



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117136197 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 28

(21) 申请号 202280027190.9

(22) 申请日 2022.02.08

(30) 优先权数据

63/147,676 2021.02.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.10.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/015652 2022.02.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/173745 EN 2022.08.18

(71) 申请人 胡默波斯生物医学公司

地址 瑞士贝林佐纳

(72) 发明人 D·科蒂

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所

11517

专利代理师 吴瑜 张璐

(51) Int.Cl.

C07K 16/10 (2006.01)

权利要求书2页 说明书25页

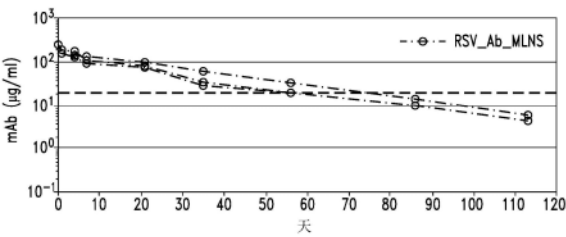
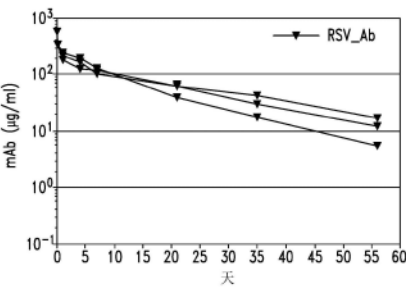
序列表13页 附图3页

(54) 发明名称

抗呼吸道合胞病毒、人偏肺病毒和小鼠肺炎病毒的抗体和其使用方法

(57) 摘要

本公开提供了可以与副粘病毒结合并且中和由所述副粘病毒引起的感染的抗体。所述副粘病毒可以是例如呼吸道合胞病毒、偏肺病毒或小鼠肺炎病毒。所述抗体包括Fc区中的修饰,所述修饰改善所述抗体的体内稳定性、所述抗体的一种或多种效应子功能或两者。还提供了抗体组合、编码所述抗体的多核苷酸、载体、宿主细胞以及使用所述抗体预防和/或治疗副粘病毒感染的方法。



1. 一种抗体,其包括:
 - (i) 两个重链多肽,所述两个重链多肽各自具有SEQ ID NO.:1的氨基酸序列;以及
 - (ii) 两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自具有SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。
2. 一种抗体,其包括:
 - (i) 两个重链多肽,所述两个重链多肽各自具有SEQ ID NO.:2的氨基酸序列;以及
 - (ii) 两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自具有SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。
3. 一种抗体,其包括:
 - (i) 两个重链多肽,所述两个重链多肽各自具有SEQ ID NO.:3的氨基酸序列;以及
 - (ii) 两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自具有SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。
4. 一种抗体,其包括:
 - (i) 两个重链多肽,所述两个重链多肽各自包括SEQ ID NO.:6的氨基酸序列;以及
 - (ii) 两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自包括SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。
5. 一种抗体,其包括:
 - (i) 两个重链多肽,所述两个重链多肽各自包括SEQ ID NO.:7的氨基酸序列;以及
 - (ii) 两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自包括SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。
6. 一种抗体,其包括:
 - (i) 两个重链多肽,所述两个重链多肽各自包括SEQ ID NO.:8的氨基酸序列;以及
 - (ii) 两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自包括SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。
7. 一种分离的多核苷酸,其编码:
 - (i) 根据权利要求1至6中任一项所述的抗体;
 - (ii) 根据权利要求1至6中任一项所述的抗体的重链;
 - (iii) 根据权利要求1至6中任一项所述的抗体的轻链;或
 - (iv) 根据权利要求1至6中任一项所述的抗体的重链和根据权利要求1至6中任一项所述的抗体的轻链。
8. 根据权利要求7所述的多核苷酸,其中所述多核苷酸包括DNA或RNA,其中任选地,所述RNA包括mRNA,其中进一步任选地,所述mRNA包括经修饰的核苷、cap-1结构、cap-2结构或其任何组合,和/或包括假尿苷、N6-甲基腺苷、5-甲基胞苷、2-硫代尿苷或其任何组合。
9. 一种载体,其包括根据权利要求7或8所述的多核苷酸。
10. 一种宿主细胞,其包括根据权利要求7或8所述的多核苷酸或根据权利要求9所述的载体。
11. 一种组合物,其包含根据权利要求1至6中任一项所述的抗体、根据权利要求7或8所述的多核苷酸、根据权利要求9所述的载体和/或根据权利要求10所述的宿主细胞,以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。
12. 一种预防受试者的副粘病毒感染的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的:根据权利要求1至6中任一项所述的抗体;根据权利要求7或8所述的多核苷酸;根据权利要求9所述的载体;根据权利要求10所述的宿主细胞;和/或根据权利要求11所述的组合物。
13. 一种治疗受试者的副粘病毒感染的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的:根据权利要求1至6中任一项所述的抗体;根据权利要求7或8所述的多核苷酸;根据权利要求9所述的载体;根据权利要求10所述的宿主细胞;和/或根据权利要求11所述的组合物。

14. 根据权利要求12或13所述的方法,其中所述副粘病毒包括呼吸道合胞病毒、偏肺病毒、小鼠肺炎病毒或其任何组合。

15. 根据权利要求1至6中任一项所述的抗体、根据权利要求7或8所述的多核苷酸、根据权利要求9所述的载体、根据权利要求10所述的宿主细胞和/或根据权利要求11所述的组合物,其用于在预防受试者的副粘病毒感染的方法中使用,其中任选地,所述副粘病毒包括呼吸道合胞病毒、偏肺病毒、小鼠肺炎病毒或其任何组合。

16. 根据权利要求1至6中任一项所述的抗体、根据权利要求7或8所述的多核苷酸、根据权利要求9所述的载体、根据权利要求10所述的宿主细胞和/或根据权利要求11所述的组合物,其用于在治疗受试者的副粘病毒感染的方法中使用,其中任选地,所述副粘病毒包括呼吸道合胞病毒、偏肺病毒、小鼠肺炎病毒或其任何组合。

17. 根据权利要求1至6中任一项所述的抗体、根据权利要求7或8所述的多核苷酸、根据权利要求9所述的载体、根据权利要求10所述的宿主细胞和/或根据权利要求11所述的组合物,其用于制造用于预防受试者的副粘病毒感染的药物,其中任选地,所述副粘病毒包括呼吸道合胞病毒、偏肺病毒、小鼠肺炎病毒或其任何组合。

18. 根据权利要求1至6中任一项所述的抗体、根据权利要求7或8所述的多核苷酸、根据权利要求9所述的载体、根据权利要求10所述的宿主细胞和/或根据权利要求11所述的组合物,其用于制造用于治疗受试者的副粘病毒感染的药物,其中任选地,所述副粘病毒包括呼吸道合胞病毒、偏肺病毒、小鼠肺炎病毒或其任何组合。

19. 一种制备根据权利要求1至6中任一项所述的抗体的方法,所述方法包括在足以产生所述抗体的条件和时间下培养表达所述抗体的宿主细胞。

20. 根据权利要求19所述的方法,其进一步包括分离和/或纯化所述抗体。

抗呼吸道合胞病毒、人偏肺病毒和小鼠肺炎病毒的抗体和其 使用方法

[0001] 关于序列表的声明

[0002] 与本申请相关的序列表以文本格式提供以代替纸质副本,并且特此通过引用并入本说明书中。含有序列表的文本文件的名称是930485_434W0_SEQUENCE_LISTING.txt。文本文件为29.7KB,创建于2022年2月7日并且通过EFS-Web以电子方式提交。

背景技术

[0003] 需要用于预防或治疗由如呼吸道合胞病毒、偏肺病毒或小鼠肺炎病毒等副粘病毒引起的感染的方法。

附图说明

[0004] 图1示出了临床前研究的设计,所述研究评估了人IgG1抗体RSV_Ab(HC:SEQ ID NO.:5;LC:SEQ ID NO.:4)和RSV_Ab_MLNS(HC:SEQ ID NO.:1;LC:SEQ ID NO.:4)在食蟹猴中的体内稳定性。通过将血浆中的总人IgG1浓度(使用对人IgG1 CH2具有特异性的小鼠单克隆抗体(mAb))与中和活性相关联来确定稳定性。

[0005] 图2示出了图1中描绘的临床前研究的结果。药代动力学(PK)计算为如通过ELISA测量的由包被的Ds-Cav1 F抗原捕获的血浆中的抗体浓度。

[0006] 图3示出了图1中描绘的临床前研究的进一步结果。数据示出了RSV_Ab(顶部)和RSV_Ab_MLNS(底部)的血液PK。对于接受RSV_Ab_MLNS的三个动物中的两个动物,PK持续到第113天。定量是基于DsCav1的抗原来捕获ELISA进行的(动物是预先筛选的对RSV无免疫性的):对所有样品并行进行(重新)分析。在12个动物中的任何一个动物中都没有明确的抗药物抗体(ADA)应答(9个动物中有3个动物接受了经工程化的抗FluA抗体)。

具体实施方式

[0007] 本文提供了可以与副粘病毒结合并且中和由副粘病毒引起的感染的抗体。所述副粘病毒可以是例如呼吸道合胞病毒、偏肺病毒或小鼠肺炎病毒。所述抗体包括Fc中的修饰,所述修饰改善所述抗体的体内稳定性、所述抗体的一种或多种效应子功能或两者。

[0008] 在一些实施方式中,在向受试者单次给药抗体之后(例如通过缓慢静脉内输注施用),抗体以大于或等于抗体的中和EC50(半最大中和所需的抗体浓度)的浓度存在于受试者的血浆中,持续至多100小时、至多200小时、至多300小时、至多400小时、至多500小时、至多600小时、至多700小时、至多800小时、至多900小时、至多1000小时、至多1,100小时、至多1,200小时或至多1,300小时或更长时间。中和EC50可以通过体外测定的结果和/或通过体内测定的结果来告知。在一些实施方式中,任选地在体外中和测定中和/或在食蟹猴中,抗体对RSV的中和EC50为约20微克(例如,20微克)/ml。

[0009] 例如,在一些实施方式中,在向食蟹猴单次给药(例如通过缓慢静脉内输注施用)15mg/kg的抗体之后,抗体以大于或等于中和EC50的浓度存在于受试者的血浆中,持续至多

100小时、至多200小时、至多300小时、至多400小时、至多500小时、至多600小时、至多700小时、至多800小时、至多900小时、至多1000小时、至多1,100小时、至多1,200小时或至多1,300小时或更长时间。

[0010] 在一些实施方式中,在向食蟹猴单次给药(例如通过缓慢静脉内输注施用)15mg/kg的抗体之后,抗体以大于或等于20微克/ml的浓度存在于血浆中,持续超过1,000小时、超过1,050小时、超过1,100小时、超过1,150小时、超过1,200小时、超过1,250小时、超过1300小时或更长时间,或至多约1,250小时、或至多1,300小时、或至多1,200小时、或至多1,100小时、或至多1,000小时。在某些实施方式中,任选地在体外中和测定中和/或在食蟹猴中,抗体对RSV的中和EC50为约20微克(例如,20微克)/ml。

[0011] 在一些实施方式中,在向食蟹猴单次给药(例如通过缓慢静脉内输注施用)15mg/kg的抗体之后,抗体以大于或等于20微克/ml的浓度存在于血浆中,持续超过10天、超过20天、超过30天、超过40天、超过50天,或至多55天、或至多50天、或至多60天。在某些实施方式中,任选地在体外中和测定中和/或在食蟹猴中,抗体对RSV的中和EC50为约20微克(例如,20微克)/ml。

[0012] 在一些实施方式中,在向食蟹猴单次给药(例如通过缓慢静脉内输注施用)15mg/kg的抗体或抗体组合物之后的113天,抗体以介于2微克/ml与10微克/ml之间、或介于2微克/ml与7微克/ml之间、或约2、约3、约4、约5、约6或约7微克/ml的浓度存在于血浆中。

[0013] 在一些实施方式中,在向食蟹猴单次给药(例如通过缓慢静脉内输注施用)15mg/kg的抗体或抗体组合物之后,抗体以根据表A的给定时间下的浓度中的任何一种或多种浓度存在于血浆中。

[0014] 表A. 单次给药15mg/kg的抗体或抗体组合物后一定时间内食蟹猴血浆中的抗体浓度

[0015]	抗体血浆浓度（微克/mL）	单次给药抗体后的天数
	大于或约 100, 或在约 70 至约 150 的范围内, 或在约 70 至约 200 的范围内, 或在约 70 至约 120 的范围内, 或在约 80 至约 150 的范围内, 或约 70、约 80、约 90、约 100、约 110、约 120、约 130、约 140、或约 150、约 160、约 170、约 180、约 190 或约 200	10
	约 100, 或在约 50 至约 100 的范围内, 或约 50、约 60、约 70、约 80 或约 90	20
	在约 40 至约 80 的范围内, 或在约 40 至约 70 的范围内, 或约 40、约 45、约 50、约 55、约 60、约 65、约 70、或约 75、或约 80	30
	在约 20 至约 50 的范围内, 或在约 20 至约 60 的范围内, 或在约 30 至约 50 的范围内, 或在约 30 至约 60 的范围内, 或约 20、约 25、约 30、约 35、约 40、约 45、约 50、约 55 或约 60	40
	在约 20 至约 40 的范围内, 或在约 25 至 40 的范围内, 或约 20、约 25、约 30、约 35 或约 40	50
	在约 15 至约 30 的范围内, 或在约 20 至 30 的范围内, 或约 15、约 20、约 25 或约 30	60
	在约 15 至约 20 的范围内, 或约 15、约 16、约 17、约 18、约 19 或约 20	70
	在约 10 至约 19 的范围内, 或在约 10 至约 18 的范围内, 或在约 11 至约 18 的范围内, 或在约 11 至约 19 的范围内, 或约 10、约 11、约 12、约 13、约 14、约 15、约 16、约 17、约 18 或约 19	80
	在约 8 至约 11 的范围内, 或在 8 至 11 的范围内, 或在约 8 至约 12 的范围内, 或在 8 至 12 的范围内, 或约 8、约 9、约 10、约 11 或约 12	90
	在约 6 至约 9 的范围内, 或在 6 至 9 的范围内, 或约 6、约 7、约 8 或约 9	100
	在约 4 至约 7 的范围内, 或在 4 至 7 的范围内, 或在约 5 至约 7 的范围内, 或约 4、约 5、约 6 或约 7	110

