



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0012394
(43) 공개일자 2024년01월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/005 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/215 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/005 (2013.01)
A61K 39/215 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7039921
(22) 출원일자(국제) 2022년05월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년11월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/030068
(87) 국제공개번호 WO 2022/246084
국제공개일자 2022년11월24일
(30) 우선권주장
63/190,964 2021년05월20일 미국(US)
63/341,771 2022년05월13일 미국(US)

(71) 출원인
메이오 파운데이션 포 메디칼 에듀케이션 앤드 리써치
미국 55905 미네소타주 록체스터 퍼스트 스트리트
에스.더블유. 200
(72) 발명자
폴란드, 그레고리 에이.
미국 55905 미네소타주 록체스터 퍼스트 스트리트
에스.더블유. 200 메이오 파운데이션 포 메디칼
에듀케이션 앤드 리써치 내
오브시아니코바, 인나 지.
미국 55905 미네소타주 록체스터 퍼스트 스트리트
에스.더블유. 200 메이오 파운데이션 포 메디칼
에듀케이션 앤드 리써치 내
케네디, 리차드 비.
미국 55905 미네소타주 록체스터 퍼스트 스트리트
에스.더블유. 200 메이오 파운데이션 포 메디칼
에듀케이션 앤드 리써치 내
(74) 대리인
특허법인세림

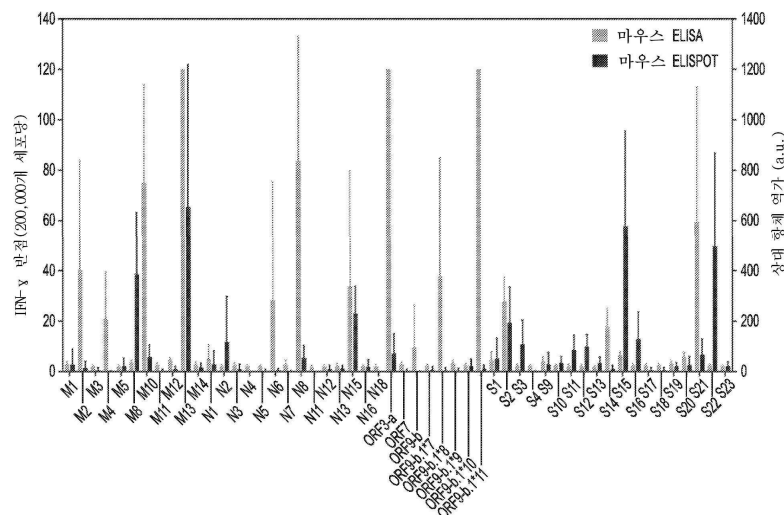
전체 청구항 수 : 총 71 항

(54) 발명의 명칭 SARS-CoV-2 폴리펩타이드

(57) 요약

본 명세서에서는 선택된 중증 급성 호흡곤란 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 폴리펩타이드와 관련된 방법 및 물질을 제공한다. 예를 들어, 본 명세서에서는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 선택된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 포함하며 포유동물(예를 들어, 인간) 내에서 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시키는 능력을 갖는 백신 조성물을 제공한다.

대표도 - 도12



(52) CPC특허분류

A61P 31/14 (2018.01)

A61K 2039/5258 (2013.01)

A61K 2039/55561 (2013.01)

A61K 2039/55566 (2013.01)

C12N 2770/20022 (2013.01)

C12N 2770/20023 (2013.01)

C12N 2770/20034 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 실질적으로 순수한 폴리펩타이드.

청구항 2

제1항의 실질적으로 순수한 폴리펩타이드를 포함하는 조성물.

청구항 3

적어도 2개의 폴리펩타이드를 포함하는 조성물로서, 상기 적어도 2개의 폴리펩타이드 각각은 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드인, 조성물.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

청구항 5

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 21에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 46에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

청구항 6

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 44에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 45에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

청구항 7

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 16에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 19에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 28에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 31에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

청구항 8

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 24에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 27에 제시된 아미노산 서

열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

청구항 9

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 19에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

청구항 10

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 53에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 34에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

청구항 11

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 68에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 69에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 70에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 71에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 72에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 73에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 77에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 조성물.

청구항 12

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 68에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 69에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 70에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 71에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 73에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 77에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 조성물.

청구항 13

제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자를 포함하는, 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유증수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(Complete Freund's Adjuvant: CFA), 불완전 프로인트 보조제(Incomplete Freund's Adjuvant: IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(toll-like receptor 4: TLR4) 효능제(예를 들어, MtT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(retinoic acid-inducible gene I: RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 17

제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 부착되는, 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 VLP는 파보비리다에(*Parvoviridae*), 레트로비리다에(*Retroviridae*), 플라비비리다에(*Flaviviridae*), 파라믹소비리다에(*Paramyxoviridae*) 및 박테리오파지로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스로부터 만들어지는, 조성물.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 VLP는 Q-베타 박테리오파지로부터 만들어지는, 조성물.

청구항 20

조성물로서, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물.

청구항 21

적어도 2개의 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물로서, 상기 적어도 2개의 폴리펩타이드 각각은 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

청구항 23

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 21에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 46에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

서열번호 69에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 70에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 71에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 73에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 77에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 조성물.

청구항 31

제20항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자를 포함하는, 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA), 불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 33

제31항에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 34

제31항에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 35

제20항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 부착되는, 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 VLP는 파보비리다에, 레트로비리다에, 플라비비리다에, 파라믹소비리다에 및 박테리오파지로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스로부터 만들어지는, 조성물.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 VLP는 Q-베타 박테리오파지로부터 만들어지는, 조성물.

청구항 38

제20항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산은 비바이러스 벡터의 형태인, 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 비바이러스 벡터는 발현 플라스미드인, 조성물.

청구항 40

제20항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산은 바이러스 벡터의 형태인, 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 아데노바이러스에 기반한 벡터, 아데노-관련 바이러스에 기반한 벡터(AAV), 레트로바이러스에 기반한 벡터, 렌티바이러스에 기반한 벡터, 홍역 바이러스에 기반한 벡터, 수포성 구내염 바이러스에 기반한 벡터 및 백시니아 바이러스에 기반한 벡터로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 42

포유동물에서 코로나바이러스에 대한 면역 반응을 증가시키는 방법으로서, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드 또는 상기 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 방법.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 상기 코로나바이러스는 중증 급성 호흡곤란 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)인, 방법.

청구항 45

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자를 포함하는, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA), 불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MtT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 47

제42항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 적어도 2회 용량이 투여되는, 방법.

청구항 48

제42항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 2회 용량이 투여되는, 방법.

청구항 49

제42항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 제시되는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 VLP는 파보비리다에, 레트로비리다에, 플라비비리다에, 파라믹소비리다에 및 박테리오파지로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스로부터 만들어지는, 방법.

청구항 51

제49항에 있어서, 상기 VLP는 Q-베타 박테리오파지로부터 만들어지는, 방법.

청구항 52

코로나바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 포유동물을 치료하는 방법으로서, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드 또는 상기 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 방법.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서, 상기 코로나바이러스 감염은 COVID-19인, 방법.

청구항 55

제52항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자를 포함하는, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA), 불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MtT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 57

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 적어도 2회 용량이 투여되는, 방법.

청구항 58

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 2회 용량이 투여되는, 방법.

청구항 59

제52항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 제시되는, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 VLP는 파보비리다에, 레트로비리다에, 플라비비리다에, 파라믹소비리다에 및 박테리오파지로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스로부터 만들어지는, 방법.

청구항 61

제59항에 있어서, 상기 VLP는 Q-베타 박테리오파지로부터 만들어지는, 방법.

청구항 62

코로나바이러스에 감염된 포유동물을 치료하는 방법으로서, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드 또는 상기 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 방법.

청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서, 상기 코로나바이러스 감염은 COVID-19인, 방법.

청구항 65

제62항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자를 포함하는, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA), 불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 툴-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 67

제62항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 적어도 2회 용량이 투여되는, 방법.

청구항 68

제62항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 2회 용량이 투여되는, 방법.

청구항 69

제62항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 제시되는, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 VLP는 파보비리다에, 레트로비리다에, 플라비비리다에, 파라믹소비리다에 및 박테리오파지로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스로부터 만들어지는, 방법.

청구항 71

제69항에 있어서, 상기 VLP는 Q-베타 박테리오파지로부터 만들어지는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조 및 서열 목록의 통합

[0002] 본 출원은 2021년 5월 20일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/190,964호 및 2022년 5월 13일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/341,771호의 우선권을 주장하며, 이들 기초출원 각각은 전체가 참조에 의해 본 명세서에 원용된다. 2022년 5월 19일에 생성되고 크기가 25,054바이트(MS-Windows®에서 측정됨)인 "P35125W000_SL.TXT"라는 이름의 파일에 포함된 서열 목록은 전자적으로 제출되었으며, 전체가 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 명세서는 선택된 중증 급성 호흡곤란 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 폴리펩타이드와 관련된 방법 및 물질을 제공한다. 예를 들어, 본 명세서는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 선택된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 포함하며 포유동물(예를 들어, 인간) 내에서 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시키는 능력이 있는 백신 조성물을 제공한다.

배경 기술

[0005] SARS-CoV-2로 알려진 코로나바이러스에 의해 발생하는 감염성 COVID-19 질환은 2019년 12월 31일 중국의 세계보건기구(World Health Organization: WHO) 국가 사무국에 처음 보고되었다. 2021년 4월 12일 기준으로, 2,930,732건의 사망을 포함하여 대략 135,646,617건의 COVID-19의 확진 사례가 WHO(covid19.who.int/)에 보고되었다. 2022년 5월 13일을 기준으로, 6,261,708건의 사망을 포함하여 대략 517,648,631건의 COVID-19 확진 사

례가 WHO에 보고되었다.

[0006] 2019년 중국에서 시작된 신규한 코로나바이러스의 발생은 급속도로 전 세계적인 유행병이 되어 지난 세기 시계 대전에 버금가는 수억 명의 감염자와 수백 명의 사망자 및 사회적 혼란을 초래하였다. 이 새로운 코로나바이러스(SARS-CoV-2)로 인한 질환(COVID-19)은 대부분(약 70%)의 환자에서 자가 치유(self-limiting)되는 반면, 특히 나이가 많고 다음과 같은 병태: 당뇨병, 심장 또는 폐 질환, 암 또는 면역계를 약화시키는 임의의 병태를 포함하여 근본적인 건강 문제가 있는 개인에서 중증 폐렴, 급성 호흡곤란 증후군, 다른 심각한 합병증 및 사망의 위험이 상당히 증가한다. 또한, 젊고 건강한 개인에게도 심각한 질환이 발생할 수 있다는 사실이 점점 더 분명해지고 있다 - 실제로, 미국에서 처음 입원한 2,500명의 COVID-19 환자 중 40%가 20세 내지 54세였다. 따라서, 안전하고 효과적인 백신에 대한 중요하고 시급한 요구가 있다.

[0007] 켈타이드 백신은 생 바이러스 및 불활성화 백신에 내재된 여러 가지 문제들을 회피한다 - 켈타이드 백신은 저렴하고, 빠르게 생산될 수 있으며, 저온 유통이 필요하지 않고, 확장된(무기한은 아님) 안정성을 가지며, 사용을 위해 특별한 교육이 필요하지 않고, 사용을 금지하는 금기 사항이 없다. 켈타이드 백신은 어린이, 노인, 동반 질환이 있는 사람 및 면역력이 저하된 사람에게 안전하게 투여될 수 있다.

발명의 내용

[0008] 본 명세서는 선택된 SARS-CoV-2 폴리켈타이드에 관한 방법 및 물질을 제공한다. 예를 들어, 본 명세서는 표 1, 표 2 및 표 3에 제시된 단리된 폴리켈타이드를 제공한다. 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 선택된 SARS-CoV-2 폴리켈타이드는 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 실질적으로 순수한 폴리켈타이드일 수 있다. 본 명세서는 또한 포유동물(예를 들어, 인간) 내에서 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)에 대한 면역 반응을 증가시키는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 선택된 SARS-CoV-2 폴리켈타이드를 포함하는 조성물(예를 들어, 백신 조성물)은 포유동물 내에서 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시키기 위해 포유동물(예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 선택된 SARS-CoV-2 폴리켈타이드를 포함하는 조성물(예를 들어, 백신 조성물)은 포유동물을 치료하기 위해 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)이 있거나 또는 이의 발생 위험이 있는 포유동물(예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다.

[0009] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 선택된 SARS-CoV-2 폴리켈타이드는 SARS-CoV-2에 대한 광범위한 회상 면역 반응(recall immune response)을 유도할 수 있다. 일 양태에서, 본 개시내용은 SARS-CoV-2에 대한 광범위한 회상 면역 반응을 유도할 수 있는 선택된 SARS-CoV-2 폴리켈타이드를 제공한다. 일 양태에서, 본 개시내용은 회복기 COVID-19 개체의 PBMC로부터 SARS-CoV-2에 대한 광범위한 회상 면역 반응을 유도할 수 있는 선택된 SARS-CoV-2 폴리켈타이드를 제공한다. 선택된 SARS-CoV-2 폴리켈타이드를 사용하여 광범위한 회상 면역 반응을 유도하는 능력을 가짐으로써 저렴하고, 빠르게 생산될 수 있고, 저온 유통이 거의 또는 전혀 필요하지 않으며, 확장된 안정성을 가지고, 금기사항과 관련이 없는 켈타이드-기반 백신의 개발이 가능해진다.

[0010] 일반적으로, 본 개시내용의 일 양태는 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 실질적으로 순수한 폴리켈타이드를 제공한다.

[0011] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 실질적으로 순수한 폴리켈타이드를 포함하는 조성물을 제공한다. 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드, 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드, 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드, 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드 및 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드, 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드, 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드, 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드, 서열번호 21에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드 및 서열번호 46에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드, 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드, 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드, 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드, 서열번호 44에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드 및 서열번호 45에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리켈타이드, 서열번호 16에 제시된 아미노산 서

열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 19에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 28에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 31에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 24에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 19에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 53에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 34에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 68에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 69에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 70에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 71에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 72에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 73에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 77에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 78에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 68에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 69에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 70에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 71에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 73에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 77에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 78에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 보조제 또는 면역조절 분자는 유충수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(Complete Freund's Adjuvant: CFA), 불완전 프로인트 보조제(Incomplete Freund's Adjuvant: IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(toll-like receptor 4: TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(retinoic acid-inducible gene I: RIG-I), 지질 나노입자 또는 GLA일 수 있다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유충수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유충수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 양태에서, 본 명세서에 개시된 폴리펩타이드는 폴리(락틱-코-글리콜산)(poly(lactic-co-glycolic acid): PLGA) 나노입자에 연결된다. 일 양태에서, 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(virus-like particle: VLP)에 부착된다. 일 양태에서, VLP는 파보비리다에(*Parvoviridae*), 레트로비리다에(*Retroviridae*), 플라비비리다에(*Flaviviridae*), 파

라믹소비리다에(*Paramyxoviridae*) 및 박테리오파지로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스로부터 만들어진 다. 일 양태에서, VLP는 Q-베타 박테리오파지로부터 만들어진 다.

[0012]

또 다른 양태에서, 본 개시내용은 적어도 2개의 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 제공하되, 적어도 2개의 폴리펩타이드 각각은 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드이다. 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 21에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 46에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 44에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 45에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 16에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 19에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 28에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 31에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 24에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 19에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 53에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 34에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 68에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 69에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 70에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 71에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 72에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 73에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 77에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 78에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 68에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 69에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 70에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 71에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 73에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 77에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 78에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자를 포함할 수 있다. 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 보조제 또는 면역조절 분자는 유충수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA),

불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 툴-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자 또는 GLA일 수 있다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 툴-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 툴-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 양태에서, 본 명세서에 개시된 폴리펩타이드는 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA) 나노입자에 연결된다. 일 양태에서, 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 부착된다. 일 양태에서, 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 부착된다. 일 양태에서, VLP는 파코비리다에, 레트로비리다에, 플라비비리다에, 파라믹소비리다에 및 박테리오파지로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스로부터 만들어진다. 일 양태에서, VLP는 Q-베타 박테리오파지로 이루어진다.

[0013]

또 다른 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물을 제공한다. 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 21에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 46에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 44에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 45에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 16에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 19에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 28에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 31에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 24에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 19에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 53에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 34에 제시된 아미노산 서

열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 68에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 69에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 70에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 71에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 72에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 73에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 77에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 78에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 68에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 69에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 70에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 71에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 73에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 77에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 78에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자를 포함할 수 있다. 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA), 불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MtT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자 또는 GLA일 수 있다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MtT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MtT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 양태에서, 본 명세서에 개시된 폴리펩타이드는 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA) 나노입자에 연결된다. 일 양태에서, 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 부착된다. 일 양태에서, 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 부착된다. 일 양태에서, VLP는 파코비리다에, 레트로비리다에, 플라비비리다에, 파라믹소비리다에 및 박테리오파지로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스로부터 만들어진다. 일 양태에서, VLP는 Q-베타 박테리오파지로부터 만들어진다. 핵산은 비바이러스 벡터의 형태일 수 있다. 비바이러스 벡터는 발현 플라스미드일 수 있다. 핵산은 바이러스 벡터의 형태일 수 있다. 바이러스 벡터는 아데노바이러스에 기반한 벡터, 아데노-관련 바이러스(adeno-associated virus: AAV)에 기반한 벡터, 레트로바이러스에 기반한 벡터, 렌티바이러스에 기반한 벡터, 홍역 바이러스에 기반한 벡터, 수포성 구내염 바이러스에 기반한 벡터 및 백시니아 바이러스에 기반한 벡터일 수 있다.

[0014]

또 다른 양태에서, 본 개시내용은 적어도 2개의 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 제공하되, 적어도 2개의 폴리펩타이드 각각은 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드이다. 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 21에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 46에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열로 이루어진

폴리펩타이드, 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 44에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 45에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 16에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 19에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 28에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 31에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 24에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 19에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 53에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 34에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 68에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 69에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 70에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 71에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 72에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 73에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 77에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 78에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 서열번호 68에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 69에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 70에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 71에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 73에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 77에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 78에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자를 포함할 수 있다. 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자 유증수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA), 불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자 및 GLA일 수 있다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유증수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유증수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진

균으로부터 선택된다. 일 양태에서, 본 명세서에 개시된 폴리펩타이드는 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA) 나노입자에 연결된다. 일 양태에서, 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 부착된다. 핵산은 비바이러스 벡터의 형태일 수 있다. 비바이러스 벡터는 발현 플라스미드일 수 있다. 핵산은 바이러스 벡터의 형태일 수 있다. 바이러스 벡터는 아데노바이러스에 기반한 벡터, 아데노-관련 바이러스에 기반한 벡터(AAV), 레트로바이러스에 기반한 벡터, 렌티바이러스에 기반한 벡터, 홍역 바이러스에 기반한 벡터, 수포성 구내염 바이러스에 기반한 벡터 및 백시니아 바이러스에 기반한 벡터일 수 있다.

[0015]

또 다른 양태에서, 본 개시내용은 포유동물에서 코로나바이러스에 대한 면역 반응을 증가시키는 방법을 제공한다. 방법은 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물을 포유동물에 투여하는 단계를 포함하거나 또는 이로 본질적으로 구성될 수 있다. 포유동물은 인간일 수 있다. 코로나바이러스는 SARS-CoV-2일 수 있다. 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자를 포함할 수 있다. 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA), 불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자 및 GLA로 이루어진 균으로부터 선택된다. 일 양태에서, 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 균으로부터 선택된다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 균으로부터 선택된다. 일 양태에서, 본 명세서에 개시된 폴리펩타이드는 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA) 나노입자에 연결된다. 일 양태에서, 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 부착된다. 일 양태에서, 조성물의 적어도 2회 용량이 투여된다. 일 양태에서, 조성물의 2회 용량이 투여된다. 일 양태에서, 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 제시된다. 일 양태에서, VLP는 파보비리다에, 레트로비리다에, 플라비비리다에, 파라믹소비리다에 및 박테리오파지로 이루어진 균으로부터 선택되는 바이러스로부터 만들어진다. 일 양태에서, VLP는 Q-베타 박테리오파지로부터 만들어진다.

[0016]

또 다른 양태에서, 본 개시내용은 코로나바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 포유동물을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물을 코로나바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하거나 또는 이로 본질적으로 구성될 수 있다. 포유동물은 인간일 수 있다. 코로나바이러스 감염은 COVID-19일 수 있다. 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자를 포함할 수 있다. 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA), 불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자 및 GLA일 수 있다. 일 양태에서, 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 균으로부터 선택된다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄

미늄 셀페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 셀페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 양태에서, 본 명세서에 개시된 폴리펩타이드는 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA) 나노입자에 연결된다. 일 양태에서, 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 부착된다. 일 양태에서, 조성물의 적어도 2회 용량이 투여된다. 일 양태에서, 조성물의 2회 용량이 투여된다. 일 양태에서, 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 제시된다. 일 양태에서, VLP는 파보비리다에, 레트로비리다에, 플라비비리다에, 파라믹소비리다에 및 박테리오파지로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스로부터 만들어진다. 일 양태에서, VLP는 Q-베타 박테리오파지로부터 만들어진다.

[0017] 또 다른 양태에서, 본 명세서는 코로나바이러스에 감염된 포유동물을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 방법은 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물을 코로나바이러스에 감염된 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하거나 또는 이로 본질적으로 구성될 수 있다. 포유동물은 인간일 수 있다. 코로나바이러스 감염은 COVID-19일 수 있다. 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자를 포함할 수 있다. 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA), 불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 셀페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 셀페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자 및 GLA일 수 있다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 셀페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 셀페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 셀페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 셀페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 양태에서, 본 명세서에 개시된 폴리펩타이드는 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA) 나노입자에 연결된다. 일 양태에서, 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 부착된다. 일 양태에서, 조성물의 적어도 2회 용량이 투여된다. 일 양태에서, 조성물의 2회 용량이 투여된다. 일 양태에서, 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 제시된다. 일 양태에서, VLP는 파보비리다에, 레트로비리다에, 플라비비리다에, 파라믹소비리다에 및 박테리오파지로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스로부터 만들어진다. 일 양태에서, VLP는 Q-베타 박테리오파지로부터 만들어진다.

[0018] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 또는 동일한 방법 및 물질이 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 아래에 기술된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고 문헌은 전체가 참조에 의해 인용된다. 상충되는 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 적용된다. 또한, 물질, 방법 및 실시예는 예시일 뿐 제한하려는 의도는 아니다.

[0019] 본 발명의 하나 이상의 실시형태의 세부사항은 첨부된 도면 및 아래의 설명에서 제시된다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 설명과 도면 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0020] 본 개시내용의 양태는 첨부된 도면을 참조하여 단지 예로서 설명된다. 이제 도면을 구체적으로 참조하면, 도시된 특정 사항은 예시일 뿐이며 본 개시내용의 양태에 대한 예시적인 논의를 목적으로 한다는 것이 강조된다. 이와 관련하여, 단독으로 그리고 함께 고려되는 설명 및 도면은 본 개시내용의 양태가 어떻게 실시될 수 있는지 당업자에게 명백하게 한다.

도 1a 및 도 1b: SARS-CoV-2 폴리펩타이드 풀 자극에 대한 IFN- γ ELISPOT 반응.

도 2a, 도 2b 및 도 2c: 개별 SARS-CoV-2 폴리펩타이드에 대한 IFN- γ ELISPOT 반응.

도 3: 동물 햄스터 모델에서의 펩타이드 유도성 면역 반응.

도 4: 햄스터에서 다양한 보조제로 제형화된 펩타이드에 의해 유도된 면역 반응.

도 5a, 도 5b, 도 5c, 도 5d 및 도 5e: IgG ELISA에 의해 측정된 경우, 햄스터에서 다양한 펩타이드에 의해 유도된 면역 반응.

도 6a, 도 6b, 도 6c, 도 6d 및 도 6e: IFN- γ ELISPOT에 의해 측정된 경우, 햄스터에서 다양한 펩타이드에 의해 유도된 면역 반응.

도 7: 햄스터에서 다양한 펩타이드에 의해 유도된 면역 반응의 요약.

도 8a, 도 8b, 도 8c, 도 8d, 도 8e, 도 8f, 도 8g 및 도 8h: IgG ELISA에 의해 측정된 경우, 다양한 보조제와 조합된 5가지 펩타이드에 의해 유도된 햄스터의 면역 반응.

도 9a, 도 9b, 도 9c, 도 9d, 도 9e, 도 9f, 도 9g 및 도 9h: IFN- γ ELISPOT에 의해 측정된 경우, 다양한 보조제와 조합된 5가지 펩타이드에 의해 유도된 햄스터의 면역 반응.

도 10a, 도 10b, 도 10c, 도 10d, 도 10e, 도 10f, 도 10g, 도 10h 및 도 10i: IgG ELISA에 의해 측정된 경우, CFA/IFA + CpG로 제형화된 펩타이드의 조합에 의해 유도된 마우스의 면역 반응.

도 11a, 도 11b, 도 11c, 도 11d, 도 11e, 도 11f, 도 11g, 도 11h, 도 11i: IFN- γ ELISPOT에 의해 측정된 경우, CFA/IFA + CpG로 제형화된 펩타이드의 조합에 의해 유도된 마우스의 면역 반응.

도 12: 마우스에서 다양한 펩타이드에 의해 유도된 면역 반응의 요약.

도 13a, 도 13b, 도 13c, 도 13d, 도 13e, 도 13f, 도 13g 및 도 13h: ELISA(도 13a, 도 13b, 도 13c 및 도 13d) 및 IFN- γ ELISPOT(도 13e, 도 13f, 도 13g 및 도 13h)에 의해 측정된 경우, 21-일 또는 28-일 간격으로 2회 용량으로 제공되는 다양한 펩타이드에 의해 유도된 마우스의 면역 반응.

도 14a, 도 14b, 도 14c, 도 14d, 도 14e, 도 14f, 도 14g 및 도 14h: IgG ELISA(도 14a, 도 14b, 도 14c 및 도 14d) 및 IFN- γ ELISPOT(도 14e, 도 14f, 도 14g 및 도 14h)에 의해 측정된 경우, 다양한 보조제로 제형화된 10가지 펩타이드에 의해 유도된 마우스의 면역 반응.

도 15a, 도 15b, 도 15c, 도 15d, 도 15e, 도 15f, 도 15g, 도 15h, 도 15i, 도 15j, 도 15k 및 도 15l: IgG ELISA에 의해 측정된 경우, 다양한 긴 펩타이드에 의해 유도된 마우스의 면역 반응.

도 16a, 도 16b, 도 16c, 도 16d, 도 16e, 도 16f, 도 16g, 도 16h, 도 16i, 도 16j, 도 16k 및 도 16l: IFN- γ ELISPOT에 의해 측정된 경우, 다양한 긴 펩타이드에 의해 유도된 마우스의 면역 반응.

도 17a 및 도 17b: IgG ELISA에 의해 측정된 경우, 다양한 긴 펩타이드에 의해 유도된 마우스의 면역 반응.

도 18a, 도 18b, 도 18c, 도 18d, 도 18e, 도 18f, 도 18g, 도 18h, 도 18i, 도 18j, 도 18k 및 도 18l: IgG ELISA에 의해 측정되고 상이한 연속 희석액에서 수행된 경우, 다양한 긴 펩타이드에 의해 유도된 마우스의 면역 반응의 요약.

도 19: 중화 항체 검정(슈도바이러스 미세중화 검정)에 의해 측정된 경우, 다양한 긴 펩타이드에 의해 유도된 마우스의 면역 반응.

도 20a, 도 20b, 도 20c 및 도 20d: IgG ELISA(도 20a 및 도 20c) 및 IFN- γ ELISPOT(도 20b 및 도 20d)에 의해 측정된 경우, 바이러스-유사 입자(VLP)에 제시된 다양한 긴 펩타이드에 의해 유도된 마우스의 면역 반응.

도 21a, 도 21b, 도 21c 및 도 21d: IgG ELISA(도 21a 및 도 21c) 및 IFN- γ ELISPOT(도 21b 및 도 21d)에 의해 측정된 경우, 바이러스-유사 입자(VLP)에 제시된 다양한 긴 펩타이드에 의해 유도된 마우스의 면역 반응.

도 22a, 도 22b, 도 22c 및 도 22d: IgG ELISA(도 22a 및 도 22c) 및 IFN- γ ELISPOT(도 22b 및 도 22d)에 의해 측정된 경우, 바이러스-유사 입자(VLP)에 제시된 다양한 긴 펩타이드에 의해 유도된 마우스의 면역 반응.

도 23a, 도 23b, 도 23c, 도 23d: IgG ELISA(도 23a 및 도 23c) 및 IFN- γ ELISPOT(도 23b 및 도 23d)에 의해

측정된 경우, 바이러스-유사 입자(VLP)에 제시된 다양한 긴 펩타이드에 의해 유도된 마우스의 면역 반응.

도 24a, 도 24b, 도 24c 및 도 24D: IgG ELISA(도 24a 및 도 24c) 및 IFN- γ ELISPOT(도 24b 및 도 24D)에 의해 측정된 경우, 바이러스-유사 입자(VLP)에 제시된 다양한 긴 펩타이드에 의해 유도된 마우스의 면역 반응.

도 25a, 도 25b, 도 25c 및 도 25d: IgG ELISA(도 25a 및 도 25c) 및 IFN- γ ELISPOT(도 25b 및 도 25d)에 의해 측정된 경우, 바이러스-유사 입자(VLP)에 제시된 다양한 긴 펩타이드에 의해 유도된 마우스의 면역 반응.

도 26a, 도 26b, 도 26c 및 도 26d: IgG ELISA(도 26a 및 도 26b) 및 IFN- γ ELISPOT(도 26c 및 도 26d)에 의해 측정된 경우, 바이러스-유사 입자(VLP) 및 빈 VLP에 제시된 다양한 긴 펩타이드에 의해 유도된 마우스의 면역 반응.

도 27a, 도 27b, 도 27c, 도 27d, 도 27e, 도 27f, 도 27g 및 도 27h: IgG ELISA(도 27a, 도 27b, 도 27c 및 도 27d) 및 IFN- γ ELISPOT(도 27e, 도 27f, 도 27g 및 도 27h)에 의해 측정된 경우, RBD 단백질이 있거나 없는 다양한 펩타이드에 의해 유도된 마우스의 면역 반응.

도 28a, 도 28b, 도 28c 및 도 28d: 햄스터에서 Pfizer mRNA 백신에 의해 유도된 펩타이드-특이적 항체 역가(왼쪽 패널에 도시된 바와 같이 ELISA에 의해 측정됨) 및 펩타이드-특이적 T 세포 반응(오른쪽 패널에 도시된 바와 같이 ELISPOT에 의해 측정됨).

도 29a, 도 29b, 도 29c 및 도 29d: 마우스에서 Pfizer mRNA 백신에 의해 유도된 펩타이드-특이적 항체 역가(왼쪽 패널에 도시된 바와 같이 ELISA에 의해 측정됨) 및 펩타이드-특이적 T 세포 반응(오른쪽 패널에 도시된 바와 같이 ELISPOT에 의해 측정됨).

도 30a, 도 30b, 도 30c 및 도 30d: 햄스터에서 6개의 선택된 긴 펩타이드에 의해 유도된 펩타이드-특이적 항체 역가(왼쪽 패널에 도시된 바와 같이 ELISA에 의해 측정됨) 및 펩타이드-특이적 T 세포 반응(오른쪽 패널에 도시된 바와 같이 ELISPOT에 의해 측정됨).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본 설명은 본 개시내용이 구현될 수 있는 모든 상이한 방식 또는 본 개시내용에 추가될 수 있는 모든 특징의 상세한 카탈로그가 되도록 의도되지 않는다. 예를 들어, 하나의 실시형태와 관련하여 예시된 특징은 다른 실시형태에 통합될 수 있으며, 특정 실시형태와 관련하여 예시된 특징은 해당 실시형태에서 삭제될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제시된 임의의 특징 또는 특징들의 조합이 제외되거나 또는 생략될 수 있음이 상정된다. 또한, 본 명세서에 제안된 다양한 실시형태에 대한 다양한 변형 및 추가는 본 개시내용으로부터 벗어나지 않고 본 개시내용에 비추어 당업자에게 명백할 것이다. 다른 경우에, 잘 알려진 구조, 인터페이스 및 프로세스는 본 발명을 불필요하게 모호하게 하지 않기 위해 자세히 설명하지 않는다. 본 명세서의 어떤 부분도 본 발명의 전체 범위의 어떤 부분을 부인하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 그러므로, 다음의 설명은 본 개시내용의 일부 특정 실시형태를 예시하기 위한 것이며, 이들의 모든 순열, 조합 및 변형을 철저하게 명시하려는 것은 아니다.

[0022] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 기술 분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 개시내용의 설명에 사용된 용어는 단지 특정 양태 또는 실시형태를 설명하기 위한 것이며, 본 개시내용을 제한하려는 의도는 아니다.

[0023] 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고문헌은 참고문헌이 제시된 문장 및/또는 단락과 관련된 교시에 대해 전체 내용이 참조에 의해 인용된다. 본 명세서에 사용된 기술에 대한 언급은 해당 기법에 대한 변형 또는 당업자에게 명백한 동등한 기법의 대체를 포함하여 해당 기법에서 일반적으로 이해되는 기법을 지칭하도록 의도된다.

[0024] 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에 기재된 본 개시내용의 다양한 특징이 임의의 조합으로 사용될 수 있음이 구체적으로 의도된다. 더욱이, 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제시된 임의의 특징 또는 특징들의 조합이 제외되거나 생략될 수 있음을 상정한다.

[0025] 본 명세서에 개시된 방법은 기재된 방법을 달성하기 위한 하나 이상의 단계 또는 동작을 포함한다(include 또는 comprise). 방법의 단계 및/또는 동작은 본 개시내용의 범위를 벗어나지 않고 서로 상호 교환될 수 있다. 즉, 실시형태의 적절한 작동을 위해 특정 단계 또는 동작의 순서가 요구되지 않는 한, 특정 단계 및/또는 동작의 순서 및/또는 사용은 본 개시내용의 범위를 벗어나지 않고 수정될 수 있다.

- [0026] 본 개시내용의 설명 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, "단수" 형태는 문맥에서 달리 명시하지 않는 한 복수 형태도 포함하도록 의도된다.
- [0027] 본 명세서에서 사용되는 "및/또는"은 연관된 열거된 항목 중 하나 이상의 가능한 임의의 및 모든 조합뿐만 아니라 대안으로 해석될 때("또는") 조합의 결여를 지칭하며 포함한다.
- [0028] 본 명세서에서 길이, 빈도 또는 기간 등과 같은 측정 가능한 값을 언급할 때 사용되는 용어 "약" 및 "대략"은 지정된 양의 $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0.5\%$ 또는 심지어 $\pm 0.1\%$ 의 변동을 포함함을 의미한다.
- [0029] "X와 Y 사이" 및 "약 X와 Y 사이"와 같이 본 명세서에서 사용되는 어구는 X 및 Y를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. "약 X와 Y"와 같이 본 명세서에서 사용되는 어구는 "약 X와 약 Y 사이"를 의미하고, "약 X에서 Y까지"와 같은 어구는 "약 X에서 약 Y까지"를 의미한다.
- [0030] 본 명세서에서 사용되는 용어 "예시적인"은 예, 사례 또는 실례로서 사용되는 것을 의미하는 데 사용된다. "예시적인" 것으로 기재되는 임의의 양태 또는 양태는 다른 양태 또는 양태보다 바람직하거나 또는 유리한 것으로 해석되어서는 안되며, 이는 당업자에게 알려진 동등한 구조 및 기법을 배제하는 것을 의미하지도 않는다. 오히려, 예시적인이라는 단어의 사용은 구체적인 방식으로 개념을 제시하도록 의도되었으며, 개시된 특허 대상은 이러한 예로 제한되지 않는다.
- [0031] 본 명세서는 선택된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드와 관련된 방법 및 물질을 제공한다. 예를 들어, 본 명세서는 표 1, 표 2 및 표 3에 제시된 단리된 폴리펩타이드를 제공한다. 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 선택된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 실질적으로 순수한 폴리펩타이드일 수 있다. 폴리펩타이드와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "실질적으로 순수한"은 폴리펩타이드가 자연적으로 회합되어 있는 다른 폴리펩타이드, 지질, 탄수화물 및 핵산이 실질적으로 없음을 의미한다. 따라서, 실질적으로 순수한 폴리펩타이드는 자연 환경에서 유리되고 적어도 60% 순수한 임의의 폴리펩타이드이다. 실질적으로 순수한 폴리펩타이드는 적어도 약 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 순수할 수 있다. 전형적으로, 실질적으로 순수한 폴리펩타이드는 비환원성 폴리아크릴아마이드 겔 상에 단일 주요 밴드를 생성할 것이다. 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 실질적으로 순수한 폴리펩타이드는 적어도 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 순도를 갖도록 합성된 폴리펩타이드일 수 있다.
- [0032] 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 HLA 클래스 I 결합 특성을 가질 수 있다.
- [0033] 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 HLA 클래스 II 결합 특성을 가질 수 있다.
- [0034] 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 임의의 적절한 길이일 수 있다(예를 들어, 임의의 수의 아미노산을 포함할 수 있음). 예를 들어, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 약 7개의 아미노산 길이 내지 약 100개의 아미노산(예를 들어, 약 7개 내지 약 80개의 아미노산, 약 7개 내지 약 60개의 아미노산, 약 7개 내지 약 50개의 아미노산, 약 7개 내지 약 40개의 아미노산, 약 7개 내지 약 30개의 아미노산, 약 7개 내지 약 20개의 아미노산, 약 7개 내지 약 15개의 아미노산, 약 10개 내지 약 100개의 아미노산, 약 20개 내지 약 100개의 아미노산, 약 30개 내지 약 100개의 아미노산, 약 40개 내지 약 100개의 아미노산, 약 50개 내지 약 100개의 아미노산, 약 60개 내지 약 100개의 아미노산, 약 70개 내지 약 100개의 아미노산, 약 80개 내지 약 100개의 아미노산, 약 10개 내지 약 80개의 아미노산, 약 20개 내지 약 70개의 아미노산, 약 30개 내지 약 60개의 아미노산, 약 40개 내지 약 50개의 아미노산, 약 10개 내지 약 20개의 아미노산, 약 20개 내지 약 30개의 아미노산 또는 약 30개 내지 약 40개의 아미노산) 길이일 수 있다. 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2는 약 8개 내지 약 12개의 아미노산 서열 길이일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공되고 HLA 클래스 I 결합 특성을 갖는 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 약 8개 내지 약 12개의 아미노산 서열 길이일 수 있다. 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 약 13개 내지 약 25개의 아미노산 서열 길이일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공되고 HLA 클래스 II 결합 특성을 갖는 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 약 13개 내지 약 25개의 아미노산 서열 길이일 수 있다.
- [0035] 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 약 35개 내지 약 45개의 아미노산 서열 길이일 수 있다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 약 38개 내지 약 42개의 아미노산 서열 길이일 수 있다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 약 39개 내지 약 41개의 아미노산 서열 길이일 수 있다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 약 40개의 아미노산 서열 길이일 수 있다.

- [0036] 본 명세서에서 사용되는 용어 "긴 펩타이드"는 30개의 아미노산보다 길지만 50개의 아미노산보다는 짧은 펩타이드를 지칭한다. 이론에 얽매이지 않고, 긴 펩타이드는 3차원 구조를 더 잘 표시할 수 있으며, 더 긴 펩타이드 서열 내에 여러 개의 더 작은 에피토프(B 세포 및 T 세포 에피토프 모두)를 포함할 수 있다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 긴 펩타이드는 약 35개 내지 약 45개의 아미노산 서열 길이일 수 있다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 긴 펩타이드는 약 38개 내지 약 42개의 아미노산 서열 길이일 수 있다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 긴 펩타이드는 약 39개 내지 약 41개의 아미노산 서열 길이일 수 있다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 긴 펩타이드는 약 40개의 아미노산 서열 길이일 수 있다.
- [0037] 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 임의의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드로부터 유래될 수 있다. 이론에 얽매이지 않고, 스파이크(S) 단백질에서만 유래된 폴리펩타이드 백신은 항체-매개성 면역을 부분적으로 또는 전체적으로 회피할 수 있는 추가 바이러스 돌연변이체의 발생을 가능하게 할 수 있다. 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 구조적 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, SARS-CoV-2 S-단백질의 수용체-결합 도메인(receptor-binding domain: RBD)과 같은 SARS-CoV-2 스파이크(S)-단백질, SARS-CoV-2 뉴클레오캡시드(N)-단백질 및 SARS-CoV-2 막(M)-단백질)로부터 유래될 수 있다. 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 비구조적 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, ORF1ab에 의해 암호화된 폴리펩타이드, ORF3a에 의해 암호화된 폴리펩타이드 및 ORF9b에 의해 암호화된 폴리펩타이드)로부터 유래될 수 있다.
- [0038] 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 표 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이루 구성될 수 있다.

표 1

예시적인 SARS-CoV-2 폴리펩타이드.

