(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0054840
(43) 공개일자 2025년04월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/10 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/1003 (2023.08)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7040502
(22) 출원일자(국제) 2023년05월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년12월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/066714
(87) 국제공개번호 WO 2023/215910
국제공개일자 2023년11월09일
(30) 우선권주장
63/364,328 2022년05월06일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
제너레이트 바이오메디슨즈 인코포레이티드
미국 매사추세츠 02143 서머빌 사우스 스트리트 101 스위트 900
(72) 발명자
보리엘로, 프란체스코
미국 매사추세츠 02143 서머빌 사우스 스트리트 101 스위트 900
라모스, 알렉시스, 히람
미국 매사추세츠 02143 서머빌 사우스 스트리트 101 스위트 900
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 광장리앤고

전체 청구항 수 : 총 102 항

(54) 발명의 명칭 **SARS-COV-2를 표적으로 하는 항원 결합 분자**

(57) 요 약

본 개시내용은 다양한 실시양태에서, 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크 당단백질과 같은 베타코로나바이러스 스파이크 당단백질의 S2 도메인에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드(예: 항체 및 이의 항원 결합 단편)를 제공한다. 또한, 본 개시내용은 다양한 실시양태에서, 폴리펩타이드, 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 폴리펩타이드를 발현하는 데 적합한 벡터 및 숙주 세포 중 하나 이상을 포함하는 융합 단백질, 및 바이러스 감염(예: COVID-19)을 치료하는 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKR
FDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESE
FRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGIN
ITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGI
YQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDL
CFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDI
STEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGL
TGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAI
HADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAE
NSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE
VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGL
TVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQD
SLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIR
AAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPRE
GVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYD**PLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDL**GDIS
GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCC
SCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT (서열번호: 1)

(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 31/14 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2319/30 (2013.01)
C07K 2319/31 (2013.01)

(72) 발명자
프라피어, 빈센트
미국 매사추세츠 02143 서머빌 사우스 스트리트 101 스위트 900
리, 홍루
미국 매사추세츠 02143 서머빌 사우스 스트리트 101 스위트 900

(30) 우선권주장
63/364,331 2022년05월06일 미국(US)
63/381,132 2022년10월26일 미국(US)
63/381,131 2022년10월26일 미국(US)
63/424,945 2022년11월13일 미국(US)
63/383,695 2022년11월14일 미국(US)
63/385,957 2022년12월02일 미국(US)
63/478,650 2023년01월05일 미국(US)
63/480,903 2023년01월20일 미국(US)
63/492,206 2023년03월24일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 스파이크 당단백질(SARS-CoV-2-스파이크)에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드로서,

a) 서열번호 4-48 중 어느 하나의 아미노산 서열의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3과 각각 실질적으로 유사한 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HCDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3)을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(V_H) 아미노산 서열; 및

b) 서열번호 51-76 중 어느 하나의 아미노산 서열의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3과 각각 실질적으로 유사한 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LCDR2) 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(LCDR3)을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(V_L) 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 2

제1항에 있어서, 다음 중에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3, 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 폴리펩타이드:

서열번호 4 및 서열번호 51(AB-1);

서열번호 5 및 서열번호 52(AB-2);

서열번호 6 및 서열번호 53(AB-3);

서열번호 7 및 서열번호 54(AB-4);

서열번호 8 및 서열번호 51(AB-5);

서열번호 9 및 서열번호 55(AB-6);

서열번호 10 및 서열번호 56(AB-7);

서열번호 11 및 서열번호 57(AB-8);

서열번호 12 및 서열번호 58(AB-9);

서열번호 13 및 서열번호 59(AB-10);

서열번호 14 및 서열번호 60(AB-11);

서열번호 15 및 서열번호 56(AB-12);

서열번호 16 및 서열번호 51(AB-13);

서열번호 10 및 서열번호 50(AB-14);

서열번호 17 및 서열번호 61(AB-15);

서열번호 18 및 서열번호 62(AB-16);

서열번호 6 및 서열번호 63(AB-17);

서열번호 19 및 서열번호 64(AB-18);

서열번호 4 및 서열번호 61(AB-19);

서열번호 20 및 서열번호 61(AB-20);

서열번호 21 및 서열번호 65(AB-21);

서열번호 22 및 서열번호 66(AB-22);

서열번호 4 및 서열번호 67(AB-23);

서열번호 23 및 서열번호 56(AB-24);

서열번호 24 및 서열번호 68(AB-25);

서열번호 25 및 서열번호 51(AB-26);

서열번호 26 및 서열번호 56(AB-27);

서열번호 27 및 서열번호 61(AB-28);

서열번호 28 및 서열번호 56(AB-29);

서열번호 28 및 서열번호 69(AB-30);

서열번호 29 및 서열번호 70(AB-31);

서열번호 30 및 서열번호 71(AB-32);

서열번호 31 및 서열번호 72(AB-33);