[0016] 抗体的血浆浓度可以使用例如基于DsCav1的抗原捕获ELISA来定量。受试者中病毒或病毒载量(例如食蟹猴中的RSV)的存在可以使用已知技术和样品(例如鼻拭子)进行评估。

[0017] 在一些实施方式中,例如如在通过缓慢静脉内输注施用单剂量15mg/kg的抗体或抗体组合物后第56天测量的,抗体在食蟹猴中不引发抗药物抗体(ADA)应答。

[0018] 还提供了编码抗体的多核苷酸、载体、宿主细胞和相关组合物,以及使用抗体、核酸、载体、宿主细胞和相关组合物预防或治疗(例如减少、延迟、消除或预防)受试者的副粘病毒感染和/或制备用于预防或治疗受试者的副粘病毒感染的药物的方法。

[0019] 在更加详细地阐述本公开之前,提供本文要使用的某些术语的定义可能有助于理解本公开。贯穿本公开阐述了额外的定义。

[0020] 在本说明书中,任何浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围应当理解为包括所述范围内的任何整数的值,以及在适当时其分数(如整数的十分之一和百分之一),除非另有说明。而且,本文中所阐述的与如聚合物亚基、大小或厚度等任何物理特征相关的任何数目范围应被理解为包括所陈述的范围内的任何整数,除非另外指明。除非另外说明,否则如本文所使用的,术语“约”意指所指示的范围、值或结构的 $\pm 20\%$ 。应当理解,如本文所使用的,术语“一种(a)”和“一种(an)”是指所列举的组分中的“一种或多种”。替代方案(例如,“或”)的使用应被理解为意指替代方案中的一个、两个或其任何组合。如本文所使用的,术

语“包括”、“具有”和“包含”是同义使用的,这些术语和其变体旨在被解释为非限制性的。

[0021] “任选的”或“任选地”意指随后所描述的要素、组分、事件或情形可以发生或可以不发生,并且所述描述包括其中所述要素、组分、事件或情形发生的情况以及其中所述要素、组分、事件或情形不发生的情况。

[0022] 另外,应当理解,衍生自本文所述的结构和亚基的各种组合的单独构建体或构建体组由本申请公开,其公开程度与每个构建体或构建体组被单独阐述的程度相同。因此,特定结构或特定亚基的选择在本公开的范围內。

[0023] 术语“基本上由…组成”不等效于“包括”,并且是指权利要求的指定材料或步骤,或指不会实质上影响所要求保护的主题的基本特性的材料或步骤。例如,当结构域、区、模块或蛋白质的氨基酸序列包括延伸、缺失、突变或其组合(例如,在氨基末端或羧基末端或结构域之间的氨基酸)时,蛋白质结构域、区或模块(例如,结合结构域)或蛋白质“基本上由”特定氨基酸序列组成,所述延伸、缺失、突变或其组合总共占结构域、区、模块或蛋白质的长度的最多20%(例如,最多15%、10%、8%、6%、5%、4%、3%、2%或1%)并且基本上不影响(即,不会使活性降低超过50%,如不超过40%、30%、25%、20%、15%、10%、5%或1%)结构域、区、模块或蛋白质的活性(例如,结合蛋白的靶结合亲和力)。

[0024] 如本文所使用的,“氨基酸”是指天然存在或合成的氨基酸,以及以与天然存在的氨基酸类似的方式起作用的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。天然存在的氨基酸是由遗传密码编码的那些氨基酸、以及后来被修饰的那些氨基酸,例如,羟基脯氨酸、 γ -羧基谷氨酸以及O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物是指具有与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构的化合物,即,与氢、羧基、氨基和R基团结合的 α -碳,例如,高丝氨酸、正亮氨酸、甲硫氨酸亚砷、甲硫氨酸甲基砷。此类类似物具有经修饰的R基团(例如,正亮氨酸)或经修饰的肽骨架,但是保留了与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构。氨基酸模拟物是指具有与氨基酸的通式化学结构不同的结构,但是以与天然存在的氨基酸相似的方式起作用的化学化合物。

[0025] 如本文所使用的,“突变”是指核酸分子或多肽分子序列分别与参比或野生型核酸分子或多肽分子相比的改变。突变可能引起序列的若干不同类型变化,包括核苷酸或氨基酸的取代、插入或缺失。

[0026] “保守取代”是指不显著影响或改变特定蛋白质的结合特性的氨基酸取代。一般来说,保守取代是其中经取代的氨基酸残基被具有相似侧链的氨基酸残基置换的取代。保守取代包括在以下组之一中发现的取代:组1:丙氨酸(Ala或A)、甘氨酸(Gly或G)、丝氨酸(Ser或S)、苏氨酸(Thr或T);组2:天冬氨酸(Asp或D)、谷氨酸(Glu或Z);组3:天冬酰胺(Asn或N)、谷氨酰胺(Gln或Q);组4:精氨酸(Arg或R)、赖氨酸(Lys或K)、组氨酸(His或H);组5:异亮氨酸(Ile或I)、亮氨酸(Leu或L)、甲硫氨酸(Met或M)、缬氨酸(Val或V);以及组6:苯丙氨酸(Phe或F)、酪氨酸(Tyr或Y)、色氨酸(Trp或W)。另外地或可替代地,氨基酸可以根据类似功能、化学结构或组成(例如,酸性、碱性、脂肪族、芳香族或含硫)分成保守取代组。例如,出于取代的目的,脂肪族分组可以包括Gly、Ala、Val、Leu和Ile。其他保守取代组包括:含硫:Met和半胱氨酸(Cys或C);酸性:Asp、Glu、Asn和Gln;小脂肪族、非极性或略有极性的残基:Ala、Ser、Thr、Pro和Gly;极性带负电荷的残基和其酰胺:Asp、Asn、Glu和Gln;极性带正电荷的残基:His、Arg和Lys;大脂肪族、非极性残基:Met、Leu、Ile、Val和Cys;以及大芳香族残基:Phe、Tyr和Trp。另外的信息可以在Creighton(1984)《蛋白质(Proteins)》,W.H.弗里曼公司

(W.H.Freeman and Company) 中找到。

[0027] 如本文所使用的,“蛋白质”或“多肽”是指氨基酸残基的聚合物。蛋白质适用于天然存在的氨基酸聚合物,以及其中一个或多个氨基酸残基是对应的天然存在的氨基酸的人工化学模拟物的氨基酸聚合物,和非天然存在的氨基酸聚合物。

[0028] “核酸分子”或“多核苷酸”或“多核酸”是指包括共价连接的核苷酸的聚合物化合物,其可以由天然亚基(例如,嘌呤或嘧啶碱基)或非天然亚基(例如,吗啉环)组成。嘌呤碱基包括腺嘌呤、鸟嘌呤、次黄嘌呤和黄嘌呤,并且嘧啶碱基包括尿嘧啶、胸腺嘧啶和胞嘧啶。核酸分子包括聚核糖核酸(RNA)以及聚脱氧核糖核酸(DNA),所述RNA包括mRNA、微小RNA、siRNA、病毒基因组RNA和合成RNA,所述DNA包括cDNA、基因组DNA和合成DNA,其中的任一者可以为单链或双链的。如果是单链的,则核酸分子可以为编码链或非编码(反义)链。编码氨基酸序列的核酸分子包括编码同一氨基酸序列的所有核苷酸序列。核苷酸序列的一些形式还可以包括内含子,其程度使得内含子将通过共转录或转录后机制去除。换句话说,由于遗传密码的冗余或简并,或通过剪接,不同核苷酸序列可以编码相同氨基酸序列。

[0029] 在一些实施方式中,所述多核苷酸(例如mRNA)包括经修饰的核苷、cap-1结构、cap-2结构或其任何组合。在某些实施方式中,所述多核苷酸包括假尿苷、N6-甲基腺苷、5-甲基胞苷、2-硫代尿苷或其任何组合。在一些实施方式中,所述假尿苷包括N1-甲基假尿苷。这些特征是本领域已知的并且在例如Zhang等人,《免疫学前沿(Front. Immunol.)》,DOI=10.3389/fimmu.2019.00594(2019);Eyler等人,《美国国家科学院院刊(PNAS)》116(46):23068-23071;DOI:10.1073/pnas.1821754116(2019);Nance和Meier,《ACS中心科学(ACS Cent.Sci.)》2021,7,5,748-756;doi.org/10.1021/acscentsci.1c00197(2021);以及van Hoecke和Roose,《转化医学杂志(J.Translational Med)》17:54(2019);https://doi.org/10.1186/s12967-019-1804-8中进行讨论,经修饰的核苷和mRNA特征通过引用并入本文中。

[0030] 术语“分离的”意指将材料从其原始环境(例如,如果所述材料是天然存在的话,天然环境)中去除。例如,存在于活动物中的天然存在的核酸或多肽不是分离的,但与天然系统中的共存材料中的一些或全部共存材料分开的相同核酸或多肽是分离的。此类核酸可以是载体的一部分和/或此类核酸或多肽可以是组合物(例如,细胞裂解物)的一部分,并且仍然是分离的,因为此类载体或组合物不是所述核酸或多肽的天然环境的一部分。在一些实施方式中,“分离的”还可描述在受试者外,如在人体外的抗体、多核苷酸、载体、宿主细胞或组合物。

[0031] 术语“基因”意指参与产生多肽链的DNA或RNA区段;在某些情况下,所述基因包括编码区之前和之后的区(例如,5'未翻译区(UTR)和3'UTR)以及单独编码区段(外显子)之间的间插序列(内含子)。

[0032] 如本文所使用的,术语“经工程化”、“重组”或“非天然”是指包括至少一种遗传改变或已经通过引入外源或异源核酸分子修饰的生物体、微生物、细胞、核酸分子或载体,其中此类改变或修饰通过遗传工程(即,人为干预)引入。此类生物体、微生物、细胞、核酸分子或载体也可以被描述为“经修饰的”。遗传改变包括例如引入编码功能RNA、蛋白质、融合蛋白或酶的可表达的核酸分子的修饰,或其他核酸分子添加、缺失、取代或细胞的遗传物质的其他功能破坏。另外的修饰包括例如非编码调节区,其中修饰改变多核苷酸、基因或操纵子的表达。由经工程化的非天然核酸分子编码的多肽可以被描述为“经工程化的”多肽。

[0033] 如本文所使用的,“异源”或“非内源”或“外源”是指对宿主细胞或受试者而言不是天然的任何基因、蛋白质、化合物、核酸分子或活性,或对宿主细胞或受试者而言是天然的已改变的任何基因、蛋白质、化合物、核酸分子或活性。异源、非内源或外源包括已突变或以其他方式改变使得结构、活性或两者在天然与改变的基因、蛋白质、化合物或核酸分子之间不同的基因、蛋白质、化合物或核酸分子。在某些实施方式中,异源、非内源或外源基因、蛋白质或核酸分子(例如,受体、配体等)对于宿主细胞或受试者而言可能不是内源的,而编码此类基因、蛋白质或核酸分子的核酸可能已经通过缀合、转化、转染、电穿孔等添加到宿主细胞中,其中添加的核酸分子可以整合到宿主细胞基因组中或者可以作为染色体外遗传物质存在(例如,作为质粒或其他自我复制载体)。术语“同源”或“同源物”是指发现于或源自宿主细胞、物种或菌株的基因、蛋白质、化合物、核酸分子或活性。例如,编码多肽的异源或外源多核苷酸或基因可以与天然多核苷酸或基因同源并且编码同源多肽或活性,但所述多核苷酸或多肽可以具有改变的结构、序列、表达水平或其任何组合。非内源多核苷酸或基因以及经编码的多肽或活性可以来自相同物种、不同物种或其组合。

[0034] 在某些实施方式中,如果对宿主细胞而言天然的核酸分子或其部分已经改变或突变,则其将被视为对宿主细胞来说是异源的,或者如果对宿主细胞而言是天然的核酸分子已经用异源表达控制序列改变或已经用通常不与对宿主细胞而言天然的核酸分子相关的内源表达控制序列改变,则其可以被视为是异源的。另外,术语“异源(heterologous)”可以指对于宿主细胞来说不同、改变或并非内源的生物活性。如本文所描述的,多于一种异源核酸分子可以作为独立的核酸分子、作为多个单独控制的基因、作为多顺反子核酸分子、作为编码抗体(或其他多肽)的单个核酸分子或其任何组合引入宿主细胞。

[0035] 如本文所使用的,术语“内源”或“天然”是指通常存在于宿主细胞或受试者中的多核苷酸、基因、蛋白质、化合物、分子或活性。

[0036] 如本文所使用的,术语“表达”是指基于如基因等核酸分子的编码序列产生多肽的过程。所述过程可以包括转录、转录后控制、转录后修饰、翻译、翻译后控制、翻译后修饰或其任何组合。表达的核酸分子典型地可操作地连接到表达控制序列(例如,启动子)。

[0037] 术语“可操作地连接”是指单个核酸片段上两个或更多个核酸分子的缔合,使得一者的功能受另一者影响。例如,当启动子能够影响编码序列的表达(即,编码序列在启动子的转录控制之下)时,所述启动子与所述编码序列可操作地连接。“未连接”意指相关遗传元件彼此不紧密相关并且一者的功能不受另一者影响。

[0038] 如本文所描述的,多于一种异源核酸分子可以作为独立的核酸分子、作为多个单独控制的基因、作为多顺反子核酸分子、作为编码蛋白质(例如,抗体的重链)的单个核酸分子或其任何组合引入宿主(例如人)或宿主细胞中。当两种或更多种异源核酸分子引入宿主或宿主细胞中时,应当理解,两种或更多种异源核酸分子可以作为单个核酸分子(例如,在单个载体上)引入、在独立的载体上引入、在单个位点或多个位点处整合到宿主染色体中或其任何组合。所引用的异源核酸分子或蛋白质活性的数量是指编码核酸分子的数量或蛋白质活性的数量,而非引入宿主或宿主细胞中的独立的核酸分子的数量。

[0039] 术语“构建体”是指包含重组核酸分子(或者当上下文清楚地指示时,本公开的蛋白)的任何多核苷酸。(多核苷酸)构建体可以存在于载体(例如,细菌载体、病毒载体)中或者可以整合于基因组中。“载体”是能够运输另一种核酸分子的核酸分子。载体可以为例如

