, đường dùng là trong vỏ. Theo một số phương án, đường dùng là dưới da. Theo một số phương án, đường dùng là trong cơ.

Sáng chế này cung cấp một phương pháp để điều chỉnh sự hoạt hoá bổ thể. Theo một số phương án, phương pháp này ức chế sự hoạt hoá bổ thể, ví dụ làm giảm sự tạo thành C4b2a. Theo một số phương án, Sáng chế này cung cấp một phương pháp để điều chỉnh sự hoạt hoá bổ thể ở một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể, phương pháp này bao gồm cho cá thể dùng kháng thể kháng C1s, ví dụ, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc một dược phẩm của sáng chế này, trong đó dược phẩm này bao gồm một kháng thể kháng C1s, ví dụ, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này. Theo một số phương án, phương pháp như vậy ức chế sự hoạt hoá bổ thể. Theo một số phương án, cá thể là một động vật có vú. Theo một số phương án, cá thể là một người. Việc dùng có thể bằng bất kỳ đường dùng nào

được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các đường dùng được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, đường dùng là trong tĩnh mạch. Theo một số phương án, đường dùng là trong vỏ. Theo một số phương án, đường dùng là dưới da. Theo một số phương án, đường dùng là trong cơ.

Bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể là một rối loạn chức năng được đặc trưng bởi một lượng bổ thể C1s bất thường hoặc nồng độ bất thường của hoạt tính phân giải bổ thể C1s trong tế bào, mô, dịch lỏng hoặc cơ quan của một cá thể.

Trong một số trường hợp, một bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể được đặc trưng bởi sự có mặt trong tế bào, mô hoặc dịch lỏng của một lượng C1s tăng cao (cao hơn bình thường) hoặc nồng độ tăng cao của hoạt tính bổ thể C1s. Ví dụ, trong một số trường hợp, một bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể được đặc trưng bởi sự có mặt trong mô não và/hoặc dịch não tủy lượng tăng cao và/hoặc hoạt tính tăng cao của C1s. Một lượng "cao hơn bình thường" của C1s trong một tế bào, mô, hoặc dịch lỏng chỉ ra rằng lượng C1s trong tế bào, mô hoặc dịch lỏng cao hơn nồng độ bình thường, nồng độ đối chứng, *ví dụ*, cao hơn nồng độ bình thường, nồng độ đối chứng cho một cá thể hoặc tập hợp các cá thể cùng nhóm tuổi. Nồng độ hoạt tính của C1s "cao hơn bình thường" trong tế bào, mô, cơ quan hoặc dịch lỏng cho thấy sự phân tách protein bị tác động bởi C1s trong tế bào, mô, cơ quan hoặc dịch lỏng cao hơn nồng độ bình thường, nồng độ đối chứng, *ví dụ*, cao hơn nồng độ bình thường, nồng độ đối chứng đối với một cá thể hoặc tập hợp các cá thể cùng nhóm tuổi. Trong một số trường hợp, một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể biểu hiện một hoặc nhiều triệu chứng bổ sung của bệnh hoặc rối loạn chức năng đó.

Trong các trường hợp khác, một bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể được đặc trưng bởi sự có mặt trong tế bào, mô hoặc dịch lỏng lượng C1s thấp hơn bình thường hoặc nồng độ hoạt tính của bổ thể C1s thấp hơn. Ví dụ, trong một số trường hợp, một bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể được đặc trưng bởi sự có mặt trong mô não và/hoặc dịch não tủy lượng

thấp hơn và/hoặc hoạt tính của C1s thấp hơn. Một lượng "thấp hơn bình thường" của C1s trong một tế bào, mô, hoặc dịch lỏng chỉ ra rằng lượng C1s trong tế bào, mô hoặc dịch lỏng thấp hơn nồng độ bình thường, nồng độ đối chứng, *ví dụ như*, thấp hơn nồng độ bình thường, nồng độ đối chứng cho một cá thể hoặc tập hợp các cá thể cùng nhóm tuổi. Nồng độ hoạt tính của C1s "thấp hơn bình thường" trong tế bào, mô hoặc dịch lỏng cho thấy sự phân cắt protein bị ảnh hưởng bởi các C1s trong tế bào, mô hoặc dịch lỏng thấp hơn nồng độ bình thường, nồng độ đối chứng, *ví dụ*, thấp hơn nồng độ bình thường, nồng độ đối chứng đối với một cá thể hoặc tập hợp các cá thể cùng nhóm tuổi. Trong một số trường hợp, một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể biểu hiện một hoặc nhiều triệu chứng bổ sung của bệnh hoặc rối loạn chức năng đó.

Bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể là một bệnh hoặc rối loạn chức năng trong đó lượng hoặc hoạt tính của bổ thể C1s như thế để gây ra bệnh hoặc rối loạn chức năng ở một cá thể. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể được chọn từ nhóm bao gồm bệnh dị miễn dịch, bệnh tự miễn, ung thư, bệnh huyết học, bệnh truyền nhiễm, bệnh viêm, tổn thương do thiếu máu cục bộ, bệnh thoái hóa thần kinh, rối loạn thoái hóa thần kinh, bệnh về mắt, bệnh thận, từ chối cấy ghép (thải ghép), bệnh mạch máu và bệnh viêm mạch. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể là một bệnh tự miễn. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể là một bệnh dị miễn dịch. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể là ung thư. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể là một bệnh truyền nhiễm. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể là một bệnh viêm. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể là một bệnh về huyết học. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể là tổn thương do thiếu máu cục bộ. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể là bệnh về mắt. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể là

bệnh thận. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bỏ thể là thải ghép. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bỏ thể là thải ghép qua trung gian kháng thể. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bỏ thể là một bệnh mạch máu. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bỏ thể là một rối loạn chức năng viêm mạch. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bỏ thể là một bệnh hoặc rối loạn chức năng thoái hóa thần kinh. Theo một số phương án, bệnh thông qua trung gian bỏ thể là một bệnh thoái hóa thần kinh. Theo một số phương án, rối loạn chức năng thông qua trung gian bỏ thể là một rối loạn chức năng thoái hóa thần kinh.

Các ví dụ về bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bỏ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng teo cơ bên, sốc phản vệ, bệnh mất trí nhớ hạt, viêm khớp (ví dụ, viêm khớp dạng thấp), bệnh hen, chứng vữa xơ động mạch, hội chứng tan máu tăng ure máu không điển hình, các bệnh tự miễn (bao gồm, *ví dụ như* thiếu máu tán huyết tự miễn (AIHA), AIHA âm, AIHA hỗn hợp, v.v.), hội chứng Barraquer-Simons, bệnh Behçet, bệnh mạch máu thoái hóa bột kiều Anh, bệnh Pemphigoid bong nước, bệnh Buerger, bệnh thận C1q, ung thư, hội chứng kháng photpholipid nguy hiểm, bệnh mạch máu thoái hóa bột ở não, bệnh agglutinin lạnh, bệnh thoái hóa vỏ não - hạch nền, bệnh Creutzfeldt-Jakob, bệnh Crohn, bệnh viêm mạch cryoglobulin huyết, bệnh giảm sút trí tuệ, chứng mất trí nhớ thể Lewy, bệnh rối loạn thần kinh khuếch tán với vôi hoá, bệnh lupus ban đỏ dạng đĩa, hội chứng Down, hội chứng Evan, bệnh xơ hóa cầu thận khu trú từng vùng, rối loạn tư duy hình thức, bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương (FTD), bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương với bệnh parkinson liên quan đến đến nhiễm sắc thể 17, thoái hóa thùy trước, bệnh Gerstmann-Straussler-Scheinker, hội chứng Guillain-Barré, bệnh Hallervorden-Spatz, hội chứng tan máu tăng ure máu, phù mạch di truyền, giảm photphatase kiềm, hội chứng viêm phổi vô căn, bệnh phức hợp miễn dịch, viêm cơ thể vùi, bệnh truyền nhiễm (ví dụ, bệnh do vi khuẩn (ví dụ, *Neisseria meningitidis* hoặc *Streptococcus*), virus (ví dụ, virus gây suy

giảm miễn dịch ở người (HIV)), hoặc các tác nhân truyền nhiễm khác), bệnh viêm, tổn thương do thiếu máu cục bộ/tái tưới máu, suy giảm nhận thức nhẹ, bệnh giảm bạch cầu miễn dịch (ITP), thiếu hụt molybden cofactor (MoCD) loại A, viêm cầu thận màng tăng sinh (MPGN) I, viêm cầu thận màng tăng sinh (MPGN) II (bệnh lắng đọng đậm đặc), viêm thận màng, bệnh sa sút trí tuệ nhồi máu đa dạng, bệnh lupus (ví dụ, bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE)), viêm cầu thận, bệnh Kawasaki, bệnh thần kinh vận động đa ổ, bệnh đa xơ cứng, teo đa hệ thống, bệnh nhược cơ, nhồi máu cơ tim, loạn dưỡng cơ tăng trương lực, bệnh tuỷ thị thần kinh, bệnh Niemann-Pick loại C, bệnh thần kinh vận động không phải bệnh Guamanian với rối loạn sợi thần kinh, bệnh Parkinson, bệnh Parkinson kèm chứng sa sút trí tuệ, tiểu huyết sắc tố kịch phát về đêm, Pemphigus vulgaris, bệnh Pick, hội chứng Parkinson sau viêm não, viêm đa cơ, bệnh mạch máu thoái hoá bột ở não do prion protein, bệnh thần kinh đệm dưới vỏ tiến triển, liệt trên nhân tiến triển, bệnh vẩy nến, nhiễm trùng huyết, độc tố Shiga E coli (STEC)-HuS, teo cơ cột sống, đột quỵ, viêm não toàn bộ xơ hóa bán cấp, chứng mất trí nhớ rối loạn, thải ghép, viêm mạch (ví dụ, viêm mạch liên quan đến ANCA), bệnh u hạt Wegner, bệnh thiếu máu hồng cầu lưỡi liềm, bệnh cryoglobulin máu, bệnh cryoglobulin máu hỗn hợp, cryoglobulin hỗn hợp thiết yếu, cryoglobulin hỗn hợp loại II, cryoglobulin hỗn hợp loại III, viêm thận, giảm tiểu cầu do thuốc, viêm thận lupus, bệnh ly thượng bì bong nước mắc phải, phản ứng truyền máu chậm, hội chứng viêm mạch máu mày đay giảm bỏ thể, bệnh giác mạc bong nước giả, khúc xạ tiểu cầu, bệnh viêm đa dây thần kinh huỷ myelin mạn tính (CIDP), hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS), hội chứng Miler-Fisher, bệnh viêm đa dây thần kinh huỷ myelin cấp tính (AIDP), bệnh lý sợi trục thần kinh vận động cấp (AMAN), bệnh lý sợi trục thần kinh vận động và cảm giác cấp, và biến thể hầu họng-cổ-cánh tay. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bỏ thể bao gồm bệnh Pemphigoid bong nước. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bỏ thể bao gồm bệnh agglutinin lạnh. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bỏ thể bao gồm thiếu máu tán huyết tự miễn (AIHA). Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông

qua trung gian bổ thể bao gồm ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP). Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể bao gồm bệnh dây thần kinh vận động đa ổ. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể bao gồm viêm tuỷ thị thần kinh.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể bao gồm bệnh Alzheimer. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể bao gồm bệnh Parkinson. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể bao gồm thải ghép. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể là thải ghép qua trung gian kháng thể.

Theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát của ít nhất một triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể ở một cá thể. Theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s của sáng chế này làm giảm hoặc loại bỏ ít nhất một triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể ở một cá thể. Ví dụ về các triệu chứng bao gồm, nhưng không giới hạn ở các triệu chứng liên quan đến bệnh tự miễn, ung thư, bệnh huyết học, bệnh truyền nhiễm, bệnh viêm, chấn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, bệnh thoái hóa thần kinh, rối loạn chức năng thoái hóa thần kinh, bệnh thận, thải ghép, bệnh về mắt, bệnh mạch máu, hoặc rối loạn chức năng viêm mạch. Triệu chứng có thể là triệu chứng thần kinh, ví dụ, suy giảm chức năng nhận thức, suy giảm trí nhớ, mất chức năng vận động,... Triệu chứng này cũng có thể là hoạt tính của protein C1s trong tế bào, mô hoặc dịch lỏng của một cá thể. Triệu chứng cũng có thể là mức độ hoạt hoá bổ thể trong một tế bào, mô hoặc dịch lỏng của một cá thể.

Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này cho một cá thể điều chỉnh sự hoạt hoá bổ thể trong tế bào, mô hoặc dịch lỏng của một cá thể. Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng C1s cho một cá thể ức chế sự hoạt hoá bổ thể trong tế bào, mô hoặc dịch lỏng của một cá thể. Ví dụ, theo một số phương án,

một kháng thể kháng C1s chủ thể, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, khi được dùng một hoặc nhiều liều dưới dạng đơn trị liệu hoặc liệu pháp kết hợp cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể, ức chế sự hoạt hoá bổ thể ở cá thể ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 15%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 25%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, hoặc 100%, so với sự hoạt hoá bổ thể ở cá thể này trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s.

Theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này làm giảm lắng đọng của C3 lên các tế bào hồng cầu (RBC); *ví dụ*, theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s, của sáng chế này làm giảm sự lắng đọng của C3b, iC3b, v.v., lên các RBC). Theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s, của sáng chế này có tác dụng ức chế ly giải tế bào hồng cầu thông qua trung gian bổ thể.

Theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này làm giảm sự lắng đọng của C3 lên tiểu cầu; *ví dụ*, theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* một kháng thể kháng C1s, của sáng chế này làm giảm sự lắng đọng của C3b, iC3b, v.v., lên tiểu cầu).