서열번호	서열	명칭	단백질
32	SMWSFNPET	M-11	막
34	ESELVIGAVILRGHL	M-13	막
16	GAVILRGHLRIAGHHLGR	M-4	막
29	EITVATSRTLSYYKL	M-8	막
17	TSRTLSYYKLGASQRVA	M-5	막
9	RTLSYYKLGASQRVA	M-1	막
41	SQRVAGDSGFAAYSR	M-14	막
11	WLLWPVTLA	M-3	막
33	LLWPVTLACF	M-12	막
10	TLACFVLAA	M-2	막
30	YRINWITGGIAIAMA	M-9	막
31	SYFIASFRLFARTRS	M-10	막
15	LSPRWYFYLLGTGPEAGL	N-8	뉴클레오캡시드
1	LGTGPEAGLPYGANKDGIWVA	N-1	뉴클레오캡시드
35	TGPEAGLPYGANKD	N-11	뉴클레오캡시드
2	DQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPS	N-2	뉴클레오캡시드
39	IRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFG	N-15	뉴클레오캡시드
3	SRIGMEVTPSGTWLT	N-3	뉴클레오캡시드
5	MEVTPSGTWL	N-5	뉴클레오캡시드
40	VTPSGTWLTY	N-16	뉴클레오캡시드
4	VTPSGTWLTYTGAIK	N-4	뉴클레오캡시드
6	VTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFK	N-6	뉴클레오캡시드
20	WLTYTGAIKL	N-18	뉴클레오캡시드
36	PNFKDQVILL	N-12	뉴클레오캡시드
8	DQVILLNKHIDAYK	N-7	뉴클레오캡시드
37	LLNKHIDAY	N-13	뉴클레오캡시드
38	PQIQLAVTRMENAVGRD	ORF9B.1*11	ORF9B

[0039]

서열번호	서열	명칭	단백질
18	YFTSDYYQLYSTQLSTDITGV	ORF-3a	ORF3
47	VKHVYQLRARSVSPK	ORF7	ORF7
7	PKISEMHPALRLVD	ORF9b	ORF9B
21	LVDPQIQL	ORF9b.1*7	ORF9B
22	KLATTEELPDE	ORF9b.1*8	ORF9B
23	TEELPDEF	ORF9b.1*9	ORF9B
24	NAVGRDQNNVGPKVYPIL	ORF9b.1*10	ORF9B
28	VVFLHVTYV	S-12	스파이크
46	FIAGLIAIV	S-17	스파이크
48	YSSANNCTF	S-18	스파이크
49	NCTFEYVSQPFLMDL	S-19	스파이크
12	CTFEYVSQPFLMDLE	S-1	스파이크
50	NITRFQTLLALHRSY	S-20	스파이크
27	RFASVYAWNKRKRISN	S-11	스파이크
51	ASVYAWNKRKRISNCVA	S-21	스파이크
45	KLNDLCFTNV	S-16	스파이크
25	FNCYFPLQSYGFQPT	S-9	스파이크
43	PFFSNVTWFHAIHVS	S-14	스파이크
44	SNVTWFHAIHVSGETN	S-15	스파이크
52	QTQTNSPRRARSV	S-22	스파이크
13	NLLQYGSFCTQLNR	S-2	스파이크
53	RSFIEDLLFNKVTLA	S-23	스파이크
19	FIEDLLFNKV	S-4	스파이크
26	LTDEMIAQYTSALLA	S-10	스파이크
14	TDEMIAQYTSALLAG	S-3	스파이크
42	VLNDILSRL	S-13	스파이크

[0040]

[0041]

일부 경우에, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 구성되는 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 서열 식별자(예를 들어, 서열번호 1)의 연결된 서열 내에 0개, 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 갖고, 서열 식별자(예를 들어, 서열번호 1)의 연결된 서열 앞에 0개, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 아미노산 잔기를 갖고/갖거나 서열 식별자(예를 들어, 서열번호 1)의 연결된 서열 뒤에 0개, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 아미노산 잔기를 갖는 폴리펩타이드이되, 단, SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 포유동물(예를 들어, 인간) 내에서 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시키는 능력을 갖는다. 서열번호 1 내지 53 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 구성되는 SARS-CoV-2 폴리펩타이드의 예는 표 2에 제시되어 있다.

표 2

예시적인 SARS-CoV-2 폴리펩타이드.

폴리펩타이드 서열	서열번호
LIEDLLFNKV	54
FVEDLLFNKV	55
FIEDILFNKV	56
FIEDLLFDKV	57
FIEDLLFDRM	58
SKRSFIEDLLFNKV	59
FIEDLLFNKVTLA	60
LLTDEMIAQYTSALLAGTITSG	61
TDGMTAQYASALLAG	62
TDEMIAQYTAALLAG	63
LPPLITYEMIAQYTSALLSG	64
QGNFGDQELIRQGT DYKHW PQIAQFAPS	65
DQELNRQGINYKHW PQIAQFAPS	66
KDQVFLLNKHVDAYKTFPPT	67

[0042]

[0043]

일 양태에서, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열 및 해당 서열(예를 들어, 서열번호 1) 앞에 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개 또는 25개의 아미노산 잔기를 포함하고, 여기서 선행 서열은 자연적으로 발견된 SARS-CoV-2 펩타이드 서열로부터 유래하되, 단, SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 포유동물(예를 들어, 인간) 내에서 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시키는 능력을 갖는다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열 및 서열(예를 들어, 서열번호 1) 뒤에 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개 또는 25개의 아미노산 잔기를 포함하고, 여기서 후속 서열은 자연적으로 발견된 SARS-CoV-2 펩타이드 서열로부터 유래하되, 단, SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 포유동물(예를 들어, 인간) 내에서 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시키는 능력을 갖는다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하며 양쪽 말단에 자연적으로 발견된 SARS-CoV-2 펩타이드 서열로부터의 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개 또는 25개의 아미노산 잔기가 측면에 위치하고, 선행 및 후속 아미노산 서열은 상이한 길이일 수 있되, 단, SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 포유동물(예를 들어, 인간) 내에서 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시키는 능력을 갖는다.

[0044]

클래스 I 및 클래스 II 분자는 T 세포-매개성 적응 면역에 중요하다. 이론에 얽매이지 않고, HLA 클래스 I 분자는 대략 8개 내지 10개의 아미노산 길이의 항원성 펩타이드를 인식하는 반면, HLA 클래스 II 분자는 대략 12개 내지 24개의 아미노산 길이의 항원성 펩타이드를 인식한다. 본 개시내용의 펩타이드는 부분적으로 약 40개의 아미노산의 더 긴 펩타이드가 최대 28개의 아미노산 길이의 더 짧은 펩타이드와 동일하거나 또는 더 면역원성이라는 놀라운 결과에 기초한다.

[0045]

일부 경우에, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드는 표 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성된다. 굵은 글씨로 열거된 서열은 열거된 짧은 펩타이드 또는 더 긴 서열 내에 포함된 펩타이드에 해당한다.

표 3

예시적인 SARS-CoV-2 폴리펩타이드.

펩타이드 명칭	서열	서열번호
긴 S-1	ESEFRVYSSANNCTFEYVYQPFLMDLEGKQGNFKNLREFV	68
긴 S-2	TMYICGDSTECNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNT	69
긴 S-9	QAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVL	70
긴 S-14	SSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVL	71
긴 S-15	VLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPF	72
긴 S-21	SQILPDPSPKSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLG	73
긴 ORF9b-1*11	ISEMHPALRLVDPQIQLAVTRMENAVGRDQNNVGPKVYPI	74
긴 N-8	KMKDLSPRWYFYLLGTGPEAGLPYGANKDGIHVATEGAL	75
긴 N-15	NFGDQELIRQGTIDYKHWPAQAFAPSASAFFGMSRIGMEV	76
긴 M-13	PLHGTLTRPLLESELVIGAVILRGHLRIAGHHLGRCDIK	77
긴 ORF3a	GVKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEHVTFFIYNK	78
긴 M-2	LYIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAYVRINWITGGIAIAMA	79
긴 M-8	HLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGFA	80
긴 M-10	IAMACLVGLMWLSYFIASFRLFARTRSMWSFNPETNILLN	81
긴 N-6	GMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNK	82
긴 N-13	IKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTPKDKKKKKA	83
긴 N-중첩	SRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYK	84
긴 ORF9b-1*8	RKTLNSLEDKAFQLTPIAVQMTKLATTEELPDEFVVVTVK	85
긴 S-22	CDIPIGAGICASYQTQTNPRRARSVASQSIIAYTMSLGA	86
긴 S-F	SFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNG	87

[0046]

[0047]

본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 실질적으로 순수한 폴리펩타이드)는 포유 동물(예를 들어, 인간) 내에서 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시키는 능력을 가질 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 실질적으로 순수한 폴리펩타이드) 또는 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)을 포유동물(예를 들어, 인간)에게 투여한 후, 해당 포유동물은 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응(예를 들어, 항체 반응 및/또는 T 세포 반응)을 유도하거나 또는 증가시킬 수 있다. 임의의 적절한 방법이 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응의 존재를 확인하는 데 사용될 수 있다.

[0048]

임의의 적절한 방법이 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 실질적으로 순수한 폴리펩타이드)를 얻는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 실질적으로 순수한 폴리펩타이드)는 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 발현하는 세포(예를 들어, 해당 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 외인성 핵산으로부터 관심 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 발현하도록 조작된 세포 또는 해당 바이러스로부터 관심 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 발현하는 바이러스(예를 들어, SARS-CoV-2)에 감염된 세포)로부터 관심 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 분리하거나 또는 적절한 폴리펩타이드 합성 기법(예를 들어, 용액상 합성(solution phases synthesis: SPS), 고체상 펩타이드 합성(solid phase peptide synthesis: SPPS) 및 발현 단백질 결합(expressed protein ligation: EPL))을 사용하여 관심 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 합성함으로써 얻을 수 있다.

[0049]

일부 경우에, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 폴리펩타이드)는 입자 상에 제시될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타

이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 폴리펩타이드)는 나노입자 상에 제시될 수 있다.

[0050]

일 양태에서, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 폴리펩타이드)는 바이러스-유사 입자(VLP) 상에 제시된다. 이론에 얽매이지 않고, VLP는 바이러스와 매우 유사한 나노구조이며, 면역화, 치료 및 진단 분야에서 다양하게 응용된다. VLP는 자가-보조 특성을 가지며 이의 표면 위에 170개 이상의 에피토프를 매우 반복적으로 제시할 수 있다. 향상된 항원 제시 외에도, VLP가 포함된 패키징 펩타이드는 용량당 필요한 펩타이드의 양을 패키징되지 않은 펩타이드 용량의 약 5% 내지 10%로 줄일 수 있다. VLP는 또한 에멀션보다 다양한 투여 경로를 통해 투여하기가 더 쉽다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 폴리펩타이드)는 파코비리다에(예를 들어, 아테노-관련 바이러스), 레트로비리다에(예를 들어, HIV), 플라비비리다에(예를 들어, C형 간염 바이러스), 파라믹소비리다에(예를 들어, 니파) 및 박테리오파지(예를 들어, Q β , AP205)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 바이러스로부터 만들어진 바이러스-유사 입자(VLP) 상에 제시된다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 폴리펩타이드)는 박테리오파지 Q β 로부터 만들어진 바이러스-유사 입자(VLP) 상에 제시된다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 폴리펩타이드)는 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA) 나노입자 상에 제시된다. 일 양태에서, VLP-펩타이드 또는 PLGA-펩타이드는 하나 이상의 보조제 및 하나 이상의 면역조절제와 함께 제형화된다. VLP-펩타이드 또는 PLGA-펩타이드와 함께 제형화될 수 있는 보조제 및 하나 이상의 면역조절 분자의 예는 제한 없이 CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 알루미늄(예를 들어, 알루미늄염, 예컨대, 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트 및 고압 균질 처리된 알루미늄염), 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, MF59-유사, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF 및 GLA를 포함한다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA), 불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 툴-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자 및 GLA일 수 있다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 툴-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 툴-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 양태에서, 본 명세서에 개시된 폴리펩타이드는 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA) 나노입자에 연결된다. 일 양태에서, 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 부착된다. 일 양태에서, VLP-펩타이드는 백반 및 CpG와 함께 제형화된다. 일 양태에서, VLP-펩타이드는 Montanide 51 및 CpG 또는 GLA와 함께 제형화된다.

[0051]

본 명세서는 또한 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 폴리펩타이드)를 암호화하는 핵산을 제공한다. 예를 들어, 본 명세서는 SARS-CoV-2 폴리펩타이드가 세포 내에서 발현될 수 있도록 하는 방식으로 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 폴리펩타이드)를 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터(예를 들어, 플라스미드 및 바이러스 벡터)를 제공한다.

- [0052] 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 폴리펩타이드)를 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터가 비바이러스 벡터인 경우, 임의의 적절한 비바이러스 벡터가 사용될 수 있다. 일부 경우에, 비바이러스 벡터는 발현 플라스미드(예를 들어, cDNA 발현 벡터)일 수 있다.
- [0053] 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 폴리펩타이드)를 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터가 바이러스 벡터인 경우, 임의의 적절한 바이러스 벡터가 사용될 수 있다. 바이러스 벡터는 양성-가닥 바이러스 또는 음성-가닥 바이러스로부터 유래될 수 있다. 바이러스 벡터는 단일-가닥 게놈을 갖는 바이러스 또는 이중 가닥 게놈을 갖는 바이러스로부터 유래될 수 있다. 바이러스 벡터는 DNA 게놈 또는 RNA 게놈을 갖는 바이러스로부터 유래될 수 있다. 일부 경우에, 바이러스 벡터는 키메라 바이러스 벡터일 수 있다. 일부 경우에, 바이러스 벡터는 분열하는 세포를 감염시킬 수 있다. 일부 경우에, 바이러스 벡터는 분열하지 않는 세포를 감염시킬 수 있다. 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 폴리펩타이드)를 암호화하는 핵산을 포함할 수 있는 바이러스-기반 벡터의 예는 제한 없이 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스(AAV), 레트로바이러스, 렌티바이러스, 홍역 바이러스, 수포성 구내염 바이러스 및 백시니아 바이러스를 기반으로 한 바이러스-기반 벡터를 포함한다.
- [0054] 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 폴리펩타이드)를 암호화하는 핵산 이외에, 벡터(예를 들어, 플라스미드 또는 바이러스 벡터)는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 조절 요소를 포함할 수 있다. 이러한 조절 요소는 프로모터 서열, 인핸서 서열, 반응 요소, 신호 펩타이드, 내부 리보솜 진입 서열, 폴리아데닐화 신호, 종결자 및 핵산의 발현(예를 들어, 전사 또는 번역)을 조절하는 유도성 요소를 포함할 수 있다. 벡터에 포함될 수 있는 조절 요소(들)의 선택은 제한 없이 유도성, 표적화 및 발현 목적하는 발현의 수준을 포함하는 여러 인자에 따라 달라진다. 예를 들어, 프로모터는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 폴리펩타이드)를 암호화하는 핵산의 전사를 촉진하기 위해 벡터에 포함될 수 있다. 프로모터는 자연 발생적 프로모터 또는 재조합 프로모터일 수 있다. 프로모터는 구성적 또는 유도성(예를 들어, 테트라사이클린의 존재하에)일 수 있으며, 일반적으로 또는 세포/조직-특이적 방식으로 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 발현에 영향을 미칠 수 있다. 세포에서 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 폴리펩타이드)의 발현을 유도하는 데 사용될 수 있는 프로모터의 예는 제한 없이 CMV 프로모터, EF1a 프로모터, SV40 프로모터, PGK1 프로모터, Ubc 프로모터, TRE 프로모터 및 CAG 프로모터를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 "작동 가능하게 연결된"은 암호화된 폴리펩타이드의 발현을 가능하게 하거나 또는 촉진하는 방식으로 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산에 대한 벡터 내 조절 요소의 위치를 지칭한다. 예를 들어, 벡터는 프로모터 및 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함할 수 있다. 이 경우에, 프로모터는 세포에서 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(들)의 발현을 유도하도록 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산에 작동 가능하게 연결된다.
- [0055] 본 명세서는 또한 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드 중 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개 이상) 및/또는 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드 중 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개 이상)을 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물을 제공한다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 조성물은 표 1에 제시된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(또는 해당 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산) 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 조성물은 표 2에 제시된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(또는 해당 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산) 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 조성물은 표 3에 제시된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(또는 해당 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0056] 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 조성물은 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드 중 적어도 2개(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개 이상) 및/또는 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드 중 적어도 2개(예를 들어, 2개, 3개,

4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개 이상)를 암호화하는 핵산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 조성물은 표 1에 제시된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(또는 해당 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산) 중 적어도 2개를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 조성물은 표 2에 제시된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(또는 해당 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산) 중 적어도 2개를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 조성물은 표 3에 제시된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(또는 해당 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산) 중 적어도 2개를 포함할 수 있다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 조성물은 표 1, 표 2 및 표 3에 제시된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드 중 적어도 2개를 포함할 수 있다. 본 명세서에 제공된 조성물을 만드는 데 사용될 수 있는 폴리펩타이드의 다른 특정 조합의 예는 제한 없이 표 4에 제시된 것들을 포함한다.

표 4

폴리펩타이드(또는 해당 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)의 예시적인 조합.

조성물 번호	폴리펩타이드(또는 해당 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)의 조합
1	서열번호 1 + 서열번호 5 + 서열번호 15 + 서열번호 37 + 서열번호 40 + 서열번호 13
2	서열번호 1 + 서열번호 9 + 서열번호 12 + 서열번호 18 + 서열번호 21 + 서열번호 46
3	서열번호 12 + 서열번호 14 + 서열번호 25 + 서열번호 27 + 서열번호 44 + 서열번호 45
4	서열번호 3 + 서열번호 37 + 서열번호 19 + 서열번호 28 + 서열번호 16 + 서열번호 31
5	서열번호 9 + 서열번호 17 + 서열번호 2 + 서열번호 39 + 서열번호 24 + 서열번호 27 + 서열번호 43
6	서열번호 1 + 서열번호 2 + 서열번호 8 + 서열번호 10 + 서열번호 11 + 서열번호 14 + 서열번호 18 + 서열번호 19
7	서열번호 12 + 서열번호 13 + 서열번호 25 + 서열번호 43 + 서열번호 53 + 서열번호 38 + 서열번호 15 + 서열번호 39 + 서열번호 34 + 서열번호 18
8	서열번호 68 + 서열번호 69 + 서열번호 70 + 서열번호 71 + 서열번호 72 + 서열번호 73 + 서열번호 74 + 서열번호 75 + 서열번호 76 + 서열번호 77 + 서열번호 78
9	서열번호 68 + 서열번호 69 + 서열번호 70 + 서열번호 71 + 서열번호 73 + 서열번호 74 + 서열번호 75 + 서열번호 76 + 서열번호 77 + 서열번호 78
10	서열번호 68 + 서열번호 69 + 서열번호 70 + 서열번호 71 + 서열번호 73 + 서열번호 74 + 서열번호 75 + 서열번호 76 + 서열번호 77 + 서열번호 78 + 서열번호 79 + 서열번호 80 + 서열번호 81 + 서열번호 82 + 서열번호 83 + 서열번호 84 + 서열번호 85 + 서열번호 86 + 서열번호 87

[0057]

[0058]

임의의 적절한 방법이 본 명세서에 제공된 조성물(예를 들어, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드 중 하나 이상 및/또는 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드 중 하나 이상을 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물)을 제형화하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(및/또는 이러한 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)는 약제학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 약제학적 부형제와 배합될 수 있다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 일반적으로 무독성, 불활성 및/또는 생리학적으로 적합한 화합물을 지칭한다. 용어 "약제학적 부형제"는 담체, pH-조절제 및 완충제, 등장성 조절제, 습윤제, 착색제 및 방부제와 같은 물질을 포함한다.

[0059]

일부 경우에, 본 명세서에 제공된 조성물(예를 들어, 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드 중 하나 이상 및/또는 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드 중 하나 이상을 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물)은 백신 조성물일 수 있다. 예를 들어, 서열번호 1 내지 87에 제시된 하나 이상의 폴리펩타이드를 포함하는 조성물은 포유동물(예를 들어, 인간)에 사용하기 위한 폴리펩타이드-기반 백신으로 제형화될 수 있다. 임의의 적절한 방법이 다른 곳에 기술되어 있는 것들(Belyakov *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95:1709-1714 (1998); Jackson *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 101:15440-15445 (2004); Ruckwardt *et al.*, *Lancet Respir Med.*, S2213-2600(21)00098-9 (2021))과 같은 폴리펩타이드-기반 백신을 제형화하는 데 사용될 수 있다. 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 백신 조성물은 하나 이상의 보조제 및/또는 하나 이상의 면역조절

분자와 함께 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드) 및/또는 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드 중 하나 이상을 암호화하는 핵산(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 제공된 백신 조성물 내에 포함될 수 있는 보조제 및 하나 이상의 면역조절 분자의 예는 제한 없이 CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 알루미늄(예를 들어, 알루미늄염, 예컨대, 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트 및 고압균질 처리된 알루미늄염), 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, MF59-유사, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF 및 GLA를 포함한다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA), 불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 툴-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA를 포함하지만 이에 제한되지 않는 본 명세서에 제공된 백신 조성물과 함께 제형화될 수 있다. 당업자라면 당업계에 공지된 보조제 또는 면역조절 분자로부터 적합한 보조제 또는 면역조절 분자를 확인할 수 있을 것이다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA), 불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 툴-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 양태에서, 하나 이상의 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 툴-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 백신 조성물 내에 포함된 보조제 또는 면역조절 분자는 비자연 발생적인(예를 들어, 인공) 보조제 또는 면역조절 분자일 수 있다. 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 백신 조성물은 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 폴리펩타이드) 및/또는 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드 중 하나 이상을 암호화하는 핵산(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산), 하나 이상의 보조제 및/또는 하나 이상의 면역조절 분자 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 약제학적 부형제를 포함할 수 있다.

[0060]

일부 경우에, 본 명세서에 제공된 백신 조성물은 포유동물(예를 들어, 인간) 내에서 코로나바이러스 패밀리의 여러 구성원에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시키는 능력을 갖는 다가 백신 조성물일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 백신 조성물은 SARS-CoV-2, 229E, NL63, OC43, HKU1, 중동 호흡기 증후군(Middle East Respiratory Syndrome: MERS)-CoV, 중증 급성 호흡기 증후군(SARS)-CoV 또는 이들의 임의의 조합에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시키는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 백신 조성물은 SARS-CoV-2의 하나 이상의 계통, 클레이드, 변이체 또는 균주에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시키는 능력을 갖는 다가 백신 조성물로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 백신 조성물은 B.1.1.7, B.1.351, P.1, P.2, B.1.427, B.1.429, B.1.617, B.1.525, B.1.526, B.1.617.1, B.1.617.3, B.1.621, B.1.621.1, B.1.1.529, BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.2.12, BA.2.12.1, BA.3, BA.4, BA.5, XD, XE, XF 또는 이들의 임의의 조합에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시키는 능력을 가질 수 있다. 일 양태에서, 본 개시내용

에 의해 제공된 백신 조성물은 미래에 확인되는 코로나바이러스 변이체 또는 기존의 변이체의 돌연변이체 또는 재조합체에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시킬 수 있다.

[0061] 본 명세서는 또한 포유동물(예를 들어, 인간) 내에서 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)에 대한 면역 반응을 증가시키는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드) 및/또는 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드 중 하나 이상을 암호화하는 핵산(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)은 포유동물 내에서 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시키기 위해 포유동물(예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드) 및/또는 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드 중 하나 이상을 암호화하는 핵산(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)은 해당 포유동물을 치료하기 위해 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)이 있거나 또는 발생할 위험이 있는 포유동물(예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다.

[0062] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 유익하거나 또는 목적하는 임상 결과를 얻기 위한 접근법이다. 일 양태에서, 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 SARS-CoV-2 감염(예를 들어, COVID-19 감염)의 하나 이상의 증상, 특징 및 원인의 발병을 부분적으로 또는 완전히 완화, 개선, 경감, 저해, 지연시키고, 이의 중증도를 감소시키고/시키거나 이의 발병률을 감소시키는 본 명세서에 개시된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 투여하는 것을 의미한다. 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 SARS-CoV-2 감염의 증상, 합병증 또는 생화학적 징후의 발병을 예방하거나 또는 지연시키거나, 증상을 완화하거나 또는 SARS-CoV-2 감염의 추가 발생을 중단시키거나 또는 저해하기 위해 본 명세서에 개시된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드의 투여를 포함한다. 치료는 SARS-CoV-2 감염의 발현 후 증상의 예방적(SARS-CoV-2 감염의 발병을 예방하거나 또는 지연시키거나 또는 이의 임상 또는 무증상 증상의 발현을 예방하기 위해) 또는 치료적 억제 또는 완화일 수 있다.

[0063] 임의의 적절한 포유동물에게 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드) 및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)을 투여하여 해당 포유동물을 치료할 수 있다. 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)이 투여될 수 있는 포유동물의 예는 제한 없이 인간, 비인간 영장류(예를 들어, 원숭이 또는 유인원), 말, 개, 고양이, 소, 돼지, 양, 마우스, 래트, 햄스터, 박쥐, 여우, 염소, 밍크 및 사슴을 포함한다. 일부 경우에, 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)이 있거나 또는 이의 발생 위험이 있는 것으로 확인된 인간에게 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)를 투여하여 해당 인간을 치료할 수 있다. 일 양태에서, 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)으로 인해 심각한 질병을 앓고 있거나 또는 이의 발생 위험이 있는 것으로 확인된 인간에게 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)를 투여하여 해당 인간을 치료할 수 있다. 일 양태에서, 면역력이 저하된 것으로 확인된 인간에게 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)을 투여하여 해당 인간을 치료할 수 있다. 일 양태에서, 장기 이식 수용자로 확인된 인간에게 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)를 투여하여 해당 인간을 치료할 수 있다. 일 양태에서, 당뇨병이 있는 인간에게 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)를 투여하여 해당 인간을 치료할 수 있다.

[0064] 일부 경우에, 본 명세서에 기재된 방법은 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)에

대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시킬 필요가 있는 포유동물(예를 들어, 인간)을 확인하는 단계를 포함할 수 있다. 일 양태에서, 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)이 있거나 또는 있는 것으로 의심되는 한 명 이상의 사람과 최근(예를 들어, 1주 내지 2주 이내) 접촉한 것으로 확인된 사람은 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시킬 필요가 있는 것으로 확인될 수 있고, 본 명세서에 제공된 백신 조성물이 투여될 수 있다. 일 양태에서, 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction: PCR) 또는 신속 항원 테스트에 의해 SARS-CoV-2 감염에 대해 양성 판정을 받은 사람은 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시킬 필요가 있는 것으로 확인되며, 본 명세서에 제공된 백신 조성물이 투여될 수 있다.

[0065]

일부 경우에, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드) 및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)은 포유동물(예를 들어, 인간) 내에서 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시키는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 백신 조성물은 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응(예를 들어, 항체 반응 및/또는 T 세포 반응)을 유도하거나 또는 증가시키기 위해 이를 필요로 하는 포유동물(예를 들어, 인간)(예를 들어, 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시킬 필요가 있는 포유동물, 예컨대, COVID-19를 앓고 있거나 또는 이의 발병 위험이 있는 포유동물)에게 투여될 수 있다. 일부 경우에, 포유동물(예를 들어, 인간) 내에서 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응은 체액성 항체 반응일 수 있다. 일부 경우에, 포유동물(예를 들어, 인간) 내에서 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응은 세포성 면역 반응일 수 있다. 포유동물(예를 들어, 인간) 내에서 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응이 세포성 면역 반응인 경우, 면역 반응은 T 헬퍼 유형 1(T helper type 1: TH1) 세포-매개성 반응, TH2 세포-매개성 반응 또는 이들의 조합일 수 있다. 포유동물(예를 들어, 인간) 내에서 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응이 세포성 면역 반응인 경우, 면역 반응은 임의의 적절한 T 세포(예를 들어, CD4⁺ T 세포 및 CD8⁺ T 세포)를 포함할 수 있다.

[0066]

일 양태에서, SARS-CoV-2를 포함하지만 이에 제한되지 않는 코로나바이러스에 대한 면역 반응의 유도 또는 증가(또는 감소)는 면역 검정에 의해 측정된다. 일 양태에서, 면역 반응의 증가는 효소 결합 면역흡착 검정(enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA)에 의한 IFN- γ 의 정량화에 의해 측정된다. 예시적인 ELISA 키트는 공급업체에서 상업적으로 입수 가능하며(예를 들어, Thermo Fisher Scientific의 Immulon 4 HBX), 제조업체의 지침에 따라 수행될 수 있다. 일 양태에서, 면역 반응의 증가는 ELISPOT 검정에 의한 사이토카인 생산(예를 들어, IFN- γ)의 정량화에 의해 측정된다. 예시적인 ELISPOT 키트는 공급업체, 예를 들어, BD Biosciences(BD ELISPOT 검정)에서 상업적으로 입수 가능하며, 제조업체의 지침에 따라 수행될 수 있다. 일 양태에서, 면역 반응의 증가는 IgG의 정량화에 의해 측정된다. 일 양태에서, 면역 반응의 증가는 IgM의 정량화에 의해 측정된다. 일 양태에서, 면역 반응의 증가는 총 결합 항체 또는 중화 항체(미세중화 검정 또는 플라크-감소 검정에 의해 측정됨)의 정량화에 의해 측정된다. 일 양태에서, 면역 반응의 증가는 화학발광 면역검정(chemiluminescence immunoassay: CLIA)에 의해 측정된다. 일 양태에서, 면역 반응의 증가는 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA)에 의해 측정된다. 일 양태에서, 면역 반응의 증가는 전기화학발광 면역검정(electrochemiluminescence immunoassay: ECLIA)에 의해 측정된다. 일 양태에서, 면역 반응의 증가는 형광 마이크로스피어 면역검정(fluorescent microsphere immunoassay: FMIA)에 의해 측정된다. 일 양태에서, 면역 반응의 증가는 화학발광 마이크로입자 면역검정(chemiluminescent microparticle immunoassay: CMIA)에 의해 측정된다. 일 양태에서, 면역 반응의 증가는 효소 결합 형광 검정(enzyme-linked fluorescence assay: ELFA)에 의해 측정된다. 일 양태에서, 면역 반응의 증가는 알려진 음성 및 양성 대조군을 기준으로 정량화된다. 일부 검정은 보정된 표준(예를 들어, WHO 국제 표준 - SARS-CoV-2 항체의 정의된 양 및 SARS-CoV-2에 대한 정의된 중화 활성을 갖는 폴딩된 참조 혈청)을 기준으로 정량화된다. 정량화 방법의 예는 문헌, 예를 들어, 문헌[M. Wadhwa & Robin Thorpe, "Harmonization and standardization of immunogenicity assessment of biotherapeutic products," Bioanalysis, 11(17): 1593-1604 (2019)]에서 찾을 수 있다. 일 양태에서, 면역 반응의 증가는 백신 접종 전 환자의 면역 상태를 기준으로 정량화된다.

[0067]

일부 경우에, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)는 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-

2 감염)이 발생할 위험이 있는 포유동물 내에서 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)의 하나 이상의 증상의 발생을 지연시키거나 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)는 포유동물에서 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)의 하나 이상의 증상의 발생을 지연시키거나 또는 예방하기 위해 이를 필요로 하는 포유동물(예를 들어, 인간)(예를 들어, 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)에 대한 면역 반응의 유도 또는 증가가 필요한 포유동물, 예컨대, COVID-19를 앓고 있거나 또는 이의 발생 위험이 있는 포유동물)에게 투여될 수 있다. 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)의 증상은 제한 없이 발열, 오한, 기침, 숨가쁨, 호흡 곤란, 피로, 근육통, 몸살, 두통, 미각 상실, 후각 상실, 인후통, 코막힘, 콧물, 메스꺼움, 구토, 설사, 지속적인 통증 또는 흉부 압박감, 동맥 혈전증, 정맥 혈전증 및 환기 부전을 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 물질 및 방법은 코로나바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 포유동물(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염) 내에서 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)의 하나 이상의 증상의 발병을, 예를 들어, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상까지 지연시키는 데 사용될 수 있다.

[0068] 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)는 코로나바이러스에 감염된 포유동물(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염) 내에 존재하는 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)의 하나 이상의 증상의 지속기간 및/또는 중증도를 줄이는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)는 포유동물 내에서 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)의 하나 이상의 증상의 지속기간 및/또는 중증도를 줄이기 위해 이를 필요로 하는 포유동물(예를 들어, 인간)(예를 들어, 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)에 대한 면역 반응의 유도 또는 증가가 필요한 포유동물, 예컨대, COVID-19를 앓고 있거나 또는 이의 발생 위험이 있는 포유동물)에게 투여될 수 있다. 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)의 증상은 제한 없이 발열, 오한, 기침, 숨가쁨, 호흡 곤란, 피로, 근육통, 몸살, 두통, 미각 상실, 후각 상실, 인후통, 코막힘, 콧물, 메스꺼움, 구토, 설사, 지속적인 통증 또는 흉부 압박감, 동맥 혈전증, 정맥 혈전증 및 환기 부전을 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 방법 및 물질은 코로나바이러스에 감염된 포유동물(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염) 내에 존재하는 코로나바이러스 감염(예를 들어, COVID-19와 같은 SARS-CoV-2 감염)의 하나 이상의 증상의 기간 및/또는 중증도를, 예를 들어, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상까지 줄이는 데 사용될 수 있다.

[0069] 본 명세서에 제공된 조성물(예를 들어, 백신 조성물)을 포유동물(예를 들어, 인간)에게 투여하는 경우, 임의의 적절한 투여 경로가 사용될 수 있다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 조성물(예를 들어, 백신 조성물)은 근육 내로(예를 들어, 근육내 주사를 통해), 피하로(예를 들어, 피하 주사를 통해), 경구로, 비강으로, 경피로 또는 흡입을 통해 포유동물(예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다. 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 조성물(예를 들어, 백신 조성물)의 투여 경로 및/또는 방식은 치료 중인 포유동물에 따라 조정될 수 있다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 조성물(예를 들어, 백신 조성물)의 다양한 용량은 동일한 투여 경로에 의해 포유동물에게 투여된다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 조성물(예를 들어, 백신 조성물)의 다양한 용량은 상이한 투여 경로에 의해 포유동물에게 투여된다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드)의 제1 용량은 피하로 투여될 수 있는 반면, 제2 용량은 비강으로 투여된다.

[0070] 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드) 및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)의 유효량은 포유동물에게 심각한 독성을 일으키지 않고 포유동물(예를 들어, 인간) 내에서 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시키는 양일 수 있다. 유효량은 일정하게 유지될 수 있거나 또는 치료에 대한 포유동물의 반응에 따라 차등 또는 가변 용량으로 조정될 수 있다. 이론에 얽매이지 않고, 다양한 인자가 특정 용도에 사용되는 실제 유효량에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 이러한 감염이 있는 감염된 포유동물을 치료할 때 SARS-

CoV-2 바이러스 감염(예를 들어, COVID-19)의 중증도, 투여 경로, 포유동물의 연령 및 일반적인 건강 상태, 부형제 사용, 다른 작용제(예를 들어, 렘데시비르(예를 들어, VEKLURY[®]), 갈리데시비르 및/또는 파비피라비르(예를 들어, AVIGAN[®])와 같은 항바이러스제 및 회복기 인간 혈장 요법 및/또는 인간 혈장-유래 산물 요법과 같은 항체 기반 치료법)의 사용과 같은 다른 치료제 또는 예방제와의 병용 가능성 및 치료 의사의 판단은 투여된 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)의 실제 유효량의 증가 또는 감소가 필요할 수 있다.

[0071] 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드)의 유효량은 약 0.1 μ g, 0.2 μ g, 0.3 μ g, 0.4 μ g, 0.5 μ g, 0.6 μ g, 0.7 μ g, 0.8 μ g, 0.9 μ g, 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg, 0.5mg, 0.6mg, 0.7mg, 0.8mg, 0.9mg, 1.0mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg 또는 10mg이다.

[0072] 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드) 및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산) 투여의 효과적인 빈도는 포유동물에게 심각한 독성을 일으키지 않고 포유동물(예를 들어, 인간) 내에서 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시키는 빈도일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산) 투여의 효과적인 빈도는 약 1회 내지 약 3회 투여일 수 있다. 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산) 투여의 빈도는 치료 기간 동안 일정하게 유지될 수 있거나 또는 가변적일 수 있다. 다양한 인자가 특정 용도를 위해 사용되는 실제 효과적인 빈도에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 이러한 감염이 있는 포유동물을 치료할 때 SARS-CoV-2 바이러스 감염(예를 들어, COVID-19)의 중증도, 투여 경로, 포유동물의 연령 및 일반적인 건강 상태, 부형제 사용, 다른 작용제(예를 들어, 렘데시비르(예를 들어, VEKLURY[®]), 갈리데시비르 및/또는 파비피라비르(예를 들어, AVIGAN[®])와 같은 항바이러스제 및 회복기 인간 혈장 요법 및/또는 인간 혈장-유래 산물 요법과 같은 항체 기반 치료법)의 사용과 같은 다른 치료제 또는 예방제와의 병용 가능성 및 치료 의사의 판단은 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산) 투여의 실제 효과적인 빈도의 증가 또는 감소가 필요할 수 있다.

[0073] 일부 경우에, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드) 및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)의 유효 투여 기간은 포유동물에게 심각한 독성을 일으키지 않고 포유동물(예를 들어, 인간) 내에서 SARS-CoV-2와 같은 코로나바이러스에 대한 면역 반응을 유도하거나 또는 증가시키는 기간일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)의 유효 투여 기간은 단일 투여 시점에서 수 주(예를 들어, 2주, 3주 또는 4주) 내지 수 개월(예를 들어, 2개월 또는 3개월)까지 다양할 수 있다. 여러 인자가 특정 용도를 위해 사용되는 실제 유효 기간에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 이러한 감염이 있는 포유동물을 치료할 때 SARS-CoV-2 바이러스 감염(예를 들어, COVID-19)의 중증도, 투여 경로, 포유동물의 연령 및 일반적인 건강 상태, 부형제 사용, 다른 작용제(예를 들어, 렘데시비르(예를 들어, VEKLURY[®]), 갈리데시비르 및/또는 파비피라비르(예를 들어, AVIGAN[®])와 같은 항바이러스제 및 회복기 인간 혈장 요법 및/또는 인간 혈장-유래 산물 요법과 같은 항체 기반 치료법)의 사용과 같은 다른 치료제 또는 예방제와의 병용 가능성 및 치료 의사의 판단은 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산) 실제 유효 투여 기간의 증가 또는 감소가 필요할 수 있다.

[0074] 일부 경우에, 포유동물(예를 들어, 인간)에게 제1 용량이 투여될 수 있다. 그런 다음, 약 14일 내지 1년 뒤, 포

유동물에게 제2 용량이 투여될 수 있다. 일 양태에서, 제2 용량은 제1 용량 후 약 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 30일, 40일, 50일, 60일, 70일, 80일, 90일, 100일, 110일, 120일, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월에 투여된다. 일부 경우에, 이는 3회 또는 4회 반복될 수 있다. 일 양태에서, 포유동물에게 이전 용량 후 또 다른 용량이 약 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 30일, 40일, 50일, 60일, 70일, 80일, 90일, 100일, 110일, 120일, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월에 투여된다. 일 양태에서, 포유동물에게 총 2회 용량, 3회 용량, 4회 용량, 5회 용량, 6회 용량, 7회 용량, 8회 용량, 9회 용량 또는 10회 용량이 투여된다. 일부 경우에, 이러한 백신 접종 후 충분한 시간이 지나고(예를 들어, 8개월, 1년 이상) 포유동물에서 유도된 면역 반응이 덜 효과적인 것으로 결정되면, 해당 포유동물에게 동일한 백신 조성물, 또는 상이한 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 세트(및/또는 상이한 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 세트를 암호화하는 핵산)를 갖는 백신 조성물을 사용하여 또 다른 라운드의 백신이 투여될 수 있다. 일 양태에서, 포유동물에게 고정된 시간 간격, 예를 들어, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 18개월 또는 24개월 후 이전 용량과 동일한 백신 조성물 또는 이전 용량과 상이한 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 세트(및/또는 상이한 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 세트를 암호화하는 핵산)를 갖는 백신 조성물이 투여된다. 일 양태에서, 포유동물은 SARS-CoV-2에 대한 면역 반응이 감소된 것으로 결정된 후 이전 용량과 동일한 백신 조성물 또는 이전 용량과 상이한 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 세트(및/또는 상이한 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 세트를 암호화하는 핵산)를 갖는 백신 조성물이 투여된다.

[0075] 일 양태에서, 포유동물(예를 들어, 인간)은 SARS-CoV-2에 대한 다른 백신을 투여받은 후, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드)가 투여된다. 일 양태에서, 포유동물(예를 들어, 인간)에게 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드)가 투여되되, 포유동물은 이전에 SARS-CoV-2에 대한 다른 백신을 투여받지 않았다. SARS-CoV-2에 대한 다른 백신의 예는 Pfizer-Biontech COMIRNATY 및 Moderna Spikevax를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일 양태에서, 포유동물(예를 들어, 인간)은 SARS-CoV-2에 대한 또 다른 백신을 투여받기 전에 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드)가 투여된다.

[0076] 본 명세서는 또한 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개 이상)의 본 명세서에 제공된 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 실질적으로 순수한 폴리펩타이드) 및/또는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산)을 포함하는 키트를 제공한다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 키트는 표 1, 표 2, 표 3 및 표 4에 제시된 폴리펩타이드 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 키트는 또한 SARS-CoV-2 감염의 진단에 사용될 수 있다. 일 양태에서, 본 명세서에 제공된 키트는 또한 본 명세서 또는 다른 곳에 제공된 COVID-19 백신에 대한 면역 반응을 모니터링하는 데 사용될 수 있다.

[0077] 본 발명은 청구범위에 기재된 본 발명의 범위를 제한하지 않는 하기 실시예에서 추가로 설명될 것이다.

[0078] 실시예

[0079] 실시예 1: 펩타이드-기반 SARS-CoV-2백신

[0080] 이 실시예는 면역원성 SARS-CoV-2-유래 폴리펩타이드의 확인을 설명한다.

[0081] 방법

[0082] 질량 분석법에 의한 폴리펩타이드 확인

[0083] 인간 세포주(예컨대, Caco-2, A549 및 THP-1)를 생 SARS-CoV-2 바이러스(Wuhan/Washington USA/WA1-F6 균주)로 감염시켰다. 강한 양이온 교환(strong cation exchange: SCX) 크로마토그래피를 사용하여 자연적으로 처리되고

HLA 제시된 SARS-CoV-2-유래 폴리펩타이드를 확인하고, 액체 크로마토그래피 탠덤 질량 분석법(LC-MS/MS)으로 분석하였다.

[0084] 확인된 펩타이드 서열은 표 1에 나타나 있다. 확인된 폴리펩타이드는 SARS-CoV-2 구조적(S/RBD, N 및 M, $n = 22$ 폴리펩타이드) 및 비구조적 바이러스 단백질(ORF1ab, ORF3a 및 ORF9b, $n = 6$ 폴리펩타이드)을 모두 포함한다.

[0085] 확인된 폴리펩타이드는 HLA 클래스 I 및 클래스 II 높은 폴리펩타이드 결합 특성(IC_{50})을 가지고 있다. HLA 클래스 I 결합 특성을 갖는 폴리펩타이드는 8개 내지 12개의 아미노산 서열 길이이다. HLA 클래스 II 결합 특성을 갖는 폴리펩타이드는 13개 내지 25개의 아미노산 서열 길이이다.

[0086] 면역정보학 접근법은 다른 곳에 기재된 바와 같이 SARS-CoV-2 프로테오미에서 B 세포 및 T 세포 에피토프를 확인하는 데 사용된다(예를 들어, 문헌[Crooke et al., *Sci. Rep.*, 10(1):14179 (2020)] 참조).

