

特异性结合RSV的抗体

5

相关申请的援引加入

本申请要求2022年12月08日提交的中国发明专利申请CN202211571449.4和2023年01月04日提交的中国发明专利申请CN202310007283.1的优先权，通过援引将其全部内容加入本文中。

技术领域

10

本发明提供一组特异性结合RSV的抗体或其抗原结合片段。本发明还提供编码所述抗体或其抗原结合片段的多核苷酸、包含所述多核苷酸的载体、包含所述载体的宿主细胞、生成所述抗体的方法以及包含所述抗体的组合物。

背景技术

15

呼吸道合胞病毒(Respiratory Syncytial Virus, RSV)在5岁以下儿童中造成每年约3300万例急性下呼吸道感染，超过10万例死亡；在65岁以上成年人中造成每年每10万人中约7.2例死亡。另外，RSV感染不能产生永久性免疫，不能保护儿童免于再次感染。RSV已经成为世界范围内引起5岁以下儿童、65岁以上老年人记忆免疫缺陷人群中急性下呼吸道感染的最重要的病原之一，已经成为一种公认的全球卫生问题。

20

一般病毒性疾病的预防是通过疫苗来进行的，但是RSV自1957年被分离出来，在过去的几十年中没有批准上市的可用于预防的疫苗。之前的疫苗研发出现疫苗不仅没有起到保护作用，反而使得RSV感染引起的肺炎更加严重，导致儿童死亡的情况。可见疫苗研发的成药风险还是非常巨大的。所以，越来越多的关注点都聚焦在RSV抗体药物开发上。目前针对该疾病的唯一预防用药物是1998年首次获得美国FDA批准的Palivizumab单克隆抗体。因此，迫切需要开发新的抗RSV药物，尤其是可治疗RSV感染的药物。

25

RSV是属于副黏病毒科，肺病毒属的非节段性单股负链RNA病毒。RSV的病毒颗粒含有包膜。病毒颗粒由包膜、核衣壳和核心组成。RSV基因组全长15.2kb，转录10个基因（从3'端到5'端依次为NS1、NS2、N、P、M、SH、G、F、M2和L），编码11个蛋白。其中，M2含有两个可读框，编码两种蛋白，M2-1和M2-2；其余每种基因编码一种蛋白。NS1和NS2为非结构蛋白；N（核衣壳蛋白）、P（磷酸蛋白）和L（聚合酶亚基蛋白）为核衣壳蛋白；M、M2-1和M2-2为基质蛋白；F（融合蛋白）、G（黏附蛋白）和SH（小疏水蛋白）为跨膜糖蛋白。RSV病毒颗粒表面的G蛋白和F蛋白介导病毒与宿主细胞、病毒感染细胞与未感染细胞之间的吸附和融合，而且是RSV的主要保护性抗原，能诱导机体产生保护性中和抗体。研究结果表明G蛋白在两个亚型间可变性高，诱导机体产生的是型特异性中和抗体，不具有广泛的保护作用。F蛋白是一种高度保守的蛋白，其诱导的保护性抗体为广谱中和抗体，能同时抑制RSV A和B的感染，是潜在的RSV预防及治疗性药物及疫苗研究的有效靶蛋白。F蛋白在被宿主蛋白酶切割成F1（48kDa）和F2（26kDa）两个片段后才具有活性。F蛋白一般会形成F1-F2异二聚体的三聚体结构来行使其融合的功能。在F蛋白上，目前认为能产生中和抗体的表位有6个，即表位Ø、I、II、III、IV和V。

40

发明内容

一方面，本发明提供一种特异性结合RSV的抗体或其抗原结合片段，其包含：

- (1) 如SEQ ID NO: 1所示的CDR-H1，如SEQ ID NO: 2所示的CDR-H2，如SEQ ID NO: 3所示的CDR-H3，如SEQ ID NO: 4所示的CDR-L1，如SEQ ID NO: 5所示的CDR-L2，和如SEQ ID NO: 6所示的CDR-L3；

45

- (2) 如SEQ ID NO: 9所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 10所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 11所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 12所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 13所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 14所示的CDR-L3;
- 5 (3) 如SEQ ID NO: 17所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 18所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 19所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 20所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 21所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 22所示的CDR-L3;
- (4) 如SEQ ID NO: 25所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 26所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 27所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 28所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 29所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 30所示的CDR-L3;
- 10 (5) 如SEQ ID NO: 33所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 34所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 35所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 36所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 37所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 38所示的CDR-L3;
- (6) 如SEQ ID NO: 41所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 42所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 43所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 44所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 45所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 46所示的CDR-L3;
- 15 (7) 如SEQ ID NO: 49所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 50所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 51所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 52所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 53所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 54所示的CDR-L3;
- (8) 如SEQ ID NO: 57所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 58所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 59所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 60所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 61所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 62所示的CDR-L3;
- 20 (9) 如SEQ ID NO: 65所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 66所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 67所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 68所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 69所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 70所示的CDR-L3;
- 25 (10) 如SEQ ID NO: 73所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 74所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 75所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 76所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 77所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 78所示的CDR-L3;
- (11) 如SEQ ID NO: 81所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 82所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 83所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 84所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 85所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 86所示的CDR-L3;
- 30 (12) 如SEQ ID NO: 89所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 90所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 91所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 92所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 93所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 94所示的CDR-L3;
- (13) 如SEQ ID NO: 97所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 98所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 99所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 100所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 101所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 102所示的CDR-L3;
- 35 (14) 如SEQ ID NO: 105所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 106所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 107所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 108所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 109所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 110所示的CDR-L3;
- 40 (15) 如SEQ ID NO: 113所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 114所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 115所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 116所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 117所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 118所示的CDR-L3;
- (16) 如SEQ ID NO: 121所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 122所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 123所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 124所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 125所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 126所示的CDR-L3;
- 45

- (17) 如SEQ ID NO: 129所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 130所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 131所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 132所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 133所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 134所示的CDR-L3;
- 5 (18) 如SEQ ID NO: 137所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 138所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 139所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 140所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 141所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 142所示的CDR-L3;
- (19) 如SEQ ID NO: 145所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 146所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 147所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 148所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 149所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 150所示的CDR-L3;
- 10 (20) 如SEQ ID NO: 153所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 154所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 155所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 156所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 157所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 158所示的CDR-L3;
- (21) 如SEQ ID NO: 161所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 162所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 163所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 164所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 165所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 166所示的CDR-L3;
- 15 (22) 如SEQ ID NO: 169所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 170所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 171所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 172所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 173所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 174所示的CDR-L3;
- (23) 如SEQ ID NO: 177所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 178所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 179所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 180所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 181所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 182所示的CDR-L3; 或
- 20 (24) 如SEQ ID NO: 185所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 186所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 187所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 188所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 189所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 190所示的CDR-L3。
- 25 在一个实施方案中, 本发明抗体或其抗原结合片段包含:
- (1) 如SEQ ID NO: 7所示的VH和如SEQ ID NO: 8所示的VL;
- (2) 如SEQ ID NO: 15所示的VH和如SEQ ID NO: 16所示的VL;
- (3) 如SEQ ID NO: 23所示的VH和如SEQ ID NO: 24所示的VL;
- (4) 如SEQ ID NO: 31所示的VH和如SEQ ID NO: 32所示的VL;
- 30 (5) 如SEQ ID NO: 39所示的VH和如SEQ ID NO: 40所示的VL;
- (6) 如SEQ ID NO: 47所示的VH和如SEQ ID NO: 48所示的VL;
- (7) 如SEQ ID NO: 55所示的VH和如SEQ ID NO: 56所示的VL;
- (8) 如SEQ ID NO: 63所示的VH和如SEQ ID NO: 64所示的VL;
- (9) 如SEQ ID NO: 71所示的VH和如SEQ ID NO: 72所示的VL;
- 35 (10) 如SEQ ID NO: 79所示的VH和如SEQ ID NO: 80所示的VL;
- (11) 如SEQ ID NO: 87所示的VH和如SEQ ID NO: 88所示的VL;
- (12) 如SEQ ID NO: 95所示的VH和如SEQ ID NO: 96所示的VL;
- (13) 如SEQ ID NO: 103所示的VH和如SEQ ID NO: 104所示的VL;
- (14) 如SEQ ID NO: 111所示的VH和如SEQ ID NO: 112所示的VL;
- 40 (15) 如SEQ ID NO: 119所示的VH和如SEQ ID NO: 120所示的VL;
- (16) 如SEQ ID NO: 127所示的VH和如SEQ ID NO: 128所示的VL;
- (17) 如SEQ ID NO: 135所示的VH和如SEQ ID NO: 136所示的VL;
- (18) 如SEQ ID NO: 143所示的VH和如SEQ ID NO: 144所示的VL;
- (19) 如SEQ ID NO: 151所示的VH和如SEQ ID NO: 152所示的VL;
- 45 (20) 如SEQ ID NO: 159所示的VH和如SEQ ID NO: 160所示的VL;

- (21) 如SEQ ID NO: 167所示的VH和如SEQ ID NO: 168所示的VL;
- (22) 如SEQ ID NO: 175所示的VH和如SEQ ID NO: 176所示的VL;
- (23) 如SEQ ID NO: 183所示的VH和如SEQ ID NO: 184所示的VL; 或
- (24) 如SEQ ID NO: 191所示的VH和如SEQ ID NO: 192所示的VL。

5 在一个实施方案中, 本发明抗体或其抗原结合片段包含:

- (1) 如SEQ ID NO: 201所示的重链恒定区, 和
- (2) 如SEQ ID NO: 193-200任一所示的轻链恒定区。

10 在一个实施方案中, 本发明抗体或其抗原结合片段包含 α 重链、 δ 重链、 ϵ 重链、 γ 重链或 μ 重链。在一个实施方案中, 本发明抗体或其抗原结合片段属于IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亚类。在一个实施方案中, 本发明抗体或其抗原结合片段包含 λ 轻链或 κ 轻链。在一个实施方案中, 本发明抗体或其抗原结合片段为全长抗体。在一个实施方案中, 本发明抗体或其抗原结合片段为选自Fv、scFv、Fab、Fab'、F(ab')₂和xFab的抗体片段。在一个实施方案中, 本发明抗体或其抗原结合片段为嵌合抗体或人抗体或其抗原结合片段。

在一个实施方案中, 本发明抗体或其抗原结合片段具有下述一项或多项特性:

- 15 (1) 能够特异性结合RSV A2 pre-F蛋白;
- (2) 能够以小于62、61、60、59、50、40、36、35、32、31、30、29、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7.5或7.2 ng/mL的EC50值, 或以比MEDI8897的EC50值小(例如1%至99%, 例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%)的EC50值特异性结合RSV A2 pre-F蛋白;
- 20 (3) 能够以小于3.3、2.2、1.3、1.0、0.9、0.4、0.3、0.2、0.15、0.07、0.06或0.001 nM的KD值, 或以比MEDI8897的KD值小(例如1%至99%, 例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%)的KD值特异性结合RSV A2 pre-F蛋白;
- 25 (4) 能够抑制RSV(例如A型和/或B型)感染宿主细胞;
- (5) 能够以小于100、90、80、70、60、50、45、40、35、30、25、20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1.5 ng/mL的IC50值, 或以比MEDI8897的IC50值小(例如1%至99%, 例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%)的IC50值抑制RSV A型株(例如A2)感染
- 30 宿主细胞;
- (6) 能够以小于160、150、140、130、120、110、100、90、80、70、60、50、40、30、20、15、10、9、8、7、6、5、4或3 ng/mL的IC50值, 或以比MEDI8897的IC50值小(例如1%至99%, 例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%)的IC50值抑制RSV B
- 35 型株(例如B9320)感染宿主细胞;
- (7) 能够以小于80、70、60、50、45、40、35、30、20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1 ng/mL的IC50值, 或以比MEDI8897的IC50值小(例如1%至99%, 例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%)的IC50值抑制RSV B型株(例如B18537)感染宿主细胞;
- 40 (8) 能够竞争或抑制MEDI8897对RSV A2 pre-F蛋白的结合;
- (9) 能够将MEDI8897对RSV A2 pre-F蛋白的结合抑制1%至100%, 例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%;
- 45 (10) 能够竞争或抑制MK-1654对RSV A2 pre-F蛋白的结合;

- (11) 能够将MK-1654对RSV A2 pre-F蛋白的结合抑制1%至100%，例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%;
- 5 (12) 能够竞争或抑制Motavizumab对RSV A2 pre-F蛋白的结合;
- (13) 能够将Motavizumab对RSV A2 pre-F蛋白的结合抑制1%至100%，例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%;
- 10 (14) 能够竞争或抑制MPE8对RSV A2 pre-F蛋白的结合;
- (15) 能够将MPE8对RSV A2 pre-F蛋白的结合抑制1%至100%，例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%;
- 15 (16) 能够结合RSV A2 pre-F蛋白的Ⅰ表位;
- (17) 能够结合RSV A2 pre-F蛋白的Ⅳ表位;
- (18) 能够结合RSV A2 pre-F蛋白的Ⅰ表位和Ⅳ表位;
- (19) 能够结合RSV A2 pre-F蛋白的Ⅱ表位;
- (20) 能够结合RSV A2 pre-F蛋白的Ⅲ表位; 和/或
- 20 (21) 能够结合RSV A2 pre-F蛋白的Ⅱ表位和Ⅲ表位。
- 一方面，本发明提供一种多核苷酸，其编码本发明的抗体或其抗原结合片段。
- 在一个实施方案中，本发明多核苷酸包含：
- (1) SEQ ID NO: 202和203;
- (2) SEQ ID NO: 204和205;
- 25 (3) SEQ ID NO: 206和207;
- (4) SEQ ID NO: 208和209;
- (5) SEQ ID NO: 210和211;
- (6) SEQ ID NO: 212和213;
- (7) SEQ ID NO: 214和215;
- 30 (8) SEQ ID NO: 216和217;
- (9) SEQ ID NO: 218和219;
- (10) SEQ ID NO: 220和221;
- (11) SEQ ID NO: 222和223;
- (12) SEQ ID NO: 224和225;
- 35 (13) SEQ ID NO: 226和227;
- (14) SEQ ID NO: 228和229;
- (15) SEQ ID NO: 230和231;
- (16) SEQ ID NO: 232和233;
- (17) SEQ ID NO: 234和235;
- 40 (18) SEQ ID NO: 236和237;
- (19) SEQ ID NO: 238和239;
- (20) SEQ ID NO: 240和241;
- (21) SEQ ID NO: 242和243;
- (22) SEQ ID NO: 244和245;
- 45 (23) SEQ ID NO: 246和247; 或

(24) SEQ ID NO: 248和249。

一方面，本发明提供一种载体，其包含本发明的多核苷酸。

一方面，本发明提供一种宿主细胞，其包含本发明的多核苷酸或载体。在一个实施方案中，所述宿主细胞为真核细胞。在一个实施方案中，所述宿主细胞为CHO细胞。

5 一方面，本发明提供一种生成抗体或其抗原结合片段的方法，其包括：

(a) 在适合于表达该抗体或其抗原结合片段的条件下培养本发明的宿主细胞，并

(b) 任选地，回收该抗体或其抗原结合片段。

一方面，本发明提供一种组合物，其包含本发明的抗体或其抗原结合片段。

一方面，本发明提供本发明的抗体或其抗原结合片段或组合物，其用作药物。

10 一方面，本发明提供本发明的抗体或其抗原结合片段或组合物，其用于治疗疾病。在一个实施方案中，该疾病是下呼吸道感染。在一个实施方案中，该疾病是RSV感染导致的疾病。

一方面，本发明提供本发明的抗体或其抗原结合片段或的组合物制造用于治疗疾病的药物的用途。在一个实施方案中，该疾病是下呼吸道感染。

15 一方面，本发明提供一种治疗个体中的疾病的方法，其包括对该个体施用治疗有效量的本发明的抗体或其抗原结合片段或组合物。在一个实施方案中，该疾病是下呼吸道感染。

附图说明

20 图1-1、图1-2显示本发明抗体的抗原结合曲线（ELISA）。

图2-1、图2-2显示本发明抗体的抗原结合曲线（BA）。

图3-1、图3-2显示本发明抗体的病毒中和曲线。

图4显示本发明抗体的竞争结合表位测定法示意图。

具体实施方式

25 出于本文中的目的，“受体人框架”指包含自人免疫球蛋白框架或如下文定义的人共有框架衍生的轻链可变域(VL)框架或重链可变域(VH)框架的氨基酸序列的框架。自人免疫球蛋白框架或人共有框架“衍生”的受体人框架可以包含其相同的氨基酸序列，或者它可以含有氨基酸序列变化。在一些实施方案中，氨基酸变化的数目是10或更少，9或更少，8或更少，7或更少，6或更少，5或更少，4或更少，3或更少，或2或更少。在一些实施方案中，VL受体人框架与VL人免疫球蛋白框架序列或人共有框架序列在序列上相同。

30 “亲和力”指分子(例如抗体)的单一结合位点与其结合配偶体(例如抗原)之间全部非共价相互作用总和的强度。除非另有指示，如本文中使用的，“结合亲和力”指反映结合对的成员(例如抗体和抗原)之间1:1相互作用的内在结合亲和力。分子X对其配偶体Y的亲和力通常可以用解离常数(Kd)来表述。亲和力可以通过本领域知道的常用方法来测量，包括本文中所描述的方法。下文描述了用于测量结合亲和力的具体的说明性和例示性的实施方案。

“亲和力成熟的”抗体指在一个或多个高变区(HVR)中具有一处或多处改变的抗体，与不拥有此类改变的亲本抗体相比，此类改变导致该抗体对抗原的亲和力改善。

40 术语“抗RSV抗体”和“结合RSV的抗体”指能够以足够亲和力结合RSV，使得该抗体可作为诊断剂、预防剂和/或治疗剂用于靶向RSV的抗体。在一个实施方案中，根据例如通过放射免疫测定法(RIA)的测量，抗RSV抗体结合无关的，非RSV的蛋白质的程度小于该抗体对RSV的结合的约10%。在某些实施方案中，结合RSV的抗体具有 $\leq 1 \mu\text{M}$ ， $\leq 100 \text{ nM}$ ， $\leq 10 \text{ nM}$ ， $\leq 1 \text{ nM}$ ， $\leq 0.1 \text{ nM}$ ， $\leq 0.01 \text{ nM}$ ，或 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (例如 10^{-8} M 或更少，例如 10^{-8} M 到 10^{-13} M ，例如 10^{-9} M 到 10^{-13} M)的解离常数(Kd)。在某些实施方案中，“抗RSV抗体”和“结

合RSV的抗体”是“抗RSV pre-F抗体”和“结合RSV pre-F的抗体”，特别是“抗RSV A2 pre-F抗体”和“结合RSV A2 pre-F的抗体”。在某些实施方案中，抗RSV抗体结合在不同RSV毒株中保守的pre-F表位。在一个优选实施方案中，“抗RSV抗体”，“特异性结合RSV的抗体”，和“结合RSV的抗体”指以 K_D 值为 1.0×10^{-8} mol/l或更低的，在一个实施方案中， K_D 值为 1.0×10^{-9} mol/l或更低，在一个实施方案中， K_D 值为 1.0×10^{-9} mol/l至 1.0×10^{-13} mol/l的结合亲和力特异性结合RSV或其抗原或其表位的抗体。在此语境中，结合亲和力是用标准结合测定法，诸如表面等离子共振技术(BIAcore®, GE-Healthcare Uppsala, Sweden; SARTORIUS, Octet® R8)测定的，例如使用RSV A2 pre-F蛋白。

本文中的术语“抗体”以最广义使用，并且涵盖各种抗体结构，包括但不限于单克隆抗体，多克隆抗体，多特异性抗体(例如双特异性抗体)，和抗体片段，只要它们展现出期望的抗原结合活性。

“抗体片段”指与完整抗体不同的分子，其包含完整抗体中结合完整抗体结合的抗原的部分。抗体片段的例子包括但不限于Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, xFab; 双抗体; 线性抗体; 单链抗体分子(例如scFv); 和由抗体片段形成的多特异性抗体。

术语“表位”表示抗原(或是蛋白质性质的或是非蛋白质性质的)上受到抗RSV抗体结合的位点。表位可以自连续氨基酸串(线性表位)形成或包含非连续氨基酸(构象表位)，例如因抗原的折叠(即通过蛋白质性质的抗原的三级折叠)而变成空间接近。线性表位典型地在蛋白质性质的抗原暴露于变性剂之后仍然受到抗RSV抗体结合，而构象表位典型地在用变性剂处理之后遭到破坏。表位包含处于独特空间构象的至少3，至少4，至少5，至少6，至少7，或8-10个氨基酸。

筛选结合特定表位的抗体(即那些结合相同表位的)可以使用本领域例行方法来进行，诸如例如但不限于丙氨酸扫描，肽印迹(见Meth. Mol. Biol. 248 (2004) 443-463)，肽切割分析，表位切除，表位提取，抗原的化学修饰(见Prot. Sci. 9 (2000) 487-496)，和交叉阻断(见“Antibodies,” Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY))。

基于抗原结构的抗体概况分析(ASAP) (也称作修饰辅助概况分析(MAP))容许将一群特异性结合RSV的单克隆抗体分仓，其基于来自该群的每一种抗体对化学或酶促修饰的抗原表面的结合概况(见例如US 2004/0101920)。每个仓中的抗体结合相同表位，其可以是与另一个仓所代表的表位截然不同或部分交叠的独特表位。

还可以使用竞争性结合来容易地鉴定抗体是否与参照抗RSV抗体结合相同RSV表位或竞争结合。例如，与参照抗RSV抗体“结合相同表位的抗体”指在竞争测定法中将参照抗RSV抗体对其抗原的结合阻断50%或更多的抗体，且相反，参照抗体在竞争测定法中将该抗体对其抗原的结合阻断50%或更多。还例如，为了测定抗体是否与参照抗RSV抗体结合相同表位，在饱和条件下容许参照抗体结合RSV。在去除过量的参照抗RSV抗体后，评估所讨论的抗RSV抗体结合RSV的能力。如果抗RSV抗体能够在参照抗RSV抗体的饱和结合之后结合RSV，那么可以得出结论，所讨论的抗RSV抗体与参照抗RSV抗体结合不同表位。但是，如果所讨论的抗RSV抗体在参照抗RSV抗体的饱和结合之后不能够结合RSV，那么所讨论的抗RSV抗体可结合与参照抗RSV抗体所结合的表位相同的表位。为了确认所讨论的抗体是否结合相同表位或仅仅受到空间原因阻碍结合，可以使用例行实验(例如肽突变和使用ELISA的，RIA，表面等离子共振，流式细胞术或本领域可得的其他定量或定性抗体结合测定法的结合分析)。这种测定法应当以两种设置进行，即两种抗体均作为饱和抗体。如果在两种设置中，均只有第一(饱和)抗体能够结合RSV，那么可以得出结论，所讨论的抗RSV抗体和参照抗RSV抗体竞争结合RSV。

在一些实施方案中，如果过量1，5，10，20或100倍的一种抗体将另一种的结合抑制至少50%，至少75%，至少90%或甚至99%或更多，如在竞争性结合测定法(见例如Junghans et al., Cancer Res. 50 (1990) 1495-1502)中测量的，那么认为两种抗体结合相同或交叠表

位。

在一些实施方案中,如果抗原中降低或消除一种抗体的结合的氨基酸突变本质上均也降低或消除另一种的结合,那么认为两种抗体结合相同表位。如果降低或消除一种抗体的结合的氨基酸突变只有一个子集降低或消除另一种的结合,那么认为两种抗体具有“重叠表位”。

术语“嵌合”抗体指其中的重和/或轻链的一部分自特定的来源或物种衍生,而重和/或轻链的剩余部分自不同来源或物种衍生的抗体。

抗体的“类”指其重链拥有的恒定域或恒定区的类型。抗体有5大类: IgA, IgD, IgE, IgG, 和IgM, 并且这些中的几种可以进一步分成亚类(同种型), 例如IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 和IgA₂。在某些实施方案中, 抗体是IgG₄同种型的, 具有铰链区中的S228P突变以改善IgG₄抗体的稳定性。与不同类免疫球蛋白对应的重链恒定域分别称作 α , δ , ϵ , γ , 和 μ 。

在用于本文时, 术语“细胞毒剂”指抑制或阻止细胞功能和/或引起细胞死亡或破坏的物质。细胞毒剂包括但不限于: 放射性同位素(例如At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹²和Lu的放射性同位素); 化学治疗剂或药物(例如甲氨蝶呤(methotrexate), 阿霉素(adriamycin), 长春花生物碱类(vinca alkaloids) (长春新碱(vincristine), 长春碱(vinblastine), 依托泊苷(etoposide)), 多柔比星(doxorubicin), 美法仑(melphalan), 丝裂霉素(mitomycin) C, 苯丁酸氮芥(chlorambucil), 柔红霉素(daunorubicin)或其它嵌入剂); 生长抑制剂; 酶及其片段, 诸如溶核酶; 抗生素; 毒素, 诸如小分子毒素或者细菌, 真菌, 植物或动物起源的酶活性毒素, 包括其片段和/或变体; 和下文公开的各种抗肿瘤或抗癌剂。

“效应器功能”指那些可归于抗体Fc区且随抗体同种型而变化的生物学活性。抗体效应器功能的例子包括: C1q结合和补体依赖性细胞毒性(CDC); Fc受体结合; 抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC); 吞噬作用; 细胞表面受体(例如B细胞受体)下调; 和B细胞活化。

药剂(例如药学配制剂)的“有效量”指在必需的剂量和时段上有效实现期望的治疗或预防结果的量。

本文中的术语“Fc区”用于定义免疫球蛋白重链中至少含有恒定区一部分的C端区。该术语包括天然序列Fc区和变体Fc区。在一个实施方案中, 人IgG重链Fc区自Cys226, 或自Pro230延伸至重链的羧基端。然而, Fc区的C端赖氨酸(Lys447)可以存在或不存在。在一个实施方案中, 如本文中描述的抗RSV抗体是IgG₁同种型的且包含SEQ ID NO: 201的恒定重链域。在一个实施方案中, 它另外包含C端赖氨酸(Lys447)。在一个实施方案中, 如本文中描述的抗RSV抗体是IgG₄同种型的。在一个实施方案中, 它另外包含C端赖氨酸(Lys447)。除非本文中另有规定, Fc区或恒定区中的氨基酸残基的编号方式依照EU编号系统, 又称作EU索引, 如记载于Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991。

“框架”或“FR”指除高变区(HVR)残基外的可变域残基。一般地, 可变域的FR由4个FR域组成: FR1, FR2, FR3, 和FR4。因而, HVR和FR序列在VH (或VL)中一般以如下的顺序出现: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

术语“全长抗体”, “完整抗体”, 和“全抗体”在本文中可互换使用, 指与天然抗体结构具有基本上类似的结构或者具有含有如本文中所限定的Fc区的重链的抗体。

术语“宿主细胞”, “宿主细胞系”, 和“宿主细胞培养物”可互换使用, 并且指已经导入外源核酸的细胞, 包括此类细胞的后代。宿主细胞包括“转化体”和“经转化的细胞”, 其包括原代的经转化的细胞及自其衍生的后代而不考虑传代的次数。后代在核酸内容物上可以与亲本细胞不完全相同, 而是可以含有突变。本文中包括具有与在初始转化细胞中筛选或选择的相同功能或生物学活性的突变体后代。

“人抗体”指拥有与由人或人细胞生成的或利用人抗体全集或其它人抗体编码序列自非人来源衍生的抗体的氨基酸序列对应的氨基酸序列的抗体。人抗体的此定义明确排除包含非人抗原结合残基的人源化抗体。在某些实施方案中，人抗体衍生自非人转基因哺乳动物，例如小鼠，大鼠，或家兔。在某些实施方案中，人抗体衍生自杂交瘤细胞系。

5 “人共有框架”指代表人免疫球蛋白VL或VH框架序列选集中最常存在的氨基酸残基的框架。通常，人免疫球蛋白VL或VH序列选集来自可变域序列亚组。通常，序列亚组是如Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), 第1-3卷中的亚组。在一个实施方案中，对于VL，亚组是如Kabat等，见上文中的亚组κI。在一个实施方案中，对于VH，亚组是如Kabat等，见上文中的亚组III。

10 “人源化”抗体指包含来自非人HVR的氨基酸残基和来自人FR的氨基酸残基的嵌合抗体。在某些实施方案中，人源化抗体会包含至少一个，通常两个基本上整个可变域，其中所有或基本上所有HVR（例如CDR）对应于非人抗体的那些，且所有或基本上所有FR对应于人抗体的那些。任选地，人源化抗体可以至少包含自人抗体衍生的抗体恒定区的一部分。抗体（例如非人抗体）的“人源化形式”指已经经历人源化的抗体。