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này dẫn đến kết quả được chọn từ nhóm bao gồm: (a) giảm hoạt hoá bổ thể; (b) cải thiện chức năng nhận thức; (c) giảm sự mất tế bào thần kinh; (d) giảm hoạt hoá tế bào thần kinh đệm; (e) giảm thâm nhiễm tế bào lympho; (f) giảm thâm nhập đại thực bào; (g) giảm lắng đọng kháng thể, (h) giảm sự mất tế bào thần kinh đệm; (i) giảm sự mất tế bào thần kinh đệm ít nhánh (oligodendrocyte); (j) giảm thâm nhiễm tế bào đuôi gai; (k) giảm thâm nhiễm bạch cầu trung tính; (l) giảm ly giải tế bào hồng cầu; (m) giảm khả năng thực bào của hồng cầu; (n) giảm khả năng thực bào của tiểu cầu; (o) giảm ly

giải tiểu cầu; (p) cải thiện khả năng sống sót của bộ phận được cấy ghép; (q) giảm khả năng thực bào qua trung gian đại thực bào; (r) cải thiện tầm nhìn; (s) cải thiện điều khiển vận động; (t) cải thiện sự hình thành huyết khối; (u) cải thiện tình trạng đông máu; (v) cải thiện chức năng thận; (w) giảm sự hoạt hoá bổ thể qua trung gian kháng thể; (x) giảm sự hoạt hoá bổ thể qua trung gian tự kháng thể; (y) cải thiện tình trạng thiếu máu; (aa) giảm sự mất myelin; (ab) giảm bạch cầu ái toan; (ac) giảm sự lắng đọng của C3 lên các tế bào hồng cầu (ví dụ, giảm sự lắng đọng của C3b, iC3b, v.v., lên các RBD); và (ad) giảm sự lắng đọng của C3 lên tiểu cầu (ví dụ: giảm sự lắng đọng của C3b, iC3b, v.v., lên tiểu cầu); và (ae) giảm sản xuất độc tố phản vệ; (af) giảm sự hình thành mụn nước qua trung gian tự kháng thể; (ag) giảm viêm ngứa do tự kháng thể; (ah) ban đỏ do tự kháng thể gây ra; (ai) giảm xói mòn da qua trung gian tự kháng thể; (aj) giảm sự phá hủy tế bào hồng cầu do các phản ứng truyền máu; (ak) giảm ly giải tế bào hồng cầu do các kháng thể đồng loại; (al) giảm tan máu do phản ứng truyền máu; (am) giảm ly giải tiểu cầu qua trung gian kháng thể đồng loại; (an) giảm ly giải tiểu cầu do phản ứng truyền máu; (ao) giảm sự hoạt hoá tế bào mast; (ap) giảm giải phóng histamin tế bào mast; (aq) giảm tính thấm thành mạch; (ar) giảm phù nề; (as) giảm sự lắng đọng bổ sung trên nội mô cấy ghép; (at) giảm sự tạo ra phản vệ trong nội mô cấy ghép; (au) giảm sự phân tách của ngã ba biểu bì; (av) làm giảm sự tạo ra sốc phản vệ ở ngã ba biểu bì; (aw) giảm sự hoạt hoá bổ thể qua trung gian kháng thể đồng loại trong nội mô cấy ghép; (ax) giảm sự mất tiếp hợp thần kinh cơ qua trung gian kháng thể; (ay) giảm sự hoạt hoá bổ thể ở tiếp hợp thần kinh cơ; (az) giảm sự tạo ra phản vệ ở tiếp hợp thần kinh cơ; (ba) giảm sự lắng đọng bổ thể tại tiếp hợp thần kinh cơ; (bb) giảm tê liệt; (bc) giảm tê; (bd) tăng kiểm soát bàng quang; (be) tăng kiểm soát ruột; (bf) giảm tỷ lệ tử vong liên quan đến tự kháng thể; (bg) giảm tỷ lệ mắc bệnh liên quan đến tự kháng thể; (bh) giảm tổn thương tế bào Schwann; (bi) giảm sự mất tế bào Schwann; (bj) giảm tổn thương tế bào thần kinh vận động; (bk) giảm sự mất sợi trục thần kinh vận động; (bl) cải thiện khối dẫn truyền khả năng vận động; (bm) cải thiện trong chuyển động chi trên hoặc dưới; (bn) sự cải

thiện tình trạng thiếu hụt cảm giác thần kinh vận động, và (bo) bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s chủ thể, khi dùng một hoặc nhiều liều dưới dạng đơn trị liệu hoặc trị liệu kết hợp cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể, có hiệu quả để đạt được sự giảm ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 15%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 25%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, tại ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, hoặc hơn 90%, của một hoặc nhiều kết quả sau: (a) hoạt hoá bổ thể; (b) suy giảm chức năng nhận thức; (c) mất tế bào thần kinh; (d) hoạt hoá tế bào thần kinh đệm; (e) thâm nhiễm tế bào lympho; (f) xâm nhập đại thực bào; (g) lắng đọng kháng thể, (h) mất tế bào thần kinh đệm; (i) mất tế bào thần kinh đệm ít nhánh; (j) xâm nhập tế bào đuôi gai; (k) thâm nhiễm bạch cầu trung tính; (l) ly giải tế bào hồng cầu; (m) thực bào tế bào hồng cầu; (n) thực bào tế bào tiểu cầu; (o) ly giải tiểu cầu; (p) thải cấy ghép; (q) thực bào qua trung gian đại thực bào; (r) mất thị lực; (s) hoạt hoá bổ thể qua trung gian kháng thể; (t) hoạt hoá bổ thể qua trung gian tự kháng thể; (u) sự mất myelin; (v) tăng bạch cầu ái toan; (w) hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng, so với nồng độ hoặc mức độ của kết quả ở cá thể này trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s.

Theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s chủ thể, khi được dùng một hoặc nhiều liều dưới dạng đơn trị liệu hoặc trị liệu kết hợp cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể, có tác dụng cải thiện ít nhất khoảng 1%, tại ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 15%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 25%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, hoặc hơn 90%, của một hoặc nhiều kết quả sau: a) chức năng nhận thức; b) khả năng sống sót của bộ phận được cấy ghép; c) tầm nhìn; d) điều khiển sự vận động; e) hình thành huyết khối; f) đông máu; g) chức năng thận; h) hematocrit (số lượng tế bào hồng cầu); và i) bất kỳ sự kết hợp nào của chúng,

so với nồng độ hoặc mức độ của kết quả ở từng cá thể trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s.

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này cho một cá thể làm giảm sự hoạt hoá bổ thể ở cá thể này. Ví dụ, theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s đối tượng, khi được dùng một hoặc nhiều liều dưới dạng đơn trị liệu hoặc trị liệu kết hợp cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể, làm giảm sự hoạt hoá bổ thể ở cá thể ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 15%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 25%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, hoặc hơn 90%, so với sự hoạt hoá bổ thể ở cá thể này trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s.

Theo một số phương án, việc sử dụng một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này giúp cải thiện chức năng nhận thức ở cá thể. Ví dụ, theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s chủ thể, khi được dùng một hoặc nhiều liều dưới dạng đơn trị liệu hoặc trị liệu kết hợp cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể, cải thiện chức năng nhận thức ở cá thể ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 15%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 25%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, hoặc hơn 90%, so với chức năng nhận thức ở cá thể trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s.

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này làm giảm tốc độ suy giảm chức năng nhận thức ở cá thể. Ví dụ, theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s chủ thể, khi được dùng một hoặc nhiều liều dưới dạng đơn trị liệu hoặc trị liệu phối hợp cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể, làm giảm tốc độ suy giảm chức năng nhận thức ở cá thể ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 15%, ít nhất khoảng

20%, ít nhất khoảng 25%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, tại ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, hoặc hơn 90%, so với tốc độ suy giảm chức năng nhận thức ở cá thể trước khi điều trị với kháng thể kháng C1s.

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này cho một cá thể làm giảm sự mất tế bào thần kinh ở cá thể này. Ví dụ, theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s chủ thể, khi được dùng một hoặc nhiều liều dưới dạng đơn trị liệu hoặc trị liệu kết hợp cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể, làm giảm sự mất tế bào thần kinh ở cá thể ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 15%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 25%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, hoặc hơn 90%, so với sự mất tế bào thần kinh ở cá thể trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s.

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này cho một cá thể làm giảm sự hoạt hoá tế bào thần kinh đệm ở cá thể. Ví dụ, theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s chủ thể, khi được dùng một hoặc nhiều liều dưới dạng đơn trị liệu hoặc trị liệu kết hợp cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể, làm giảm sự hoạt hoá thần kinh đệm ở cá thể ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 15%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 25%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, hoặc hơn 90%, so với sự hoạt hoá tế bào thần kinh đệm ở cá thể trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s. Theo một số phương án, các tế bào thần kinh đệm là tế bào thần kinh đệm hình sao hoặc tế bào tiểu thần kinh đệm.

Theo một số phương án, việc sử dụng một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa của sáng chế này cho một cá thể làm giảm sự thâm nhiễm tế bào lympho ở cá thể. Ví dụ, theo một số phương án, một

kháng thể kháng C1s chủ thể, khi được dùng một hoặc nhiều liều dưới dạng đơn trị liệu hoặc trị liệu kết hợp cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể, làm giảm sự xâm nhập tế bào lympho ở cá thể ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 15%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 25%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, hoặc hơn 90%, so với sự thâm nhiễm tế bào lympho ở cá thể trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s.

Theo một số phương án, việc sử dụng một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này cho một cá thể làm giảm sự xâm nhập của đại thực bào ở cá thể. Ví dụ, theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, khi được dùng một hoặc nhiều liều dưới dạng đơn trị liệu hoặc trị liệu kết hợp cho một cá thể mắc bệnh thông qua trung gian bổ thể hoặc rối loạn chức năng, làm giảm sự xâm nhập của đại thực bào ở cá thể ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 15%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 25%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, hoặc hơn 90%, so với sự xâm nhập của đại thực bào ở cá thể trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s.

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này cho một cá thể làm giảm sự lắng đọng kháng thể ở cá thể. Ví dụ, theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, khi được dùng một hoặc nhiều liều dưới dạng đơn trị liệu hoặc trị liệu kết hợp cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể, làm giảm sự lắng đọng kháng thể ở cá thể ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 15%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 25%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%,

ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, hoặc hơn 90%, so với sự lắng đọng kháng thể ở cá thể trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s.

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng C1s của sáng chế này cho một cá thể làm giảm sự sản xuất độc tố phản vệ (ví dụ, C3a, C4a, C5a) ở một cá thể. Ví dụ, theo một số phương án, một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này, khi được dùng một hoặc nhiều liều dưới dạng đơn trị liệu hoặc trị liệu kết hợp cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể, làm giảm sự sản xuất độc tố phản vệ ở cá thể ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 15%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 25%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, hoặc hơn 90%, so với mức độ sản xuất độc tố phản vệ ở cá thể trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C1s.

Sáng chế này đề cập đến việc sử dụng kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc một dược phẩm bao gồm kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa và một tá dược được dùng để điều trị cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể. Theo một số phương án, sáng chế này đề cập đến việc sử dụng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này để điều trị cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể. Theo một số phương án, sáng chế này đề xuất việc sử dụng một dược phẩm bao gồm một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này và một tá dược được dùng để điều trị cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể.

Sáng chế này đề cập đến việc sử dụng kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này trong sản xuất thuốc để điều trị cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể.

Sáng chế này đề cập đến việc sử dụng kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc một dược phẩm bao gồm kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa và một tá dược được dùng để ức chế sự hoạt hoá bổ thể. Theo một số phương án, sáng chế này đề cập đến việc sử dụng kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc một dược phẩm bao gồm kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này và một tá dược được dùng để ức chế sự hoạt hoá bổ thể ở một cá thể có bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể. Theo một số phương án, sáng chế này đề cập đến việc sử dụng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này để ức chế sự hoạt hoá bổ thể ở một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể. Theo một số phương án, sáng chế này đề cập đến việc sử dụng một dược phẩm bao gồm một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này và một tá dược được dùng để ức chế sự hoạt hoá bổ thể ở một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể.

Sáng chế này đề cập đến việc sử dụng kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này trong sản xuất thuốc để điều chỉnh sự hoạt hoá bổ thể. Theo một số phương án, thuốc này ức chế sự hoạt hoá bổ thể. Theo một số phương án, thuốc này ức chế sự hoạt hoá bổ thể ở một cá thể có bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể.

Sáng chế này đề cập đến một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc một dược phẩm bao gồm một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này và tá dược được dùng để sử dụng trong điều trị y tế. Theo một số phương án, sáng chế này cung cấp một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này để sử dụng trong trị liệu y tế. Theo một số phương án, sáng chế này cung cấp một dược phẩm bao gồm một

kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này và một tá dược được dụng để sử dụng trong điều trị y tế.

Sáng chế này đề cập đến một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc một dược phẩm bao gồm một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này và tá dược được dụng để điều trị cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể. Theo một số phương án, sáng chế này cung cấp một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này để điều trị cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể. Theo một số phương án, sáng chế này cung cấp một dược phẩm bao gồm một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này và một tá dược được dụng để điều trị cho một cá thể mắc bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể.

Sáng chế này đề cập đến một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này hoặc một dược phẩm bao gồm một kháng thể kháng C1s, *ví dụ như* một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này và tá dược được dụng để điều chỉnh sự hoạt hoá bổ thể. Theo một số phương án, sáng chế này cung cấp một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này để điều chỉnh sự hoạt hoá bổ thể. Theo một số phương án, sáng chế này cung cấp một dược phẩm bao gồm một kháng thể kháng C1s, *ví dụ*, một kháng thể kháng C1s được nhân tính hóa, của sáng chế này và một tá dược được dụng để điều chỉnh sự hoạt hoá bổ thể. Theo một số phương án, kháng thể kháng C1s ức chế sự hoạt hoá bổ thể.

Ví dụ về các khía cạnh không nhằm mục đích giới hạn của việc bộc lộ

Các khía cạnh, bao gồm các phương án, của chủ đề của sáng chế được mô tả ở trên có thể có lợi một mình hoặc kết hợp, với một hoặc nhiều khía cạnh hoặc phương án khác. Không giới hạn ở việc mô tả nêu trên, một số khía cạnh không nhằm mục đích giới hạn của việc bộc lộ được đánh số 1- 37 được cung cấp dưới đây. Sẽ là rõ ràng với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này khi đọc việc bộc

lộ này, mỗi khía cạnh trong số các khía cạnh được đánh số riêng lẻ có thể được sử dụng hoặc kết hợp với bất kỳ khía cạnh nào được đánh số riêng lẻ trước hoặc sau. Điều này nhằm cung cấp sự hỗ trợ cho tất cả các sự kết hợp các khía cạnh như vậy và không giới hạn ở các sự kết hợp các khía cạnh được cung cấp rõ ràng dưới đây:

Khía cạnh 1. Một kháng thể được nhân tính hóa liên kết đặc hiệu với thành phần bổ thể C1s, trong đó kháng thể bao gồm:

a) một chuỗi nặng bao gồm:

i) một vùng VH bao gồm trình tự axit amin:

(Q/E)VQL(V/Q)QSGAE(V/L)KKPGASVK(L/V)SC(T/A)ASGFNIKDDYIHW
V(K/R)QAPGQGLEWIGRIDPADGHTKYAPKFQVK(V/A)TITADTST(S/N)T
AY(L/M)(E/Q)LSSL(R/T)SEDTAVYYCARYGYGREVFDYWGQGTTVTVS
S (SEQ ID NO: 26); và

ii) vùng Fc bao gồm trình tự axit amin có ít nhất 98% trình tự axit amin tương đồng với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 28, trong đó axit amin 308 là Leu và axit amin 314 là Ser; và

b) một chuỗi nhẹ bao gồm:

i) một vùng VL bao gồm trình tự axit amin:

DIVLTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQK(T/P)GQ
PPK(I/L)LIYDASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLE(E/P)EDFA(I/V)YY
CQQSNEDPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 27); và

ii) một vùng chuỗi nhẹ hằng định.