[0087] SARS-CoV-2 T 세포 에피토프의 예측

[0088] HLA 클래스 I 및 클래스 II 펩타이드 에피토프의 예측을 다음 Wuhan-Hu-1 단리물: E(GenBank 등록: QHD43418), M(QHD43419), N(QHD43423), S(QHD43416), ORF3a(QHD43417), ORF6(QHD43420), ORF7a(QHD43421), ORF8(QHD43422), ORF10(QHI42199), ORF1ab(QHD43415)에 대해 보고된 10개의 단백질 서열을 사용하여 수행하고, 다른 곳에 기재된 방법을 사용하여 SARS-CoV-2 단백질 서열의 분석에 적용하였다(예를 들어, 문헌[Grifoni et al., *Cell Host Microbe*, 8:27(4):671-680.e2 (2020); 및 Srivastava et al., *bioRxiv*, 2020.04.01.019299] 참조).

[0089] SARS-CoV-2 B 세포 에피토프의 예측 및 구조 모델링

[0090] BepiPred 1.0 알고리즘을 사용하여 다음 3개의 노출된 SARS-CoV-2 구조 단백질: S(GenBank 등록: QHD43416), M(QHD43419) 및 E(QHD43418)에 대해 선형 B 세포 에피토프 예측을 수행하였다. 0.35의 임계값(0.75 초과 및 0.5 미만의 민감도에 해당)을 사용하여 각 아미노산 잔기에 대한 에피토프 확률 점수를 계산하였으며, 아미노산 잔기 길이가 5 이상인 에피토프만을 추가로 분석하였다. SARS-CoV-2 S 단백질의 구조는 단백질 데이터뱅크(PDB ID: 6VSB)에서 액세스하였다. DiscoTope 1.1을 사용하여 7.7(0.75 초과 및 0.5 미만의 민감도에 해당)보다 큰 점수 임계값으로 S 단백질 구조에 대한 불연속(즉, 구조적) B 세포 에피토프 예측을 수행하였다. 주요 단백질 구조는 PyMOL(^{Schrödinger}, LLC)에서 모델링하였으며, BepiPred 1.0 및 DiscoTope 1.1에 의해 확인된 예측된 B 세포 에피토프는 구체로 강조 표시되어 있다.

[0091] 인간 대상체로부터의 세포를 사용한 IFN- γ ELISPOT 검정

[0092] 제조업체의 지침에 따라 BD(BD Biosciences, 캘리포니아주 산호세 소재) 인간 IFN- γ ELISPOT 키트를 사용하여 항원-특이적 IFN- γ 생산 세포를 측정하기 위해 이전에 기록된 SARS-CoV-2 감염이 있는 28명의 COVID-19-회복기 인간 공여자로부터의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 사용하였다.

[0093] 펩타이드 풀 자극에 대한 IFN- γ 반응에 대한 실험을 위해, 다음 프로토콜을 사용하였다. 동결된 PBMC를 확립된 실험실 절차에 따라 해동하고, 항-인간 IFN- γ 항체로 코팅된 96-웰 BD™ ELISPOT 플레이트에 2×10^5 개 세포/웰로 플레이팅하였다. 세포를 다음 조건 중 하나로 처리하였다: 비자극/음성 대조군 조건의 경우 5% FBS 페니실린/스트렙토마이신(CM)이 포함된 RPMI 배양 배지; 풀링된 SARS-CoV-2 펩타이드(각 개별 펩타이드의 $10 \mu\text{g/ml}$ 의 최종 농도) 또는 전체 스파이크 S1, RBD 및 뉴클레오캡시드 단백질($1.25 \mu\text{g/ml}$ 의 최종 농도). $5 \mu\text{g/ml}$ 의 피토헤마글루티닌(PHA)을 양성 대조군으로 사용하였다. 열거된 각 조건으로 자극한 샘플을 4회 반복하여 테스트하였다. 세포를 37°C , 5% CO_2 에서 18시간 내지 20시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 발색시키고, BD™ 인간 IFN- γ ELISPOT 키트를 사용하여 면역 반응을 정량화하였다. 모든 플레이트를 스캔하고, 동일한 스캐닝 및 계수 매개변수를 사용하여 ImmunoSpot® 5.1 전문가용 소프트웨어를 사용하여 ImmunoSpot® S6 매크로 분석기(Cellular Technology Ltd., 미국, 오하이오주 클리블랜드 소재)에서 분석하였다. 펩타이드 풀은 다음 기준을 모두 충족하는 경우 양성으로 간주하였다: (i) 평균 반응 수[자극-비자극] > 4.99, (ii) 배수-변화 [자극과 비자극 비교] > 1.99 및 (iii) t-검정 p-값 < 0.05.

[0094] 개별 펩타이드 자극에 대한 IFN- γ 반응에 대한 실험을 위해, 다음 프로토콜을 사용하였다. PBMC를 항-인간 IFN- γ 항체로 코팅된 96-웰 BD™ ELISPOT 플레이트에 2×10^5 개 세포/웰로 플레이팅하였다. 세포를 다음 조건 중 하나로 4회 반복 처리하였다: 최종 농도 $10 \mu\text{g/ml}$ 의 CM(비자극/음성 대조군) 또는 개별 SARS-CoV-2

펩타이드. PHA(5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)를 양성 대조군으로 사용하였다. 세포를 37°C, 5% CO₂에서 18시간 내지 20시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 발색시키고, BD™ 인간 IFN- γ ELISPOT 키트를 사용하여 면역 반응을 정량화하였다. 모든 플레이트를 스캔하고, 동일한 스캐닝 및 계수 매개변수를 사용하여 ImmunoSpot® 5.1 전문가용 소프트웨어를 사용하여 ImmunoSpot® S6 매크로 분석기(Cellular Technology Ltd., 미국, 오하이오주 클리블랜드 소재)에서 분석하였다. 개별 펩타이드는 다음 기준을 모두 충족하는 경우 양성으로 간주하였다: (i) 평균 반응 수[자극-비자극] > 9.99, (ii) 배수-변화[자극과 비자극 비교] > 1.99, 및 (iii) t-검정 p-값 < 0.05.

[0095] 결과

[0096] COVID-19 회복기 공여자의 PBMC를 사용한 펩타이드 풀 자극에 대한 IFN- γ 반응

[0097] 자연적으로 처리되고 인실리코(*in silico*) 예측된 HLA I 및 II SARS-CoV-2 펩타이드를 질량 분석법 및 결합 친화도 예측 알고리즘을 통해 확인하였을 뿐만 아니라 구조(S, N, M, E) 단백질로부터 중첩되는 15량체 펩타이드를 생성하였다. 총 397개의 펩타이드를 처음에 확인하였다. 이들 397개의 펩타이드를 95개 펩타이드의 3 세트(세트 #1, 세트 #2 및 세트 #4) 및 111개 펩타이드 한 세트(세트 #3)로 분류하였다. 각 펩타이드의 세트를 위에 기재된 것과 동일한 IFN- γ ELISPOT 검정 프로토콜을 사용하여 추가로 분석하였다.

[0098] 세트 #1의 경우, 95개의 펩타이드를 각각 5개의 개별 펩타이드를 포함하는 19개의 풀에 할당하였다. 대표적인 결과는 도 1a 내지 도 1b에 도시되어 있다. 도 1a는 회복기 대상체로부터의 혈장에 대한 펩타이드 풀의 대표적인 ELISPOT 반응을 도시한다. 예를 들어, 도 1b는 대상체 30의 풀 1 내지 풀 19에 대한 IFN- γ ELISPOT 반응을 도시하며, 이는 펩타이드 풀 4 및 풀 15로부터의 양성 반응을 보여준다. 양성 펩타이드 풀을 개별 펩타이드 수준에서 추가로 분석하였다. 반응자의 수(적어도 2명의 대상체에서 3/3 기준)뿐만 아니라 200,000개의 PBMC(T 세포 반응의 크기 반영)당 반응 형성 단위(spot forming unit: SFU)에 기초하여, 추가의 개별 펩타이드 테스트를 위해 세트 #1로부터 6개의 풀(#2, #4, #8, #15, #16, #19)을 선택하였다. 유사하게, 세트 #2로부터 16개의 펩타이드 풀, 세트 #3으로부터 16개의 펩타이드 풀 및 세트 #4로부터 12개의 펩타이드 풀을 선택하였다.

[0099] 개별 펩타이드 자극에 대한 인간 IFN- γ 반응

[0100] 개별 펩타이드를 사용하여 대상체에 대한 테스트를 수행하였다. 대표적인 결과는 도 2a 내지 도 2c에 도시되어 있다. 도 2a 내지 도 2c는 각각 대상체 17, 30 및 52의 회복기 혈장으로부터의 개별 펩타이드에 대한 대표적인 IFN- γ ELISPOT 반응을 도시한다.

[0101] 세트 #1로부터의 총 8개의 펩타이드, 세트 #2로부터의 12개의 펩타이드, 세트 #3으로부터의 7개의 펩타이드 및 세트 #4로부터의 7개의 펩타이드는 회복기 COVID-19 환자의 PBMC에서 회상 면역 반응을 나타내었으며, 이를 추가 테스트를 위해 선택하였다. 적어도 1명의 회복기 대상체에서 양성 반응에 대한 3가지 기준을 충족하는 모든 펩타이드를 포함하도록 최대 민감도에 대해 덜 엄격한 선택 기준을 채택함으로써 선택을 확장시켰다. 이로 인해 18개의 추가적인 펩타이드가 포함되어 총 53개의 펩타이드(표 1, 서열번호 1 내지 53)가 생성되었으며, 이를 대규모 합성 및 골든 시리아 햄스터에서의 추가 테스트를 위해 선택하였다.

[0102] 골든 시리아 햄스터로부터의 세포를 사용한 IFN- γ ELISPOT 검정

[0103] 6마리의 햄스터를 완전 프로인트 보조제(CFA) 및 100 μg 의 CpG를 포함하는 에멀션 중 20 μg 의 각 펩타이드로 면역화하였다. 4주 후, 각 동물에게 불완전 프로인트 보조제(IFA) 및 100 μg 의 CpG를 포함하는 에멀션 중 20 μg 의 각 펩타이드를 사용하여 부스트 백신 접종(booster immunization)하였다. 2차 부스트 백신 접종 후 14일(즉, 초기 면역화 후 28일)에 골든 시리아 햄스터의 수거된 비장 및 림프절로부터 단리된 세포(2×10^5)를 항-햄스터 IFN- γ 항체(0.5 mg/ml 농도의 단일클론 항체 MTH21; Mabtech, Inc., 오하이오주 신시내티 소재)로 코팅된 96-웰 폴리바이닐리덴 플루오라이드(PVDF)-배경 ELISPOT 플레이트(Millipore)에 플레이팅하였다. 세포를 다음 조건 중 하나로 처리하였다: 10% FBS, 0.1mM 비필수 아미노산, 0.5mM 소듐 피루베이트, 0.05mM 2-머캅토에탄올 및 페니실린/스트렙토마이신이 포함된 RPMI 배양 배지, (비자극/음성 대조군); 최종 농도 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 개별 SARS-CoV-2 펩타이드 또는 1.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 스파이크 S1 및 뉴클레오캡시드 단백질. 콘카나발린 A(Con A)(2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 또는 피토헤마글루티닌(PHA)(2 $\mu\text{g}/\text{ml}$)을 양성 대조군으로 사용하였다. 각 조건으로 자극한 샘플을 4회 반복하여 테스트하였다. 세포를 37°C, 5% CO₂에서 18시간 내지 20시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 발색시키고, 햄스터 IFN- γ ELISPOTBASIC 키트(Mabtech, Inc., 오하이오주 신시내티 소재)를 사용하여 면역 반응을 정량화하였다. 모든 플레이트를 스캔하고, ImmunoSpot® 5.1 전문가용 소프트웨어를 사용하여 ImmunoSpot® S6 매크로 분석기(Cellular Technology Ltd., 미국, 오하이오주 클리블랜드 소재)에서 동일한 계수 매개변수를 사용하여 분석하

였다. 펩타이드는 평균 반점 수[자극-비자극] > 9.99, 배수-변화[자극과 비자극 비교] > 1.99 및 t-검정 p-값 < 0.05인 경우 양성으로 간주하였다. 결과는 도 3에 도시되어 있다.

[0104] 실시예 2: 햄스터의 SARS-CoV-2에 대한 백신 접종

[0105] 햄스터는 감염의 임상 질환 및 병리학적 특징이 인간 COVID-19 환자에서 발견되는 것들과 매우 유사하다는 사실 때문에 SARS-CoV-2 감염을 연구하기 위해 선택된 동물 모델이었다. 첫째, 햄스터 ACE2는 SARS-CoV-2와 잘 상호 작용하므로, 햄스터 세포는 기본적으로 감염에 취약하며 동물에 대한 바이러스 적응 또는 인간 ACE2의 형질전환 발현이 필요하지 않다. 둘째, 햄스터에서의 심각한 폐 손상은 감염 후 발생하며, 폐 병리의 정도는 인간 질환에 서와 마찬가지로 감염량과 관련이 있다. 셋째, 햄스터에서의 폐 이상은 인간 질환에서 발견되는 것과 유사한 심 각한 양측성 다엽 고립성 폐결절 및 폐 경화 부위를 포함한다. 넷째, 이전에 감염된 햄스터는 재감염에 저항성 이 있으며, 보호는 항체 역가와 상관관계가 있다. 인간 COVID-19 회복기 환자에 대해서도 유사한 보호가 존재하 는 것으로 여겨진다. 다섯째, 감염 시 햄스터는 염증성 사이토카인의 증가된 분비를 나타낸다. 마지막으로, 폐 의 염증이 신장, 간 및 심장에서 관찰된다.

[0106] SARS-CoV-2와 관련하여, 마우스 세포는 기본적으로 감염에 취약하지 않으므로, 다양한 모델이 개발되었다. 가장 일반적인 모델은 인간 ACE를 발현하는 유전자 변형된 마우스, 마우스-적응형 SARS-CoV-2의 사용, 아테노바이러스 또는 아테노-관련 바이러스를 사용한 마우스 호흡기로의 hACE의 일시적 형질도입을 포함한다. 그러나, 이러 한 각각의 접근법은 한계가 있으며, 시험 감염 연구는 전형적으로 심각한 질병과 사망을 초래한다.

[0107] 보조제 선택

[0108] 시리아 골든 햄스터에서 다양한 보조제를 스크리닝하기 위한 초기 실험을 수행하였다. 먼저, 20개의 선택된 펩 타이드(ORF-9b, ORF-3a, S1-S4, N1-N8 및 M1-M5)를 표 5에 나타낸 바와 같은 다양한 보조제와 함께 제형화하였 다. 테스트한 보조제 중에서, 완전 프로인트 보조제(CFA)와 CpG의 조합이 강력한 펩타이드-특이적 항체 반응을 확실하게 유도하였다(도 4). 다른 보조제 조합은 항체 반응을 미미하게 유도하거나 또는 전혀 유도하지 않았다. 따라서, 펩타이드의 면역원성을 평가하기 위한 추가 실험을 위해 이 CFA + CpG 조합을 선택하였다.

표 5

보조제 스크리닝에서 사용된 보조제의 목록

보조제	특성
CFA	- 완전 프로인트 보조제 - 대사되지 않는 오일에 열 사멸된 결핵균과 트레할로스 6,6'-다이마이콜레이트(TDM)로 구성됨 - TLR2, TLR4, TLR9 에 대한 민클 리간드(C형 렉틴 수용체)를 자극함
CpG	- 클래스 C CpG 합성 올리고뉴클레오타이드(ODN 2395) - 인간/마우스 TLR9 에 대한 리간드 - Th1 반응 유도
MiT4	- 현탁된 마이셀 중 TLR4 효능제 - 인간/마우스 TLR4 에 대한 리간드
EmT4	- 수중유 에멀션 중 TLR4 효능제 - 인간/마우스 TLR4 에 대한 리간드
AIT4	- 알루미늄 하이드록사이드(백반) 입자에 흡착된 TLR4 효능제 - TLR4 의 리간드 - Th2 반응 유도
LiT4	- 리포솜 중 TLR4 효능제 - 인간/마우스 TLR4 에 대한 리간드
백반	- 알루미늄 하이드록사이드 겔 2% - Th2 반응 유도
GM-CSF	- 과립구-대식세포 콜로니-자극 인자 - 과립구, 대식세포 발생 자극 - 염증 유도

[0109]

[0110] 햄스터 면역화:

[0111] 암컷 골든 시리아 햄스터(Charles River Laboratories, 매사추세츠주 윌밍턴 소재)를 투여 사이에 14-일 간격으 로 2회-투여 양생법으로 면역화하였다. 2차 투여 2주 후, 햄스터를 안락사시켰다. 심장 천자에 의해 햄스터 혈 액을 수집하고, 사내(in-house) 간접 ELISA 방법에 의한 펩타이드-특이적 항체의 정량화를 위해 혈청을 준비하

었다. 비장 및 배액 림프절은 IFN- γ ELISPOT 및 기타 검정을 위한 세포의 공급원 역할을 한다. 달리 명시하지 않는 한, 유중수 에멀션은 피하로 투여되고, 다른 모든 보조제 제형은 근육내로 투여된다.

[0112] ELISA에 의해 결정된 햄스터에서 스크리닝된 펩타이드의 면역원성.

[0113] 총 52개의 펩타이드에 대해 면역원성을 테스트하였다. 이들 펩타이드를 도 5a 내지 도 5e에 도시된 바와 같이 5개의 그룹으로 나누고, 도 4에 표시된 바와 같이 CFA 및 CpG로 제형화하였다. 개별 펩타이드 또는 펩타이드 풀에 대한 햄스터 혈청 검체의 항체 반응을 ELISA로 정량화하였다.

[0114] 간략하게는, ELISA용 Immulon 4 HBX 96-웰 플레이트를 Thermo Fisher Scientific(매사추세츠주 월섬 소재)에서 얻었다. 플레이트를 코팅 완충액(50mM 소듐 카보네이트, pH 9.6) 중 1 μ g/웰의 펩타이드 풀 또는 개별 펩타이드로 밤새 4°C에서 코팅하였다. 코팅 완충액을 제거한 후, 플레이트를 PBS 중 2% BSA로 실온에서 1시간 동안 차단한 후, PBS 중 0.5% Tween(PBST)으로 3회 세척하였다. 혈청을 PBS에 1:200으로 희석하고, 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 플레이트를 PBST로 3회 세척하였다. 2차 항체를 HRP와 접합시키고, PBS 중 1:10,000 희석액으로 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. PBST로 3회 세척 후, TMBE-100 퍼옥시데이스 기질(Rockland Immunochemicals, Inc., 펜실베이니아주 리머릭 소재)을 첨가한 후, 실온에서 30분 인큐베이션하였다. 마지막으로, 2M H₂SO₄를 첨가하여 효소 반응을 중지시켰다. H₂SO₄를 첨가한 후 15분 이내에 Spectramax® ABS Plus 마이크로플레이트 판독기(Molecular Devices, 캘리포니아주 산호세 소재) 및 SoftMax® 7 Pro 소프트웨어를 사용하여 450nm에서의 광학 밀도(OD450)를 판독하였다.

[0115] 각 햄스터에서 펩타이드-특이적 항체를 웰에서 4회 반복하여 정량화하고, 평균 반응을 도 5a 내지 도 5e에 플로팅하였다. 점선은 양성 반응을 정의하기 위한 임계값 - 3의 신호 대 잡음비를 나타낸다. 도 5a 내지 도 5e에 도시된 바와 같이, 스크리닝된 펩타이드 중 다수는 면역화된 햄스터에서 다양한 규모의 펩타이드-특이적 항체 반응의 생성을 유도한다.

[0116] 선택된 펩타이드의 펩타이드-특이적 항체 역가(ELISA에 의해 측정됨) 및 T 세포 반응(IFN- γ ELISPOT에 의해 측정된 경우)의 요약은 도 7에 도시되어 있다.

[0117] IFN- γ ELISPOT에 의해 결정된 스크리닝된 펩타이드의 면역원성

[0118] 총 52개의 펩타이드에 대해 면역원성을 테스트하였다. 이들 펩타이드를 도 6a 내지 도 6e에 도시된 바와 같이 5개의 그룹으로 나누고, 도 4에 표시된 바와 같이 CFA 및 CpG로 제형화하였다. 개별 펩타이드 또는 펩타이드 풀에 대한 햄스터 혈청 검체의 항체 반응을 IFN- γ ELISPOT 검정으로 정량화하였다.

[0119] 간략하게는, Mabtech™ 햄스터-특이적 IFN- γ ELISPOT 검정을 인간 PBMC 테스트에 대해 위에 기재된 것과 유사하게 수행하였다(실시예 1). PMBC 대신, 면역화된 또는 대조군 동물의 비장 및 배액 림프절로부터 단일 세포 현탁액을 생성하였다. PHA 대신 콘카나발린 A(ConA)(10 μ g/ml)는 햄스터 세포-기반 검정에서 양성 대조군으로 잘 수행되는 것으로 나타났기 때문에 PHA 대신 양성 대조군(자극 조건)으로 사용하였다. 세포 배양 배지를 비자극("unstim") 조건으로 사용하였다. 나머지 조건(세포/웰, 인큐베이션 시간, 항원 농도)은 위의 실시예 1에 보고된 것과 동일하다.

[0120] 결과는 도 6a 내지 도 6e에 도시되어 있으며, 이는 선택된 펩타이드 중 다수가 햄스터에서 면역원성이어서 다양한 규모의 T 세포 반응을 유도함을 보여준다. 이러한 면역원성 실험에 기초하여, 5개의 예시적인 펩타이드(M2, M3, N7, S3 및 ORF-3a)를 추가 테스트를 위해 선택하였다.

[0121] IgG ELISA 및 IFN- γ ELISPOT에 의해 결정된 다양한 보조제를 사용하여 선택된 펩타이드의 면역원성의 추가 테스트

[0122] 5개의 예시적인 펩타이드를 다양한 보조제와 함께 제형화하여 면역원성에 대해 테스트하였다(표 6). 방법은 이 실시예 위의 이전 2개의 부문에 설명되어 있는 바와 같다.

표 6

5 개의 예시적인 펩타이드를 테스트하기 위해 사용된 보조제의 목록

보조제	특성
Addavax + CpG	- MF59 와 유사한 제형을 갖는 스쿠알렌 기반 수중유 나노에멀션 - Th1 및 Th2 반응을 모두 유도 - APC 활성화, 대식세포 및 과립구에 의한 사이토카인, 케모카인 생성 자극 - Th1 반응을 유도하는 TLR9 효능제
AddaS03 + CpG	- 보조제 시스템 AS03 과 유사한 제형을 갖는 수중유 나노에멀션 2 가지 생분해성 오일 및 폴리소르베이트 80 로 구성됨 - NF-κB-의존적 선천성 면역 반응 촉발 - Th1 반응을 유도하는 TLR9 효능제
Montanide 51 + CpG	- 유중수 에멀션 - 만나이드 모노올레이트 계면활성제 및 미네랄 오일로 구성됨 - Th1 반응 유도 - Th1 반응을 유도하는 TLR9 효능제
Montanide 720 + CpG	- 유중수 에멀션 - 천연 대사물질인 비미네랄 오일로 구성됨 - Th1 반응 유도 - TLR9 효능제 Th1 반응을 유도하는 TLR9 효능제
RIG-I + 백반	- 레티노산-유도성 유전자 I 1 형 인터페론 반응 유도 - Th2 반응을 유도하는 알루미늄 하이드록사이드 겔 2%
RIG-1 + LION	- 레티노산-유도성 유전자 I 1 형 인터페론 반응 유도 - 지질 무기 나노입자
RIG-1 + Addavax	1 형 인터페론 반응을 유도하는 레티노산-유도성 유전자 I 효능제 - MF59 와 유사한 제형을 갖는 스쿠알렌-기반 수중유 나노에멀션 - Th1 및 Th2 반응을 모두 유도 - APC 활성화, 대식세포 및 과립구에 의한 사이토카인, 케모카인 생성 자극
CpG + LION	- Th1 반응 산-유도성 유전자 I 을 유도하는 TLR9 효능제 - 지질 무기 나노입자

[0123]

[0124]

결과는 도 8a 내지 도 8h(IgG ELISA) 및 도 9a 내지 도 9h(IFN- γ ELISPOT)에 도시되어 있다. 도 8a 내지 도 8h 및 도 9a 내지 도 9h에 도시된 바와 같이, 테스트한 보조제 조합은 다양한 수준의 면역원성을 나타내었으며, 유중수 에멀션(예를 들어, CFA 및 Montanide)이 더 강한 보조제 활성을 나타내었고, 이어서 수중유 에멀션(예를 들어, Addavax, AddS03 및 EmT4)이었다. TLR 및 RLR 효능제(예를 들어, CpG, 폴리 I:C, T4, RIG-I 효능제)는 가변적이었지만 일반적으로 관찰된 면역 반응에 긍정적인 영향을 미쳤다. 그럼에도 불구하고, 여러 보조제에 걸쳐 유지되는 명확한 면역우세 패턴이 있다. 일부 T 세포 에피토프는 강력한 항체 반응을 유도하는 것으로 보이는 반면, 다른 에피토프는 강력한 T 세포 반응을 유도하며, 다수의 펩타이드가 항체 및 T 세포 반응을 모두 유도한다.

[0125]

실시예 3: 마우스의 SARS-CoV-2에 대한 백신 접종

[0126]

방법:

[0127]

5마리 마우스 그룹의 수컷 C57BL/6J 마우스(Jackson 실험실, 메인주 바 하버 소재)에 백신 투여 사이에 14-일, 21-일 또는 28-일 간격을 두고 2회-투여 양생법으로 피하로 또는 근육내로 면역화하였다. 각 마우스에게 단일 펩타이드, 선택된 펩타이드의 풀 또는 다양한 보조제와 함께 제형화된 제조합 단백질 및/또는 전달 시스템을 투여하였다. 마우스를 2차 투여 후 제14일에 안락사시켰다. 심장 천자에 의해 안락사시킨 마우스로부터 마우스 혈액을 수집하고, 3000xg에서 4°C에서 15분 동안 원심분리에 의해 혈청을 준비한 다음, 추가 분석을 위해 -80°C에서 보관하였다. 배액 림프절 및 비장을 수거하고, IFN- γ ELISPOT 검정을 위해 단일 세포 림프구 현탁액을 준비하였다.

[0128] CpG 및 CFA와 조합된 펩타이드의 폴링된 스크리닝

[0129] 마우스를 CpG 및 CFA(IFA는 권장되는 부스트 백신 접종에 사용됨)가 보충된 52개의 펩타이드(M9를 제외하고 표 1에 열거되어 있음)로 바로 위에 기술된 방법 부문에 기재된 바와 같이 면역화하였다. 아래 표 7에 요약된 바와 같이, 52개의 펩타이드를 5마리씩 6개의 그룹(MA1 내지 MA6)으로 나누었다. 그룹 MA1 내지 MA6을 SARS-COV-2의 스파이크(S), 뉴클레오캡시드(N), 막(M) 및 오픈 리딩 프레임(ORF) 단백질로부터의 펩타이드를 포함하는 9개 내지 10개 펩타이드의 조합으로 피하로 면역화하였다. 그룹 MA7, MA8 및 MA9는 대조군 그룹으로 지정하였고, 각각 CpG+CFA/IFA 단독, S 단백질(20 μ g) 및 N 단백질(20 μ g)로 면역화하였다.

표 7

마우스에서 52 개의 예시적인 펩타이드 스크리닝

그룹	펩타이드(각각 100 μ g)	보조제	경로
MA1	M1, M2, N1, N2, N3, ORF3a, S1, S2, S3	CFA/IFA + CpG	s. c.
MA2	M3, M4, N4, N5, N6, ORF7, S4, S9, S10	CFA/IFA + CpG	s. c.
MA3	M5, N18, N7, N8, N11, ORF9b, S11, S12, S13	CFA/IFA + CpG	s. c.
MA4	M8, M10, N12, N13, ORF9b.1*7, ORF9b.1*8, S14, S15, S16	CFA/IFA + CpG	s. c.
MA5	M11, M12, ORF9b.1*11, N15, ORF9b.1*9, S17, S18, S19	CFA/IFA + CpG	s. c.
MA6	M13, N16, M14, ORF9b.1*10, S20, S21, S22, S23	CFA/IFA + CpG	s. c.
MA7	펩타이드 없음	CFA/IFA + CpG	s. c.
MA8	스파이크(S) 단백질(20 μ g)	CFA/IFA + CpG	s. c.
MA9	뉴클레오캡시드(N) 단백질(20 μ g)	CFA/IFA + CpG	s. c.

[0130]

[0131] 마우스에서의 펩타이드 스크리닝의 결과는 도 10a 내지 도 10i(ELISA에 의해 측정된 항체 역가), 도 11a 내지 도 11i(IFN- γ ELISPOT에 의해 측정된 T 세포 반응)에 도시되어 있다. 도 12에 도시된 바와 같이, 12개의 펩타이드가 검출 가능한 항체 반응을 유도하였고, 7개의 펩타이드가 마우스에서 T 세포 반응을 유도하였다. 이들 펩타이드 중 3개는 항체 및 T 세포 반응을 모두 유도하였다. 이들 펩타이드 중 12개는 햄스터에서도 면역원성이었다.

[0132] 햄스터와 마우스 모두에서의 면역 반응(IFN- γ 및 항체 ELISA 반응의 조합)의 규모에 기초하여, 10개의 펩타이드 세트(S1, S2, S9, S14, S21, ORF9b.1*11, N8, N15, M13, ORF3a)를 다양한 보조제를 사용한 후속 실험뿐만 아니라 연장된 펩타이드 연구를 위해 선택하였다.

[0133] 아래 표 8은 마우스 및 햄스터에서의 상위 10개의 면역원성 펩타이드를 보여준다. 각각 IFN- γ ELISPOT 및 항체 ELISA 검정에 의해 측정된 임의의 항체 단위(a.u.) 반응의 규모 및 반점 형성 단위의 수(SFU/200,000개 세포)를 기준으로 펩타이드의 순위를 매겼다.

표 8

마우스 및 햄스터에서 면역 반응을 보이는 펩타이드

마우스		햄스터	
ELISA	ELISPOT	ELISA	ELISPOT
ORF3a	M13	S1	N15
M13	S15	N7	M8
ORF9b.1*11	S22	ORF3a	S10
N8	M8	S9	ORF3a
S21	N15	N8	S19
M10	S2	N15	S3
M2	S16	S19	N7
N15	N2	ORF9b.1*11	S13
S2	S3	M13	ORF9b.1*11
N6	S12	N6	S23

[0134]

[0135] 실시예 4: 마우스에서 투여 간격의 비교

[0136] 1차 및 2차 백신 투여 사이의 다양한 간격이 마우스에서 CFA/IFA + CpG와 조합된 펩타이드 또는 단백질에 대한

면역 반응을 향상시키는지 여부를 테스트하기 위해 실험을 수행하였다.

방법:

마우스를 5마리씩 4개의 그룹으로 나누었다(MB1 내지 MB4, 아래 표 9와 같음). 그룹 MB1은 CpG + CFA와 조합된 10개의 선택된 펩타이드(20 μ g)로 프라이밍하고, 21일 후 CpG + IFA가 포함된 동일한 펩타이드 제형으로 부스팅하였다. 그룹 MB2는 투여 사이에 28일의 간격을 두고 동일한 제형으로 면역화하였다. 그룹 MB3 및 MB4는 각각 21-일 및 28-일 간격으로 CFA/IFA + CpG와 조합된 SARS-CoV-2 S 단백질로 프라이밍-부스팅(prime-boosted)하였다. 실시예 2 및 실시예 3에 기술된 바와 같이 IFN- γ ELISPOT 및 항체 ELISA를 사용하여 면역원성을 평가하였다.

표 9

마우스에서 21-일 대 28-일 투여 간격의 비교

그룹	펩타이드(각각 20 μ g)	보조제	경로	투여 간격
MB1	S1, S2, S9, S14, S21, ORF9b.1*11, N8, N15, M13, ORF3a	CFA/IFA + CpG	s. c.	21 일
MB2	S1, S2, S9, S14, S21, ORF9b.1*11, N8, N15, M13, ORF3a	CFA/IFA + CpG	s. c.	28 일
MB3	스파이크(S) 단백질	CFA/IFA + CpG	s. c.	21 일
MC4	스파이크(S) 단백질	CFA/IFA + CpG	s. c.	28 일

결과는 도 13에 도시되어 있다. 도 13의 상단 패널은 ELISA에 의해 측정된 항체 역가를 도시하고 있고, 도 13의 하단 패널은 21일 또는 28일의 투여 간격으로 2회 제공되는 10개의 펩타이드 또는 스파이크 단백질에 의해 유도된 IFN- γ ELISPOT에 의해 측정된 T 세포 반응을 도시하고 있다. 결과는 프라이밍 및 부스트 백신 접종 사이의 28-일 간격이 마우스에서 펩타이드에 대해 훨씬 더 강력한 면역 반응을 유도함을 나타낸다.

실시예 5: 마우스에서 다양한 보조제와 펩타이드의 비교

마우스에서 가장 강력한 면역 반응을 유도하는 펩타이드-보조제 조합을 확인하기 위해 실험을 수행하였다.

방법:

마우스를 5마리씩 4개의 그룹(MC1 내지 MC4)으로 나누고, 28-일 간격으로 다양한 보조제 및 TLR4 효능제 GLA와 조합된 10개의 펩타이드 제형(표 10)의 2회 용량으로 피하(s.c) 경로를 통해 면역화하였다. 그룹 MC1은 유충수 에멀션 Montanide 51 + GLA와 조합된 펩타이드로 면역화하였고; 그룹 MC2에는 10개의 펩타이드 + 백반 + GLA를 투여하였고; 그룹 MC3에는 10개의 펩타이드 + EmT4 + GLA를 투여하였고, 그룹 MC4는 10개의 펩타이드 + 스쿠알렌-기반 수중유 에멀션 Addavax + GLA로 면역화하였다. 마우스를 2차 투여 후 제14일에 안락사시키고, 실시예 2 및 실시예 3에 기재된 바와 같이 IFN- γ ELISPOT 및 항체 ELISA를 사용하여 면역 반응을 평가하였다.

표 10

마우스에서의 다양한 보조제의 효과 비교

그룹	펩타이드(각각 20 μ g)	보조제	경로
MC1	S1, S2, S9, S14, S21, ORF9b.1*11, N8, N15, M13, ORF3a	Montanide 51 + TLR4 효능제	s. c.
MC2	S1, S2, S9, S14, S21, ORF9b.1*11, N8, N15, M13, ORF3a	백반 + TLR4 효능제	s. c.
MC3	S1, S2, S9, S14, S21, ORF9b.1*11, N8, N15, M13, ORF3a	EmT4 + TLR4 효능제	s. c.
MC4	S1, S2, S9, S14, S21, ORF9b.1*11, N8, N15, M13, ORF3a	Addavax + TLR4 효능제	s. c.

결과는 도 14에 도시되어 있다. 도 14의 상단 패널은 ELISA에 의해 측정된 항체 역가를 도시하고 있고, 도 14의 하단 패널은 다양한 보조제와 함께 제형화된 10개의 펩타이드 조합에 의해 유도된 IFN- γ ELISPOT에 의해 측정된 T 세포 반응을 도시하고 있다. 결과는 보조제가 면역원성에 다양한 영향을 미치며, 유충수 에멀션 보조제가

우수한 면역 반응을 유도하고 수중유 에멀션이 그 뒤를 따름을 나타낸다. TLR4 효능제는 면역원성을 높이는 것으로 나타났다.

[0147] 실시예 6: 마우스에서 연장된 펩타이드의 면역원성 테스트

[0148] 선택된 면역원성 펩타이드의 연장이 구조적 에피토프의 향상된 제시를 가져오며 결과적으로 항체 및 T 세포 반응이 증가하는지 여부를 평가하기 위해 실험을 수행하였다. SARS-CoV-2 Wu-1 참조 서열(NCBI 참조 서열: NC_045512.2)을 사용하여, 실시예 4 및 실시예 5에 기재된 10개의 펩타이드 세트에 포함된 각 펩타이드를 N-말단 및 C-말단 모두에서 아미노산 서열을 확장시킴으로써 연장하여 천연 SARS-CoV-2 서열을 반영하는 40개의 아미노산 길이의 펩타이드를 만들었다(표 11). 각각의 긴 펩타이드는 굵은 글씨로 표시된 각각의 짧은 펩타이드의 전체 서열을 포함한다.

표 11

긴 펩타이드(40 aa)의 서열 및 명칭

펩타이드 명칭	서열
긴 S-1	ESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFV
긴 S-2	TMYICGDSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNT
긴 S-9	QAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTINGVGYPYRVVVL
긴 S-14	SSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFWHAIHVSGTNGTKRFDNPVL
긴 S-15	VLHSTQDLFLPFFSNVTWFWHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPF
긴 S-21	SQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLG
긴 ORF9b.1*11	ISEMHPALRLVDPQIQLAVTRMENAVGRDQNNVGPVKVYPI
긴 N-8	KMKDLSPRWYFYILGTGPEAGLPYGANKDGIWVATEGAL
긴 N-15	NFGDQELIRQGIDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEV
긴 M-13	PLHGTILTRPLLESELVIGAVILRGHLRIAGHHLGRCDIK
긴 ORF3a	GVKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEHVTFIYNK

[0149]

방법:

[0150]

[0151] 마우스를 5마리씩 13개의 그룹으로 나누었다(표 12). 그룹 MD1 내지 MD10을 CpG + CFA와 함께 제형화된 단일 긴 펩타이드(100 μ g)로 프라이밍하고, 28일 후 CpG + IFA와 조합된 동일한 펩타이드로 부스팅하였다. 그룹 MD11은 서열 내에 9개의 개별 뉴클레오타이드 단백질-유래 펩타이드(N3, N4, N5, N6, N7, N23, N13, N16, N18)의 서열을 포함하는 단일 N 중첩 펩타이드로 면역화하였다. 그룹 MD12는 CFA/IFA + CpG와 함께 제형화된 10개의 모든 긴 펩타이드 풀로 면역화하였다. 그룹 MD13은 S14 긴 펩타이드(S14 및 S15 짧은 서열 모두에 걸쳐 있음)로 면역화된 그룹 MD4와 비교하기 위해 동일한 물 농도의 짧은 S14 및 S15 펩타이드로 면역화하였다. 이러한 비교를 통해 측면 아미노산 서열의 차이가 면역원성에 영향을 미치는지 여부를 평가할 수 있다. 마우스를 2차 투여 후 제 14일에 안락사시키고, 실시예 3에 기재된 바와 같이 IFN- γ ELISPOT 및 항체 ELISA를 사용하여 면역 반응을 평가하였다.

[0152] IL-4 ELISPOT 및 슈도바이러스/rVSV 미세중화 검정으로 마우스 면역 반응을 또한 측정하였다. 간략하게는, IL-4의 마우스 T 세포 생산을 측정하였다. BD™ 마우스-특이적 IL-4 ELISPOT 검정은 마우스-특이적 IFN- γ ELISPOT 검정과 유사하게 단일 세포 현탁액에서 수행하였다. PMA/이노마이신(81nM/1.34 μ M)은 IL-4 검출 검정에서 PHA 및 콘카나발린 A에 비해 우수한 성능으로 인해 양성 대조군으로 사용하였다. 나머지 조건(세포/웰, 인큐베이션 시간, 항원 농도)은 IFN- γ ELISPOT 검정에 대해 위에 보고된 것과 동일하다.

[0153] 슈도바이러스/rVSV 미세중화 검정으로 마우스 면역 반응을 또한 측정하였다. 간략하게는, 중화 항체 반응은 ImageXpress® 플랫폼/소프트웨어(Molecular Devices)를 사용하여 세포 감염을 신속하게 영상화하고 정량화할 수 있도록 자체 개발한 고속 대량, 형광/GFP-기반 슈도바이러스/VSV 미세중화 검정을 사용하여 평가하였다. 검정은 고유 외피 당단백질 대신 eGFP 및 SARS-CoV-2 스파이크 단백질(Wuhan-Hu-1)을 발현하는 복제 가능 VSV 바이러스를 기반으로 한다. SARS-CoV-2의 중화와 슈도바이러스/VSV 작제물 사이의 상관관계는 $r=0.9285(p<0.001)$ 로 보고되어 있다. 1:10에서 1:5,120까지 연속 2-배 희석을 수행하고(희석 단계당 4개의 복제물 웰), 96-웰 마이크로플레이트에서 웰당 3,000 PFU의 rVSV-SARS-CoV-2-S 바이러스를 포함하고 5% FCS 및 페니실린/스트렙토마이신을 포함하는 동일한 부피의 조직 배양 배지/DMEM 배지와 혼합하였다. 중화를 위한 최종 혈청 희석은 1:20에서 1:10,240까지이다. 혈청 및 바이러스 혼합물을 5% CO₂, 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 바이러스 대조군 웰(플레이트당 n=16)을 조직 배양 배지로만 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 혈청/바이러스 혼합물을 단

일층의 Vero E6 세포(2×10^4 개 세포/웰; ATCC® CRL-1586™)를 포함하고 있는 새로운 96-웰 플레이트로 옮기고, 37°C/5% CO₂에서 추가로 22시간 동안 인큐베이션하였다. ImageXpress™ 나노 플랫폼 및 MetaXpress™ 소프트웨어(Molecular Devices)를 사용하여 세포 단일층에서 감염/감염 감소의 영상화 및 정량화를 수행하였다. 각 샘플에 대한 Wuhan-Hu-1 스파이크-특이적 50% 중점 역가(중화 용량, ND50)를 Karber 공식을 사용하여 계산하였다. 품질 관리를 위해, 각 테스트 배취에 풀링된 양성 대조군 혈청, 풀링된 음성 대조군 혈청 및 인간 단일클론 중화 항체(IgG1; 활성 모티프, 카탈로그 번호 91361)를 포함시켰다. 서로 다른 날에 실행된 반복 대조군 측정을 기반으로 한 이 검정의 변동 계수/CV는 7.38%이다.

[0154] 마우스 혈청의 다양한 희석을 사용하여 항체 ELISA를 수행하였다. 그룹 MD4는 1:250 희석으로 테스트하였다. 다른 모든 그룹은 항체 반응이 더 이상 포화 상태가 되지 않을 때까지 희석하였다. 그 결과, 확장된 희석 범위를 테스트하였다(도 18).

표 12

각 그룹에 대한 펩타이드

그룹	펩타이드(각각 100 µg)	보조제	경로
MD-1	긴 S1	CFA/IFA + CpG	s. c.
MD-2	긴 S2	CFA/IFA + CpG	s. c.
MD-3	긴 S9	CFA/IFA + CpG	s. c.
MD-4	긴 S14	CFA/IFA + CpG	s. c.
MD-5	긴 S21	CFA/IFA + CpG	s. c.
MD-6	긴 ORF9b.1*11	CFA/IFA + CpG	s. c.
MD-7	긴 N8	CFA/IFA + CpG	s. c.
MD-8	긴 N15	CFA/IFA + CpG	s. c.
MD-9	긴 M13	CFA/IFA + CpG	s. c.
MD-10	긴 ORF3a	CFA/IFA + CpG	s. c.
MD-11	N 중첩 펩타이드	CFA/IFA + CpG	s. c.
MD-12	11 개의 긴 펩타이드의 조합 (N 중첩을 제외하고 위 모두)	CFA/IFA + CpG	s. c.
MD-13	S14, S15	CFA/IFA + CpG	s. c.