质粒、粘粒、病毒、RNA载体或可以包括染色体、非染色体、半合成或合成核酸分子的线性或环状DNA或RNA分子。本公开的载体还包括转座子系统(例如,睡美人(Sleeping Beauty),参见例如Geurts等人,《分子疗法(Mol. Ther.)》8:108,2003;Mátés等人,《自然遗传学(Nat. Genet.)》41:753,2009)。示例性载体为能够自主复制的载体(游离型载体)、能够将多核苷酸递送到细胞基因组的载体(例如,病毒载体)或能够表达其所连接的核酸分子的载体(表达载体)。

[0040] 如本文所使用的,“表达载体”或“载体”是指包括核酸分子的DNA构建体,所述核酸分子与能够实现核酸分子在合适宿主中表达的合适控制序列可操作地连接。此类控制序列包括实现转录的启动子、控制此类转录的任选的操纵子序列、编码合适的mRNA核糖体结合位点的序列和控制转录和翻译的终止的序列。载体可以是质粒、噬菌体颗粒、病毒或仅仅是潜在基因组插入物。一旦转化到合适的宿主中,载体就可以独立于宿主基因组复制并起作用,或者在一些情况下,可以整合到基因组自身中或将载体中所包含的多核苷酸在没有载体序列的情况下递送到基因组中。在本说明书中,“质粒”、“表达质粒”、“病毒”和“载体”经常可互换使用。

[0041] 在将核酸分子插入到细胞中的上下文中,术语“引入”意指“转染”、“转化”或“转导”并且包括提及将核酸分子并入真核或原核细胞中,其中核酸分子可以并入细胞的基因组(例如,染色体、质粒、质体或线粒体DNA)中,转化成自主复制子,或瞬时表达(例如,经转染的mRNA)。

[0042] 在某些实施方式中,本公开的多核苷酸可以与载体的某些元件可操作地连接。例如,实现多核苷酸序列所连接的编码序列的表达和加工所需的所述多核苷酸序列可以可操作地连接。表达控制序列可以包括适当的转录起始、终止、启动子和增强子序列;有效RNA加工信号,如剪接和聚腺苷酸化信号;稳定胞质mRNA的序列;增强翻译效率的序列(即,Kozak共有序列);增强蛋白质稳定性的序列;以及可能增强蛋白质分泌的序列。如果表达控制序列与所关注基因和以反式作用或隔一定距离作用以控制所关注基因的表达控制序列邻接,则所述表达控制序列可以可操作地连接。

[0043] 在某些实施方式中,载体包括质粒载体或病毒载体(例如,慢病毒载体或 γ -逆转录病毒载体)。病毒载体包括逆转录病毒;腺病毒;细小病毒(例如,腺相关病毒);冠状病毒;负链RNA病毒,如正粘病毒(例如,流感病毒)、弹状病毒(例如,狂犬病和水疱性口炎病毒)、副粘病毒(例如,麻疹和仙台病毒(Sendai));正链RNA病毒,如小核糖核酸病毒和 α 病毒;以及双链DNA病毒,包括腺病毒、疱疹病毒(例如,单纯疱疹病毒1型和2型、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)、巨细胞病毒)和痘病毒(例如,牛痘、鸡痘和金丝雀痘)。其他病毒包括例如诺沃克病毒(Norwalk virus)、披膜病毒、黄病毒、呼肠孤病毒、乳多空病毒、嗜肝DNA病毒和肝炎病毒。逆转录病毒的实例包括禽白血病-肉瘤、哺乳动物C型病毒、B型病毒、D型病毒、HTLV-BLV群、慢病毒、泡沫病毒(Coffin, J. M., 逆转录病毒科:病毒和其复制(Retroviridae: The viruses and their replication), 在《基础病毒学(Fundamental Virology)》中,第三版;B. N. Fields等人编辑,费城利平科特-雷文出版社(Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia), 1996)。

[0044] “逆转录病毒(Retrovirus)”是具有RNA基因组的病毒,所述RNA基因组使用逆转录酶逆转录成DNA,随后经逆转录的DNA并入宿主细胞基因组中。“ γ 逆转录病毒”是指逆转录病

毒科的一个属。 γ 逆转录病毒的实例包括小鼠干细胞病毒、鼠类白血病病毒、猫白血病病毒、猫肉瘤病毒和禽网状内皮组织增生病毒。

[0045] “慢病毒载体”包括用于基因递送的基于HIV的慢病毒载体,其可以为整合或非整合的,具有相对大的包装容量,并且可以转导一系列不同细胞类型。慢病毒载体通常在将三种(包装、包膜和转移)或更多质粒瞬时转染到生产细胞中之后产生。类似于HIV,慢病毒载体通过病毒表面糖蛋白与细胞表面上受体的相互作用进入靶细胞。在进入时,病毒RNA经历逆转录,其由病毒逆转录酶复合物介导。逆转录的产物是双链线性病毒DNA,其是病毒整合到受感染细胞DNA中的底物。

[0046] 在某些实施方式中,病毒载体可以是 γ 逆转录病毒,例如,莫洛尼(Moloney)鼠白血病病毒(MLV)衍生载体。在其他实施方式中,病毒载体可以是更复杂的逆转录病毒衍生的载体,例如,慢病毒衍生的载体。HIV-1衍生的载体属于此类别。其他实例包括衍生自HIV-2、FIV、马传染性贫血病毒、SIV和梅迪-维斯纳(Maedi-Visna)病毒(绵羊慢病毒)的慢病毒载体。使用逆转录病毒和慢病毒载体以及包装细胞来用包含转基因的病毒颗粒转导哺乳动物宿主细胞的方法是本领域已知的并且已经在例如以下文献中描述:美国专利8,119,772;Walchli等人,《公共科学图书馆·综合(PLoS One)》6:327930,2011;Zhao等人,《免疫学杂志(J. Immunol.)》174:4415,2005;Engels等人,《人类基因疗法(Hum. Gene Ther.)》14:1155,2003;Frecha等人,《分子疗法》18:1748,2010;以及Verhoeyen等人,《分子生物学方法(Methods Mol. Biol.)》506:97,2009。逆转录病毒和慢病毒载体构建体和表达系统也是可商购的。其他病毒载体也可以用于多核苷酸递送,包括DNA病毒载体,包括例如基于腺病毒的载体和基于腺相关病毒(AAV)的载体;衍生自单纯疱疹病毒(HSV)的载体,包括扩增子载体、复制缺陷型HSV和减毒HSV(Krisky等人,《基因疗法(Gene Ther.)》5:1517,1998)。

[0047] 可以与本公开的组合物和方法一起使用的其他载体包括那些衍生自杆状病毒和 α -病毒的载体(Jolly, D. J. 1999. 新兴病毒载体(Emerging Viral Vectors.) Friedmann T. 编辑,《人类基因疗法的发展(The Development of Human Gene Therapy.)》第209-40页,纽约:冷泉港实验室(New York: Cold Spring Harbor Lab)或质粒载体(如睡美人或其他转座子载体)。

[0048] 当病毒载体基因组包括要在宿主细胞中作为独立的转录物表达的多种多核苷酸时,病毒载体还可以包括两种(或更多种)转录物之间的额外的序列,从而允许双顺反子或多顺反子表达。用于病毒载体的此类序列的实例包括内部核糖体进入位点(IRES)、弗林蛋白酶切割位点、病毒2A肽或其任何组合。

[0049] 本文进一步描述质粒载体,包括用于直接向受试者施用的基于DNA的抗体编码质粒载体。

[0050] 如本文所使用的,术语“宿主”是指用异源核酸分子进行遗传修饰以产生所关注多肽(例如,本公开的抗体)的靶标的细胞或微生物。“宿主”也可以指被施用编码抗体的核酸的受试者,和/或具有副粘病毒,例如呼吸道合胞病毒、偏肺病毒或小鼠肺炎病毒的受试者。

[0051] 宿主细胞可以包括可以接受载体或核酸并入或表达蛋白质的任何单独细胞或细胞培养物。术语还涵盖宿主细胞的后代,无论在遗传或表型上相同还是不同。合适的宿主细胞可以取决于载体并且可以包括哺乳动物细胞、动物细胞、人类细胞、猴细胞、昆虫细胞、酵母细胞和细菌细胞。这些细胞可通过使用病毒载体、通过磷酸钙沉淀转化、DEAE-葡聚糖、电

穿孔、显微注射或其他方法诱导以并入载体或其他材料。参见例如Sambrook等人,《分子克隆:实验室手册(Molecular Cloning:A Laboratory Manual)》第2版(冷泉港实验室,1989)。

[0052] 如本文所使用的,“抗原”或“Ag”是指引起免疫应答的免疫原性分子。这种免疫应答可能涉及抗体产生、某些免疫活性细胞的激活、补体的激活、抗体依赖性细胞毒性或其任何组合。抗原(免疫原性分子)可以是例如肽、糖肽、多肽、糖聚肽、多核苷酸、多糖、脂质等。显而易见,抗原可以合成、重组产生或衍生自生物样品。可以包含一种或多种抗原的示例性生物样品包括组织样品、粪便样品、细胞、生物流体或其组合。抗原可以由已经修饰或基因工程化以表达抗原的细胞产生。抗原还可以存在于副粘病毒(例如,F蛋白或其部分)中,如存在于病毒粒子中,或在受副粘病毒感染的细胞表面上表达或呈现。

[0053] 术语“表位”或“抗原表位”包括由同源结合分子,如免疫球蛋白或其他结合分子、结构域或蛋白质识别且特异性结合的任何分子、结构、氨基酸序列或蛋白质决定簇。表位决定簇通常包含如氨基酸或糖侧链等分子的化学活性表面分组,并且可以具有特定的三维结构特性以及特定的电荷特性。在抗原是或包括肽或蛋白质时,表位可以包括连续氨基酸(例如,线性表位),或者可以包括来自通过蛋白质折叠而接近的蛋白质的不同部分或区的氨基酸(例如,不连续或构象表位),或者与蛋白质折叠无关紧密接近的非连续氨基酸。

[0054] 抗体

[0055] 在一些实施方式中,本公开提供了分离的抗体,所述分离的抗体包括:(i)两个重链多肽,所述两个重链多肽各自具有(即包括以下或由以下组成)SEQ ID NO.:1的氨基酸序列;以及(ii)两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自具有(即包括以下或由以下组成)SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。

[0056] 在其他实施方式中,本公开提供了分离的抗体,所述分离的抗体包括:(i)两个重链多肽,所述两个重链多肽各自具有(即包括以下或由以下组成)SEQ ID NO.:2的氨基酸序列;以及(ii)两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自具有(即包括以下或由以下组成)SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。

[0057] 在仍其他实施方式中,本公开提供了分离的抗体,所述分离的抗体包括:(i)两个重链多肽,所述两个重链多肽各自具有(即包括以下或由以下组成)SEQ ID NO.:3的氨基酸序列;以及(ii)两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自具有(即包括以下或由以下组成)SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。

[0058] 在一些实施方式中,本公开提供了分离的抗体,所述分离的抗体包括:(i)两个重链多肽,所述两个重链多肽各自包括SEQ ID NO.:6的氨基酸序列;以及(ii)两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自包括SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。

[0059] 在一些实施方式中,本公开提供了分离的抗体,所述分离的抗体包括:(i)两个重链多肽,所述两个重链多肽各自包括SEQ ID NO.:7的氨基酸序列;以及(ii)两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自包括SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。

[0060] 在一些实施方式中,本公开提供了分离的抗体,所述分离的抗体包括:(i)两个重链多肽,所述两个重链多肽各自包括SEQ ID NO.:8的氨基酸序列;以及(ii)两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自包括SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。

[0061] 本公开的抗体的两个重链多肽缔合形成同源二聚体。两个重链多肽中的一个重链

多肽进一步与两个轻链多肽中的一个轻链多肽缔合,并且两个重链多肽中的另一个重链多肽进一步与两个轻链多肽中的另一个轻链多肽缔合。

[0062] 抗体能够与副粘病毒结合并中和由副粘病毒引起的感染。所述副粘病毒可以是例如呼吸道合胞病毒、偏肺病毒或小鼠肺炎病毒。

[0063] 如本文所使用的,“中和抗体”是可以中和,即预防、抑制、减少、阻碍或干扰病原体在宿主中引发和/或永存感染的能力的抗体。术语“中和抗体”和“中和的抗体(an antibody that neutralizes)”或“中和的抗体(antibodies that neutralize)”在本文中可互换使用。在当前公开的实施方式中的任何实施方式中,所述抗体能够在体外感染模型和/或体内感染动物模型和/或人体内预防和/或中和副粘病毒感染。

[0064] 除非在本文中明确地以不同方式定义,否则抗体技术领域的技术人员所理解的术语各自被赋予本领域中获取的含义。例如,术语“抗体”在本文中是指完整的抗体,所述完整的抗体包括通过二硫键相互连接的至少两个重(H)链(HC;也称为重链多肽)和两个轻(L)链(LC;也称为轻链多肽)(即LC-HC-HC-LC,作为二价四聚体分子)。所述术语涵盖完整或全长抗体,包括任何类别或亚类的抗体,包括IgG和其亚类(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgM、IgE、IgA和IgD。

[0065] 术语“V_L”或“VL”和“V_H”或“VH”是指分别来自抗体轻链和抗体重链的可变结合区。可变结合区包括被称为“互补决定区”(CDR)和“框架区”(FR)的离散、明确定义的子区。术语“互补决定区”和“CDR”与“高变区”或“HVR”同义,并且是指抗体可变区内的氨基酸序列,通常,其共同将抗原特异性和/或结合亲和力赋予抗体,其中连续CDR(即,CDR1和CDR2、CDR2和CDR3)在一级结构中由框架区彼此分隔。每个可变区有三个CDR(HCDR1、HCDR2、HCDR3;LCDR1、LCDR2、LCDR3;也分别被称为CDRH和CDRL)。在某些实施方式中,抗体VH包括如下四个FR和三个CDR:FR1-HCDR1-FR2-HCDR2-FR3-HCDR3-FR4;并且抗体VL包括如下四个FR和三个CDR:FR1-LCDR1-FR2-LCDR2-FR3-LCDR3-FR4。通常,VH和VL通过其各自的CDR共同形成抗原结合位点。然而,在一些情况下,单独的VH、单独的VL或一个、两个、三个、四个或五个CDR参与抗原结合。