Khía cạnh 2. Kháng thể được nhân tính hóa theo khía cạnh 1, bao gồm: a) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 10; và b) vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 20.

Khía cạnh 3. Kháng thể được nhân tính hóa theo khía cạnh 1, bao gồm: a) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 10; và b) vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 22.

Khía cạnh 4. Kháng thể được nhân tính hóa theo khía cạnh 1, bao gồm: a) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 10; và b) vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 24.

Khía cạnh 5. Kháng thể được nhân tính hóa theo khía cạnh 1, bao gồm: a) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 12; và b) vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 20.

Khía cạnh 6. Kháng thể được nhân tính hóa theo khía cạnh 1, bao gồm: a) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 12; và b) vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 22.

Khía cạnh 7. Kháng thể được nhân tính hóa theo khía cạnh 1, bao gồm: a) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 12; và b) vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 24.

Khía cạnh 8. Kháng thể được nhân tính hóa theo khía cạnh 1, bao gồm: a) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 14; và b) vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 20.

Khía cạnh 9. Kháng thể được nhân tính hóa theo khía cạnh 1, bao gồm: a) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 14; và b) vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 22.

Khía cạnh 10. Kháng thể được nhân tính hóa theo khía cạnh 1, bao gồm: a) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 14; và b) vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 24.

Khía cạnh 11. Kháng thể được nhân tính hóa theo khía cạnh 1, bao gồm: a) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 16; và b) vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 20.

Khía cạnh 12. Kháng thể được nhân tính hóa theo khía cạnh 1, bao gồm: a) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 16; và b) vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 22.

Khía cạnh 13. Kháng thể được nhân tính hóa theo khía cạnh 1, bao gồm: a) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 16; và b) vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 24.

Khía cạnh 14. Kháng thể được nhân tính hoá theo khía cạnh 1, bao gồm: a) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 18; và b) vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 20.

Khía cạnh 15. Kháng thể được nhân tính hoá theo khía cạnh 1, bao gồm: a) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 18; và b) vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 22.

Khía cạnh 16. Kháng thể được nhân tính hoá theo khía cạnh 1, bao gồm: a) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 18; và b) vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 24.

Khía cạnh 17. Kháng thể được nhân tính hóa theo khía cạnh 1, trong đó vùng chuỗi nhẹ hằng định là vùng chuỗi nhẹ hằng định kappa của người.

Khía cạnh 18. Kháng thể được nhân tính hóa theo khía cạnh 1, trong đó vùng chuỗi nặng hằng định bao gồm trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 28.

Khía cạnh 19. Kháng thể được nhân tính hóa theo khía cạnh 1, trong đó: a) chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 29; và b) chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 30.

Khía cạnh 20. Một dược phẩm bao gồm: a) kháng thể được nhân tính hóa theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh 1-19; và b) một tá dược được dụng.

Khía cạnh 21. Một vật chứa bao gồm dược phẩm theo khía cạnh 20.

Khía cạnh 22. Vật chứa theo khía cạnh 21, trong đó vật chứa được vô trùng.

Khía cạnh 23. Vật chứa theo khía cạnh 21 hoặc khía cạnh 22, trong đó vật chứa là lọ, chai hoặc ống tiêm.

Khía cạnh 24. Phương pháp làm giảm nồng độ của sản phẩm phân cắt thành phần bổ thể ở một cá thể, phương pháp này bao gồm việc dùng cho cá thể này kháng thể theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh 1-19, hoặc dược phẩm theo khía cạnh 20, một lượng hiệu quả để ức chế C1s và làm giảm nồng độ của sản phẩm phân tách.

Khía cạnh 25. Phương pháp theo khía cạnh 24, trong đó sản phẩm phân tách thành phần bổ thể là sản phẩm phân tách C4.

Khía cạnh 26. Phương pháp theo khía cạnh 25, trong đó sản phẩm phân tách thành phần bổ thể là sản phẩm phân tách C2.

Khía cạnh 27. Phương pháp theo khía cạnh 25, trong đó sản phẩm phân tách thành phần bổ thể là sản phẩm phân tách C3.

Khía cạnh 28. Phương pháp theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh 24-27, trong đó cá thể là một người.

Khía cạnh 29. Phương pháp theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh 24-28, trong đó đường dùng là trong tĩnh mạch.

Khía cạnh 30. Phương pháp theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh 24-28, trong đó đường dùng là trong cơ.

Khía cạnh 31. Phương pháp theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh 24-28, trong đó đường dùng là trong vó.

Khía cạnh 32. Phương pháp theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh 24-28, trong đó đường dùng là dưới da.

Khía cạnh 33. Phương pháp theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh 24-28, trong đó sự giảm đã nêu là có hiệu quả để điều trị rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể.

Khía cạnh 34. Phương pháp theo khía cạnh 33, trong đó rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể là một rối loạn chức năng dị miễn dịch.

Khía cạnh 35. Phương pháp theo khía cạnh 33, trong đó rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể là một rối loạn chức năng tự miễn dịch.

Khía cạnh 36. Phương pháp ức chế sự phân cắt của một thành phần bổ thể qua trung gian C1s ở một cá thể, phương pháp này bao gồm việc dùng cho cá thể này kháng thể theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh 1-19, hoặc được phẩm theo khía cạnh 20, một lượng hiệu quả để ức chế sự phân tách của một thành phần bổ thể qua trung gian C1s.

Khía cạnh 37. Phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể ở một cá thể, phương pháp này bao gồm việc dùng cho cá thể này kháng thể theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh 1-19, hoặc được phẩm theo khía cạnh 20, một lượng hiệu quả để điều trị bệnh hay rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể.

Khía cạnh 38. Một kháng thể, bao gồm chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, trong đó chuỗi nặng bao gồm vùng VH và vùng chuỗi nặng hằng định, và chuỗi nhẹ bao gồm vùng VL;

trong đó vùng VL bao gồm VL CDR1, VL CDR2 và VL CDR3, và trong đó vùng VH bao gồm VH CDR1, VH CDR2 và VH CDR3;

trong đó VL CDR1 bao gồm SEQ ID NO: 1;

trong đó VL CDR2 bao gồm SEQ ID NO: 2;

trong đó VL CDR3 bao gồm SEQ ID NO: 3;

trong đó VH CDR1 bao gồm SEQ ID NO: 4;

trong đó VH CDR2 bao gồm SEQ ID NO: 5;

trong đó VH CDR3 bao gồm SEQ ID NO: 6;

trong đó vùng chuỗi nặng hằng định bao gồm vùng hằng định IgG4, trong đó gốc axit amin 308 của vùng chuỗi nặng hằng định tương ứng với SEQ ID NO:

28 là Leu và gốc axit amin của vùng chuỗi nặng hằng định tương ứng với SEQ ID NO: 28 là Ser;

và trong đó kháng thể liên kết đặc hiệu với C1s đã hoạt hóa.

Khía cạnh 39. Kháng thể theo khía cạnh 38, trong đó gốc axit amin 108 của vùng chuỗi nặng hằng định tương ứng với SEQ ID NO: 28 là Pro.

Khía cạnh 40. Kháng thể theo khía cạnh 38 hoặc 39, trong đó gốc axit amin 115 của vùng chuỗi nặng hằng định tương ứng với SEQ ID NO: 28 là Glu.

Khía cạnh 41. Kháng thể, bao gồm chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, trong đó chuỗi nặng bao gồm vùng VH và vùng chuỗi nặng hằng định, và chuỗi nhẹ bao gồm vùng VL;

trong đó vùng VL bao gồm VL CDR1, VL CDR2 và VL CDR3, và trong đó vùng VH bao gồm VH CDR1, VH CDR2 và VH CDR3;

trong đó VL CDR1 bao gồm SEQ ID NO: 1;

trong đó VL CDR2 bao gồm SEQ ID NO: 2;

trong đó VL CDR3 bao gồm SEQ ID NO: 3;

trong đó VH CDR1 bao gồm SEQ ID NO: 4;

trong đó VH CDR2 bao gồm SEQ ID NO: 5;

trong đó VH CDR3 bao gồm SEQ ID NO: 6;

trong đó vùng chuỗi nặng hằng định bao gồm SEQ ID NO: 28;

và trong đó kháng thể liên kết đặc hiệu với C1s đã hoạt hóa.

Khía cạnh 42. Kháng thể theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 38 đến 41, trong đó vùng VL bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 20, 22 và 24.

Khía cạnh 43. Kháng thể theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 38 đến 42, trong đó vùng VH bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 10, 12, 14, 16 và 18.

Khía cạnh 44. Kháng thể theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 38 đến 43, trong đó:

(a) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 10 và vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 20;

- (b) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 10 và vùng VL bao gồm SEQ ID NO:
22;
- (c) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 10 và vùng VL bao gồm SEQ ID NO:
24;
- (d) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 12 và vùng VL bao gồm SEQ ID NO:
20;
- (e) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 12 và vùng VL bao gồm SEQ ID NO:
22;
- (f) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 12 và vùng VL bao gồm SEQ ID NO:
24;
- (g) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 14 và vùng VL bao gồm SEQ ID NO:
20;
- (h) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 14 và vùng VL bao gồm SEQ ID NO:
22;
- (i) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 14 và vùng VL bao gồm SEQ ID NO:
24;
- (j) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 16 và vùng VL bao gồm SEQ ID NO:
20;
- (j) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 16 và vùng VL bao gồm SEQ ID NO:
22;
- (k) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 16 và vùng VL bao gồm SEQ ID NO:
24;
- (l) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 18 và vùng VL bao gồm SEQ ID NO:
20;
- (m) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 18 và vùng VL bao gồm SEQ ID NO:
22; hoặc
- (n) vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 18 và vùng VL bao gồm SEQ ID NO:
24.

Khía cạnh 45. Kháng thể theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 38 đến 44, trong đó vùng VH bao gồm SEQ ID NO: 14, và vùng VL bao gồm SEQ ID NO: 22.

Khía cạnh 46. Kháng thể theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 38 đến 45, trong đó chuỗi nhẹ bao gồm thêm một vùng chuỗi nhẹ hằng định.

Khía cạnh 47. Kháng thể theo khía cạnh 46, trong đó vùng chuỗi nhẹ hằng định bao gồm SEQ ID NO: 45.

Khía cạnh 48. Kháng thể theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 38 đến 47, trong đó chuỗi nặng bao gồm SEQ ID NO: 29.

Khía cạnh 49. Kháng thể theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 38 đến 48, trong đó chuỗi nhẹ bao gồm SEQ ID NO: 30.

Khía cạnh 50. Kháng thể theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 19 và từ 38 đến 49, trong đó kháng thể là một kháng thể đặc hiệu kép hoặc một kháng thể đa đặc hiệu.

Khía cạnh 51. Một thể liên hợp miễn dịch bao gồm kháng thể theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 19 và từ 38 đến 50.

Khía cạnh 52. Một nucleotit của một bộ các nucleotit mã hóa kháng thể theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 19 và từ 38 đến 50.

Khía cạnh 53. Một vector hoặc một bộ các vector bao gồm nucleotit của bộ các nucleotit theo khía cạnh 52.

Khía cạnh 54. Một tế bào vật chủ chứa nucleotit của bộ các nucleotit theo khía cạnh 52 hoặc vector hoặc bộ các vector theo khía cạnh 53.

Khía cạnh 55. Một dược phẩm bao gồm kháng thể theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 19 và từ 38 đến 50, thể liên hợp miễn dịch theo khía cạnh 51, nucleotit hoặc bộ các nucleotit theo khía cạnh 52, vector hoặc bộ các vector theo khía cạnh 53 hoặc tế bào vật chủ theo khía cạnh 54, và một tá dược được dùng.

Khía cạnh 56. Một phương pháp ức chế con đường bỏ thể ở một đối tượng cần điều trị, bao gồm sử dụng cho đối tượng một lượng kháng thể có hiệu quả về mặt dược lý theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 19 và từ

38 đến 50, thể liên hợp miễn dịch theo khía cạnh 51, nucleotit hoặc bộ các nucleotit theo khía cạnh 52, vectơ hoặc bộ các vectơ theo khía cạnh 53, tế bào vật chủ theo khía cạnh 54, hoặc được phẩm theo khía cạnh 55.

Khía cạnh 57. Một phương pháp ức chế sự phân cắt qua trung gian C1s của thành phần bổ thể C4 ở một đối tượng cần điều trị, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một lượng kháng thể có hiệu quả về mặt dược lý theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 19 và từ 38 đến 50, thể liên hợp miễn dịch theo khía cạnh 51, nucleotit hoặc bộ các nucleotit theo khía cạnh 52, vectơ hoặc bộ các vectơ theo khía cạnh 53, tế bào vật chủ theo khía cạnh 54, hoặc được phẩm theo khía cạnh 55.

Khía cạnh 58. Một phương pháp điều trị một bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể ở một đối tượng cần điều trị, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một lượng kháng thể có hiệu quả về mặt dược lý theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 19 và từ 38 đến 50, thể liên hợp miễn dịch theo khía cạnh 51, nucleotit hoặc bộ các nucleotit theo khía cạnh 52, vectơ hoặc bộ các vectơ theo khía cạnh 53, tế bào vật chủ theo khía cạnh 54 hoặc được phẩm theo khía cạnh 55.