[0155]

결과는 도 15 내지 도 19에 도시되어 있다. 도 15는 ELISA에 의해 측정된 개별적인 긴 펩타이드에 의해 유도된 펩타이드-특이적 항체 역가를 도시한다. 도 16은 IFN- γ ELISPOT에 의해 측정된 개별적인 긴 펩타이드에 의해 유도된 펩타이드-특이적 T 세포 반응을 도시한다. 이들 반응의 요약은 도 17에 도시되어 있다. 도 18에 도시된 바와 같이, 엄청난 항체 반응이 유도되었다. 예를 들어, MD7 및 MD8로부터의 샘플은 1:20,000의 희석에서도 여전히 포화 상태였다. 항체 역가 수준을 정확하게 결정하기 위해 더 높은 희석에서의 추가 실험이 필요하였다. 그럼에도 불구하고, 긴 펩타이드에 의해 강한 항체 반응이 유도된다는 것은 분명하다.

[0157] 도 19는 슈도바이러스/rVSV 미세중화 검정에 의해 측정된 MD 실험에서 개별적인 긴 펩타이드에 의해 유도된 펩타이드-특이적 항체의 중화 활성을 도시한다. MA7 그룹(CFA/IFA + CpG를 포함하지만 펩타이드는 포함하지 않는 것으로 면역화된 마우스; 실시예 3, 표 6)의 마우스로부터의 혈청을 음성 대조군으로 포함시켰다. 별표(*)는 펩타이드-백신을 접종한 마우스 및 대조군 마우스로부터의 혈청에서 중화 활성의 유의미한 차이가 있음을 나타낸다. 그룹 MD11에서 관찰된 것과 같은 비특이적 배경을 줄이기 위해 중화 항체 검정 프로토콜을 조정하기 위한 추가 실험을 수행할 것이다.

[0158] 결론적으로, 긴 펩타이드는 일반적으로 면역원성 검정 전반에 걸쳐 짧은 펩타이드와 비교하여 상당히 우수한 면역 반응을 유도한다. 긴 펩타이드를 사용한 면역화는 결합뿐만 아니라 전체 단백질 서열을 인식할 수 있는 중화 항체의 생성을 유도하는 것으로 나타났다. 강한 T 세포 반응의 유도도 관찰되었다.

[0159] 실시예 7: 마우스에서 바이러스-유사 입자(VLP)로 전달된 펩타이드의 면역원성 테스트

[0160] 항원 제시의 이러한 플랫폼이 선택된 펩타이드의 면역원성을 증가시키는지 여부를 평가하기 위해 이전에 입증된 높은 면역원성을 갖는 펩타이드에 대한 보조제 및 전달 시스템으로서 바이러스-유사 입자(VLP)를 테스트하기 위해 실험을 수행하였다. VLP는 면역화, 치료 및 진단 분야에서 다양한 용도를 갖는 나노구조이다. VLP는 자가-보조 특성을 갖고 있으며, 이를 표면에서 선택된 개별 펩타이드(표 13)로 장식하여 170개 이상의 에피토프가 고도로 반복적으로 제시될 수 있게 한다. 향상된 항원 제시 외에도, VLP를 보조제/전달 시스템으로서 사용하면 필요

한 펩타이드의 양이 감소하여, CpG + CFA와 함께 사용되는 펩타이드의 용량의 5% 내지 10%만 필요하다(아래 참조). 또한, VLP는 다양한 경로로 투여하기가 에멀션보다 쉽다.

표 13

VLP를 사용한 테스트 그룹

그룹	로딩된 펩타이드	경로	투여 간격
ME1	S1을 포함한 VLP-1	s. c.	28 일
ME2	S9를 포함한 VLP-2	s. c.	28 일
ME3	M8을 포함한 VLP-3	s. c.	28 일
ME4	N7을 포함한 VLP-4	s. c.	28 일
ME5	N15를 포함한 VLP-5	s. c.	28 일
ME6	ORF3a를 포함한 VLP-6	s. c.	28 일
ME7	빈 VLP	s. c.	28 일
ME8	폴딩된 6 VLP	s. c.	28 일

방법:

본 실험에 사용된 펩타이드-VLP 제형은 연구 협력자들이 제공한 것이다. VLP1 내지 VLP6으로 라벨링된 6개의 펩타이드-VLP 조합 세트를 각각 S1, S9, M8, N7, N15 또는 ORF3a 펩타이드를 사용하여 생성하였다. 각 VLP는 한 가지 유형의 펩타이드로만 제형화하였다.

2개의 추가적인 그룹(ME7 및 ME8)을 대조군 그룹에 포함시켰으며, 여기서 ME7 그룹의 마우스는 빈 VLP로 피하로 면역화한 반면 ME8의 마우스는 6개의 모든 펩타이드가 로딩된 VLP의 혼합물로 면역화하였다. 각 동물에게 28-일 간격으로 2-회 투여 양생법으로 총 $100\mu\text{L}$ ($20\mu\text{g}$ 함유)의 VLP 제형을 피하로(각 옆구리에 $50\mu\text{L}$) 투여하였다. 마우스를 2차 투여 후 제14일에 안락사시켰다. 면역원성은 IFN- γ ELISPOT, IL-4 ELISPOT, 항체 ELISA 및 슈도바이러스/rVSV 미세중화 검정을 사용하여 실시예 4 내지 실시예 6에 기재된 바와 같이 평가하였다. VLP(VLP-펩타이드) 및 비VLP 제형(펩타이드 + CFA/IFA + CpG)에서 선택된 펩타이드의 면역원성 결과를 비교하였다.

결과는 도 20 내지 도 26에 도시되어 있다. 결과는 VLP+펩타이드 조합이 CFA/IFA + CpG와 함께 제형화된 펩타이드와 동등하거나 또는 이보다 더 강한 T 및 B 세포 반응을 유도하고, CFA/IFA + CpG 보조 제형과 비교할 때 항원 용량의 5% 내지 10%를 필요로 함을 보여준다(표 14). IL-4 ELISPOT 반응은 실험 전반에 걸쳐 IFN- γ ELISPOT 반응보다 훨씬 낮은 것으로 나타났으며(일부 그룹에서는 검출할 수 없음), 이는 Th1-편향된 면역 반응을 시사한다.

표 14

VLP와 펩타이드의 면역원성의 비교

VLP	펩타이드	서열	VLP 당 펩타이드 수	VLP 농도 (mg/mL)	MW VLP (kDa)	VLP (μM)	펩타이드 (μM)	μg 펩타이드 / $20\mu\text{g}$ VLP
WT-VLP	-	-	0	2.5	2542	0.98	0	0.0
VLP-1, 배위 1	S1	Pra-GSCTFEYVSQPFLMDLE	50	2.5	2725	0.92	46	0.7
VLP-2, 배위 1	S9	Pra-GSFNCYFPLQSYGFQPT	140	2.5	2910	0.86	120	1.9
VLP-3, 배위 1	M8	Pra-GSEITVATSRILSYKKL	100	1.9	2821	0.67	67	1.4
VLP-4, 배위 1	N7	Pra-GSDQVILLNKHIDAYK	170	2.5	2948	0.85	144	2.3
VLP-5, 배위 1	N15	Pra-GSIRQGTIDYKHWPQIAQFA PSASAFFG	130	2.5	3021	0.83	108	1.7
VLP-6, 배위 1	Orf3a	Pra-GSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGV	100	2.5	2882	0.87	87	1.4
VLP-1, 배위 2	S1	Pra-GSCTFEYVSQPFLMDLE	95	2.5	2818	0.89	84	1.4
VLP-3, 배위 2	M8	Pra-GSEITVATSRILSYKKL	128	2.5	2877	0.87	111	1.8

[0167] 실시예 8: 마우스에서 SARS-CoV-2 RBD 단백질 단편과 조합된 펩타이드의 면역원성 테스트

[0168] SARS-CoV-2 수용체 결합 도메인(RBD) 단백질 단편을 포함시키면 중화 항체의 생산이 증가하고 전반적인 체액성 및/또는 세포성 면역 반응이 우수한지 여부를 평가하기 위해 실험을 수행하였다.

[0169] 방법:

[0170] 마우스를 4개의 그룹(MF1 내지 MF4)으로 나누고, (i) 단백질 또는 펩타이드 없음, (ii) 6개 펩타이드 세트(각각 20 μ g), (iii) 제조함 SARS-CoV-2 RBD 단백질(20 μ g) 또는 (iv) 28일 간격으로 2회 투여 양생법으로 SARS-CoV-2 RBD 단백질과 조합된 6개 펩타이드(각각 20 μ g)를 투여하였다(표 15). 마우스를 2차 투여 후 제14일에 안락사시키고, 실시예 4 내지 실시예 7에 기재된 바와 같이 면역원성 검정을 수행하였다.

표 15

RBD와 펩타이드의 면역원성의 비교

그룹	단백질/펩타이드(각각 20 μ g)	보조제	경로	투여 간격
MF-1	단백질/펩타이드 없음	Montanide 51 + TLR4 효능제	s. c.	28 일
MF-2	S1, S9, M8, N7, N15, ORF-3a	Montanide 51 + TLR4 효능제	s. c.	28 일
MF-3	RBD 단백질	Montanide 51 + TLR4 효능제	s. c.	28 일
MF-4	RBD, S1, S9, M8, N7, N15, ORF-3a	Montanide 51 + TLR4 효능제	s. c.	28 일

[0171]

[0172] 도 27에 도시된 바와 같이, SARS-CoV-2 RBD 및 펩타이드의 조합을 사용한 면역화는 RBD 단백질에 대한 강력한 항체 반응을 유도한다. SARS-CoV-2 RBD 항원에 대한 T 세포 반응은 무시해도 될 정도였다.

[0173] 이후 햄스터를 생 SARS-CoV-2 바이러스로 시험 감염시켰다.

[0174] 실시예 9: 마우스에서 긴 펩타이드의 투여 간격의 비교

[0175] 마우스에서 CFA/IFA + CpG와 조합하였을 때 1차 및 2차 백신 투여 사이의 간격을 다양하게 변경하면 긴 펩타이드에 대한 면역 반응을 향상시킬 수 있는지 여부를 테스트하기 위해 실험을 수행하였다.

[0176] 마우스를 그룹으로 나누고, CpG + CFA와 조합된 선택된 긴 펩타이드(실시예 6 참조)로 프라이밍하고, 21일 후 CpG + IFA를 포함하는 동일한 긴 펩타이드 제형으로 부스팅하였다. 제2 그룹의 마우스를 투여 사이에 28일의 간격을 두고 동일한 제형으로 면역화하였다. 2개의 대조군 그룹을 각각 21-일 및 28-일 간격으로 CFA/IFA + CpG와 조합된 SARS-CoV-2 S 단백질로 프라이밍하고 부스팅하였다. 실시예 2 및 실시예 3에 기재된 바와 같이 IFN- γ ELISPOT 및 항체 ELISA를 사용하여 면역원성을 평가하였다.

[0177] 실시예 10: 마우스에서 다양한 보조제와 긴 펩타이드의 비교

[0178] 짧은 펩타이드 + CFA/IFA + CpG와 비교하여 긴 펩타이드 + CFA/IFA + CpG의 우수한 면역원성(위의 실시예 6에 나타난 바와 같음)으로 인해, 긴 펩타이드를 더 짧은 펩타이드의 면역원성을 증강시키는 것으로 이전에 밝혀진 다양한 보조제와 조합하여 테스트하였다(실시예 5 참조). 긴 펩타이드를 Montanide 51 + TLR4 효능제, 백반, 백반 + TLR4 효능제, EmT4 + TLR4 효능제 및 Addavax + TLR4 효능제로 테스트하였다. 추가적인 보조제도 테스트하였다.

[0179] 마우스를 그룹으로 나누고, 28-일 간격으로 다양한 보조제 및 TLR4 효능제 GLA와 조합된 다양한 긴 펩타이드의 제형의 2회 투여로 면역화하였다. 마우스를 유증수 에멀션 Montanide 51 + GLA와 조합된 펩타이드로 면역화하고; 그룹 MC2에는 10개의 펩타이드 + 백반 + GLA를 투여하고; 그룹 MC3에는 10개의 펩타이드 + EmT4 + GLA를 투여하고, 그룹 MC4는 10개의 펩타이드 + 스쿠알렌-기반 수증유 에멀션 Addavax + GLA로 면역화하였다. 마우스를 2차 투여 후 제14일에 안락사시키고, 면역 반응을 IFN- γ ELISPOT, IL-4 ELISPOT, 항체 ELISA 및 슈도바이러스/rVSV 미세중화 검정을 사용하여 위의 실시예 7에 기재된 바와 같이 평가하였다.

[0180] 실시예 11: 마우스에서 VLP와 긴 펩타이드의 비교

[0181] 짧은 펩타이드 + CFA/IFA + CpG와 비교하여 긴 펩타이드 + CFA/IFA + CpG의 우수한 면역원성(위의 실시예 6에

나타낸 바와 같음)으로 인해, 항원 제시의 이러한 플랫폼이 선택된 긴 펩타이드의 면역원성을 증가시키는지 여부를 평가하기 위해 다양한 긴 펩타이드를 더 짧은 펩타이드의 면역원성을 증강시키는 것으로 이전에 밝혀진 VLP와 조합하여 테스트하였다(실시예 5 참조).

[0182] 선택된 긴 펩타이드로 펩타이드-VLP 조합을 생성하였다. 각 VLP를 한 가지 유형의 펩타이드로만 제형화하였다. 빈 VLP로 면역화된 마우스를 사용하여 음성 대조군을 수행하였다. 마우스의 그룹을 펩타이드-로딩된 VLP의 혼합물로 면역화하였다. 각 동물을 28-일 간격으로 2회 투여 양생법으로 면역화하였다. 마우스를 2차 투여 후 제14일에 안락사시켰다. 면역원성을 IFN- γ ELISPOT, IL-4 ELISPOT, 항체 ELISA 및 슈도바이러스/rVSV 미세중화 검정을 사용하여 실시예 7에 기재된 바와 같이 평가하였다. VLP(VLP-펩타이드) 및 비VLP 제형(펩타이드 + CFA/IFA + CpG)에서 선택된 펩타이드의 면역원성 결과.

[0183] 실시예 12: 햄스터 및 마우스에서의 시험 감염 실험

[0184] 시리아 골든 햄스터 및 hACE2 트랜스제닉 마우스를 이전 실시예에서 상세히 설명한 펩타이드 및 보조제의 2회 투여 양생법 후 생 SARS-CoV-2 바이러스로 시험 감염시켰다. 이 연구는 펩타이드가 햄스터 및 마우스 모델에서 SARS-CoV-2 감염의 발생을 예방하는 데 효과적이거나 또는 SARS-CoV-2 감염 증상의 중증도 및/또는 기간을 줄이는 데 효과적인 면역 반응을 유도하는지 여부를 결정한다.

[0185] 유전적으로 이중 교배된 햄스터를 그룹화하고, 각 그룹에 짧은 펩타이드 + CFA/IFA + CpG, 긴 펩타이드 + CFA/IFA + CpG, N 단백질 + CFA/IFA + CpG, S 단백질 + CFA/IFA + CpG 또는 DMSO + CFA/IFA + CpG(음성 대조군)의 2회 투여 양생법을 투여하였다. 2차 백신 투여 14일 후에 햄스터에게 50,000개의 SARS-CoV-2 바이러스 입자를 비강으로 투여하였다. 대변 내 바이러스의 양(load)을 2일, 5일 및 7일에 정량화하였다. 비강 바이러스의 양은 비강 세척에 의해 매일 정량화하였다. 햄스터로부터 혈청을 수집하여 1차 백신 투여 전, 2차 백신 투여 전, 시험투여 전 및 안락사 시 면역 반응을 모니터링하였다. 면역 반응은 펩타이드 항체 ELISA를 사용하여 중화 및 IgG 항체 수준, S 단백질 결합 수준, RBD 결합 수준을 정량화함으로써 측정하였다. 슈도-바이러스 중화 검정도 수행하였다. 햄스터를 감염 3일 또는 7일 후에 안락사시키고, 뇌 및 폐 조직을 수거하였다. 조직을 균질화하고, 각 조직의 바이러스 양을 qRT-PCR로 정량화한 반면, 감염성 바이러스 입자의 수는 중앙 조직 배양 감염량(TCID₅₀) 검정에 의해 정량화하였다. IFN- γ ELISPOT를 사용하여 백신 펩타이드에 대한 T-세포 반응을 테스트하기 위해 안락사 시 혈액 및 림프절을 수집하였다.

[0186] 실시예 13: 햄스터 및 마우스에서 효능이 입증된 백신과의 비교

[0187] 위의 실시예 1 내지 실시예 12에 설명된 펩타이드와 보조제의 다양한 조합에 의해 유도된 면역 반응을 효능이 입증된 백신에 대한 면역 반응과 비교하기 위해, 햄스터를 21-일 간격으로 2회 투여 양생법으로 100 μ l(6 μ g RNA)의 Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 mRNA 백신(BNT162b2)을 사용하여 근육내로 면역화하였다. 2차 백신 투여 후 제14일 및 제28일에 면역 반응을 연구하였다. 햄스터의 음성 대조군 그룹은 식염수 회석액으로 면역화하였다. 실험 그룹은 표 16에 기재되어 있다. 결과는 도 28에 제공되어 있다.

표 16

햄스터에서 Pfizer mRNA 백신의 면역원성의 평가

그룹	Pfizer mRNA 백신	투여 간격	경로	2차 투여 후 안락사 일
HH-1	각 햄스터에 100 μ L	21 일	근육내	14 일
HH-2	각 햄스터에 100 μ L	21 일	근육내	28 일
HH-3	대조군	-	-	-

[0188]

[0189] 위의 실시예 1 내지 실시예 12에 설명된 펩타이드와 보조제의 다양한 조합에 의해 유도된 면역 반응을 효능이 입증된 백신에 대한 면역 반응과 비교하기 위해, 마우스를 21-일 간격으로 2회 투여 양생법으로 100 μ l(6 μ g RNA)의 Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 mRNA 백신(BNT162b2)을 사용하여 근육내로 면역화하였다. 2차 백신 투여 후 제14일 및 제28일에 면역 반응을 연구하였다. 마우스의 음성 대조군 그룹은 식염수 회석액으로 면역화하였다. 실험 그룹은 표 17에 기재되어 있다. 결과는 도 29에 제공되어 있다.

표 17

마우스에서 Pfizer mRNA 백신의 면역원성의 평가

그룹	Pfizer mRNA 백신	투여 간격	경로	2 차 투여 후 안락사 일
MG-1	대조군	-	-	-
MG-2	각 마우스에 100 µL	21 일	근육내	14 일
MG-3	각 마우스에 100 µL	21 일	근육내	28 일

[0190]

[0191]

실시예 14: 햄스터에서의 6개의 선택된 긴 펩타이드의 면역원성 평가

[0192]

선택된 면역원성 펩타이드의 연장이 구조적 에피토프의 향상된 제시를 가져오고 결과적으로 항체 및 T 세포 반응을 증가시키는지 여부를 평가하기 위해 실험을 수행하였다. SARS-CoV-2 Wu-1 참조 서열(NCBI 참조 서열: NC_045512.2)을 사용하여, 실시예 4 및 실시예 5에 기재된 6개의 펩타이드 세트에 포함된 각 펩타이드를 N-말단 및 C-말단 모두에서 아미노산 서열을 확장시킴으로써 연장하여 천연 SARS-CoV-2 서열을 반영하는 40개의 아미노산 긴 펩타이드를 만들었다(표 11). 긴 펩타이드 각각은 굵은 글씨로 표시된 각각의 짧은 펩타이드의 전체 서열을 포함한다. 실험 그룹은 표 18에 기재되어 있다. 결과는 도 30에 제공되어 있다.

표 18

햄스터에서 선택된 6 개의 긴 펩타이드의 1 회 투여 대 2 회 투여

그룹	펩타이드(각각 100 µg)	보조제	경로
HH-1	대조군	-	s. c.
HH-2	긴 M13, 긴 N15, 긴 ORF3-a, 긴 ORF9-b.1*11, 긴 S15, 긴 S21	CFA + CpG	s. c.
HH-3	긴 M13, 긴 N15, 긴 ORF3-a, 긴 ORF9-b.1*11, 긴 S15, 긴 S21	CFA/IFA + CpG	s. c.

[0193]

[0194]

실시예 15: SARS-CoV-2 테스트

[0195]

COVID-19가 발생하였거나 또는 이의 발생 위험이 있는 인간과 같은 SARS-CoV-2 감염(예를 들어, COVID-19)에 대한 면역 반응의 유도 또는 증가가 필요한 것으로 확인된 인간에게 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드)를 투여하였다. 투여된 폴리펩타이드(들)는 COVID-19의 하나 이상의 증상의 발생을 예방할 수 있다.

[0196]

실시예 16: SARS-CoV-2 테스트

[0197]

COVID-19가 발생하였거나 또는 이의 발생 위험이 있는 인간과 같은 SARS-CoV-2 감염(예를 들어, COVID-19)에 대한 면역 반응의 유도 또는 증가가 필요한 것으로 확인된 인간에게 본 명세서에 제공된 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드(예를 들어, 임의의 서열번호 1 내지 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되는 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩타이드)를 투여하였다. 투여된 폴리펩타이드(들)는 COVID-19의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키거나 또는 이를 제거할 수 있다.

[0198]

기타 실시형태

[0199]

본 발명은 이의 상세한 설명과 함께 기술되었지만, 전술한 설명은 첨부된 청구범위의 범위에 의해 정의되는 본 발명의 범위를 설명하기 위한 것으로 제한하려는 것이 아님을 이해하여야 한다. 다른 양태, 이점 및 수정은 다 음 청구범위의 범위 내에 있다. 예시적인 실시형태의 목록이 제공된다:

[0200]

실시형태 1. 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로

이루어진 실질적으로 순수한 폴리펩타이드.

- [0201] 실시형태 2. 실시형태 1의 실질적으로 순수한 폴리펩타이드를 포함하는 조성물.
- [0202] 실시형태 3. 적어도 2개의 폴리펩타이드를 포함하는 조성물로서, 상기 적어도 2개의 폴리펩타이드 각각은 서열 번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드인, 조성물.
- [0203] 실시형태 4. 실시형태 2 또는 3에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.
- [0204] 실시형태 5. 실시형태 2 또는 3에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 21에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 46에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.
- [0205] 실시형태 6. 실시형태 2 또는 3에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 44에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 45에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.
- [0206] 실시형태 7. 실시형태 2 또는 3에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 16에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 19에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 28에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 31에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.
- [0207] 실시형태 8. 실시형태 2 또는 3에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 17에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 24에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.
- [0208] 실시형태 9. 실시형태 2 또는 3에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 19에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.
- [0209] 실시형태 10. 실시형태 2 또는 3에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 53에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 34에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 18에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.
- [0210] 실시형태 11. 실시형태 2 또는 3에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 68에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 69에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 70에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 71에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 72에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 73에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드,

서열번호 74에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 77에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 78에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

- [0211] 실시형태 12. 실시형태 2 또는 3에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 68에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 69에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 70에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 71에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 73에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 77에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 78에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.
- [0212] 실시형태 13. 실시형태 2 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자를 포함하는, 조성물.
- [0213] 실시형태 14. 실시형태 13에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA), 불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.
- [0214] 실시형태 15. 실시형태 13에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.
- [0215] 실시형태 16. 실시형태 13에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AiT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.
- [0216] 실시형태 17. 실시형태 2 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 부착되는, 조성물.
- [0217] 실시형태 18. 실시형태 17에 있어서, 상기 VLP는 파코비리다에, 레트로비리다에, 플라비비리다에, 파라믹소비리다에 및 박테리오파지로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스로부터 만들어지는, 조성물.
- [0218] 실시형태 19. 실시형태 17에 있어서, 상기 VLP는 Q-베타 박테리오파지로 이루어지는, 조성물.
- [0219] 실시형태 20. 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물.
- [0220] 실시형태 21. 적어도 2개의 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물로서, 상기 적어도 2개의 폴리펩타이드 각각은 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드인, 조성물.
- [0221] 실시형태 22. 실시형태 20 또는 21에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드, 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드 및 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

- [0230] 실시형태 31. 실시형태 20 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자를 포함하는, 조성물.
- [0231] 실시형태 32. 실시형태 31에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA), 불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AIT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.
- [0232] 실시형태 33. 실시형태 31에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AIT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.
- [0233] 실시형태 34. 실시형태 31에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AIT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.
- [0234] 실시형태 35. 실시형태 20 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 부착되는, 조성물.
- [0235] 실시형태 36. 실시형태 35에 있어서, 상기 VLP는 파코비리다에, 레트로비리다에, 플라비비리다에, 파라믹소비리다에 및 박테리오파지로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스로부터 만들어지는, 조성물.
- [0236] 실시형태 37. 실시형태 35에 있어서, 상기 VLP는 Q-베타 박테리오파지로부터 만들어지는, 조성물.
- [0237] 실시형태 38. 실시형태 20 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 핵산은 비바이러스 벡터의 형태인, 조성물.
- [0238] 실시형태 39. 실시형태 38에 있어서, 상기 비바이러스 벡터는 발현 플라스미드인, 조성물.
- [0239] 실시형태 40. 실시형태 20 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 핵산은 바이러스 벡터의 형태인, 조성물.
- [0240] 실시형태 41. 실시형태 40에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 아데노바이러스에 기반한 벡터, 아데노-관련 바이러스에 기반한 벡터(AAV), 레트로바이러스에 기반한 벡터, 렌티바이러스에 기반한 벡터, 홍역 바이러스에 기반한 벡터, 수포성 구내염 바이러스에 기반한 벡터 및 백시니아 바이러스에 기반한 벡터로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.
- [0241] 실시형태 42. 포유동물에서 코로나바이러스에 대한 면역 반응을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드 또는 상기 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0242] 실시형태 43. 실시형태 42에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 방법.
- [0243] 실시형태 44. 실시형태 42 또는 43에 있어서, 상기 코로나바이러스는 중증 급성 호흡곤란 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)인, 방법.
- [0244] 실시형태 45. 실시형태 42 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자를 포함하는, 방법.
- [0245] 실시형태 46. 실시형태 45에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA), 불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모

티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

- [0246] 실시형태 47. 실시형태 42 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물의 적어도 2회 용량이 투여되는, 방법.
- [0247] 실시형태 48. 실시형태 42 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물의 2회 용량이 투여되는, 방법.
- [0248] 실시형태 49. 실시형태 42 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 제시되는, 방법.
- [0249] 실시형태 50. 실시형태 49에 있어서, 상기 VLP는 파코비리다에, 레트로비리다에, 플라비비리다에, 파라믹소비리다에 및 박테리오파지로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스로부터 만들어지는, 방법.
- [0250] 실시형태 51. 실시형태 49에 있어서, 상기 VLP는 Q-베타 박테리오파지로부터 만들어지는, 방법.
- [0251] 실시형태 52. 코로나바이러스 감염이 발생할 위험이 있는 포유동물을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드 또는 상기 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0252] 실시형태 53. 실시형태 52에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 방법.
- [0253] 실시형태 54. 실시형태 52 또는 53에 있어서, 상기 코로나바이러스 감염은 COVID-19인, 방법.
- [0254] 실시형태 55. 실시형태 52 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자를 포함하는, 방법.
- [0255] 실시형태 56. 실시형태 55에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA), 불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0256] 실시형태 57. 실시형태 52 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물의 적어도 2회 용량이 투여되는, 방법.
- [0257] 실시형태 58. 실시형태 52 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물의 2회 용량이 투여되는, 방법.
- [0258] 실시형태 59. 실시형태 52 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 제시되는, 방법.
- [0259] 실시형태 60. 실시형태 59에 있어서, 상기 VLP는 파코비리다에, 레트로비리다에, 플라비비리다에, 파라믹소비리다에 및 박테리오파지로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스로부터 만들어지는, 방법.
- [0260] 실시형태 61. 실시형태 59에 있어서, 상기 VLP는 Q-베타 박테리오파지로부터 만들어지는, 방법.
- [0261] 실시형태 62. 코로나바이러스에 감염된 포유동물을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 서열번호 1 내지 87 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어진 폴리펩타이드 또는 상기 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0262] 실시형태 63. 실시형태 62에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 방법.
- [0263] 실시형태 64. 실시형태 62 또는 63에 있어서, 상기 코로나바이러스 감염은 COVID-19인, 방법.
- [0264] 실시형태 65. 실시형태 62 내지 64 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 보조제 또는 면역조절 분자를 포함하는, 방법.
- [0265] 실시형태 66. 실시형태 65에 있어서, 상기 보조제 또는 면역조절 분자는 유중수 에멀션(예를 들어, Montanide 720, Montanide 51), 완전 프로인트 보조제(CFA), 불완전 프로인트 보조제(IFA), CpG 올리고뉴클레오타이드 모티프, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 효능제(예를 들어, MiT4, EmT4, AlT4, LiT4), 알루미늄 설페이트, 알루미늄 하

이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 포타슘 설페이트, 모노포스포릴 지질 A, 알루미늄포스필레이트, MF59, AS03, AS04, AS03-유사, AS04-유사, AS01B-유사, GM-CSF, Addavax, AddaS03, 레티노산-유도성 유전자 I(RIG-I), 지질 나노입자(예를 들어, LION) 및 GLA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0266] 실시형태 67. 실시형태 62 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물의 적어도 2회 용량이 투여되는, 방법.

[0267] 실시형태 68. 실시형태 62 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물의 2회 용량이 투여되는, 방법.

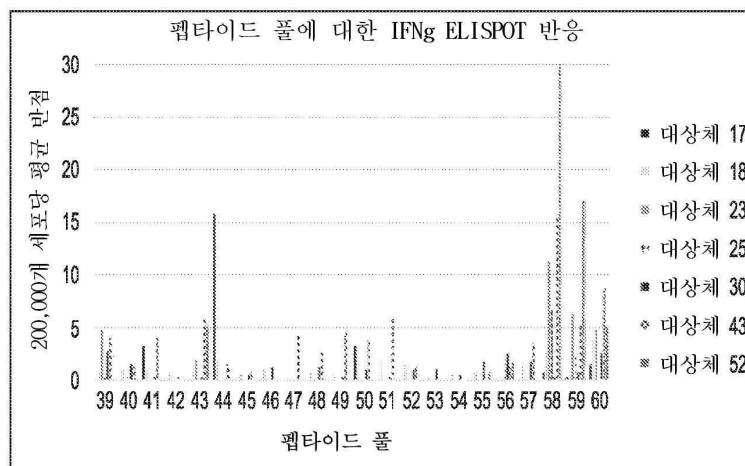
[0268] 실시형태 69. 실시형태 62 내지 68 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 하나 이상의 바이러스-유사 입자(VLP)에 제시되는, 방법.

[0269] 실시형태 70. 실시형태 69에 있어서, 상기 VLP는 파코비리다에, 레트로비리다에, 플라비비리다에, 파라믹소비리다에 및 박테리오파지로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스로부터 만들어지는, 방법.

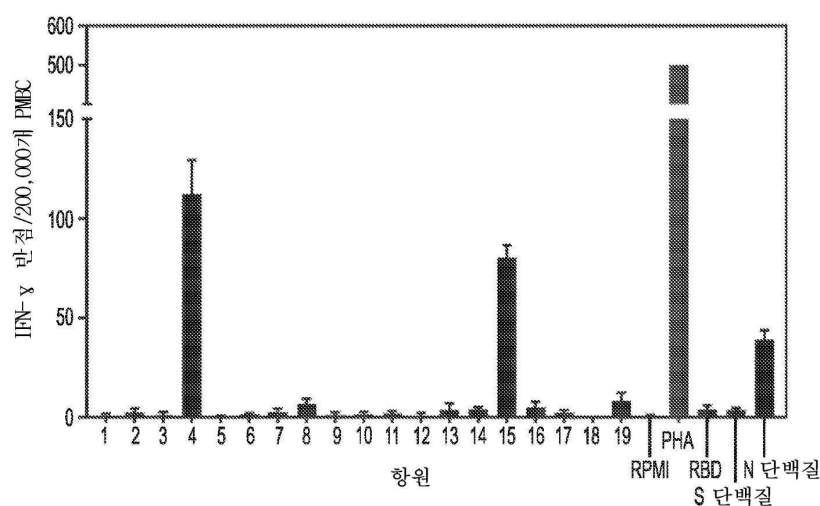
[0270] 실시형태 71. 실시형태 69에 있어서, 상기 VLP는 Q-베타 박테리오파지로부터 만들어지는, 방법.

도면

도면1

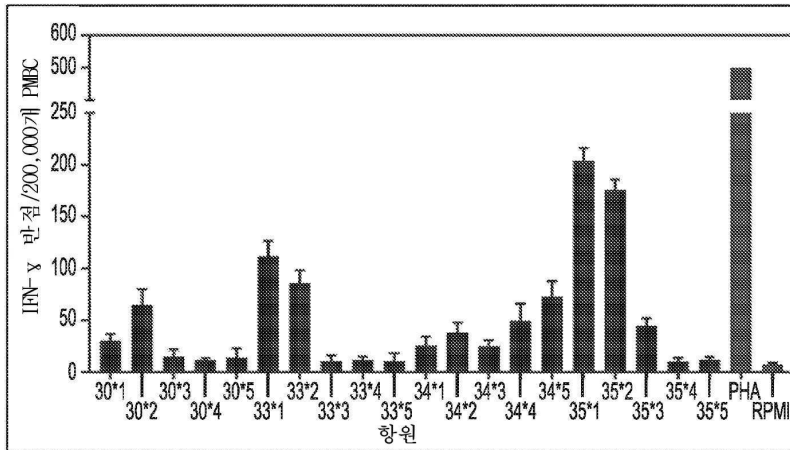


a

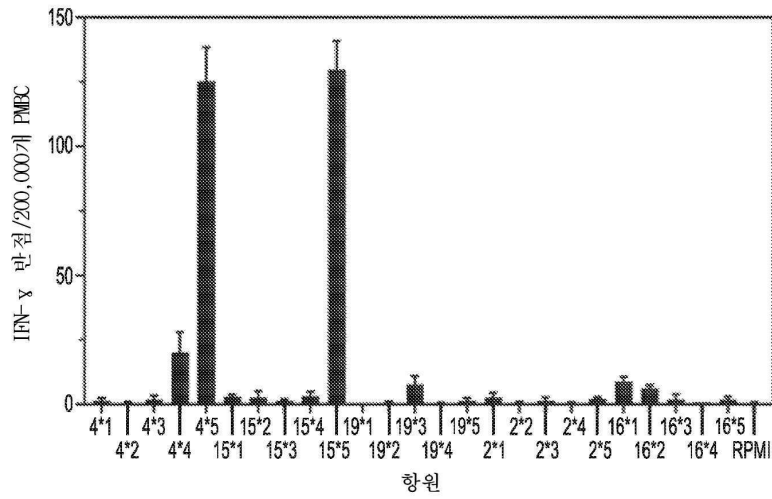


b

도면2ab

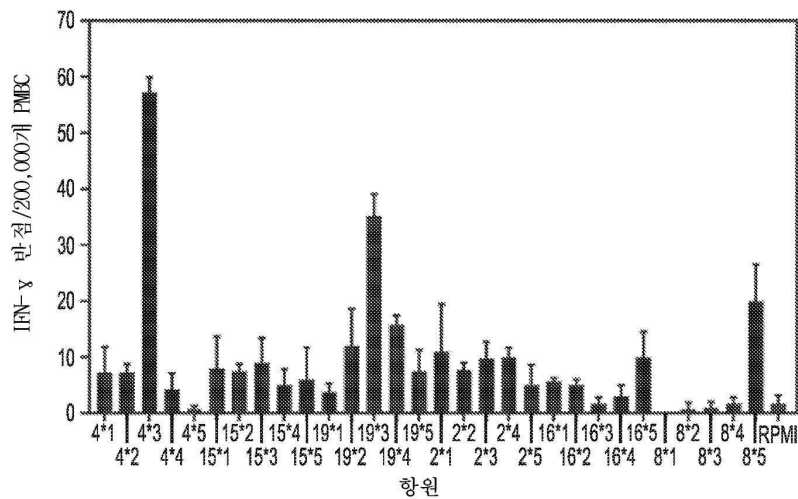


a

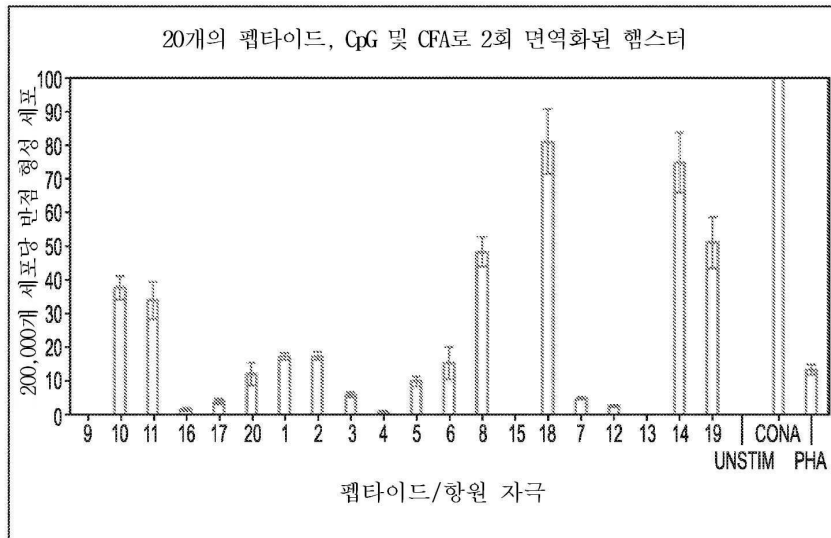


b

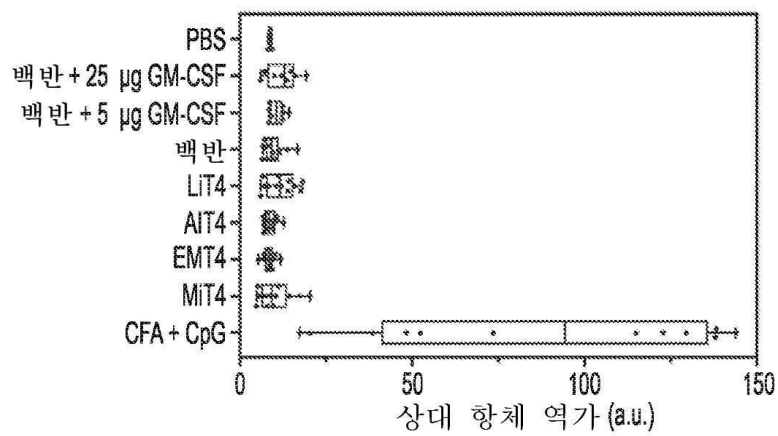
도면2c



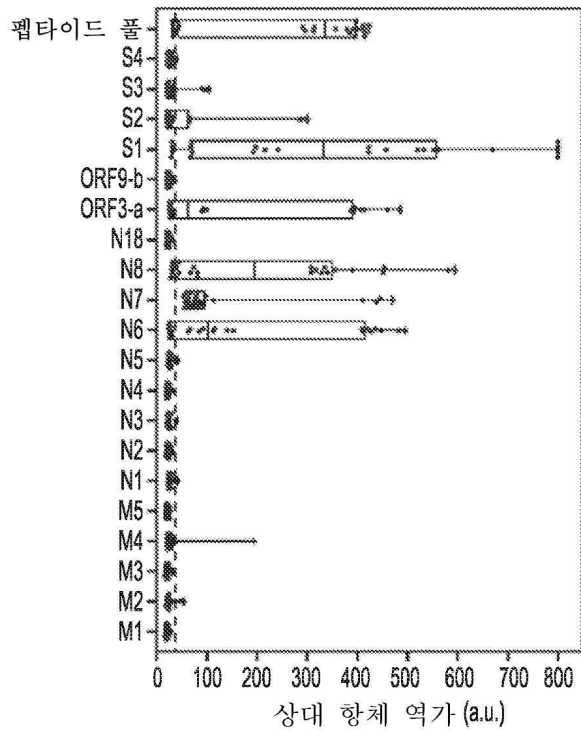
도면3



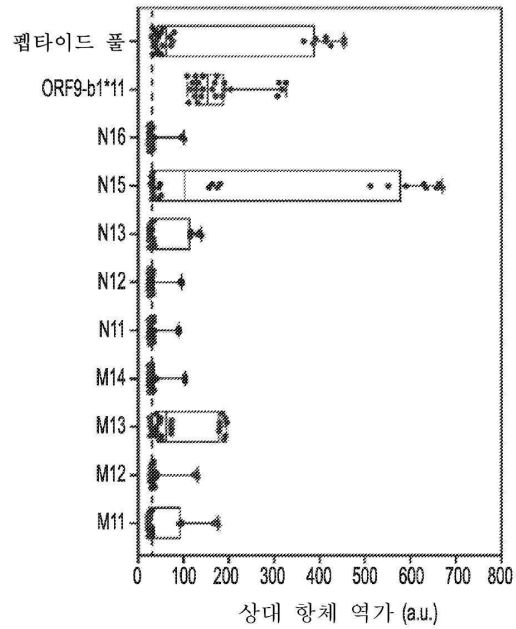
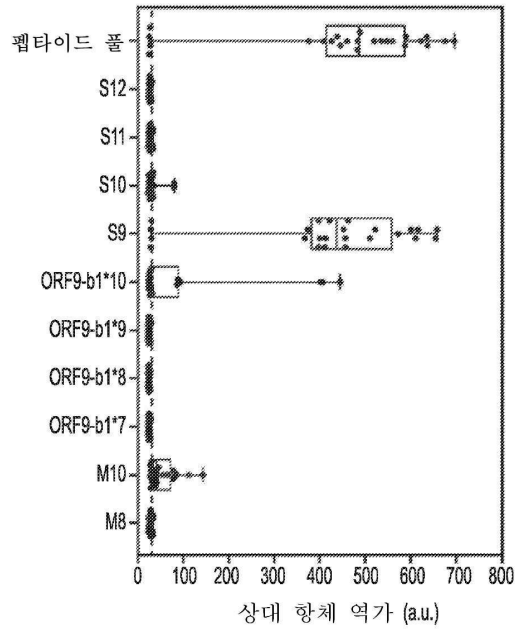
도면4