[0066] CDR和框架区的编号可以根据任何已知的方法或方案,例如Kabat、Chothia、EU、IMGT和AHO编号方案(参见例如Kabat等人,《免疫学所关注的蛋白质序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)》,美国健康与人类服务部(USDept.Health and Human Services),美国国立卫生研究院公共卫生服务(Public Health Service National Institutes of Health),1991,第5版;Chothia和Lesk,《分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)》196:901-917(1987);Lefranc等人,《发展与比较免疫学(Dev.Comp.Immunol.)》27:55,2003;Honegger和Plückthun,《分子生物学杂志(J.Mol.Bio.)》309:657-670(2001);和由化学计算组(CCG)开发的抗体编号方法;例如,使用分子操作环境(MOE)软件(www.chemcomp.com))。可以使用抗原受体编号和受体分类(Antigen receptor Numbering And Receptor Classification,ANARCI)软件工具(2016,《生物信息学(Bioinformatics)》15:298-300)标注等效残基位置并且用于比较不同分子。因此,根据一种编号方案鉴定如本文所提供的示例性可变结构域(VH或VL)序列的CDR不排除包括如使用不同编号方案确定的相同可变结构域的CDR的抗体。

[0067] 术语“CL”是指“免疫球蛋白轻链恒定区”或“轻链恒定区”,即来自抗体轻链的恒定

区。术语“CH”是指“免疫球蛋白重链恒定区”或“重链恒定区”，取决于抗体同种型，其可以进一步分为CH1、CH2和CH3 (IgA、IgD、IgG) 或CH1、CH2、CH3和CH4结构域 (IgE、IgM)。本文进一步描述抗体重链的Fc区。在当前公开的实施方式中的任何实施方式中，本公开的抗体包括CL、CH1、CH2和CH3。

[0068] “Fab” (片段抗原结合) 是与抗原结合的抗体的部分并且包括通过一个或多个链间二硫键与轻链连接的重链的可变区和CH1。每个Fab片段关于抗原结合是单价的，即，其具有单个抗原结合位点。抗体的胃蛋白酶处理产生单个大F(ab')₂片段，其大致对应于具有二价抗原结合活性的两个二硫键连接的Fab片段并且仍然能够交联抗原。Fab和F(ab')₂均为“抗原结合片段”的实例。Fab'片段与Fab片段的区别之处在于在CH1结构域的羧基末端处具有另外的少量残基，所述结构域包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。Fab'-SH在本文中是对其中恒定结构域的半胱氨酸残基带有游离硫醇基团的Fab'的名称。F(ab')₂抗体片段最初是作为其间具有铰链半胱氨酸的Fab'片段对产生的。抗体片段的其他化学偶联也是已知的。

[0069] “Fv”是含有完整抗原识别和抗原结合位点的小抗体片段。这一片段一般由一个重链和一个轻链可变区结构域紧密非共价缔合的二聚体组成。然而，即使单个可变结构域 (或包括仅三个对抗原具有特异性的CDR的Fv的一半) 也具有识别并结合抗原的能力，但有时亲和力和力低于完整结合位点。

[0070] 当前公开的抗体包括Fc多肽。“Fc”二聚体包括通过二硫键保持在一起的两条抗体H链的羧基末端部分 (即，IgG的CH2结构域和CH3结构域)。抗体“效应子功能”是指可归因于抗体Fc区 (天然序列Fc区或氨基酸序列变体Fc区) 的生物活性，并随抗体同种型而变化。抗体效应子功能的实例包括：C1q结合和补体依赖性细胞毒性；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) 的下调；以及B细胞激活。

[0071] 在一些实施方式中，抗体包括Fc多肽，所述Fc多肽包括选自以下的突变 (参考人IgG1的EU编号)：G236A；S239D；A330L和I332E；或包括其任意两种或更多种的组合；例如S239D/I332E；S239D/A330L/I332E；G236A/S239D/I332E；G236A/A330L/I332E (本文也称为“GAALIE”)；或G236A/S239D/A330L/I332E。在一些实施方式中，Fc多肽或其片段不包括S239D。在一些实施方式中，所述Fc多肽或片段在位置239处包括S。GAALIE提高了对FcγRIIa和FcγRIIIa的结合亲和力，并降低了对FcγRIIb的结合亲和力。

[0072] 在某些实施方式中，Fc多肽包括一个或多个氨基酸修饰，其改善对FcRn的结合亲和力 (例如，增强与FcRn的结合) (例如，在pH为约6.0时)，并且在一些实施方式中，由此延长包括Fc多肽的分子的体内半衰期 (例如，与在其他方面相同但不包括修饰的参考Fc多肽或抗体相比)。在某些实施方式中，Fc多肽包括或源自IgG (例如IgG1) Fc，并且半衰期延长突变包括以下中的任何一个或多个：M428L；N434S；N434H；N434A；N434S；M252Y；S254T；T256E；T250Q；P257I；Q311I；D376V；T307A；E380A (参考人IgG1的EU编号)。在某些实施方式中，半衰期延长突变包括M428L/N434S (在本文中也称为“MLNS”或“LS”)。在某些实施方式中，半衰期延长突变包括M252Y/S254T/T256E。在某些实施方式中，半衰期延长突变包括T250Q/M428L。在某些实施方式中，半衰期延长突变包括P257I/Q311I。在某些实施方式中，半衰期延长突变包括P257I/N434H。在某些实施方式中，半衰期延长突变包括D376V/N434H。在某些

实施方式中,半衰期延长突变包括T307A/E380A/N434A。

[0073] 在一些实施方式中,抗体包括Fc多肽,所述Fc多肽包括取代突变M428L/N434S。在一些实施方式中,抗体包括Fc多肽,所述Fc多肽包括取代突变G236A/A330L/I332E。在某些实施方式中,抗体包括(例如,IgG1)Fc多肽,所述Fc多肽包括G236A突变、A330L突变和I332E突变(GAALIE),并且不包括S239D突变(例如在位置239处包括天然S)。在特定实施方式中,抗体包括Fc多肽,所述Fc多肽包括取代突变:M428L/N434S和G236A/A330L/I332E,并且任性地不包括S239D。在某些实施方式中,抗体包括Fc多肽,所述Fc多肽包括取代突变:M428L/N434S和G236A/S239D/A330L/I332E(参考人IgG1的EU编号)。

[0074] 应当理解的是,例如,在哺乳动物细胞系中的产生可以去除抗体重链多肽的一个或多个C末端赖氨酸(参见例如Liu等人,《mAb》6(5):1145-1154(2014))。因此,本公开的抗体可以包括重链多肽,其中存在或不存在C末端赖氨酸残基;换句话说,涵盖重链多肽的C末端残基不是赖氨酸的实施方式,以及赖氨酸是C末端残基的实施方式。在某些实施方式中,组合物包含多种本公开的抗体,其中一种或多种抗体在重链多肽的C末端不包括赖氨酸残基,并且其中一种或多种抗体在重链多肽的C末端包括赖氨酸残基。

[0075] 因此,在一些实施方式中,本公开提供了分离的抗体,所述分离的抗体包括:(i)两个重链多肽,所述两个重链多肽各自包括SEQ ID NO.:6、SEQ ID NO.:7或SEQ ID NO.:8的氨基酸序列;以及(ii)两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自包括SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。

[0076] 在某些实施方式中,抗体包括改变糖基化的突变,其中改变糖基化的突变包括N297A、N297Q或N297G,和/或抗体是部分或完全去糖基化和/或部分或完全去岩藻糖基化的。制备部分或完全去糖基化或部分或完全去岩藻糖基化的抗体的宿主细胞系和方法是已知的(参见例如PCT公开第WO 2016/181357号;Suzuki等人,《临床癌症研究(Clin.Cancer Res.)》13(6):1875-82(2007);Huang等人,《MAb》6:1-12(2018))。抗体的岩藻糖基化可以通过以下来实现:引入氨基酸突变以引入或破坏岩藻糖基化位点;在宿主细胞中表达抗体,所述宿主细胞已被基因工程化为缺乏岩藻糖基化抗体的能力(或岩藻糖基化抗体的能力被抑制或受损);在宿主细胞岩藻糖基化抗体的能力受损的条件下(例如在2-氟-L-岩藻糖(2FF)存在下)等表达抗体。

[0077] 在某些实施方式中,抗体:是去岩藻糖基化的;已经在不能岩藻糖基化或其岩藻糖基化抗体的能力受到抑制的宿主细胞中产生;已经在抑制宿主细胞岩藻糖基化的条件下产生;或其任何组合。

[0078] 在某些实施方式中,所述抗体能够在受试者体内引发持续保护,即使是在受试者中无法发现可检测水平的抗体后(即,当所述抗体在施用之后已经从受试者中清除时)。此类保护在本文中被称作疫苗效应。在不希望受理论束缚的情况下,据信树突状细胞可以内化抗体与抗原的复合物并且其后诱导或促成针对抗原的内源免疫应答。在某些实施方式中,抗体包括一种或多种修饰,例如包括G236A、A330L和I332E的Fc中的突变,所述突变能够激活可以诱导例如对抗原的T细胞免疫的树突状细胞。

[0079] 在当前公开的实施方式中的任何实施方式中,抗体可以为单克隆的。如本文所使用的,术语“单克隆抗体(mAb)”是指从基本上均质抗体群体中获得的抗体,即包括所述群体的单独抗体除了可以在一些情况下少量存在的可能天然存在的突变之外是相同的。单克隆

抗体是高度特异性的,针对单个抗原位点。此外,相较于包括针对不同表位的不同抗体的多克隆抗体制剂,每个单克隆抗体针对抗原的单一表位。除了其特异性之外,单克隆抗体的有利之处还在于,可以合成这些抗体,而不受其他抗体污染。术语“单克隆”不应解释为需要通过任何特定方法产生抗体。例如,适用于本发明的单克隆抗体可以通过Kohler等人,《自然》256:495 (1975) 首次描述的杂交瘤方法制备,或者可以使用重组DNA方法在细菌、真核动物或植物细胞中制备(参见例如美国专利第4,816,567号)。例如,单克隆抗体也可以使用Clackson等人,《自然》352:624-628 (1991) 和Marks等人,《分子生物学杂志》222:581-597 (1991) 中描述的技术从噬菌体抗体库中分离。还可以使用PCT公开第W0 2004/076677A2号中公开的方法获得单克隆抗体。

[0080] “人抗体”是仅包含存在于由人产生的抗体中的序列的抗体。然而,如本文所使用的,人抗体可以包括在天然存在的人抗体(例如,从人分离的抗体)中未发现的残基或修饰,包括本文所描述的那些修饰和变体序列。典型地进行这些以进一步改善或增强抗体性能。在一些情况下,人抗体由转基因动物产生。例如,参见美国专利第5,770,429号;第6,596,541号和第7,049,426号。

[0081] 多核苷酸、载体和宿主细胞

[0082] 另一方面,本公开提供了编码当前公开的抗体中的任一者或其一部分(例如,CDR、VH、VL、重链或轻链)的分离的多核苷酸。公开的多核苷酸包括例如编码抗体的重链、抗体的轻链、抗体的重链和轻链、或抗体的两个重链和两个轻链的多核苷酸。

[0083] 在某些实施方式中,多核苷酸被密码子优化以在宿主细胞中表达。根据已知的编码序列,可以使用已知的技术和工具进行密码子优化,例如使用 **GenScript®** OptimumGeneTM 工具或 **GeneArt®** 的基因合成(赛默飞世尔(ThermoFisher)); 还参见Scholten等人,《临床免疫学(Clin. Immunol.)》119:135,2006。密码子优化的序列包括部分密码子优化的序列(即,一个或多个密码子被优化用于在宿主细胞中表达)和完全密码子优化的序列。

[0084] 还应该理解的是,编码本公开的抗体的多核苷酸可以具有不同核苷酸序列,同时归因于例如遗传密码的简并、剪接等而仍编码相同抗体。

[0085] 应当理解,在某些实施方式中,编码抗体或其一部分的多核苷酸包括在包括用于例如在宿主细胞中表达抗体或其一部分的其他序列和/或特征的多核苷酸中。示例性特征包括启动子序列、聚腺苷酸化序列、编码(例如处于所表达的抗体重链或轻链的N末端处的)信号肽的序列等。

[0086] 在当前公开的实施方式中的任何实施方式中,多核苷酸可以包括脱氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)。在一些实施方式中,RNA包括信使RNA(mRNA)。

[0087] 在一些实施方式中,所述多核苷酸包括经修饰的核苷、cap-1结构、cap-2结构或其任何组合。在某些实施方式中,所述多核苷酸包括假尿苷、N6-甲基腺苷、5-甲基胞苷、2-硫代尿苷或其任何组合。在一些实施方式中,所述假尿苷包括N1-甲基假尿苷。

[0088] 还提供了载体,其中所述载体包括或含有本文公开的多核苷酸。载体可以包括本文公开的载体中的任一者或多者。在特定实施方式中,提供了包括编码抗体或其部分的DNA质粒构建体的载体(例如,所谓的“DMAb”;参见例如Muthumani等人,《传染病杂志(J Infect Dis.)》214(3):369-378 (2016); Muthumani等人,《人类疫苗和免疫疗法(Hum Vaccin

Immunother)》9:2253-2262(2013));Flingai等人,《科学报告》5:12616(2015);以及Elliott等人,《NPJ疫苗(NPJ Vaccines)》18(2017),所述抗体编码DNA构建体和相关的使用方法(包括其施用)通过引用并入本文)。在某些实施方式中,DNA质粒构建体包括编码抗体的重链和轻链(或VH和VL)的单个开放阅读框,其中编码重链的序列和编码轻链的序列任选地由编码蛋白酶切割位点的多核苷酸和/或编码自切割肽的多核苷酸分开。在一些实施方式中,抗体的取代组分由单一质粒中包括的多核苷酸编码。在其他实施方式中,所述抗体的取代组分由包括在两个或多个质粒中的多核苷酸(例如,第一质粒包括编码重链VH或VH+CH的多核苷酸,并且第二质粒包括编码同源轻链、VL或VL+CL的多核苷酸)编码。示例性表达载体是可从Invitrogen®获得的pVax1。本公开的DNA质粒可以通过例如电穿孔(例如,肌内电穿孔)或用适当调配物(例如,透明质酸酶)递送到受试者。在一些实施方式中,本公开的载体包括编码信号肽的核苷酸序列。信号肽可以存在或可以不存在于(例如,可以从其酶促切割)成熟抗体上。在一些实施方式中,本公开的载体包括聚腺苷酸化信号序列。