Khía cạnh 59. Phương pháp theo khía cạnh 58, trong đó bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể được chọn từ nhóm bao gồm thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng teo cơ bên, sốt phản vệ, bệnh mất trí nhớ hạt, viêm khớp (ví dụ, viêm khớp dạng thấp), bệnh hen, chứng vữa xơ động mạch, hội chứng tan máu tăng ure máu không điển hình, các bệnh tự miễn (bao gồm, *ví dụ như* thiếu máu tán huyết tự miễn (AIHA), AIHA ấm, AIHA hỗn hợp, v.v.), hội chứng Barraquer-Simons, bệnh Behçet, bệnh mạch máu thoái hóa bột kiểu Anh, bệnh Pemphigoid bong nước, bệnh Buerger, bệnh thận C1q, ung thư, hội chứng kháng photpholipid nguy hiểm, bệnh mạch máu thoái hóa bột ở não, bệnh agglutinin lạnh, bệnh thoái hóa vỏ não - hạch nền, bệnh Creutzfeldt-Jakob, bệnh Crohn, bệnh viêm mạch cryoglobulin huyết, bệnh giảm sút trí tuệ, chứng mất trí nhớ thể Lewy, bệnh rối loạn thần kinh khuếch tán với vôi hoá, bệnh lupus ban đỏ dạng đĩa, hội chứng Down, hội chứng Evan, bệnh sơ hóa

cầu thận khu trú từng vùng, rối loạn tư duy hình thức, bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương (FTD), bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương với bệnh parkinson liên quan đến nhiễm sắc thể 17, bệnh thoái hóa thùy trước, bệnh Gerstmann-Straussler-Scheinker, hội chứng Guillain-Barré, bệnh Hallervorden-Spatz, hội chứng tan máu tăng ure máu, phù mạch di truyền, giảm photphatase kiềm, hội chứng viêm phổi vô căn, các bệnh phức hợp miễn dịch, viêm cơ thể vùi, bệnh truyền nhiễm (ví dụ, bệnh do vi khuẩn (ví dụ, *Neisseria meningitidis* hoặc *Streptococcus*) virus (ví dụ, virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)), hoặc các tác nhân truyền nhiễm khác), bệnh viêm, tổn thương do thiếu máu cục bộ/tái tưới máu, suy giảm nhận thức nhẹ, bệnh giảm bạch cầu miễn dịch (ITP), thiếu hụt molybden cofactor (MoCD) loại A, viêm cầu thận màng tăng sinh (MPGN) I, viêm cầu thận màng tăng sinh (MPGN) II (bệnh lắng đọng đậm đặc), viêm thận màng, bệnh sa sút trí tuệ nhồi máu đa dạng, bệnh lupus (ví dụ, bệnh lupus đỏ hệ thống (SLE)), viêm cầu thận, bệnh Kawasaki, bệnh thần kinh vận động đa ổ, bệnh đa xơ cứng, teo đa hệ thống, nhược cơ, nhồi máu cơ tim, loạn dưỡng cơ tăng trương lực, bệnh tuỷ thị thần kinh, bệnh Niemann-Pick loại C, bệnh thần kinh vận động không phải bệnh Guamanian với rối loạn sợi thần kinh, bệnh Parkinson, bệnh Parkinson kèm chứng sa sút trí tuệ, tiểu huyết sắc tố kịch phát về đêm, Pemphigus vulgaris, bệnh Pick, hội chứng Parkinson sau viêm não, viêm đa cơ, bệnh mạch máu thoái hoá bột ở não do prion protein, bệnh thần kinh đệm dưới vỏ tiến triển, liệt trên nhân tiến triển, bệnh vẩy nến, nhiễm trùng huyết, độc tố Shig-E coli (STEC)-HuS, teo cơ cột sống, đột quỵ, viêm não toàn bộ xơ hóa bán cấp, chứng mất trí nhớ rối loạn, thái ghép, viêm mạch (ví dụ, viêm mạch liên quan đến ANCA), bệnh u hạt Wegner, bệnh thiếu máu hồng cầu lưỡi liềm, bệnh cryoglobulin máu, bệnh cryoglobulin máu hỗn hợp, cryoglobulin hỗn hợp thiết yếu, cryoglobulin hỗn hợp loại II, cryoglobulin hỗn hợp loại III, viêm thận, giảm tiểu cầu do thuốc, viêm thận lupus, bệnh ly thượng bì bong nước mắc phải, phản ứng truyền máu chậm, hội chứng viêm mạch máu mày đay giảm bỏ thể, bệnh giác mạc bong nước giả, khúc xạ tiểu cầu, bệnh viêm đa dây thần kinh huỷ myelin mạn tính (CIDP), hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS), hội chứng Miler-Fisher, bệnh

viêm đa dây thần kinh huỷ myelin cấp tính (AIDP)), bệnh lý sợi trục thần kinh vận động cấp (AMAN), bệnh lý sợi trục thần kinh vận động và cảm giác cấp, và biến thể hầu họng-cổ-cánh tay, và bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Khía cạnh 60. Phương pháp theo khía cạnh 58 hoặc 59, trong đó bệnh hoặc rối loạn chức năng thông qua trung gian bổ thể được chọn từ nhóm bao gồm bệnh pemphigoid bong nước, bệnh agglutinin lạnh, bệnh thiếu máu tán huyết tự miễn (AIHA), ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP), bệnh thần kinh vận động đa ổ, viêm tủy thị thần kinh và bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Khía cạnh 61. Phương pháp theo một khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 56 đến 60, trong đó kháng thể được dùng ngoài ruột, tĩnh mạch, dưới da, trong da, qua da, trong cơ, đường miệng, trong mắt, trong vỏ, trong phúc mạc, trong mũi, trong miệng, dưới lưỡi, trực tràng, đường âm đạo hoặc qua đường phổi.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa ra để cung cấp cho những người có kỹ năng thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này một sự bộc lộ và mô tả đầy đủ về cách thực hiện và sử dụng sáng chế này, và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của những gì các tác giả sáng chế coi là sự bộc lộ của họ cũng như họ có ý định đại diện rằng các thí nghiệm dưới đây là tất cả hay các thí nghiệm duy nhất được thực hiện. Các nỗ lực đã được thực hiện để đảm bảo độ chính xác liên quan đến các con số được sử dụng (ví dụ: số lượng, nhiệt độ, v.v.) nhưng một số lỗi và sai lệch thử nghiệm cần được tính đến. Trừ khi có chỉ định khác, các phần là các phần theo trọng lượng, trọng lượng phân tử là trọng lượng phân tử trung bình, nhiệt độ tính bằng độ C và áp suất là áp suất ở hoặc gần áp suất khí quyển. Chữ viết tắt tiêu chuẩn có thể được sử dụng, ví dụ: bp, cặp cơ sở; kb, kilobase; pl, picoliter; s hoặc sec, giây; min, phút; h hoặc hr, giờ; aa, axit amin; kb, kilobase; nt, nucleotit; im, tiêm bắp; ip, trong phúc mạc; sc, dưới da; và như thế.

Ví dụ 1: Các biến thể của kháng C1s đã hoạt hoá được nhân tính hóa

Các biến thể được nhân tính hóa của kháng C1s đã hoạt hoá được tạo ra. Các trình tự axit amin của các miền VH chuỗi nặng của các biến thể được nhân

tính hóa 1-5; các trình tự nucleotit mã hóa miền VH chuỗi nặng của các biến thể được nhân tính hóa cũng được cung cấp. Các trình tự axit amin của miền VL chuỗi nhẹ của các biến thể được nhân tính hóa 1, 2 và 5, và các trình tự nucleotit mã hóa miền VL chuỗi nhẹ của các biến thể được nhân tính hóa, được thể hiện ở các Hình 6-8. Sự khác biệt về axit amin so với trình tự axit amin của kháng C1s đã hoạt hoá ở chuột (VL SEQ ID NO: 7; VH SEQ ID NO: 8) được tóm tắt trong các Hình 9 và 10.

Mã axit amin một chữ cái là như sau (với mã axit amin 3 chữ cái trong ngoặc đơn):

G - Glyxin (Gly)
P - Prolin (Pro)
A - Alanin (Ala)
V - Valin (Val)
L - Leuxin (Leu)
I - Isoleuxin (Ile)
M - Methionin (Met)
C - Cystein (Cys)
F - Phenylalanin (Phe)
Y - Tyrosin (Tyr)
W - Tryptophan (Trp)
H - Histidin (His)
K - Lysin (Lys)
R - Arginin (Arg)
Q - Glutamin (Gln)
N - Asparagin (Asn)
E - Axit Glutamic (Glu)
D - Axit Aspartic (Asp)
S - Serin (Ser)
T - Threonin (Thr)

Ví dụ 2: Xác định đặc tính của các biến thể kháng C1s đã hoạt hoá được nhân tính hóa

Các đặc tính liên kết của các biến thể kháng C1s đã hoạt hoá được nhân tính hóa được cung cấp trong các Bảng 4 và 5 (Hình 11 và Hình 12, tương ứng). Các ái lực liên kết tương đối cho các biến thể kháng C1s đã hoạt hoá được nhân tính hóa khác nhau với C1s đã hoạt hoá được cung cấp trong Bảng 4 (cột dữ liệu đầu tiên), được trình bày trong Hình 11.

Tất cả 15 tổ hợp (biến thể VH 1 + biến thể Vk 1; biến thể VH 1 + biến thể Vk 2; biến thể VH 1 + biến thể Vk 5; biến thể VH 2 + biến thể Vk 1; biến thể VH 2 + biến thể Vk 2; biến thể VH 2 + biến thể Vk 5; biến thể VH 3 + biến thể Vk 1; biến thể VH 3 + biến thể Vk 2; biến thể VH 3 + biến thể Vk 5; biến thể VH 4 + biến thể Vk 1; biến thể VH 4 + biến thể Vk 2; biến thể VH 4 + biến thể Vk 5; biến thể VH 5 + biến thể Vk 1; biến thể VH 5 + biến thể Vk 2; biến thể VH 5 + biến thể Vk 5) được sản xuất. Mỗi biến thể được nhân tính hóa đã được kiểm tra khả năng cạnh tranh với kháng C1s đã hoạt hoá ở chuột được biotin hoá trong việc liên kết với C1s hoạt tính. Các dữ liệu được hiển thị trong Hình 11, cột dữ liệu thứ hai.

Mỗi biến thể được nhân tính hóa đã được thử nghiệm trong một thử nghiệm thương mại có sẵn để đo lường sự hoạt hoá con đường bổ thể cổ điển (CP). Các kết quả được hiển thị trong Hình 11, cột dữ liệu thứ ba. Dữ liệu cho thấy rằng tất cả 15 biến thể được nhân tính hóa đều ức chế sự hoạt hoá CP với IC₅₀ tương tự như của kháng C1s đã hoạt hoá ở chuột.

Xác định đặc tính động học của ái lực liên kết được thực hiện trên 8 biến thể kháng C1s đã hoạt hoá được nhân tính hóa. Dữ liệu được mô tả trong Bảng 5, được trình bày trong Hình 12.

Ví dụ 3: Nghiên cứu *in vivo* trên khỉ cynomolgus

Để đánh giá các đặc tính dược động học (PK) và dược lực học (PD) của kháng C1s đã hoạt hoá được nhân tính hóa, các nghiên cứu đơn liều về kháng C1s đã hoạt hoá được nhân tính hóa đã được thực hiện ở khỉ cynomolgus (*Macaca fascicularis*). Ngoài ra, để so sánh sinh khả dụng của các kháng C1s đã hoạt hoá

được nhân tính hóa bằng nhiều đường dùng khác nhau, biến thể kháng C1s đã hoạt hoá được nhân tính hóa được dùng bằng cách tiêm tĩnh mạch (IV) hoặc tiêm dưới da (SC). Sau khi dùng liều kháng C1s đã hoạt hoá được nhân tính hóa, mẫu huyết tương và huyết thanh được lấy tại các thời điểm được chỉ định để xác định nồng độ tuần hoàn của kháng C1s đã hoạt hoá được nhân tính hóa; và để đánh giá sự ức chế của con đường bổ thể cổ điển (CP) bằng kháng C1s đã hoạt hoá được nhân tính hóa. Nồng độ trong huyết tương và huyết thanh của kháng C1s đã hoạt hoá được nhân tính hóa theo thời gian cung cấp dữ liệu PK; sự ức chế của CP theo thời gian cung cấp dữ liệu PD.

Tất cả các động vật nghiên cứu là cái, trọng lượng cơ thể trong khoảng từ 2,4-3,9 kg, và ở độ tuổi 3-5 tuổi. Ngoài ra, tất cả các động vật đều ngây thơ với việc dùng thuốc.

Máu toàn phần được thu thập trong các ống K₂EDTA và ống tách huyết thanh để xử lý huyết tương và huyết thanh, và ngay lập tức được lưu trữ ở -15°C đến -25°C.

Để đánh giá cấu hình được động học của biến thể anti-C1s được nhân tính hoá VH3/VK2-Fc-sub₄, các mẫu huyết tương được lấy tại các thời điểm được mô tả trong Hình 13 và Hình 14 đã được pha loãng và chạy trong ELISA để định lượng nồng độ huyết tương VH3/VK2-Fc-sub₄. Trong thời gian ngắn, các mẫu huyết tương pha loãng được thêm vào một đĩa 96 giếng được phủ trước với C1s đã hoạt hoá. Sau khi ủ mẫu huyết tương và rửa sau đó, một kháng thể phát hiện liên hợp peroxidaza cải ngựa đặc hiệu cho IgG ở người đã được thêm vào để phát hiện VH3/VK2-Fc-sub₄ gắn với C1s. Cuối cùng, chất nền 3,3',5,5'-tetramethylbenzidin (TMB) đã được thêm vào để bắt đầu phản ứng so màu mà được đọc trên quang phổ kế. Bằng cách nội suy từ một đường cong chuẩn của VH3/VK2-Fc-sub₄ chạy song song với các mẫu huyết tương, nồng độ huyết tương VH3/VK2-Fc-sub₄ được xác định cho tất cả các mẫu.

Các tác dụng dược lực học của VH3/VK2-Fc-sub₄ được đánh giá bằng cách sử dụng bộ dụng cụ con đường bổ thể cổ điển WIESLAB®. Bộ dụng cụ WIESLAB® có sẵn trên thị trường, và liên quan đến việc sử dụng một xét

nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzyme (ELISA) được thiết kế để đánh giá nồng độ của con đường bổ thể cổ điển trong các mẫu huyết thanh bằng cách hoạt hoá con đường cổ điển này của mẫu *ex vivo* và đo lường thể hệ của sản phẩm phân chia cuối cùng của con đường *ex vivo*, C5b-9. Các mẫu được khảo nghiệm theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Trong thời gian ngắn, mẫu huyết thanh từ những con khỉ, được thu thập tại các thời điểm được chỉ ra trong Hình 14 và Hình 15, đã được pha loãng và thêm vào các giếng của đĩa 96 giếng được cung cấp. Sau khi ủ, một kháng thể phát hiện đặc hiệu cho sản phẩm phân tách cuối cùng của con đường cổ điển, C5b-9, đã được thêm vào và phản ứng so màu được đo trên quang phổ kế. Tất cả các mẫu cho một con khỉ riêng lẻ được so sánh và chuẩn hóa với mẫu trước liều của cùng một con khỉ (trước liều = 100% hoạt tính).

Hình 13 mô tả dữ liệu PD và PK từ 3 động vật được liều với VH3/VK2-Fc-sub₄, được tiêm tĩnh mạch với liều 10 mg/kg. Như thể hiện trong Hình 13, nồng độ trong huyết thanh của VH3/VK2-Fc-sub₄ nằm trong khoảng từ 70 µg/mL đến 300 µg/mL trong khoảng thời gian lên tới 650 giờ (27 ngày). Trong cùng khoảng thời gian này, hoạt tính CP bị ức chế 80% đến 99%.