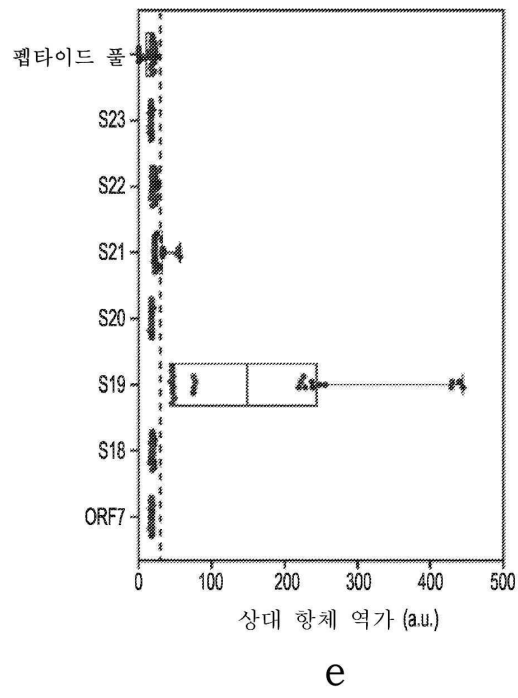
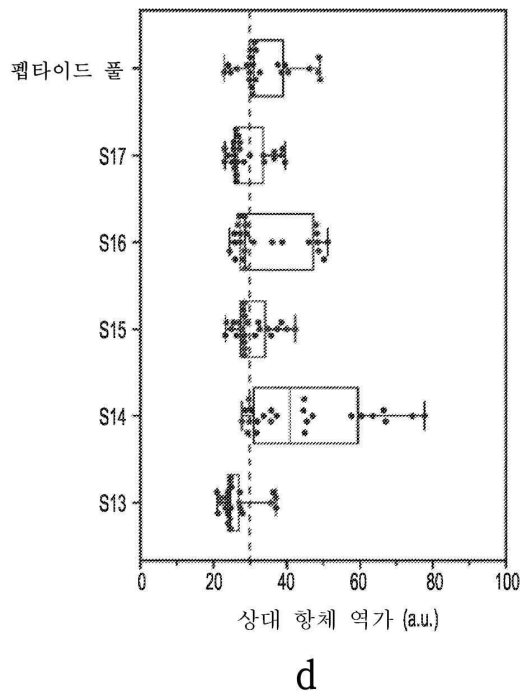
도면5a



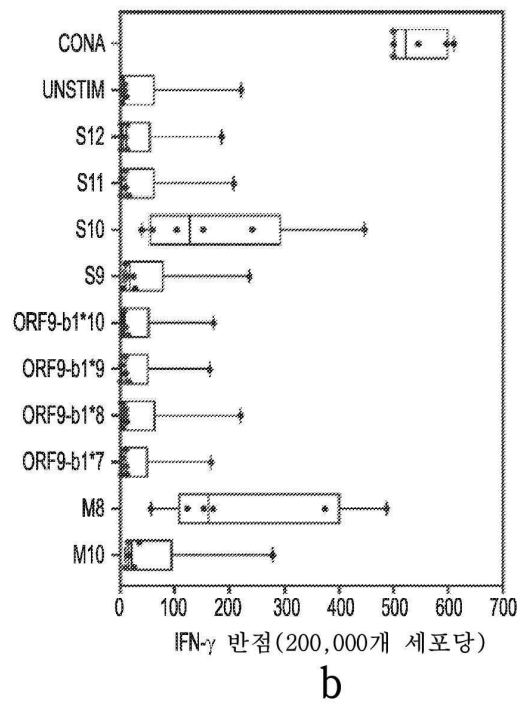
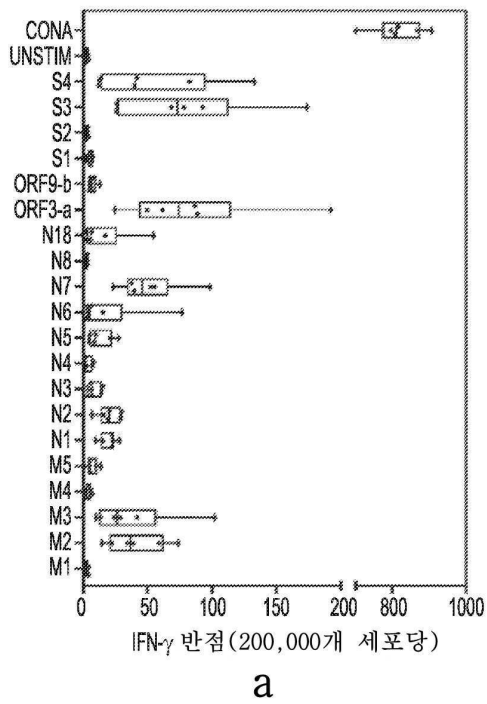
도면5bc



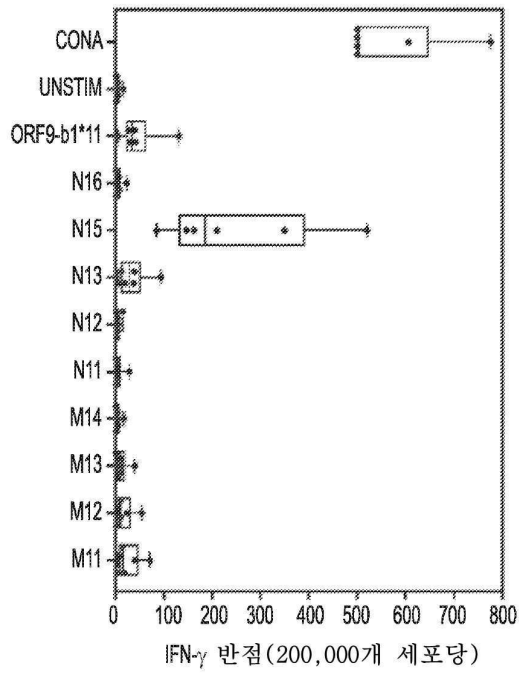
도면5de



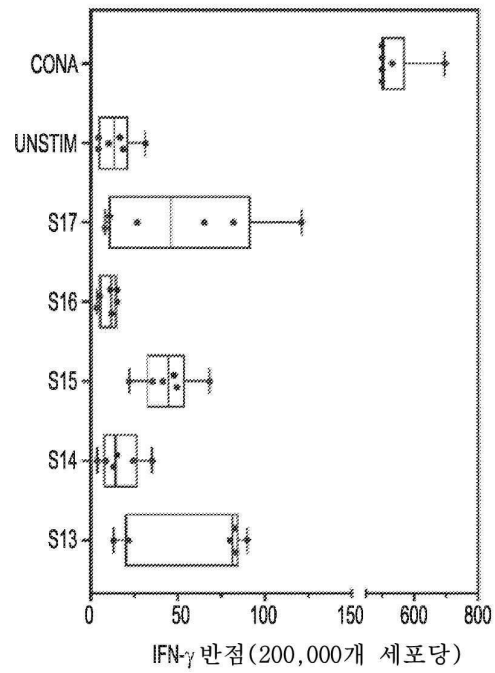
도면6ab



도면6cd

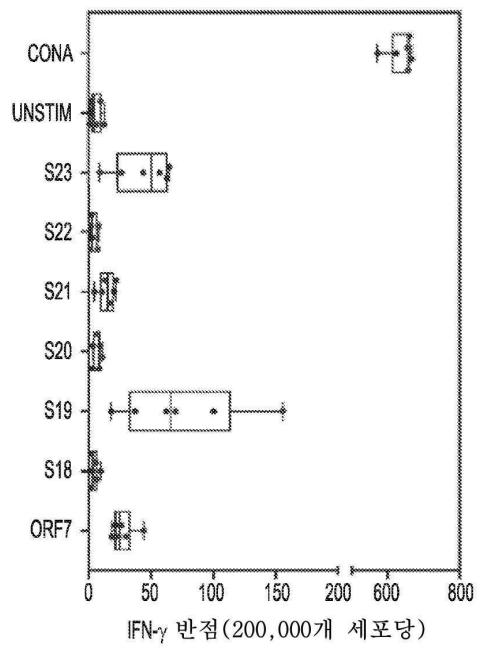


c

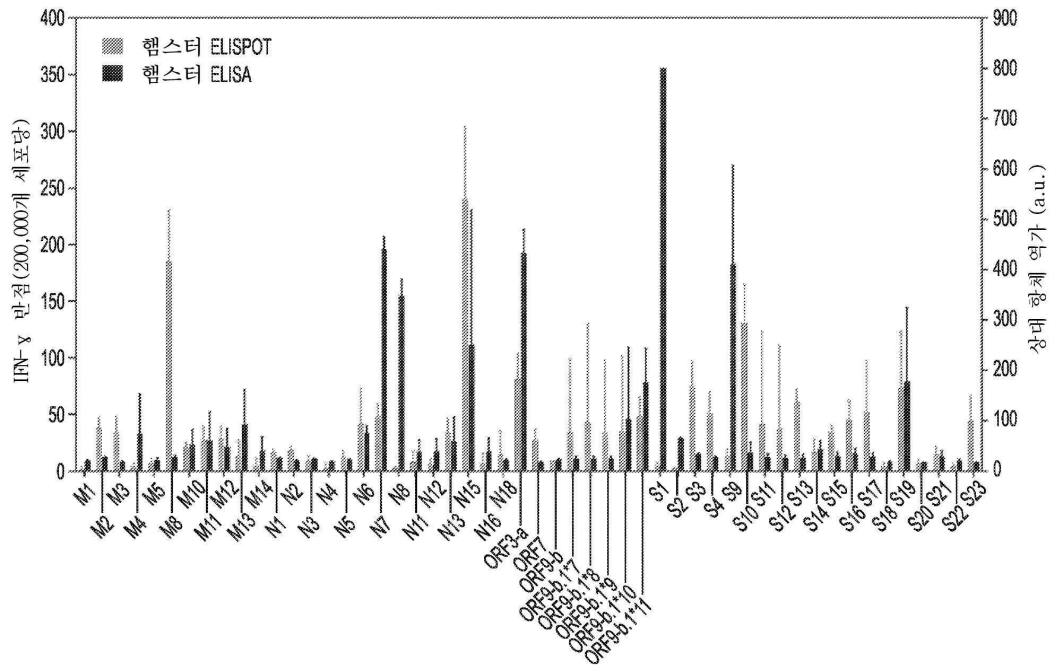


d

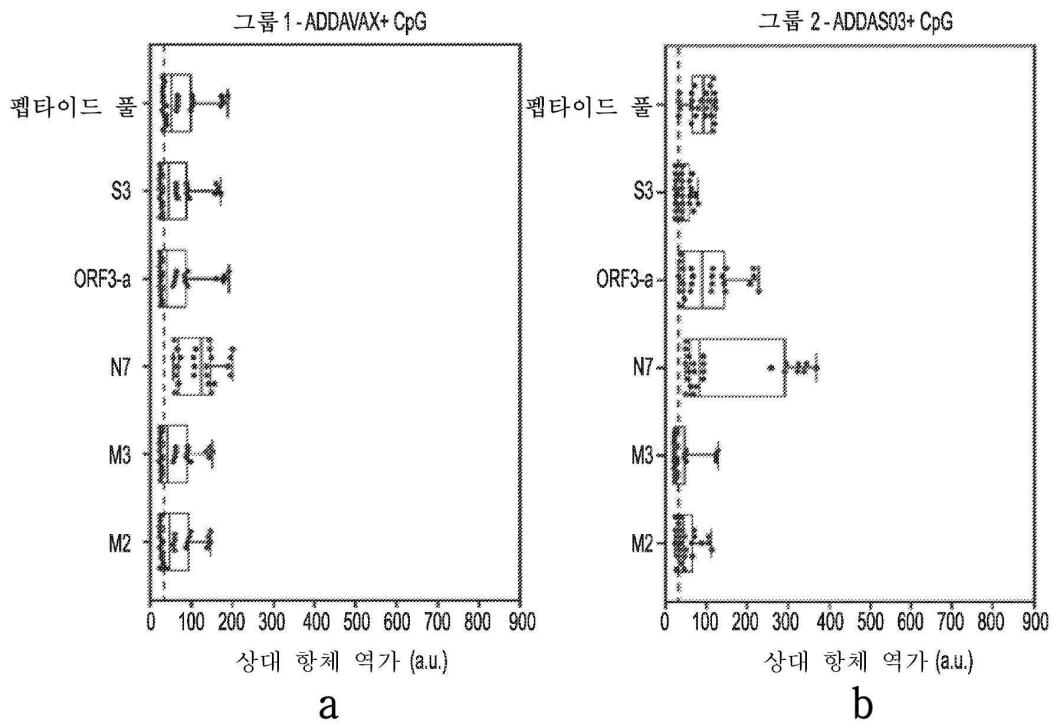
도면6e



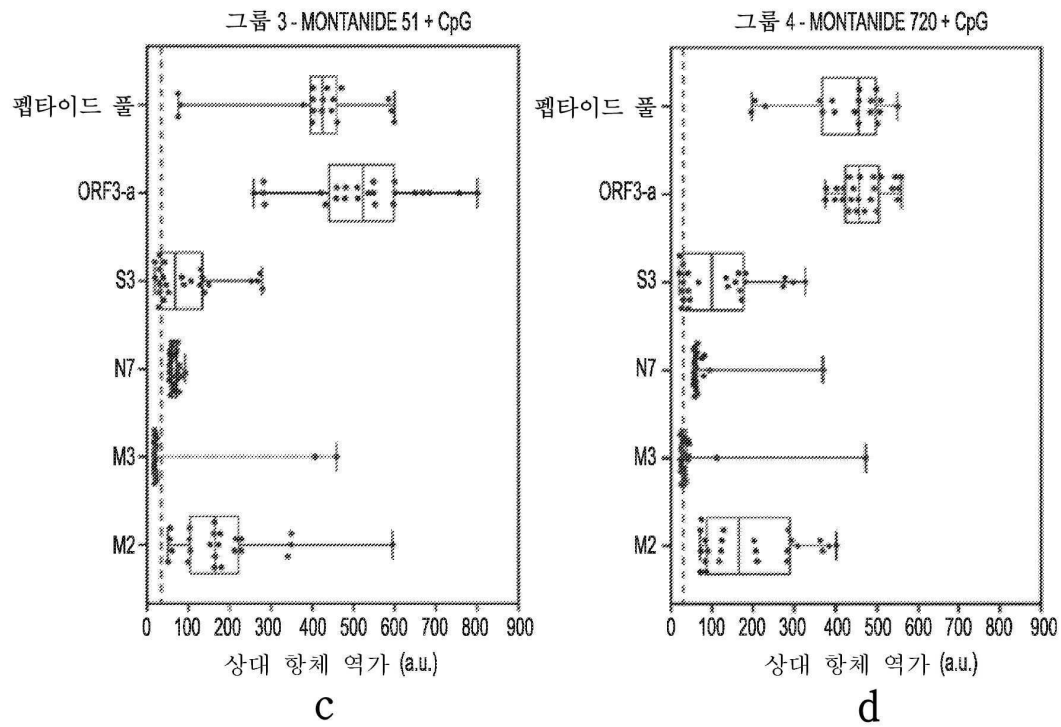
도면7



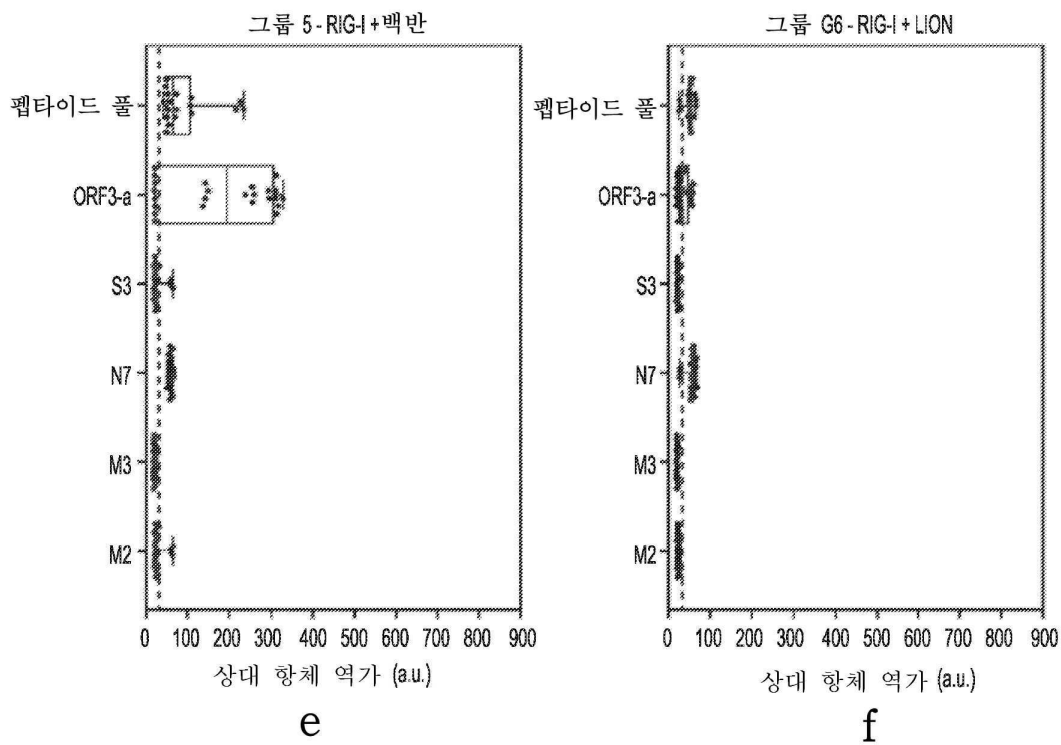
도면8ab



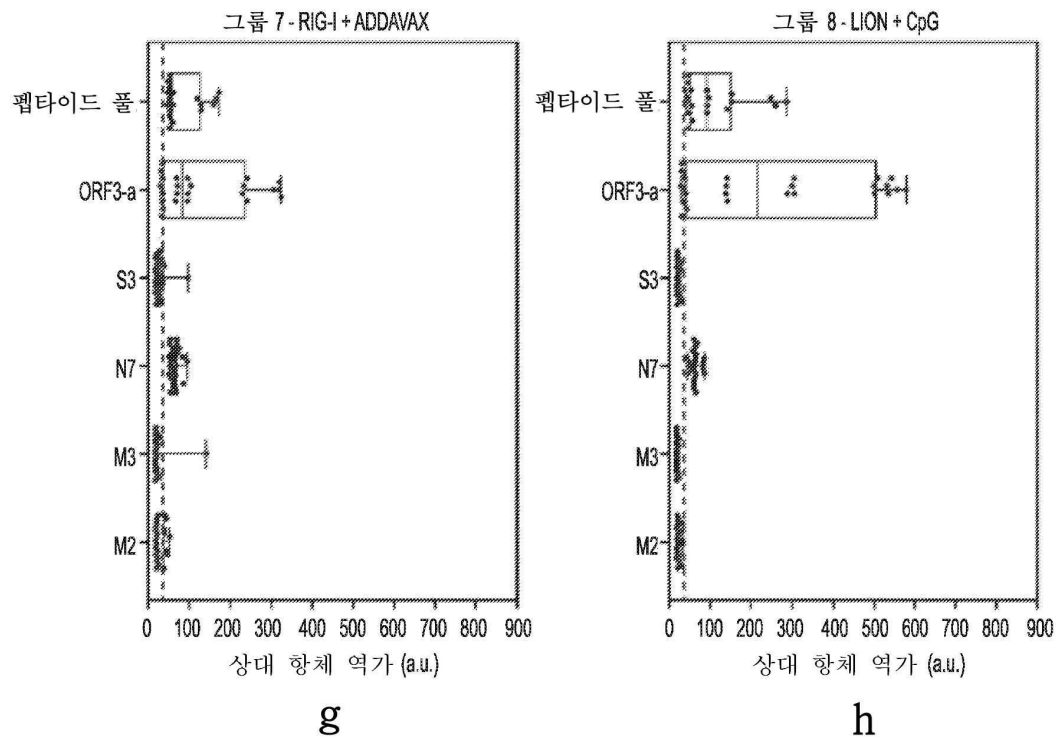
도면8cd



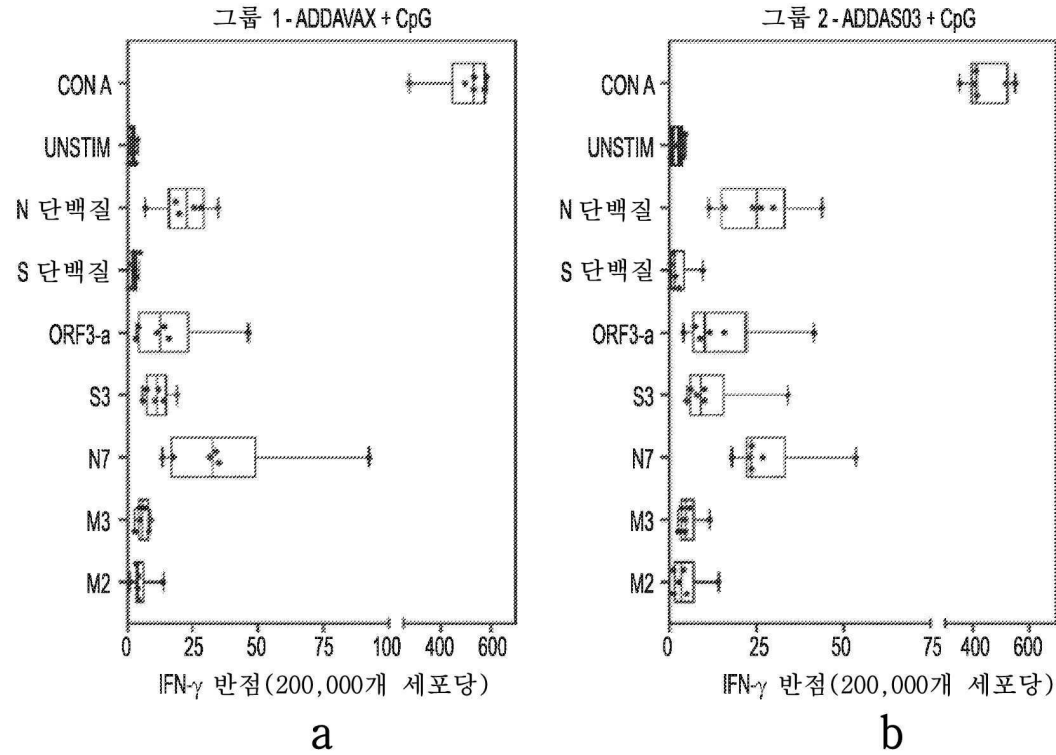
도면8ef



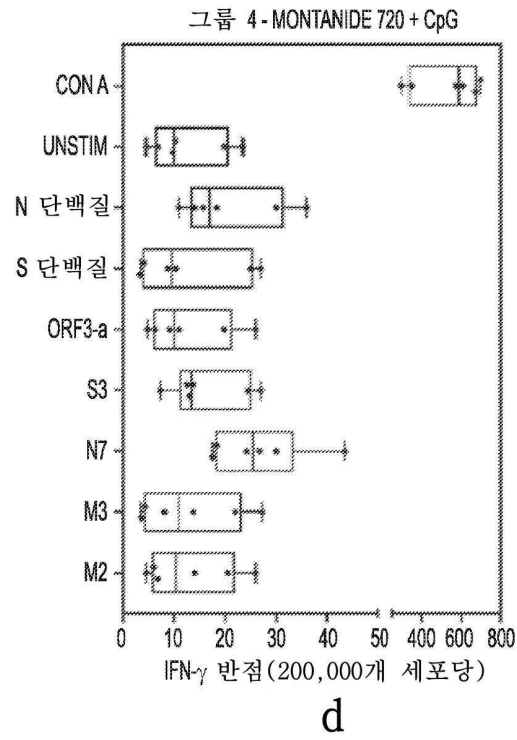
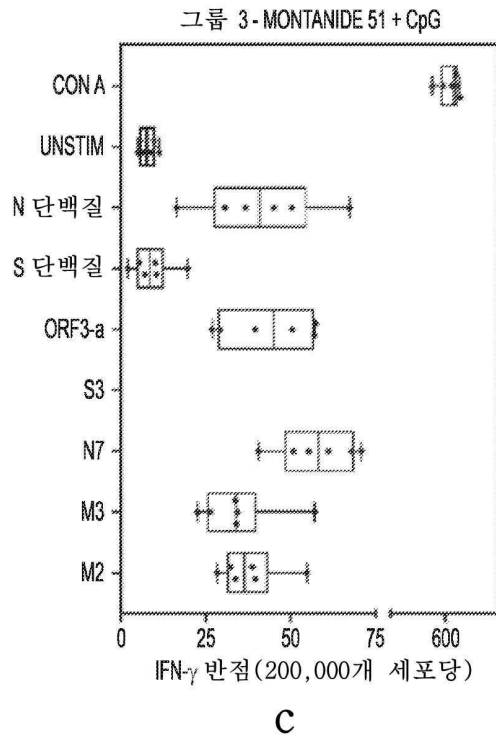
도면8gh



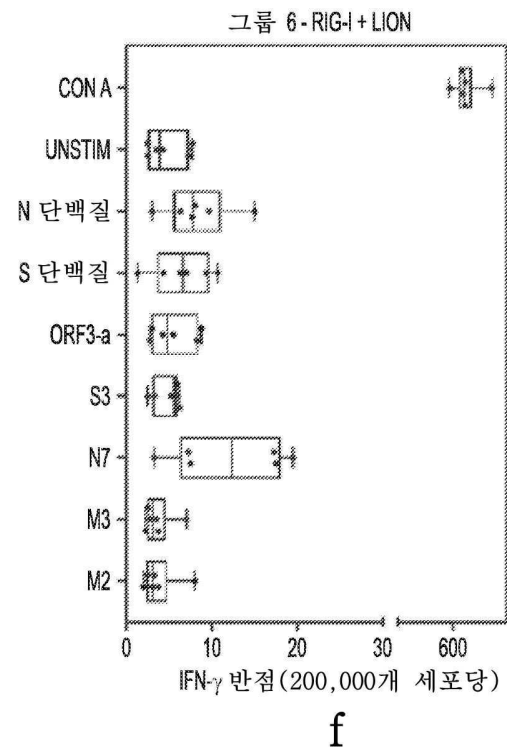
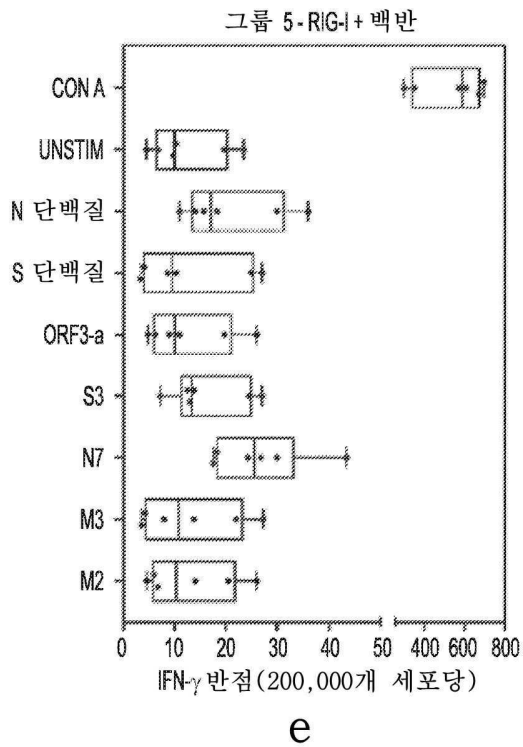
도면9ab



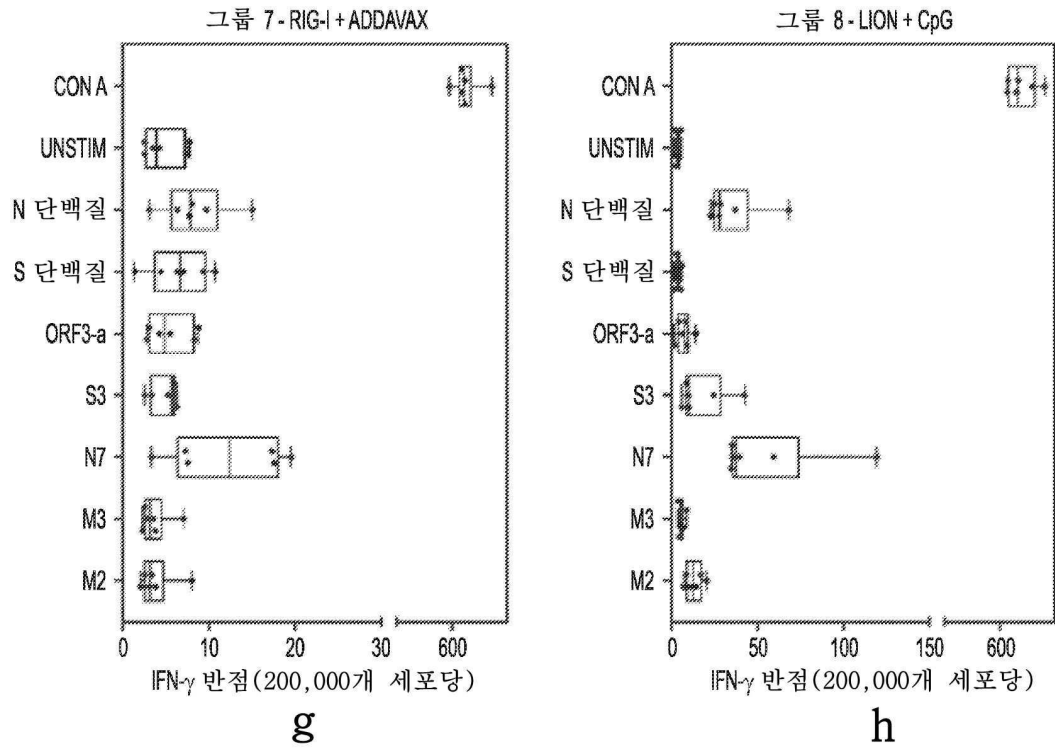
도면9cd



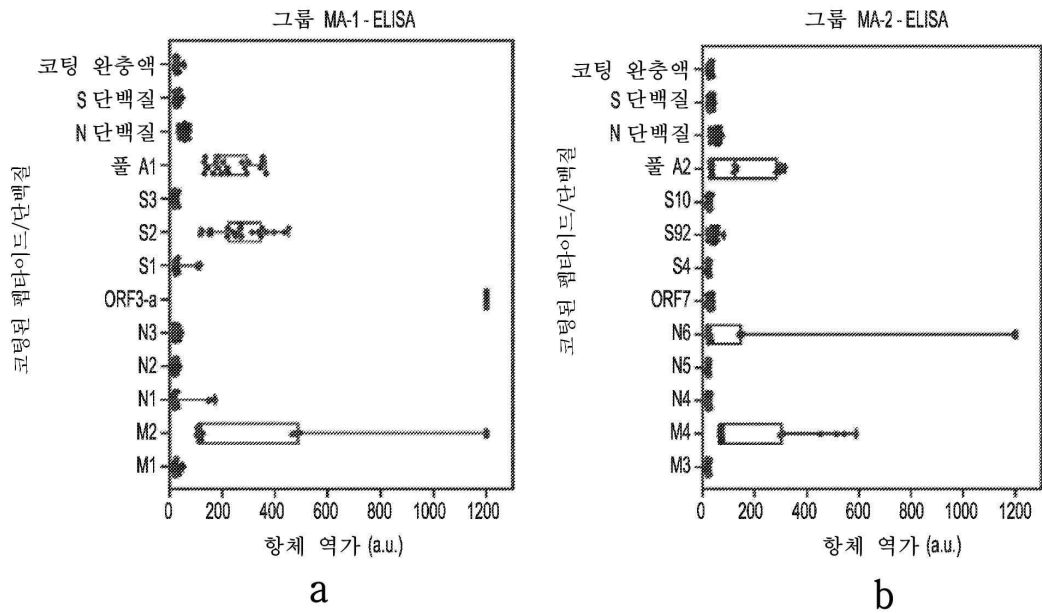
도면9ef



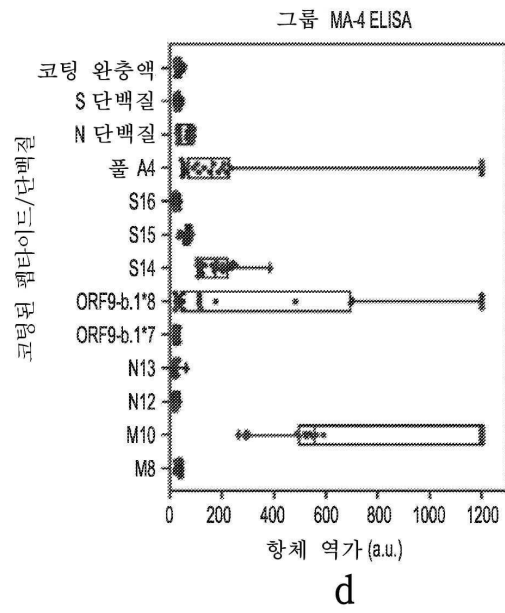
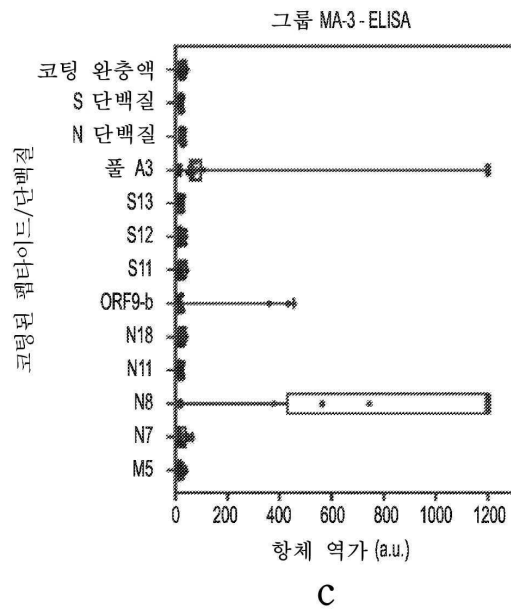
도면9gh



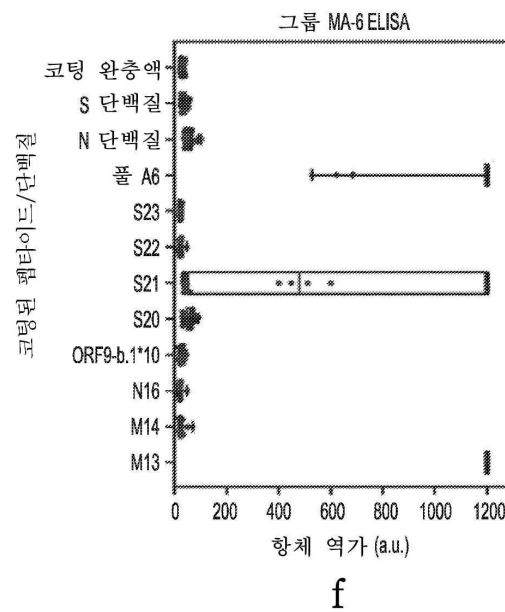
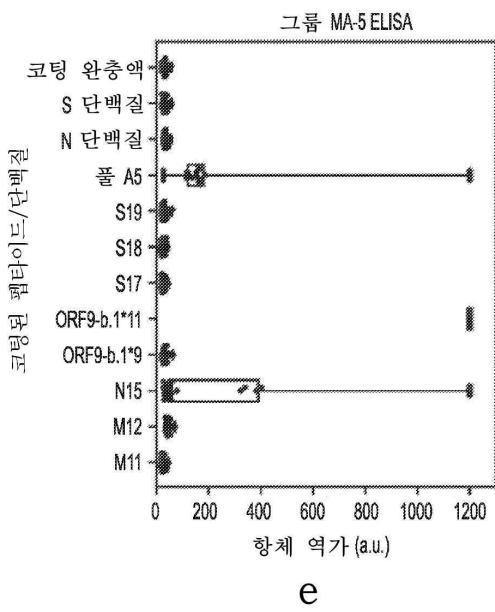
도면10ab