15 如本文中使用的，术语“高变区”或“HVR”指抗体可变域中在序列上高变的（“互补决定区”或“CDR”）和/或形成结构上限定的环（“高变环”）和/或含有抗原接触残基（“抗原接触”）的每个区。一般地，抗体包含6个HVR：三个在VH中（H1, H2, H3），且三个在VL中（L1, L2, L3）。本文中的例示性HVR包括：

20 (a) 高变环，存在于氨基酸残基26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2), 和96-101 (H3) (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (1987));

(b) CDR，存在于氨基酸残基24-34 (L1), 50-56 (L2), 89-97 (L3), 31-35b (H1), 50-65 (H2), 和95-102 (H3) (Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));

25 (c) 抗原接触，存在于氨基酸残基27c-36 (L1), 46-55 (L2), 89-96 (L3), 30-35b (H1), 47-58 (H2), 和93-101 (H3) (MacCallum et al. *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)); 和

(d) (a), (b), 和/或(c)的组合，包括HVR氨基酸残基46-56 (L2), 47-56 (L2), 48-56 (L2), 49-56 (L2), 26-35 (H1), 26-35b (H1), 49-65 (H2), 93-102 (H3), 和94-102 (H3)。

在一个实施方案中，HVR残基包含下文氨基酸序列的描述中鉴定的那些。

30 除非另有指示，可变域中的HVR残基和其它残基（例如FR残基）在本文中依照Kabat等，见上文编号。

“免疫缀合物”指与一种或多种异源分子（包括但不限于细胞毒剂）缀合的抗体。

35 “个体”或“受试者”指哺乳动物。哺乳动物包括但不限于驯养的动物（例如牛，绵羊，猫，犬，和马），灵长类（例如人和非人灵长类诸如猴），家兔，和啮齿类（例如小鼠和大鼠）。在某些实施方案中，个体或受试者是人。

“分离的”抗体指已经与其天然环境的组分分开的抗体。在一些实施方案中，抗体纯化至大于95%或99%的纯度，如通过例如电泳（例如SDS-PAGE，等电聚焦(IEF)，毛细管电泳）或层析（例如离子交换或反相HPLC方法）测定的。关于用于评估抗体纯度的方法的综述，见例如Flatman et al., *J. Chromatogr. B* 848: 79-87 (2007)。

40 “分离的”核酸指已经与其天然环境的组分分开的核酸分子。分离的核酸包括通常含有核酸分子的细胞中含有的核酸分子，但是核酸分子在染色体外或在其天然染色体位置不同的染色体位置处存在。

“编码抗RSV抗体的分离的核酸”指编码抗体重和轻链（或其片段）的一种或多种核酸分子，包括单一载体或不同载体中的此类核酸分子，和存在于宿主细胞中的一个或多个位置的此类核酸分子。

在用于本文时，术语“单克隆抗体”指从一群基本上同质的抗体获得的抗体，即构成群体的各个抗体是相同的和/或结合相同表位，除了例如含有天然存在的突变或在单克隆抗体制备物的生成期间发生的可能的变体抗体外，此类变体一般以极小量存在。与通常包含针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制备物不同，单克隆抗体制备物的每个单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。如此，修饰语“单克隆”指示抗体自一群基本上同质的抗体获得的特征，而不应解释为要求通过任何特定方法来生成抗体。例如，可以通过多种技术来生成要依照本发明使用的单克隆抗体，包括但不限于杂交瘤方法，重组DNA方法，噬菌体展示方法，和利用含有所有或部分人免疫球蛋白基因座的转基因动物的方法，本文中描述了用于生成单克隆抗体的此类方法和其它例示性方法。

“裸抗体”指未与异源模块(例如细胞毒性模块)或放射性标记物缀合的抗体。裸抗体可以存在于药学配制剂中。

“天然抗体”指具有不同结构的天然存在的免疫球蛋白分子。例如，天然IgG抗体是约150,000道尔顿的异四聚糖蛋白，由二硫化物键合的两条相同轻链和两条相同重链构成。从N至C端，每条重链具有一个可变区(VH)，又称作可变重域或重链可变域，接着是三个恒定域(CH1, CH2, 和CH3)。类似地，从N至C端，每条轻链具有一个可变区(VL)，又称作可变轻域或轻链可变域，接着是一个恒定轻(CL)域。根据其恒定域氨基酸序列，抗体轻链可归入两种类型中的一种，称作卡帕(κ)和拉姆达(λ)。

术语“包装插页”用于指治疗产品的商业包装中通常包含的用法说明书，其含有关于涉及此类治疗产品应用的适应症，用法，剂量，施用，联合疗法，禁忌症和/或警告的信息。

关于参照多肽序列的“百分比(%)氨基酸序列同一性”定义为比对序列并在必要时引入缺口以获取最大百分比序列同一性后，候选序列中与参照多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分率。为测定百分比氨基酸序列同一性目的的对比可以以本领域技术范围内的多种方式进行，例如使用公众可得到的计算机软件，诸如BLAST, BLAST-2, Clustal W, Megalign (DNASTAR)软件或FASTA程序包。本领域技术人员可以决定用于比对的合适参数，包括对所比较序列全长获得最大对比所需的任何算法。然而，为了本文中的目的，%氨基酸序列同一性值是使用36.3.8c或更晚的版本FASTA包的ggsearch程序及BLOSUM50比较矩阵生成的。FASTA程序包由W. R. Pearson and D. J. Lipman (1988) “Improved Tools for Biological Sequence Analysis”, PNAS 85: 2444-2448; W. R. Pearson (1996) “Effective protein sequence comparison” Meth. Enzymol. 266: 227-258; 和Pearson et al. (1997) Genomics 46: 24-36 撰写且自http://fasta.bioch.virginia.edu/fasta_www2/fasta_down.shtml公众可得。或者，可使用在http://fasta.bioch.virginia.edu/fasta_www2/index.cgi处可及的公共服务器来比较序列，使用ggsearch (全局蛋白质:蛋白质)程序和默认选项(BLOSUM50; 打开: -10; 延伸: -2; Ktup = 2)以确保实施全局而非局部比对。百分比氨基酸同一性在输出对比标题中给出。

术语“药学配制剂”指处于如下形式的制剂，该形式容许其中含有的活性成分的生物活性是有效的，且不含对会接受配制剂施用的受试者具有不可接受的毒性的别的组分。

“药学可接受载体”指药学配制剂中与活性成分不同的，且对受试者无毒的成分。药学可接受载体包括但不限于缓冲剂，赋形剂，稳定剂，或防腐剂。

在用于本文时，“治疗/处理”(及其语法变型)指试图改变所治疗个体的天然过程的临床干预，并且可以为了预防或者在临床病理学的过程期间实施。治疗的期望效果包括但不限于预防疾病的发生或再发生，减轻症状，减轻/减少疾病的任何直接或间接病理后果，预防转移，降低疾病进展速率，改善或减轻疾病状态，和消退或改善的预后。在一些实施方案中，使用本发明的抗体来延迟疾病的形成或减缓疾病的进展。

本文所用的术语“预防”包括减缓疾病的发作、降低发展疾病的风险、抑制或延缓与

疾病相关的症状的表现或发展、降低随后的收缩的严重性或疾病的发展,改善相关症状,并诱导免疫以预防疾病,

术语“可变区”或“可变域”指抗体重或轻链中牵涉抗体结合抗原的域。天然抗体的重链和轻链可变域(分别为VH和VL)一般具有类似的结构,其中每个域包含4个保守的框架区(FR)和3个高变区(HVR)(见例如Kindt et al., Kuby Immunology, 第6版, W.H. Freeman and Co., 第91页 (2007))。单个VH或VL域可以足以赋予抗原结合特异性。此外,可以分别使用来自结合抗原的抗体的VH或VL域筛选互补VL或VH域的文库来分离结合特定抗原的抗体。见例如Portolano et al., J. Immunol. 150: 880-887 (1993); Clarkson et al., Nature 352: 624-628 (1991)。

在用于本文时,术语“载体”指能够增殖与其连接的另一种核酸的核酸分子。该术语包括作为自身复制型核酸结构的载体及并入接受其导入的宿主细胞的基因组中的载体。某些载体能够指导与其可操作连接的核酸的表达。此类载体在本文中称为“表达载体”。

I. 组合物和方法

在一个方面,本发明提供分离的结合RSV的抗体。

在某些实施方案中,提供了结合RSV的抗体。本发明的抗体是有用,例如对于诊断或治疗RSV感染,例如下呼吸道感染。

A. 例示性抗RSV抗体

在某些实施方案中,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体:

- i) 结合RSV,特别是RSV pre-F蛋白,更加特别是RSV A2 pre-F蛋白;和/或
- ii) 抑制RSV,特别是RSV A1、RSV B9320和/或RSV B18537感染宿主细胞,例如Hep2细胞。

在一个方面,本发明提供一种抗RSV抗体,其包含至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 1的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 2的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 3的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 4的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 5的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 6的氨基酸序列的CDR-L3。

在一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 1的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 2的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 3的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 3的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 3的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 6的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 3的氨基酸序列的CDR-H3,包含SEQ ID NO: 6的氨基酸序列的CDR-L3,和包含SEQ ID NO: 2的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 1的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 2的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 3的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 4的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 5的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 6的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 4的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 5的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 6的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,本发明的抗体包含(a)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 1的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 2的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含SEQ ID NO: 3的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID

NO: 4的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 5的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 6的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含(a)包含SEQ ID NO: 1的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 2的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 3的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 4的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 5的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 6的氨基酸序列的CDR-L3。

在任何上述实施方案中, 抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中, 抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR, 且进一步包含受体人框架, 例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

在另一个方面, 抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 7的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 7中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 7中的VH序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VH包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 1的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 2的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 3的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含与SEQ ID NO: 8的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 8中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 该替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 8中的VL序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VL包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 4的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 5的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 6的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH, 和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中, 该抗体包含分别在SEQ ID NO: 7和SEQ ID NO: 8中的VH和VL序列, 包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面, 本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如, 在某些实施方案中, 提供了与包含SEQ ID NO: 7的VH序列和SEQ ID NO: 8的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

在一个方面, 本发明提供一种抗RSV抗体, 其包含至少一种, 两种, 三种, 四种, 五种, 或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 9的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 10的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 11的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 12的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 13的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 14的氨基酸序列的CDR-L3。

在一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 9的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 10的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 11的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 11的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 11的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 14的氨基酸

序列的CDR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 11的氨基酸序列的CDR-H3, 包含SEQ ID NO: 14的氨基酸序列的CDR-L3, 和包含SEQ ID NO: 10的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 9的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 10的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 11的氨基酸序列的CDR-H3。

5 在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 12的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 13的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 14的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 12的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 13的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 14的氨基酸序列的CDR-L3。

10 在另一个方面,本发明的抗体包含(a)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 9的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 10的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含SEQ ID NO: 11的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 12的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 13的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 14的氨基酸序列的CDR-L3。

15 在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 9的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 10的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 11的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 12的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 13的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 14的氨基酸序列的CDR-L3。

20 在任何上述实施方案中,抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中,抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR,且进一步包含受体人框架,例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

25 在另一个方面,抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 15的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 15中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 15中的VH序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VH包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 9的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 10的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 11的氨基酸序列的CDR-H3。

30 在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含与SEQ ID NO: 16的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 16中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,该替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 16中的VL序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VL包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 12的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 13的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 14的氨基酸序列的CDR-L3。

40 在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH, 和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中,该抗体包含分别

在SEQ ID NO: 15和SEQ ID NO: 16中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面,本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如,在某些实施方案中,提供了与包含SEQ ID NO: 15的VH序列和SEQ ID NO: 16的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

5 在一个方面,本发明提供一种抗RSV抗体,其包含至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 17的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 18的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 19的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 20的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 21的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 22的氨基酸序列的CDR-L3。

10 在一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 17的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 18的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 19的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 19的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 19的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 22的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 19的氨基酸序列的CDR-H3,包含SEQ ID NO: 22的氨基酸序列的CDR-L3,和包含SEQ ID NO: 18的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 17的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 18的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 19的氨基酸序列的CDR-H3。

20 在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 20的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 21的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 22的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 20的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 21的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 22的氨基酸序列的CDR-L3。

25 在另一个方面,本发明的抗体包含(a)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 17的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 18的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含SEQ ID NO: 19的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 20的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 21的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 22的氨基酸序列的CDR-L3。

30 在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 17的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 18的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 19的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 20的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 21的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 22的氨基酸序列的CDR-L3。

35 在任何上述实施方案中,抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中,抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR,且进一步包含受体人框架,例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

在另一个方面,抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 23的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 23中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 23中的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VH包含一种,两种或三种选自下述的

CDR: (a)包含SEQ ID NO: 17的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 18的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 19的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含与SEQ ID NO: 24的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 24中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 该替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 24中的VL序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VL包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 20的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 21的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 22的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH, 和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中, 该抗体包含分别在SEQ ID NO: 23和SEQ ID NO: 24中的VH和VL序列, 包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面, 本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如, 在某些实施方案中, 提供了与包含SEQ ID NO: 23的VH序列和SEQ ID NO: 24的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

在一个方面, 本发明提供一种抗RSV抗体, 其包含至少一种, 两种, 三种, 四种, 五种, 或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 25的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 26的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 27的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 28的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 29的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 30的氨基酸序列的CDR-L3。

在一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 25的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 26的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 27的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 27的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 27的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 30的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 27的氨基酸序列的CDR-H3, 包含SEQ ID NO: 30的氨基酸序列的CDR-L3, 和包含SEQ ID NO: 26的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 25的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 26的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 27的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 28的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 29的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 30的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 28的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 29的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 30的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面, 本发明的抗体包含(a)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 25的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 26的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含SEQ ID NO: 27的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 28的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 29的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 30的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含(a)包含SEQ ID NO: 25的氨基酸序列的

CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 26的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 27的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 28的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 29的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 30的氨基酸序列的CDR-L3。

在任何上述实施方案中, 抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中, 抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR, 且进一步包含受体人框架, 例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

在另一个方面, 抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 31的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 31中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 31中的VH序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VH包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 25的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 26的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 27的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含与SEQ ID NO: 32的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 32中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 该替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 32中的VL序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VL包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 28的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 29的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 30的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH, 和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中, 该抗体包含分别在SEQ ID NO: 31和SEQ ID NO: 32中的VH和VL序列, 包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面, 本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如, 在某些实施方案中, 提供了与包含SEQ ID NO: 31的VH序列和SEQ ID NO: 32的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

在一个方面, 本发明提供一种抗RSV抗体, 其包含至少一种, 两种, 三种, 四种, 五种, 或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 33的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 34的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 35的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 36的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 37的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 38的氨基酸序列的CDR-L3。

在一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 33的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 34的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 35的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 35的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 35的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 38的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 35的氨基酸序列的CDR-H3, 包含SEQ ID NO: 38的氨基酸序列的CDR-L3, 和包含SEQ ID NO: 34的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 33的氨基酸序列

的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 34的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 35的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 36的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 37的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 38的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 36的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 37的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 38的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面, 本发明的抗体包含(a)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 33的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 34的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含选自SEQ ID NO: 35的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 36的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 37的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 38的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含(a)包含SEQ ID NO: 33的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 34的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 35的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 36的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 37的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 38的氨基酸序列的CDR-L3。

在任何上述实施方案中, 抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中, 抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR, 且进一步包含受体人框架, 例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

在另一个方面, 抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 39的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 39中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 39中的VH序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VH包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 33的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 34的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 35的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含与SEQ ID NO: 40的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 40中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 该替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 40中的VL序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VL包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 36的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 37的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 38的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH, 和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中, 该抗体包含分别在SEQ ID NO: 39和SEQ ID NO: 40中的VH和VL序列, 包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面, 本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如, 在某些实施方案中, 提供了与包含SEQ ID NO: 39的VH序列和SEQ ID NO: 40的VL序列

的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

在一个方面,本发明提供一种抗RSV抗体,其包含至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 41的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 42的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 43的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 44的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 45的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 46的氨基酸序列的CDR-L3。

在一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 41的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 42的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 43的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 43的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 43的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 46的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 43的氨基酸序列的CDR-H3,包含SEQ ID NO: 46的氨基酸序列的CDR-L3,和包含SEQ ID NO: 42的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 41的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 42的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 43的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 44的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 45的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 46的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 44的氨基酸序列d CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 45的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 46的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,本发明的抗体包含(a)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 41的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 42的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含SEQ ID NO: 43的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 44的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 45的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 46的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 41的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 42的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 43的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 44的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 45的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 46的氨基酸序列的CDR-L3。

在任何上述实施方案中,抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中,抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR,且进一步包含受体人框架,例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

在另一个方面,抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 47的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 47中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 47中的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VH包含一种,两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 41的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 42的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 43的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含与SEQ ID NO: 48的氨基酸

- 序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 48中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 该替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 48中的VL序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VL包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 44的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 45的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 46的氨基酸序列的CDR-L3。
- 10 在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH, 和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中, 该抗体包含分别在SEQ ID NO: 47和SEQ ID NO: 48中的VH和VL序列, 包括那些序列的翻译后修饰。
- 在又一个方面, 本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如, 在某些实施方案中, 提供了与包含SEQ ID NO: 47的VH序列和SEQ ID NO: 48的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。
- 15 在一个方面, 本发明提供一种抗RSV抗体, 其包含至少一种, 两种, 三种, 四种, 五种, 或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 49的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 50的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 51的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 52的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 53的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 54的氨基酸序列的CDR-L3。
- 20 在一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 49的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 50的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 51的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 51的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 51的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 54的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 51的氨基酸序列的CDR-H3, 包含SEQ ID NO: 54的氨基酸序列的CDR-L3, 和包含SEQ ID NO: 50的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 49的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 50的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 51的氨基酸序列的CDR-H3。
- 30 在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 52的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 53的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 54的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 52的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 53的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 54的氨基酸序列的CDR-L3。
- 35 在另一个方面, 本发明的抗体包含(a)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 49的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 50的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含SEQ ID NO: 51的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 52的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 53的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 54的氨基酸序列的CDR-L3。
- 40 在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含(a)包含SEQ ID NO: 49的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 50的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 51的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 52的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 53的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 54的氨基酸序列的CDR-L3。
- 45

在任何上述实施方案中,抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中,抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR,且进一步包含受体人框架,例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

在另一个方面,抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 55的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 55中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 55中的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VH包含一种,两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 49的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 50的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 51的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含与SEQ ID NO: 56的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 56中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,该替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 56中的VL序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VL包含一种,两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 52的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 53的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 54的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH, 和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO: 55和SEQ ID NO: 56中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面,本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如,在某些实施方案中,提供了与包含SEQ ID NO: 55的VH序列和SEQ ID NO: 56的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

在一个方面,本发明提供一种抗RSV抗体,其包含至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 57的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 58的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 59的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 60的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 61的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 62的氨基酸序列的CDR-L3。

在一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 57的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 58的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 59的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 59的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 59的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 62的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 59的氨基酸序列的CDR-H3, 包含SEQ ID NO: 62的氨基酸序列的CDR-L3, 和包含SEQ ID NO: 58的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 57的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 58的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 59的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自

下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 60的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 61的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 62的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 60的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 61的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 62的氨基酸序列的CDR-L3。

- 5 在另一个方面, 本发明的抗体包含(a)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 57的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 58的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含SEQ ID NO: 59的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 60的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 61的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 62的氨基酸序列的CDR-L3。

- 10 在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含(a)包含SEQ ID NO: 57的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 58的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 59的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 60的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 61的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 62的氨基酸序列的CDR-L3。

- 15 在任何上述实施方案中, 抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中, 抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR, 且进一步包含受体人框架, 例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

- 在另一个方面, 抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 63的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 63中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 63中的VH序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VH包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 57的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 58的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 59的氨基酸序列的CDR-H3。

- 20 在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含与SEQ ID NO: 64的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 64中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 该替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 64中的VL序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VL包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 60的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 61的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 62的氨基酸序列的CDR-L3。

- 30 在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH, 和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中, 该抗体包含分别在SEQ ID NO: 63和SEQ ID NO: 64中的VH和VL序列, 包括那些序列的翻译后修饰。

- 35 在又一个方面, 本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如, 在某些实施方案中, 提供了与包含SEQ ID NO: 63的VH序列和SEQ ID NO: 64的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

- 40 在一个方面, 本发明提供一种抗RSV抗体, 其包含至少一种, 两种, 三种, 四种, 五种, 或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 65的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ

ID NO: 66的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 67的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 68的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 69的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 70的氨基酸序列的CDR-L3。

5 在一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 65的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 66的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 67的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 67的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 67的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 70的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 67的氨基酸序列的CDR-H3, 包含SEQ ID NO: 70的氨基酸序列的CDR-L3, 和包含SEQ ID NO: 66的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 65的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 66的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 67的氨基酸序列的CDR-H3。

15 在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 68的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 69的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 70的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 68的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 69的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 70的氨基酸序列的CDR-L3。

20 在另一个方面, 本发明的抗体包含(a)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 65的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 66的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含SEQ ID NO: 67的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 68的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 69的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 70的氨基酸序列的CDR-L3。

25 在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含(a)包含SEQ ID NO: 65的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 66的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 67的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 68的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 69的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 70的氨基酸序列的CDR-L3。

30 在任何上述实施方案中, 抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中, 抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR, 且进一步包含受体人框架, 例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

35 在另一个方面, 抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 71的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 71中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 71中的VH序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VH包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 65的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 66的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 67的氨基酸序列的CDR-H3。

40 在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含与SEQ ID NO: 72的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除

除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 72中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,该替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 72中的VL序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VL包含一种,两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 68的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 69的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 70的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH,和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO: 71和SEQ ID NO: 72中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面,本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如,在某些实施方案中,提供了与包含SEQ ID NO: 71的VH序列和SEQ ID NO: 72的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

在一个方面,本发明提供一种抗RSV抗体,其包含至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 73的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 74的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 75的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 76的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 77的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 78的氨基酸序列的CDR-L3。

在一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 73的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 74的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 75的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 75的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 75的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 78的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 75的氨基酸序列的CDR-H3,包含SEQ ID NO: 78的氨基酸序列的CDR-L3,和包含SEQ ID NO: 74的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 73的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 74的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 75的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 76的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 77的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 78的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 76的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 77的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 78的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,本发明的抗体包含(a)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 73的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 74的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含选自SEQ ID NO: 75的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 76的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 77的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 78的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 73的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 74的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 75的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 76的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 77的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 78的氨基酸序列的CDR-L3。

在任何上述实施方案中,抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中,抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR,且进一步包含受体人框架,例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

- 在另一个方面, 抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 79的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 79中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 79中的VH序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VH包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 73的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 74的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 75的氨基酸序列的CDR-H3。
- 在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含与SEQ ID NO: 80的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 80中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 该替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 80中的VL序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VL包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 76的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 77的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 78的氨基酸序列的CDR-L3。
- 在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH, 和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中, 该抗体包含分别在SEQ ID NO: 79和SEQ ID NO: 80中的VH和VL序列, 包括那些序列的翻译后修饰。
- 在又一个方面, 本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如, 在某些实施方案中, 提供了与包含SEQ ID NO: 79的VH序列和SEQ ID NO: 80的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。
- 在一个方面, 本发明提供一种抗RSV抗体, 其包含至少一种, 两种, 三种, 四种, 五种, 或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 81的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 82的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 83的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 84的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 85的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 86的氨基酸序列的CDR-L3。
- 在一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 81的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 82的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 83的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 83的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 83的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 86的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 83的氨基酸序列的CDR-H3, 包含SEQ ID NO: 86的氨基酸序列的CDR-L3, 和包含SEQ ID NO: 82的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 81的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 82的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 83的氨基酸序列的CDR-H3。
- 在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 84的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 85的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 86的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 84的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID

NO: 85的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 86的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面, 本发明的抗体包含(a)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 81的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 82的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含选自SEQ ID NO: 83的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 84的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 85的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 86的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含(a)包含SEQ ID NO: 81的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 82的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 83的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 84的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 85的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 86的氨基酸序列的CDR-L3。

在任何上述实施方案中, 抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中, 抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR, 且进一步包含受体人框架, 例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

在另一个方面, 抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 87的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 87中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 87中的VH序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VH包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 81的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 82的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 83的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含与SEQ ID NO: 88的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 88中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 该替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 88中的VL序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VL包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 84的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 85的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 86的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH, 和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中, 该抗体包含分别在SEQ ID NO: 87和SEQ ID NO: 88中的VH和VL序列, 包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面, 本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如, 在某些实施方案中, 提供了与包含SEQ ID NO: 87的VH序列和SEQ ID NO: 88的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

在一个方面, 本发明提供一种抗RSV抗体, 其包含至少一种, 两种, 三种, 四种, 五种, 或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 89的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 90的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 91的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 92的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 93的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 94的氨基酸序列的CDR-L3。

- 在一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列:(a)包含SEQ ID NO: 89的氨基酸序列的CDR-H1;(b)包含SEQ ID NO: 90的氨基酸序列的CDR-H2;和(c)包含SEQ ID NO: 91的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 91的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 91的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 94的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 91的氨基酸序列的CDR-H3,包含SEQ ID NO: 94的氨基酸序列的CDR-L3,和包含SEQ ID NO: 90的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 89的氨基酸序列的CDR-H1;(b)包含SEQ ID NO: 90的氨基酸序列的CDR-H2;和(c)包含SEQ ID NO: 91的氨基酸序列的CDR-H3。
- 在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列:(a)包含SEQ ID NO: 92的氨基酸序列的CDR-L1;(b)包含SEQ ID NO: 93的氨基酸序列的CDR-L2;和(c)包含SEQ ID NO: 94的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 92的氨基酸序列的CDR-L1;(b)包含SEQ ID NO: 93的氨基酸序列的CDR-L2;和(c)包含SEQ ID NO: 94的氨基酸序列的CDR-L3。
- 在另一个方面,本发明的抗体包含(a)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域:(i)包含SEQ ID NO: 89的氨基酸序列的CDR-H1,(ii)包含SEQ ID NO: 90的氨基酸序列的CDR-H2,和(iii)包含选自SEQ ID NO: 91的氨基酸序列的CDR-H3;和(b)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域:(i)包含SEQ ID NO: 92的氨基酸序列的CDR-L1,(ii)包含SEQ ID NO: 93的氨基酸序列的CDR-L2,和(c)包含SEQ ID NO: 94的氨基酸序列的CDR-L3。
- 在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 89的氨基酸序列的CDR-H1;(b)包含SEQ ID NO: 90的氨基酸序列的CDR-H2;(c)包含SEQ ID NO: 91的氨基酸序列的CDR-H3;(d)包含SEQ ID NO: 92的氨基酸序列的CDR-L1;(e)包含SEQ ID NO: 93的氨基酸序列的CDR-L2;和(f)包含选自SEQ ID NO: 94的氨基酸序列的CDR-L3。
- 在任何上述实施方案中,抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中,抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR,且进一步包含受体人框架,例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。
- 在另一个方面,抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 95的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 95中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 95中的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VH包含一种,两种或三种选自下述的CDR:(a)包含SEQ ID NO: 89的氨基酸序列的CDR-H1,(b)包含SEQ ID NO: 90的氨基酸序列的CDR-H2,和(c)包含SEQ ID NO: 91的氨基酸序列的CDR-H3。
- 在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含与SEQ ID NO: 96的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 96中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,该替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 96中

的VL序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VL包含一种,两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 92的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 93的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 94的氨基酸序列的CDR-L3。

5 在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH, 和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO: 95和SEQ ID NO: 96中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面,本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如,在某些实施方案中,提供了与包含SEQ ID NO: 95的VH序列和SEQ ID NO: 96的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

10 在一个方面,本发明提供一种抗RSV抗体,其包含至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 97的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 98的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 99的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 100的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 101的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 102的氨基酸序列的CDR-L3。

15 在一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 97的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 98的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 99的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 99的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 99的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 102的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 99的氨基酸序列的CDR-H3, 包含SEQ ID NO: 102的氨基酸序列的CDR-L3, 和包含SEQ ID NO: 98的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 97的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 98的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 99的氨基酸序列的CDR-H3。

25 在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 100的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 101的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 102的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 100的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 101的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 102的氨基酸序列的CDR-L3。

30 在另一个方面,本发明的抗体包含(a)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 97的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 98的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含选自SEQ ID NO: 99的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 100的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 101的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 102的氨基酸序列的CDR-L3。