Hình 14 mô tả dữ liệu PD và PK từ 3 động vật được định liều với VH3/VK2-Fc-sub₄, được tiêm dưới da với liều 20 mg/kg. Như thể hiện trong Hình 14, nồng độ trong huyết thanh của VH3/VK2-Fc-sub₄ nằm trong khoảng 50 µg/mL và khoảng 450 µg/mL trong khoảng thời gian lên tới 85 ngày. Trong cùng khoảng thời gian này, hoạt tính CP, được đo bằng cách sử dụng bộ dụng cụ WEISLAB® đã bị ức chế 60% đến 99%. Hơn nữa, một liều VH3/VK2-Fc-sub₄ dưới da 20 mg/kg đã ức chế con đường bổ thể hơn 90% trong 28 ngày (Hình 19).

Ví dụ 4: Xác định đặc tính của kháng thể kháng C1s bao gồm vùng Fc đã sửa đổi

Biến thể kháng C1s đã hoạt hoá được nhân tính hóa, VH3/VK2, bao gồm IgG4 của người, với sự thay thế S241P và L248E. Để tăng cường thời gian bán hủy và tính khả dụng dưới da, vùng Fc của VH3/VK2 đã được sửa đổi để bao gồm các thay thế M428L và N434S. Kháng thể thu được, được gọi là VH3/VK2-Fc-sub₄, được thấy liên kết đặc hiệu C1s hoạt tính với hằng số phân ly $1,53 \times 10^{-9}$.

VH3/VK2-Fc-sub₄ đã ức chế con đường bổ thể *in vitro* đến một mức độ tương tự như kháng thể kháng C1s thông thường, trước đây được mô tả là VH4/VK2 trong US Pat. Số 8,945,562. Trong một thử nghiệm hoạt tính trong huyết thanh của con đường bổ thể cổ điển *in vitro*, VH3/VK2-Fc-sub₄ (hình tròn) hiển thị ED₅₀ tương tự như kháng C1s (hình vuông), mặc dù sự ức chế hoạt tính của con đường bổ thể cổ điển bởi VH3/VK2-Fc-sub₄ diễn ra từ từ hơn sự ức chế hoạt tính bổ thể bởi kháng C1s (Hình 17A). Ngoài ra, VH3/VK2-Fc-sub₄ hiển thị mức độ tan máu tương tự như kháng thể kháng C1s thông thường (Hình 17B).

Nó đã được đưa ra giả thuyết rằng nếu liên kết FcRn có liên quan đến việc tuần hoàn VH3/VK2 (VH3/VK2-Fc-sub₄ mà không tăng cường liên kết FcRn), thì VH3/VK2-Fc-sub₄ sẽ có thời gian bán hủy dài hơn và do đó có tác dụng dược lý kéo dài so với VH3/VK2. Khi Cynomolgus được tiêm một liều tiêm tĩnh mạch 10 mg/kg VH3/VK2 hoặc VH3/VK2-Fc-sub₄, và máu được rút ra định kỳ. Qua 650 giờ sau khi tiêm, động vật đã tiêm VH3/VK2-Fc-sub₄ liên tục có nồng độ kháng thể trong máu cao hơn so với động vật đã tiêm VH3/VK2 (Hình 18A). Ngoài ra, VH3/VK2-Fc-sub₄ có tác dụng dược lực học kéo dài hơn VH3/VK2. Một liều duy nhất 10 mg/kg VH3/VK2-Fc-sub₄ đã ức chế hoạt tính con đường bổ thể hơn 70% qua 650 giờ, trong khi cùng một liều VH3/VK2 cho thấy sự ức chế giảm dần, bắt đầu gần như ngay lập tức và gần đạt đến nồng độ đối chứng chất mang sau 650 giờ tiêm (Hình 18B). Những tác dụng này cũng được quan sát thấy ở khỉ cynomolgus được tiêm liều tiêm dưới da duy nhất 20 mg/kg VH3/VK2-Fc-sub₄ (xem Hình 14).

Ví dụ 5: Nghiên cứu dược động học của kháng thể kháng C1s sau khi tiêm tĩnh mạch và tiêm dưới da ở khỉ Cynomolgus

Mục tiêu của nghiên cứu điều tra này là để đánh giá dược động học của VH3/VK2-Fc-sub₄, sau khi tiêm bolus tĩnh mạch (IV) một lần, tiêm bolus IV một lần sau đó tiêm dưới da (SC) mỗi lần một tuần hoặc tiêm SC lặp lại ở khỉ cái cynomolgus.

Thiết kế nghiên cứu

Động vật sẽ được phân chia vào các nhóm và được điều trị như được chỉ ra trong Bảng 2. Động vật sẽ được định liều thông qua hoặc tiêm bolus tĩnh mạch (IV) trong tĩnh mạch ngoại biên bằng cách sử dụng đường tiêm truyền bướm môi hoặc tiêm bolus dưới da (SC) ở vùng liên sườn của lưng. Nếu sự kích ứng được ghi nhận tại vị trí tiêm, vùng ngực dưới có thể được sử dụng cho các lần tiêm SC tiếp theo để tránh kích ứng thêm. Tần suất của liều phù hợp với dược động học dự đoán của động vật thử nghiệm. Phác đồ điều trị được lựa chọn cho nghiên cứu này được dự đoán để xác định nồng độ có thể đạt được trong máu ngoại vi và hoạt tính dược lý có liên quan.

Bảng 2: Phân chia nhóm

Nhóm	Vật chất kiểm tra	Liều dùng Ngày/Tần suất	Liều				Số lượng động vật
			Đường dùng	Mức độ (mg/kg)	Nồng độ (mg/mL)	Thể tích ^a (mL/kg)	Cái
1	CA/V	1	IV	0	0	4	3
		8,15, 22, 29, 36 và 43	SC	0	0	2	
2	VH3/V K2-Fc- sub ₄	1	IV	45	15	3	3
3	VH3/V K2-Fc- sub ₄	1	IV	10	2,5	4	3
		8,15, 22, 29, 36 và 43	SC	2	1	2	
4	VH3/V K2-Fc- sub ₄	1 và 29	SC	10	5	2	3

^a Tổng thể tích liều (ml) sẽ được tính toán dựa trên trọng lượng cơ thể gần đây nhất.

CA/V: động vật đối chứng/chất mang; IV: tiêm bolus tĩnh mạch; SC: tiêm bolus dưới da.

Quan sát lâm sàng

Các quan sát lâm sàng sẽ được thực hiện mỗi ngày một lần, bắt đầu vào ngày thứ hai làm quen với mỗi con vật vào buổi sáng, trước khi dọn phòng. Kiểm

tra tỷ lệ tử vong sẽ được tiến hành hai lần mỗi ngày để đánh giá sức khỏe và thể trạng của động vật nói chung.

Quan sát lâm sàng bổ sung có thể được thực hiện, khi cần thiết. Nếu các quan sát lâm sàng đối với động vật chứng minh tình trạng động vật suy giảm, việc đánh giá thú y sẽ được thực hiện và Giám đốc nghiên cứu đã thông báo.

Máu sẽ được thu thập từ tĩnh mạch ngoại biên của động vật bị khống chế, có ý thức. Trong 24 giờ đầu tiên sau liều, máu sẽ không được thu thập từ tĩnh mạch (hoặc chân) mà đã được sử dụng cho đường dùng liều IV. Máu sẽ được thu thập thông qua một lần rút và sau đó được chia một cách thích hợp.

Trong trường hợp hoại tử đột xuất, mẫu máu tĩnh mạch sẽ được thu thập từ động vật hấp hối có ý thức trước khi gây mê, nếu có thể.

Các mẫu máu sẽ được thu thập tại các mốc thời gian sau đây và được lưu trữ trên đá ướt trước khi xử lý:

Nhóm 1 và 3: Ngày 1 (15 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ và 4 giờ sau liều), 2 (24 giờ sau liều), 5, 8 (trước liều, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ và 4 giờ sau liều), 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 (trước liều), 18, 22 (trước liều), 25, 29 (trước liều), 32, 36 (trước liều), 39, 43 (trước liều), 46, 50, 53 và 57;

Nhóm 2: Ngày 1 (15 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ và 4 giờ sau liều), 2 (24 giờ sau liều), 3 (48 giờ sau liều), 5 (96 giờ sau liều), 8 (168 giờ sau liều), 15, 22, 25, 29, 32, 36, 39, 43, 46, 50, 53 và 57; và

Nhóm 4: Ngày 1 (30 phút, 1 giờ, 2 giờ và 4 giờ sau liều), 2 (24 giờ sau liều), 3, 4, 5, 6, 11, 15, 18, 22, 25, 29 (trước liều, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ và 4 giờ sau liều), 30, 31, 32, 33, 34, 39, 43, 46, 50, 53 và 57.

Mặc dù cáng chế này đã được mô tả có liên quan đến các phương án cụ thể của nó, nhưng các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng những thay đổi khác nhau có thể được thực hiện và tương đương có thể được thay thế mà không đi chệch khỏi tinh thần và phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, nhiều sửa đổi có thể được thực hiện để thích nghi một tình huống cụ thể, vật chất, thành phần của vật chất, xử lý, bước hoặc các bước xử lý, với mục tiêu, tinh thần và phạm vi

của sáng chế này. Tất cả các sửa đổi như vậy được dự định nằm trong phạm vi của bộ yêu cầu bảo hộ được đính kèm ở đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể liên kết đặc hiệu với C1s đã hoạt hóa và bao gồm chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, trong đó chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 29, và trong đó chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 30.
2. Kháng thể liên kết đặc hiệu với C1s đã hoạt hóa và bao gồm:
 - vùng chuỗi nhẹ thay đổi (VL) bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 22;
 - vùng chuỗi nhẹ hằng định;
 - vùng chuỗi nặng thay đổi (VH) bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 14; và
 - vùng chuỗi nặng hằng định IgG4 bao gồm leuxin (Leu) ở vị trí axit amin 308, serin (Ser) ở vị trí axit amin 314, prolin (Pro) ở vị trí axit amin 108, và axit glutamic (Glu) ở vị trí 115, so với trình tự vùng hằng định IgG4 của SEQ ID NO: 52.
3. Kháng thể theo điểm 2, trong đó chuỗi nặng bao gồm SEQ ID NO: 29.
4. Kháng thể theo điểm 2, trong đó chuỗi nhẹ bao gồm SEQ ID NO: 30.
5. Kháng thể theo điểm 2, trong đó chuỗi nặng bao gồm SEQ ID NO: 29 và chuỗi nhẹ bao gồm SEQ ID NO: 30.
6. Kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó kháng thể là kháng thể đặc hiệu kép.
7. Kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó kháng thể là kháng thể đa đặc hiệu.

8. Thẻ liên hợp miễn dịch bao gồm kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.
9. Axit nucleic mã hóa kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.
10. Vector bao gồm axit nucleic theo điểm 9.
11. Tế bào chủ chứa axit nucleic theo điểm 9 hoặc vector theo điểm 10.
12. Dược phẩm bao gồm kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, thẻ liên hợp miễn dịch theo điểm 8, axit nucleic theo điểm 9, vector theo điểm 10, hoặc tế bào chủ theo điểm 11 và tá dược được dụng.
13. Phương pháp sản xuất kháng thể bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 11 sao cho kháng thể được tạo ra và bước thu hồi kháng thể.

1/18

HÌNH 1

Biến thể VH 1

```

10      20      30      40      50      60      70      80      90      100
GAGGTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGCTTAACAGGCCAGGGCCCTCAGTCAAGTTGTCCTGCACAGCTTCTGGCTTTAACATTAAAGAGGACTATA
E V Q L Y Q S G A E L X K P G A S V K L S C T A S G F N I K D D Y
10      20      30      40      50      60      70      80      90      100
TACACTGGGTGAAGCAGGCCCTGGACAGGGCCCTGGAGTGGATTGGAGGATTTGATCTCTGGGATGGTCATACATAAATAAGCCCGAAGTTCGAAGTCAA
T H W V K Q A P G Q S L E W I G K I D P A D G H I K Y A P K F Q Y K
40      50      60      70      80      90      100      110      120      130      140      150      160      170      180      190      200
GGCCACTATAACTGCAGACACATCCACCACACAGGCTACCTGACCTCAGGCTCAGGCGCTGACATCTCGAGGACACTGCCGTCTATTACTGTGCTGAGATATGCT
A T I Y A D T S T N T A Y L Q L S S L T S E D T A Y Y C A R Y C
70      80      90      100      110      120      130      140      150      160      170      180      190      200
YACGGCAGGAGGTCTTTGACTACTGGGGCCCAAGGCCACCACTGTTCACAGTCTCCTCA
Y C R E Y F D Y W G Q G T T Y T V S S
100 a b 110 113

```

HÌNH 2
Biến thể VH 2

[illegible]

HÌNH 3 Biến thể VH 3

10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
 CASGTTCAAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCAGCCGCTCACTCAAGTTGCTGCGACAGCTTCTGGCTTTACATTAAAGAGGACTTAA
 Q V Q L V Q S G A E V K X K P G A S Y K L G C T A S G F N I K R R Y
 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200
 TACACTGCGTGAAGCAGCCGCTGACAGGCGCTGAGTGGATGGAGAGGATTCCTGCGGATGATCATACATAATATGCGGAGCTTCCCAATCA
 W V Y K Q A P G Q G L E W I G R I D P A D G R T K Y A P K F Q V K
 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200
 210 220 230 240 250 260 270 280 290 300
 AGTCACTATAACTGCAGACACATCCACGAGCAGACGCTACCTGGAGCTCAGCAGGCTGAGATCTGAGGACACTGCCGCTATTACTGTGCTAGATATGGT
 V Y I T A D T S T S T A Y L E L S S L R S E D T A V Y Y C A R Y Q
 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230 240 250 260 270 280 290 300
 310 320 330 340 350
 TACGGGAGGAGAGGATTTTCTACTTGGGGCCAAAGGCACCACTGTGCAAGTCTCTCA
 Y G R E V F D Y W G Q G T T Y T V S S
 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230 240 250 260 270 280 290 300

3/18

HÌNH 4 **Biến thể VH 4**

10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
 CAGGTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTCAAGTCTCTCCCTCCACAGCTCTGGCTTTAAGATTAAAGCAGCTATA
 Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C T A S G F N I K D D Y
 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
 TACACTGGGTGGCCAGGCCCTGGACAGGGCTGGAGTGGATTGGAGGATTTGATCTCCGATGGTCATCTACTATATATGCCCGAAGTCCAACTCAA
 I H W V R Q A P G Q G L E W I G R I D P A D G H T K Y A P R F Q V K
 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200
 AGTCACATTAAGTGCAGACATCCACAGCAGCAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACTGCCGCTCTATTACTGTGCTAGATATCGT
 V T I T A D T S T A Y W E L S S L R S E D T A V Y Y C A R Y G
 210 220 230 240 250 260 270 280 290 300
 TACCGGAGCGAGGTCTTTGACTACTGGGGCCAGGCCAGCCACTGTGCACAGTCTCTCTCA
 Y G R E V F D Y W G Q G T T V T V S S
 310 320 330 340 350
 100 200 300