[0089] 在一些实施方式中,本公开的载体包括CMV启动子。

[0090] 在一些实施方式中,提供了一种方法,所述方法包括向受试者施用编码抗体重链、VH或Fd(VH+CH1)的第一多核苷酸(例如,mRNA),并且向受试者施用编码同源抗体轻链、VL或VL+CL的第二多核苷酸(例如,mRNA)。

[0091] 在一些实施方式中,提供了一种多核苷酸(例如,mRNA),所述多核苷酸编码抗体的重链和轻链。在一些实施方式中,提供了一种多核苷酸(例如,mRNA),所述多核苷酸编码抗体的两条重链和两条轻链。参见例如Li,JQ.,Zhang,ZR.,Zhang,HQ.等人,编码针对小鼠体内的SARS-CoV-2感染的中和抗体的复制型mRNA的鼻内递送(Intranasal delivery of replicating mRNA encoding neutralizing antibody against SARS-CoV-2 infection in mice.)《信号转导与靶向治疗(Sig Transduct Target Ther)》6,369(2021).<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00783-1>,编码抗体的mRNA构建体、载体和其相关技术通过引用并入本文中。在一些实施方式中,多核苷酸通过 α 病毒复制子颗粒(VRP)递送系统递送到受试者。在一些实施方式中,复制子包括包含两个亚基因组启动子的经修饰的VEEV复制子。在一些实施方式中,多核苷酸或复制子可以同时翻译抗体的重链(或VH或VH+1)和轻链(或VL或VL+CL)。在一些实施方式中,提供了一种方法,所述方法包括向受试者递送此类多核苷酸或复制子。

[0092] 在另外的方面,本公开还提供了一种宿主细胞,所述宿主细胞表达根据本公开的抗体;或包括或含有根据本公开的载体或多核苷酸。

[0093] 此类细胞的实施方式包括但不限于真核细胞(例如,酵母细胞)、动物细胞、昆虫细胞、植物细胞以及原核细胞(包括大肠杆菌(E.coli))。在一些实施方式中,细胞是哺乳动物细胞。在某些此类实施方式中,细胞是哺乳动物细胞系,如CHO细胞(例如DHFR-CHO细胞(Urlaub等人,《美国国家科学院院刊(PNAS)》77:4216(1980))、人胚肾细胞(例如,HEK293T细胞)、PER.C6细胞、Y0细胞、Sp2/0细胞、NS0细胞、人肝细胞,例如Hepa RG细胞、骨髓瘤细胞或杂交瘤细胞。哺乳动物宿主细胞系的其他实例包括:小鼠支持细胞(例如,TM4细胞);SV40(COS-7)转化的猴肾CV1系;小鼠肾细胞(BHK);非洲绿猴肾细胞(VERO-76);猴肾细胞(CV1);人宫颈癌细胞(HELA);人肺细胞(W138);人肝细胞(Hep G2);犬肾细胞(MDCK;水牛大鼠肝细胞(BRL 3A);小鼠乳腺肿瘤(MMT 060562);TRI细胞;MRC5细胞;以及FS4细胞。适用于

抗体产生的哺乳动物宿主细胞系还包括在例如Yazaki和Wu,《分子生物学方法》,第248卷(B.K.C.Lo编辑,新泽西州托托瓦的胡玛纳出版社(Humana Press,Totowa,N.J.),第255-268页(2003))中描述的哺乳动物宿主细胞系。

[0094] 在某些实施方式中,宿主细胞是原核细胞,如大肠杆菌。肽在原核细胞(如大肠杆菌)中的表达是公认的(参见例如Pluckthun,A.《生物/技术(Bio/Technology)》9:545-551(1991)。例如,抗体可以在细菌中产生,具体地在不需要糖基化和Fc效应子功能时。对于抗体多肽在细菌中的表达,参见例如,美国专利第5,648,237号;第5,789,199号和第5,840,523号。

[0095] 在特定实施方式中,可以用根据本说明书的载体与表达载体转染细胞。术语“转染”是指将核酸分子如DNA或RNA(例如,mRNA)分子引入到细胞(如真核细胞)中。在本说明书的上下文中,术语“转染”涵盖技术人员已知的用于将核酸分子引入到细胞,如真核细胞,包括哺乳动物细胞中的任何方法。此类方法涵盖例如电穿孔、脂转染(例如,基于阳离子脂质和/或脂质体)、磷酸钙沉淀、基于纳米颗粒的转染、基于病毒的转染或基于阳离子聚合物(如DEAE-葡聚糖或聚乙烯亚胺等)的转染。在某些实施方式中,引入是非病毒的。

[0096] 此外,可以用根据本公开的载体稳定或瞬时转染本公开的宿主细胞,例如以表达根据本公开的抗体。在此类实施方式中,可以用如本文所描述的载体稳定转染细胞。可替代地,可以用编码如本文所公开的抗体的根据本公开的载体瞬时转染细胞。在当前公开的实施方式中的任何一个中,多核苷酸对宿主细胞而言可以是异源的。

[0097] 因此,本公开还提供异源表达本公开的抗体的重组宿主细胞。例如,细胞可以是与完全或部分获得抗体的物种不同的物种(例如,表达人抗体或工程化人抗体的CHO细胞)。在一些实施方式中,宿主细胞的细胞类型在自然界中不表达抗体。此外,宿主细胞可以对不存在于呈天然状态的抗体(或不存在于工程化或衍生抗体的呈天然状态的亲本抗体)的抗体赋予翻译后修饰(PTM;例如,糖基化或岩藻糖基化)。此类PTM可能引起功能差异(例如,降低的免疫原性)。因此,由如本文所公开的宿主细胞产生的本公开的抗体可以包括不同于呈其天然状态的抗体(或亲本抗体)的一种或多种翻译后修饰(例如,由CHO细胞产生的人抗体可以包括不同于从人分离和/或由天然人B细胞或浆细胞产生的抗体的较多翻译后修饰)。

[0098] 可用于表达本公开的结合蛋白的昆虫细胞是本领域已知的,并且包括例如草地贪夜蛾Sf9细胞(*Spodoptera frugiper*a Sf9 cell)、粉纹夜蛾BTI-TN5B1-4细胞(*Trichoplusia ni* BTI-TN5B1-4 cell)和草地贪夜蛾SfSWT01“MimicTM”细胞(*Spodoptera frugiper*a SfSWT01“MimicTM” cell)。参见例如Palmerberger等人,《生物技术杂志(J.Biotechnol.)》153(3-4):160-166(2011)。已经鉴定了许多杆状病毒株,其可以与昆虫细胞结合使用,特别是用于草地贪夜蛾细胞的转染。

[0099] 真核微生物(如丝状真菌或酵母)也是用于克隆或表达蛋白质编码载体的合适宿主,并且包括具有“人源化”糖基化路径的真菌和酵母菌株,从而产生具有部分或完全人糖基化型态的抗体。参见Gerngross,《自然生物技术(Nat.Biotech.)》22:1409-1414(2004); Li等人,《自然生物技术》24:210-215(2006)。

[0100] 植物细胞也可以用作表达本公开的抗体的宿主。例如,PLANTIBODIESTM技术(在例如美国专利第5,959,177号;第6,040,498号;第6,420,548号;第7,125,978号;以及第6,417,429号中描述)采用转基因植物来产生抗体。

[0101] 在某些实施方式中,宿主细胞包括哺乳动物细胞。在特定实施方式中,宿主细胞为CHO细胞、HEK293细胞、PER.C6细胞、Y0细胞、Sp2/0细胞、NS0细胞、人肝细胞、骨髓瘤细胞或杂交瘤细胞。

[0102] 在相关方面,本公开提供了用于产生抗体的方法,其中所述方法包括在足以产生抗体的条件和时间下培养本公开的宿主细胞。举例来说,适用于分离和纯化重组产生的抗体的方法可以包括从将重组抗体分泌到培养基中的合适宿主细胞/载体系统获得上清液,且随后使用市售过滤器浓缩培养基。在浓缩之后,可以将浓缩物施加到单一合适纯化基质或一系列合适基质,如亲和基质或离子交换树脂。可以采用一个或多个反相HPLC步骤来进一步纯化重组多肽。当将免疫原从其天然环境中分离时,也可以采用这些纯化方法。用于大规模产生本文所描述的一种或多种分离/重组抗体的方法包括分批细胞培养,所述分批细胞培养被监测和控制以维持适当培养条件。可溶性抗体的纯化可以根据本文所描述和所属领域中已知并且符合国内外管理机构法律和指南的方法进行。

[0103] 组合物

[0104] 本文还提供组合物,其单个或以任何组合包含当前公开的抗体、多核苷酸、载体或宿主细胞中的任何一者或多者,并且可以进一步包含药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。本文中进一步详细地论述载体、赋形剂和稀释剂。

[0105] 在某些实施方式中,组合物包含多种本公开的抗体,其中所述多种抗体中的一种或多种抗体在重链多肽的C末端不包括赖氨酸残基,并且其中所述多种抗体中的一种或多种抗体在重链多肽的C末端包括赖氨酸残基。

[0106] 在某些实施方式中,组合物包含第一载体和第二载体,所述第一载体包括第一质粒,所述第二载体包括第二质粒,其中第一质粒包括编码重链、VH或VH+CH的多核苷酸,并且第二质粒包括编码抗体的同源轻链、VL或VL+CL的多核苷酸。在某些实施方式中,组合物包含与合适递送媒剂或载体偶联的多核苷酸(例如,mRNA)。用于向人受试者施用的示例性媒剂或载体包括脂质或脂质衍生的递送媒剂,如脂质体、固体脂质纳米颗粒、油性悬浮液、亚微米脂质乳剂、脂质微泡、反脂质胶束、耳蜗脂质体、脂质微管、脂质微圆柱体、或脂质纳米颗粒(LNP)或纳米级平台(参见例如Li等人《威利跨学科评论:纳米医学与纳米生物技术(Wilery Interdiscip Rev.Nanomed Nanobiotechnol.)》11(2):e1530(2019))。用于设计适当的mRNA和调配mRNA-LNP并将其递送的原理、试剂和技术描述于例如Pardi等人(《控制释放杂志(J Control Release)》217345-351(2015));Thess等人(《分子疗法》23:1456-1464(2015));Thran等人(《EMBO分子医学(EMBO Mol Med)》9(10):1434-1448(2017));Kose等人(《科学免疫学(Sci.Immunol.)》4eaaw6647(2019));以及Sabnis等人(《分子疗法》26:1509-1519(2018)),这些技术包括封端、密码子优化、核苷修饰、mRNA纯化、将mRNA并入到稳定的脂质纳米颗粒中(例如,可电离的阳离子脂质/磷脂酰胆碱/胆固醇/PEG-脂质;可电离的脂质:二硬脂酰PC;胆固醇;聚乙二醇脂质),和其皮下、肌肉、皮内、静脉内、腹膜内和气管内施用,通过引用并入本文。

[0107] 方法和用途

[0108] 本文还提供了用于将本公开的抗体、核酸、载体、细胞或组合物用于诊断副粘病毒(例如,在人受试者中,或在从人受试者获得的样品中)的方法。

[0109] 诊断(例如,体外、离体)的方法可以包括使抗体与样品接触。此类样品可以从受

试者分离,例如从例如鼻道、窦腔、唾液腺、肺、肝、胰、肾、耳、眼、胎盘、消化道、心脏、卵巢、垂体、肾上腺、甲状腺、脑、皮肤或血液获取的分离组织样品。诊断方法还可以包括检测抗原/抗体复合物,尤其在使抗体与样品接触之后。此类检测步骤可以在工作台上进行,即不与人体或动物体有任何接触。检测方法的实施方式是本领域的技术人员众所周知并且包括例如ELISA(酶联免疫吸附测定),包括直接、间接和夹心ELISA。

[0110] 本文还提供了使用本公开的抗体或包含所述抗体的组合物、或本公开的核酸、载体或宿主细胞、或包括所述核酸、载体或宿主细胞的组合物治疗受试者的方法,其中受试者具有、被认为具有由副粘病毒引起的感染或有由副粘病毒引起的感染的风险,所述副粘病毒例如呼吸道合胞病毒、偏肺病毒或小鼠肺炎病毒。“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”或“改善(ameliorate)”是指对受试者(例如,人类或非人类哺乳动物,如灵长类动物、马、猫、狗、山羊、小鼠或大鼠)的疾病、病症或病状的医学管理。一般来说,包括本公开的抗体、核酸、载体、宿主细胞或组合物的适当剂量或治疗方案以足以引发治疗或预防益处的量施用。治疗或防治/预防益处包括改善临床结果;减轻或缓解与疾病相关的症状;减少症状的发生;提高生活质量;更长的无病状态;减轻疾病程度,稳定疾病状态;延缓或预防疾病进展;缓解;存活;延长存活期;或其任何组合。在某些实施方式中,治疗或防治/预防益处包括减少或预防为治疗副粘病毒感染而住院(即,以统计显著方式)。在某些实施方式中,治疗或防治/预防益处包括缩短为治疗副粘病毒感染而住院的持续时间(即,以统计显著方式)。在某些实施方式中,治疗或预防益处包括减少或消除对呼吸系统干预,如插管和/或使用呼吸器装置的需要。在某些实施方式中,治疗或预防益处包括逆转晚期疾病病理和/或降低死亡率。

[0111] 本公开的抗体、多核苷酸、载体、宿主细胞或组合物的“治疗有效量”或“有效量”是指足以产生治疗效果的组合物或分子的量,所述治疗效果包括:改善的临床结果;减轻或缓解与疾病相关的症状;减少症状的发生;提高生活质量;更长的无病状态;减轻疾病的程度;稳定疾病状态;延缓疾病进展;缓解;存活;或以统计显著方式延长存活期。当提及独自施用的单独的活性成分时,治疗有效量是指所述成分或独自表达所述成分的细胞的效果。当提及组合时,治疗有效量是指活性成分或组合的辅助活性成分与表达产生治疗效果的活性成分的细胞的组合量,无论连续、依序还是同时施用。