35 在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 97的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 98的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 99的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 100的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 101的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 102的氨基酸序列的CDR-L3。

40 在任何上述实施方案中,抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中,抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR, 且进一步包含受体人框架,例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

45 在另一个方面,抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 103的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。

在某些实施方案中,具有至少90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 103中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 103中的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VH包含一种,两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 97的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 98的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 99的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含与SEQ ID NO: 104的氨基酸序列具有至少90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,99%,或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中,具有至少90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 104中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,该替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 104中的VL序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VL包含一种,两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 100的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 101的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 102的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH, 和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO: 103和SEQ ID NO: 104中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面,本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如,在某些实施方案中,提供了与包含SEQ ID NO: 103的VH序列和SEQ ID NO: 104的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

在一个方面,本发明提供一种抗RSV抗体,其包含至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 105的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 106的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 107的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 108的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 109的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 110的氨基酸序列的CDR-L3。

在一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 105的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 106的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 107的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 107的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 107的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 110的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 107的氨基酸序列的CDR-H3, 包含SEQ ID NO: 110的氨基酸序列的CDR-L3, 和包含SEQ ID NO: 106的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 105的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 106的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 107的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 108的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 109的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 110的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 108的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 109的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 110的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,本发明的抗体包含(a)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 105的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 106的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含选自SEQ ID NO: 107的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i) 5 包含SEQ ID NO: 108的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 109的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 110的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 105的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 106的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 107的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 108的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID 10 NO: 109的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 110的氨基酸序列的CDR-L3。

在任何上述实施方案中,抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中,抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR,且进一步包含受体人框架,例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

15 在另一个方面,抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 111的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 111中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 111中的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VH包含一种,两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 105的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 106的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 107的氨基酸序列的CDR-H3。

25 在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含与SEQ ID NO: 112的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 112中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,该替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 112中的VL序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VL包含一种,两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 108的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 109的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 110的氨基酸序列的CDR-L3。

35 在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH,和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO: 111和SEQ ID NO: 112中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面,本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如,在某些实施方案中,提供了与包含SEQ ID NO: 111的VH序列和SEQ ID NO: 112的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

40 在一个方面,本发明提供一种抗RSV抗体,其包含至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 113的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 114的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 115的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 116的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 117的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 118的氨基酸序列的CDR-L3。

在一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列:(a)包含SEQ ID NO: 113的氨基酸序列的CDR-H1;(b)包含SEQ ID NO: 114的氨基酸序列的CDR-H2;和(c)包含SEQ ID NO: 115的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 115的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 115的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 118的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 115的氨基酸序列的CDR-H3,包含SEQ ID NO: 118的氨基酸序列的CDR-L3,和包含SEQ ID NO: 114的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 113的氨基酸序列的CDR-H1;(b)包含SEQ ID NO: 114的氨基酸序列的CDR-H2;和(c)包含SEQ ID NO: 115的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列:(a)包含SEQ ID NO: 116的氨基酸序列的CDR-L1;(b)包含SEQ ID NO: 117的氨基酸序列的CDR-L2;和(c)包含SEQ ID NO: 118的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 116的氨基酸序列的CDR-L1;(b)包含SEQ ID NO: 117的氨基酸序列的CDR-L2;和(c)包含SEQ ID NO: 118的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,本发明的抗体包含(a)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域:(i)包含SEQ ID NO: 113的氨基酸序列的CDR-H1,(ii)包含SEQ ID NO: 114的氨基酸序列的CDR-H2,和(iii)包含选自SEQ ID NO: 115的氨基酸序列的CDR-H3;和(b)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域:(i)包含SEQ ID NO: 116的氨基酸序列的CDR-L1,(ii)包含SEQ ID NO: 117的氨基酸序列的CDR-L2,和(c)包含SEQ ID NO: 118的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 113的氨基酸序列的CDR-H1;(b)包含SEQ ID NO: 114的氨基酸序列的CDR-H2;(c)包含SEQ ID NO: 115的氨基酸序列的CDR-H3;(d)包含SEQ ID NO: 116的氨基酸序列的CDR-L1;(e)包含SEQ ID NO: 117的氨基酸序列的CDR-L2;和(f)包含选自SEQ ID NO: 118的氨基酸序列的CDR-L3。

在任何上述实施方案中,抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中,抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR,且进一步包含受体人框架,例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

在另一个方面,抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 119的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 119中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 119中的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VH包含一种,两种或三种选自下述的CDR:(a)包含SEQ ID NO: 113的氨基酸序列的CDR-H1,(b)包含SEQ ID NO: 114的氨基酸序列的CDR-H2,和(c)包含SEQ ID NO: 115的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含与SEQ ID NO: 120的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID

NO: 120中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,该替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 120中的VL序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VL包含一种,两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 116的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 117的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 118的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH,和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO: 119和SEQ ID NO: 120中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面,本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如,在某些实施方案中,提供了与包含SEQ ID NO: 119的VH序列和SEQ ID NO: 120的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

在一个方面,本发明提供一种抗RSV抗体,其包含至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 121的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 122的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 123的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 124的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 125的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 126的氨基酸序列的CDR-L3。

在一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 121的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 122的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 123的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 123的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 123的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 126的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 123的氨基酸序列的CDR-H3,包含SEQ ID NO: 126的氨基酸序列的CDR-L3,和包含SEQ ID NO: 122的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 121的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 122的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 123的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 124的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 125的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 126的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 124的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 125的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 126的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,本发明的抗体包含(a)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 121的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 122的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含选自SEQ ID NO: 123的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 124的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 125的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 126的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 121的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 122的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 123的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 124的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 125的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 126的氨基酸序列的CDR-L3。

在任何上述实施方案中,抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中,抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR,且进一步包含受体人框架,例如人免疫球蛋白框架

架或人共有框架。

在另一个方面, 抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 127的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 127中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 127中的VH序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VH包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 121的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 122的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 123的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含与SEQ ID NO: 128的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 128中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 该替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 128中的VL序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VL包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 124的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 125的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 126的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH, 和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中, 该抗体包含分别在SEQ ID NO: 127和SEQ ID NO: 128中的VH和VL序列, 包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面, 本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如, 在某些实施方案中, 提供了与包含SEQ ID NO: 127的VH序列和SEQ ID NO: 128的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

在一个方面, 本发明提供一种抗RSV抗体, 其包含至少一种, 两种, 三种, 四种, 五种, 或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 129的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 130的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 131的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 132的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 133的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 134的氨基酸序列的CDR-L3。

在一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 129的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 130的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 131的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 131的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 131的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 134的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 131的氨基酸序列的CDR-H3, 包含SEQ ID NO: 134的氨基酸序列的CDR-L3, 和包含SEQ ID NO: 130的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 129的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 130的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 131的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 132的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 133的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 134的氨基酸序列的CDR-L3。在

一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 132的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 133的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 134的氨基酸序列的CDR-L3。

5 在另一个方面,本发明的抗体包含(a)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 129的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 130的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含选自SEQ ID NO: 131的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 132的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 133的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 134的氨基酸序列的CDR-L3。

10 在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 129的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 130的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 131的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 132的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 133的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 134的氨基酸序列的CDR-L3。

15 在任何上述实施方案中,抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中,抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR,且进一步包含受体人框架,例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

20 在另一个方面,抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 135的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 135中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 135中的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VH包含一种,两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 129的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 130的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 131的氨基酸序列的CDR-H3。

25 在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含与SEQ ID NO: 136的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 136中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,该替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 136中的VL序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VL包含一种,两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 132的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 133的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 134的氨基酸序列的CDR-L3。

30 在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH,和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO: 135和SEQ ID NO: 136中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。

40 在又一个方面,本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如,在某些实施方案中,提供了与包含SEQ ID NO: 135的VH序列和SEQ ID NO: 136的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

45 在一个方面,本发明提供一种抗RSV抗体,其包含至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 137的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含

SEQ ID NO: 138的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 139的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 140的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 141的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 142的氨基酸序列的CDR-L3。

5 在一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 137的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 138的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 139的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 139的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 139的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 142的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 139的氨基酸序列的CDR-H3, 包含SEQ ID NO: 142的氨基酸序列的CDR-L3, 和包含SEQ ID NO: 138的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 137的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 138的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 139的氨基酸序列的CDR-H3。

15 在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 140的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 141的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 142的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 140的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 141的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 142的氨基酸序列的CDR-L3。

20 在另一个方面, 本发明的抗体包含(a)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 137的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 138的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含选自SEQ ID NO: 139的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 140的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 141的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 142的氨基酸序列的CDR-L3。

25 在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含(a)包含SEQ ID NO: 137的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 138的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 139的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 140的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 141的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 142的氨基酸序列的CDR-L3。

30 在任何上述实施方案中, 抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中, 抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR, 且进一步包含受体人框架, 例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

35 在另一个方面, 抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 143的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 143中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 143中的VH序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VH包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 137的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 138的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 139的氨基酸序列的CDR-H3。

40 在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含与SEQ ID NO: 144的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一

性的轻链可变域·(VL)。在某些实施方案中,具有至少90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 144中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,该替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 144中的VL序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VL包含一种,两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 140的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 141的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 142的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH,和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO: 143和SEQ ID NO: 144中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面,本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如,在某些实施方案中,提供了与包含SEQ ID NO: 143的VH序列和SEQ ID NO: 144的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

在一个方面,本发明提供一种抗RSV抗体,其包含至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 145的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 146的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 147的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 148的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 149的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 150的氨基酸序列的CDR-L3。

在一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 145的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 146的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 147的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 147的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 147的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 150的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 147的氨基酸序列的CDR-H3,包含SEQ ID NO: 150的氨基酸序列的CDR-L3,和包含SEQ ID NO: 146的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 145的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 146的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 147的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 148的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 149的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 150的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 148的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 149的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 150的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,本发明的抗体包含(a)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 145的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 146的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含选自SEQ ID NO: 147的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 148的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 149的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 150的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 145的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 146的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 147的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 148的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 149的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 150的氨基酸序列的

CDR-L3。

在任何上述实施方案中，抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中，抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR，且进一步包含受体人框架，例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

5 在另一个方面，抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 151的氨基酸序列具有至少90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%，99%，或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中，具有至少90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%，或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代)，插入，或删除，但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中，在SEQ ID NO: 151中替代，插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中，替代，插入，或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地，该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 151中的VH序列，包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中，该VH包含一种，两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 145的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 146的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 147的氨基酸序列的CDR-H3。

15 在另一个方面，提供了一种抗RSV抗体，其中该抗体包含与SEQ ID NO: 152的氨基酸序列具有至少90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%，99%，或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中，具有至少90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%，或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代)，插入，或删除，但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中，在SEQ ID NO: 152中替代，插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中，该替代，插入，或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地，该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 152中的VL序列，包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中，该VL包含一种，两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 148的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 149的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 150的氨基酸序列的CDR-L3。

20 在另一个方面，提供了一种抗RSV抗体，其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH，和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中，该抗体包含分别在SEQ ID NO: 151和SEQ ID NO: 152中的VH和VL序列，包括那些序列的翻译后修饰。

25 在又一个方面，本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如，在某些实施方案中，提供了与包含SEQ ID NO: 151的VH序列和SEQ ID NO: 152的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

30 在一个方面，本发明提供一种抗RSV抗体，其包含至少一种，两种，三种，四种，五种，或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 153的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 154的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 155的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 156的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 157的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 158的氨基酸序列的CDR-L3。

35 在一个方面，本发明提供一种抗体，其包含至少一种，至少两种，或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 153的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 154的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 155的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中，该抗体包含包含SEQ ID NO: 155的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中，该抗体包含包含SEQ ID NO: 155的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 158的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中，该抗体包含包含SEQ ID NO: 155的氨基酸序列的CDR-H3，包含SEQ ID NO: 158的氨基酸序列的CDR-L3，和包含SEQ ID NO: 154的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中，该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 153的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 154的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 155的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列:(a)包含SEQ ID NO: 156的氨基酸序列的CDR-L1;(b)包含SEQ ID NO: 157的氨基酸序列的CDR-L2;和(c)包含SEQ ID NO: 158的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 156的氨基酸序列的CDR-L1;(b)包含

5 SEQ ID NO: 157的氨基酸序列的CDR-L2;和(c)包含SEQ ID NO: 158的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,本发明的抗体包含(a)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域:(i)包含SEQ ID NO: 153的氨基酸序列的CDR-H1,(ii)包含SEQ ID NO: 154的氨基酸序列的CDR-H2,和(iii)包含选自SEQ ID NO: 155的氨基酸序列的

10 CDR-H3;和(b)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域:(i)包含SEQ ID NO: 156的氨基酸序列的CDR-L1,(ii)包含SEQ ID NO: 157的氨基酸序列的CDR-L2,和(c)包含SEQ ID NO: 158的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 153的氨基酸序列的CDR-H1;(b)包含SEQ ID NO: 154的氨基酸序列的CDR-H2;(c)包含SEQ ID NO: 155的氨基酸序列的CDR-H3;(d)包含SEQ ID NO: 156的氨基酸序列的CDR-L1;(e)包含SEQ ID

15 NO: 157的氨基酸序列的CDR-L2;和(f)包含选自SEQ ID NO: 158的氨基酸序列的CDR-L3。

在任何上述实施方案中,抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中,抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR,且进一步包含受体人框架,例如人免疫球蛋白框架

20 或人共有框架。

在另一个方面,抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 159的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 159中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 159中的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VH包含一种,两种或三种选自下述的CDR:(a)包含SEQ ID NO: 153的氨基酸序列的CDR-H1,(b)包含SEQ ID NO: 154的氨基酸

30 序列的CDR-H2,和(c)包含SEQ ID NO: 155的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含与SEQ ID NO: 160的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 160中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,该替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 160中的VL序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VL包含一种,两种或三种选自下述的CDR:(a)包含SEQ ID NO: 156的氨基酸序列的CDR-L1;(b)包含SEQ

40 ID NO: 157的氨基酸序列的CDR-L2;和(c)包含SEQ ID NO: 158的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH,和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO: 159和SEQ ID NO: 160中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面,本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如,

45 在某些实施方案中,提供了与包含SEQ ID NO: 159的VH序列和SEQ ID NO: 160的VL序

列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

在一个方面,本发明提供一种抗RSV抗体,其包含至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 161的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 162的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 163的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 164的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 165的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 166的氨基酸序列的CDR-L3。

在一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 161的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 162的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 163的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 163的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 163的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 166的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含SEQ ID NO: 163的氨基酸序列的CDR-H3,包含SEQ ID NO: 166的氨基酸序列的CDR-L3,和包含SEQ ID NO: 162的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 161的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 162的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 163的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 164的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 165的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 166的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 164的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 165的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 166的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,本发明的抗体包含(a)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 161的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 162的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含选自SEQ ID NO: 163的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 164的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 165的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 166的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 161的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 162的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 163的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 164的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 165的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 166的氨基酸序列的CDR-L3。

在任何上述实施方案中,抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中,抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR,且进一步包含受体人框架,例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

在另一个方面,抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 167的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 167中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 167中的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VH包含一种,两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 161的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 162的氨基酸

序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 163的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含与SEQ ID NO: 168的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域·(VL)。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 168中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 该替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 168中的VL序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, 该VL包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 164的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 165的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 166的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH, 和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中, 该抗体包含分别在SEQ ID NO: 167和SEQ ID NO: 168中的VH和VL序列, 包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面, 本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如, 在某些实施方案中, 提供了与包含SEQ ID NO: 167的VH序列和SEQ ID NO: 168的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

在一个方面, 本发明提供一种抗RSV抗体, 其包含至少一种, 两种, 三种, 四种, 五种, 或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 169的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 170的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 171的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 172的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 173的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 174的氨基酸序列的CDR-L3。

在一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 169的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 170的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 171的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 171的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 171的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 174的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 171的氨基酸序列的CDR-H3, 包含SEQ ID NO: 174的氨基酸序列的CDR-L3, 和包含SEQ ID NO: 170的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 169的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 170的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 171的氨基酸序列的CDR-H3。

在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 172的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 173的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 174的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 172的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 173的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 174的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面, 本发明的抗体包含(a)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 169的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 170的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含选自SEQ ID NO: 171的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 172的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 173的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 174的氨基酸序列的CDR-L3。

在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含(a)包含SEQ ID NO: 169的氨基酸序列

的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 170的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 171的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 172的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 173的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 174的氨基酸序列的CDR-L3。

- 5 在任何上述实施方案中, 抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中, 抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR, 且进一步包含受体人框架, 例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

- 在另一个方面, 抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 175的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。
- 10 在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 175中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 175中的VH序列, 包括该序列的翻译后修饰。
- 15 在一个特定实施方案中, 该VH包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 169的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 170的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 171的氨基酸序列的CDR-H3。

- 在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含与SEQ ID NO: 176的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 176中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 该替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地, 该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 176中的VL序列, 包括该序列的翻译后修饰。
- 20 在一个特定实施方案中, 该VL包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 72的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 173的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 174的氨基酸序列的CDR-L3。

- 在另一个方面, 提供了一种抗RSV抗体, 其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH, 和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中, 该抗体包含分别在SEQ ID NO: 175和SEQ ID NO: 176中的VH和VL序列, 包括那些序列的翻译后修饰。
- 25 在又一个方面, 本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如, 在某些实施方案中, 提供了与包含SEQ ID NO: 175的VH序列和SEQ ID NO: 176的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

- 在一个方面, 本发明提供一种抗RSV抗体, 其包含至少一种, 两种, 三种, 四种, 五, 种, 或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 177的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 178的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 179的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 180的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 181的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 182的氨基酸序列的CDR-L3。
- 30 在又一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 177的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 178的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 179的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 179的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 179的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 182的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 179的氨基酸序列的CDR-H3, 包含SEQ ID NO: 182的氨基酸序列的CDR-L3, 和包含SEQ ID NO: 178

- 40 的氨基酸序列的CDR-L3, 包含SEQ ID NO: 182的氨基酸序列的CDR-L3, 和包含SEQ ID NO: 178
- 45 的氨基酸序列的CDR-L3, 包含SEQ ID NO: 182的氨基酸序列的CDR-L3, 和包含SEQ ID NO: 178

的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 177的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 178的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 179的氨基酸序列的CDR-H3。

5 在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 180的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 181的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 182的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 180的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 181的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 182的氨基酸序列的CDR-L3。

10 在另一个方面,本发明的抗体包含(a)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 177的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 178的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含选自SEQ ID NO: 179的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 180的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 181的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 182的氨基酸序列的CDR-L3。

15 在另一个方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 177的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 178的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 179的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 180的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 181的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 182的氨基酸序列的CDR-L3。

20 在任何上述实施方案中,抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中,抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR,且进一步包含受体人框架,例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

25 在另一个方面,抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 183的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 183中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 183中的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VH包含一种,两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 177的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 178的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 179的氨基酸序列的CDR-H3。

30 在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含与SEQ ID NO: 184的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO: 184中替代,插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,该替代,插入,或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 184中的VL序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VL包含一种,两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 180的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 181的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 182的氨基酸序列的CDR-L3。

40 在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH,和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中,该抗体包含分别

在SEQ ID NO: 183和SEQ ID NO: 184中的VH和VL序列, 包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面, 本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如, 在某些实施方案中, 提供了与包含SEQ ID NO: 183的VH序列和SEQ ID NO: 184的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。

5 在一个方面, 本发明提供一种抗RSV抗体, 其包含至少一种, 两种, 三种, 四种, 五种, 或六种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 185的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 186的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 187的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 188的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 189的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含SEQ ID NO: 190的氨基酸序列的CDR-L3。

10 在一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 185的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 186的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 187的氨基酸序列的CDR-H3。在一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 187的氨基酸序列的CDR-H3。在另一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 187的氨基酸序列的CDR-H3和包含SEQ ID NO: 190的氨基酸序列的CDR-L3。在又一个实施方案中, 该抗体包含包含SEQ ID NO: 187的氨基酸序列的CDR-H3, 包含SEQ ID NO: 190的氨基酸序列的CDR-L3, 和包含SEQ ID NO: 186的氨基酸序列的CDR-H2。在又一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 185的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 186的氨基酸序列的CDR-H2; 和(c)包含SEQ ID NO: 187的氨基酸序列的CDR-H3。

20 在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列: (a)包含SEQ ID NO: 188的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 189的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 190的氨基酸序列的CDR-L3。在一个实施方案中, 该抗体包含(a)包含SEQ ID NO: 188的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 189的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 190的氨基酸序列的CDR-L3。

25 在另一个方面, 本发明的抗体包含(a)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VH CDR序列的VH域: (i)包含SEQ ID NO: 185的氨基酸序列的CDR-H1, (ii)包含SEQ ID NO: 186的氨基酸序列的CDR-H2, 和(iii)包含选自SEQ ID NO: 187的氨基酸序列的CDR-H3; 和(b)包含至少一种, 至少两种, 或所有三种选自下述的VL CDR序列的VL域: (i)包含SEQ ID NO: 188的氨基酸序列的CDR-L1, (ii)包含SEQ ID NO: 189的氨基酸序列的CDR-L2, 和(c)包含SEQ ID NO: 190的氨基酸序列的CDR-L3。

30 在另一个方面, 本发明提供一种抗体, 其包含(a)包含SEQ ID NO: 185的氨基酸序列的CDR-H1; (b)包含SEQ ID NO: 186的氨基酸序列的CDR-H2; (c)包含SEQ ID NO: 187的氨基酸序列的CDR-H3; (d)包含SEQ ID NO: 188的氨基酸序列的CDR-L1; (e)包含SEQ ID NO: 189的氨基酸序列的CDR-L2; 和(f)包含选自SEQ ID NO: 190的氨基酸序列的CDR-L3。

35 在任何上述实施方案中, 抗RSV抗体是人或人源化的。在一个实施方案中, 抗RSV抗体包含如任何上述实施方案中的CDR, 且进一步包含受体人框架, 例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

40 在另一个方面, 抗RSV抗体包含与SEQ ID NO: 191的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中, 具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中, 在SEQ ID NO: 191中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 替代, 插入, 或删除在CDR以外的

区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 191中的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VH包含一种,两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 185的氨基酸序列的CDR-H1, (b)包含SEQ ID NO: 186的氨基酸序列的CDR-H2, 和(c)包含SEQ ID NO: 187的氨基酸序列的CDR-H3。

5 在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含与SEQ ID NO: 192的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中,具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗RSV抗体保留结合RSV的能力。在某些实施方案中,在SEQ
10 ID NO: 192中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,该替代, 插入, 或删除在CDR以外的区域中(即在FR中)发生。任选地,该抗RSV抗体包含SEQ ID NO: 192中的VL序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,该VL包含一种, 两种或三种选自下述的CDR: (a)包含SEQ ID NO: 188的氨基酸序列的CDR-L1; (b)包含SEQ ID NO: 189的氨基酸序列的CDR-L2; 和(c)包含SEQ ID NO: 190的氨基酸序列的CDR-L3。

15 在另一个方面,提供了一种抗RSV抗体,其中该抗体包含如任何上文提供的实施方案中的VH, 和如任何上文提供的实施方案中的VL。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO: 191和SEQ ID NO: 192中的VH和VL序列, 包括那些序列的翻译后修饰。

在又一个方面,本发明提供与本文中提供的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。例如,在某些实施方案中,提供了与包含SEQ ID NO: 191的VH序列和SEQ ID NO: 192的VL序列的抗RSV抗体结合相同表位的抗体。
20

在本发明的又一个方面,依照任何上述实施方案的抗RSV抗体是单克隆抗体, 包括嵌合, 人源化或人抗体。在一个实施方案中,抗RSV抗体是抗体片段, 例如Fv, Fab, Fab', xFab, scFv, 双抗体, 或F(ab')₂片段。在另一个实施方案中,该抗体是全长抗体, 例如具有自人IgG1 Fc区衍生的Fc区中的替代L234A, L235A和P329G (LALA-PG) (参见例如WO
25 2012/130831 A1)。

在又一个方面,依照任何上述实施方案的抗RSV抗体可单一地或组合地并入下文1-7节中描述的任何特征:

1. 抗体亲和力

在某些实施方案中,本文中提供的抗体具有 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 或 $\leq 0.001 \text{ nM}$ 的解离常数(Kd) (例如 10^{-8} M 或更少, 例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M , 例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)。
30

在一个实施方案中,Kd是通过放射性标记抗原结合测定法(RIA)来测量的。在一个实施方案中,用Fab型式的感兴趣抗体及其抗原实施RIA。例如,通过在存在未标记抗原的滴定系列的情况中用最小浓度的(¹²⁵I)标记抗原平衡Fab, 然后用抗Fab抗体包被板捕捉结合的抗原来测量Fab对抗原的溶液结合亲和力(见例如Chen等, J. Mol. Biol. 293: 865-881(1999))。为了建立测定法的条件,将MICROTITER®多孔板(Thermo Scientific)用50 mM碳酸钠(pH 9.6)中的5 $\mu\text{g/ml}$ 捕捉用抗Fab抗体(Cappel Labs)包被过夜, 随后用PBS中的2% (w/v)牛血清白蛋白于室温(约23°C)封闭2-5小时。在非吸附板(Nunc #269620)中,将100 pM或26 pM [¹²⁵I]-抗原与连续稀释的感兴趣Fab (例如与Presta等, Cancer Res. 57: 4593-4599 (1997)中抗VEGF抗体, Fab-12的评估一致)混合。然后将感兴趣的Fab温育过夜; 然而, 温育可持续更长时间(例如约65小时)以确保达到平衡。此后, 将混合物转移至捕捉板, 于室温温育(例如1小时)。然后除去溶液, 并用PBS中的0.1% 聚山梨酯20 (TWEEN-20®)洗板8次。平板干燥后, 加入150 μl /孔闪烁液(MICROSCINT-20™; Packard), 然后在TOPCOUNT™伽马计数器(Packard)上对平板计数10分钟。选择各Fab给出小于或
45 等于最大结合之20%的浓度用于竞争性结合测定法。

依照另一个实施方案, K_d 是使用BIAcore®表面等离子共振测定法测量的。例如, 于25°C使用固定化抗原CM5芯片在约10个响应单位(RU)使用BIAcore®-2000或BIAcore®-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)实施测定法。在一个实施方案中, 依照供应商的用法说明书用盐酸N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺(EDC)和N-羧基琥珀酰亚胺(NHS)活化羧甲基化右旋糖苷生物传感器芯片(CM5, BIAcore, Inc.)。将抗原用10mM 乙酸钠pH 4.8稀释至5 $\mu\text{g/ml}$ (约0.2 μM), 然后以5 $\mu\text{l/分钟}$ 的流速注射以获得约10个响应单位(RU)的偶联蛋白质。注入抗原后, 注入1 M乙醇胺以封闭未反应基团。为了进行动力学测量, 于25°C以约25 $\mu\text{l/分钟}$ 的流速注入在含0.05% 聚山梨酯20 (TWEEN-20™)表面活性剂的PBS (PBST)中两倍连续稀释的Fab (0.78 nM至500 nM)。使用简单一对一朗格缪尔 (Langmuir)结合模型(BIAcore® Evaluation Software version 3.2)通过同时拟合结合和解离传感图计算结合速率(k_{on})和解离速率(k_{off})。平衡解离常数(K_d)以比率 k_{off}/k_{on} 计算。见例如Chen等, J. Mol. Biol. 293: 865-881 (1999)。如果根据上文表面等离子共振测定法, 结合速率超过 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ S}^{-1}$, 那么结合速率可使用荧光淬灭技术来测定, 即根据分光计诸如配备了断流装置的分光光度计(Aviv Instruments)或8000系列SLM-AMINCO™分光光度计(ThermoSpectronic)中用搅拌比色杯的测量, 在存在浓度渐增的抗原的情况中, 测量PBS pH 7.2中20 nM抗抗原抗体(Fab形式)于25°C的荧光发射强度(激发=295nm; 发射=340nm, 16nm带通)的升高或降低。

2. 抗体片段

在某些实施方案中, 本文中提供的抗体是抗体片段。术语“抗体片段”指除了完整抗体以外的分子, 其包含完整抗体中保留特异性结合抗原的能力的一部分。抗体片段包括但不限于Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, xFab, Fv, 单链Fab (scFab), 单链可变片段(scFv)和单域抗体(dAb)。关于某些抗体片段的综述, 见Holliger and Hudson, Nature Biotechnology 23: 1126-1136 (2005)。