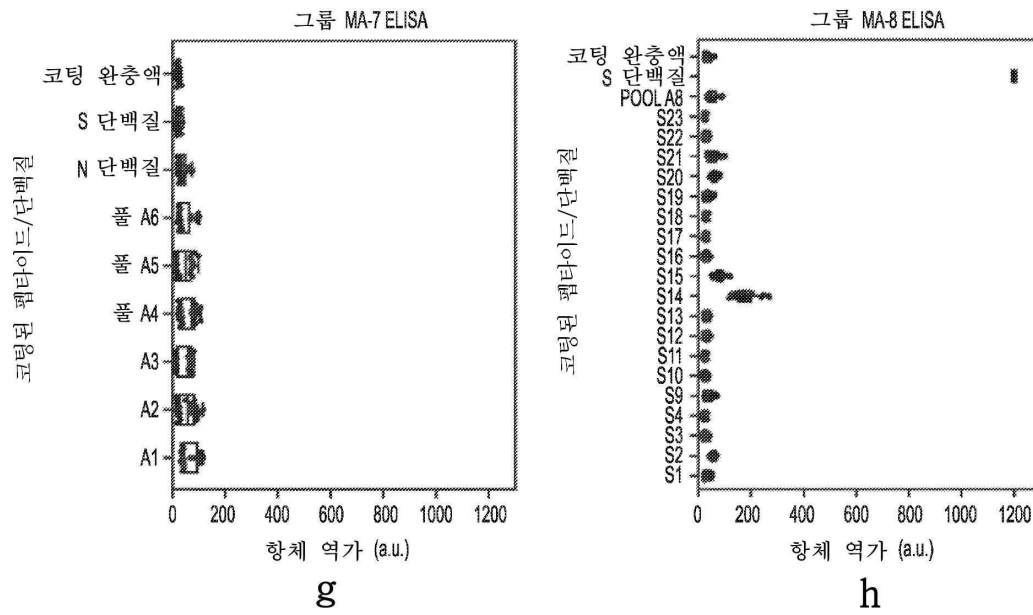
도면10cd



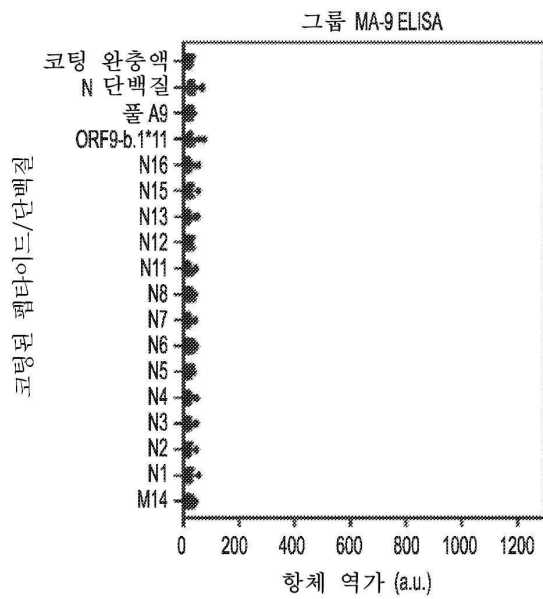
도면10ef



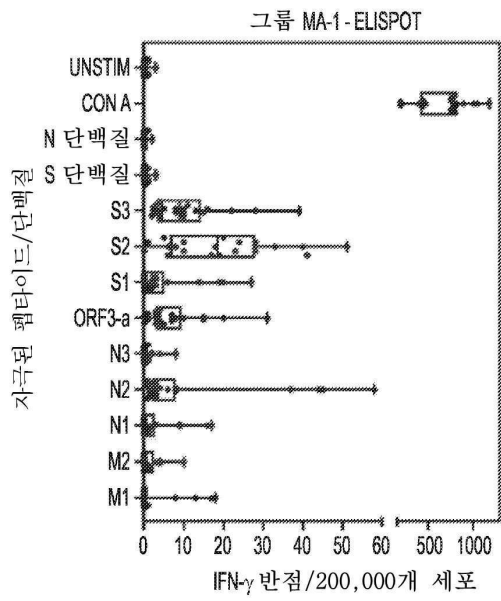
도면10gh



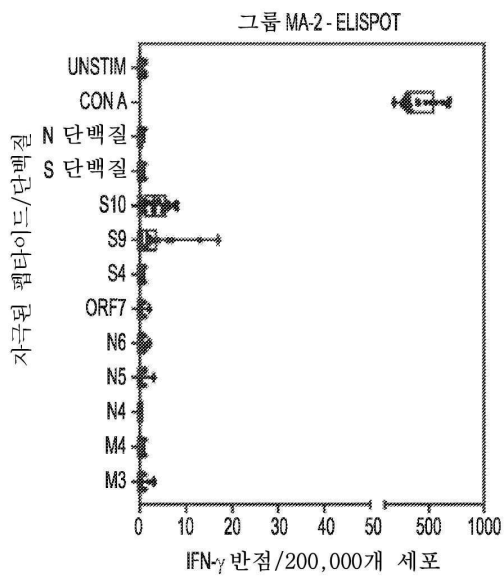
도면10i



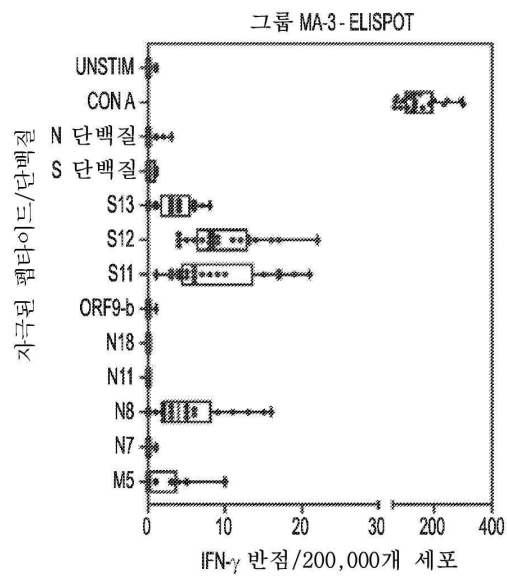
도면11a



도면11bc

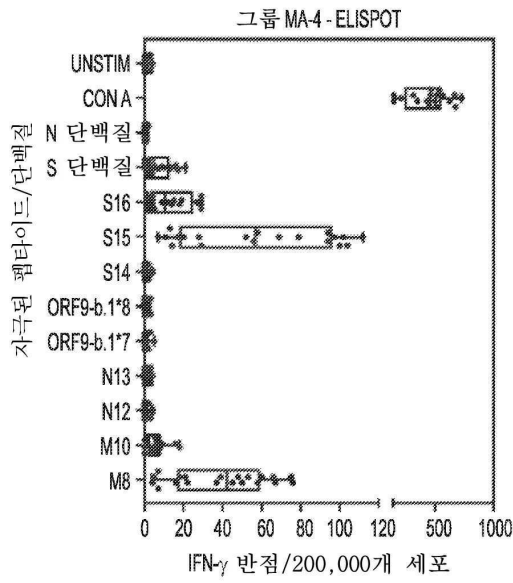


b

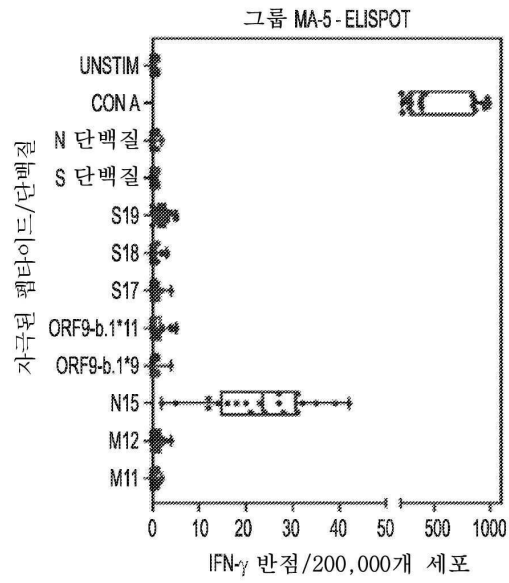


c

도면11de

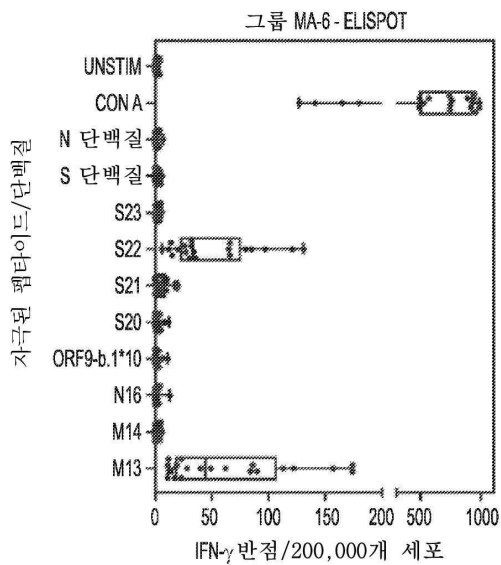


d

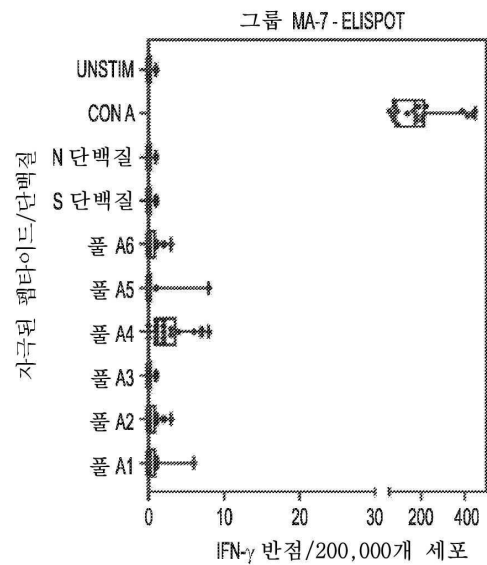


e

도면11fg

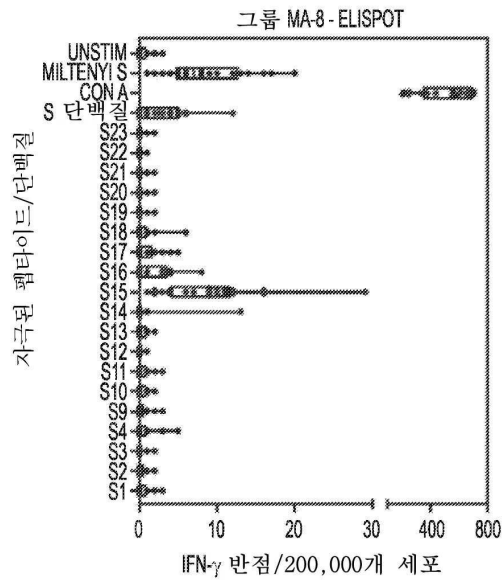


f

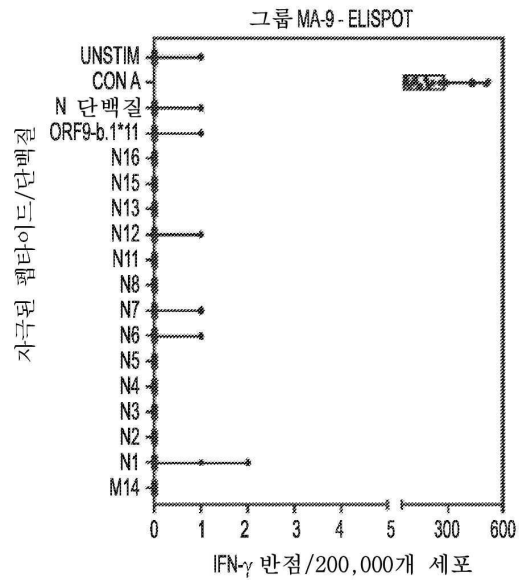


g

도면11h

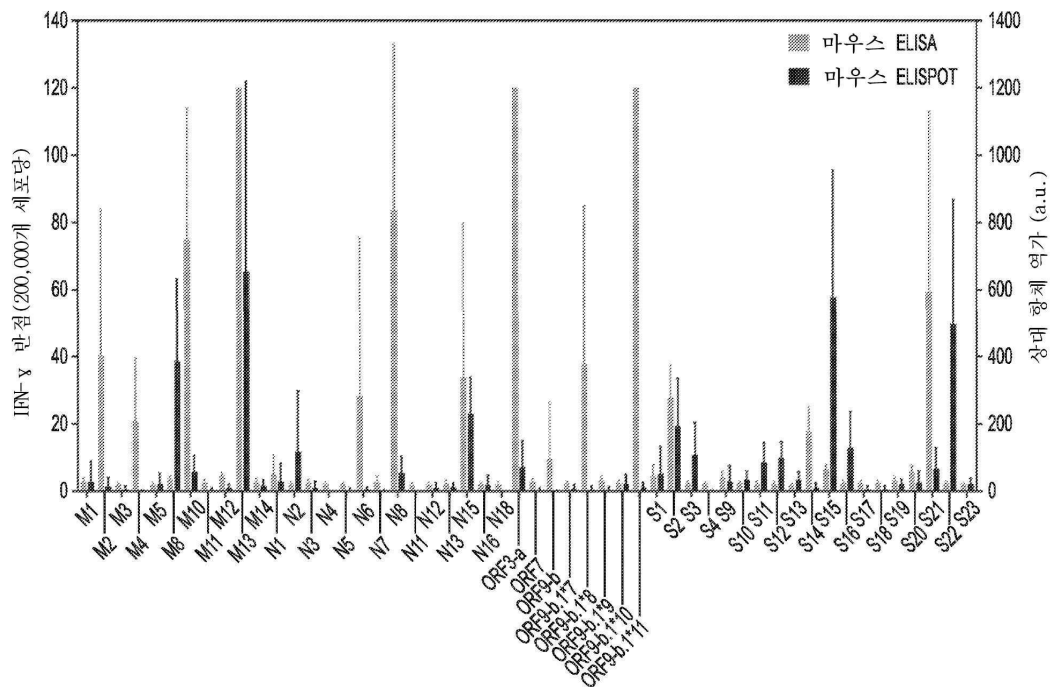


h

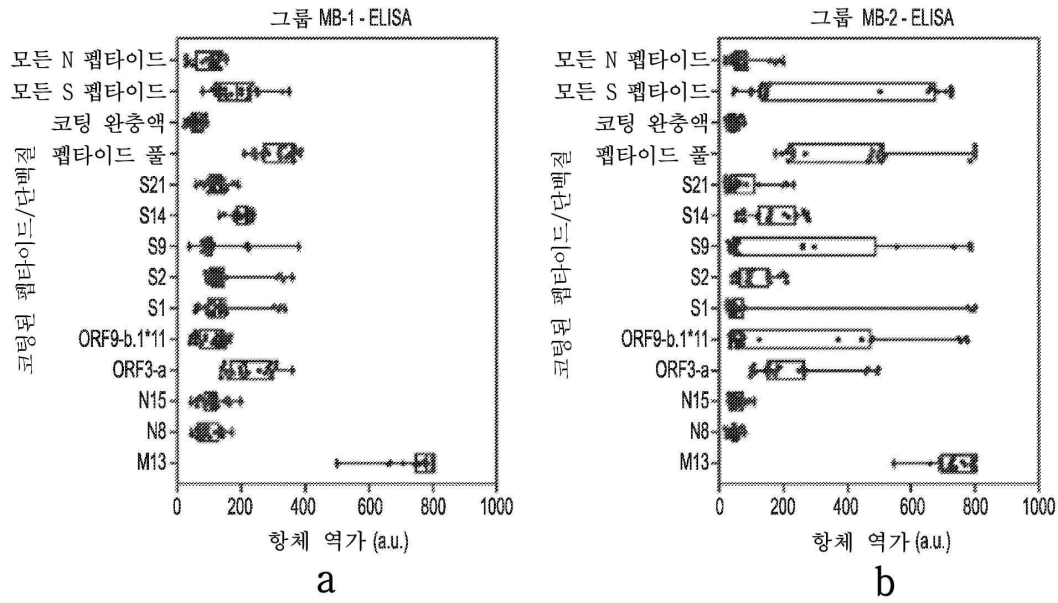


i

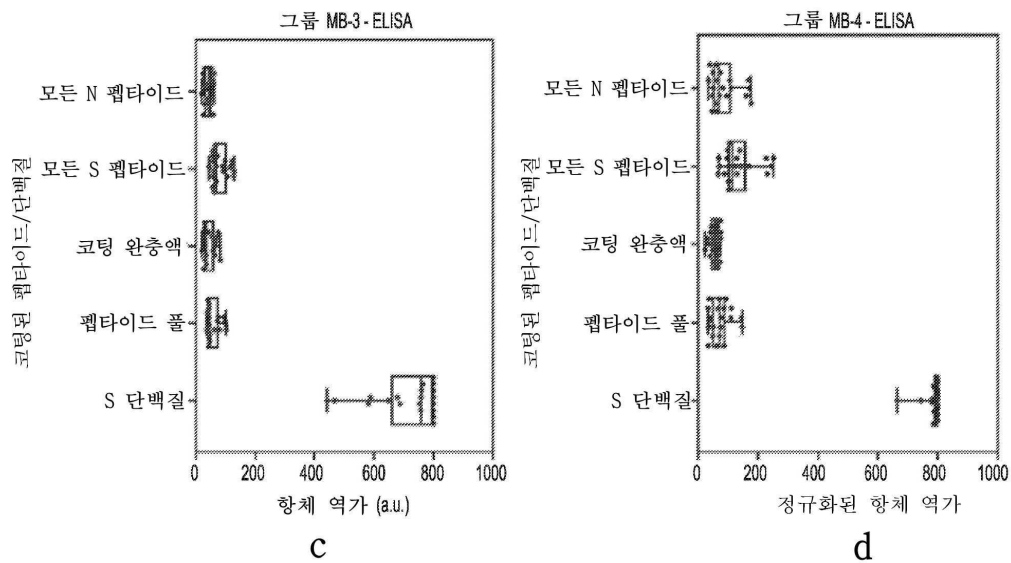
도면12



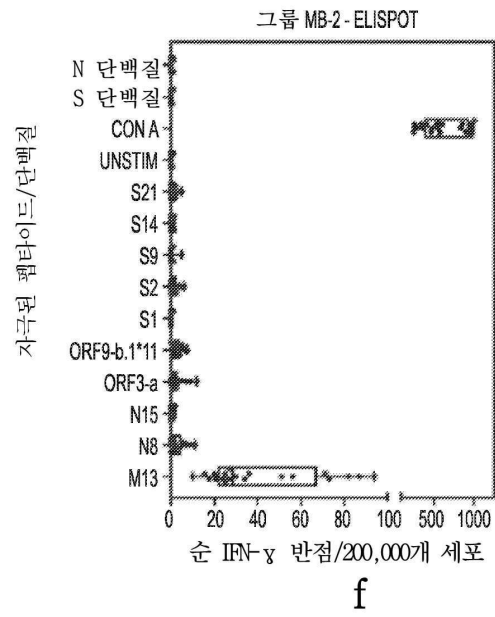
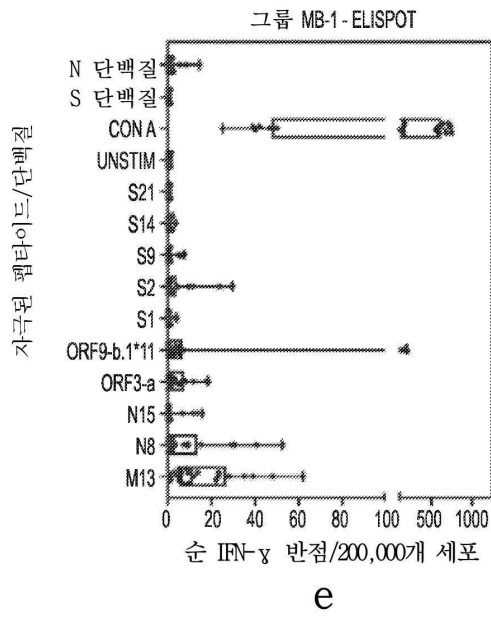
도면13ab



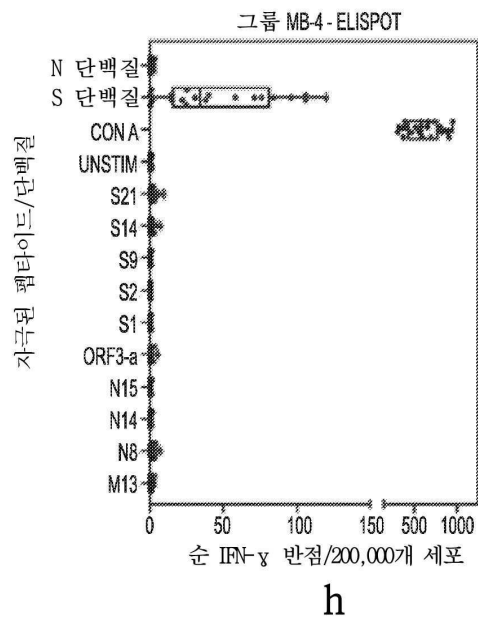
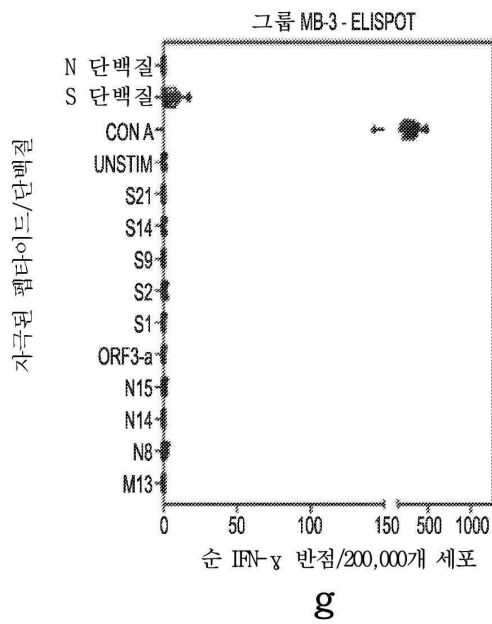
도면13cd



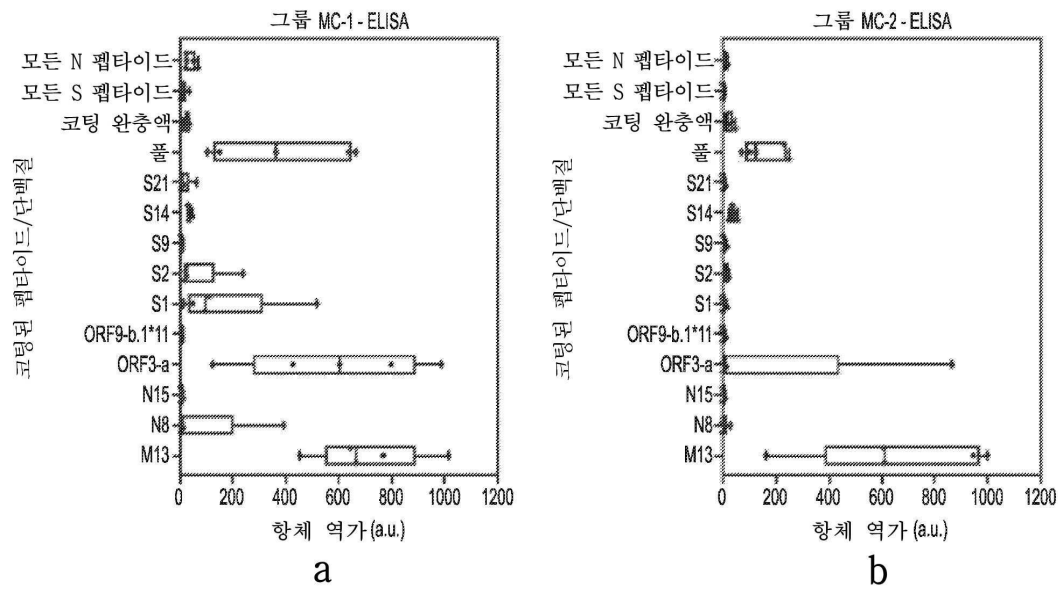
도면13ef



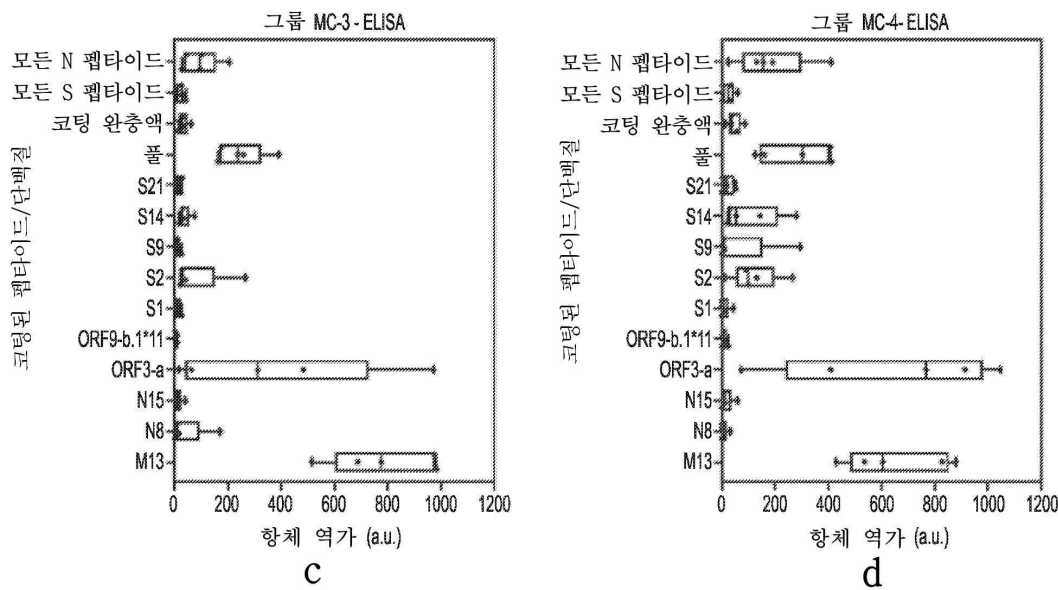
도면13gh



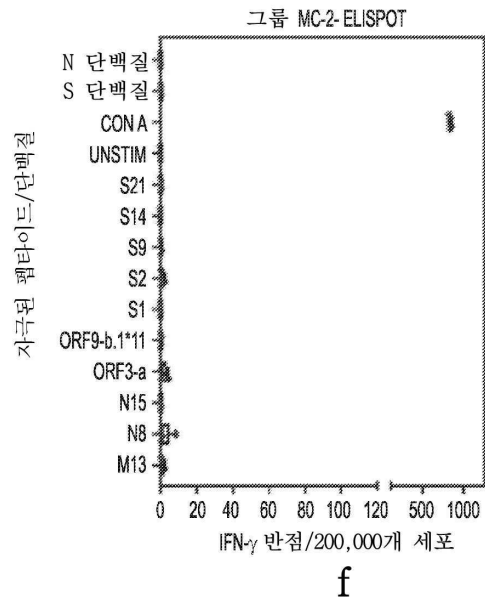
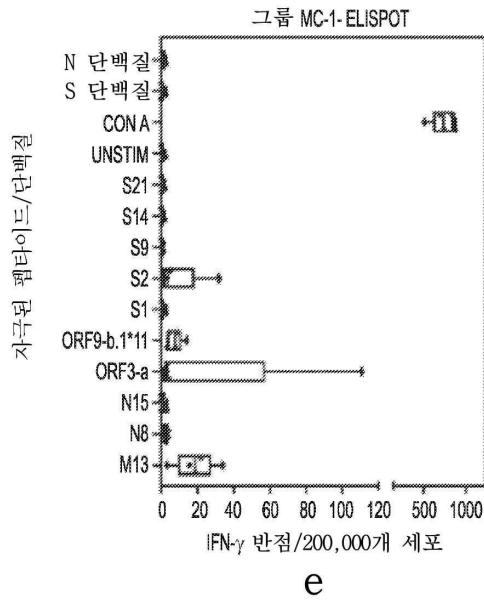
도면14ab



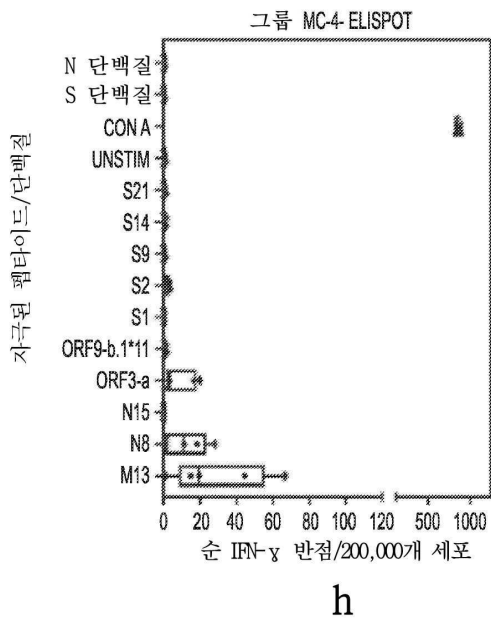
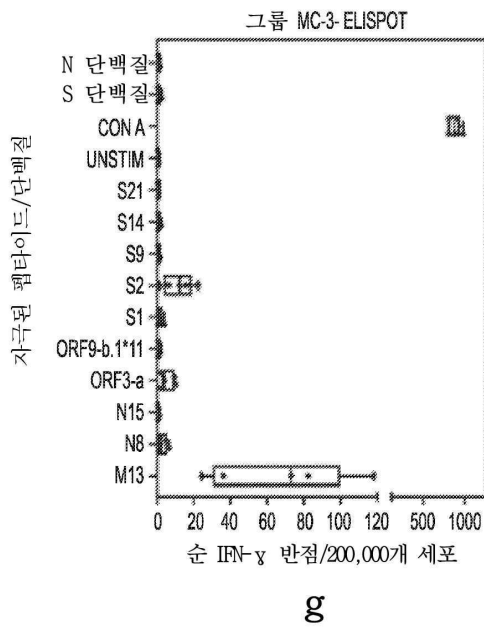
도면14cd