4/18

HÌNH 5

Biến thể VH 5

10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
 CAGGTTACAGCTGGCTGAGCTGAGAGCCAGCCGCTCAGTCAGGCTCTCTGCGCAGCTTCTGGCTTTACATTAAACAGCAGCTATA
 Q V G L V Q S G A E V K X K P G A S Y K V S C A A S G F N I K D D Y
 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
 TACACTGGCTGGCCAGGCGCTGGACAGGCGCTGGAGTGGATTCGAGGATTCGCTGCTCATACTAAATATGCGGAGTTCAGTCAA
 I H W V R Q A P G Q G L E W I G R I D P A D G H Y K Y A P K F G V K
 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200
 AGTCACATATACTGCAGACACATCCACCAGGACAGCCCTACATGGAGCTCAGCAGCCCTGAGATCTGAGGACACTGCGCTCTATTACTGTCTAGATATGGT
 V T I T A D T S T S T A Y M E L S L R S E D T A V Y Y C A R V G
 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230 240 250 260 270 280 290 300
 TACGGGAGGAGGCTTTGACTACTGGGGCCAGGCCACTGTCTCAGCTCTCTCA
 Y G R E V F D Y W G Q Q Q T T Y T V G S
 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230 240 250 260 270 280 290 300

5/18

HÌNH 6Biên thể VK 1

10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
 GACATTGTGCTGACCCCAATCICCCAGACCTTTTGGCTGTGTCTCTCGGGAGAGGGGCCACCATCTCCTGCCAAGGCCAGCCAAAGTGTTCATTATGATGGTG
 D I V L T Q S P D S L A V S L G E R A T I S C K A S D S V S Y S C
 10 20 27 3 5 6 2

110 120 130 140 150 160 170 180 190 200
 ATAGTTATATGAACTGGTACCAACAAACAGGACAGCCACCCAAATCTCTCATTTATGATCATCCCAATTTCGAATCTGGCATCCAGCCAGGTTTAG
 D S Y M N W Y Q Q K T G Q P P K I L I Y D A S N L S C I P A R F S
 30 40 50

210 220 230 240 250 260 270 280 290 300
 TGGCAGTGGTCTGGGACAGACTTCACCCCTCACCATCAGCAGCCTGAGGAGGAGGAGGATTTTGGCAATCTATTACTGTCAACCAAGTAATGAGAGCCGTTGG
 G S S S G T D F T L T I S S L E E E D F A I Y Y C Q Q S N E D P W
 70 80

310 320 330
 ACCTTCGCTGGAGGACCCAGGTTGGAATCAAA
 T F G G G Y K V E I K
 100 106 2

HÌNH 7Biến thể VK 2

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
GACATTCCTGACCCCAATCTCCAGACTCTTTGGCTGTGTCTCTGGGAGAGGGCCACCATCTCTCCGACAGGCCCAAGTGTTCATTATCATGGTG									
D I V L T Q S P D S L A V S L G E R A T I S C X A S Q S Y D Y D C									
10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
ATACCTTATATGACCTGGTACCAACAAACAGGACAGCCACCCCAAAATCCCTCATTTATGATGCAATCCCAATTTGGAAATCTGGCATCCACGCCAGGTTTAG									
S S Y W N W Y Q Q K P Q P K I L I Y D A S N L E S C I P A R F S									
30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
TGGCAGTGGGTCYGGGACAGACTTCACCCCTCACCATCAGCAGCCCTGGAGCCCTCAGGATTTTGGCAATCTATTACTGTCAAGCAAAATATGACAGACCCCTGG									
G S G S G T D F T L T I S S L E P E D F A I Y Y C O Q S N S D S W									
70	80	90	100	110	120	130	140	150	160
ACGTTCCGTCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAA									
T F G G G T K V E I K									
100	110	120	130	140	150	160	170	180	190

7/18

HÌNH 8

Biên thể VK 5

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
GACATTCGTCGACCCAAATCTCCAGACTCTTTCCTGTCTCTCGGGGAGAGGGCCACCATCTCTCTCCAGCCCAAGCTGTGATATGATGATG									
D I V L T Q S P D S L A V S L G E R A T I S C K A S O S V O Y D C									
10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
ATAGTTATGAACTGGTACCAACAACCAAGGACAGCCCAACTCTCTCATTATGATGCATCCCAATTTGSAATCTGGCATCCCAAGCCAGGTTTAG									
O S Y M N W Y Q Q K P G Q P K L L I Y D X S N L E S G I P A R F S									
30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
YGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCCTCACCATCAGCAGCCTGGAGCCCTGAGGATTTTGCAGTCTATTACTGTCACCAAGTAATGAAGACCCGCTGG									
G S G S G T D F T L T I S S L E P E D F A V Y Y C Q Q S N E D P W									
70	80	90	100	110	120	130	140	150	160
ACCTTCGGTGGAGSCACCAAGGTGGAAATCAAA									
T F G G G T K V E I K									
100	110	120	130	140	150	160	170	180	190

8/18

9/18

HÌNH 9

Các biến thể VH

Vị trí axit amin	INT005 Kháng thể của bố mẹ	Biến thể VH 1	Biến thể VH 2	Biến thể VH 3	Biến thể VH 4	Biến thể VH 5
1	E	E	E	Q	Q	Q
5	Q	V	V	V	V	V
11	L	L	V	V	V	V
12	V	K	K	K	K	K
13	R	K	K	K	K	K
20	L	L	L	L	V	V
23	T	T	T	T	T	A
38	K	K	K	K	R	R
40	R	A	A	A	A	A
42	E	G	G	G	G	G
67	A	A	A	V	V	V
75	S	T	T	T	T	T
76	N	N	N	S	S	S
80	L	L	L	L	M	M
81	Q	Q	E	E	E	E
83	T	T	R	R	R	R
109	L	V	V	V	V	V

10/18

HÌNH 10

Các biến thể VK

Vị trí axit amin	TNT005 Kháng thể của bổ mẹ	Biến thể VK 1	Biến thể VK 2	Biến thể VK 5
9	A	D	D	D
17	Q	E	E	E
40	T	T	P	P
46	I	I	I	L
74	N	T	T	T
76	H	S	S	S
77	P	S	S	S
78	V	L	L	L
80	E	E	P	P
83	A	E	E	E
85	I	I	I	V
104	L	V	V	V

11/18

HÌNH 11

Kháng thể	Liên kết trực tiếp Ab với aC1s	Liên kết cạnh tranh với 50 pM Biot-005	Ưc chế con đường bộ thể cổ điển
TNT005.001	EC50 (M)	IC50 (M)	IC50 (M)
biot-TNT005.001	5,536E-11	3,952E-11	1,061E-09
	8,28E-11	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
VH1/VK1 được nhân tính hóa	2,007E-10	1,238E-10	1,2E-09
VH1/VK2 được nhân tính hóa	8,797E-11	5,565E-11	1,137E-09
VH1/VK3 được nhân tính hóa	1,074E-10	1,289E-10	1,257E-09
VH2/VK1 được nhân tính hóa	1,374E-10	1,44E-10	1,234E-09
VH2/VK2 được nhân tính hóa	1,335E-10	1,576E-10	1,259E-09
VH2/VK3 được nhân tính hóa	1,239E-10	1,678E-10	1,272E-09
VH3/VK1 được nhân tính hóa	1,68E-10	1,79E-10	1,27E-09
VH3/VK2 được nhân tính hóa	1,63E-10	1,83E-10	1,26E-09
VH3/VK3 được nhân tính hóa	1,38E-10	1,58E-10	1,38E-09
VH4/VK1 được nhân tính hóa	1,52E-10	1,53E-10	1,35E-09
VH4/VK2 được nhân tính hóa	1,19E-10	1,58E-10	1,31E-09
VH4/VK3 được nhân tính hóa	2,05E-10	1,56E-10	1,54E-09
VH5/VK1 được nhân tính hóa	1,13E-10	4,49E-11	1,05E-09
VH5/VK2 được nhân tính hóa	1,64E-10	1,48E-10	1,31E-09
VH5/VK3 được nhân tính hóa	1,65E-10	1,37E-10	1,33E-09

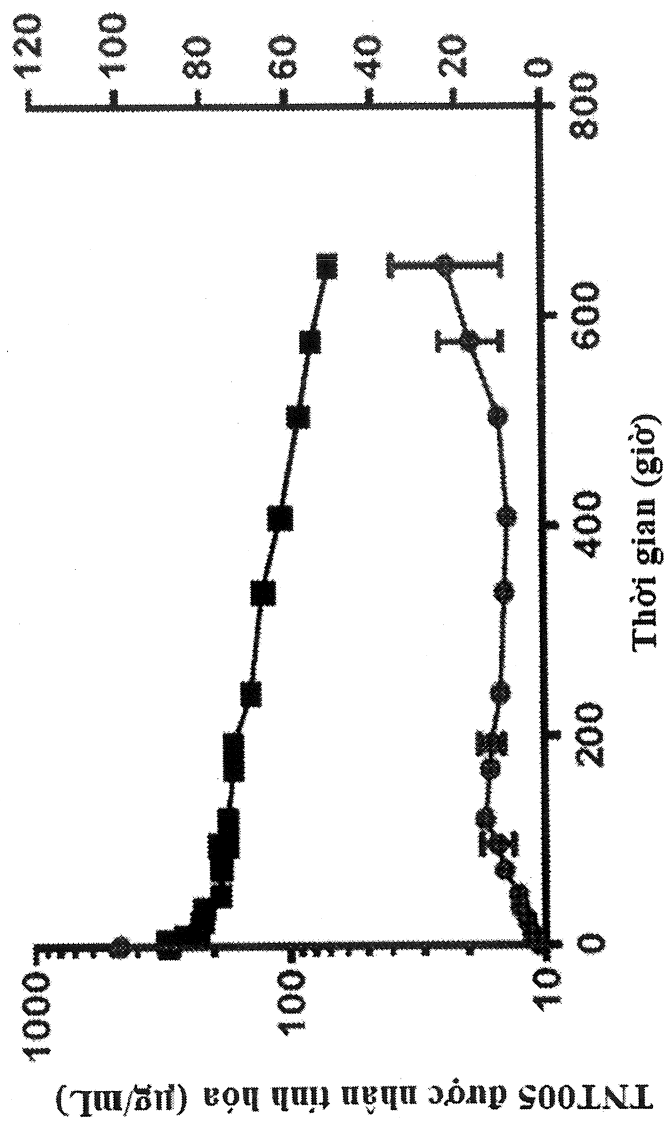
12/18

HÌNH 12

Biến thể TNT005 được nhân tính hóa	K_b (M)	K_{eq} (1/Ms)	k_{eq} (1/s)	R^2
VH1/VK1	2,277E-10	8,641E+05	1,967E-04	0,996
VH1/VK2	2,078E-10	8,177E+05	1,699E-04	0,996
VH1/VK5	2,169E-10	7,763E+05	1,684E-04	0,996
VH2/VK1	2,508E-10	8,294E+05	2,080E-04	0,996
VH2/VK2	2,059E-10	8,354E+05	1,720E-04	0,997
VH2/VK5	2,080E-10	7,979E+05	1,660E-04	0,996
VH3/VK2	5,850E-10	8,379E+05	4,902E-04	0,997
VH5/VK1	4,572E-10	1,030E+06	4,710E-04	0,996

13/18

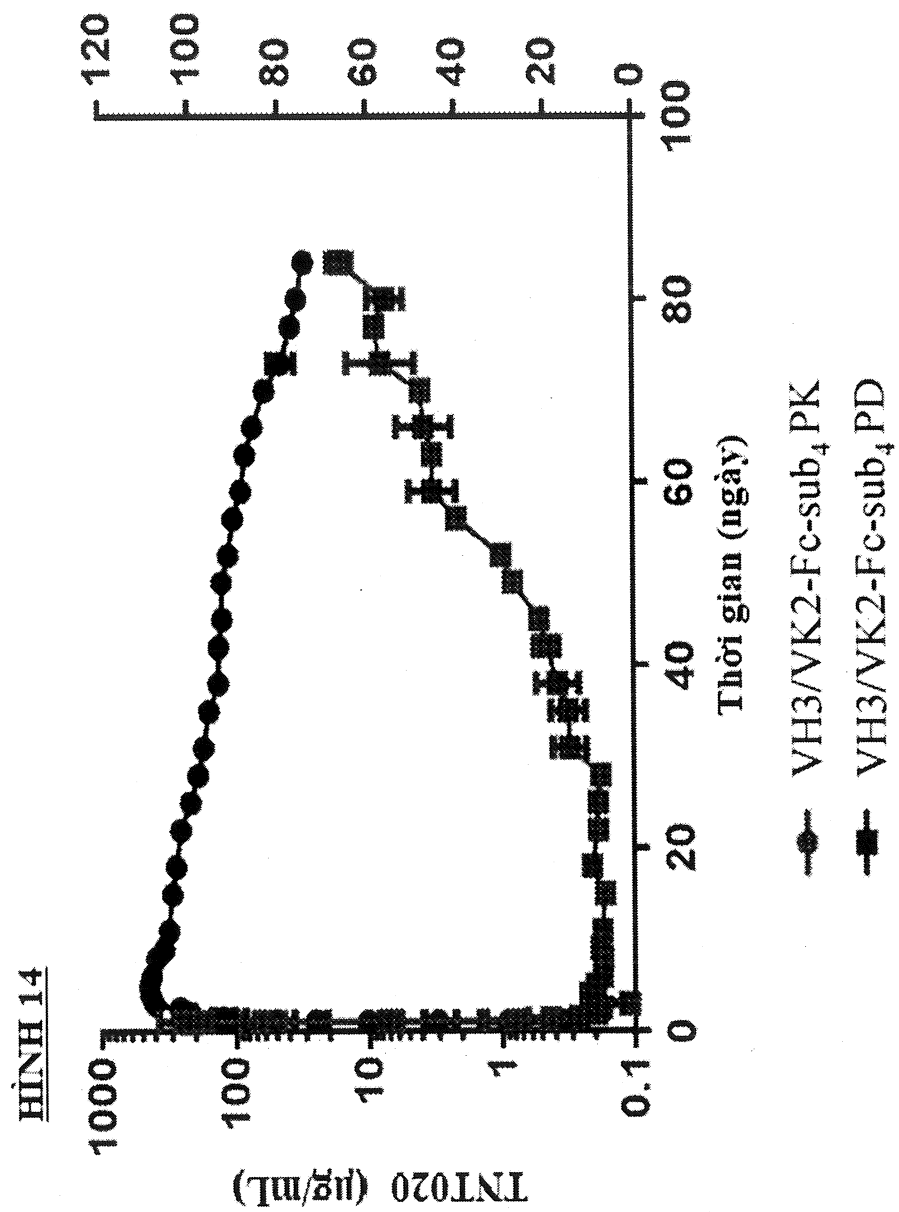
Hoạt động của CP (%)
(bình thường hóa đến mức trước khi dùng)