在一个实施方案中, 抗体片段是Fab, Fab', Fab'-SH, xFab, 或F(ab')₂片段, 特别是Fab片段。完整抗体的木瓜蛋白酶消化产生两个完全相同的抗原结合片段, 称为“Fab”片段, 其各自含有重和轻链可变域以及轻链的恒定域和重链的第一恒定域(CH1)。因此, 术语“Fab片段”是指包含包括轻链的VL域和恒定域(CL)的轻链片段, 和重链的VH域和第一恒定域(CH1)的抗体片段。术语“xFab片段”是指其中VH域与VL交换或者CH1域与CL域交换的Fab片段。Fab'片段因在重链CH1域的羧基末端增加了残基而与Fab片段有所不同, 包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。Fab'-SH是其中恒定域的半胱氨酸残基具有游离巯基的Fab'片段。胃蛋白酶处理产生具有两个抗原结合位点(两个Fab片段)和Fc区的一部分的F(ab')₂片段。关于包含补救受体结合表位残基, 并且具有延长的体内半衰期的Fab和F(ab')₂片段的讨论, 见美国专利No. 5, 869, 046。

在另一个实施方案中, 抗体片段是双抗体, 三抗体或四抗体。双抗体是具有两个抗原结合位点的抗体片段, 其可以是二价的或双特异性的。见例如EP 404, 097; WO 1993/01161; Hudson等, Nat. Med. 9: 129-134 (2003); 和Hollinger等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)。三抗体和四抗体也记载于Hudson等, Nat. Med. 9: 129-134 (2003)。

在又一个实施方案中, 抗体片段是单链Fab片段。“单链Fab片段”或“scFab”是由抗体重链可变域(VH), 抗体恒定域1 (CH1), 抗体轻链可变域(VL), 抗体轻链恒定域(CL)和接头组成的多肽, 其中所述抗体域和所述接头在N端至C端方向具有以下顺序之一: a) VH-CH1-接头-VL-CL, b) VL-CL-接头-VH-CH1, c) VH-CL-接头-VL-CH1或d) VL-CH1-接头-VH-CL。特别地, 所述接头是具有至少30个氨基酸, 优选32至50个氨基酸之间的多肽。所述单链Fab片段经由CL域和CH1域之间的天然二硫键而被稳定化。另外, 通过插入半胱氨酸残基(例如根据Kabat编号在可变重链中的位置44和可变轻链中的位置100)产生链间

二硫键, 这些单链Fab分子可以进一步被稳定化。

在另一个实施方案中, 抗体片段是单链可变片段(scFv)。“单链可变片段(scFv)”是通过接头连接的抗体的重链可变区(V_H)和轻链可变区(V_L)的融合蛋白。特别地, 接头是10至25个氨基酸的短多肽且通常富含有关柔性的甘氨酸, 以及有关溶解性的丝氨酸或苏氨酸, 并且可将V_H的N端与V_L的C端连接, 或反之亦然。尽管去除了恒定区并引入了接头, 但这种蛋白质保留了原始抗体的特异性。关于scFv片段的综述, 见例如Pluckthün, 于The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, 第113卷, Rosenburg和Moore编, (Springer-Verlag, New York), 第269-315页 (1994); 还可见WO 93/16185; 和美国专利No. 5, 571, 894和5, 587, 458。

10 在另一个实施方案中, 抗体片段是单域抗体。单域抗体是包含抗体的整个或部分重链可变域或整个或部分轻链可变域的抗体片段。在某些实施方案中, 单域抗体是人单域抗体(Domantis, Inc., Waltham, MA; 见例如美国专利No. 6, 248, 516 B1)。

可以通过多种技术, 包括但不限于对完整抗体的蛋白水解消化及重组宿主细胞(例如大肠杆菌或噬菌体)的生成来生成抗体片段, 如本文中所描述的。

15 3. 嵌合的和人源化的抗体

在某些实施方案中, 本文中提供的抗体是嵌合抗体。某些嵌合抗体记载于例如美国专利No. 4, 816, 567; 和Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984))。在一个例子中, 嵌合抗体包含非人可变区(例如自小鼠, 大鼠, 仓鼠, 家兔, 或非人灵长类, 诸如猴衍生的可变区)和人恒定区。在又一个例子中, 嵌合抗体是“类转换的”抗体, 其中类或亚类已经自亲本抗体的类或亚类改变。嵌合抗体包括其抗原结合片段。

20 在某些实施方案中, 嵌合抗体是人源化抗体。通常, 将非人抗体人源化以降低对人的免疫原性, 同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。一般地, 人源化抗体包含一个或多个可变域, 其中HVR, 例如CDR (或其部分)自非人抗体衍生, 而FR (或其部分)自人抗体序列衍生。任选地, 人源化抗体还会至少包含人恒定区的一部分。在一些实施方案中, 将人源化抗体中的一些FR残基用来自非人抗体(例如衍生HVR残基的抗体)的相应残基替代, 例如以恢复或改善抗体特异性或亲和力。

25 人源化抗体及其生成方法综述于例如Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13: 1619-1633 (2008), 并且进一步记载于例如Riechmann et al., Nature 332: 323-329 (1988); Queen et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86: 10029-10033 (1989); 美国专利No. 5, 821, 337, 7, 527, 791, 6, 982, 321和7, 087, 409; Kashmiri et al., Methods 36: 25-34 (2005) (描述了特异性决定区(SDR)嫁接); Padlan, Mol. Immunol. 28: 489-498 (1991) (描述了“重修表面”); Dall'Acqua et al., Methods 36: 43-60 (2005) (描述了“FR改组”); 和Osbourne et al., Methods 36: 61-68 (2005)和Klimka et al., Br. J. Cancer 83: 252-260 (2000) (描述了FR改组的“引导选择”方法)。

35 可以用于人源化的人框架区包括但不限于: 使用“最佳拟合(best-fit)”方法选择的框架区(见例如Sims et al., J. Immunol. 151: 2296 (1993)); 自轻或重链可变区的特定亚组的人抗体的共有序列衍生的框架区(见例如Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 4285 (1992); 和Presta et al., J. Immunol., 151: 2623 (1993)); 人成熟的(体细胞突变的)框架区或人种系框架区(见例如Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13: 1619-1633 (2008)); 和通过筛选FR文库衍生的框架区(见例如Baca et al., J. Biol. Chem. 272: 10678-10684 (1997)和Rosok et al., J. Biol. Chem. 271: 22611-22618 (1996))。

40 4. 人抗体

在某些实施方案中, 本文中提供的抗体是人抗体。可以使用本领域中已知的多种技术来生成人抗体。一般地, 人抗体记载于van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001)和Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20: 450-459 (2008)。

可以通过对转基因动物施用免疫原来制备人抗体,所述转基因动物已经修饰为响应抗原性攻击而生成完整人抗体或具有人可变区的完整抗体。此类动物通常含有所有或部分人免疫球蛋白基因座,其替换内源免疫球蛋白基因座,或者其在染色体外存在或随机整合入动物的染色体中。在此类转基因小鼠中,一般已经将内源免疫球蛋白基因座灭活。

5 关于自转基因动物获得人抗体的方法的综述,见Lonberg, Nat. Biotech. 23: 1117-1125 (2005)。还可见例如美国专利No. 6, 075, 181和6, 150, 584, 其描述了XENOMOUSE™技术;美国专利No. 5, 770, 429, 其描述了HUMAB®技术;美国专利No. 7, 041, 870, 其描述了K-M MOUSE®技术, 和美国专利申请公开文本No. US 2007/0061900, 其描述了VELOCIMOUSE®技术)。可以例如通过与不同人恒定区组合进一步修饰来自由此类动物

10 生成的完整抗体的人可变区。
也可以通过基于杂交瘤的方法生成抗体。已经描述了用于生成人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人异源骨髓瘤细胞系(见例如Kozbor, J. Immunol., 133: 3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, 第51-63页 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 和Boerner et al., J. Immunol., 147: 86 (1991))。经由人B细胞
15 杂交瘤技术生成的人抗体也记载于Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103: 3557-3562 (2006)。其它方法包括那些例如记载于美国专利No. 7, 189, 826 (其描述了自杂交瘤细胞系生成单克隆人IgM抗体)和Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4): 265-268 (2006) (其描述了人-人杂交瘤)的。人杂交瘤技术(Trioma技术)也记载于Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3): 927-937 (2005)和Vollmers and Brandlein, Methods and Findings in
20 Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3): 185-91 (2005)。

也可以通过分离自人衍生的噬菌体展示文库选择的Fv克隆可变域序列生成抗体。然后,可以将此类可变域序列与期望的人恒定域组合。下文描述了自抗体文库选择人抗体的技术。

5. 文库衍生的抗体

25 可以通过对组合文库筛选具有期望的一种或多种活性的抗体来分离本发明的抗体。用于筛选组合文库的方法综述于例如Lerner et al., Nature Reviews 16: 498-508 (2016)。例如,用于生成噬菌体展示文库并对此类文库筛选拥有期望结合特征的抗体的多种方法是本领域中已知的。此类方法综述于例如Frenzel et al., mAbs 8: 1177-1194 (2016); Bazan et al., Human Vaccines and Immunotherapeutics 8: 1817-1828 (2012)和Zhao et al., Critical
30 Reviews in Biotechnology 36: 276-289 (2016)和Hoogenboom et al., 于Methods in Molecular Biology 178: 1-37 (O'Brien等编, Human Press, Totowa, NJ, 2001)和Marks and Bradbury, 于Methods in Molecular Biology 248: 161-175 (Lo编, Human Press, Totowa, NJ, 2003)。

在某些噬菌体展示方法中,将VH和VL基因的全集分别通过聚合酶链式反应(PCR)克隆,并在噬菌体文库中随机重组,然后可以对所述噬菌体文库筛选抗原结合噬菌体,如记载于Winter et al., Annual Review of Immunology 12: 433-455 (1994)的。噬菌体通常以单链
35 Fv (scFv)片段或以Fab片段展示抗体片段。来自经免疫的来源的文库提供针对免疫原的高亲和力和抗体,而不需要构建杂交瘤。或者,可以(例如自人)克隆未免疫全集以在没有任何免疫接种的情况下提供针对一大批非自身和还有自身抗原的抗体的单一来源,如由Griffiths et al., EMBO Journal 12: 725-734 (1993)描述的。最后,也可以通过自干细胞克隆
40 未重排的V基因区段,并使用含有随机序列的PCR引物编码高度可变的CDR3区并在体外实现重排来合成生成未免疫文库,如由Hoogenboom and Winter, Journal of Molecular Biology 227: 381-388 (1992)所描述的。描述人抗体噬菌体文库的专利公开文本包括例如:美国专利No. 5, 750, 373; 7, 985, 840; 7, 785, 903和8, 679, 490和美国专利公开文本No. 2005/0079574, 2007/0117126, 2007/0237764和2007/0292936。

45 本领域知道的用于对组合文库筛选具有一种或多种期望活性的抗体的方法的别的例

子包括核糖体和mRNA展示,以及用于在细菌,哺乳动物细胞,昆虫细胞或酵母细胞上展示和选择抗体的方法。用于酵母表面展示的方法的综述见例如Scholler et al., *Methods in Molecular Biology* 503: 135-56 (2012)和Cherf et al., *Methods in Molecular biology* 1319: 155-175 (2015)以及Zhao et al., *Methods in Molecular Biology* 889: 73-84 (2012)。用于核糖体展示的方法的记载见例如He et al., *Nucleic Acids Research* 25: 5132-5134 (1997)和Hanes et al., *PNAS* 94: 4937-4942 (1997)。

认为自人抗体文库分离的抗体或抗体片段是本文中的人抗体或人抗体片段。

6. 多特异性抗体

在某些实施方案中,本文中提供的抗体是多特异性抗体,例如双特异性抗体。多特异性抗体是对至少两种不同位点(即不同抗原上的不同表位或相同抗原上的不同表位)具有结合特异性的单克隆抗体。在某些实施方案中,多特异性抗体具有三种或更多种结合特异性。在某些实施方案中,结合特异性之一针对RSV,而其它(两种或更多种)特异性针对任何其它抗原。在某些实施方案中,双特异性抗体可以结合RSV的两种(或更多种)不同抗原或表位。也可以使用多特异性(例如双特异性)抗体来将细胞毒性药剂或细胞定位于感染了RSV的细胞。多特异性抗体可以以全长抗体或抗体片段制备。

用于生成多特异性抗体的技术包括但不限于具有不同特异性的两对免疫球蛋白重链-轻链的重组共表达(见Milstein and Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)),和“节-入-穴”工程化(见例如美国专利No. 5, 731, 168和Atwell et al., *J. Mol. Biol.* 270: 26 (1997))。也可以通过用于生成抗体Fc-异二聚体分子的工程化静电操纵效应(见例如WO 2009/089004);交联两种或更多种抗体或片段(见例如美国专利No. 4, 676, 980, 和Brennan et al., *Science*, 229: 81 (1985));使用亮氨酸拉链来生成双特异性抗体(见例如Kostelny et al., *J. Immunol.*, 148(5): 1547-1553 (1992)和WO 2011/034605);使用共同轻链技术来规避轻链错配问题(见例如WO 98/50431);使用用于生成双特异性抗体片段的“双抗体”技术(见例如Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 6444-6448 (1993));和使用单链Fv (sFv)二聚体(见例如Gruber et al., *J. Immunol.*, 152: 5368 (1994));和如例如Tutt et al. *J. Immunol.* 147: 60 (1991)中所描述的,制备三特异性抗体来生成多特异性抗体。

本文中还包括具有三个或更多个抗原结合位点的工程化改造抗体,包括例如“章鱼抗体”或DVD-Ig(见例如WO 2001/77342和WO 2008/024715)。具有三个或更多个抗原结合位点的多特异性抗体的其它例子可以在WO 2010/115589, WO 2010/112193, WO 2010/136172, WO2010/145792, 和WO 2013/026831中找到。双特异性抗体或其抗原结合片段还包括包含结合RSV和另一种不同抗原,或RSV的两种不同表位的抗原结合位点的“双重作用FAB”或“DAF”(见例如US 2008/0069820和WO 2015/095539)。

多特异性抗体还可以以不对称形式提供,其具有一个或多个具有相同抗原特异性的结合臂中的域交换,即通过交换VH/VL域(见例如WO 2009/080252和WO 2015/150447), CH1/CL域(见例如WO 2009/080253)或整个Fab臂(见例如WO 2009/080251, WO 2016/016299, 还见Schaefer et al., *PNAS*, 108 (2011) 1187-1191, 和Klein et al., *MAbs* 8 (2016) 1010-20)。在一个实施方案中,多特异性抗体包含交叉Fab片段。术语“交叉Fab片段”或“xFab片段”或“交换Fab片段”指如下的Fab片段,其中重和轻链的可变区或恒定区是交换的。交叉Fab片段包含由轻链可变区(VL)和重链恒定区(CH1)构成的多肽链,和由重链可变区(VH)和轻链恒定区(CL)构成的多肽链。还可以通过将带电荷的或不带电荷的氨基酸突变引入域界面以指导正确的Fab配对来改造不对称Fab臂。见例如WO 2016/172485。

多特异性抗体的各种别的分子型式是本领域知道的且包括在本文中(见例如Spiess et al., *Mol Immunol* 67 (2015) 95-106)。

7. 抗体变体

在某些实施方案中,涵盖本文中提供的抗体的氨基酸序列变体。例如,可以期望改善

抗体的结合亲和力和/或其它生物学特性。可以通过将合适的修饰引入编码抗体的核苷酸序列中，或者通过肽合成来制备抗体的氨基酸序列变体。此类修饰包括例如对抗体的氨基酸序列内的残基的删除，和/或插入和/或替代。可以进行删除，插入，和替代的任何组合以得到最终的构建体，只要最终的构建体拥有期望的特征，例如抗原结合。

5 a) 替代，插入，和删除变体

在某些实施方案中，提供了具有一处或多处氨基酸替代的抗体变体。替代诱变感兴趣的位点包括HVR和FR。保守替代在表A中在“优选的替代”的标题下显示。更实质的变化在表A中在“例示性替代”的标题下提供，并且如下文参照氨基酸侧链类别进一步描述的。可以将氨基酸替代引入感兴趣的抗体中，并且对产物筛选期望的活性，例如保留/改善的抗原结合，降低的免疫原性，或改善的ADCC或CDC。

10

表A

初始残基	例示性替代	优选的替代
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正亮氨酸	Leu
Leu (L)	正亮氨酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正亮氨酸	Leu

依照共同的侧链特性，氨基酸可以如下分组：

- (1) 疏水性的：正亮氨酸, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) 中性，亲水性的：Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- (3) 酸性的：Asp, Glu;
- (4) 碱性的：His, Lys, Arg;
- (5) 影响链取向的残基：Gly, Pro;
- (6) 芳香族的：Trp, Tyr, Phe。

15

非保守替代会需要用这些类别之一的成员替换另一个类别的。

一类替代变体牵涉替代亲本抗体(例如人源化或人抗体)的一个或多个高变区残基。一般地，为进一步研究选择的所得变体相对于亲本抗体会具有某些生物学特性的改变(例如改善)(例如升高的亲和力，降低的免疫原性)和/或会基本上保留亲本抗体的某些生物学特性。一种例示性的替代变体是亲和力成熟的抗体，其可以例如使用基于噬菌体展示的亲和力成熟技术诸如本文中所述的那些技术来方便地生成。简言之，将一个或多个HVR

20

残基突变,并将变体抗体在噬菌体上展示,并对其筛选特定的生物学活性(例如结合亲和力)。

可以对HVR做出变化(例如替代),例如以改善抗体亲和力。可以对HVR“热点”,即由在体细胞成熟过程期间以高频率经历突变的密码子编码的残基(见例如Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207: 179-196 (2008)),和/或接触抗原的残基做出此类变化,其中对所得的变体VH或VL测试结合亲和力。通过次级文库的构建和再选择进行的亲和力成熟已经记载于例如Hoogenboom et al., 于Methods in Molecular Biology 178: 1-37 (O'Brien等编, Human Press, Totowa, NJ, (2001))。在亲和力成熟的一些实施方案中,通过多种方法(例如易错PCR,链改组,或寡核苷酸指导的诱变)任一将多样性引入为成熟选择的可变基因。然后,创建次级文库。然后,筛选文库以鉴定具有期望的亲和力的任何抗体变体。另一种引入多样性的方法牵涉HVR指导的方法,其中将几个HVR残基(例如一次4-6个残基)随机化。可以例如使用丙氨酸扫描诱变或建模来特异性鉴定牵涉抗原结合的HVR残基。特别地,经常靶向CDR-H3和CDR-L3。

在某些实施方案中,可以在一个或多个HVR内发生替代,插入,或删除,只要此类变化不实质性降低抗体结合抗原的能力。例如,可以对HVR做出保守变化(例如保守替代,如本文中提供的),其不实质性降低结合亲和力。此类变化可以例如在HVR中的抗原接触残基外部。在上文提供的变体VH和VL序列的某些实施方案中,每个HVR是未改变的,或者含有不超过1,2或3处氨基酸替代。

一种可用于鉴定抗体中可以作为诱变靶位的残基或区域的方法称作“丙氨酸扫描诱变”,如由Cunningham and Wells (1989) Science, 244: 1081-1085所描述的。在此方法中,将一个残基或一组靶残基(例如带电荷的残基,诸如Arg, Asp, His, Lys, 和Glu)鉴定,并用中性或带负电荷的氨基酸(例如丙氨酸或多丙氨酸)替换以测定抗体与抗原的相互作用是否受到影响。可以在对初始替代表明功能敏感性的氨基酸位置引入进一步的替代。或者/另外,抗原-抗体复合物的晶体结构来鉴定抗体与抗原间的接触点。作为替代的候选,可以靶向或消除此类接触残基和邻近残基。可以筛选变体以确定它们是否含有期望的特性。

氨基酸序列插入包括长度范围为1个残基至含有100或更多个残基的多肽的氨基和/或羧基端融合,和单个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的例子包括具有N端甲硫氨酸残基的抗体。抗体分子的其它插入变体包括抗体的N或C端与酶(例如对于ADEPT)或延长抗体的血清半衰期的多肽的融合物。

30 b) 糖基化变体

在某些实施方案中,改变本文中提供的抗体以提高或降低抗体糖基化的程度。可以通过改变氨基酸序列,使得创建或消除一个或多个糖基化位点来方便地实现抗体的糖基化位点的添加或删除。

在抗体包含Fc区的情况中,可以改变附着于它的寡糖。由哺乳动物细胞生成的天然抗体通常包含分支的,双触角的寡糖,其一般通过N连接附着于Fc区的CH2域的Asn297。见例如Wright et al., TIBTECH 15: 26-32 (1997)。寡糖可以包括各种碳水化合物,例如甘露糖, N-乙酰葡萄糖胺(GlcNAc), 半乳糖, 和唾液酸, 以及附着于双触角寡糖结构“主干”中的GlcNAc的岩藻糖。在一些实施方案中,可以对本发明抗体中的寡糖进行修饰以创建具有某些改善的特性的抗体变体。

在一个实施方案中,提供了抗体变体,其具有附着(直接或间接)于Fc区的非岩藻糖基化寡糖,即缺乏岩藻糖的寡糖结构。此类非岩藻糖基化寡糖(也称作“无岩藻糖基化”寡糖)特别是缺乏附着于双触角寡糖结构的主干中的第一个GlcNAc的岩藻糖残基的N连接的寡糖。在一个实施方案中,提供了具有Fc区中与天然或亲本抗体相比升高比例的非岩藻糖基化寡糖的抗体变体。例如,非岩藻糖基化寡糖的比例可以是至少约20%,至少约40%,至少约60%,至少约80%,或甚至约100%(即不存在岩藻糖基化寡糖)。非岩藻糖基化寡糖的

百分比是相对于附着于Asn297的所有寡糖(例如复合的, 杂合的和高甘露糖的结构)的总和, 缺乏岩藻糖残基的寡糖的(平均)量, 如通过MALDI-TOF质谱术测量的, 例如记载于WO 2006/082515的。Asn297指位于Fc区中的约第297位(Fc区残基的EU编号方式)的天冬酰胺残基; 然而, Asn297也可以由于抗体中的微小序列变异而位于第297位上游或下游约±3个氨基酸, 即在第294位和第300位之间。此类具有Fc区中升高比例的非岩藻糖基化寡糖的抗体可以具有改善的FcRγIIIa受体结合和/或改善的效应器功能, 特别是改善的ADCC功能。见例如US 2003/0157108; US 2004/0093621。

能够生成具有降低的岩藻糖基化的抗体的细胞系的例子包括蛋白质岩藻糖基化缺陷的Lec13 CHO细胞(Ripka et al., Arch. Biochem. Biophys. 249: 533-545 (1986); US 2003/0157108; 和WO 2004/056312, 尤其在实施例11), 和敲除细胞系, 诸如α-1, 6-岩藻糖基转移酶基因FUT8敲除CHO细胞(见例如Yamane-Ohnuki et al., Biotech. Bioeng. 87: 614-622 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4): 680-688 (2006); 和WO 2003/085107), 或GDP-岩藻糖合成或转运蛋白活性降低或消除的细胞(见例如US2004259150, US2005031613, US2004132140, US2004110282)。

在又一个实施方案中, 提供了具有两分型寡糖的抗体变体, 例如其中附着于抗体Fc区的双触角寡糖是通过GlcNAc两分的。此类抗体变体可以具有如上所述降低的岩藻糖基化和/或改善的ADCC功能。此类抗体变体的例子记载于例如Umana et al., Nat Biotechnol 17, 176-180 (1999); Ferrara et al., Biotechn Bioeng 93, 851-861 (2006); WO 99/54342; WO 2004/065540, WO 2003/011878。

还提供了在附着于Fc区的寡糖中具有至少一个半乳糖残基的抗体变体。此类抗体变体可以具有改善的CDC功能。此类抗体变体记载于例如WO 1997/30087; WO 1998/58964; 和WO 1999/22764。

c) Fc区变体

在某些实施方案中, 可以将一处或多处氨基酸修饰引入本文中提供的抗体的Fc区中, 由此生成Fc区变体。Fc区变体可以包含在一个或多个氨基酸位置包含氨基酸修饰(例如替代)的人Fc区序列(例如人IgG1, IgG2, IgG3或IgG4 Fc区)。

在某些实施方案中, 本发明涵盖拥有一些但不是所有效应器功能的抗体变体, 这使其成为如下应用的期望候选物, 其中抗体的体内半衰期是重要的, 而某些效应器功能(诸如补体和ADCC)是不必要的或有害的。可以进行体外和/或体内细胞毒性测定法以确认CDC和/或ADCC活性的降低/消减。例如, 可以进行Fc受体(FcR)结合测定法以确保抗体缺乏FcγR结合(因此有可能缺乏ADCC活性), 但是保留FcRn结合能力。介导ADCC的主要细胞NK细胞仅表达FcγRIII, 而单核细胞表达FcγRI, FcγRII和FcγRIII。在Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9: 457-492 (1991)的第464页上的表3中汇总了造血细胞上的FcR表达。评估感兴趣分子的ADCC活性的体外测定法的非限制性例子记载于美国专利No. 5, 500, 362 (见例如Hellstrom, I. et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83: 7059-7063 (1986))和Hellstrom, I. et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82: 1499-1502 (1985); 5, 821, 337 (见Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166: 1351-1361 (1987))。或者, 可以采用非放射性测定方法(见例如用于流式细胞术的ACTITM非放射性细胞毒性测定法(Cell Technology, Inc. Mountain View, CA; 和CytoTox 96®非放射性细胞毒性测定法(Promega, Madison, WI))。对于此类测定法有用的效应细胞包括外周血单个核细胞(PBMC)和天然杀伤(NK)细胞。或者/另外, 可以在体内评估感兴趣分子的ADCC活性, 例如在动物模型中, 诸如披露于Clynes et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95: 652-656 (1998)的。也可以实施C1q结合测定法以确认抗体不能结合C1q, 并且因此缺乏CDC活性。见例如WO 2006/029879和WO 2005/100402中的C1q和C3c结合ELISA。为了评估补体激活, 可以实施CDC测定法(见例如Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202: 163 (1996); Cragg, M.S. et al., Blood 101:

1045-1052 (2003); 和Cragg, M.S. and M.J. Glennie, Blood 103: 2738-2743 (2004))。也可以使用本领域中已知的方法来实现FcRn结合和体内清除/半衰期测定(见例如Petkova, S.B. et al., Int'l. Immunol. 18(12): 1759-1769 (2006); WO 2013/120929 A1)。

5 具有降低的效应器功能的抗体包括那些具有Fc区残基238, 265, 269, 270, 297, 327和329中的一个或多个的替代的(美国专利No. 6, 737, 056)。此类Fc突变体包括在氨基酸位置265, 269, 270, 297和327中的两处或更多处具有替代的Fc突变体, 包括残基265和297替代成丙氨酸的所谓的“DANA”Fc突变体(美国专利No. 7, 332, 581)。

描述了具有改善的或降低的对FcR的结合的某些抗体变体(见例如美国专利No. 6, 737, 056; WO 2004/056312, 和Shields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001))。

10 在某些实施方案中, 抗体变体包含具有改善ADCC的一处或多处氨基酸替代, 例如Fc区的位置298, 333, 和/或334 (残基的EU编号方式)的替代的Fc区。

在某些实施方案中, 抗体变体包含具有一处或多处提高FcRn结合的氨基酸替代的Fc区, 例如Fc区的位置252, 和/或254, 和/或256 (EU残基编号方式)处的替代。在某些实施方案中, 抗体变体包含具有位置252, 254, 和256处的氨基酸替代的Fc区。在一个实施方案中, 替代是自人IgG1 Fc区衍生的Fc区中的M252Y, S254T和T256E。

在某些实施方案中, 抗体变体包含具有降低FcγR结合的氨基酸替代的Fc区, 例如Fc区的位置234和235 (EU残基编号方式)处的替代。在一个实施方案中, 替代是L234A和L235A (LALA)。在某些实施方案中, 抗体变体进一步包含自人IgG1 Fc区衍生的Fc区中的D265A和/或P329G。在一个实施方案中, 替代是自人IgG1 Fc区衍生的Fc区中的L234A, L235A和P329G (LALA-PG) (见例如WO 2012/130831 A1)。在另一个实施方案中, 替代是自人IgG1 Fc区衍生的Fc区中的L234A, L235A和D265A (LALA-DA)。

在一些实施方案中, 对Fc区做出改变, 其导致改变的(即改善的或降低的)C1q结合和/或补体依赖性细胞毒性(CDC), 例如记载于美国专利No. 6, 194, 551, WO 99/51642, 和Idusogie et al., J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000)的。

25 具有延长的半衰期和改善的对新生儿Fc受体(FcRn)的结合的抗体记载于US2005/0014934A1 (Hinton等), 新生儿Fc受体(FcRn)负责将母体IgG转移至胎儿(Guyer et al., J. Immunol. 117: 587 (1976)和Kim et al., J. Immunol. 24: 249 (1994))。那些抗体包含其中具有改善Fc区对FcRn结合的一处或多处替代的Fc区。此类Fc变体包括那些在Fc区残基238, 252, 254, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 30 380, 382, 413, 424或434中的一处或多处具有替代, 例如Fc区残基434的替代的(见例如美国专利No. 7, 371, 826; Dall'Acqua, W.F., et al. J. Biol. Chem. 281 (2006) 23514-23524)。

已经通过定点诱变鉴定了对小鼠Fc-小鼠FcRn相互作用至关重要的Fc区残基(见例如Dall'Acqua, W.F., et al. J. Immunol. 169 (2002) 5171-5180)。残基I253, H310, H433, N434, 和H435 (依照Kabat的EU编号方式)牵涉相互作用(Medesan, C. et al., Eur. J. Immunol. 26 35 (1996) 2533; Firan, M. et al., Int. Immunol. 13 (2001) 993; Kim, J.K. et al., Eur. J. Immunol. 24 (1994) 542)。发现残基I253, H310, 和H435对于人Fc与鼠FcRn的相互作用是至关重要的(Kim, J.K. et al., Eur. J. Immunol. 29 (1999) 2819)。对人Fc-人FcRn复合物的研究显示残基I253, S254, H435, 和Y436对于相互作用是至关重要的(Firan, M. et al., Int. Immunol. 13 (2001) 993; Shields, R.L. et al., J. Biol. Chem. 276 (2001) 6591-6604)。已经报告和检查残基40 248至259和301至317和376至382和424至437的多种突变体(Yeung, Y.A. et al., J. Immunol. 182 (2009) 7667-7671)。

在某些实施方案中, 抗体变体包含具有一处或多处降低FcRn结合的氨基酸替代的Fc区, 例如Fc区的位置253, 和/或310, 和/或435 (EU残基编号方式)处的替代。在某些实施方案中, 抗体变体包含具有位置253, 310和435处的氨基酸替代的Fc区。在一个实施方案中, 替代是自人IgG1 Fc区衍生的Fc区中的I253A, H310A和H435A。见例如Grevys, A. et al., J.