[0112] 因此,在某些实施方式中,提供了用于治疗受试者的副粘病毒(例如RSV、MPV或PVM)感染的方法,其中所述方法包括向受试者施用有效量的本文所公开的抗体、多核苷酸、载体、宿主细胞或组合物。

[0113] 通常,可以通过本公开治疗的受试者是人和其他灵长类动物受试者,如用于兽医学目的猴和猿。其他模式生物,如小鼠和大鼠也可以根据本公开治疗。在前述实施方式中的任何实施方式中,受试者可以是人受试者。受试者可以是男性或女性,并且可以处于任何合适的年龄,包括婴儿、少年、青少年、成人和老年受试者。

[0114] 在某些实施方式中,根据本公开治疗的人受试者为婴儿、儿童、青少年、年轻成人、中年成人或老年人。在某些实施方式中,根据本公开治疗的人受试者小于1岁,或是1岁到5岁,或在5岁与125岁之间(例如5岁、10岁、15岁、20岁、25岁、30岁、35岁、40岁、45岁、50岁、55岁、60岁、65岁、70岁、75岁、80岁、85岁、90岁、95岁、100岁、105岁、110岁、115岁或125岁,包括其中或其间的任何和所有年龄)。在某些实施方式中,根据本公开治疗的人受试者为0-19

岁、0-21岁、20-44岁、45-54岁、55-64岁、65-74岁、75-84岁或85岁或更年长。在一些实施方式中,受试者是儿科受试者。儿科受试者包括诊断或治疗时年龄在21岁或以下的人。在特定实施方式中,人受试者为45-54岁、55-64岁、65-74岁、75-84岁或85岁或更年长。在一些实施方式中,人受试者为男性。在一些实施方式中,人受试者为女性。

[0115] 在某些实施方式中,治疗以暴露周围防治形式施用。

[0116] 因此,施用当前公开的组合物的典型途径包括但不限于口服、局部、经皮、吸入、肠胃外、舌下、经颊、直肠、阴道和鼻内。如本文所使用的,术语“肠胃外”包括皮下注射、静脉内注射、肌肉注射、胸骨内注射或输注技术。在某些实施方式中,施用包括通过选自以下的途径施用:口服、静脉内、肠胃外、胃内、胸膜内、肺内、直肠内、皮内、腹膜内、瘤内、皮下、局部、经皮、脑池内、鞘内、鼻内和肌内。在特定实施方式中,方法包括向受试者口服施用抗体、多核苷酸、载体、宿主细胞或组合物。

[0117] 调配根据本发明的某些实施方式的药物组合物,使得在向患者施用所述组合物时其中含有的活性成分是生物可利用的。将向受试者或患者施用的组合物可以采取一个或多个剂量单位的形式,其中例如,片剂可以是单剂量单位,并且本文所描述的气雾剂形式的抗体的容器可以容纳多个剂量单位。制备此类剂型的实际方法对于本领域的技术人员来说是已知的、或者是显而易见的;例如,参见《雷明顿:药学科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》,第20版(费城医药与科学学院(Philadelphia College of Pharmacy and Science),2000)。在任何情况下,要施用的组合物将包括有效量的本公开的抗体、多核苷酸、载体、宿主细胞或组合物,以便根据本文中的教导治疗所关注的疾病或病状。

[0118] 组合物可以呈固体或液体形式。在一些实施方式中,载体是颗粒状的,使得组合物例如呈片剂或粉末形式。载体可以是液体,其中组合物是例如可用于例如吸入施用的口服油、可注射液体或气雾剂。当旨在用于口服施用时,药物组合物优选地呈固体或液体形式,其中半固体、半液体、悬浮液和凝胶形式包括在本文视为固体或液体的形式中。

[0119] 作为用于口服施用的固体组合物,药物组合物可以调配成粉末、颗粒、压缩片剂、丸剂、胶囊、口嚼锭、粉片等。此类固体组合物将典型地包含一种或多种惰性稀释剂或可食用载体。另外,可能存在以下中的一者或多者:如羧甲基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素、黄蓍胶或明胶等粘合剂;如淀粉、乳糖或糊精等赋形剂;如海藻酸、海藻酸钠、Primogel、玉米淀粉等崩解剂;如硬脂酸镁或Sterotex等润滑剂;如胶体二氧化硅等助流剂;如蔗糖或糖精等甜味剂;如薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味品等调味剂;以及着色剂。当组合物呈胶囊(例如,明胶胶囊)形式时,除以上类型的材料以外,其可以含有如聚乙二醇或油等液体载体。

[0120] 组合物可以呈液体形式,例如酏剂、糖浆、溶液、乳液或悬浮液。作为两个实例,液体可以口服施用或通过注射递送。当旨在用于口服施用时,除本发明化合物外,优选的组合物还含有甜味剂、防腐剂、染料/着色剂和增味剂中的一种或多种。在希望通过注射施用的组合物中,可以包括表面活性剂、防腐剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、缓冲剂、稳定剂和等张剂中的一种或多种。

[0121] 液体药物组合物,无论其是溶液、悬浮液还是其他类似形式,都可以包括以下佐剂中的一种或多种:无菌稀释剂,如注射用水、盐水溶液,优选地生理盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等渗氯化钠;固定油,如可以用作溶剂或悬浮介质的合成单甘油酯或

二甘油酯、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他溶剂;抗菌剂,如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸;缓冲剂,如乙酸盐、柠檬酸盐、或磷酸盐;以及用于张度调节的药剂,如氯化钠或右旋糖。肠胃外制剂可以包封在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。生理盐水是优选的佐剂。可注射药物组合物优选是无菌的。

[0122] 旨在用于肠胃外或口服施用的液体组合物应含有一定量的如本文所公开的抗体,从而将获得合适剂量。通常,这个量为组合物中抗体的至少0.01%。当旨在用于口服施用,此量可以在组合物重量的0.1至约70%之间变化。某些口服药物组合物含有介于约4%与约75%之间的抗体。在某些实施方式中,制备根据本发明的药物组合物和制剂,使得在稀释之前,肠胃外剂量单位含有0.01重量%至10重量%的抗体。

[0123] 组合物可以旨在用于局部施用,在这种情况下,载体可以适合地包括溶液、乳液、软膏或凝胶基质。例如,基质可以包括以下中的一者或多者:凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蜡、矿物油、如水和醇等稀释剂以及乳化剂和稳定剂。增稠剂可以存在于用于局部施用的组合物中。如果预期用于透皮施用,那么组合物可以包括透皮贴片或离子电渗疗法装置。药物组合物可以旨在以例如栓剂形式用于直肠施用,栓剂将在直肠中融化并且释放药物。用于经直肠施用的组合物可以包括油性基质作为合适的无刺激性赋形剂。此类基质包括但不限于羊毛脂、可可脂和聚乙二醇。

[0124] 组合物可以包括修改固体或液体剂量单位的物理形式的多种材料。例如,组合物可以包括在活性成分周围形成包衣壳的材料。形成包衣壳的材料通常是惰性的,并且可以选自例如糖、虫胶以及其他肠溶包衣剂。可替代地,活性成分可以装入明胶胶囊中。呈固体或液体形式的组合物可以包括与本公开的抗体结合并且由此帮助递送化合物的药剂。可以起这一作用的合适试剂包括单克隆或多克隆抗体、一种或多种蛋白质或脂质体。组合物可以基本上由可以气雾剂形式施用的剂量单位组成。术语气雾剂用于表示范围从胶体性质的系统到由加压包装组成的系统的各种系统。递送可以通过液化或压缩气体或通过分配活性成分的合适的泵系统进行。气雾剂可以单相、双相或三相系统递送,以便递送活性成分。气雾剂的递送包括必需容器、活化剂、阀门、子容器等,其可以共同形成试剂盒。本领域的普通技术人员无需过多的实验就可以确定优选的气溶胶。

[0125] 应当理解,本公开的组合物还涵盖如本文所描述的多核苷酸的载体分子(例如,脂质纳米颗粒、纳米级递送平台等)。

[0126] 药物组合物可以通过药物技术中众所周知的方法制备。例如,旨在通过注射施用的组合物可以通过将包含本文所述的抗体的组合物以及任选地盐、缓冲剂和/或稳定剂中的一种或多种与无菌蒸馏水组合从而形成溶液来制备。可以添加表面活性剂以促进形成均匀溶液或悬浮液。表面活性剂是与肽组合物非共价相互作用的化合物,以促进抗体在含水递送系统中的溶解或均匀悬浮。

[0127] 通常,合适的剂量和治疗方案以足以提供治疗和/或预防益处(如本文所描述的,包含临床结果改善(例如无疾病和/或整体生存期更长或症状严重性减轻)的量提供一种或多种组合物。对于防治用途,剂量应足以预防与疾病或病症相关的疾病、延迟其发病或减轻其严重程度。根据本文所描述的方法施用的组合物的防治益处可以通过进行临床前(包括体外和体内动物研究)和临床研究并通过适当的统计学、生物学和临床方法和技术分析从

中获得的数据来确定,所有这些都可以由本领域技术人员容易地实践。

[0128] 以有效量(例如,治疗副粘病毒感染)施用组合物,所述有效量将根据多种因素而变化,包括所用特定化合物的活性;化合物的代谢稳定性和作用时间;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用模式和时间;排泄率;药物组合;特定病症或病状的严重程度;以及经受疗法的受试者。在某些实施方式中,在施用根据本公开的调配物和方法的疗法后,与安慰剂治疗的或其他合适的对照受试者相比,测试受试者将表现出与所治疗的疾病或病症相关的一种或多种症状减少约10%至约99%。

[0129] 一般来说,抗体的治疗有效日剂量(对于70kg哺乳动物)为约0.001mg/kg(即,0.07mg)至约100mg/kg(即,7.0g);优选地,治疗有效剂量(对于70kg哺乳动物)为约0.01mg/kg(即,0.7mg)至约50mg/kg(即,3.5g);更优选地,治疗有效剂量(对于70kg哺乳动物)为约1mg/kg(即,70mg)至约25mg/kg(即,1.75g)。对于本公开的多核苷酸、载体、宿主细胞和相关组合物,治疗有效剂量可以不同于抗体。

[0130] 在某些实施方式中,方法包括向受试者施用2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次抗体、多核苷酸、载体、宿主细胞或组合物。

[0131] 在某些实施方式中,方法包括多次向受试者施用抗体、多核苷酸、载体、宿主细胞或组合物,其中第二或连续施用分别在第一或前一施用之后约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12、约24、约48、约74、约96小时或更长时间进行。

[0132] 在某些实施方式中,方法包括在受试者受副粘病毒感染之前施用抗体、多核苷酸、载体、宿主细胞或组合物至少一次。

[0133] 包含本公开的抗体、多核苷酸、载体、宿主细胞或组合物的组合物也可以在施用一种或多种其他治疗剂的同时、之前或之后施用。此类组合疗法可以包括施用含有本发明的化合物和一种或多种另外活性剂的单一药物剂量调配物,以及施用包含呈自身单独剂量调配物的本公开的抗体和每种活性剂的组合物。例如,如本文所述的抗体和其他活性剂可以以单一口服剂量组合物(如片剂或胶囊)一起施用于患者,或者以单独的口服剂量调配物施用每种药剂。类似地,如本文所述的抗体和其他活性剂可以以单一肠胃外剂量组合物(如以盐水溶液或其他生理学上可接受的溶液)一起施用于受试者,或者以单独的肠胃外剂量调配物施用每种药剂。当使用单独剂量调配物时,包含抗体和一种或多种另外的活性剂的组合物可以基本上在同一时间(即,同时)施用或在交错时间分别(即,依序和以任何次序)施用;组合疗法应理解为包括所有这些方案。

[0134] 在某些实施方式中,提供了组合疗法,其包括一种或多种本公开的抗体(或一种或多种核酸、宿主细胞、载体或组合物)和一种或多种抗炎剂和/或一种或多种抗病毒剂。在特定实施方式中,所述一种或多种抗炎剂包括皮质类固醇,例如地塞米松、泼尼松等。在一些实施方式中,所述一种或多种抗炎剂包括细胞因子拮抗剂,例如,与IL6结合的抗体(如司妥昔单抗(siltuximab))或与IL-6R结合的抗体(如托珠单抗),或与IL-1 β 、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、FGF、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IP-10、MCP-1、MIP-1A、MIP1-B、PDGR、TNF- α 或VEGF结合的抗体。在一些实施方式中,使用抗炎剂,如鲁索替尼(ruxolitinib)和/或阿那白滞素(anakinra)。在一些实施方式中,所述一种或多种抗病毒剂包括核苷酸类似物或核苷酸类似物前药,例如,瑞德西韦、索非布韦(sofosbuvir)、阿昔洛韦(acyclovir)和齐多夫定(zidovudine)。在特定实施方式中,抗病毒剂包括洛匹那韦(lopinavir)、奥司他韦

(oseltamivir)、帕拉米韦(peramivir)、扎那米韦(zanamivir)、利托那韦(ritonavir)、法匹拉韦(favipiravir)或其任何组合。在一些实施方式中,组合疗法包括乐昂立单抗(leronlimab)。用于本公开的组合疗法的抗炎剂包括非甾体抗炎药(NSAIDS)。应当理解,在此类组合疗法中,所述一种或多种抗体(或一种或多种核酸、宿主细胞、载体或组合物)和所述一种或多种抗炎剂和/或所述一种或多种抗病毒剂可以以任何次序和任何顺序施用,或者一起施用。

[0135] 在一些实施方式中,向先前已接受一种或多种抗炎剂和/或一种或多种抗病毒剂的受试者施用抗体(或一种或多种核酸、宿主细胞、载体或组合物)。在一些实施方式中,向先前已接受抗体(或一种或多种核酸、宿主细胞、载体或组合物)的受试者施用一种或多种抗炎剂和/或一种或多种抗病毒剂。

[0136] 在相关方面,提供当前公开的抗体、载体、宿主细胞和组合物的用途。

[0137] 在某些实施方式中,提供了抗体、多核苷酸、载体、宿主细胞或组合物,其在治疗受试者的副粘病毒感染的方法中使用。

[0138] 在某些实施方式中,提供了抗体、多核苷酸、载体、宿主细胞或组合物,其在制造或制备用于治疗受试者的副粘病毒感染的药物的方法中使用。

[0139] 表1.序列

[0140]