HÌNH 13

14/18

Hoạt động của CP (%)
(bình thường hóa đến mức trước khi dùng)



HÌNH 14

15/18

HINH 15A

ASTKGPSVFPLA^{PC}SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT^{SW}NSGALTS^{GV}HTFPAVLQSSGLYSLSSV^{TV}PSSSLG^{TK}T
YTCNV^{DH}KPSNTK^{VD}KRVESKYGPPCPAPEFEGGPSVFLFPKPKDTIMISRTPEVTCV^{VD}VSQEDPEVQFNWY^{VD}
GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV^{SV}LT^{VL}HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK^{TI}SKAKGQPRPQVY^{TL}PPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF^{FL}YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVL^{HEALHSHY}TQKS
LSLSLGK (SEQ ID NO: 28)

HINH 15B

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWVKQAPGQGLEWIGRIDPADGHTKYAPK^{FQ}VKVTITADTST^{STAY}
LELSSLRSEDTAVYICARYGYGREVFDYWGQGT^{TV}TVSSASTKGPSVFPLA^{PC}SRSTSESTAALGCLVKDYFPEP^{TV}TSW
NSGALTS^{GV}HTFPAVLQSSGLYSLSSV^{TV}PSSSLG^{TK}TYTCNV^{DH}KPSNTK^{VD}KRVESKYGPPCPAPEFEGGPSV^F
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCV^{VD}VSQEDPEVQFNWY^{VD}GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV^{SV}LT^{VL}HQDWLNGKEYK^C
KVS^{NK}GLPSSIEK^{TI}SKAKGQPRPQVY^{TL}PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSF^{FL}YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVL^{HEALHSHY}TQKSLSLGK (SEQ ID NO: 29)

HINH 15C

DIVLTQSPD^{SLAV}SLGERATISCKASQSV^{VD}YDGD^{SY}MNWYQKPGQPPKIL^{YD}ASNLESGIPARFSGSGGT^{DF}TLTIS
SLEPEDFAIYCCQSNEDPWTFGG^{TK}VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV^{VC}LLNNFYPREAKVQWKVDNALQ^S
GNSQESVTEQDSKDS^{TY}SLSS^{TL}TL^{SKAD}YEKHKVYACEVTHQGLSSPV^{TK}SFNRGEC (SEQ ID NO: 30)

16/18

HINH 16A

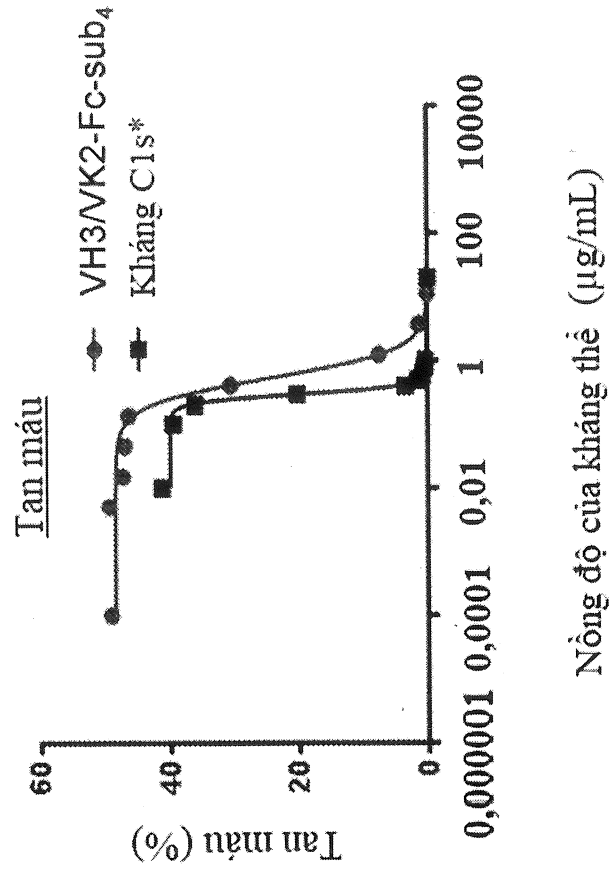
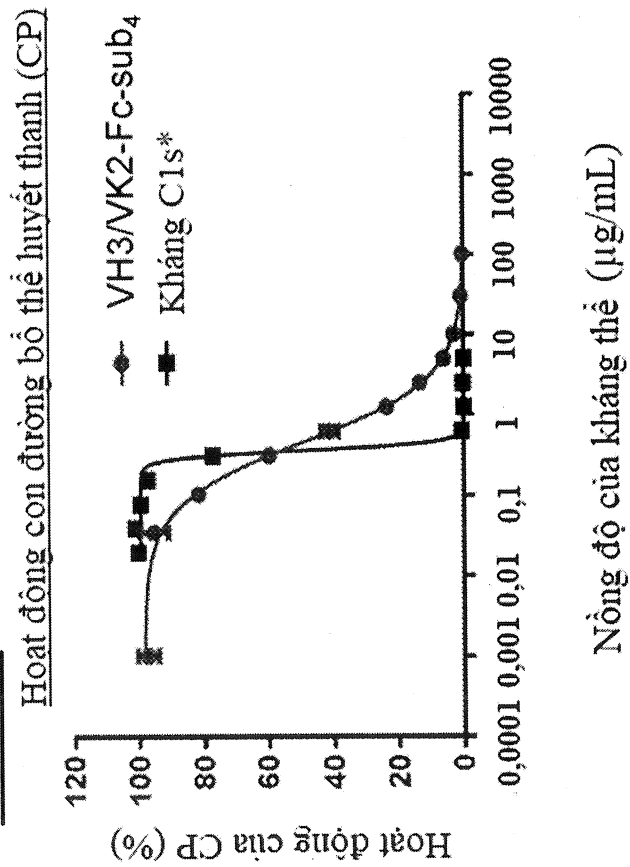
MCWSLILFLVAVATRVHSQVLVQSGAEVKKPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHVVKQA
PGQGLEWIGRIDPADGHTKYAPKFQVKVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARY
GYGREVF~~FDYWGQGT~~TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTS~~GVHTFPAVL~~QSSGLYSLSVTVTPSSSLGTKTYTCNV~~DH~~KPSNTKVDKRV
ESKYGPPCP~~CPAPEFEGGPSVFL~~FPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLT~~VLH~~QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI
SKAKGQPREPQVY~~TLP~~PSQ~~EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK~~TP
PVLDSGSEFFLYSRLTV~~DKSRWQEGNVFSCSVL~~HEALHSHYTQKSLSLSLCK

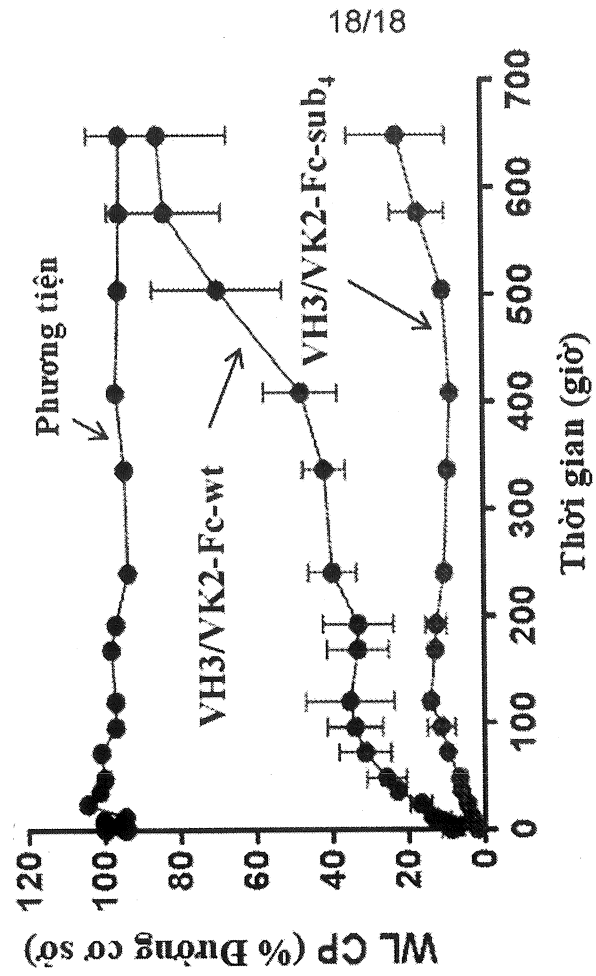
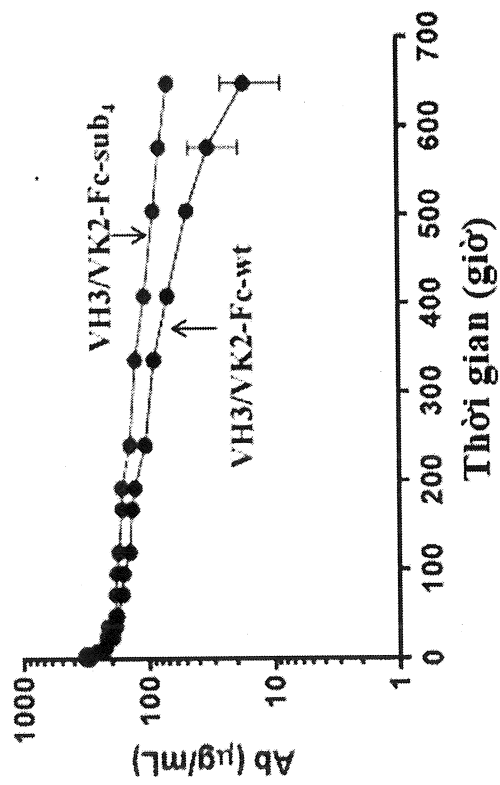
(SEQ ID NO:31)

HINH 16B

MRVPAQLLGLLL~~LWLPGARCDIVLTQSPD~~SLAVSLGERATISCKASQSV~~VDYD~~GSYMNW
YQQKPGQPPKILIIYDASNLESGIPARFSGSGGT~~DFTLT~~ISSLEPEDFAIYYCQQSNE~~D~~
PWTFGG~~G~~TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV~~VCL~~LN~~NYFP~~REAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSK~~DTYSLS~~STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT~~KS~~ENRG
EC (SEQ ID NO:32)

17/18

HÌNH 17B**HÌNH 17A**

HÌNH 18B**HÌNH 18A**

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> BIOVERATIV USA INC.
 PANICKER, SANDIP
 PARRU, GRAHAM
 STAGLIANO, NANCY E.

<120> KHÁNG THỂ KHÁNG C1s VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

<130> 4159.504PC01/C-K/BMD

<150> US 62/407,390

<151> 2016-10-12

<160> 54

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR1

<400> 1

Lys	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Asp	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ser	Tyr	Met	Asn
1				5					10					15

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 2

Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser
1				5		

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR3

<400> 3

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VH CDR1

<400> 4

Asp Asp Tyr Ile His
1 5

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VH CDR2

<400> 5

Arg Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Val

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VH CDR3

<400> 6

Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 7

<211> 111
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Biến thể sáng VL kháng C1s ở chuột bố mẹ

<400> 7

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

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

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

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

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

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

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

<210> 8
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> VH CDR của một kháng thể kháng C1s

<400> 8

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
 50 55 60

Gln Val Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 9
 <211> 673
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> C1s ở con người

<400> 9

Glu Pro Thr Met Tyr Gly Glu Ile Leu Ser Pro Asn Tyr Pro Gln Ala
 1 5 10 15

Tyr Pro Ser Glu Val Glu Lys Ser Trp Asp Ile Glu Val Pro Glu Gly
 20 25 30

Tyr Gly Ile His Leu Tyr Phe Thr His Leu Asp Ile Glu Leu Ser Glu
 35 40 45

Asn Cys Ala Tyr Asp Ser Val Gln Ile Ile Ser Gly Asp Thr Glu Glu
 50 55 60

Gly Arg Leu Cys Gly Gln Arg Ser Ser Asn Asn Pro His Ser Pro Ile

65		70		75		80									
Val	Glu	Glu	Phe	Gln	Val	Pro	Tyr	Asn	Lys	Leu	Gln	Val	Ile	Phe	Lys
				85					90					95	
Ser	Asp	Phe	Ser	Asn	Glu	Glu	Arg	Phe	Thr	Gly	Phe	Ala	Ala	Tyr	Tyr
			100					105					110		
Val	Ala	Thr	Asp	Ile	Asn	Glu	Cys	Thr	Asp	Phe	Val	Asp	Val	Pro	Cys
		115					120					125			
Ser	His	Phe	Cys	Asn	Asn	Phe	Ile	Gly	Gly	Tyr	Phe	Cys	Ser	Cys	Pro
	130					135					140				
Pro	Glu	Tyr	Phe	Leu	His	Asp	Asp	Met	Lys	Asn	Cys	Gly	Val	Asn	Cys
145					150					155					160
Ser	Gly	Asp	Val	Phe	Thr	Ala	Leu	Ile	Gly	Glu	Ile	Ala	Ser	Pro	Asn
			165						170					175	
Tyr	Pro	Lys	Pro	Tyr	Pro	Glu	Asn	Ser	Arg	Cys	Glu	Tyr	Gln	Ile	Arg
		180						185					190		
Leu	Glu	Lys	Gly	Phe	Gln	Val	Val	Val	Thr	Leu	Arg	Arg	Glu	Asp	Phe
		195					200					205			
Asp	Val	Glu	Ala	Ala	Asp	Ser	Ala	Gly	Asn	Cys	Leu	Asp	Ser	Leu	Val
	210					215					220				
Phe	Val	Ala	Gly	Asp	Arg	Gln	Phe	Gly	Pro	Tyr	Cys	Gly	His	Gly	Phe
225					230					235				240	
Pro	Gly	Pro	Leu	Asn	Ile	Glu	Thr	Lys	Ser	Asn	Ala	Leu	Asp	Ile	Ile
			245						250					255	
Phe	Gln	Thr	Asp	Leu	Thr	Gly	Gln	Lys	Lys	Gly	Trp	Lys	Leu	Arg	Tyr
		260						265					270		
His	Gly	Asp	Pro	Met	Pro	Cys	Pro	Lys	Glu	Asp	Thr	Pro	Asn	Ser	Val
		275					280					285			