Immunol. 194 (2015) 5497-5508.

在某些实施方案中，抗体变体包含具有一处或多处降低FcRn结合的氨基酸替代的Fc区，例如Fc区的位置310，和/或433，和/或436 (EU残基编号方式)处的替代。在某些实施方案中，抗体变体包含具有位置310，433和436处的氨基酸替代的Fc区。在一个实施方案中，替代是自人IgG1 Fc区衍生的Fc区中的H310A，H433A和Y436A (见例如WO 2014/177460 A1)。

还可见Duncan and Winter, Nature 322: 738-40 (1988); 美国专利No. 5, 648, 260; 美国专利No. 5, 624, 821; 和WO 94/29351, 它们关注Fc区变体的其它例子。

B. 重组方法和组合物

10 可以使用重组方法和组合物来生成抗体，例如记载于US 4, 816, 567的。为了这些方法，提供了一种或多种编码抗体的分离的核酸。

在天然抗体或天然抗体片段的情况中需要两种核酸，一种用于轻链或其片段且一种用于重链或其片段。此类核酸编码包含抗体VL的氨基酸序列和/或包含VH的氨基酸序列(例如抗体的轻和/或重链)。这些核酸可以在相同的表达载体上或在不同的表达载体上。

15 在具有异二聚体重链的双特异性抗体的情况中，需要四种核酸，一种用于第一轻链，一种用于包含第一异单体Fc区多肽的第二轻链，一种用于第二轻链，而一种用于包含第二异单体Fc区多肽的第二重链。四种核酸可以包含在一种或多种核酸分子或表达载体中。此类核酸编码包含抗体的第一VL的氨基酸序列和/或包含包括第一异单体Fc区的第一VH的氨基酸序列和/或包含第二VL的氨基酸序列和/或包含包括第二异单体Fc区的第二VH的氨基酸序列(例如抗体的第一和/或第二轻和/或第一和/或第二重链)。这些核酸可以在相同的表达载体上或在不同的表达载体上，正常情况下，这些核酸位于两种或三种表达载体上，即一种载体可包含超过一种这些核酸。这些双特异性抗体的例子是CrossMab和T细胞双特异性药剂(见例如Schaefer, W. et al, PNAS, 108 (2011) 11187-1191)。例如，异单体重链之一包含所谓的“节突变”(T366W和任选地S354C或Y349C之一)且另一包含所谓的“穴突变”(T366S, L368A和Y407V和任选地Y349C或S354C) (见例如Carter, P. et al., Immunotechnol. 2 (1996) 73)。

在一个实施方案中，提供了编码本文中报告的方法中使用的抗体的分离的核酸。

在又一个实施方案中，提供了包含此类核酸的一种或多种载体(例如表达载体)。

在又一个实施方案中，提供了包含此类核酸的宿主细胞。

30 在一个此类实施方案中，宿主细胞包含(例如已经用下述各项转化):

- 在由形成二硫键的两条相同的轻链和两条相同的重链其包含VH和VL的片段构成的抗体的情况中:

(1)包含核酸的载体，所述核酸编码包含抗体VL的氨基酸序列和包含抗体VH的氨基酸序列，或

35 (2)第一载体和第二载体，所述第一载体包含编码包含抗体VL的氨基酸序列的核酸，所述第二载体包含编码包含抗体VH的氨基酸序列的核酸。

- 在具有异二聚体重链的双特异性抗体的情况中:

40 (1)包含编码如下氨基酸序列的第一对核酸的第一载体，所述氨基酸序列之一包含抗体的第一VL且另一包含第一VH，和包含编码如下氨基酸序列的第二对核酸的第二载体，所述氨基酸序列之一包含抗体的第二VL且另一包含第二VH，或

(2)包含编码如下氨基酸序列的第一核酸的第一载体，所述氨基酸序列包含可变域之一(优选轻链可变域)，包含编码如下氨基酸序列的一对核酸的第二载体，所述氨基酸序列之一包含轻链可变域且另一包含第一重链可变域，和包含编码如下氨基酸序列的一对核酸的第三载体，所述氨基酸序列之一包含与第二载体对应的另一轻链可变域且另一包含第二重链可变域，或

(3)包含编码如下氨基酸序列的核酸的第一载体,所述氨基酸序列包含抗体的第一VL,包含编码如下氨基酸序列的核酸的第二载体,所述氨基酸序列包含抗体的第一VH,包含编码如下氨基酸序列的核酸的第三载体,所述氨基酸序列包含抗体的第二VL,和包含编码如下氨基酸序列的核酸的第四载体,所述氨基酸序列包含抗体的第二VH。

5 在一个实施方案中,宿主细胞是真核的,例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或淋巴样细胞(例如Y0, NS0, Sp20细胞)。在一个实施方案中,提供了生成抗RSV抗体的方法,其中该方法包括在适合于表达抗体的条件下培养包含编码抗体的核酸的宿主细胞,如上文提供的,并且任选地,自宿主细胞(或宿主细胞培养液)回收抗体。

对于抗RSV抗体的重组生成,将编码抗体的核酸(例如上文所描述的)分离,并插入一种或多种载体中,以在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。此类核酸可以使用常规规程(例如通过使用能够特异性结合编码抗体重链和轻链的基因的寡核苷酸探针)容易地分离和测序,或者通过重组方法生成或通过化学合成来获得。

10 适合于克隆或表达抗体编码载体的宿主细胞包括本文中所描述的原核或真核细胞。例如,可以在细菌中生成抗体,特别是在不需要糖基化和Fc效应器功能时。对于抗体片段和多肽在细菌中的表达,见例如US 5, 648, 237, US 5, 789, 199和US 5, 840, 523 (还可见 Charlton, K.A., 于Methods in Molecular Biology, 第248卷, Lo, B.K.C.编, Humana Press, Totowa, NJ (2003), 第245-254页,其描述了抗体片段在大肠杆菌(*E. coli*)中的表达)。表达后,可以将抗体在可溶性级分中自细菌细胞团分离,并可以进一步纯化。

15 在原核生物外,真核微生物诸如丝状真菌或酵母是适合于抗体编码载体的克隆或表达宿主,包括其糖基化途径已经“人源化”,导致生成具有部分或完全人的糖基化样式的抗体的真菌和酵母菌株。见Gerngross, T.U., Nat. Biotech. 22 (2004) 1409-1414; Li et al., Nat. Biotech. 24 (2006) 210-215。

20 适合于表达糖基化抗体的宿主细胞也自多细胞生物体(无脊椎动物和脊椎动物)衍生。无脊椎动物细胞的例子包括植物和昆虫细胞。已经鉴定出许多杆状病毒株,其可以与昆虫细胞一起使用,特别是用于转染草地夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)细胞。

25 也可以利用植物细胞培养物作为宿主。见例如US 5, 959, 177, US 6, 040, 498, US 6, 420, 548, US 7, 125, 978和US 6, 417, 429 (其描述了用于在转基因植物中生成抗体的 PLANTIBODIES™技术)。

也可以使用脊椎动物细胞作为宿主。例如,适应于在悬浮液中生长的哺乳动物细胞系可以是有用的。有用的哺乳动物宿主细胞系的其它例子是经SV40转化的猴肾CV1系(COS-7); 人胚肾系(293或293细胞,如记载于例如Graham, F.L. et al., J. Gen Virol. 36 (1977) 59-74的); 幼年仓鼠肾细胞(BHK); 小鼠塞托利(sertoli)细胞(TM4细胞,如记载于例如Mather, J.P., Biol. Reprod. 23 (1980) 243-252的); 猴肾细胞(CV1); 非洲绿猴肾细胞(VERO-76); 人宫颈癌细胞(HELA); 犬肾细胞(MDCK); 牛鼠(buffalo rat)肝细胞(BRL 3A); 35 人肺细胞(W138); 人肝细胞(Hep G2); 小鼠乳房肿瘤(MMT 060562); TRI细胞,如记载于例如Mather, J.P. et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383 (1982) 44-68的; MRC 5细胞; 和FS4细胞。其它有用的哺乳动物宿主细胞系包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,包括DHFR⁻ CHO细胞(Urtaub, G. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77 (1980) 4216-4220); 和骨髓瘤细胞系诸如Y0, NS0和Sp2/0。关于适合于抗体生成的某些哺乳动物宿主细胞系的综述,见例如Yazaki, 40 P. and Wu, A.M., Methods in Molecular Biology, 第248卷, Lo, B.K.C.编, Humana Press, Totowa, NJ (2004), 第255-268页。

C. 测定法

可以通过本领域中已知的多种测定法对本文中提供的抗RSV抗体鉴定,筛选,或表征其物理/化学特性和/或生物学活性。

45 1. 结合测定法和其它测定法

一方面,对本发明的抗体测试其抗原结合活性,例如通过已知的方法诸如ELISA, Western印迹等来进行。

另一方面,可使用竞争测定法来鉴定与参照抗RSV抗体竞争对RSV或其抗原的结合的抗体。在某些实施方案中,此类竞争性抗体结合与参照抗RSV抗体所结合表位相同的表位(例如线性或构象表位)。用于定位抗体所结合表位的详细例示性方法见Morris (1996) “Epitope Mapping Protocols”, Methods in Molecular Biology vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ)。

在一种例示性竞争测定法中,在包含第一经标记抗体(其结合RSV或其抗原)(例如参照抗RSV抗体)和第二未标记抗体(其要测试与第一抗体竞争对RSV或其抗原的结合的能力)的溶液中温育固定化RSV或其抗原。第二抗体可存在于杂交瘤上清液中。作为对照,在包含第一经标记抗体但不包含第二未标记抗体的溶液中温育固定化RSV或其抗原。在允许第一抗体结合RSV或其抗原的条件下温育后,除去过量的未结合抗体,并测量与固定化RSV或其抗原联合的标记物的量。如果测试样品中与固定化RSV或其抗原联合的标记物的量与对照样品相比实质性降低,那么这指示第二抗体与第一抗体竞争对RSV或其抗原的结合。参见Harlow and Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

2. 活性测定法

一方面,提供了用于鉴定具有生物学活性的抗RSV抗体的测定法。生物学活性可以包括例如抗RSV抗体抑制RSV感染宿主细胞。还提供了在体内和/或在体外具有此类生物学活性的抗体。

D. 用于诊断和检测的方法和组合物

在某些实施方案中,本文中提供的任何抗RSV抗体可用于检测生物学样品中RSV的存在。在用于本文时,术语“检测”涵盖定量或定性检测。在某些实施方案中,生物学样品包含细胞或组织,诸如肿瘤组织。

在一个实施方案中,提供了在诊断或检测方法中使用的抗RSV抗体。在又一方面,提供了检测生物学样品中RSV的存在的方法。在某些实施方案中,该方法包括在容许抗RSV抗体结合RSV或其抗原的条件下使生物学样品与抗RSV抗体接触,如本文中所描述的,并检测是否在抗RSV抗体与RSV或其抗原之间形成复合物。此类方法可以是体外或体内方法。在一个实施方案中,使用抗RSV抗体来选择适合用抗RSV抗体治疗的受试者,例如其中患者感染了RSV,或怀疑感染RSV,或有接触RSV的风险。

在某些实施方案中,提供了经标记的抗RSV抗体。标记物包括但不限于直接检测的标记物或模块(诸如荧光,发色,电子致密,化学发光,和放射性标记物),和例如经由酶反应或分子相互作用间接检测的模块,诸如酶或配体。例示性的标记物包括但不限于放射性同位素³²P, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³H, 和¹³¹I, 荧光团诸如稀土螯合物或荧光素及其衍生物,罗丹明(rhodamine)及其衍生物,丹酰,伞形酮,荧光素酶,例如萤火虫荧光素酶和细菌荧光素酶(美国专利No. 4, 737, 456), 荧光素, 2, 3-二氢酞嗪二酮, 辣根过氧化物酶(HRP), 碱性磷酸酶, β -半乳糖苷酶, 葡糖淀粉酶, 溶菌酶, 糖类氧化酶, 例如葡萄糖氧化酶, 半乳糖氧化酶, 和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶, 杂环氧化酶诸如尿酸酶和黄嘌呤氧化酶(其与采用过氧化氢氧化染料前体的酶诸如HRP偶联), 乳过氧化物酶, 或微过氧化物酶, 生物素/亲和素, 自旋标记物, 噬菌体标记物, 稳定的自由基, 等等。

E. 药学配制剂

通过混合具有期望纯度的此类抗体与一种或多种任选的药学可接受载剂(Remington's Pharmaceutical Sciences 第16版, Osol, A.编(1980))以冻干配制剂或水性溶液形式制备如本文中所描述的抗RSV抗体的药学配制剂。一般地, 药学可接受载剂在所采用的剂量和浓度对接受者是无毒的, 而且包括但不限于缓冲剂, 诸如磷酸盐, 柠檬酸盐, 和

其它有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸和甲硫氨酸；防腐剂(诸如氯化十八烷基二甲基苄基铵；氯化己烷双胺；苯扎氯铵，苯索氯铵；酚，丁醇或苯甲醇；对羟基苯甲酸烃基酯，诸如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯；邻苯二酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇；和间甲酚)；低分子量(少于约10个残基)多肽；蛋白质，诸如血清白蛋白，明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物，诸如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，诸如甘氨酸，谷氨酰胺，天冬酰胺，组氨酸，精氨酸或赖氨酸；单糖，二糖和其它碳水化合物，包括葡萄糖，甘露糖或糊精；螯合剂，诸如EDTA；糖类，诸如蔗糖，甘露醇，海藻糖或山梨醇；成盐相反离子，诸如钠；金属复合物(例如Zn-蛋白质复合物)；和/或非离子表面活性剂，诸如聚乙二醇(PEG)。本文中的例示性的药

5 学可接受载剂进一步包含间质药物分散剂诸如可溶性中性活性透明质酸酶糖蛋白(sHASEGP)，例如人可溶性PH-20透明质酸酶糖蛋白，诸如rHuPH20 (HYLENEX®, Baxter International, Inc.)。某些例示性的sHASEGP和使用方法，包括rHuPH20记载于美国专利公开文本No. 2005/0260186和2006/0104968。在一方面，将sHASEGP与一种或多种别的糖胺聚糖酶诸如软骨素酶组合。

10

例示性的冻干抗体配制剂记载于美国专利No. 6, 267, 958。水性抗体配制剂包括那些记载于美国专利No. 6, 171, 586和WO2006/044908的，后一种配制剂包含组氨酸-乙酸盐缓冲剂。

15

本文中的配制剂还可含有超过一种所治疗具体适应症所必需的活性组分，优选那些活性互补且彼此没有不利影响的组分。此类活性组分适于以有效用于所需目的的量而组合存在。

20

活性组分可包载于例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中(例如分别是羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)，在胶状药物投递系统中(例如脂质体，清蛋白微球体，微乳剂，纳米颗粒和纳米胶囊)，或在粗滴乳液中。此类技术披露于Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, Osol, A. 编 (1980)。

可以制备持续释放制剂。持续释放制剂的合适的例子包括含有抗体的固体疏水性聚合物的半透性基质，该基质为成形商品形式，例如膜，或微胶囊。

25

用于体内施用的配制剂一般是无菌的。无菌性可容易地实现，例如通过穿过无菌滤膜过滤。

F. 预防、治疗性方法和组合物

可以在预防或治疗性方法中使用本文中提供的任何抗RSV抗体。

30 在一个方面，提供了作为药物使用的抗RSV抗体。在又一些方面，提供了在预防或治疗RSV感染中使用的抗RSV抗体。在某些实施方案中，提供了在预防或治疗方法中使用的抗RSV抗体。在某些实施方案中，本发明提供了在预防具有RSV感染风险的个体的方法中使用的抗RSV抗体，所述预防包括对个体施用有效量的抗RSV抗体。在某些实施方案中，本发明提供了在治疗具有RSV感染的个体的方法中使用的抗RSV抗体，所述治疗包括对个体施用有效量的抗RSV抗体。在一个实施方案中，该抗体用于治疗RSV感染或延迟其进展。

35

依照任何上述实施方案的“个体”优选是人。在又一方面，本发明提供了抗RSV抗体在制造或制备药物中的用途。在一个实施方案中，所述药物用于治疗RSV感染。在又一个实施方案中，所述药物用于治疗RSV感染的方法，包括对具有RSV感染的个体施用有效量的所述药物。依照任何上述实施方案的“个体”可以是人。

40

如本文中使用的，术语“RSV感染”可以是例如下呼吸道感染。

在又一方面，本发明提供了治疗RSV感染的方法。在一个实施方案中，所述方法包括对具有癌症的个体施用有效量的抗RSV。依照任何上述实施方案的“个体”可以是人。

在又一方面，本发明提供了药学配制剂，其包含本文中提供的任何抗RSV抗体，例如在任何上述治疗性方法中使用。在一个实施方案中，药学配制剂包含本文中提供的任何抗

45

RSV抗体和药学可接受载剂。

在又一方面，本发明提供了药学配制剂，其包含本文中提供的任何抗RSV抗体，例如在任何上述治疗性方法中使用。在一个实施方案中，药学配制剂包含本文中提供的任何抗RSV抗体和药学可接受载剂。在另一个实施方案中，药学配制剂包含本文中提供的任何抗RSV抗体和至少一种别的治疗剂。在一个实施方案中，该至少一种别的治疗剂例如是另一种抗RSV抗体，其与本文中的抗RSV抗体结合RSV的不同表位。

可以单独或与疗法中的其它药剂组合使用本发明的抗体。例如，可以与至少一种别的治疗剂共施用本发明的抗体。

上文记录的此类联合疗法涵盖联合施用(其中两种或更多种治疗剂包含在相同或不同配制剂中)，和分开施用，在该情况中，可以在施用一种或多种别的治疗剂之前，同时，和/或之后发生本发明的抗体的施用。在一个实施方案中，抗RSV抗体的施用和别的治疗剂的施用彼此在约一个月内，或在约一、二或三周内，或在约一、二、三、四、五、或六天内发生。

可以通过任何合适的手段，包括胃肠外，肺内，和鼻内，及若期望用于局部治疗的话，损伤内施用来施用本发明的抗体(和任何别的治疗剂)。胃肠外输注包括肌肉内，静脉内，动脉内，腹膜内，或皮下施用。部分根据施用是短暂的还是长期的，剂量给药可以通过任何合适的路径，例如通过注射，诸如静脉内或皮下注射进行。本文中涵盖各种剂量给药日程表，包括但不限于单次施用或在多个时间点里的多次施用，推注施用，和脉冲输注。

本发明的抗体应当以符合良好的医学实践的方式配制，确定剂量和给药。关于这一点考虑的因素包括在治疗的特定病症，在治疗的特定哺乳动物，患者个体的临床状态，病因，药物递送部位，给药方法，服药日程以及其它为开业医生所知的因素。抗体无需但可任选地与一种或多种目前用于预防或治疗所述病症的药剂一起配制。上述其它药剂的有效量取决于配方中所存在的抗体的量，病症或治疗的类型，以及其它上述讨论的因素。这些药剂通常以与本文所述相同的剂量和给药途径使用，或以约1-99%的本文所描述的剂量使用，或以任何剂量并通过任何途径使用，所述剂量和途径是凭经验/临床确定合适的。

为了预防或治疗疾病，本发明的抗体(当单独或与一种或多种其它别的治疗剂联合使用时)的合适剂量会取决于所要治疗的疾病的类型，抗体的种类，疾病的严重性和病程，所给予抗体的预防或治疗目的，之前的治疗，患者的临床史和对抗体的应答，以及主治医师的斟酌决定。抗体适合于在一次或一系列的治疗中给予患者。取决于疾病的类型和严重性，约1 $\mu\text{g/kg}$ -15 mg/kg (例如0.1 mg/kg -10 mg/kg)的抗体可作为首次候选剂量给予患者，无论是例如通过一次或多次分开的给药或通过连续输注。取决于上述提及的因素，一个典型的日剂量可在约1 $\mu\text{g/kg}$ -100 mg/kg 或更多的范围内。对于几天或更长时间的重复给药，取决于病情，治疗会通常持续直至出现疾病症状得到期望的抑制为止。抗体的一种例示性剂量会在约0.05 mg/kg 至约10 mg/kg 的范围中。如此，可以对患者施用约0.5 mg/kg ，2.0 mg/kg ，4.0 mg/kg 或10 mg/kg (或它们的任意组合)的一剂或多剂。上述剂量可间歇给予，如每周或每三周给予一次(如使得患者得到约2剂-约20剂，或例如约6剂的抗体)。可给予初始较高的加载剂量，接着给予一个或多个较低的剂量。一种例示性剂量给药摄生法包括施用。然而，其它剂量摄生法可能是有用的。通过常规技术和测定方法易于监测该治疗的进展。

应当理解，可以替换抗RSV抗体或在抗RSV抗体外使用本发明的免疫缀合物实施任何上述配制剂或治疗性方法。

G. 制品

在本发明的另一方面，提供了一种制品，其含有可用于治疗，预防和/或诊断上文所描述的病症的材料。制品包含容器和容器上或与容器联合的标签或包装插页。合适的容器包括例如瓶，管形瓶，注射器，IV溶液袋，等等。容器可以由多种材料诸如玻璃或塑料

形成。容器容纳单独或与另一种组合物组合有效治疗，预防和/或诊断状况的组合物，并且可以具有无菌存取口(例如，容器可以是具有由皮下注射针可穿过的塞子的管形瓶或静脉内溶液袋)。组合物中的至少一种活性剂是本发明的抗体。标签或包装插页指示使用组合物来治疗选择的状况。此外，制品可以包含: (a)其中装有组合物的第一容器，其中组合物包含本发明的抗体; 和(b)其中装有组合物的第二容器，其中组合物包含别的治疗剂。在本发明的此实施方案中的制品可以进一步包含包装插页，其指示可以使用组合物来治疗特定的状况。或者/另外，制品可以进一步包含第二(或第三)容器，其包含药学可接受缓冲液，诸如抑菌性注射用水(BWFI)，磷酸盐缓冲盐水，Ringer氏溶液和右旋糖溶液。它可以进一步包含从商业和用户观点看期望的其它材料，包括其它缓冲液，稀释剂，滤器，针，和注射器。

氨基酸序列和核酸序列的描述

编号	说明		
1	F6-27	CDR-H1	氨基酸序列
2	F6-27	CDR-H2	氨基酸序列
3	F6-27	CDR-H3	氨基酸序列
4	F6-27	CDR-L1	氨基酸序列
5	F6-27	CDR-L2	氨基酸序列
6	F6-27	CDR-L3	氨基酸序列
7	F6-27	VH	氨基酸序列
8	F6-27	VL	氨基酸序列
9	F6-37	CDR-H1	氨基酸序列
10	F6-37	CDR-H2	氨基酸序列
11	F6-37	CDR-H3	氨基酸序列
12	F6-37	CDR-L1	氨基酸序列
13	F6-37	CDR-L2	氨基酸序列
14	F6-37	CDR-L3	氨基酸序列
15	F6-37	VH	氨基酸序列
16	F6-37	VL	氨基酸序列
17	F6-38	CDR-H1	氨基酸序列
18	F6-38	CDR-H2	氨基酸序列
19	F6-38	CDR-H3	氨基酸序列
20	F6-38	CDR-L1	氨基酸序列
21	F6-38	CDR-L2	氨基酸序列
22	F6-38	CDR-L3	氨基酸序列
23	F6-38	VH	氨基酸序列
24	F6-38	VL	氨基酸序列
25	F6-47	CDR-H1	氨基酸序列
26	F6-47	CDR-H2	氨基酸序列
27	F6-47	CDR-H3	氨基酸序列
28	F6-47	CDR-L1	氨基酸序列
29	F6-47	CDR-L2	氨基酸序列

30	F6-47	CDR-L3	氨基酸序列
31	F6-47	VH	氨基酸序列
32	F6-47	VL	氨基酸序列
33	F6-49	CDR-H1	氨基酸序列
34	F6-49	CDR-H2	氨基酸序列
35	F6-49	CDR-H3	氨基酸序列
36	F6-49	CDR-L1	氨基酸序列
37	F6-49	CDR-L2	氨基酸序列
38	F6-49	CDR-L3	氨基酸序列
39	F6-49	VH	氨基酸序列
40	F6-49	VL	氨基酸序列
41	F6-56	CDR-H1	氨基酸序列
42	F6-56	CDR-H2	氨基酸序列
43	F6-56	CDR-H3	氨基酸序列
44	F6-56	CDR-L1	氨基酸序列
45	F6-56	CDR-L2	氨基酸序列
46	F6-56	CDR-L3	氨基酸序列
47	F6-56	VH	氨基酸序列
48	F6-56	VL	氨基酸序列
49	F6-61	CDR-H1	氨基酸序列
50	F6-61	CDR-H2	氨基酸序列
51	F6-61	CDR-H3	氨基酸序列
52	F6-61	CDR-L1	氨基酸序列
53	F6-61	CDR-L2	氨基酸序列
54	F6-61	CDR-L3	氨基酸序列
55	F6-61	VH	氨基酸序列
56	F6-61	VL	氨基酸序列
57	F6-63	CDR-H1	氨基酸序列
58	F6-63	CDR-H2	氨基酸序列
59	F6-63	CDR-H3	氨基酸序列
60	F6-63	CDR-L1	氨基酸序列
61	F6-63	CDR-L2	氨基酸序列
62	F6-63	CDR-L3	氨基酸序列
63	F6-63	VH	氨基酸序列
64	F6-63	VL	氨基酸序列
65	F6-65	CDR-H1	氨基酸序列
66	F6-65	CDR-H2	氨基酸序列
67	F6-65	CDR-H3	氨基酸序列
68	F6-65	CDR-L1	氨基酸序列
69	F6-65	CDR-L2	氨基酸序列