序列描述	SEQ ID NO.	序列
RSV_Ab_MLNS 的 HC	1	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSM NWVRQAPGKGLEWVSSISASSSYSDYADSAKGR FTISRDNAKTSLFLQMNSLRAEDTAIFYCARARAT GYSSITPYFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHEDLS HYTQKSLSLSPGK
RSV_Ab_GAALIE 的 HC	2	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSM NWVRQAPGKGLEWVSSISASSSYSDYADSAKGR FTISRDNAKTSLFLQMNSLRAEDTAIFYCARARAT GYSSITPYFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI

[0141]

序列描述	SEQ ID NO.	序列
		CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPE EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
RSV_Ab_ MLNS_GAALIE 的 HC	3	EVQLVESGGGLVKGPGGSLRLSCAASGFTFSSYSM NWVRQAPGKGLEWVSSISASSYSYDYADSAKGR FTISRDNKATSLFLQMNSLRAEDTAIFYCARARAT GYSSITPYFDIWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPE EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVLHEALHS HYTQKSLSLSPGK
RSV_Ab、RSV_Ab_MLNS、 RSV_Ab_GAALIE 和 RSV_Ab_MLNS_GAALIE 的 LC	4	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDV HWYQQLPGTAPKLLIYDNNNRPSGVPDRFSASKS GTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRSLSGVFGT GTKVTVLQGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS
RSV_Ab 的 HC	5	EVQLVESGGGLVKGPGGSLRLSCAASGFTFSSYSM NWVRQAPGKGLEWVSSISASSYSYDYADSAKGR FTISRDNKATSLFLQMNSLRAEDTAIFYCARARAT GYSSITPYFDIWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
不具有 C 末端赖氨酸的 RSV_Ab_MLNS 的 HC	6	EVQLVESGGGLVKGPGGSLRLSCAASGFTFSSYSM NWVRQAPGKGLEWVSSISASSYSYDYADSAKGR FTISRDNKATSLFLQMNSLRAEDTAIFYCARARAT GYSSITPYFDIWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT

[0142]

序列描述	SEQ ID NO.	序列
		SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVHLHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHLS HYTQKSLSLSPG
不具有 C 末端赖氨酸的 RSV_Ab_ GAALIE 的 HC	7	EVQLVESGGGLVHPGGSRLSCAASGFTFSSYSM NWVRQAPGKGLEWVSSISASSSYSDYADSAKGR FTISRDAKTSFLQMNSLRAEDTAIFYCARARAT GYSSITPYFDIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVHLHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPLPE EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHLS NHYTQKSLSLSPG
不具有 C 末端赖氨酸的 RSV_Ab_ MLNS_ GAALIE 的 HC	8	EVQLVESGGGLVHPGGSRLSCAASGFTFSSYSM NWVRQAPGKGLEWVSSISASSSYSDYADSAKGR FTISRDAKTSFLQMNSLRAEDTAIFYCARARAT GYSSITPYFDIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVHLHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPLPE EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFVLSHLS HYTQKSLSLSPG

[0143] 本公开还提供了以下非限制性列举的实施方式。

[0144] 实施方式1.一种抗体,其包括:(i)两个重链多肽,所述两个重链多肽各自具有SEQ ID NO.:1的氨基酸序列;以及(ii)两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自具有SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。

[0145] 实施方式2.一种抗体,其包括:(i)两个重链多肽,所述两个重链多肽各自具有SEQ ID NO.:2的氨基酸序列;以及(ii)两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自具有SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。

[0146] 实施方式3.一种抗体,其包括:(i)两个重链多肽,所述两个重链多肽各自具有SEQ ID NO.:3的氨基酸序列;以及

[0147] (ii)两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自具有SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。

[0148] 实施方式4.一种抗体,其包括:(i)两个重链多肽,所述两个重链多肽各自包括SEQ ID NO.:6的氨基酸序列;以及(ii)两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自包括SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。

[0149] 实施方式5.一种抗体,其包括:(i)两个重链多肽,所述两个重链多肽各自包括SEQ ID NO.:7的氨基酸序列;以及(ii)两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自包括SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。

[0150] 实施方式6.一种抗体,其包括:(i)两个重链多肽,所述两个重链多肽各自包括SEQ ID NO.:8的氨基酸序列;以及(ii)两个轻链多肽,所述两个轻链多肽各自包括SEQ ID NO.:4的氨基酸序列。

[0151] 实施方式7.一种分离的多核苷酸,其编码:(i)根据实施方式1至6中任一项所述的抗体;(ii)根据实施方式1至6中任一项所述的抗体的重链;(iii)根据实施方式1至6中任一项所述的抗体的轻链;或(iv)根据实施方式1至6中任一项所述的抗体的重链和根据实施方式1至6中任一项所述的抗体的轻链。

[0152] 实施方式8.根据实施方式7所述的多核苷酸,其中所述多核苷酸包括DNA或RNA,其中任选地,所述RNA包括mRNA,其中进一步任选地,所述mRNA包括经修饰的核苷、cap-1结构、cap-2结构或其任何组合,和/或包括假尿苷、N6-甲基腺苷、5-甲基胞苷、2-硫代尿苷或其任何组合。

[0153] 实施方式9.一种载体,其包括根据实施方式7或8所述的多核苷酸。

[0154] 实施方式10.一种宿主细胞,其包括根据实施方式7或8所述的多核苷酸或根据实施方式9所述的载体。

[0155] 实施方式11.一种组合物,其包含根据实施方式1至6中任一项所述的抗体、根据实施方式7或8所述的多核苷酸、根据实施方式9所述的载体和/或根据实施方式10所述的宿主细胞,以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0156] 实施方式12.一种预防受试者的副粘病毒感染的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的:根据实施方式1至6中任一项所述的抗体;根据实施方式7或8所述的多核苷酸;根据实施方式9所述的载体;根据实施方式10所述的宿主细胞;和/或根据实施方式11所述的组合物。

[0157] 实施方式13.一种治疗受试者的副粘病毒感染的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的:根据实施方式1至6中任一项所述的抗体;根据实施方式7或8所述的多核苷酸;根据实施方式9所述的载体;根据实施方式10所述的宿主细胞;和/或根据实施方式11所述的组合物。

[0158] 实施方式14.根据实施方式12或13所述的方法,其中所述副粘病毒包括呼吸道合胞病毒、偏肺病毒、小鼠肺炎病毒或其任何组合。

[0159] 实施方式15.根据实施方式1至6中任一项所述的抗体、根据实施方式7或8所述的多核苷酸、根据实施方式9所述的载体、根据实施方式10所述的宿主细胞和/或根据实施方式11所述的组合物,其用于在预防受试者的副粘病毒感染的方法中使用,其中任选地,所述副粘病毒包括呼吸道合胞病毒、偏肺病毒、小鼠肺炎病毒或其任何组合。

[0160] 实施方式16.根据实施方式1至6中任一项所述的抗体、根据实施方式7或8所述的多核苷酸、根据实施方式9所述的载体、根据实施方式10所述的宿主细胞和/或根据实施方式11所述的组合物,其用于在治疗受试者的副粘病毒感染的方法中使用,其中任选地,所述副粘病毒包括呼吸道合胞病毒、偏肺病毒、小鼠肺炎病毒或其任何组合。

[0161] 实施方式17.根据实施方式1至6中任一项所述的抗体、根据实施方式7或8所述的

多核苷酸、根据实施方式9所述的载体、根据实施方式10所述的宿主细胞和/或根据实施方式11所述的组合物,其用于制造用于预防受试者的副粘病毒感染的药物,其中任选地,所述副粘病毒包括呼吸道合胞病毒、偏肺病毒、小鼠肺炎病毒或其任何组合。

[0162] 实施方式18.根据实施方式1至6中任一项所述的抗体、根据实施方式7或8所述的多核苷酸、根据实施方式9所述的载体、根据实施方式10所述的宿主细胞和/或根据实施方式11所述的组合物,其用于制造用于治疗受试者的副粘病毒感染的药物,其中任选地,所述副粘病毒包括呼吸道合胞病毒、偏肺病毒、小鼠肺炎病毒或其任何组合。

[0163] 实施方式19.一种制备根据实施方式1至6中任一项所述的抗体的方法,所述方法包括在足以产生所述抗体的条件和时间下培养表达所述抗体的宿主细胞。

[0164] 实施方式20.根据实施方式19所述的方法,其进一步包括分离和/或纯化所述抗体。

[0165] 实施例

[0166] 实施例1

[0167] 药代动力学研究

[0168] RSV_Ab在小鼠体外和体内中和RSV、MPV和PVM。使用食蟹猴进行体内研究,以评估RSV_Ab(IgG1,其具有HC:SEQ ID NO.:5;LC:SEQ ID NO.:4)和RSV_Ab_MLNS(IgG1,其具有HC:SEQ ID NO.:1;LC:SEQ ID NO.:4)的稳定性。在图1中示出了研究设计。数据在图2和3中示出。如图2所示,在15mg/kg剂量(缓慢静脉内输注)的RSV_Ab_MLNS后,在给药后1000小时,包括给药后1250小时,血浆中存在的RSV_Ab_MLNS浓度超过20微克/ml。相比之下,RSV_Ab以较低的浓度存在。如图3所示,如与RSV_Ab相比,RSV_Ab_MLNS在更长的时间段内具有更好的稳定性。

[0169] 实施例2

[0170] RSV_AB_MLNS的防治和治疗用途

[0171] 将RSV_Ab_MLNS、RSV_Ab_GAALIE(IgG1,其具有HC:SEQ ID NO.:2;LC:SEQ ID NO.:4)或RSV_Ab_MLNS_GAALIE(IgG1,其具有HC:SEQ ID NO.:3;LC:SEQ ID NO.:4)防治性地施用于有感染RSV风险的人类受试者并治疗性地施用于具有RSV的人类受试者。

[0172] 上述不同的实施方式可以组合以提供另外的实施方式。在本说明书中引用的和/或在申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请出版物、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物,包括于2021年2月9日提交的美国专利申请第63/147,676号以全文引用的方式并入本文中。如果需要,则可以修改实施方式的方面以采用各个专利、申请和出版物的概念来提供又另外的实施方式。

[0173] 可以根据以上详细说明对这些实施方式作出这些和其他改变。总之,在以下权利要求中,所使用的术语不应当被解释为将权利要求限制于本说明书和权利要求中所公开的具体实施方式,而是应当被解释为包含所有可能的实施方式连同这种权利要求有权获得的等同物的整个范围。相应地,权利要求书并不受本公开的限制。

序列表

- <110> 胡默波斯生物医学公司(Humabs Biomed SA)
 <120> 抗呼吸道合胞病毒、人偏肺病毒和小鼠肺炎病毒的抗体和其使用方法
 <130> 930485.434W0
 <140> PCT
 <141> 2022-02-09
 <150> US 63/147,676
 <151> 2021-02-09
 <160> 8
 <170> PatentIn 3.5版
 <210> 1
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> RSV_Ab_MLNS 的合成序列HC
 <400> 1