Trp Glu Pro Ala Lys Ala Lys Tyr Val Phe Arg Asp Val Val Gln Ile
 290 295 300

Thr Cys Leu Asp Gly Phe Glu Val Val Glu Gly Arg Val Gly Ala Thr
 305 310 315 320

Ser Phe Tyr Ser Thr Cys Gln Ser Asn Gly Lys Trp Ser Asn Ser Lys
 325 330 335

Leu Lys Cys Gln Pro Val Asp Cys Gly Ile Pro Glu Ser Ile Glu Asn
 340 345 350

Gly Lys Val Glu Asp Pro Glu Ser Thr Leu Phe Gly Ser Val Ile Arg
 355 360 365

Tyr Thr Cys Glu Glu Pro Tyr Tyr Tyr Met Glu Asn Gly Gly Gly Gly
 370 375 380

Glu Tyr His Cys Ala Gly Asn Gly Ser Trp Val Asn Glu Val Leu Gly
 385 390 395 400

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

Phe Glu Glu Lys Gln Arg Ile Ile Gly Gly Ser Asp Ala Asp Ile Lys
 420 425 430

Asn Phe Pro Trp Gln Val Phe Phe Asp Asn Pro Trp Ala Gly Gly Ala
 435 440 445

Leu Ile Asn Glu Tyr Trp Val Leu Thr Ala Ala His Val Val Glu Gly
 450 455 460

Asn Arg Glu Pro Thr Met Tyr Val Gly Ser Thr Ser Val Gln Thr Ser
 465 470 475 480

Arg Leu Ala Lys Ser Lys Met Leu Thr Pro Glu His Val Phe Ile His
 485 490 495

Pro Gly Trp Lys Leu Leu Glu Val Pro Glu Gly Arg Thr Asn Phe Asp
 500 505 510

Asn Asp Ile Ala Leu Val Arg Leu Lys Asp Pro Val Lys Met Gly Pro
 515 520 525

Thr Val Ser Pro Ile Cys Leu Pro Gly Thr Ser Ser Asp Tyr Asn Leu
 530 535 540

Met Asp Gly Asp Leu Gly Leu Ile Ser Gly Trp Gly Arg Thr Glu Lys
 545 550 555 560

Arg Asp Arg Ala Val Arg Leu Lys Ala Ala Arg Leu Pro Val Ala Pro
 565 570 575

Leu Arg Lys Cys Lys Glu Val Lys Val Glu Lys Pro Thr Ala Asp Ala
 580 585 590

Glu Ala Tyr Val Phe Thr Pro Asn Met Ile Cys Ala Gly Gly Glu Lys
 595 600 605

Gly Met Asp Ser Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly Ala Phe Ala Val Gln
 610 615 620

Asp Pro Asn Asp Lys Thr Lys Phe Tyr Ala Ala Gly Leu Val Ser Trp
 625 630 635 640

Gly Pro Gln Cys Gly Thr Tyr Gly Leu Tyr Thr Arg Val Lys Asn Tyr
 645 650 655

Val Asp Trp Ile Met Lys Thr Met Gln Glu Asn Ser Thr Pro Arg Glu
 660 665 670

Asp

<210> 10

<211> 119

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biến thể VH1

<400> 10

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
 50 55 60

Gln Val Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 11

<211> 357

<212> DNA

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biến thể VH 1

<400> 11

gaggttcagc tgggtgcagtc tggggctgag cttaagaagc caggggcctc agtcaagttg 60

tcctgcacag cttctggctt taacattaaa gacgactata tacactgggt gaagcaggcc 120

cctggacagg gcctggagtg gattggaagg attgatcctg cggatgggtca tactaaatat 180

gccccgaagt tccaagtcaa ggccactata actgcagaca catccaccaa cacagcctac 240
 ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtgc tagatatggt 300
 tacgggaggg aggtctttga ctactggggc caaggcacca ctgtcacagt ctcctca 357

<210> 12
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Biến thể VH2

<400> 12

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
 50 55 60

Gln Val Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 13
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biến thể VH 2

<400> 13

gaggttcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc caggggcctc agtcaagttg 60
 tcctgcacag cttctggcctt taacattaaa gacgactata tacactgggt gaagcaggcc 120
 cctggacagg gcctggagtg gattggaagg attgacctg cggatgggtca tactaaatat 180
 gccccgaagt tccaagtcaa ggccactata actgcagaca catccaccaa cacagcctac 240
 ctggagctca gcagcctgag atctgaggac actgccgtct attactgtgc tagatatggt 300
 tacgggaggg aggtctttga ctactggggc caaggcacca ctgtcacagt ctcctca 357

<210> 14

<211> 119

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biến thể VH3

<400> 14

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
 50 55 60

Gln Val Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 10

100

105

110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 15

<211> 357

<212> DNA

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biến thể VH 3

<400> 15

caggttcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc caggggcctc agtcaagttg 60

tcctgcacag cttctggctt taacattaaa gacgactata tacactgggt gaagcaggcc 120

cctggacagg gcctggagtg gattggaagg attgacacctg cggatgggtca tactaaatat 180

gccccgaagt tccaagtcaa agtcactata actgcagaca catccaccag cacagcctac 240

ctggagctca gcagcctgag atctgaggac actgccgtct attactgtgc tagatatggt 300

tacgggaggg aggtctttga ctactggggc caaggcacca ctgtcacagt ctcctca 357

<210> 16

<211> 119

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biến thể VH4

<400> 16

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Val Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 17
<211> 357
<212> DNA
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể VH 4

<400> 17
caggttcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc caggggcctc agtcaaggtc 60
tcctgcacag cttctggctt taacattaaa gacgactata tacactgggt gcgccaggcc 120
cctggacagg gcctggagtg gattggaagg attgatactg cggatgggtca tactaaatat 180
gccccgaagt tccaagtcaa agtcactata actgcagaca catccaccag cacagcctac 240
atggagctca gcagcctgag atctgaggac actgccgtct attactgtgc tagatatggt 300
tacgggaggg aggtctttga ctactggggc caaggcacca ctgtcacagt ctctca 357

<210> 18
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Biến thể VH5

<400> 18

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Val Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 357
<212> DNA
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Biểu thể VH 5

<400> 19
caggttcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc caggggcctc agtcaaggtc 60
tcctgcgcag cttctggctt taacattaaa gacgactata tacactgggt gcgccaggcc 120
cctggacagg gcctggagtg gattggaagg attgatactg cggatgggtca tactaaatat 180
gccccgaagt tccaagtcaa agtcactata actgcagaca catccaccag cacagcctac 240
atggagctca gcagcctgag atctgaggac actgccgtct attactgtgc tagatatggt 300
tacgggaggg aggtctttga ctactggggc caaggcacca ctgtcacagt ctctca 357

<210> 20
<211> 111
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biến thể nhẹ thay đổi Vkappa1

<400> 20

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

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

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

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

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

Ser Leu Glu Glu Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

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

<210> 21

<211> 333

<212> DNA

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biến thể Vkappa 1

<400> 21

gacattgtgc tgaccaatc tccagactct ttggctgtgt ctctcgggga gagggccacc 60

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactggtac 120

caacaaaaaa caggacagcc acccaaaatc ctcatTTatg atgcatccaa tttggaatct 180

ggcatcccag ccaggttttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caccatcagc 240

agcctggagg aggaggattt tgcaatctat tactgtcagc aaagtaatga agaccctgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa ggtggaaatc aaa

333

<210> 22
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Biến thể nhẹ thay đổi Vkappa2

<400> 22

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

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

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

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

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95

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

<210> 23
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Biến thể Vkappa 2

<400> 23

gacattgtgc tgaccaatc tccagactct ttggctgtgt ctctcgggga gagggccacc

60

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggg atagttatat gaactggtac 120
 caacaaaaac caggacagcc acccaaaatc ctcatattatg atgcatccaa ttggaatct 180
 ggcatcccag ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caccatcagc 240
 agcctggagc ctgaggattt tgcaatctat tactgtcagc aaagtaatga agacccgtgg 300
 acgttcggtg gaggcaccaa ggtggaaatc aaa 333

<210> 24
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Biến thể nhẹ thay đổi Vkappa5

<400> 24

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

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

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

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

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

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

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

<210> 25
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Biến thể Vkappa 5

<400> 25

gacattgtgc tgaccaatc tccagactct ttggctgtgt ctctcgggga gagggccacc 60

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttatat gaactggtac 120

caacaaaaac caggacagcc acccaaactc ctcatattatg atgcatccaa tttggaatct 180

ggcatcccag ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caccatcagc 240

agcctggagc ctgaggattt tgcagtctat tactgtcagc aaagtaatga agaccctgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa ggtggaaatc aaa 333

<210> 26

<211> 119

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Vùng VH của kháng thể kháng C1s

<220>

<221> MISC_ĐẶC ĐIỂM

<222> (1)..(1)

<223> Có thể là Gln hoặc Glu

<220>

<221> MISC_ĐẶC ĐIỂM

<222> (5)..(5)

<223> Có thể là Val hoặc Gln

<220>

<221> MISC_ĐẶC ĐIỂM

<222> (11)..(11)

<223> có thể là Val hoặc Leu

<220>

<221> MISC_ĐẶC ĐIỂM

<222> (20)..(20)

<223> có thể là Leu hoặc Val

<220>

<221> MISC_ĐẶC ĐIỂM

<222> (23)..(23)

<223> có thể là Thr hoặc Ala

<220>

<221> MISC_ĐẶC ĐIỂM
 <222> (38)..(38)
 <223> Có thể là Lys hoặc Arg

<220>
 <221> MISC_ĐẶC ĐIỂM
 <222> (68)..(68)
 <223> có thể là Val hoặc Ala

<220>
 <221> MISC_ĐẶC ĐIỂM
 <222> (77)..(77)
 <223> có thể là Ser hoặc Asn

<220>
 <221> MISC_ĐẶC ĐIỂM
 <222> (81)..(81)
 <223> có thể là Leu hoặc Met

<220>
 <221> MISC_ĐẶC ĐIỂM
 <222> (82)..(82)
 <223> có thể là Glu hoặc Gln

<220>
 <221> MISC_ĐẶC ĐIỂM
 <222> (87)..(87)
 <223> có thể là Arg hoặc Thr

<400> 26

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

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

Tyr	Ile	His	Trp	Val	Xaa	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			

Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Ala	Asp	Gly	His	Thr	Lys	Tyr	Ala	Pro	Lys	Phe
	50					55					60				

Gln	Val	Lys	Xaa	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Xaa	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80

Xaa	Xaa	Leu	Ser	Ser	Leu	Xaa	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 27
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Vùng VL của kháng thể kháng C1s

<220>
 <221> MISC_ĐẶC ĐIỂM
 <222> (44)..(44)
 <223> có thể là Thr hoặc Pro

<220>
 <221> MISC_ĐẶC ĐIỂM
 <222> (50)..(50)
 <223> có thể là Ile hoặc Leu

<220>
 <221> MISC_ĐẶC ĐIỂM
 <222> (84)..(84)
 <223> có thể là Glu hoặc Pro

<220>
 <221> MISC_ĐẶC ĐIỂM
 <222> (89)..(89)
 <223> có thể là Ile hoặc Val

<400> 27

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

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

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

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

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

Ser Leu Glu Xaa Glu Asp Phe Ala Xaa Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

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

<210> 28

<211> 327

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> IgG4 Vùng hằng định (Fc) biến thể 2 ở con người

<400> 28

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 29

<211> 446

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi nặng VH3 trưởng thành

<400> 29

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Val Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 30

<211> 218

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi bốn thể nhẹ Vkappa2 trưởng thành

<400> 30

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

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

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

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

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 31

<211> 465

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> chuỗi axit amin tổng hợp

<400> 31

Met Gly Trp Ser Leu Ile Leu Leu Phe Leu Val Ala Val Ala Thr Arg
 1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
 35 40 45

Lys Asp Asp Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys Tyr Ala
 65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Val Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser
 85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr Trp
 115 120 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 130 135 140

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 145 150 155 160

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 165 170 175

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 180 185 190

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 195 200 205

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 210 215 220

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 225 230 235 240

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro
 245 250 255

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 260 265 270

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 275 280 285

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 305 310 315 320

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 325 330 335

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 340 345 350

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 355 360 365

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 420 425 430

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
 435 440 445

Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 450 455 460

Lys
465

<210> 32
<211> 238
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> chuỗi axit amin tổng hợp

<400> 32

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala
20 25 30

Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Ile Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
115 120 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
 165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
 180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
 195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
 210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 33
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> VL CDR1 (CDR-L1) của kháng thể kháng C1s

<400> 33

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

<210> 34
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> VL CDR2 (CDR-L2) của kháng thể kháng C1s

<400> 34

Asp Ala Ser
 1

<210> 35
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR3 (CDR-L3) của kháng thể kháng C1s

<400> 35

Ser Asn Glu Asp Pro Trp

1 5

<210> 36

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VH CDR1 (CDR-H1) của kháng thể kháng C1s

<400> 36

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp

1 5

<210> 37

<211> 3

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VH CDR2 (CDR-H2) của kháng thể kháng C1s

<400> 37

Ala Asp Gly

1

<210> 38

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VH CDR3 (CDR-H3) của kháng thể kháng C1s

<400> 38

Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp

1 5

<210> 39

<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1 (CDR-L1) của kháng thể kháng C1s

<400> 39

Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
1 5

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2 (CDR-L2) của kháng thể kháng C1s

<400> 40

Ile Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu
1 5 10

<210> 41
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR3 (CDR-L3) của kháng thể kháng C1s

<400> 41

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp
1 5

<210> 42
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR1 (CDR-H1) của kháng thể kháng C1s

<400> 42

Lys Asp Asp Tyr Ile His
1 5

<210> 43
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> VH CDR2 (CDR-H2) của kháng thể kháng C1s

<400> 43

Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys
 1 5 10

<210> 44
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> VH CDR3 (CDR-H3) của kháng thể kháng C1s

<400> 44

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp
 1 5 10

<210> 45
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> TNT020 VH3/VK2-Fc-sub4

<400> 45

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 32

50

55

60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 46

<211> 446

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi nặng VH1 trưởng thành

<400> 46

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Val Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 34

325

330

335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 47

<211> 446

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi nặng VH2 trưởng thành

<400> 47

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Val Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260

265

270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 48

<211> 446

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi nặng VH4 trưởng thành

<400> 48

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Val Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
38

195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro		
210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
	245	250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val		
	260	265 270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
	275	280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
	290	295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
305	310	315 320 325
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
	325	330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
	340	345 350
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
	355	360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
	370	375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
385	390	395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
	405	410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 49

<211> 446

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi nặng VH5 trưởng thành

<400> 49

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Gly His Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
 50 55 60

Gln Val Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Arg Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 40

130

135

140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 50
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi biến thể nhẹ Vkappa1 trưởng thành
<400> 50

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

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

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

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
42

Ser Leu Glu Glu Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 51

<211> 218

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi biến thể nhẹ Vkappa5 trưởng thành

<400> 51

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

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20

25

30

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

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

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 52

<211> 327

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> IgG4 vùng hằng định (Fc) ở con người

<400> 52

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 45

180

185

190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 53

<211> 327

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> IgG4 Vùng hằng định (Fc) Biến thể 1 ở con người

<400> 53

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 47

Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	
Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Asp	Tyr	Asp
			20					25					30		
Gly	Asp	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Thr	Gly	Gln	Pro	Pro
		35					40					45			
Lys	Ile	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala
	50					55					60				

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215