70	F6-65	CDR-L3	氨基酸序列
71	F6-65	VH	氨基酸序列
72	F6-65	VL	氨基酸序列
73	F6-70	CDR-H1	氨基酸序列
74	F6-70	CDR-H2	氨基酸序列
75	F6-70	CDR-H3	氨基酸序列
76	F6-70	CDR-L1	氨基酸序列
77	F6-70	CDR-L2	氨基酸序列
78	F6-70	CDR-L3	氨基酸序列
79	F6-70	VH	氨基酸序列
80	F6-70	VL	氨基酸序列
81	F6-88	CDR-H1	氨基酸序列
82	F6-88	CDR-H2	氨基酸序列
83	F6-88	CDR-H3	氨基酸序列
84	F6-88	CDR-L1	氨基酸序列
85	F6-88	CDR-L2	氨基酸序列
86	F6-88	CDR-L3	氨基酸序列
87	F6-88	VH	氨基酸序列
88	F6-88	VL	氨基酸序列
89	F6-115	CDR-H1	氨基酸序列
90	F6-115	CDR-H2	氨基酸序列
91	F6-115	CDR-H3	氨基酸序列
92	F6-115	CDR-L1	氨基酸序列
93	F6-115	CDR-L2	氨基酸序列
94	F6-115	CDR-L3	氨基酸序列
95	F6-115	VH	氨基酸序列
96	F6-115	VL	氨基酸序列
97	F6-124	CDR-H1	氨基酸序列
98	F6-124	CDR-H2	氨基酸序列
99	F6-124	CDR-H3	氨基酸序列
100	F6-124	CDR-L1	氨基酸序列
101	F6-124	CDR-L2	氨基酸序列
102	F6-124	CDR-L3	氨基酸序列
103	F6-124	VH	氨基酸序列
104	F6-124	VL	氨基酸序列
105	F6-132	CDR-H1	氨基酸序列
106	F6-132	CDR-H2	氨基酸序列
107	F6-132	CDR-H3	氨基酸序列
108	F6-132	CDR-L1	氨基酸序列
109	F6-132	CDR-L2	氨基酸序列

110	F6-132	CDR-L3	氨基酸序列
111	F6-132	VH	氨基酸序列
112	F6-132	VL	氨基酸序列
113	F6-133	CDR-H1	氨基酸序列
114	F6-133	CDR-H2	氨基酸序列
115	F6-133	CDR-H3	氨基酸序列
116	F6-133	CDR-L1	氨基酸序列
117	F6-133	CDR-L2	氨基酸序列
118	F6-133	CDR-L3	氨基酸序列
119	F6-133	VH	氨基酸序列
120	F6-133	VL	氨基酸序列
121	F6-141	CDR-H1	氨基酸序列
122	F6-141	CDR-H2	氨基酸序列
123	F6-141	CDR-H3	氨基酸序列
124	F6-141	CDR-L1	氨基酸序列
125	F6-141	CDR-L2	氨基酸序列
126	F6-141	CDR-L3	氨基酸序列
127	F6-141	VH	氨基酸序列
128	F6-141	VL	氨基酸序列
129	F6-153	CDR-H1	氨基酸序列
130	F6-153	CDR-H2	氨基酸序列
131	F6-153	CDR-H3	氨基酸序列
132	F6-153	CDR-L1	氨基酸序列
133	F6-153	CDR-L2	氨基酸序列
134	F6-153	CDR-L3	氨基酸序列
135	F6-153	VH	氨基酸序列
136	F6-153	VL	氨基酸序列
137	F6-172	CDR-H1	氨基酸序列
138	F6-172	CDR-H2	氨基酸序列
139	F6-172	CDR-H3	氨基酸序列
140	F6-172	CDR-L1	氨基酸序列
141	F6-172	CDR-L2	氨基酸序列
142	F6-172	CDR-L3	氨基酸序列
143	F6-172	VH	氨基酸序列
144	F6-172	VL	氨基酸序列
145	F6-207	CDR-H1	氨基酸序列
146	F6-207	CDR-H2	氨基酸序列
147	F6-207	CDR-H3	氨基酸序列
148	F6-207	CDR-L1	氨基酸序列
149	F6-207	CDR-L2	氨基酸序列

150	F6-207	CDR-L3	氨基酸序列
151	F6-207	VH	氨基酸序列
152	F6-207	VL	氨基酸序列
153	F6-208	CDR-H1	氨基酸序列
154	F6-208	CDR-H2	氨基酸序列
155	F6-208	CDR-H3	氨基酸序列
156	F6-208	CDR-L1	氨基酸序列
157	F6-208	CDR-L2	氨基酸序列
158	F6-208	CDR-L3	氨基酸序列
159	F6-208	VH	氨基酸序列
160	F6-208	VL	氨基酸序列
161	F6-210	CDR-H1	氨基酸序列
162	F6-210	CDR-H2	氨基酸序列
163	F6-210	CDR-H3	氨基酸序列
164	F6-210	CDR-L1	氨基酸序列
165	F6-210	CDR-L2	氨基酸序列
166	F6-210	CDR-L3	氨基酸序列
167	F6-210	VH	氨基酸序列
168	F6-210	VL	氨基酸序列
169	F6-213	CDR-H1	氨基酸序列
170	F6-213	CDR-H2	氨基酸序列
171	F6-213	CDR-H3	氨基酸序列
172	F6-213	CDR-L1	氨基酸序列
173	F6-213	CDR-L2	氨基酸序列
174	F6-213	CDR-L3	氨基酸序列
175	F6-213	VH	氨基酸序列
176	F6-213	VL	氨基酸序列
177	F6-215	CDR-H1	氨基酸序列
178	F6-215	CDR-H2	氨基酸序列
179	F6-215	CDR-H3	氨基酸序列
180	F6-215	CDR-L1	氨基酸序列
181	F6-215	CDR-L2	氨基酸序列
182	F6-215	CDR-L3	氨基酸序列
183	F6-215	VH	氨基酸序列
184	F6-215	VL	氨基酸序列
185	F6-227	CDR-H1	氨基酸序列
186	F6-227	CDR-H2	氨基酸序列
187	F6-227	CDR-H3	氨基酸序列
188	F6-227	CDR-L1	氨基酸序列
189	F6-227	CDR-L2	氨基酸序列

190	F6-227	CDR-L3	氨基酸序列
191	F6-227	VH	氨基酸序列
192	F6-227	VL	氨基酸序列
193	F6-27	CL	氨基酸序列
	F6-56		
194	F6-115	CL	氨基酸序列
	F6-172		
195	F6-37	CL	氨基酸序列
	F6-47		
	F6-61		
	F6-70		
196	F6-38	CL	氨基酸序列
197	F6-49	CL	氨基酸序列
	F6-63		
	F6-88		
	F6-124		
	F6-207		
198	F6-65	CL	氨基酸序列
199	F6-132	CL	氨基酸序列
	F6-133		
	F6-141		
	F6-153		
	F6-210		
	F6-213		
	F6-215		
	F6-227		
200	F6-208	CL	氨基酸序列
201	IgG1	CH	氨基酸序列
202	F6-27	VH	核苷酸序列
203	F6-27	VL	核苷酸序列
204	F6-37	VH	核苷酸序列
205	F6-37	VL	核苷酸序列
206	F6-38	VH	核苷酸序列
207	F6-38	VL	核苷酸序列
208	F6-47	VH	核苷酸序列
209	F6-47	VL	核苷酸序列
210	F6-49	VH	核苷酸序列
211	F6-49	VL	核苷酸序列
212	F6-56	VH	核苷酸序列
213	F6-56	VL	核苷酸序列

214	F6-61	VH	核苷酸序列
215	F6-61	VL	核苷酸序列
216	F6-63	VH	核苷酸序列
217	F6-63	VL	核苷酸序列
218	F6-65	VH	核苷酸序列
219	F6-65	VL	核苷酸序列
220	F6-70	VH	核苷酸序列
221	F6-70	VL	核苷酸序列
222	F6-88	VH	核苷酸序列
223	F6-88	VL	核苷酸序列
224	F6-115	VH	核苷酸序列
225	F6-115	VL	核苷酸序列
226	F6-124	VH	核苷酸序列
227	F6-124	VL	核苷酸序列
228	F6-132	VH	核苷酸序列
229	F6-132	VL	核苷酸序列
230	F6-133	VH	核苷酸序列
231	F6-133	VL	核苷酸序列
232	F6-141	VH	核苷酸序列
233	F6-141	VL	核苷酸序列
234	F6-153	VH	核苷酸序列
235	F6-153	VL	核苷酸序列
236	F6-172	VH	核苷酸序列
237	F6-172	VL	核苷酸序列
238	F6-207	VH	核苷酸序列
239	F6-207	VL	核苷酸序列
240	F6-208	VH	核苷酸序列
241	F6-208	VL	核苷酸序列
242	F6-210	VH	核苷酸序列
243	F6-210	VL	核苷酸序列
244	F6-213	VH	核苷酸序列
245	F6-213	VL	核苷酸序列
246	F6-215	VH	核苷酸序列
247	F6-215	VL	核苷酸序列
248	F6-227	VH	核苷酸序列
249	F6-227	VL	核苷酸序列
250	RSV A2 pre-F		氨基酸序列

本发明提供一组抗体，对RSV A2 pre-F蛋白的亲合力在0.001 nM到3.25 nM之间，对RSV A2毒株的中和活性IC₅₀在0.73 ng/mL到80.04 ng/mL之间，对RSV B9320毒株的中和活性IC₅₀在1.11 ng/mL到153.90 ng/mL之间，对RSV B18537毒株的中和活性IC₅₀在0.25

ng/mL到67.03 ng/mL之间。

实施例1：抗RSV抗体的制备

5 从健康成人志愿者采集外周血，通过密度梯度离心法获得上层的血浆和中间的PBMC。用荧光标记的pre-F蛋白通过流式分选从PBMC中分离出与pre-F蛋白特异性结合的
记忆B细胞，并利用巢式PCR获得可转染的具有表达活性的PCR片段，转染CHO细胞进行
表达，得到含有分泌抗体的细胞上清液，通过ELISA进行结合活性筛选，获得了数百
株pre-F结合阳性克隆。多株重组抗体经检测具有针对RSV A2毒株的中和活性。综合各重
10 组抗体与RSV A2、RSV 9320及RSV 18537的中和活性，以及与RSV A2 pre-F蛋白的亲
和力结果，最终选择了24株抗体，即F6-27、F6-37、F6-38、F6-47、F6-49、F6-56、F6-61、
F6-63、F6-65、F6-70、F6-88、F6-115、F6-124、F6-132、F6-133、F6-141、F6-153、F6-172、
F6-207、F6-208、F6-210、F6-213、F6-215和F6-227。

抗体的CDR的氨基酸序列显示于表1。

表1：抗RSV抗体的CDR的氨基酸序列

		CDR1	CDR2	CDR3
F6-27	HCDR	GFAFRSHA	ISYDGGHT	ARSEGSYRSWPGYFYMDV
	LCDR	SSDVGGYYY	DVT	NSYSSSTIPYV
F6-37	HCDR	GFTFKSHA	VPYDGATN	ARGATSGSYSFLGYNYMDV
	LCDR	SSDVGAYTY	DVT	SSYTDRNTLV
F6-38	HCDR	GFTLKNYA	TAYDGFTS	ARGGEGAFSWLGYLQYMDV
	LCDR	SNDIGSYTY	DVN	NSYTINNTLK
F6-47	HCDR	GFALKSYA	VPYDAVTN	ARGATSGSYSFLGYNYMDV
	LCDR	SSDVGAYTY	DVT	SSYTDRNTIV
F6-49	HCDR	GFTFRHYA	LPYDGSTK	ARSTYSYEYSFLGYFYMDV
	LCDR	SRDVGAYTY	DVS	SSYTDSNTVV
F6-56	HCDR	GFAFRSHA	ISYDGGHT	ARSEGSYRSWPGYFYMDV
	LCDR	SSDVGGYYY	DVS	NSYSSSTTPYV
F6-61	HCDR	GFSLSTRGMC	IDWDDDK	ARIRCYDYVWGDDEVFDI
	LCDR	TSNIGSNN	TND	AAWDDSLNGLL
F6-63	HCDR	GFSFKMHA	IPYDGSSQ	ARGGEEGAWSWIGYNSYMDV
	LCDR	SSDVGGYDY	DVS	SSYTSSNTLI
F6-65	HCDR	GFTFKSYG	LSYDGFSG	ARGGDGEIFSWIGYFYMDV
	LCDR	TNDVGGYDY	DVS	SSYTITNTLK
F6-70	HCDR	GFTFKNFA	VSYDGTSK	ARVESSGSGHYSYLGIFYCMTDV
	LCDR	RNDVGGYDY	DVS	SSYTINNTLV
F6-88	HCDR	GNSFTRHG	ISAHKSNT	VRDVTVVTDVGSYDFPMDV
	LCDR	NSNIGGDY	NTN	ATWDDSLNGWV
F6-115	HCDR	GGSVSDDE	IDRTGSS	ARGGLVVTDVGRGWDAFDV
	LCDR	QHINNWN	AAS	QQGDSFPLT
F6-124	HCDR	GYTFTGNA	ISVNNGNT	AREVVNYGSGSLNFDS
	LCDR	KLGNDY	EDS	QAWDGSTVI
F6-132	HCDR	EFTFSTDF	ITPSDGT	VAYDRVTTAGTGASDI
	LCDR	QSLHGDGYNY	LGS	MQGLQTPFT
F6-133	HCDR	SFSVTGSY	IYSTGST	ARLGPAGGSWSWEFYGLDV
	LCDR	QGTTSY	GVS	QQVNIFPYT
F6-141	HCDR	AYDFIDDS	IDPSGDTT	VAYERATTLAGVGASDV
	LCDR	QSLLYRDGYNY	FAS	MQSLQTPFT
F6-153	HCDR	GVSLSGDY	INHSGST	ARGWEYCHGTTCYSKAFDI
	LCDR	QDISNY	DAS	QQFHNLPVT
F6-172	HCDR	GFILSDST	IANGYAT	TSRSVVVTDVAGRDDY
	LCDR	QSLHNRNGYNY	LGS	MQDLQTPPT
F6-207	HCDR	GFSLTGVA	IYWDDDK	AHFDYGDPEVVALFEYSYMDV
	LCDR	SSNIGSNN	TNN	AVWDDSVGGHWV
F6-208	HCDR	GVTRNTYA	TSYDGTST	AKGPQGIYSYIGYFYMDV

	LCDR	RDDVGDYDY	DVT	NSYTSSNSVV
F6-210	HCDR	GYTFSDYS	INTSGGTT	VAYERATTLAGAGASDI
	LCDR	QSLHSDGYNY	LGS	MQSLQTPFT
F6-213	HCDR	GYAFTDYS	IYPGDGHA	VAYERATTLAGAGASDI
	LCDR	QSLQSDGYNY	LGS	MQSLQSPFT
F6-215	HCDR	EFTFSTDF	ITPSDGTT	VAYDRATTSAAGATDI
	LCDR	QSLHSDGYNY	LGS	MQGLQTPFT
F6-227	HCDR	GGSMSDFY	VHSGKV	AATSAFVDSSSYSPYFDF
	LCDR	HDITNY	VAT	QQYDNLPIIT

抗体的VH、VL和CL的氨基酸序列显示于表2。

表2: 抗RSV抗体的VH、VL和CL的氨基酸序列

	VH	VL	CL
F6-27	QEQLMESGGDVVRPGTSL TLSCASGFAFRSHALHW VRQAPGKGLEWVSVISYD GGHTNSADSLEGRFTVSRD NSKNILYLQMNSLRITEDTA VYFCARSEGSYRSWPGYF YYMDVWNGTTVTVSS	QSALTQPASVSGSPGQSITI SCIGTSSDVGGYYYVSWY QQHPGRAPKLIIFDVTDRPS GVSSRFSGSQSGNTASLTIS GLQPEDEADYYCNSYSSST IPYVFGSGTKVTVL	GQPKANPTVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADGSPVKAGVETT KPSKQSNNKYAASSYLSLT PEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECS
F6-37	QVHLVESGGNVVHPGTSL SLSCAGSGFTFKSHAIHWV RQAPGRGLEWVAFVPHYDG ATNYYADSLKGRFTVSRD NSRNTVSLHLMNRLEGQDT AVYFCARGATSGSYSFLGY NYYMDVWGRGTTTVTVSS	QSALTQPASVSGSPGQSITI SCTGTSSDVGAYTYVSWY QQLPGKAPKLLIFDVTDRP SGVAHRFSGSKSGNTASLT ISGLQAEDEAEYYCASYTD RNTLVFGGGTKLTVL	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
F6-38	QVQLEESGGGVVQPGRSL TLSCAASGFTLKNYAIHWV RQAPGKGLEWVAVTAYD GFTSYADSVKSRITISRDN SKNTAYLHLNNVRDDDA FYFCARGGEGAFSWLGYL QYMDVWGRGTTVAVSS	QSTLTQPASASGSPGQSITI SCTGTSSNDIGSYTYVSWYQ HHPGKAPKLMYDVNERPS GISHRFSGSKSGNTASLTIS GLQPEDEADYYCNSYTINN TLKFGGGTRLTVL	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADGSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
F6-47	QVQLLESGGNVVQPGRSL LSCVASGFALKSYAVHWV RQAPGKGLEWVAFVPHYDA VTNYYADSVKGRFTVSRDI SKNTVNLHLMNRLMGEDTA VYFCARGATSGSYSFLGYN YYMDVWGRGTA TVTVSS	QSALTQPASVSGSPGQPITI SCTGTSSDVGAYTYVSWY QHHPGKAPKLIIFDVTDRP SGVSHRFSGSKSGNTASLT ISGLQSEDEAEYYCASYTDR NTIVFGGGTTLTVL	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
F6-49	QVQLVESGGGVVLPGTSLT LSCAASGFTFRHYAIHWVR QTPGGGLEWVAALPYDGS TKYFAESVKDRFTIYRDNS QAAAFHLMSSSLTPGDAL YYCARSTYSYEYSFLGYFY YMDVWGRGTSVTVSS	QSALTQPASVSGSPGQSISI SCTGTSSRDVGAYTYISWSQ QHTGQAPKLLIYDVSRPS GVSDRFSGSKTGDASLAI SGLQAEDEAEYYCASYTDS NTVVFSGGKTVTVL	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
F6-56	QVQLVESGGDVVRPGTSL RLSCAASGFAFRSHALHW VRQAPGKGLEWVSVISYD GGHTNSADSVKGRFTVSR DNSKNILFLQMNSLRIEDT AVYFCARSEGSYRSWPGY FYMDVWNGTTVTVSS	QSALTQPASVSGSPGQSITI SCIGTSSDVGGYYYVSWY QQHPGKAPKLIIFDVSDRPS GVSSRFSGSQSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCNSYSSST TPYVFGSGTKVTVL	GQPKANPTVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADGSPVKAGVETT KPSKQSNNKYAASSYLSLT PEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECS
F6-61	QVTLRQSGPALVKPTQTLT LTCTFSGFSLSTRGMCNVN IRQPPGKALEWLARIDWD DDKYYTTSKTRLTISKDT AKNHVVLSTNMDPVDT	QSVLTQPPASGTPGQSVTI SCSGTSNIGSNNVNWYQQ LPGAAPKLVHTNDQRPSR VPDRFSGSTSGTSASLAISG LQSEDEADYYCAAWDDSL	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGS

	ATYYCARIRCYDYVWGDD EVFDIWGQGTMTVS	NGLLFGGGTKLTVL	TVEKTVAPTECS
F6-63	QVQVVESSGGGVVEPGGSL SLSCAASGFSFKMHAMHW VRQAPGKGLEWVAFIPYD GSSQYYADSVKGRFTIYRD NFKNTLYLQMNSLRVEDT SLYYCARGGEEGAWSWIG YNSYMDVWGRGTAVTVS S	QSALTQPASVSGSPGQSITI SCSGTSSDVGGYDYVCWY QKHPGESPRLIYDVSRPS GVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYSCSSYTSSN TLIFGGGTKLTVL	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
F6-65	QVQLVESGGGLVQPGDSL RLSCAASGFTFKSYGLHW VRQAPGKGLEWVAGLSYD GFSGYADSVKGRFTVSR DNSKNTLYLHINSLRSED SIYYCARGGDGEIFSWIGY FYMDVWGKGTTVTVFS	QSALTQPASVSGSPGQSITI SCSGTTNDVGGYDYVSWY QHHPGKAPKLLIYDVSRP SGVSSRFSGSKSGNTASLT SGLQTDDEAHYYCSSYTIT NTLKFGGGTTLTVL	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQ TNKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
F6-70	QVQLVESGGGVVQGRSL RLSCAASGFTFKNFAMHW VRQAPGKGLEWVAASVY DGTSKYQADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVESSGSGHYS YLGIFYCMDVWGKGTTV TVSS	QSALTQPASVSASPGQSITI SCTGTRNDVGGYEVVSWY QQHPDKAPKLMIFDVSNRP SGVSNRFSGSKSGNTASLT SGLQAEDEADYYCSSYTIN NTLVFGGGTKVTVL	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
F6-88	QVQLVQSGAEVKKPGASV RVSCGASGNSFTRHGFSW VRQAPGQGLEWIGLISAHK SNTIYAQKFQGRVTVTDDT STSTAYMELRSLRSDDTAV YYCVRDVTVVDVGSYD FPMVWGQGTMTTVTVSS	QSVLTQSPASGTPGQRTVI SCSGSNSNIGGDYVHWYQ QVPGTAPRLLIYNTNQRPS GVPDRFSGSKSGTSGSLAIS GLRSEDEADYYCATWDDS LNGWVFGGGTKLTVL	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
F6-115	QLQLHQRGAGLLKPSETLS LTCDVYGGSVSDDEWTWI RQSPGKGLEWIGQIDRTGS SNYNPSLRSRVITISPDTSNN QFSMSLTSTVTAADTALYFC ARGGLVVDVGRGWDAF DVWGQGTMTTVTVSS	DIQMTQSPSSVSASVGDRIT ITCRASQHINNWLAWYQQ KPGEAPKLLIYAASLTQRG VPSRFSGSGSGTRFTLTIS LQPEDFASYFCQGGDSFPL TFGGGKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSYSLSSLTLSK ADYEKHKLYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
F6-124	QVQLVQSGTEVKKPGASV KISCKASGYTFTGNAINWV RQAPGQGLEWLGWISVNN GNTKYVQKFQGRVTMTTD TSTSTAYMELRSLGSDDTA VYYCAREVVNYGSGSLNF DSWGQGTMTTVTVSS	SYELTQPPSVSVSPGQTVSI SCSGDKLGN DYVSWYQQK PGQSPVLVIYEDSKRPSGIP ERFSGSNSGNTATLTISGTQ AMDESDYYCQAWDGTVI FGGGTKLTVL	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
F6-132	QEVSQSGAEVKKPGASV KVSCRASEFTFSTDFIHWV RQAPGQGLEWMGRITPSD GTTTYAQKFQGRVTMTTRD PSTNTVYIELRLKSEDTA VYYCVAAYDRVTTSAGTGA SDIWGQGTMTTVTVSS	DIVMTQSPSLPVTGPGEAS ISCRSSQSLHGDGYNYLD WYLQKPGRSPQLLIYLGSH RASGVDPDRFSGSGSGTDFT LRISRVEAEDVGIYYCMQG LQTPFTFGPGTKVDIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSYSLSSLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
F6-133	EVQVVESSGGGLVQPGGSL RLSCAASSFSVTGSYMTW VRQAPGKGLESVSLIYSTG STYYADSVKGRFVISRDDS KNILFLQMNNLRVEDTGV YFCARLGPAAGGSWSWEFY GLDVWGQGTMTTVTVFS	CVQMTQSPSFLSASVGDRV TISCRASQGTTSYLAWYQQ KPGKAPKLLIYGVSTLQTG VPSRFSGSGSGTDFTLTISN LQPEDFATYYCQQVNIIFY TFGPGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSYSLSSLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC

F6-141	QVQLAQSGAEVRRPGTSV KVSCRSSAYDFIDDSIHVV RQAPGGGLEWMGRIDPSG DTTTYAPQFQVRITLTRDT STSTASMELNRLTSQDTAM YYCVAYERATTLAGVGAS DVWGQGTWVTVSS	DIVMTQSPLSLPVTGPGEAS ISCRSSQSLLYRDGYNYLD WYLQKPGQSPQLLYFAS YRASGVDPDRFSGSGSGTDF TLTITRVEPEDVGIYYCMQ SLQTPFTFGPGTKLDFK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCCLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKSDSTYSLSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
F6-153	QVQLQQWGAGLLRPSETL SLTCAVSGVSLSGDYLTWI RQTPGKGLEWIGEINHSGS TNYNPSLKSRTVISVETSK NHFSCLKMRSVTAADSALY YCARGWEYCHGTTCSKA FDIWGQGTWVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCQASQDISNYLIWYQQ KPGRAPKLLIFDASKLEKG VPPRFSGSGSGTYFTFTISS LQPEDFATYYCQGFHNLPV TFGGGTKLETK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCCLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKSDSTYSLSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
F6-172	EEQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFILSDSTVHWVR QASGRGLEWVGRIANGYA TSYAASVKGRFTISTDDSG NTAYLEMNSLKTEDTAVY YCTSRSVVVDVGAGRDD YWGQGTWVTVSS	DIVMTQSPLSLPVTGPGEAS ISCRSSQSLHNRNGYNYLD WYLQKPGQSPQLLIWLG NRASGVDPDRFSGSGSGTDF TLTISRVEAEDVGVIYCMQ QDLQTPFTFGGGTKVEIM	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCCLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKSDSTYSLSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
F6-207	QITLKESGPTLLKPTQTLTL TCTFSGFSLTTTGVAVGWV RQPPGKALEWLALIYWDD DKRYSPSLKSRVTITKDT KNQVLLAMTMDMPVDTA TYYCAHFDYGDPEVVALF EYSYMDVWGKITVTVSS	QSVLTQPPSVSGTPGQRTI SCSGSSSNIGSNYVYVYQH LPGTAPKLLIYTNRRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAVS GLRSEDEADYFCVAVWDDS VGGHWVFGGGTKLTVL	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
F6-208	QVQLEESGGGVVQPGTSL RLSCSSSGVTRNTYAVHW VRQVPKGKLEWLAATSYD GTSKYYPENGHGRVSISKE YSTNMVYLEIYNLRPEDTA VYFCAKGPQGIYSYIGYFY YMDVWGKGTWVTVSS	QSALTQPASVSGSPGQSITL SCTGSRDDVGDYDYVSWY QHHPGKAPRLIYDVTSRPS GVSPRFSGSKSGNTASLTIS GLQADDEADYYCNSYTSS NSVVFVGGGKVTVL	RQPKAAPSVTLFPPSSEELQ ANEATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNKYAASSYLSLSP EQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
F6-210	QERLAQSGTEVKKPGASV KVSCRALGYTFSDYSIHVV RQAPRGGLEWMGKINTSG GTTTYAQKFQARVTLTSDT STSTASMESSLKIEDTAV YYCVAYERATTLAGAGAS DIWGQGTWVTVSS	DIVMTQSPLSLPVTGPGEAS ISCRSSQSLHSDGYNYLD WYLQKPGQSPHLLIYLG RASGVDPDRFSGSGSGTDF LKITRVEPEDVGVYYCMQ SLQTPFTFGPGTKVDVK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCCLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKSDSTYSLSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
F6-213	QEQLVQSGAEVKRPGETSV KVSCASGYAFTDYSIHVV VRQAPGVGLEWMGKIYPG DGHALYAQNFQGRVTLTR DTSTASVYMELRSLRSQDT AVYYCVAYERATTLAGAG ASDIWGQGTMTVTVSS	DIVMTQSPLSLPVTGPGEAS ISCRSSQSLQSDGYNYMD WYLQKPGRSPQLLIYLGSH RASGVDPDRFSGSGSGTDF LRISRVAEDVGIYYCMQS LQSPFTFGPGTKVDIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCCLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKSDSTYSLSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
F6-215	QEQSVQSGPEVKKPGASV KVSCRASEFTFSTDFIHWV RQAPGGGLEWMGRITPSD GTTTYAPKFQGRVAVTRD PSTKNVYIQLTRLKSEDTA VYYCVAYDRATTSAGAGA TDIWGQGTWVTVSS	DIVMTQSPLSLPVTGPGEAS ISCRSSQSLHGDGYNYLD WYLQRPGRSPQLLIYLGSH RASGVDPDRFSGSGSGTDF LRISRVAEDVGIYYCMQ LQTPFTFGPGTKVDIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCCLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKSDSTYSLSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
F6-227	QVQLQSGPGLVKPSETLS LACSVSGGMSDFYWSWI RQSPGTGLEWIGYVHHSG	DIQLTQSPSSLSASVGDRV ITCQASHDITNYLNWYQQT PGKAPRLIYVATNLETGV	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCCLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESV