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
          20           25           30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ser Ser Ile Ser Ala Ser Ser Ser Tyr Ser Asp Tyr Ala Asp Ser Ala
          50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Ser Leu Phe
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys
          85           90           95
Ala Arg Ala Arg Ala Thr Gly Tyr Ser Ser Ile Thr Pro Tyr Phe Asp
          100          105          110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
          115          120          125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
          130          135          140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145          150          155          160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

```

				165					170					175			
Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val		
				180					185					190			
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn		
				195					200					205			
Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro		
				210					215					220			
Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu		
225							230				235				240		
Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp		
				245					250					255			
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp		
				260					265					270			
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly		
				275					280					285			
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn		
				290					295					300			
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp		
305							310				315				320		
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro		
				325					330					335			
Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu		
				340					345					350			
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn		
				355					360					365			
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile		
				370					375					380			
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr		
385							390				395				400		
Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys		
				405					410					415			
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys		
				420					425					430			
Ser	Val	Leu	His	Glu	Ala	Leu	His	Ser	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu		
				435					440					445			
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys												
				450													
<210>	2																
<211>	454																

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> RSV_Ab_ GAALIE的合成序列HC

<400> 2

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Ser	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35				40						45			
Ser	Ser	Ile	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Tyr	Ser	Asp	Tyr	Ala	Asp	Ser	Ala
	50					55				60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Thr	Ser	Leu	Phe
65					70				75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Phe	Cys
			85					90						95	
Ala	Arg	Ala	Arg	Ala	Thr	Gly	Tyr	Ser	Ser	Ile	Thr	Pro	Tyr	Phe	Asp
			100					105					110		
Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys
		115				120						125			
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly
		130				135					140				
Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro
145				150					155					160	
Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr
			165					170						175	
Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val
			180					185					190		
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn
		195					200					205			
Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro
		210				215					220				
Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu
225				230					235					240	
Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
			245					250						255	
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
		260						265						270	

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
275	280	285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn		
290	295	300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
305	310	315
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		
325	330	335
Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
340	345	350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
355	360	365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
370	375	380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
385	390	395
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
405	410	415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
420	425	430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
435	440	445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450		
<210>	3	
<211>	454	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RSV_Ab_ MLNS_GAALIE的合成序列HC	
<400>	3	
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
20	25	30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ser Ser Ile Ser Ala Ser Ser Ser Tyr Ser Asp Tyr Ala Asp Ser Ala		
50	55	60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Ser Leu Phe			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys			
	85	90	95
Ala Arg Ala Arg Ala Thr Gly Tyr Ser Ser Ile Thr Pro Tyr Phe Asp			
	100	105	110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys			
	115	120	125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly			
	130	135	140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro			
145	150	155	160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr			
	165	170	175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val			
	180	185	190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn			
	195	200	205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro			
	210	215	220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu			
225	230	235	240
Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
	245	250	255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
	260	265	270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
	275	280	285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn			
	290	295	300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp			
305	310	315	320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro			
	325	330	335
Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
	340	345	350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn			
	355	360	365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			

370	375	380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
385	390	395
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		400
	405	410
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		415
	420	425
Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		430
	435	440
Ser Leu Ser Pro Gly Lys		445
450		
<210> 4		
<211> 216		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RSV_Ab、RSV_Ab_MLNS、RSV_Ab_GAALIE和		
RSV_Ab_MLNS_GAALIE的合成序列LC		
<400> 4		
Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln		
1	5	10
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly		15
	20	25
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu		30
	35	40
Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe		45
	50	55
Ser Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu		60
65	70	75
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Ser		80
	85	90
Leu Ser Gly Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln		95
	100	105
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu		110
	115	120
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr		125
	130	135
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys		140
145	150	155
		160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr		
	165	170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His		
	180	185 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys		
	195	200 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser		
	210	215
<210>	5	
<211>	454	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RSV_Ab的合成序列HC	
<400>	5	
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
1	5	10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
	20	25 30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	35	40 45
Ser Ser Ile Ser Ala Ser Ser Ser Tyr Ser Asp Tyr Ala Asp Ser Ala		
	50	55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Ser Leu Phe		
65	70	75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys		
	85	90 95
Ala Arg Ala Arg Ala Thr Gly Tyr Ser Ser Ile Thr Pro Tyr Phe Asp		
	100	105 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys		
	115	120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly		
	130	135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro		
145	150	155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr		
	165	170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val		
	180	185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn		
195	200	205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro		
210	215	220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu		
225	230	235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
245	250	255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
260	265	270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
275	280	285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn		
290	295	300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
305	310	315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		
325	330	335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
340	345	350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
355	360	365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
370	375	380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
385	390	395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
405	410	415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
420	425	430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
435	440	445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450		
<210>	6	
<211>	453	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		

<223> 不具有C末端赖氨酸的RSV_Ab_MLNS的合成序列HC

<400> 6

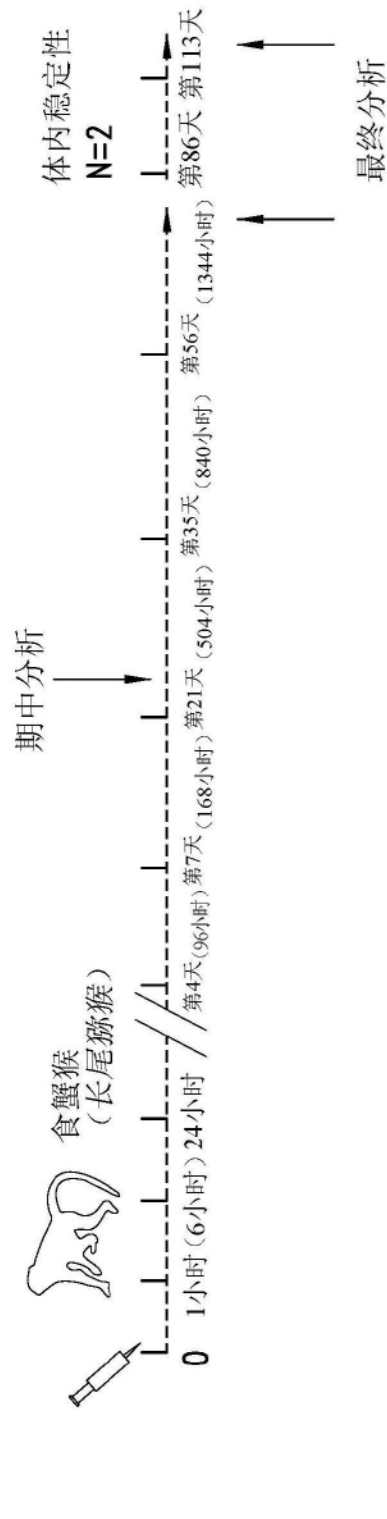
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Ser	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35				40						45			
Ser	Ser	Ile	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Tyr	Ser	Asp	Tyr	Ala	Asp	Ser	Ala
	50					55				60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Thr	Ser	Leu	Phe
65					70				75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Phe	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	Ala	Arg	Ala	Thr	Gly	Tyr	Ser	Ser	Ile	Thr	Pro	Tyr	Phe	Asp
			100					105					110		
Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys
		115				120						125			
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly
		130				135					140				
Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro
145				150					155					160	
Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr
			165					170					175		
Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val
		180						185					190		
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn
		195				200						205			
Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro
	210					215				220					
Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu
225				230				235						240	
Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
			245					250					255		
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
		260				265						270			
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
		275				280						285			
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn

290	295	300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
305	310	315
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		320
	325	330
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		335
	340	345
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		350
	355	360
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		365
370	375	380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
385	390	395
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		400
	405	410
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		415
	420	425
Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		430
435	440	445
Ser Leu Ser Pro Gly		
450		
<210> 7		
<211> 453		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 不具有C末端赖氨酸的RSV_Ab_ GAALIE的合成序列HC		
<400> 7		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		15
	20	25
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		30
	35	40
Ser Ser Ile Ser Ala Ser Ser Ser Tyr Ser Asp Tyr Ala Asp Ser Ala		45
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Ser Leu Phe		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys		80

				85					90					95		
Ala	Arg	Ala	Arg	Ala	Thr	Gly	Tyr	Ser	Ser	Ile	Thr	Pro	Tyr	Phe	Asp	
				100					105					110		
Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	
				115					120					125		
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	
				130					135					140		
Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	
145						150				155					160	
Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	
				165					170					175		
Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	
				180					185					190		
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	
				195					200					205		
Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	
				210					215					220		
Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	
225						230				235					240	
Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	
				245					250					255		
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	
				260					265					270		
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	
				275					280					285		
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	
				290					295					300		
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	
305						310				315					320	
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	
				325					330					335		
Leu	Pro	Glu	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	
				340					345					350		
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	
				355					360					365		
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	
				370					375					380		
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	
385						390				395					400	

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 405 410 415
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 420 425 430
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 435 440 445
 Ser Leu Ser Pro Gly
 450
 <210> 8
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 不具有C末端赖氨酸的RSV_Ab_ MLNS_GAALIE的合成序列HC
 <400> 8
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Ala Ser Ser Ser Tyr Ser Asp Tyr Ala Asp Ser Ala
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Ser Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Arg Ala Thr Gly Tyr Ser Ser Ile Thr Pro Tyr Phe Asp
 100 105 110
 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 130 135 140
 Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn		
195	200	205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro		
210	215	220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu		
225	230	235 240
Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
245	250	255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
260	265	270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
275	280	285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn		
290	295	300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
305	310	315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		
325	330	335
Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
340	345	350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
355	360	365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
370	375	380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
385	390	395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
405	410	415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
420	425	430
Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
435	440	445
Ser Leu Ser Pro Gly		
450		



RSV_Ab对RSV_Ab MLNS (直到第113天结束) N=3 (实验室级)

15 mg/kg (缓慢静脉内输注)

用于血液PK的血浆样品

第1天、第21天和第56天的鼻拭子/洗涤样品

ADA (血清) 样品 (临床前, 第56天, +后期来自ADA+动物的其他样品)

图1

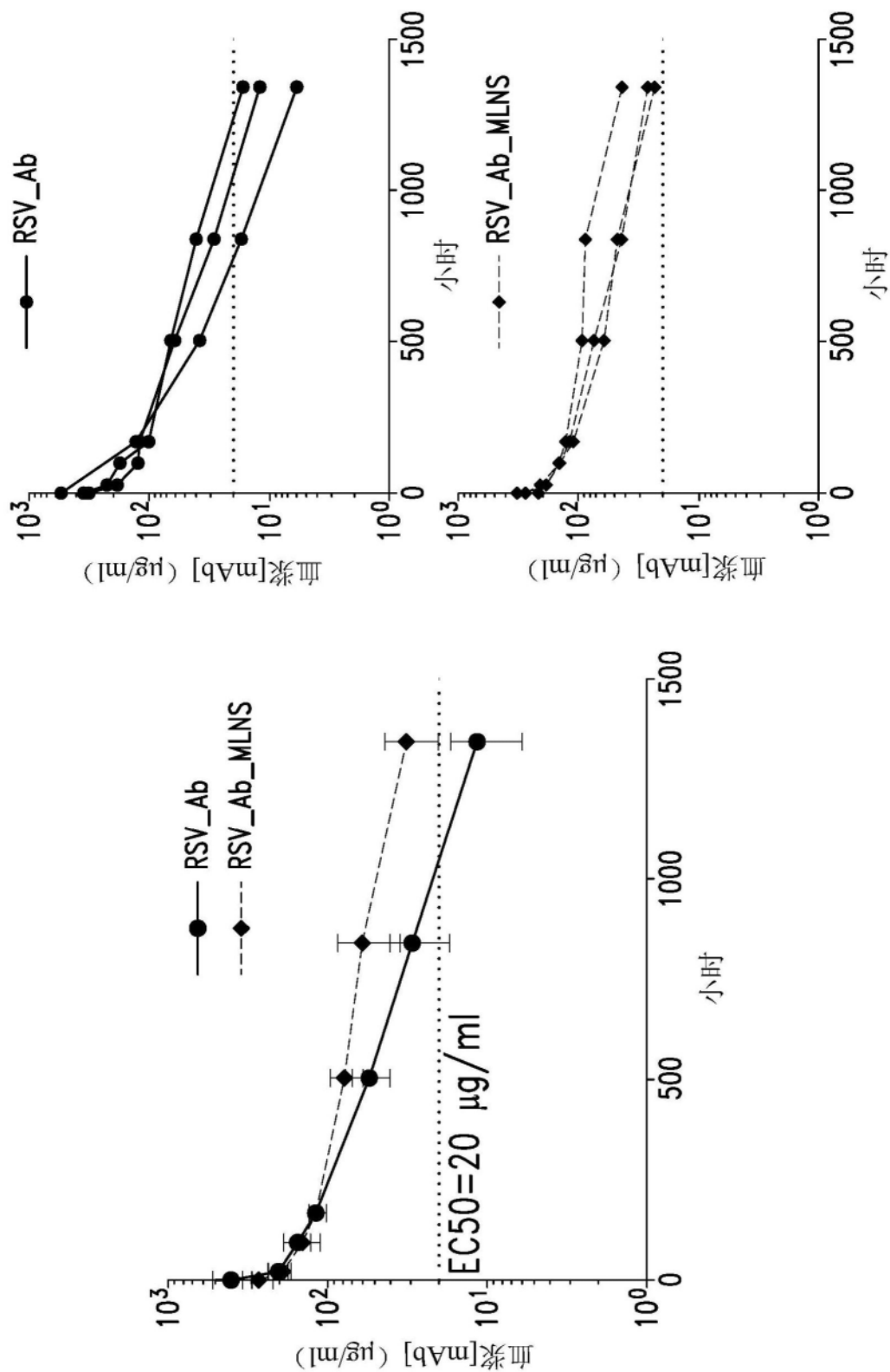


图2

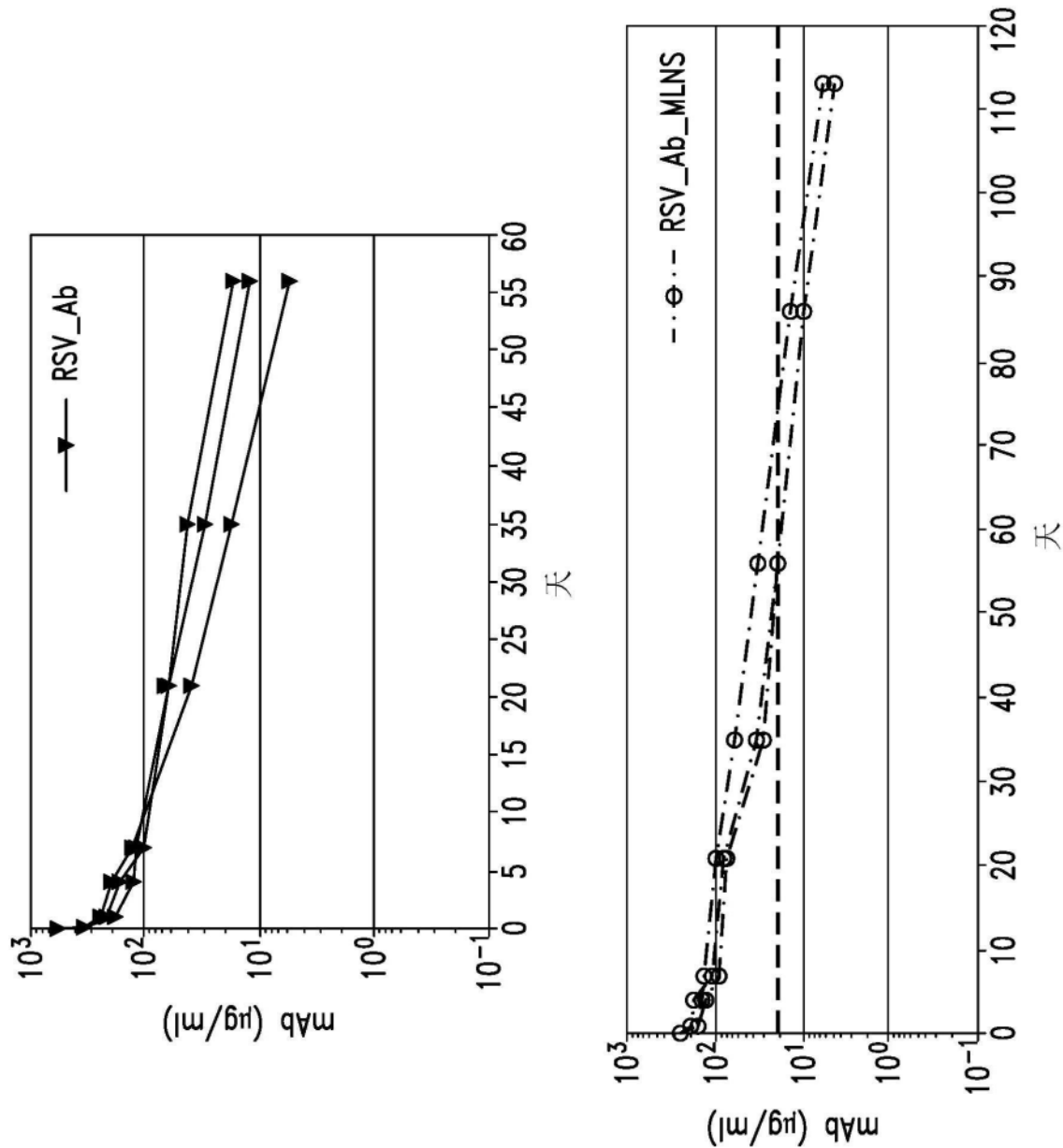


图3