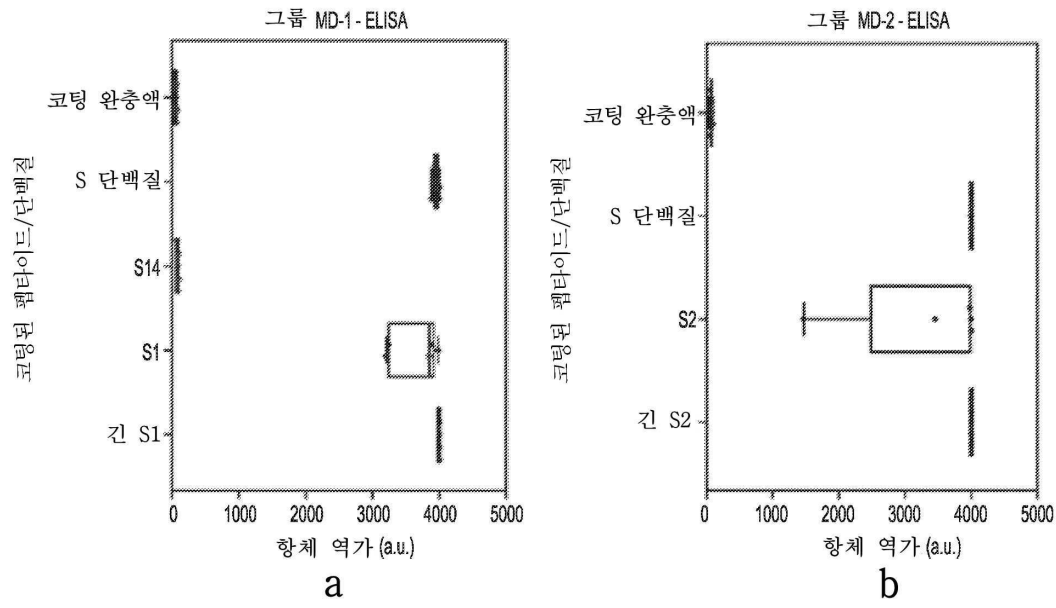
도면14ef



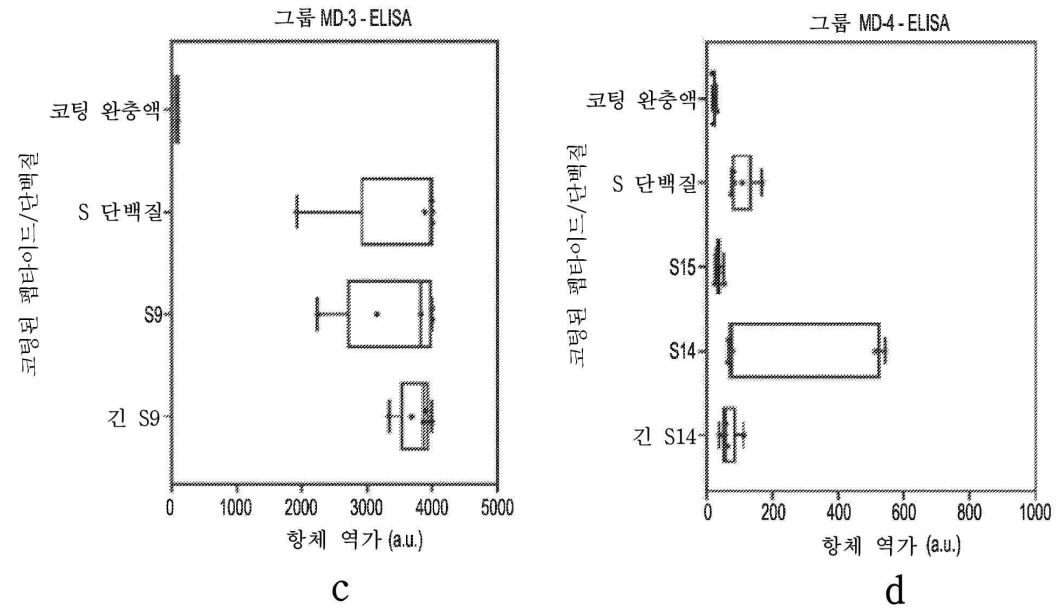
도면14gh



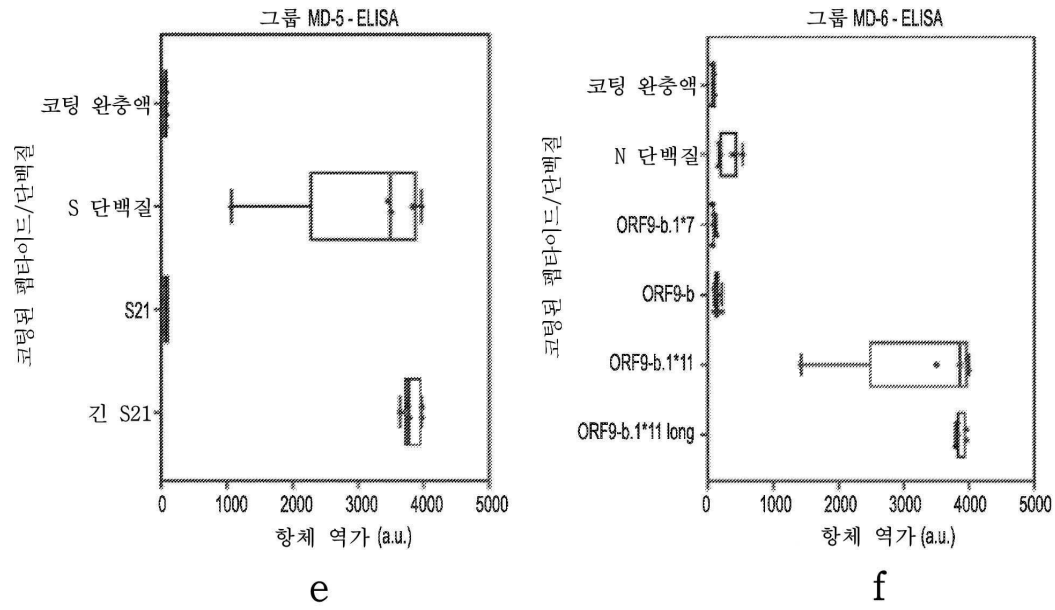
도면15ab



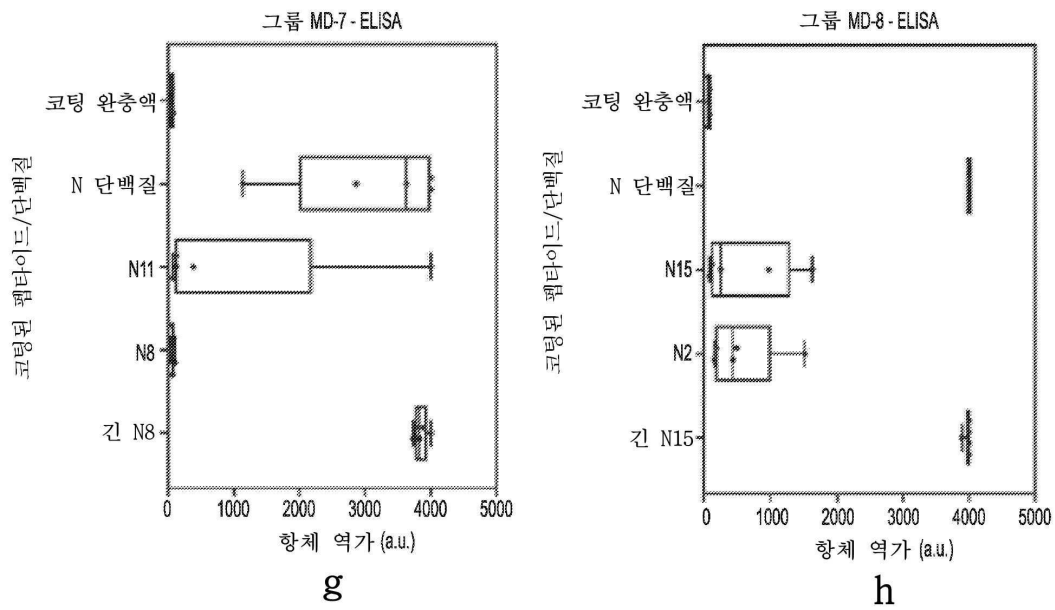
도면15cd



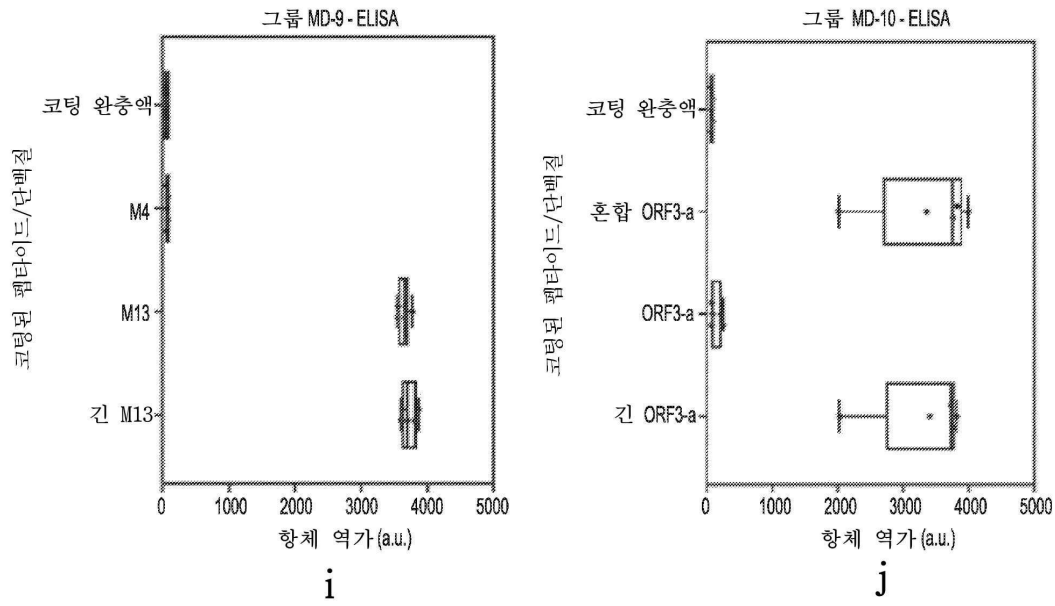
도면15ef



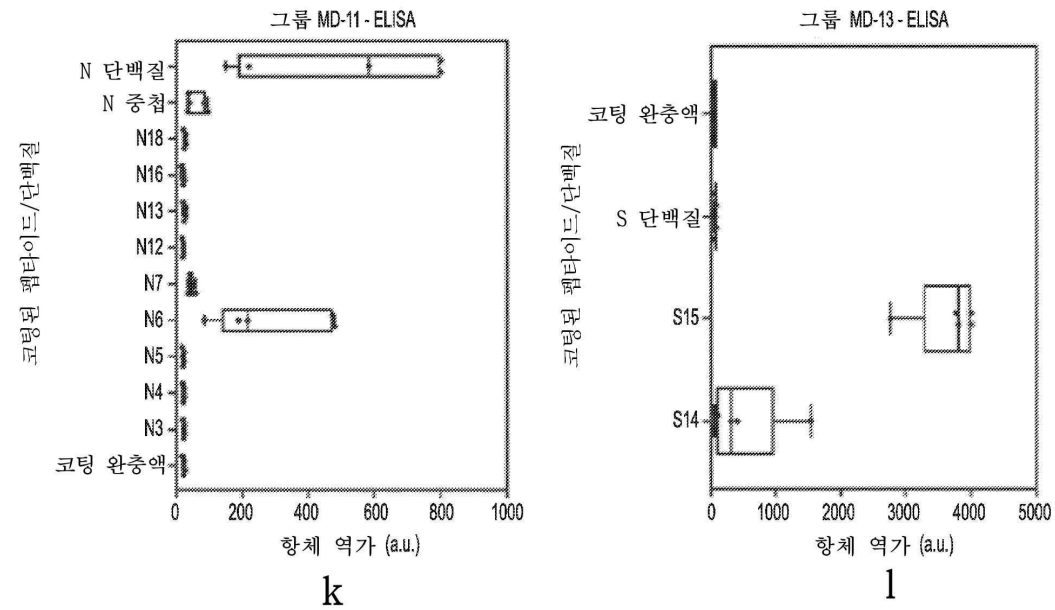
도면15gh



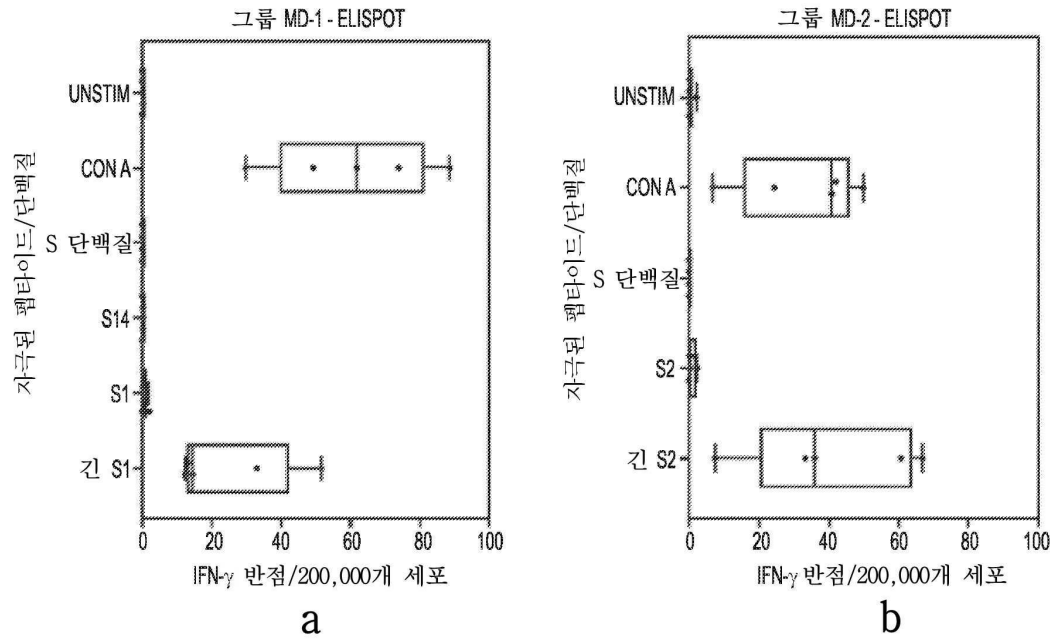
도면15ij



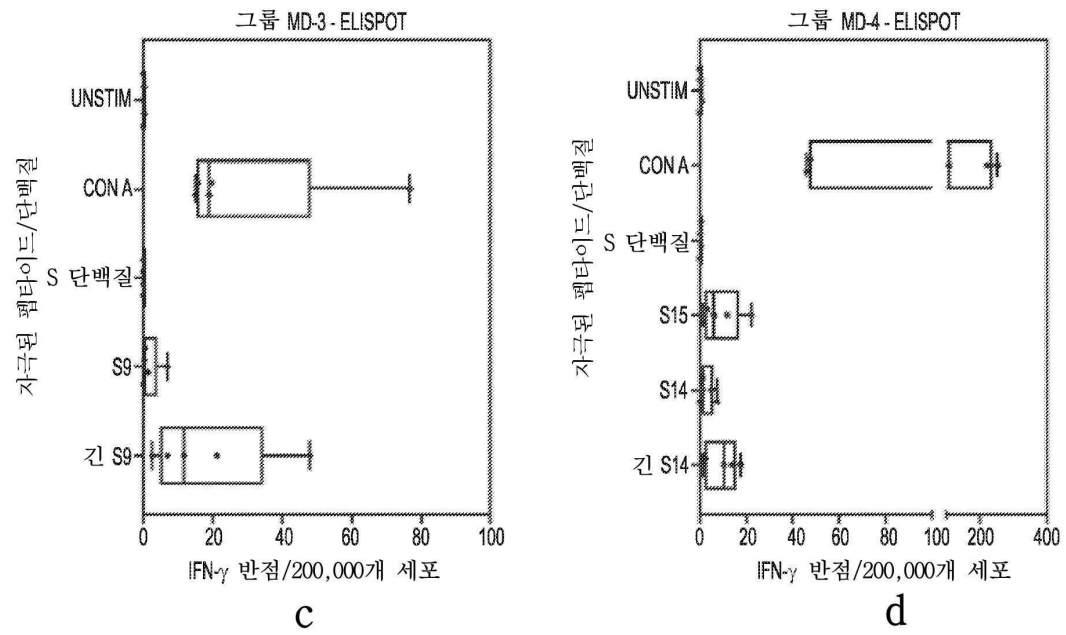
도면15kl



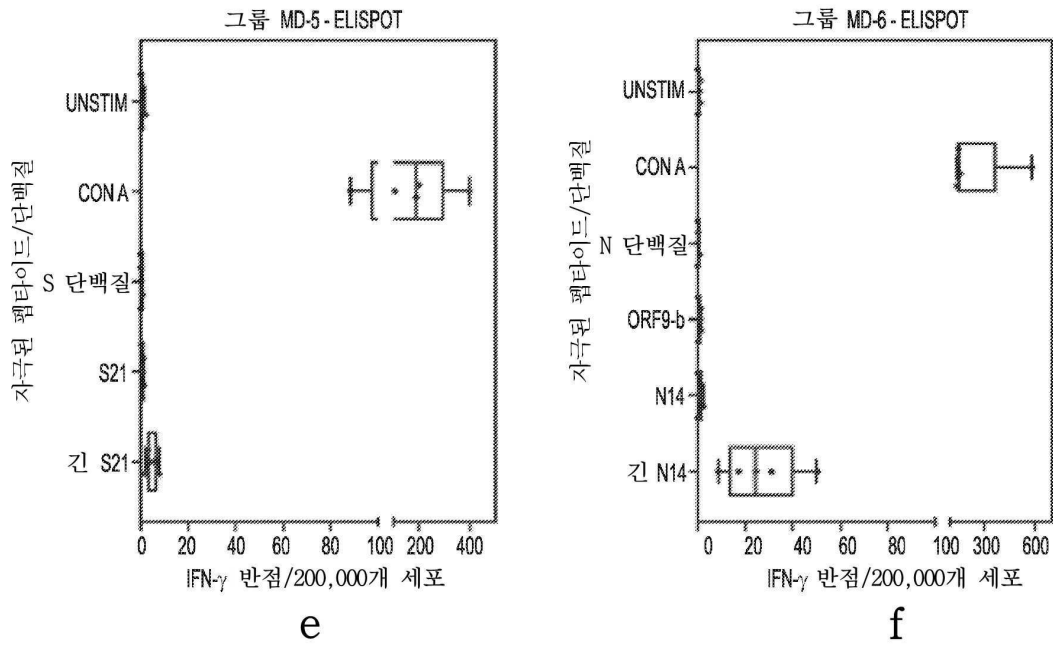
도면16ab



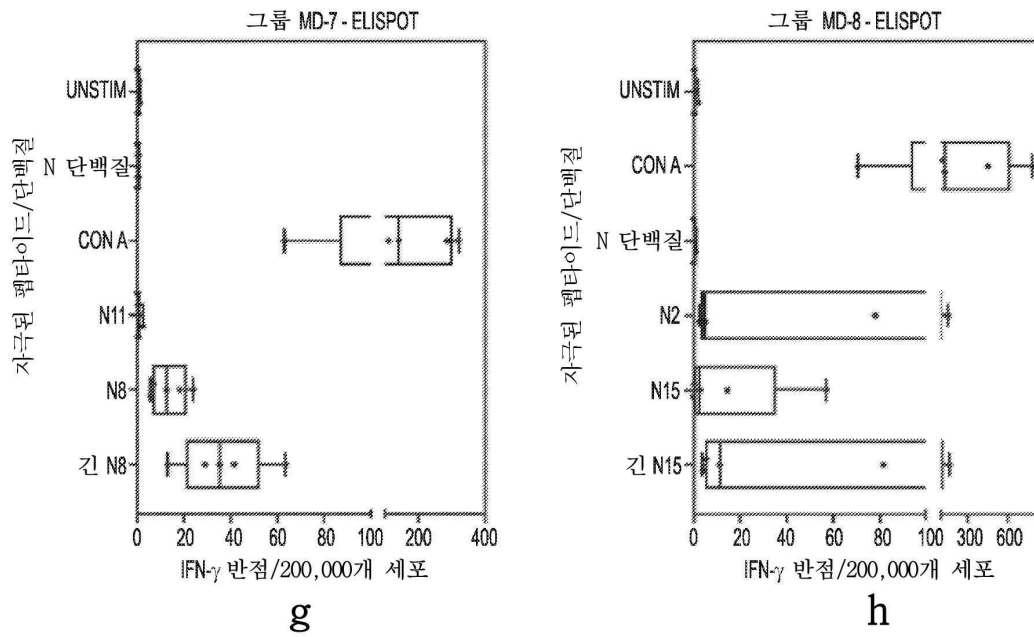
도면16cd



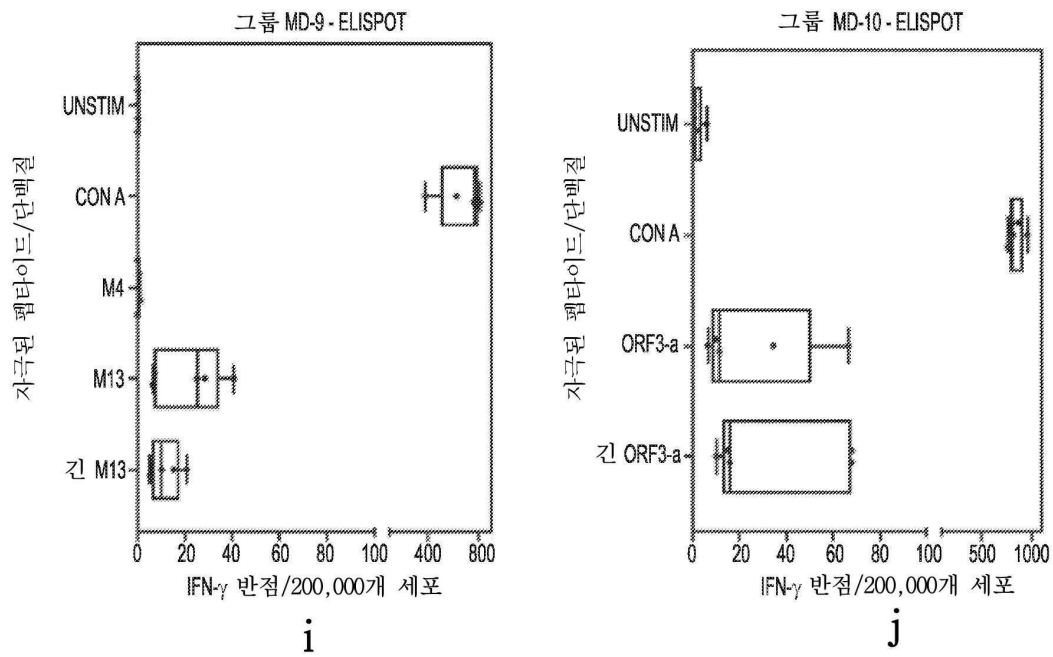
도면16ef



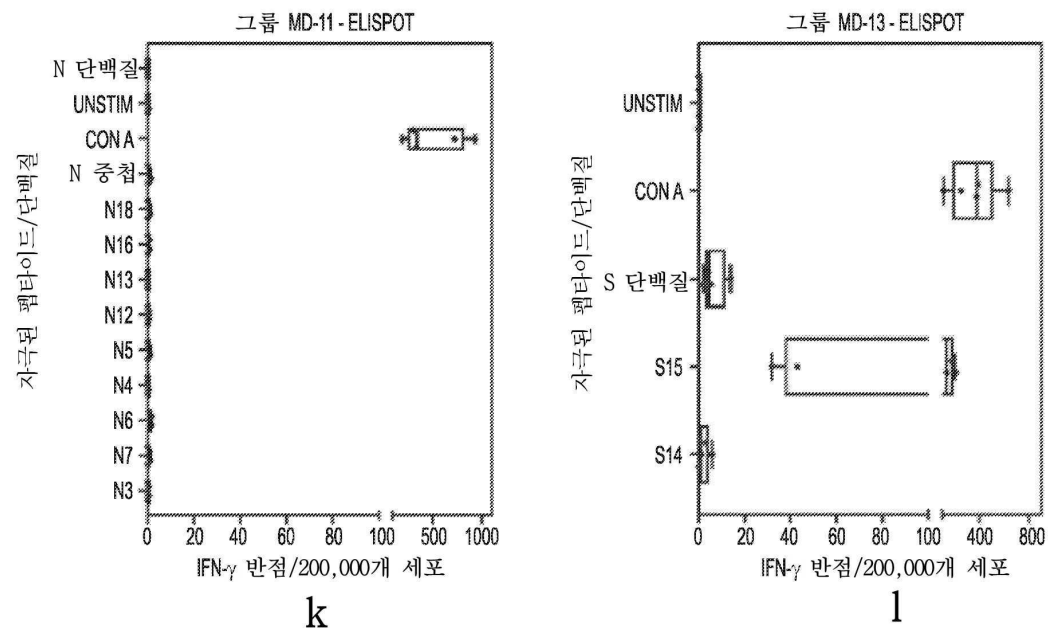
도면16gh



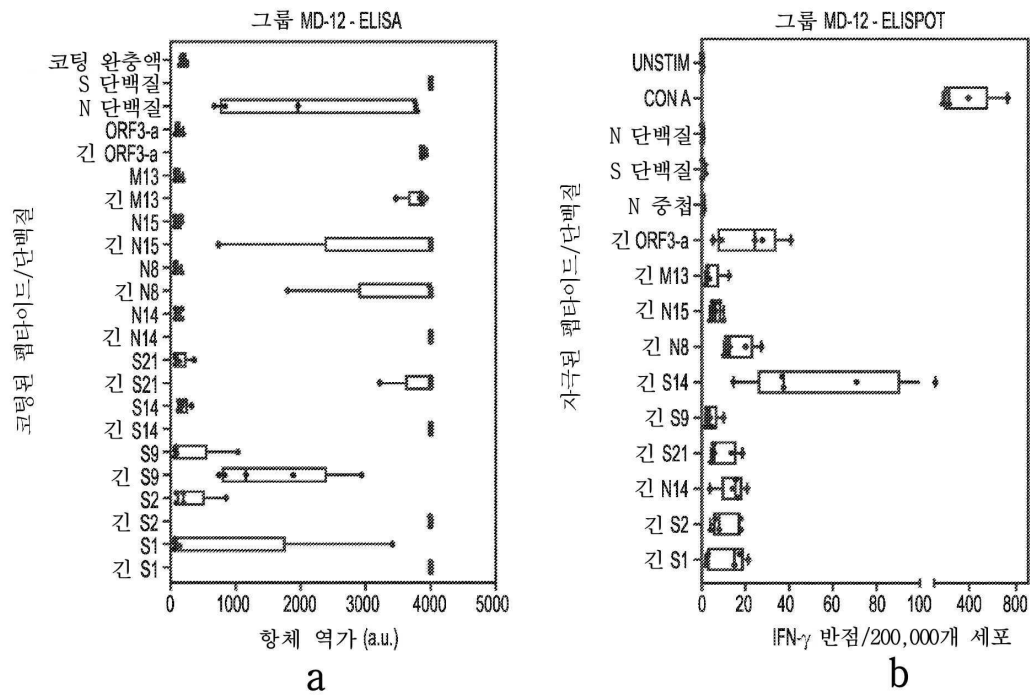
도면16ij



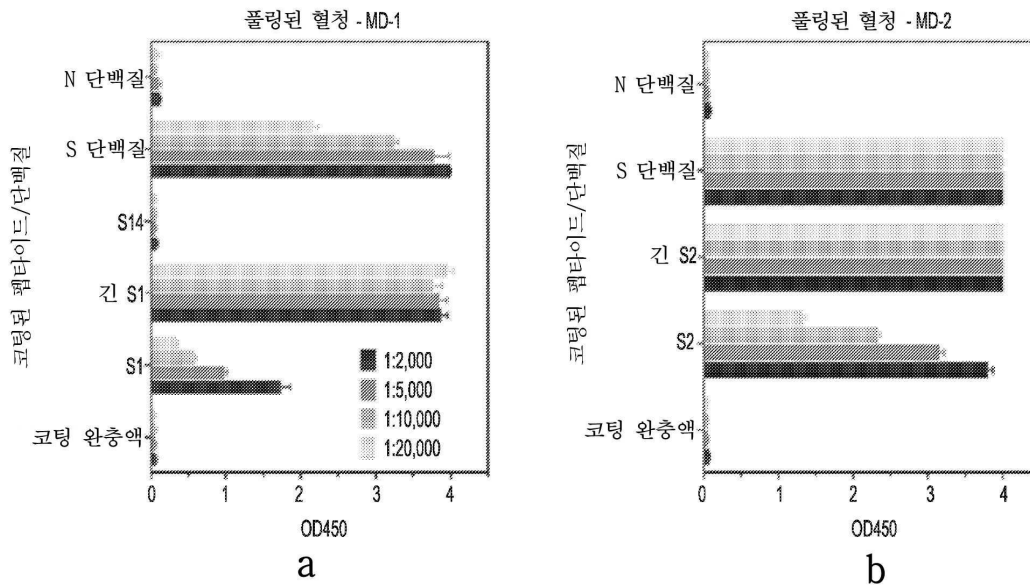
도면16kl



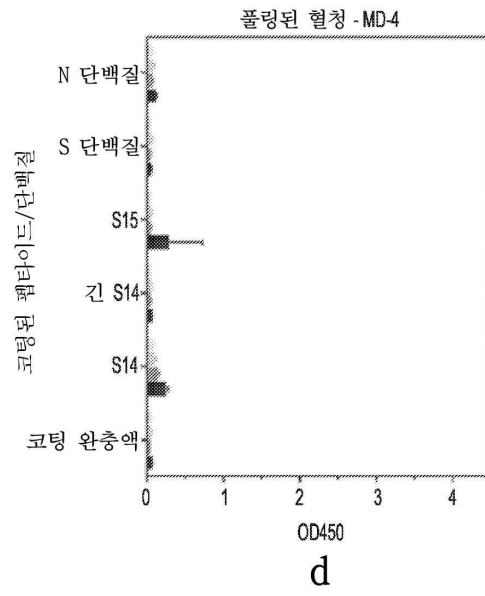
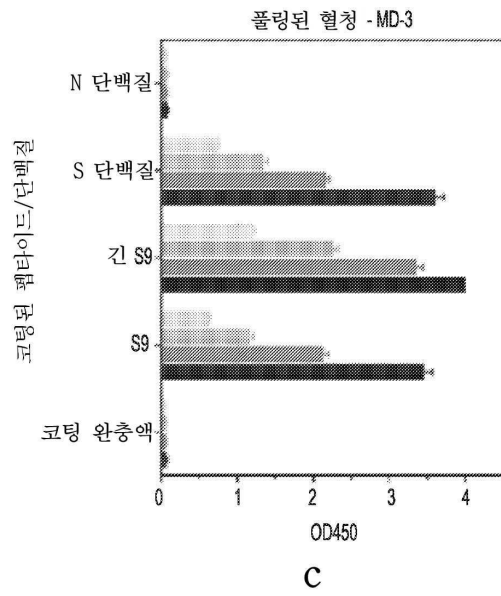
도면17



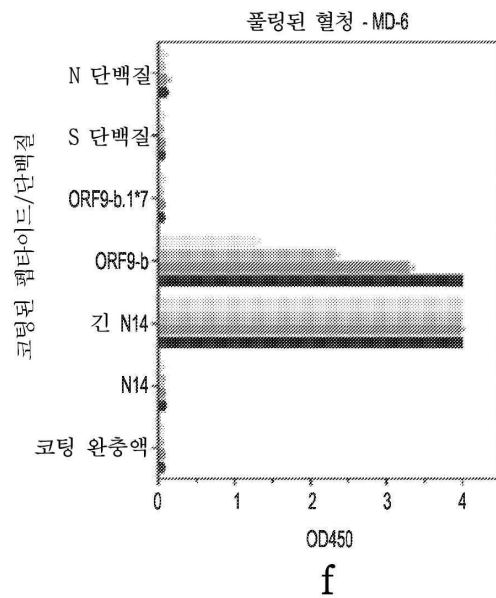
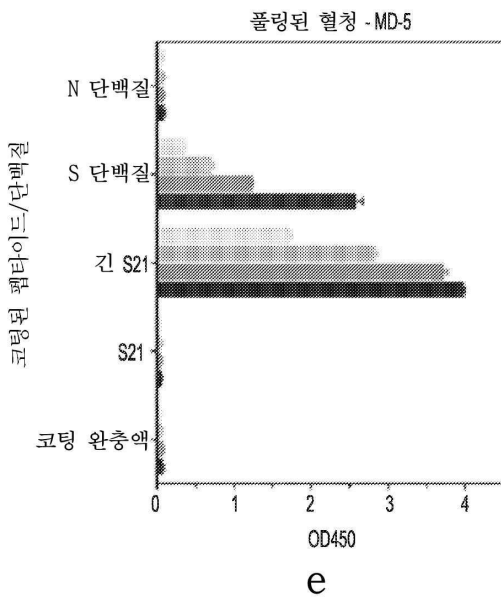
도면18ab



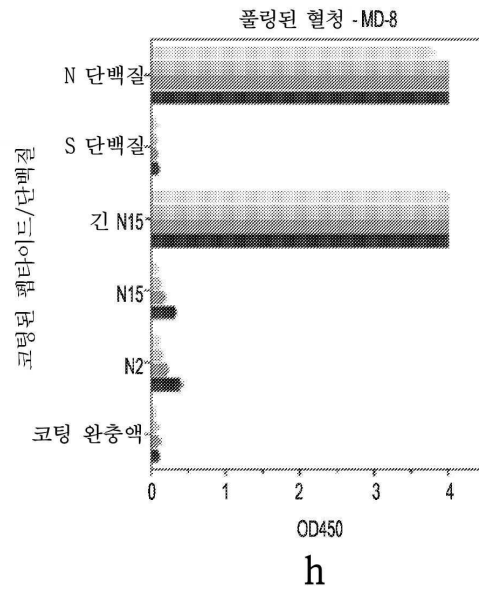
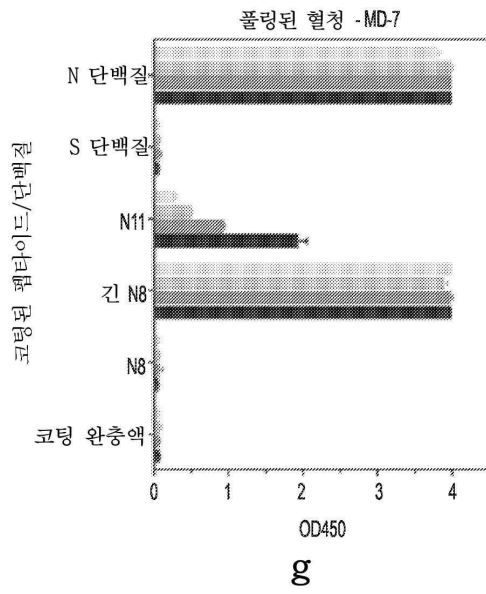
도면18cd



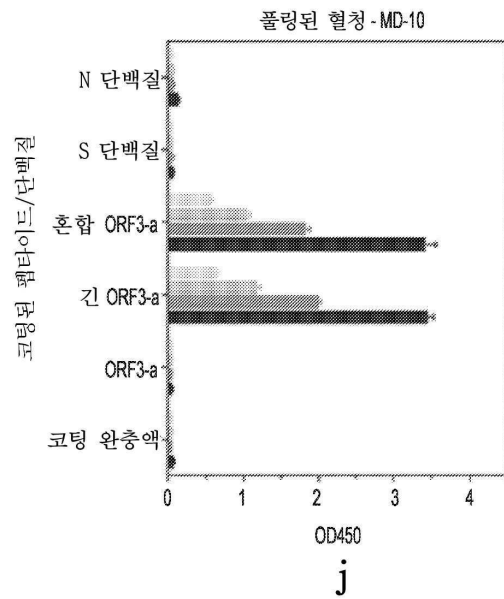
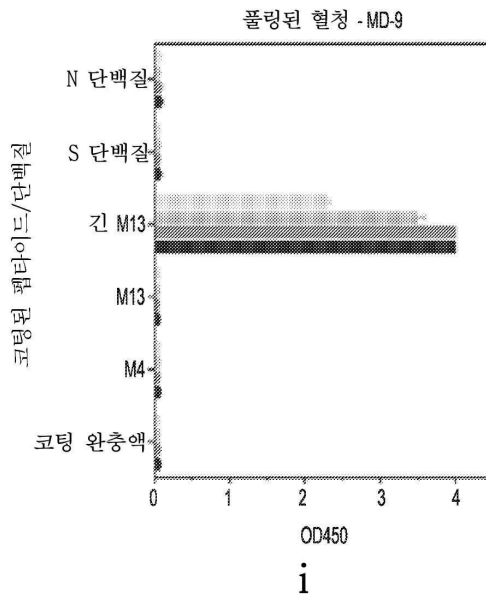
도면18ef



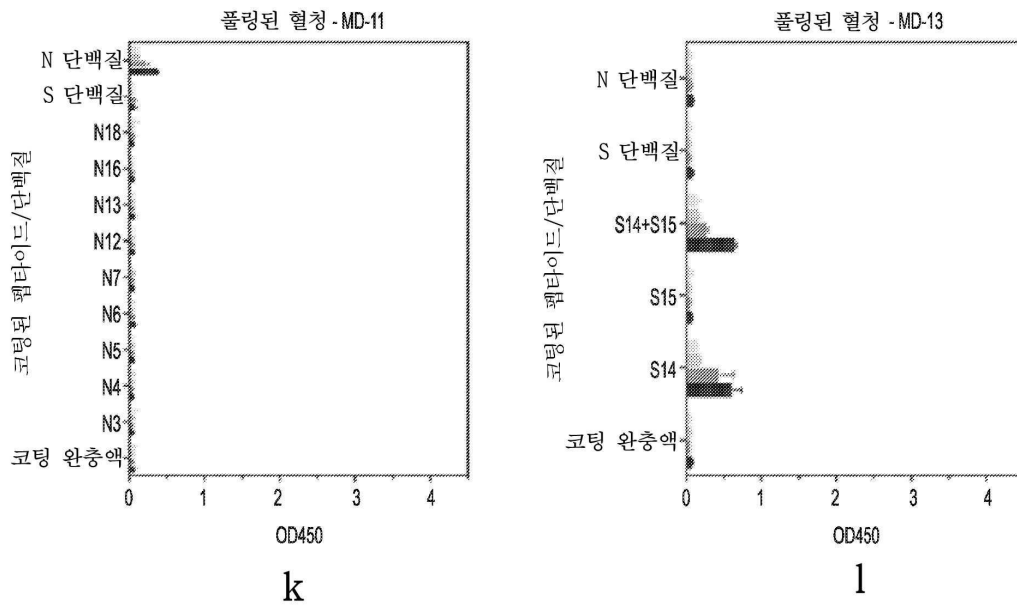
도면18gh



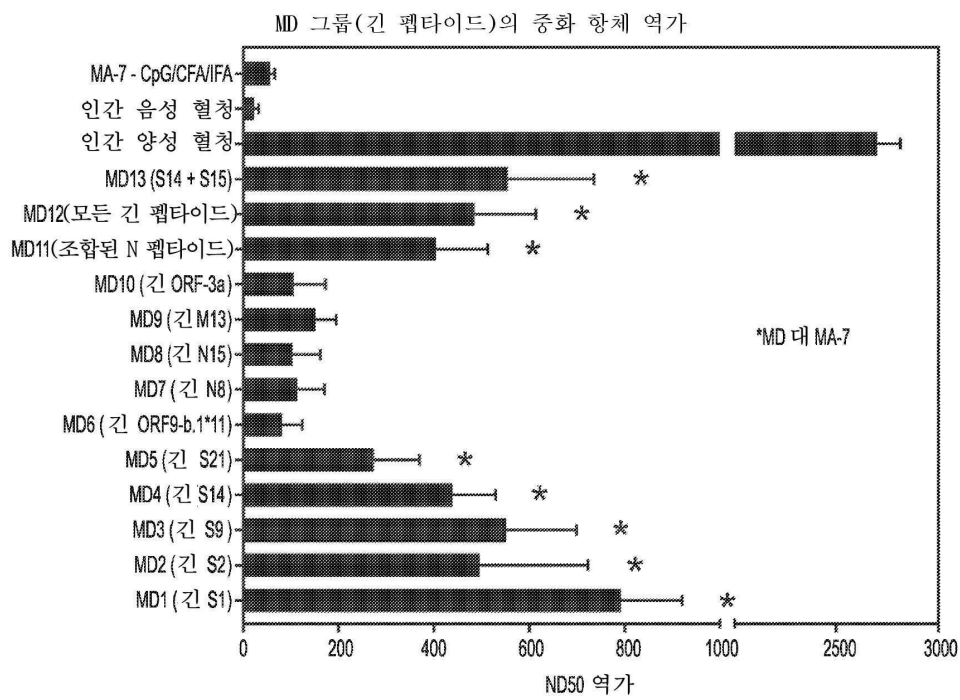
도면18ij



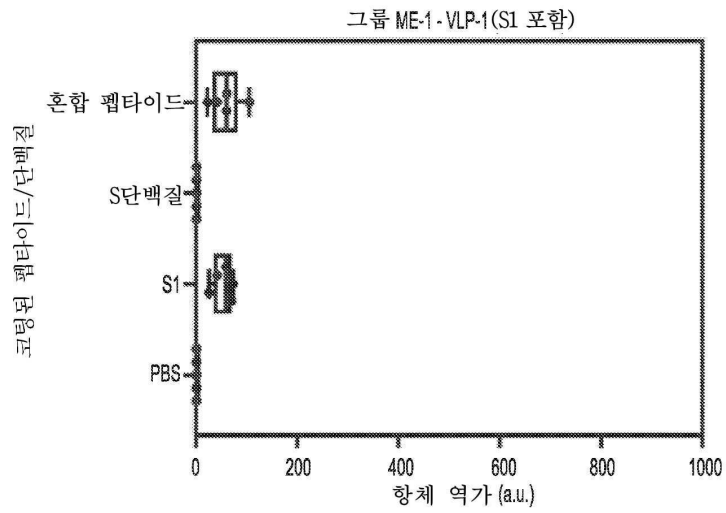
도면18k1



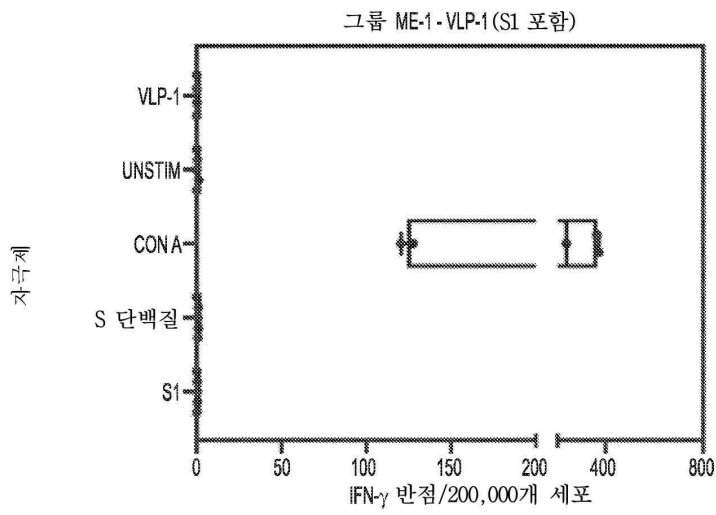
도면19



도면 20ab

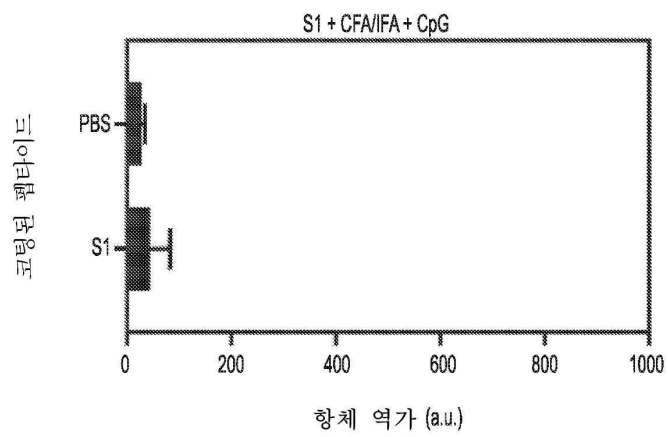


a

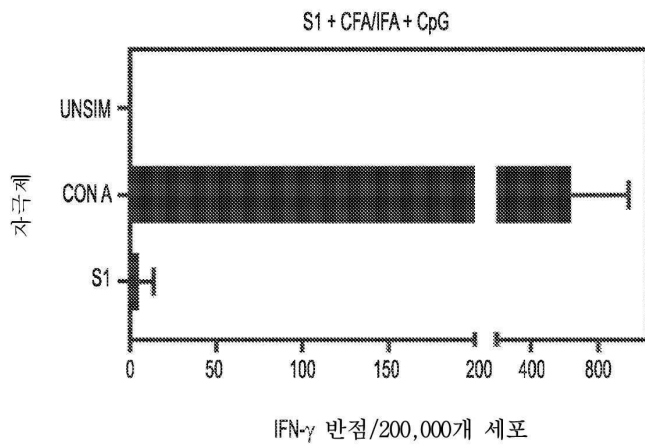


b

도면 20cd

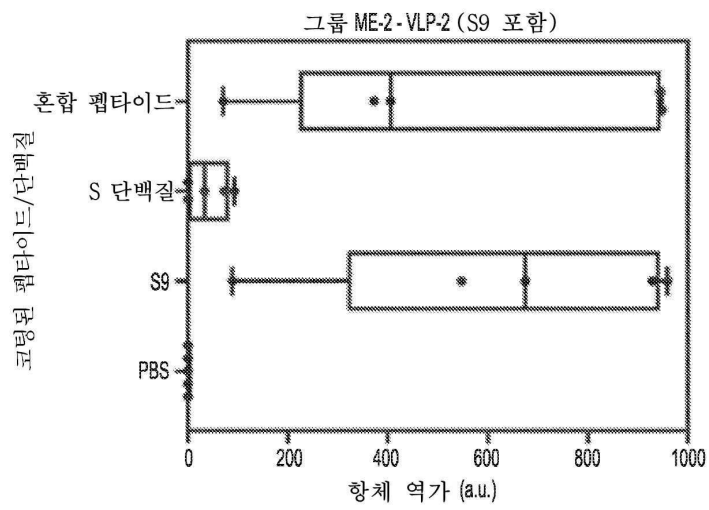


c

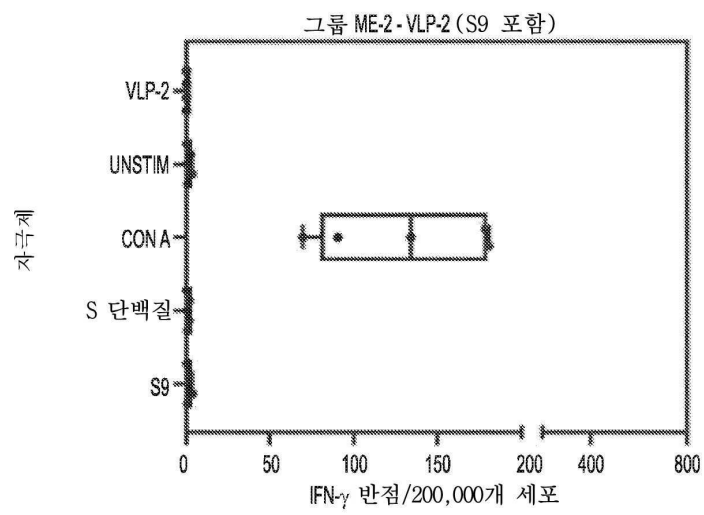


d

도면21ab

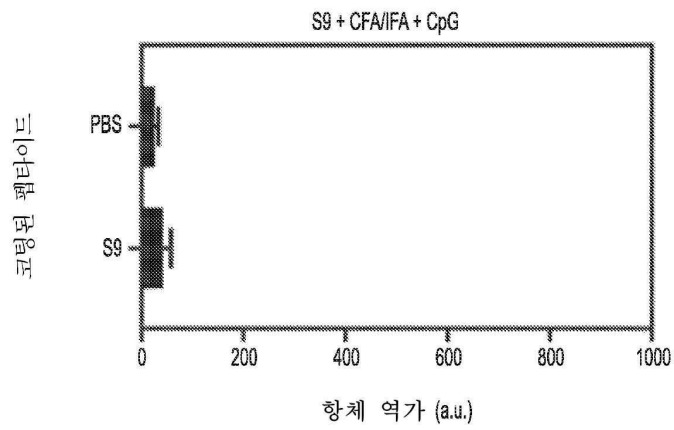


a

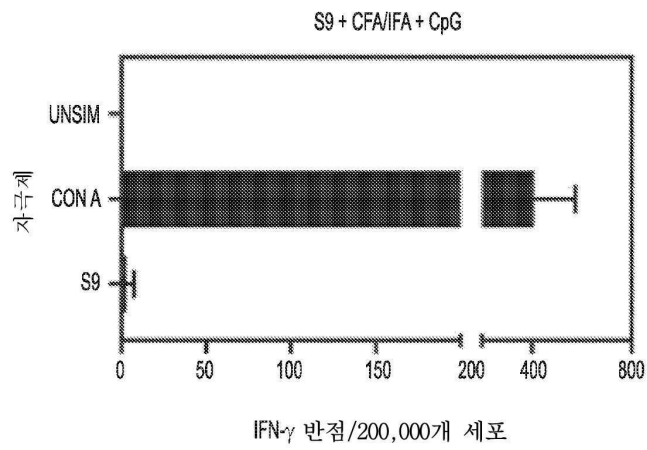


b

도면21cd

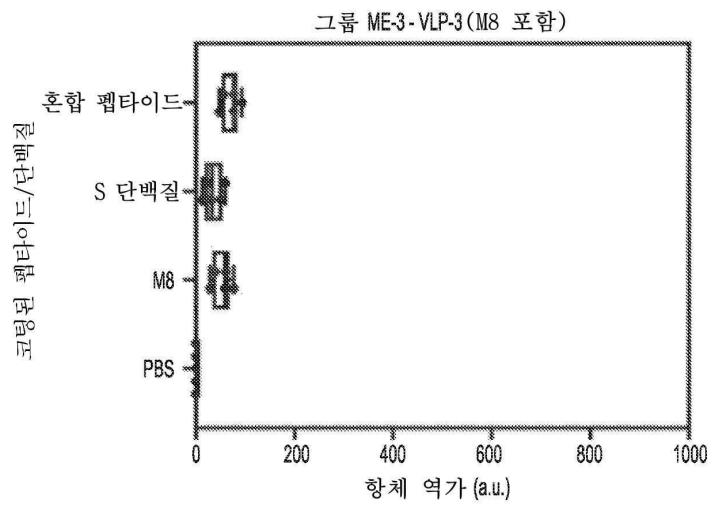


C

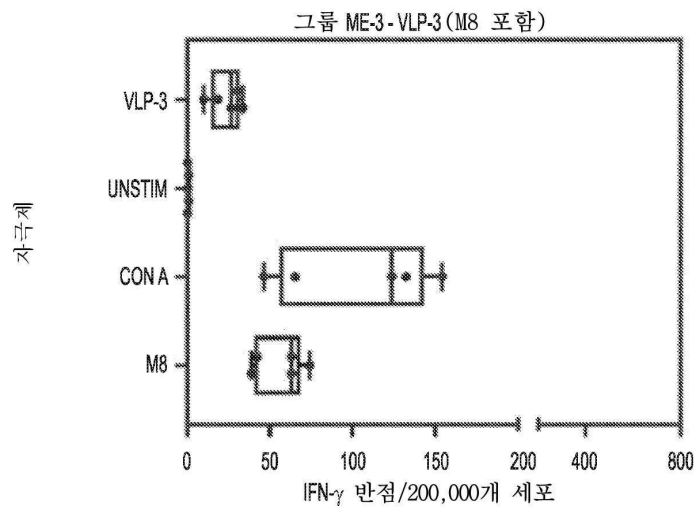


d

도면22ab

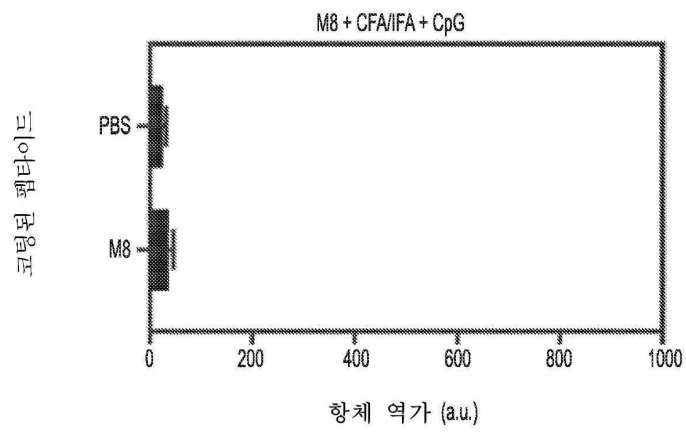


a

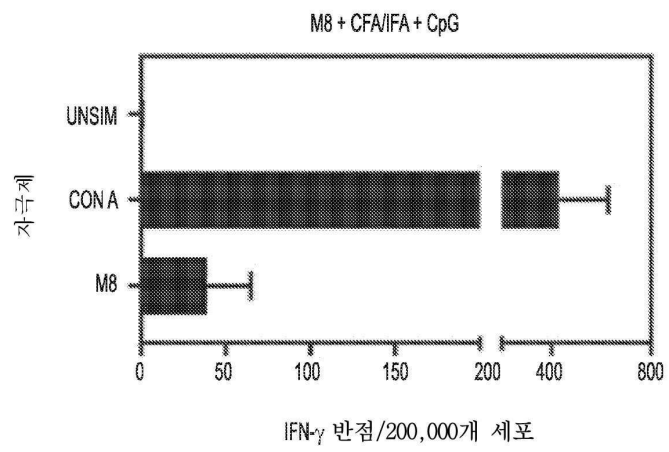


b

도면22cd

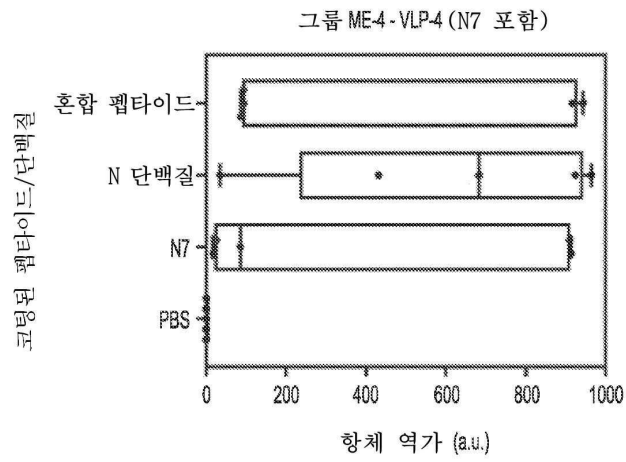


c

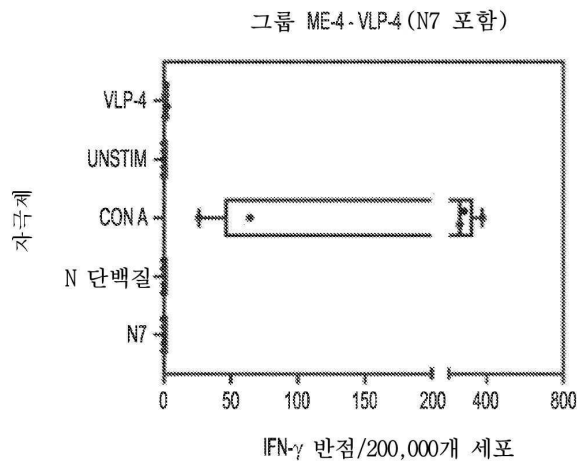


d

도면23ab

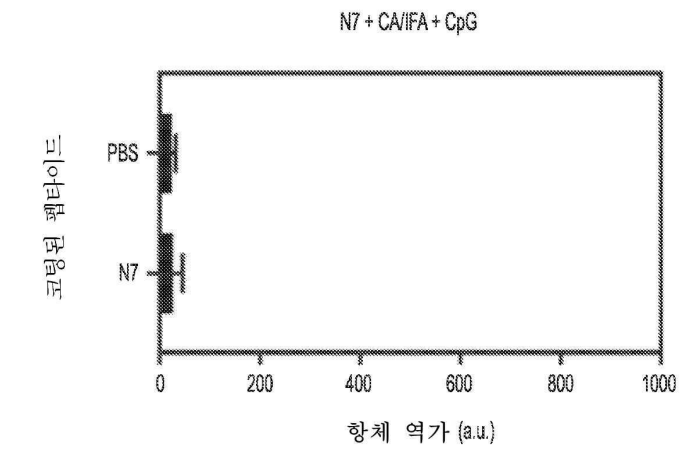


a

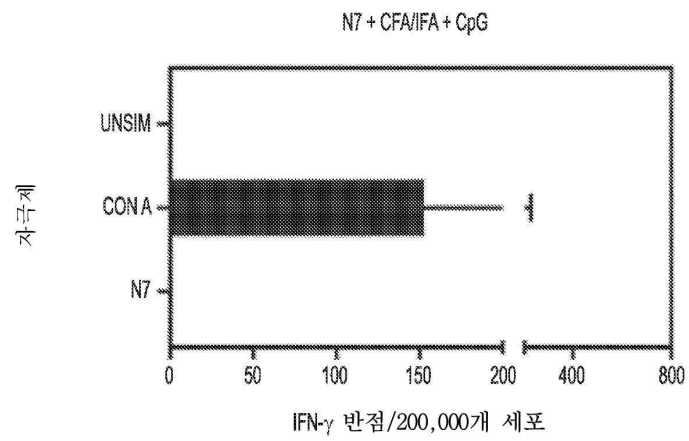


b

도면23cd

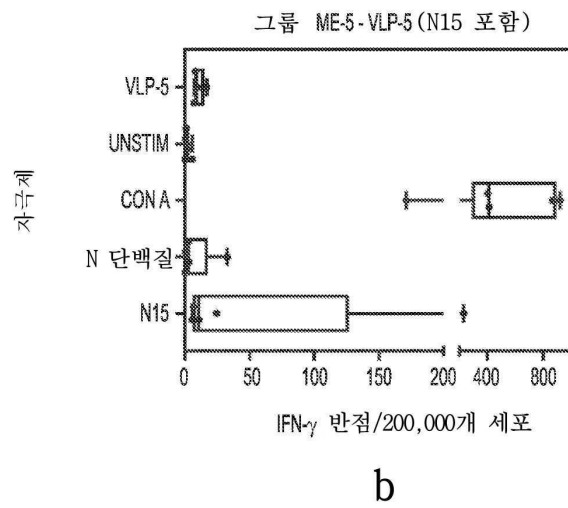
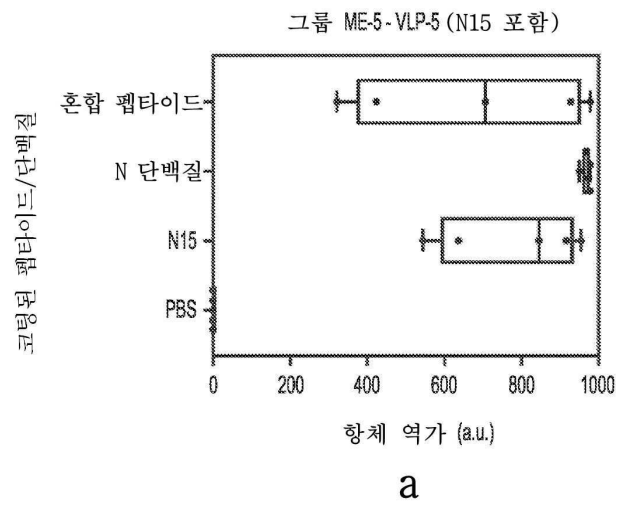