	KVNYNPSLKARVTMSLDT SKYLLSLNLASMTAADSA VYYCAATSAFVDSSSYSP YFDFWGGQTLITVSS	PSRFSGSGSGTHFTLTISL QPEDSATYYCQQYDNLPI FGGGTRVEIR	TEQDSKDSTYLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
--	---	---	--

将抗体的轻、重链可变区的编码序列克隆到携带人IgG1恒定区编码序列的真核表达载体中，瞬时转染CHO细胞，进行分泌性表达，通过蛋白A亲和纯化获得了纯度>90%的抗体蛋白，即F6-27、F6-37、F6-38、F6-47、F6-49、F6-56、F6-61、F6-63、F6-65、F6-70、F6-88、F6-115、F6-124、F6-132、F6-133、F6-141、F6-153、F6-172、F6-207、F6-208、F6-210、F6-213、F6-215和F6-227。

人IgG1恒定区的氨基酸序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

RSV A2 pre-F氨基酸序列：

MELLILKANAIITILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIEL
15 SNIKENKCNGTDAKVLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPPTNNRARELPRFMNYT
LNNAKKTNVTLSSKKRKRRLGFLGLGVSIAISGVAVSKVLHLEGEVNIKISALLSTNK
AVVSLSNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLLLEITREF
SVNAGVTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEV
LAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRTDGRGWYCDNAGSVSFFPQ
20 AETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEINLCNVDFNPKYDCKIMTSKTDVCSSVITSLGAIV
SCYGKCKCTASNKNRGIKTFSNGCDYVSNKGMDTVSVGNTLYYVVKQEGKSLYVK
GEPIINFYDPLVFPSDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKSTTNIMITTHIV
IIVILLSLIAVGLLYCKARSTPVTLSKDQLSGINNIAFSN

25 实施例2：抗RSV抗体的表征—通过ELISA表征抗原结合活性

将用pH 9.6的碳酸盐缓冲液释至2 μg/mL的RSV A2 pre-F蛋白（Vazyme自制）以100 μL/孔加入96孔酶标板（NEST，504201），4℃包被过夜。去除溶液，用PBST清洗2次，并用封闭液（PBS + 5% BSA）37℃封闭2小时。去除溶液，将用稀释液（PBS + 5% BSA）3倍连续稀释的抗体（起始浓度5 μg/mL，共10个梯度）以100 μL/孔加入微孔板，37℃温育1小时。去除溶液，用PBST清洗3次，每孔加入100 μL 1:10000稀释的小鼠抗人IgG Fc-HRP（Vazyme自制），37℃温育1小时。去除溶液，用PBST清洗3次，每孔加入100 μL显色底物TMB，37℃避光温育10分钟。去除溶液，用PBST清洗3次，每孔加入50 μL 2M硫酸。在多功能酶标仪（Tecan，Spark）上测量450nm的OD值。进行四参数拟合，计算抗体的抗原结合活性的EC50值（ng/mL），结果如表3.1、表3.2（表3.2与表3.1为不同次的实验结果，且表3.2实验的操作只有“将用稀释液（PBS + 5% BSA）2倍连续稀释的抗体（起始浓度1 μg/mL，共14个梯度）”处不同）所示。用GraphPad Prism 8.0对抗体浓度和OD值进行作图，结果如图1-1、图1-2所示。

表3.1：抗RSV抗体的RSV A2 pre-F结合活性的EC50值（ng/mL）

抗体	F6-61	F6-70	F6-115	F6-124	F6-132
EC50	61.3	58.45	11.72	14.67	16.71
抗体	F6-133	F6-141	F6-153	F6-172	F6-207

EC50	49.37	16.64	18.00	18.33	35.36
抗体	F6-208	F6-210	F6-213	F6-215	F6-227
EC50	19.77	28.05	29.81	28.86	22.61
抗体	MEDI8897				
EC50	31.3				

表3.2: 抗RSV抗体的RSV A2 pre-F结合活性的EC50值 (ng/mL)

抗体	F6-27	F6-37	F6-38	F6-47	F6-49
EC50	9.87	11.66	7.12	9.98	10.40
抗体	F6-56	F6-63	F6-65	F6-88	MEDI8897
EC50	14.10	16.05	9.98	16.85	14.62

实施例3: 抗RSV抗体的表征—通过BLI表征亲和力

- 5
- 使用Octet蛋白质分析系统 (SARTORIUS, Octet R8) 通过生物层干涉计量 (Bio-Layer Interferometry, BLI) 获得抗体的亲和力拟合曲线。传感器使用HIS1K (SARTORIUS, 18-5120), 捕获剂为47.6 nM RSV A2 pre-F蛋白, 固定时间为120秒, 抗体浓度为500 nM、167 nM、56 nM、19 nM、6 nM、2 nM和0.69 nM, 结合时间为60秒, 解离时间为120秒, 再生溶液为10 mM甘氨酸-盐酸pH 1.5, 再生时间为180秒。使用软件Octet Analysis Studio 12.2计算抗体的抗原结合亲和力的KD值 (M), 结果如表4.1、表4.2所示。使用软件Octet BLI Discovery 12.2进行记录, 结果如图2-1、图2-2所示。
- 10

表4.1: 抗RSV抗体的RSV A2 pre-F结合亲和力的KD值 (M)

抗体	F6-61	F6-70	F6-115	F6-124	F6-132
亲和力	3.253E-09	2.11E-09	<1.0E-12	<1.0E-12	<1.0E-12
抗体	F6-133	F6-141	F6-153	F6-172	F6-207
亲和力	6.69E-11	<1.0E-12	<1.0E-12	<1.0E-12	2.91E-10
抗体	F6-208	F6-210	F6-213	F6-215	F6-227
亲和力	5.33E-11	1.06E-10	1.29E-09	8.15E-10	1.69E-10
抗体	MEDI8897				
亲和力	3.790E-10				

表4.2: 抗RSV抗体的RSV A2 pre-F结合亲和力的KD值 (M)

抗体	F6-27	F6-37	F6-38	F6-47	F6-49
亲和力	6.71E-10	6.80E-10	1.38E-09	3.43E-10	7.13E-10
抗体	F6-56	F6-63	F6-65	F6-88	MEDI8897
亲和力	3.81E-10	7.83E-10	9.60E-10	8.60E-10	1.22E-10

实施例4: 抗RSV抗体的表征—通过体外微量中和测定法表征中和活性

- 15
- 将用PBS + 5% HIFBS 3倍连续稀释的抗体 (起始浓度0.5 µg/mL, 共7个梯度) 以60 µL/孔加入装有病毒 (RSV A2, ATCC VR-1540; RSV B9320, ATCC VR-955; RSV B18537,

ATCC VR-1580) (60 μL/孔, 500 pfu) 的96孔板 (NEST, 701001), 于细胞培养箱 (37°C, 5% CO₂) 中温育1小时。将50 μL/孔上述混合液涂布到Hep2细胞汇合率达到90%的96孔板 (NEST, 701001) 上 (前一天以3 × 10⁵个细胞/mL涂布), 于细胞培养箱 (37°C, 5% CO₂) 中温育2小时。去除上清液, 每孔加入100 μL补充有2% FBS和1%青霉素-链霉素 (Solaibio, P1400) 的DMEM培养基, 继续温育21-22小时。去除上清液, 每孔加入100 μL 4%多聚甲醛, 固定细胞10分钟。去除多聚甲醛, 每孔加入250 μL PBS清洗细胞1次, 每孔加入100 μL PBS + 4% BSA, 于细胞培养箱 (37°C, 5% CO₂) 中封闭30分钟。去除封闭液, 每孔加入50 μL稀释至5 μg/mL的3D3荧光抗体 (Vazyme自制), 于细胞培养箱 (37°C, 5% CO₂) 中温育1小时。去除抗体, 用PBST清洗3次, 甩干。使用荧光(酶联)免疫斑点分析仪 (CTL, S6 Ultra M2) 读取每个孔的斑点数。以单加细胞孔 (细胞孔) 作为阴性孔, 以单加病毒孔 (病毒孔) 作为阳性孔。

病毒孔斑点数 - 抗体孔斑点数

抗体的病毒中和率[%] = $\frac{\text{病毒孔斑点数} - \text{细胞孔斑点数}}{\text{病毒孔斑点数} - \text{细胞孔斑点数}} \times 100$

用GraphPad Prism 8.0对抗体浓度和中和率进行作图, 结果如图3-1、图3-2所示。进行四参数拟合, 计算抗体的病毒中和活性的IC₅₀值 (ng/mL), 结果如表5.1、表5.2所示。

表5.1: 抗RSV抗体的病毒中和活性的IC₅₀值 (ng/mL)

	F6-61	F6-70	F6-115	F6-124	F6-132
A2	3.19	4.64	4.51	31.71	1.28
B9320	13.19	7.40	23.97	57.67	6.45
B18537	7.22	2.23	18.00	7.96	9.21
	F6-133	F6-141	F6-153	F6-172	F6-207
A2	42.62	1.59	80.04	1.92	5.868
B9320	65.43	19.69	100.60	13.90	153.90
B18537	16.08	17.65	43.59	11.75	67.03
	F6-208	F6-210	F6-213	F6-215	F6-227
A2	7.54	4.13	2.82	5.61	3.65
B9320	7.70	15.22	16.53	19.21	15.00
B18537	2.87	10.18	15.22	16.49	6.55
	MEDI8897				
A2	4.67				
B9320	19.98				
B18537	34.46				

15 表5.2: 抗RSV抗体的病毒中和活性的IC₅₀值 (ng/mL)

	F6-27	F6-37	F6-38	F6-47	F6-49
A2	2.31	15.38	30.10	0.73	2.52
B9320	2.41	4.53	4.15	7.08	1.11
B18537	0.95	1.62	1.93	3.52	0.80
	F6-56	F6-63	F6-65	F6-88	MEDI8897
A2	4.61	10.65	1.76	26.31	4.13

B9320	2.57	2.09	3.45	1.98	17.45
B18537	0.91	0.25	0.76	0.32	15.20

实施例5: 抗RSV抗体的表征—通过竞争结合表征表位

将RSV A2 pre-F蛋白用缓冲液(PBS + 0.02% Tween 20 + 0.1% BSA)稀释至10 µg/mL, 将抗体用上述缓冲液稀释至200 nM, 均以200 µL/孔添加。如图4所示, 在Octet蛋白质分析系统(SARTORIUS, Octet R8)上运行上述缓冲液120秒以达到基线水平, 运行抗原至信号达到0.3 nm, 运行上述缓冲液60秒以达到基线水平, 运行第一抗体180秒, 运行第二抗体180秒(第二抗体中加入同浓度的第一抗体以防止在第一抗体是快解离抗体的情况中在第二抗体结合时因第一抗体解离产生的假阳性结果), 重复3次交替运行再生液(10 mM 甘氨酸-盐酸, pH 1.5)和缓冲液共20秒。重复上述循环。

数据分析:

将第一抗体为Ab1、第二抗体为Ab2+Ab1时的第二信号设为H1'2;

将第一抗体为Ab1、第二抗体为Ab1时的第二信号设为H1'1;

则

第一抗体为Ab1、第二抗体为Ab2的第二信号为H1, $=H1'2 - H1'1$;

将第一抗体为0、第二抗体为Ab2时的第二信号设为H2;

则

第一抗体对第二抗体的抑制率为: $1 - (H1/H2) \times 100\%$

(调换两个抗体来计算第二抗体对第一抗体的抑制率)。

实验有效性判断:

自反应信号<20%; 否则, 数据无效。

判定标准:

>70%: 完全竞争, 一个方向达到这个标准即可;

30%-70%: 部分竞争;

<30%: 完全不竞争, 一个方向达到这个标准即可。

当待测抗体与已知表位的参照抗体完全竞争时, 认为待测抗体与参照抗体结合相同表位。

如上所述计算抑制率, 结果如表6.1、表6.2所示。已知参照抗体MEDI8897结合RSV 2A pre-F蛋白的Ⅰ表位, Motavizumab结合RSV 2A F蛋白的Ⅱ表位, MPE8结合RSV 2A F蛋白的Ⅲ表位, MK-1654结合RSV 2A F蛋白的Ⅳ表位。结果显示, F6-27、F6-37、F6-38、F6-47、F6-49、F6-56、F6-61、F6-63、F6-65、F6-70、F6-88、F6-115、F6-132、F6-141、F6-172、F6-207、F6-208、F6-210、F6-213、F6-215和F6-227与MEDI8897竞争, 即这些抗体也识别F蛋白的Ⅰ表位; F6-124、F6-125和F6-153与MK-1654竞争, 即这些抗体也识别pre-F蛋白的Ⅳ表位; F6-133同时与Motavizumab和MPE8竞争, 即该抗体也识别F蛋白的Ⅱ和Ⅲ表位。

表6.1: 抗RSV抗体的结合竞争

	MEDI8897	F6-61	F6-70	F6-115	F6-132	F6-141	F6-172	F6-207	F6-208	F6-210	F6-213	F6-215	F6-227
MEDI8897	96%	94%	95%	92%	100%	104%	90%	90%	88%	90%	85%	86%	88%
F6-61	95%	95%											
F6-70	95%		95%										
F6-115	98%			97%									
F6-132	102%				98%								
F6-141	101%					100%							
F6-172	93%						92%						

F6-207	94%							95%					
F6-208	93%								99%				
F6-210	89%									95%			
F6-213	82%										93%		
F6-215	92%											95%	
F6-227	96%												95%

	MK-1654	F6-124	F6-153	Motavizumab	MPE8	F6-133
MK-1654	98%	96%	92%			
F6-124	93%	96%				
F6-153	100%		99%			
Motavizumab				97%	98%	101%
MPE8				85%	97%	90%
F6-133				94%	94%	97%

表6.2: 抗RSV抗体的结合竞争

	MED18897	F6-27	F6-37	F6-38	F6-47	F6-49	F6-56	F6-63	F6-65	F6-88	MK-1654
MED18897	96%	90%	88%	89%	88%	86%	88%	90%	90%	93%	
F6-27	99%	98%									
F6-37	92%		99%								
F6-38	100%			96%							
F6-47	94%				98%						
F6-49	92%					100%					
F6-56	94%						99%				
F6-63	88%							99%			
F6-65	96%								96%		
F6-88	92%									97%	
MK-1654											100%

抗体可变区编码序列

F6-27

VH

CAGGAGCAGCTTATGGAGTCTGGGGGGGACGTGGTCCGGCCTGGGACGTCCTGACACTCTCCTGTAAAGCCTCTGGATTTCGCTTCAGAAGTCACGCTCTCCACTGGGTCCGCCAGGCTCCCGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGTCTGTCA
TATCATATGATGGAGGCCATACAAACTCTGCAGACTCCCTGGAGGGCCGA
TTCAGTGTCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACATCCTGTATCTGCAAATGAA
CAGCCTGAGAACTGAGGACACGGCTGTCTATTTTGTGCGAGATCGGAGG
GGTCTTACAGGAGCTGGCCGGGTACTTCTACTACATGGATGTCTGGGGC
AACGGGACTACGGTCACCGTCTCTCA

VL

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAATCG
ATCACCATCTCCTGCATTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGCTATTACTAT
GTCTCCTGGTACCAACAACACCCCGGCAGAGCCCCAAACTCATCATTTT
GATGTCACTGATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAGTCGCTTCTCTGGCTCCCAG
TCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGCCTCCAGCCTGAGGACGA
GGCTGATTATTACTGCAACTCATATTCAAGTAGCACCATTCCATATGTCTT
CGGATCTGGGACCAAGGTCACCGTCCTG

F6-37

VH

CAGGTGCACCTTGGTGGAGTCTGGGGGAAACGTGGTCCACCCTGGGACGTC
CCTGAGTCTCTCCTGTGCAGGCTCTGGATTTACCTTCAAATCCCATGCTAT
CCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAGGGGACTGGAGTGGGTGGCATTTCG
TCCCATATGATGGAGCCACTAACTATTATGCAGACTCCCTGAAGGGCCGA
TTCAGTGTTCAGAGACAACCTCCAGGAACACAGTCAGTCTACACATGAA

		CCGCCTGGAAGGTCAGGACACGGCTGTCTATTTCTGTGCGAGAGGGGGCAA CTAGTGGTTCTTACTCCTTCCTGGGGTACAACACTACTACATGGACGTCTGGG GCAGAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
	VL	CAATCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCA ATCACCATCTCCTGCACTGGAACGAGCAGTGACGTTGGTGCTTATACCTAT GTCTCCTGGTACCAACAACTCCCAGGCAAAGCCCCAACTCCTACTTTTT GATGTCACTGATCGGCCCTCAGGGGTTGCTCACCGCTTCTCTGGCTCCAAG TCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGCCTCCAGGCTGAGGACGA GGCTGAATATTACTGCAGTCTATATACAGACAGGAACACTCTTGTGTTCG GCGGAGGGACCAAATTGACCGTCCTA
F6-38	VH	CAGGTGCAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCGTCGTCCAACCTGGGAGGT CCCTGACACTCTCCTGTGAGCCTCTGGATTACCTTGAAAAATTATGCCA TTCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCGTC ACAGCATATGATGGATTCACTAGTTATTACGCAGACTCTGTGAAGTCCCG AATCACCATCTCCAGAGACAACTCCAAGAACACAGCATATCTCCATCTCA ATAACGTGAGAGATGACGACGCGGCTTTCTATTATTGTGCGAGAGGGCGA GAGGGTGCCCTCAGTTGGTTGGGGTATCTCCAGTACATGGACGTCTGGGG GAGAGGGACTACGGTCGCCGTCTCCTCA
	VL	CAATCTACCCTGACTCAGCCTGCCTCCGCGTCTGGGTCTCCTGGACAGTGC ATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAAGCAATGACATTGGTTCTTACACCTAT GTCTCCTGGTATCAACACCACCCAGGCAAAGCCCCAACTCATGATTTA TGATGTCAATGAACGGCCCTCAGGGATTTCTCATCGCTTCTCTGGCTCCAA GTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGCCTGAAGACG AGGCTGATTATTATTGCAACTCATATACAATCAACAACACTTTGAAATTCTG GCGGCGGGACCAGGCTGACCGTCCTA
F6-47	VH	CAGGTGCAGTTGCTGGAGTCTGGGGGAAACGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC CCTGAGCCTCTCCTGTGTAGCCTCTGGATTGCGCTTAAATCCTATGCTGT CCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCATTCTG TCCCCTATGATGCAGTCACTAATACTATTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGA TTCACTGTTTCCAGAGACATCTCCAAGAACACAGTCAATCTACACATGAA CCGCCTCATGGGTGAGGACACGGCTGTCTATTTCTGTGCGAGAGGGGGCAA CTAGTGGTTCTTACTCCTTCCTGGGGTACAACACTACTACATGGACGTCTGGG GCCGAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCA
	VL	CAATCTGCCCTGACTCAGCCAGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGCCG ATCACCATCTCCTGCACTGGAACGAGCAGTGACGTTGGTGCTTATACCTAT GTCTCCTGGTACCAACACCACCCAGGCAAAGCCCCAACTCATTCTTTTT GATGTCACTGATCGGCCCTCAGGCGTTTCTCATCGCTTCTCTGGCTCCAAG TCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGTCTGAGGACGA GGCTGAATATTACTGCAGTTCATATACAGATAGGAACACTATTGTGTTCG GCGGAGGGACCACATTGACCGTCCTA
F6-49	VH	CAAGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCCTGGGACGTC CCTGACACTGTCTTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCCGTCACTATGCTAT TCACTGGGTCCGCCAGACTCCAGGCGGCGGCTGGAGTGGGTGGCGGCTC TTCCATATGATGGCTCAACTAAATACTTCGCAGAGTCGGTGAAAGACCGA TTCACCATCTACAGAGACAACTCCCAGGCCGCGGCTTTTCTGCACATGAG CAGCCTGACGCTGGCGACACGGCTCTATATTACTGCGCGAGGAGCACCT ACTCTTACGAATACTCCTTTCTGGGCTATTTTTACTACATGGACGTCTGGG GCAGAGGGACCTCGGTACCGTCTCGTCA
	VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTGC ATCTCCATCTCCTGCACTGGAACCAAGTCGTGACGTTGGCGCTTATACCTAC ATCTCCTGGTCCCAACAACACACAGGCCAGGCCCTAACTCCTAATTTAT GATGTCTCTGAGCGGCCCTCAGGAGTTTCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAG ACTGGCGACACGGCCTCCCTGGCCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGA GGCTGTTTATTACTGCAGTCTATATACAGACTCCAACACTGTGGTCTTCGG CGGAGGGACCAAGGTGACCGTCCTA
F6-56	VH	CAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGGACGTGGTCCGGCCTGGGACGTC CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTGCGCTTCAGAAGTCATGCTCT CCACTGGGTCCGCCAGGCTCCCGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGTCTGTTA TATCATATGATGGAGGCCATACAACTCTGCAGACTCCGTGAAGGGCCGA TTCACCGTCTCCAGAGACAATTCCAAGAACATCCTGTTTCTGCAATGAAC

		AGCCTGAGAATTGAGGACACGGCTGTCTATTTTTGTGCGAGATCGGAGGG GTCTTACAGGAGCTGGCCGGGTACTTCTACTACATGGACGTCTGGGGCA ACGGGACTACGGTCACCGTCTCTTCA
	VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAATCG ATCACCATCTCCTGCATTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGCTATTACTAT GTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACATCATATTTT GATGTCAGTGATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAGTCGCTTCTCTGGCTCCAG TCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGCCTCCAGGCTGAGGACGA GGCTGATTATTACTGCAACTCATATTCAAGTAGCACCACCCCATATGTCTT CGGATCTGGGACCAAGGTCACCGTCCTG
F6-61	VH	CAGGTCACCTTGAGGCAGTCTGGTCTGCGCTGGTGAAACCCACACAGAC CCTCACACTGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGTACTAGAGGAAT GTGTGTGAACTGGATCCGTCAGCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCTTG CACGCATTGATTGGGATGATGATAAACTACTACACCACATCTCTGAAGACC AGGCTCACCATCTCTAAGGACACCGCCAAAAACACGTGGTCCCTTCAAT GACCAACATGGACCCGTGTGGACACAGCCACATACTACTGTGCACGGATAC GGTGTATGATTACGTTTGGGGGACGATGAGGTTTTCGATATCTGGGGC CAAGGGACAATGGTCAGCGTCTCCTCA
	VL	CAGTCTGTACTGACTCAGCCACCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAG TGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCACCTCCAACATCGGAAGTAATAATGT AACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAGCGGGCCCCAAACTCGTCATCCATA CTAATGATCAGCGGCCCTCACGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCTACGT CTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAG GCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGTCTGCTGTTC GGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTA
F6-63	VH	CAGGTACAAGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTAGTGGAGCCTGGGGGGT CCCTGAGCCTCTCCTGTGCGGCCTCTGGTTTCAGCTTCAAAATGCATGCAA TGCACTGGGTCCGCCAGGCGCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCTTTT ATACCATATGATGGAAGTAGTCAATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCG ATTCACCATCTACAGAGACAATTTTAAGAACACACTCTATCTGCAAAATGA ACAGCCTGAGAGTTGAAGACACGTCTCTGTATTATTGTGCGAGAGGAGGA GAAGAAGGCGCCTGGTCTGGATAGGGTACAATTCTACATGGACGTCTG GGCAGAGGGACCGCGGTACCGTCTCCTCA
	VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCG ATCACCATCTCCTGCAGTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTACGACTA TGTCTGCTGGTACCAAAAAGCACCCAGGCGAATCGCCAGACTCATAATTT ATGATGTACAGTAGGCGGCCCTCAGGAGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCA AGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAAGAC GAGGCTGATTATTCCTGCAGTTCATATACGAGCAGTAACACTTTGATATTC GGCGGCGGGACCAAACTAACCGTCCTG
F6-65	VH	CAAGTACAACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGGATTCT CCTGAGGCTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTTAAGTCTTACGGTCT GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGGC CTTTCATATGATGGATTACGCGGATACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCG ATTCACCGTCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACACTGTATCTACACATAA ACAGCCTGAGATCTGAGGACACGTCCATATATTACTGTGCGAGAGGGGGC GATGGGGAATCTTCAGTTGGATCGGCTACTTCTACTACATGGACGTCTG GGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTTCTCA
	VL	CAATCTGCCCTGACTCAGCCTGCTTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCG ATCACCATCTCCTGCTCTGGAACCACCAATGACGTTGGTGGCTATGACTAT GTCTCCTGGTACCAACACCAACCCAGGCAAAGCCCCCAAACCTCTGATTTA TGATGTCTCTCAGCGGCCCTCGGGGGTTTCTAGTCGCTTCTCAGGCTCCAA GTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGACTGACGACG AGGCTCACTACTACTGCAGTCAATATAACAATAACCAACACTTTAAAAATTTG GCGGAGGGACCACGCTGACCGTCCTA
F6-70	VH	CAGGTTTACGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAAGAACTTTGCTAT GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCGCTG TGTCATATGATGGAACCAAGTAAATATCAGGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCAGAGACAACCTCCAAGAACACGCTGTATTTGCAAAATGAA

		CAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTATATTACTGTGCGAGAGTGGAGA GTAGTGGTAGTGGTCATTACTCCTACCTGGGTTACTTTTACTGCATGGACG TCTGGGGCAAAGGGACTACGGTCACCGTCTCCTCA
	VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGCGTCTCCTGGACAGTCG ATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAAGGAATGACGTTGGTGGTTATGAGTA TGTCTCATGGTACCAGCAACACCCAGACAAAGCCCCAAACTCATGATTT TTGATGTCAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCA AGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGACTCCAGGCTGAGGAC GAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATACAATCAACAACACTCTTGTGTTCT GGCGGAGGGACCAAGGTGACCGTCCTA
F6-88	VH	CAGGTTCAAGTTGGTGCAATCTGGCGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAGGGTCTCCTGCGGGGCTTCTGGTAACAGTTTCACCAGGCATGGTTT CAGCTGGGTGCGACAGGCCCCAGGACAAGGGCTTGAGTGGATAGGATTG ATCAGCGCTCACAAAAGTAACACAATCTATGCGCAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACCGTGACCACGGACACGTCCACGAGTACAGCCTACATGGAGCTGA GGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGTGAGAGACGTA ACCGTGGTGACTGATGTGCGATCGGGGTACGACTTCCCTATGGACGTCTG GGGCCAAGGGACCACAGTCACCGTCTCCTCA
	VL	CAGTCTGTGCTGACTCAGTCACCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAG GGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAACTCCAACATCGGAGGGGATTATG TACACTGGTACCAGCAGGTCCCAGGAACGGCCCCCAGACTCCTCATCTAT AATACTAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAA GTCTGGCACCTCAGGCTCCCTGGCCATCAGTGGACTCCGGTCCGAGGATG AGGCTGATTATTACTGTGCAACATGGGATGACAGCCTGAATGGTTGGGTG TTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
F6-115	VH	CAGCTGCAGCTACATCAGCGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGAC CCTGTCCCTCACCTGCGATGTCTATGGTGGGTGCGTCAAGTATGACGAGTG GACCTGGATCCGCCAGTCCCCAGGGAAGGGGCTAGAGTGGATTGGACAA ATCGATCGGACTGGAAGCAGCAACTACAACCCGTCCCTCCGGAGTCGAGT CACCATTTACACAGACACGTCCAACAATCAGTTTCCATGAGCCTGACCTC TGTGACCGCCGCGGACACGGCTCTCTATTTTTGTGCTAGAGGCGGACTGGT GGTGACTGATGTAGGACGGGGTTGGGATGCTTTTGATGTCTGGGCCAAG GGACAATGGTCACCGTCTCTCA
	VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTGGGAGAC AGAATCACCATCACTTGTGCGGCGAGTCAGCATATTAATAACTGGTTAGC CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTG CCTCCACTTTGCAAAGGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCT GGGACAAGATTCACTCTCACCATCACCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGC ATCTTACTTTTGTCAACAGGGTGACAGTTTCCCGCTCACTTTCGGCGGGGG GACCAAGGTGGAGATCAAA
F6-124	VH	CAGGTTCAAGTGGTGCACTGTGGAAGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGATCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCGGCAATGCTAT CAACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGCTGGGATGG ATCAGCGTCAACAATGGTAACACAAAGTATGTACAGAAGTTCCAGGGCAG AGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGA GGAGCCTGGGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGGGAGGTG GTCAACTATGGTTCCGGGAGTCTAAACTTTGACTCTTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCA
	VL	TCCTACGAGCTGACTCAGCCACCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGAC AGTCAGCATCAGCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGAATGACTATGTTAGTT GGTATCAACAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTGTGTTGGTCATCTATGAAGAT TCCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGG GAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGATGAGAGTG ACTATTACTGTGAGGCGTGGGACGGCAGCACTGTGATTTTCGGCGGAGGG ACCAAGCTGACCGTCCTA
F6-132	VH	CAGGAGCAGTCGGTGCACTGTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCT CAGTGAAGGTCTCCTGCAGGGCATCAGAATTCACCTTCTCCACCGACTTTA TACACTGGGTGCGACAAGCCCCTGGACAAGGACTTGAGTGGATGGGAAG AATCACTCCCAGTGATGGTACCACAACCTACGCACAGAAGTTTCAGGGCA GAGTCACCATGACCAGGGACCCGTCCACGAATACTGTCTACATAGAAGTG