C

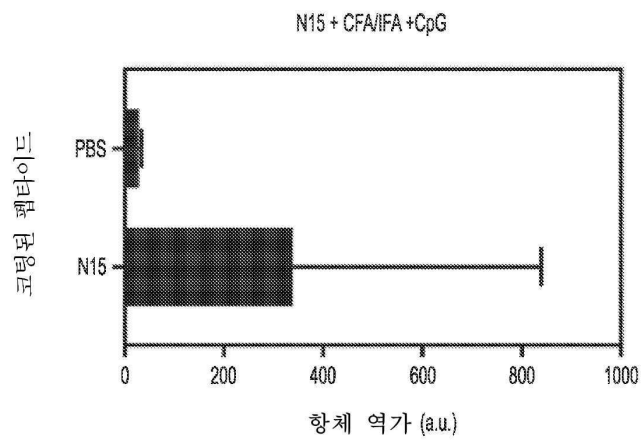


d

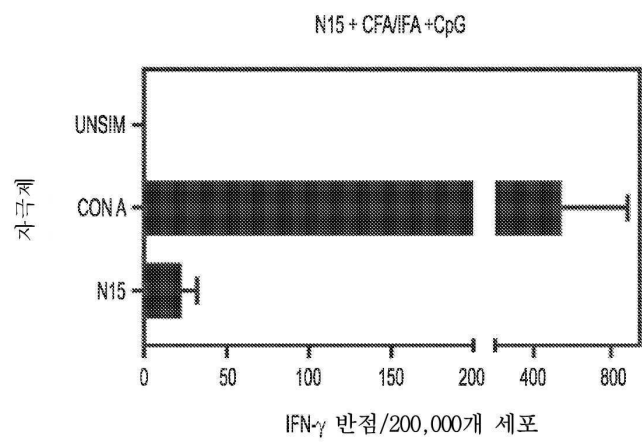
도면24ab



도면24cd

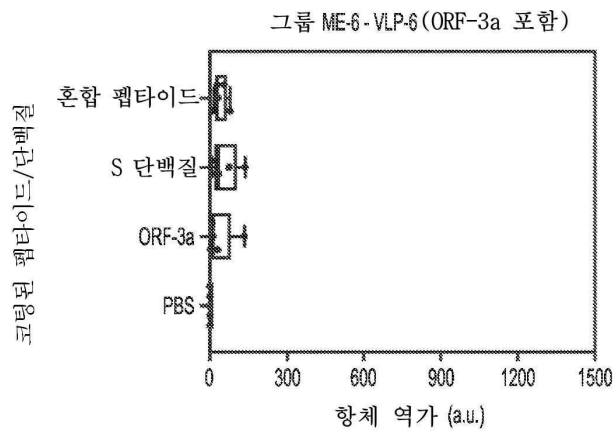


c

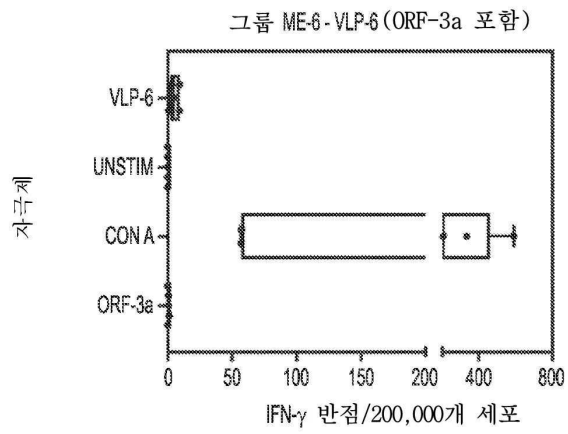


d

도면25ab

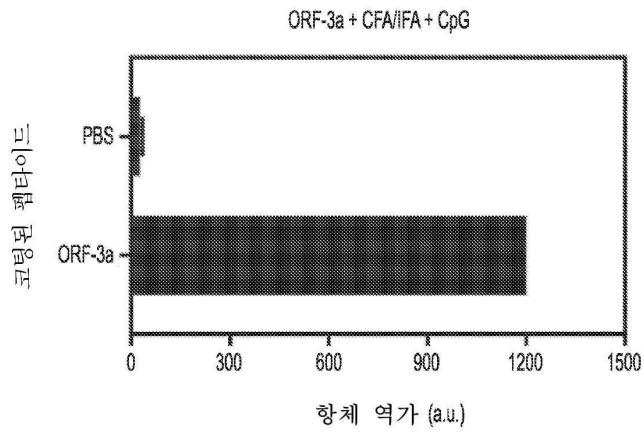


a

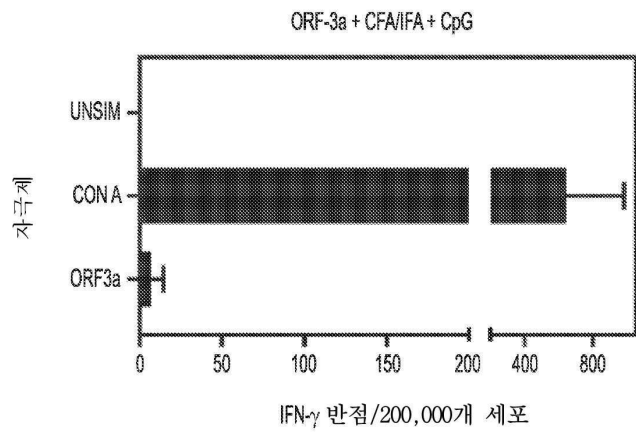


b

도면25cd

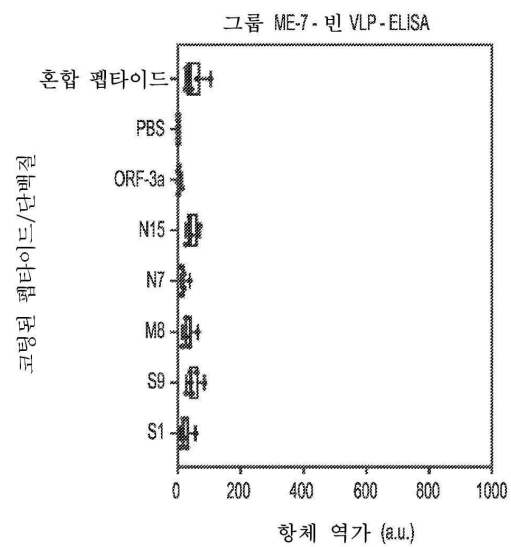


c

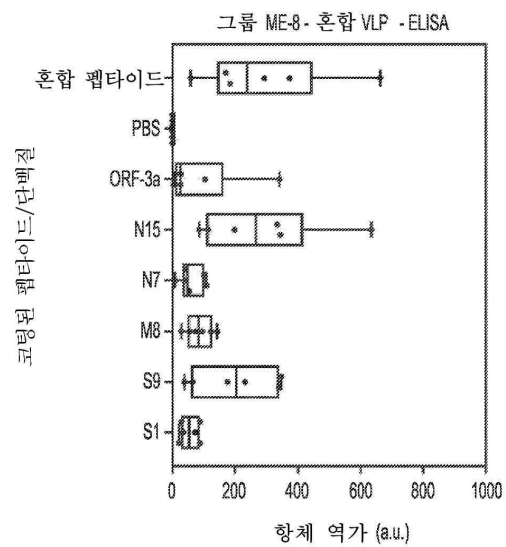


d

도면26ab

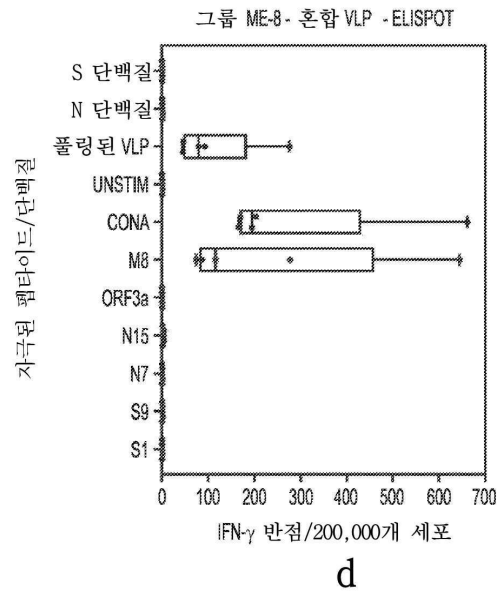
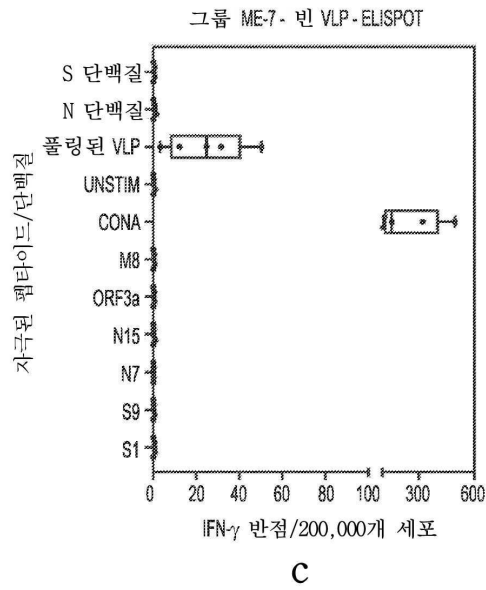


a

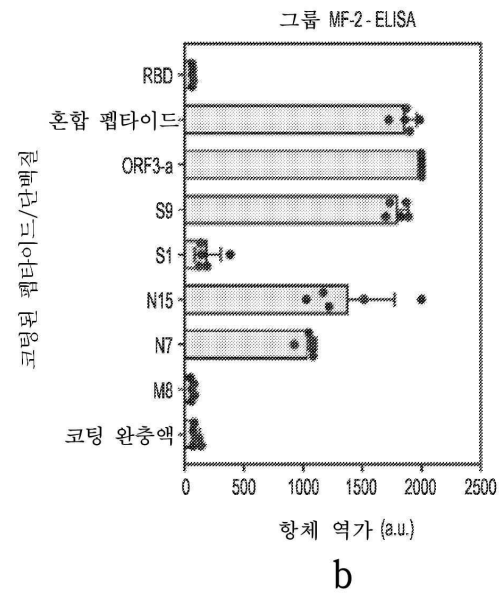
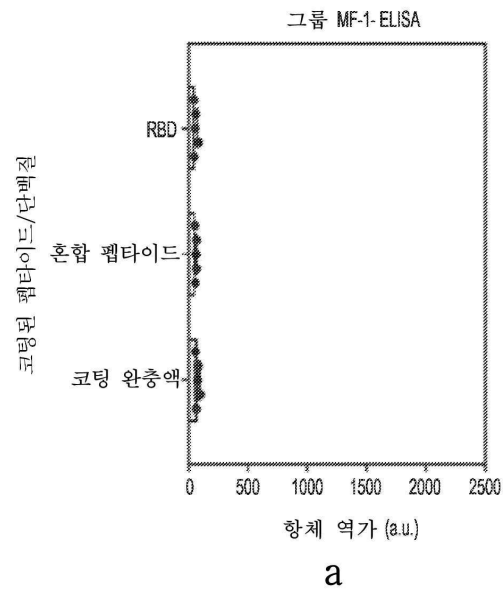


b

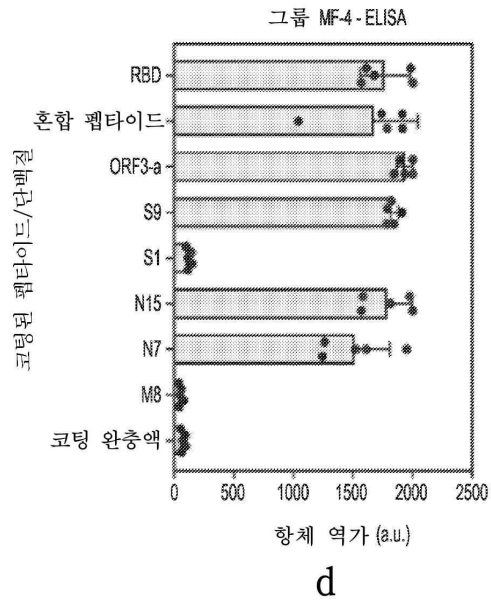
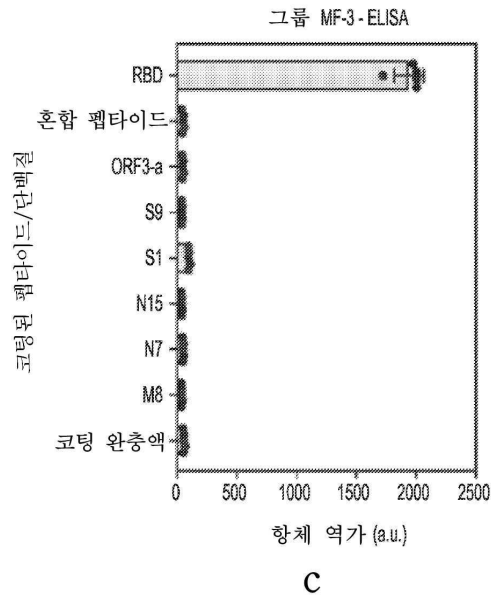
도면26cd



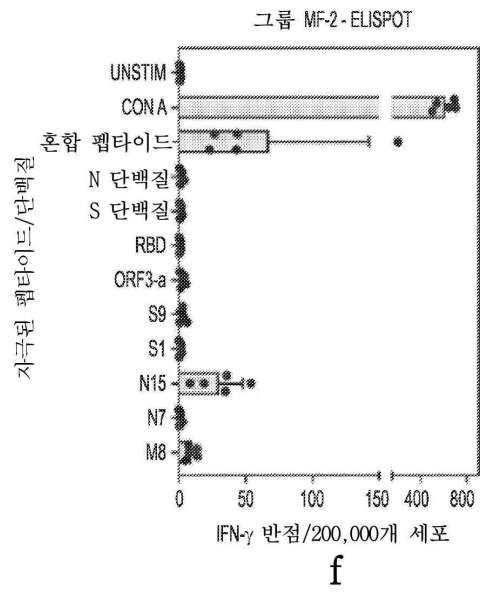
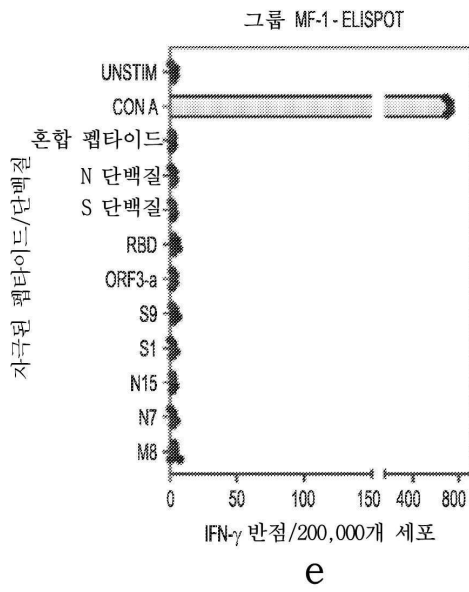
도면27ab



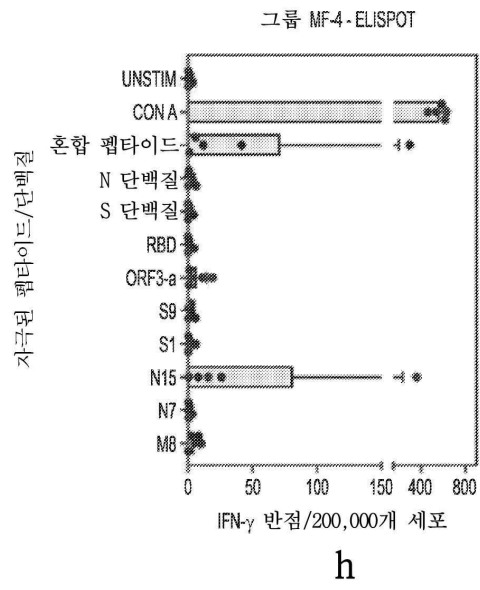
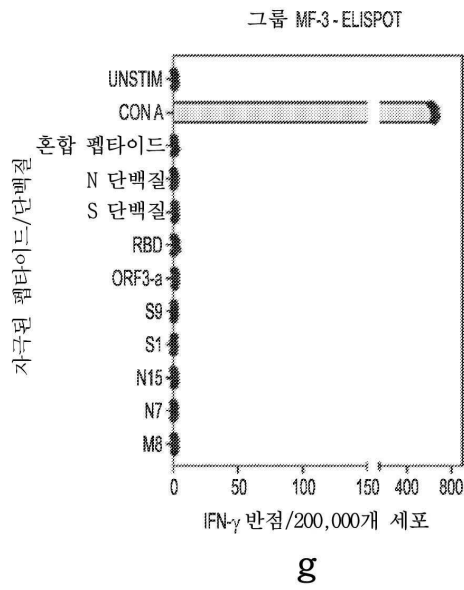
도면27cd



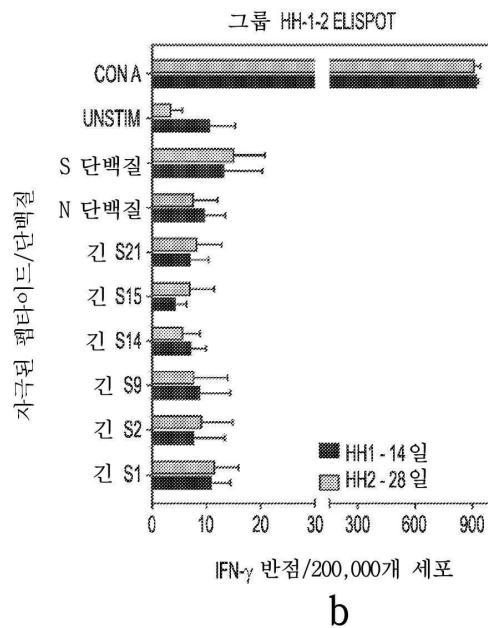
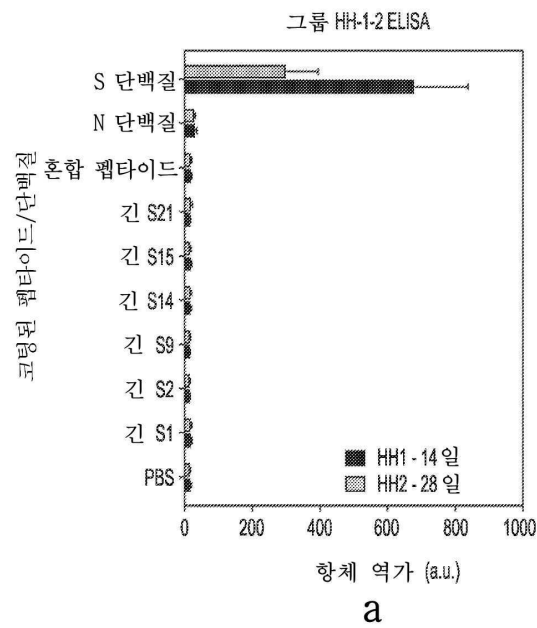
도면27ef



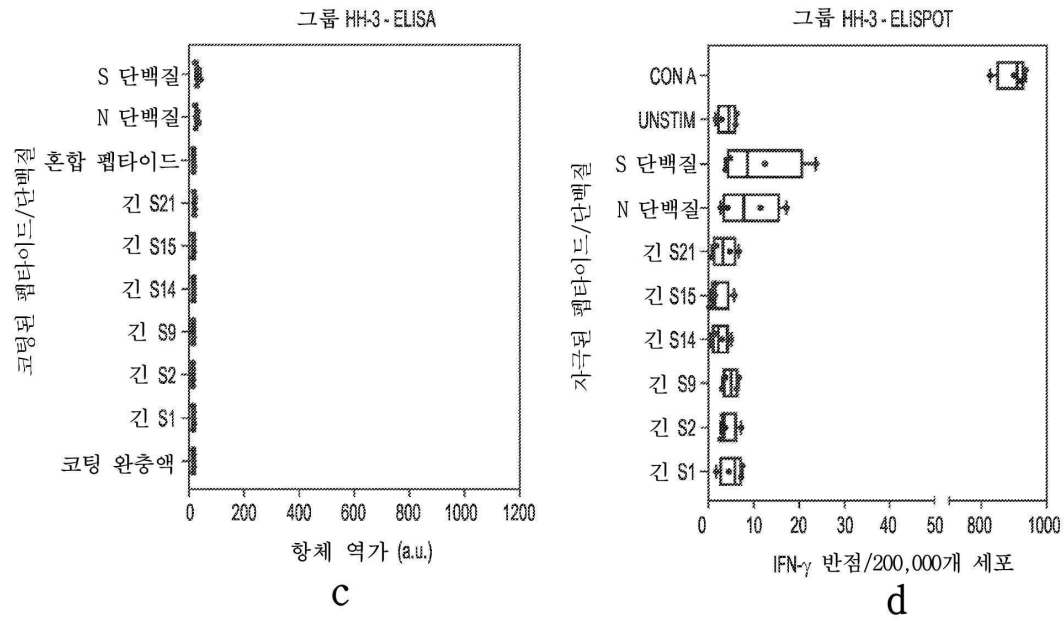
도면27gh



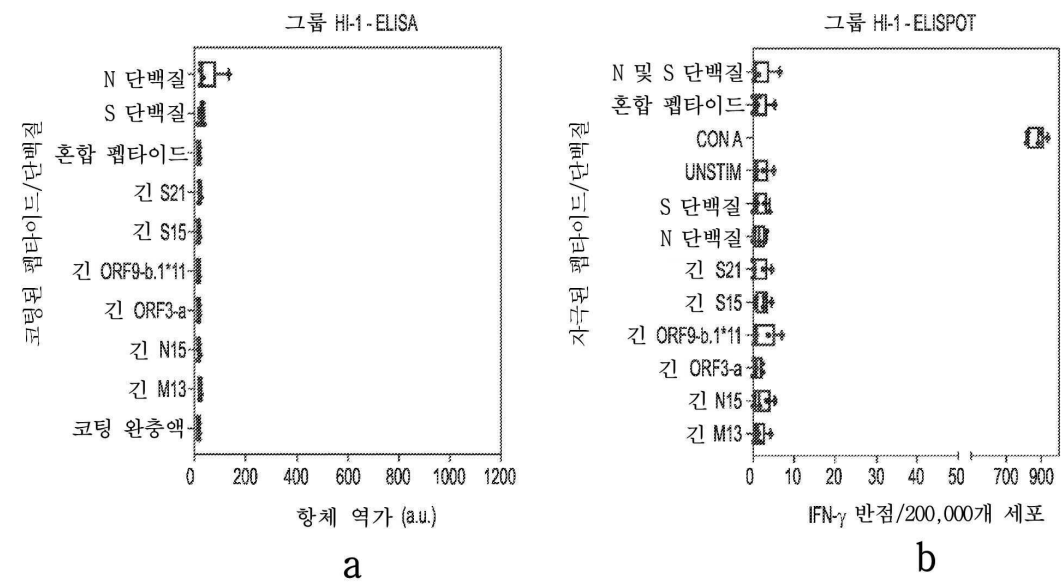
도면28ab



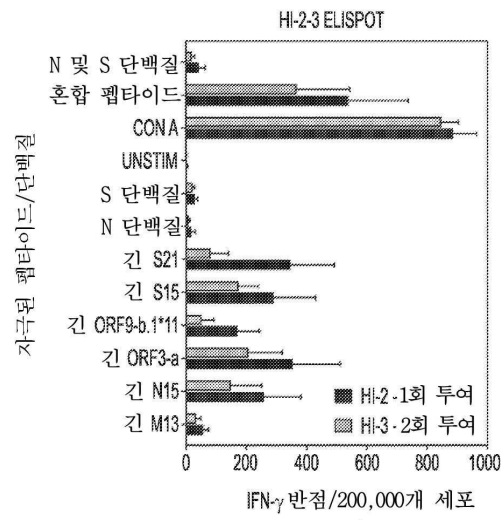
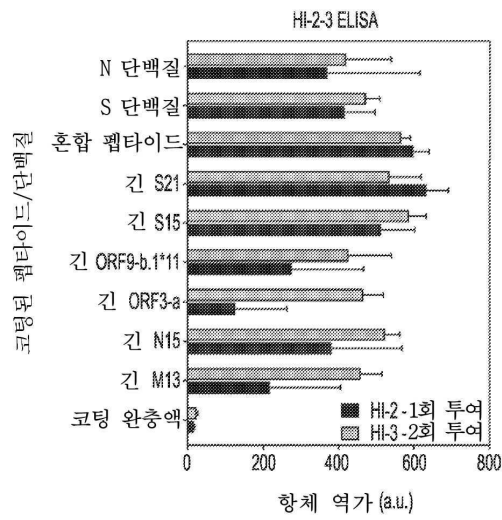
도면28cd



도면29ab



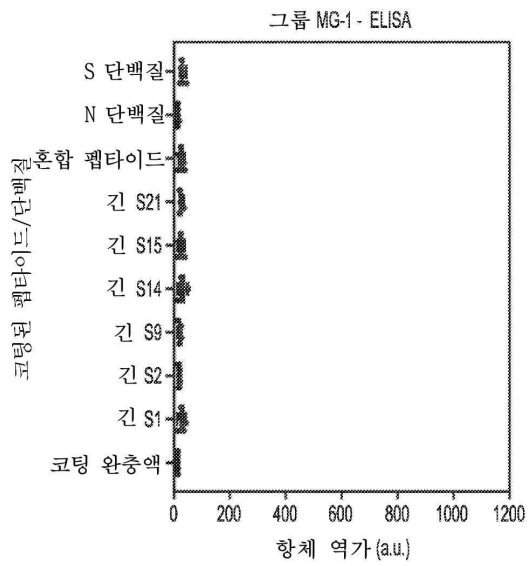
도면29cd



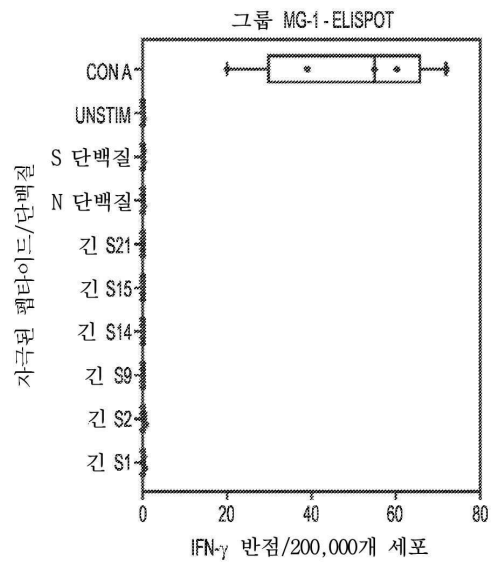
c

d

도면30ab

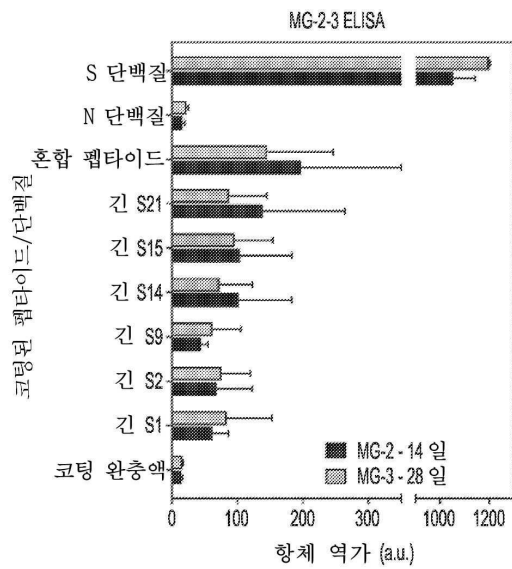


a

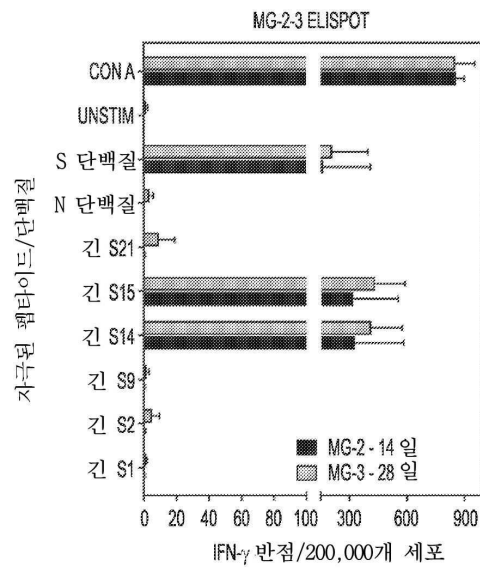


b

도면30cd



c



d

서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Mayo Foundation for Medical Education and Research

<120> SARS-CoV-2 Polypeptides

<130> P35125W000

<150> 63/190,964

<151> 2021-05-20

<150> 63/341,771

<151> 2022-05-13

<160> 87

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleocapsid (N-1)

<400> 1

Leu Gly Thr Gly Pro Glu Ala Gly Leu Pro Tyr Gly Ala Asn Lys Asp

1 5 10 15

Gly Ile Ile Trp Val Ala

20

<210> 2

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleocapsid (N-2)

<400> 2

Asp Gln Glu Leu Ile Arg Gln Gly Thr Asp Tyr Lys His Trp Pro Gln

1 5 10 15

Ile Ala Gln Phe Ala Pro Ser

20

<210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleocapsid (N-3)

<400> 3

Ser Arg Ile Gly Met Glu Val Thr Pro Ser Gly Thr Trp Leu Thr

1 5 10 15

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleocapsid (N-4)

<400> 4

Val Thr Pro Ser Gly Thr Trp Leu Thr Tyr Thr Gly Ala Ile Lys

1 5 10 15

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleocapsid (N-5)

<400> 5

Met Glu Val Thr Pro Ser Gly Thr Trp Leu

1 5 10

<210> 6

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleocapsid (N-6)

<400> 6

Val Thr Pro Ser Gly Thr Trp Leu Thr Tyr Thr Gly Ala Ile Lys Leu

1 5 10 15

Asp Asp Lys Asp Pro Asn Phe Lys

20

<210> 7

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ORF9B

<400> 7

Pro Lys Ile Ser Glu Met His Pro Ala Leu Arg Leu Val Asp

1 5 10

<210> 8

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleocapsid (N-7)

<400> 8

Asp Gln Val Ile Leu Leu Asn Lys His Ile Asp Ala Tyr Lys

1 5 10

<210> 9

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Membrane (M-1)

<400> 9

Arg Thr Leu Ser Tyr Tyr Lys Leu Gly Ala Ser Gln Arg Val Ala

1 5 10 15

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Membrane (M-2)

<400> 10

Thr Leu Ala Cys Phe Val Leu Ala Ala

1 5

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Membrane (M-3)

<400> 11

Trp Leu Leu Trp Pro Val Thr Leu Ala

1 5

<210> 12

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-1)

<400> 12

Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met Asp Leu Glu

1 5 10 15

<210> 13

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-2)

<400> 13

Asn Leu Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg

1 5 10 15

<210> 14

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-3)

<400> 14

Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly

1 5 10 15

<210> 15

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleocapsid (N-8)

<400> 15

Leu Ser Pro Arg Trp Tyr Phe Tyr Tyr Leu Gly Thr Gly Pro Glu Ala

1 5 10 15

Gly Leu

<210> 16

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Membrane (M-4)

<400> 16

Gly Ala Val Ile Leu Arg Gly His Leu Arg Ile Ala Gly His His Leu

1 5 10 15

Gly Arg

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Membrane (M-5)

<400> 17

Thr Ser Arg Thr Leu Ser Tyr Tyr Lys Leu Gly Ala Ser Gln Arg Val

1 5 10 15

Ala

<210> 18

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ORF3 (ORF-3a)

<400> 18

Tyr Phe Thr Ser Asp Tyr Tyr Gln Leu Tyr Ser Thr Gln Leu Ser Thr

1 5 10 15

Asp Thr Gly Val

20

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-4)

<400> 19

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val

1 5 10

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleocapsid (N-18)

<400> 20

Trp Leu Thr Tyr Thr Gly Ala Ile Lys Leu

1 5 10

<210> 21

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ORF9B (ORF9b.1*7)

<400> 21

Leu Val Asp Pro Gln Ile Gln Leu

1 5

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ORF9B (ORF9b.1*8)

<400> 22

Lys Leu Ala Thr Thr Glu Glu Leu Pro Asp Glu

1 5 10

<210> 23

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ORF9B (ORF9b.1*9)

<400> 23

Thr Glu Glu Leu Pro Asp Glu Phe

1 5

<210> 24

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ORF9B (ORF9b.1*10)

<400> 24

Asn Ala Val Gly Arg Asp Gln Asn Asn Val Gly Pro Lys Val Tyr Pro

1 5 10 15

Ile Ile Leu

<210> 25

<211>

> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-9)

<400> 25

Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro Thr

1 5 10 15

<210> 26

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-10)

<400> 26

Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala

1 5 10 15

<210> 27

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Spike (S-11)

<400> 27

Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn

1 5 10 15

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-12)

<400> 28

Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val

1 5

<210> 29

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Membrane (M-8)

<400> 29

Glu Ile Thr Val Ala Thr Ser Arg Thr Leu Ser Tyr Tyr Lys Leu

1 5 10 15

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Membrane (M-9)

<400> 30

Tyr Arg Ile Asn Trp Ile Thr Gly Gly Ile Ala Ile Ala Met Ala

1 5 10 15

<210> 31

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Membrane (M-10)

<400> 31

Ser Tyr Phe Ile Ala Ser Phe Arg Leu Phe Ala Arg Thr Arg Ser

1 5 10 15

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Membrane (M-11)

<400> 32

Ser Met Trp Ser Phe Asn Pro Glu Thr

1 5

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Membrane (M-12)

<400> 33

Leu Leu Trp Pro Val Thr Leu Ala Cys Phe

1 5 10

<210> 34

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Membrane (M-13)

<400> 34

Glu Ser Glu Leu Val Ile Gly Ala Val Ile Leu Arg Gly His Leu

1 5 10 15

<210> 35

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleocapsid (N-11)

<400> 35

Thr Gly Pro Glu Ala Gly Leu Pro Tyr Gly Ala Asn Lys Asp

1 5 10

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleocapsid (N-12)

<400> 36

Pro Asn Phe Lys Asp Gln Val Ile Leu Leu

1 5 10

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleocapsid (N-13)

<400> 37

Leu Leu Asn Lys His Ile Asp Ala Tyr

1 5

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ORF9B (ORF9B.1*11)

<400> 38

Pro Gln Ile Gln Leu Ala Val Thr Arg Met Glu Asn Ala Val Gly Arg

1 5 10 15

Asp

<210> 39

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleocapsid (N-15)

<400> 39

Ile Arg Gln Gly Thr Asp Tyr Lys His Trp Pro Gln Ile Ala Gln Phe

1 5 10 15

Ala Pro Ser Ala Ser Ala Phe Phe Gly

20 25

<210> 40

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleocapsid (N-16)

<400> 40

Val Thr Pro Ser Gly Thr Trp Leu Thr Tyr

1 5 10

<210> 41

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Membrane (M-14)

<400> 41

Ser Gln Arg Val Ala Gly Asp Ser Gly Phe Ala Ala Tyr Ser Arg

1 5 10 15

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-13)

<400> 42

Val Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu

1 5

<210> 43

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-14)

<400> 43

Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp Phe His Ala Ile His Val Ser

1 5 10 15

<210> 44

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-15)

<400> 44

Ser Asn Val Thr Trp Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn

1 5 10 15

<210> 45

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-16)

<400> 45

Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val

1 5 10

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-17)

<400> 46

Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val

1 5

<210> 47

<211>

15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ORF7

<400> 47

Val Lys His Val Tyr Gln Leu Arg Ala Arg Ser Val Ser Pro Lys

1 5 10 15

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-18)

<400> 48

Tyr Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe

1 5

<210> 49

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-19)

<400> 49

Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met Asp Leu

1 5 10 15

<210> 50

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-20)

<400> 50

Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr

1 5 10 15

<210> 51

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-21)

<400> 51

Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala

1 5 10 15

<210> 52

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-22)

<400> 52

Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val

1 5 10

<210> 53

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spike (S-23)

<400> 53

Arg Ser Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 54

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Polypeptide Sequence

<400> 54

Leu Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val

1	5	10
---	---	----

<210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence

<400> 55

Phe Val Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val

1	5	10
---	---	----

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence

<400> 56

Phe Ile Glu Asp Ile Leu Phe Asn Lys Val

1	5	10
---	---	----

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence

<400> 57

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asp Lys Val

1	5	10
---	---	----

<210> 58

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence

<400> 58

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asp Arg Met

1 5 10

<210> 59

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence

<400> 59

Ser Lys Arg Ser Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val

1 5 10

<210> 60

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence

<400> 60

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala

1 5 10

<210> 61

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence

<400> 61

Leu Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala

1 5 10 15

Gly Thr Ile Thr Ser Gly

20

<210> 62

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence

<400> 62

Thr Asp Gly Met Thr Ala Gln Tyr Ala Ser Ala Leu Leu Ala Gly

1 5 10 15

<210> 63

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence

<400> 63

Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ala Ala Leu Leu Ala Gly

1 5 10 15

<210> 64

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence

<400> 64

Leu Pro Pro Leu Leu Thr Tyr Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala

1 5 10 15

Leu Leu Ser Gly

20

<210> 65

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence

<400> 65

Gln Gly Asn Phe Gly Asp Gln Glu Leu Ile Arg Gln Gly Thr Asp Tyr

1 5 10 15

Lys His Trp Pro Gln Ile Ala Gln Phe Ala Pro Ser

20 25

<210> 66

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence

<400> 66

Asp Gln Glu Leu Asn Arg Gln Gly Ile Asn Tyr Lys His Trp Pro Gln

1 5 10 15

Ile Ala Gln Phe Ala Pro Ser

20

<210> 67

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence

<400>

> 67

Lys Asp Gln Val Phe Leu Leu Asn Lys His Val Asp Ala Tyr Lys Thr

1 5 10 15

Phe Pro Pro Thr

20

<210> 68

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> S-1 Long

<400> 68

Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu

1 5 10 15

Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn

20 25 30

Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val

35 40

<210> 69

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> S-2 Long

<400> 69

Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu Leu Leu

1 5 10 15

Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr Gly Ile

20 25 30

Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr

35 40

<210> 70

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> S-9 Long

<400> 70

Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr

1 5 10 15

Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr

20 25 30

Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu

35 40

<210> 71

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> S-14 Long

<400> 71

Ser Ser Val Leu His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser

1 5 10 15

Asn Val Thr Trp Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr

20 25 30

Lys Arg Phe Asp Asn Pro Val Leu

35 40

<210> 72

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> S-15 Long

<400> 72

Val Leu His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val

1 5 10 15

Thr Trp Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg

20 25 30

Phe Asp Asn Pro Val Leu Pro Phe

35 40

<210> 73

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> S-21 Long

<400> 73

Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser Phe Ile

1 5 10 15

Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly Phe Ile

20 25 30

Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly

35 40

<210> 74

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ORF9b-1*11 Long

<400> 74

Ile Ser Glu Met His Pro Ala Leu Arg Leu Val Asp Pro Gln Ile Gln

1 5 10 15

Leu Ala Val Thr Arg Met Glu Asn Ala Val Gly Arg Asp Gln Asn Asn

20 25 30

Val Gly Pro Lys Val Tyr Pro Ile

35 40

<210> 75

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N-8 Long

<400> 75

Lys Met Lys Asp Leu Ser Pro Arg Trp Tyr Phe Tyr Tyr Leu Gly Thr

1 5 10 15

Gly Pro Glu Ala Gly Leu Pro Tyr Gly Ala Asn Lys Asp Gly Ile Ile

20 25 30

Trp Val Ala Thr Glu Gly Ala Leu

35 40

<210> 76

<211> 40

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> N-15 Long

<400> 76

Asn Phe Gly Asp Gln Glu Leu Ile Arg Gln Gly Thr Asp Tyr Lys His

1 5 10 15

Trp Pro Gln Ile Ala Gln Phe Ala Pro Ser Ala Ser Ala Phe Phe Gly

20 25 30

Met Ser Arg Ile Gly Met Glu Val

35 40
 <210> 77
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> M-13 Long
 <400> 77
 Pro Leu His Gly Thr Ile Leu Thr Arg Pro Leu Leu Glu Ser Glu Leu

1 5 10 15
 Val Ile Gly Ala Val Ile Leu Arg Gly His Leu Arg Ile Ala Gly His
 20 25 30
 His Leu Gly Arg Cys Asp Ile Lys

35 40
 <210> 78
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> ORF3a Long
 <400> 78
 Gly Val Lys Asp Cys Val Val Leu His Ser Tyr Phe Thr Ser Asp Tyr

1 5 10 15
 Tyr Gln Leu Tyr Ser Thr Gln Leu Ser Thr Asp Thr Gly Val Glu His
 20 25 30
 Val Thr Phe Phe Ile Tyr Asn Lys

35 40
 <210> 79
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> M-2 Long
 <400> 79
 Leu Tyr Ile Ile Lys Leu Ile Phe Leu Trp Leu Leu Trp Pro Val Thr

1 5 10 15

Leu Ala Cys Phe Val Leu Ala Ala Val Tyr Arg Ile Asn Trp Ile Thr
20 25 30

Gly Gly Ile Ala Ile Ala Met Ala

35 40

<210> 80

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> M-8 Long

<400> 80

His Leu Gly Arg Cys Asp Ile Lys Asp Leu Pro Lys Glu Ile Thr Val

1 5 10 15

Ala Thr Ser Arg Thr Leu Ser Tyr Tyr Lys Leu Gly Ala Ser Gln Arg

20 25 30

Val Ala Gly Asp Ser Gly Phe Ala

35 40

<210> 81

<211> 40

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> M-10 Long

<400> 81

Ile Ala Met Ala Cys Leu Val Gly Leu Met Trp Leu Ser Tyr Phe Ile

1 5 10 15

Ala Ser Phe Arg Leu Phe Ala Arg Thr Arg Ser Met Trp Ser Phe Asn

20 25 30

Pro Glu Thr Asn Ile Leu Leu Asn

35 40

<210> 82

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N-6 Long

<400> 82

Gly Met Ser Arg Ile Gly Met Glu Val Thr Pro Ser Gly Thr Trp Leu

1 5 10 15
Thr Tyr Thr Gly Ala Ile Lys Leu Asp Asp Lys Asp Pro Asn Phe Lys
20 25 30
Asp Gln Val Ile Leu Leu Asn Lys
35 40

<210> 83

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N-13 Long

<400> 83

Ile Lys Leu Asp Asp Lys Asp Pro Asn Phe Lys Asp Gln Val Ile Leu
1 5 10 15
Leu Asn Lys His Ile Asp Ala Tyr Lys Thr Phe Pro Pro Thr Glu Pro
20 25 30
Lys Lys Asp Lys Lys Lys Lys Ala
35 40

<210> 84

<211> 44

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N-overlap Long

<400> 84

Ser Arg Ile Gly Met Glu Val Thr Pro Ser Gly Thr Trp Leu Thr Tyr
1 5 10 15
Thr Gly Ala Ile Lys Leu Asp Asp Lys Asp Pro Asn Phe Lys Asp Gln
20 25 30
Val Ile Leu Leu Asn Lys His Ile Asp Ala Tyr Lys
35 40

<210> 85

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ORF9b-1*8 Long

<400> 85

Arg Lys Thr Leu Asn Ser Leu Glu Asp Lys Ala Phe Gln Leu Thr Pro

1 5 10 15

Ile Ala Val Gln Met Thr Lys Leu Ala Thr Thr Glu Glu Leu Pro Asp

20 25 30

Glu Phe Val Val Val Thr Val Lys

35 40

<210> 86

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> S-22 Long

<400> 86

Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Ser Tyr Gln Thr Gln

1 5 10 15

Thr Asn Ser Pro Arg Arg Ala Arg Ser Val Ala Ser Gln Ser Ile Ile

20 25 30

Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala

35 40

<210> 87

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> S-F Long

<400> 87

Ser Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala

1 5 10 15

Gly Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg

20 25 30

Asp Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly

35

40