		AGGAGATTGAAATCAGAGGACACGGCCGTATATTATTGTGTGGCTTACGA CAGAGTAACCACATCGGCTGGTACAGGTGCCTCTGATATCTGGGGCCAAG GGACAAATGGTCACCGTCTCTTCA
	VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGTACCCCTGGAGAG CCGGCCTCCATCTCCTGTAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATGGTGATGGA TACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAAGCCAGGGCGGTCTCCACAGCT CCTGATCTATCTGGGTTCTCATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTTCA TGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGG CTGAGGATGTTGGAATTTATTACTGCATGCAAGGTCTACAAACTCCGTTCA CTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
F6-133	VH	GAGGTGCAAGTGGTGGAGTCTGGGGGCGGCTTGGTCCAGCCGGGGGGGT CGCTGAGACTCTCATGTGCAGCCTCAAGTTTCAGCGTCACTGGCAGTTACA TGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTCGGTCTCGCTG ATTTATAGTACTGGGAGCACATACTACGCAGATTCCGTGAAGGGCAGATT CGTCATCTCCAGAGACGACTCCAAAAACATCTTGTCTTGCAAAATGAACA ACCTGAGAGTCGAGGACACGGGTGTGTATTTCTGTGCGAGACTTGGGCCC GCTGGCGGCTCCTGGTCTTGGGAGTTCTACGGTCTGGACGTCTGGGGCCA GGGGACCACGGTCACCGTCTTCTCA
	VL	TGTGTCCAGATGACCCAGTCTCCATCATTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC AGAGTCACCATCAGTTGCCGGGCCAGTCAGGGCACTACCAGCTATTTAGC CTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCCAAGCTCCTGATCTATGGTG TGTCCACTTTGCAAACTGGGGTCCCTTCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG GGACCGACTTCACTCTCACAATCAGCAACCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAACAGGTTAATATTTTCCCATACACTTTCGGCCCCGGA ACCAAGGTGGAAATCAAA
F6-141	VH	CAGGTGCAACTGGCGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAGGAGGCCTGGGACCTC AGTGAAGGTTTCTGTCAGGTCTATCTGCATACGACTTCATCGATGACTCCAT ACACTGGGTGCGGCAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGAGG ATCGACCCAGTGGCGATACCACAACCTACGCACCGCAGTTCCAGGTCAG GATCACCTGACCCGGGACACGTCCACGAGCACGGCGTCCATGGAGTTGA ACAGGCTCACATCTCAAGACACGGCCATGTATTATTGTGTGGCTTACGAA AGAGCAACCACTTTGGCTGGTGTGGGTGCCTCTGACGTCTGGGGCCAGGG GACATGGGTACCGTCTCTTCA
	VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGTCCGTACCCCTGGAGAG CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGAGATGG ATACAACTATTTGGATTGGTATCTGCAGAAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC TCCTACTCTATTTTCGCTTCTTATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCA GTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGACCATCACCAGAGTGGAG CCTGAGGATGTTGGGATTTATTACTGCATGCAGTCTCTACAAACTCCGTTT ACTTTCGGCCCTGGGACCAAACTGGATTTCAAA
F6-153	VH	CAGGTGCAGCTACAGCAATGGGGCGCAGGACTGTTGAGGCCTTCGGAGAC CCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCAGCGGTGTGTCCCTCAGTGGGGACTACTT GACCTGGATCCGCCAGACCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAA ATTAATCATAAGTGAAGCACCAACTACAATCCGTCCCTCAAGAGTCGAGT CACCATATCAGTAGAAACGTCCAAGAACCCTTCTCTCTGAAGATGAGGT CTGTGACCGCCGCGGACTCGGCCCTATATTACTGTGCGAGAGGCTGGGAA TATTGTCATGGGACTACCTGCTACTCGAAGGCTTTTGATATCTGGGGCCAA GGGACACTGGTCACCGTCTCTTCA
	VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC AGGGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAT TTGGTATCAGCAGAAAGCCAGGGAGAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTTCGATG CATCCAAATTGGAAAAAGGGGTCCACCAAGATTCAGTGGAAAGTGGATCT GGGACATATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACATATTACTGTCAACAATTTTATAATCTCCAGTCACTTTCGGCGGAGGG ACCAAACTGGAGACCAAA
F6-172	VH	GAGGAGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGT CCCTGAAACTCTCCTGTGCTGCCTCTGGGTTTCATCCTCAGTGAAGTCTACTG TTCACTGGGTCCGCCAGGCTTCCGGGAGAGGGCTGGAGTGGGTTGGCCGT ATTGCTAACGGTTATGCGACATCATATGCTGCGTCCGGTGAAAGGCAGGTT CACCATCTCCACAGATGATTCAGGGAATACGGCATATCTGGAATGAACA

		GCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTACTAGCCGAAGTGTG GTGGTGACTGATGTGGGGGCCGGTAGGGATGACTACTGGGGCCAGGGAA CCCTGGTCACCGTCTCCTCA
	VL	GATATAGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCTCACCCCTGGAGAG CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTACATAGGAATGG ATACAACTATTTGGATTGGTACCTACAGAAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC TCCTGATCTGGTTGGGTTCCAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCA GTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGACAATCAGCAGAGTGGAG GCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGATCTACAAACTCCTCCC ACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCATG
F6-207	VH	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCTACGCTGCTGAAACCCACACAGAC CCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCACTACCGGGGT GGCTGTGGGCTGGGTCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTG CACTCATTTACTGGGATGATGATAAGCGCTACAGTCCATCTCTGAAGAGT AGAGTCACCATCACCAAGGACACCTCCAAAAACAGGTACTCCTTGCAAT GACCGACATGGACCTGTTGACACAGCCACATACTATTGTGCACACTTCG ACTACGGTGACCCCGAGGTGGTGGCCTTATTGAGTACTCTTACTACATGG ACGCTCTGGGGCAAAGGGATCACGGTCACCGTCTCCTCA
	VL	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCTCAGTGTCTGGGACCCCCGGGCAGAG GGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATTATGT ATACTGGTACCAGCACCTCCCAAGAACGGCCCCCAAACCTCCTCATCTATA CTAACAATCGGCGGCCCTCGGGGGTACCTGATCGATTCTCTGGCTCCAAG TCTGGCACCTCTGCCTCCCTGGCCGTCACTGGGCTCCGGTCCGAGGATGA GGCTGATTATTTCTGTGCAGTATGGGATGACAGTGTGGGTGGTCACTGGG TGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
F6-208	VH	CAGGTACAACCTGGAGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGACGT CCCTGAGACTCTCCTGTTTCATCCTCTGGAGTCACACGCAACACTTATGCCG TACACTGGGTCCGCCAAGTTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGCTGGCAGCA ACTTCTTATGACGGAACAAGTAAATATTATCCAGAAAACGGGCACGGCCG AGTCAGCATCTCCAAAGAGTATTCTACTAATATGGTGTATCTGGAAATTTA CAACCTGAGACCTGAAGACACGGCCGTGTATTTCTGTGCCAAAGGCCCCC AGGGGATATATAGTTATATTGGCTACTTCTACTACATGGACGTCTGGGGC AAGGGGACCACGGTGACCGTCTCCTCA
	VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCG ATCACCTCTCCTGCACTGGATCCAGGGATGACGTTGGTGATTATGACTAT GTCTCCTGGTATCAACATCACCCAGGCAAAGCCCCCGACTCATATTTAT GATGTCACTAGTCGGCCCTCAGGAGTCTCTCCTCGATTCTCGGGCTCCAAG TCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGCCTCCAGGCTGACGACGA GGCTGATTATTACTGCAACTCATATACAAGCAGCAACTCTGTGGTCTTCGG CGGAGGGACCAAGGTGACCGTCCTC
F6-210	VH	CAGGAGCGACTGGCGCAGTCTGGGACTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCT CAGTGAAGGTTTCCTGCAGGGCACTTGGATACACCTTCAGCGATTATCC ATACACTGGGTGCGGCAGGCCCTAGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAA AGATCAATACTAGTGGCGGTACCACAACCTACGCGCAGAAGTTCCAGGCC AGAGTCACTTTGACCAGCGACACGTCCACGAGCACAGCCTCCATGGAGCT GAGCAGCCTCAAAATTGAAGACACGGCCGTGTATTACTGTGTGGCTTACG AGAGAGCAACCACTTTGGCTGGTGGGGTGCTTCTGATATCTGGGGCCAG GGGACATTGGTCACCGTCTCTTCA
	VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCTCACCCCTGGAGAG CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGA TACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAAGCCAGGGCAGTCTCCACACCT CCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCA TGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCACCAGAGTGGAGC CTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAATCTTACAAACTCCGTTCA CTTTCGGCCCTGGGACCAAAAGTGGATGTCAA
F6-213	VH	CAGGAGCAGCTGGTGCAGTCCGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCCTGGGACCT CAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCGTCTGGATATGCCTTCACCGATTATTCTA TACACTGGGTGCGACAGGCCCTGGAGTGGGACTGGAATGGATGGGAAA AATTTACCCTGGCGATGGTCACGCACTGTACGCACAGAACTTCCAGGGCA GAGTCACCTGACCAGGGACACGTCCACGGCCTCTGTCTACATGGAGCTG

		AGGAGCCTGAGATCTCAGGACACGGCCGTCTATTATTGTGTGGCTTACGA GAGAGCAACCACACTGGCTGGCGCGGGTGCTTCTGATATCTGGGGCCAAG GGACAAATGGTCACCGTATCTTCA
	VL	GACATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCTCACCCCTGGAGAG CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCAAAGTGATGG ATACAACTATATGGATTGGTACCTGCAGAAAGCCAGGGCGGTGCCACAGC TCCTAATCTACTTGGGTTCTCATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCA GTGGCAGTGGCTCAGGCACAGATTTTACACTGAGAATCAGCAGAGTGAAG GCTGAGGATGTTGGAATTTATTACTGTATGCAATCTCTACAATCTCCGTTCT ACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
F6-215	VH	CAGGAACAGTCGGTGCAGTCTGGGCCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC TGTGAAGGTCTCCTGCAGGGCATCAGAGTTCACCTTCTCCACCGACTTTAT ACACTGGGTGCGACAAGCCCCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATGGGAAGA ATCACTCCCACTGATGGTACCACAACATACGCACCGAAGTTTCAGGGCAG AGTCGCCGTGACCAGGGACCCGTCCACGAAAAATGTCTACATACAGTTGA CTAGATTGAAGTCAGAGGACACGGCCGTATATTATTGTGTGGCATAACGAC AGAGCGACCACTTCGGCCGGTGCAGGTGCCACTGATATTTGGGGCCAAGG GACACTGGTCACCGTCTCTCTCA
	VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCTCACCCCTGGAGAG CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTCCATGGTGATGGA TACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAGGCCAGGGCGGTCTCCACAACT CCTGATCTATCTGGGTTCTCATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTGAG TGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGG CTGAGGATGTTGGAATTTATTACTGCATGCAAGGTCTGCAAACTCCGTTCA CTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
F6-227	VH	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCGGGCCCAGGTCTGGTGAAGCCTTCGGGAGAC CCTGTCCCTCGCCTGCTCTGTGTCTGGTGGCTCCATGAGTGACTTCTATTG GAGTTGGATTTCGGCAGTCCCCAGGGACGGGACTGGAGTGGATTGGCTATG TCCATCACAGTGGGAAGGTCAACTACAACCCCTCACTCAAGGCCCGAGTC ACCATGTCACTGGACACGTCCAAGTACCTCCTCTCCCTGAACTTGGCCTCT ATGACCGCTGCAGACTCGGGCCGTCTATTACTGTGCGGCCACCTCGGCTTTC GTTGACAGTAGTTCTCTACTCCCCTCCTTACTTTGACTTCTGGGGCCAGGGA ACCCTGATCACCGTCTCTCTCA
	VL	GACATCCAGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC AGAGTCACCACTTACTTGCCAGGCGAGTCACGACATTACCAACTATTTAAA TTGGTATCAGCAGACACCAGGGAAGGCCCTAGGCTCCTGATCTATGTTG CGACCAATTTGGAGACAGGGGTCCCATCAAGATTCACTGGGAGTGGATCT GGGACACATTTTACTTTAACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATAGTGC GACATATTACTGTCAACAGTATGACAATCTCCCGATCACTTTCGGCGGAG GGACCAGGGTGGAGATCAGA

权 利 要 求 书

1、一种特异性结合RSV的抗体或其抗原结合片段，其包含：

- (1) 如SEQ ID NO: 1所示的CDR-H1，如SEQ ID NO: 2所示的CDR-H2，如SEQ ID NO: 3所示的CDR-H3，如SEQ ID NO: 4所示的CDR-L1，如SEQ ID NO: 5所示的CDR-L2，和如SEQ ID NO: 6所示的CDR-L3；
- (2) 如SEQ ID NO: 9所示的CDR-H1，如SEQ ID NO: 10所示的CDR-H2，如SEQ ID NO: 11所示的CDR-H3，如SEQ ID NO: 12所示的CDR-L1，如SEQ ID NO: 13所示的CDR-L2，和如SEQ ID NO: 14所示的CDR-L3；
- (3) 如SEQ ID NO: 17所示的CDR-H1，如SEQ ID NO: 18所示的CDR-H2，如SEQ ID NO: 19所示的CDR-H3，如SEQ ID NO: 20所示的CDR-L1，如SEQ ID NO: 21所示的CDR-L2，和如SEQ ID NO: 22所示的CDR-L3；
- (4) 如SEQ ID NO: 25所示的CDR-H1，如SEQ ID NO: 26所示的CDR-H2，如SEQ ID NO: 27所示的CDR-H3，如SEQ ID NO: 28所示的CDR-L1，如SEQ ID NO: 29所示的CDR-L2，和如SEQ ID NO: 30所示的CDR-L3；
- (5) 如SEQ ID NO: 33所示的CDR-H1，如SEQ ID NO: 34所示的CDR-H2，如SEQ ID NO: 35所示的CDR-H3，如SEQ ID NO: 36所示的CDR-L1，如SEQ ID NO: 37所示的CDR-L2，和如SEQ ID NO: 38所示的CDR-L3；
- (6) 如SEQ ID NO: 41所示的CDR-H1，如SEQ ID NO: 42所示的CDR-H2，如SEQ ID NO: 43所示的CDR-H3，如SEQ ID NO: 44所示的CDR-L1，如SEQ ID NO: 45所示的CDR-L2，和如SEQ ID NO: 46所示的CDR-L3；
- (7) 如SEQ ID NO: 49所示的CDR-H1，如SEQ ID NO: 50所示的CDR-H2，如SEQ ID NO: 51所示的CDR-H3，如SEQ ID NO: 52所示的CDR-L1，如SEQ ID NO: 53所示的CDR-L2，和如SEQ ID NO: 54所示的CDR-L3；
- (8) 如SEQ ID NO: 57所示的CDR-H1，如SEQ ID NO: 58所示的CDR-H2，如SEQ ID NO: 59所示的CDR-H3，如SEQ ID NO: 60所示的CDR-L1，如SEQ ID NO: 61所示的CDR-L2，和如SEQ ID NO: 62所示的CDR-L3；
- (9) 如SEQ ID NO: 65所示的CDR-H1，如SEQ ID NO: 66所示的CDR-H2，如SEQ ID NO: 67所示的CDR-H3，如SEQ ID NO: 68所示的CDR-L1，如SEQ ID NO: 69所示的CDR-L2，和如SEQ ID NO: 70所示的CDR-L3；
- (10) 如SEQ ID NO: 73所示的CDR-H1，如SEQ ID NO: 74所示的CDR-H2，如SEQ ID NO: 75所示的CDR-H3，如SEQ ID NO: 76所示的CDR-L1，如SEQ ID NO: 77所示的CDR-L2，和如SEQ ID NO: 78所示的CDR-L3；
- (11) 如SEQ ID NO: 81所示的CDR-H1，如SEQ ID NO: 82所示的CDR-H2，如SEQ ID NO: 83所示的CDR-H3，如SEQ ID NO: 84所示的CDR-L1，如SEQ ID NO: 85所示的CDR-L2，和如SEQ ID NO: 86所示的CDR-L3；
- (12) 如SEQ ID NO: 89所示的CDR-H1，如SEQ ID NO: 90所示的CDR-H2，如SEQ ID NO: 91所示的CDR-H3，如SEQ ID NO: 92所示的CDR-L1，如SEQ ID NO: 93所示的CDR-L2，和如SEQ ID NO: 94所示的CDR-L3；
- (13) 如SEQ ID NO: 97所示的CDR-H1，如SEQ ID NO: 98所示的CDR-H2，如SEQ ID NO: 99所示的CDR-H3，如SEQ ID NO: 100所示的CDR-L1，如SEQ ID NO: 101所示的CDR-L2，和如SEQ ID NO: 102所示的CDR-L3；
- (14) 如SEQ ID NO: 105所示的CDR-H1，如SEQ ID NO: 106所示的CDR-H2，如SEQ ID NO: 107所示的CDR-H3，如SEQ ID NO: 108所示的CDR-L1，如SEQ ID NO: 109所示的CDR-L2，和如SEQ ID NO: 110所示的CDR-L3；
- (15) 如SEQ ID NO: 113所示的CDR-H1，如SEQ ID NO: 114所示的CDR-H2，如SEQ ID

NO: 115所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 116所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 117所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 118所示的CDR-L3;

- (16) 如SEQ ID NO: 121所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 122所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 123所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 124所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 125所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 126所示的CDR-L3;
- (17) 如SEQ ID NO: 129所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 130所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 131所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 132所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 133所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 134所示的CDR-L3;
- (18) 如SEQ ID NO: 137所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 138所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 139所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 140所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 141所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 142所示的CDR-L3;
- (19) 如SEQ ID NO: 145所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 146所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 147所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 148所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 149所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 150所示的CDR-L3;
- (20) 如SEQ ID NO: 153所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 154所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 155所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 156所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 157所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 158所示的CDR-L3;
- (21) 如SEQ ID NO: 161所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 162所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 163所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 164所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 165所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 166所示的CDR-L3;
- (22) 如SEQ ID NO: 169所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 170所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 171所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 172所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 173所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 174所示的CDR-L3;
- (23) 如SEQ ID NO: 177所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 178所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 179所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 180所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 181所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 182所示的CDR-L3; 或
- (24) 如SEQ ID NO: 185所示的CDR-H1, 如SEQ ID NO: 186所示的CDR-H2, 如SEQ ID NO: 187所示的CDR-H3, 如SEQ ID NO: 188所示的CDR-L1, 如SEQ ID NO: 189所示的CDR-L2, 和如SEQ ID NO: 190所示的CDR-L3。

2、根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段, 其包含:

- (1) 如SEQ ID NO: 7所示的VH和如SEQ ID NO: 8所示的VL;
- (2) 如SEQ ID NO: 15所示的VH和如SEQ ID NO: 16所示的VL;
- (3) 如SEQ ID NO: 23所示的VH和如SEQ ID NO: 24所示的VL;
- (4) 如SEQ ID NO: 31所示的VH和如SEQ ID NO: 32所示的VL;
- (5) 如SEQ ID NO: 39所示的VH和如SEQ ID NO: 40所示的VL;
- (6) 如SEQ ID NO: 47所示的VH和如SEQ ID NO: 48所示的VL;
- (7) 如SEQ ID NO: 55所示的VH和如SEQ ID NO: 56所示的VL;
- (8) 如SEQ ID NO: 63所示的VH和如SEQ ID NO: 64所示的VL;
- (9) 如SEQ ID NO: 71所示的VH和如SEQ ID NO: 72所示的VL;
- (10) 如SEQ ID NO: 79所示的VH和如SEQ ID NO: 80所示的VL;
- (11) 如SEQ ID NO: 87所示的VH和如SEQ ID NO: 88所示的VL;
- (12) 如SEQ ID NO: 95所示的VH和如SEQ ID NO: 96所示的VL;
- (13) 如SEQ ID NO: 103所示的VH和如SEQ ID NO: 104所示的VL;
- (14) 如SEQ ID NO: 111所示的VH和如SEQ ID NO: 112所示的VL;
- (15) 如SEQ ID NO: 119所示的VH和如SEQ ID NO: 120所示的VL;

- (16) 如SEQ ID NO: 127所示的VH和如SEQ ID NO: 128所示的VL;
 - (17) 如SEQ ID NO: 135所示的VH和如SEQ ID NO: 136所示的VL;
 - (18) 如SEQ ID NO: 143所示的VH和如SEQ ID NO: 144所示的VL;
 - (19) 如SEQ ID NO: 151所示的VH和如SEQ ID NO: 152所示的VL;
 - (20) 如SEQ ID NO: 159所示的VH和如SEQ ID NO: 160所示的VL;
 - (21) 如SEQ ID NO: 167所示的VH和如SEQ ID NO: 168所示的VL;
 - (22) 如SEQ ID NO: 175所示的VH和如SEQ ID NO: 176所示的VL;
 - (23) 如SEQ ID NO: 183所示的VH和如SEQ ID NO: 184所示的VL; 或
 - (24) 如SEQ ID NO: 191所示的VH和如SEQ ID NO: 192所示的VL。
- 3、根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段, 其包含:
- (1) 如SEQ ID NO: 201所示的重链恒定区, 和
 - (2) 如SEQ ID NO: 193-200任一所示的轻链恒定区。
- 4、根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段, 其包含 α 重链、 δ 重链、 ϵ 重链、 γ 重链或 μ 重链。
- 5、根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段, 其属于IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亚类。
- 6、根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段, 其包含 λ 轻链或 κ 轻链。
- 7、根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段, 其为全长抗体。
- 8、根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段, 其为选自Fv、scFv、Fab、Fab'、F(ab')₂和xFab的抗体片段。
- 9、根据权利要求1-8任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其具有下述一项或多项特性:
- (1) 能够特异性结合RSV A2 pre-F蛋白;
 - (2) 能够以小于62、61、60、59、50、40、36、35、32、31、30、29、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7.5或7.2 ng/mL的EC50值, 或以比MEDI8897的EC50值小(例如1%至99%, 例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%)的EC50值特异性结合RSV A2 pre-F蛋白;
 - (3) 能够以小于3.3、2.2、1.3、1.0、0.9、0.4、0.3、0.2、0.15、0.07、0.06或0.001 nM的KD值, 或以比MEDI8897的KD值小(例如1%至99%, 例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%)的KD值特异性结合RSV A2 pre-F蛋白;
 - (4) 能够抑制RSV(例如A型和/或B型)感染宿主细胞;
 - (5) 能够以小于100、90、80、70、60、50、45、40、35、30、25、20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1.5 ng/mL的IC50值, 或以比MEDI8897的IC50值小(例如1%至99%, 例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%)的IC50值抑制RSV A型株(例如A2)感染宿主细胞;
 - (6) 能够以小于160、150、140、130、120、110、100、90、80、70、60、50、40、30、20、15、10、9、8、7、6、5、4或3 ng/mL的IC50值, 或以比MEDI8897的IC50值小(例如1%至99%, 例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%)的IC50值抑制RSV B型株(例如B9320)感染宿主细胞;
 - (7) 能够以小于80、70、60、50、45、40、35、30、20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1 ng/mL的IC50值, 或以比MEDI8897的IC50值小(例如1%至99%, 例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%)的IC50值抑制RSV B型株(例如B18537)

感染宿主细胞;

- (8) 能够竞争或抑制MEDI8897对RSV A2 pre-F蛋白的结合;
 - (9) 能够将MEDI8897对RSV A2 pre-F蛋白的结合抑制1%至100%, 例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%;
 - (10) 能够竞争或抑制MK-1654对RSV A2 pre-F蛋白的结合;
 - (11) 能够将MK-1654对RSV A2 pre-F蛋白的结合抑制1%至100%, 例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%;
 - (12) 能够竞争或抑制Motavizumab对RSV A2 pre-F蛋白的结合;
 - (13) 能够将Motavizumab对RSV A2 pre-F蛋白的结合抑制1%至100%, 例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%;
 - (14) 能够竞争或抑制MPE8对RSV A2 pre-F蛋白的结合;
 - (15) 能够将MPE8对RSV A2 pre-F蛋白的结合抑制1%至100%, 例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%;
 - (16) 能够结合RSV A2 pre-F蛋白的Ⅰ表位;
 - (17) 能够结合RSV A2 pre-F蛋白的Ⅳ表位;
 - (18) 能够结合RSV A2 pre-F蛋白的Ⅰ表位和Ⅳ表位;
 - (19) 能够结合RSV A2 pre-F蛋白的Ⅱ表位;
 - (20) 能够结合RSV A2 pre-F蛋白的Ⅲ表位; 和/或
 - (21) 能够结合RSV A2 pre-F蛋白的Ⅱ表位和Ⅲ表位。
- 10、一种多核苷酸, 其编码根据权利要求1-9任一项所述的抗体或其抗原结合片段。
- 11、根据权利要求10所述的多核苷酸, 其包含:
- (1) SEQ ID NO: 202和203;
 - (2) SEQ ID NO: 204和205;
 - (3) SEQ ID NO: 206和207;
 - (4) SEQ ID NO: 208和209;
 - (5) SEQ ID NO: 210和211;
 - (6) SEQ ID NO: 212和213;
 - (7) SEQ ID NO: 214和215;
 - (8) SEQ ID NO: 216和217;
 - (9) SEQ ID NO: 218和219;
 - (10) SEQ ID NO: 220和221;
 - (11) SEQ ID NO: 222和223;
 - (12) SEQ ID NO: 224和225;
 - (13) SEQ ID NO: 226和227;
 - (14) SEQ ID NO: 228和229;
 - (15) SEQ ID NO: 230和231;
 - (16) SEQ ID NO: 232和233;

- (17) SEQ ID NO: 234和235;
 - (18) SEQ ID NO: 236和237;
 - (19) SEQ ID NO: 238和239;
 - (20) SEQ ID NO: 240和241;
 - (21) SEQ ID NO: 242和243;
 - (22) SEQ ID NO: 244和245;
 - (23) SEQ ID NO: 246和247; 或
 - (24) SEQ ID NO: 248和249。
- 12、一种载体，其包含根据权利要求10或11所述的多核苷酸。
 - 13、一种宿主细胞，其包含根据权利要求10或11所述的多核苷酸或根据权利要求12所述的载体。
 - 14、根据权利要求13所述的宿主细胞，其为真核细胞。
 - 15、根据权利要求14所述的宿主细胞，其为CHO细胞。
 - 16、一种生成抗体或其抗原结合片段的方法，其包括：
 - (a) 在适合于表达该抗体或其抗原结合片段的条件下培养根据权利要求13-15任一项所述的宿主细胞，并
 - (b) 任选地，回收该抗体或其抗原结合片段。
 - 17、一种组合物，其包含根据权利要求1-9任一项所述的抗体或其抗原结合片段。
 - 18、根据权利要求1-9任一项所述的抗体或其抗原结合片段或根据权利要求17所述的组合物，其用作药物。
 - 19、根据权利要求1-9任一项所述的抗体或其抗原结合片段或根据权利要求17所述的组合物，其用于治疗疾病。
 - 20、根据权利要求19所述的抗体或其抗原结合片段或组合物，其中该疾病是下呼吸道感染。
 - 21、根据权利要求1-9任一项所述的抗体或其抗原结合片段或根据权利要求17所述的组合物制造用于治疗疾病的药物的用途。
 - 22、根据权利要求21所述的用途，其中该疾病是下呼吸道感染。
 - 23、一种治疗个体中的疾病的方法，其包括对该个体施用治疗有效量的根据权利要求1-9任一项所述的抗体或其抗原结合片段或根据权利要求17所述的组合物。
 - 24、根据权利要求23所述的方法，其中该疾病是下呼吸道感染。
 - 25、如说明书所述的发明。