서열번호 32 및 서열번호 67(AB-34);

서열번호 33 및 서열번호 56(AB-35);

서열번호 34 및 서열번호 73(AB-36);

서열번호 35 및 서열번호 51(AB-37);

서열번호 36 및 서열번호 56(AB-38);

서열번호 37 및 서열번호 63(AB-39);

서열번호 38 및 서열번호 69(AB-40);

서열번호 39 및 서열번호 74(AB-41);

서열번호 40 및 서열번호 52(AB-42);

서열번호 41 및 서열번호 51(AB-43);

서열번호 42 및 서열번호 75(AB-44);

서열번호 43 및 서열번호 56(AB-45);

서열번호 44 및 서열번호 51(AB-46);

서열번호 45 및 서열번호 75(AB-47);

서열번호 46 및 서열번호 53(AB-48);

서열번호 47 및 서열번호 52(AB-49);

서열번호 48 및 서열번호 76(AB-50); 또는

서열번호 3 및 서열번호 56(AB-51).

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 V_H가 서열번호 4-48 중 어느 하나 이상의 아미노산 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 V_L이 서열번호 51-76 중 어느 하나 이상의 아미노산 서열과 적

어도 85%의 서열 동일성을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 4 및 서열번호 51(AB-1)의 아미노산 서열을 포함하는 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3, 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 6

제5항에 있어서, 각각 서열번호 77, 80, 91, 133, 141 및 144의 상기 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3, 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 V_H는 서열번호 4의 아미노산 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 V_L은 서열번호 51의 아미노산 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 51(AB-1)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 52(AB-2)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 53(AB-3)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 54(AB-4)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 13

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 51(AB-5)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 14

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 55(AB-6)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 15

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 56(AB-7)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 16

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 57(AB-8)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 17

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 30(AB-9)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 18

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 59(AB-10)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 19

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 60(AB-11)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 20

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 56(AB-12)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 21

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 51(AB-13)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 22

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 50(AB-14)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 23

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 61(AB-15)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 24

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 62(AB-16)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 25

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 63(AB-17)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 26

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 64(AB-18)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 27

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 61(AB-19)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 28

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 61(AB-20)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 29

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 65(AB-21)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 30

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 66(AB-22)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 31

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 67(AB-23)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 32

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 56(AB-24)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 33

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 68(AB-25)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 34

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 51(AB-26)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 35

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 56(AB-27)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 36

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 61(AB-28)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 37

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 56(AB-29)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 38

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 69(AB-30)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 39

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 70(AB-31)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 40

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 71(AB-32)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 41

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 72(AB-33)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 42

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 67(AB-34)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 43

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 56(AB-35)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 44

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 73(AB-36)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 45

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 51(AB-37)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 46

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 56(AB-38)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 47

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 63(AB-39)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 48

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 69(AB-40)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 49

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 V_H는 서열번호 39의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

b) 상기 V_L은 서열번호 74(AB-41)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 50

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

c) 상기 V_H는 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

d) 상기 V_L은 서열번호 52(AB-42)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 51

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

e) 상기 V_H는 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

f) 상기 V_L은 서열번호 51(AB-43)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 52

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

g) 상기 V_H는 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

h) 상기 V_L은 서열번호 75(AB-44)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 53

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

i) 상기 V_H는 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

j) 상기 V_L은 서열번호 56(AB-45)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 54

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

k) 상기 V_H는 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

l) 상기 V_L은 서열번호 51(AB-46)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 55

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

m) 상기 V_H는 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

n) 상기 V_L은 서열번호 75(AB-47)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 56

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

o) 상기 V_H는 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

p) 상기 V_L은 서열번호 53(AB-48)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 57

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

q) 상기 V_H는 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

r) 상기 V_L은 서열번호 52(AB-49)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 58

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

s) 상기 V_H는 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

t) 상기 V_L은 서열번호 76(AB-50)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 59

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

u) 상기 V_H는 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

v) 상기 V_L은 서열번호 56(AB-51)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 60

서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(V_H)을 포함하는 중증 급성 호흡기 증후

군 코로나바이러스 2 스파이크 당단백질(SARS-CoV-2-스파이크)에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드로서,

X_1은 S가 아니거나;

X_2는 D가 아니거나;

X_3은 T가 아니거나;

X_4는 L이 아니거나;

X_5는 S가 아니거나;

X_6은 N이 아니거나;

X_7은 G가 아니거나;

X_8은 V가 아니거나; 또는

X_9는 Q가 아니거나;

또는 상기의 임의의 조합인, 폴리펩타이드.

청구항 61

제60항에 있어서, 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하고,

X_{10}은 Q가 아니거나;

X_{11}은 G가 아니거나;

X_{12}는 S가 아니거나;

X_{13}은 S가 아니거나;

X_{14}는 N이 아니거나;

X_{15}는 S가 아니거나;

X_{16}은 F가 아니거나; 또는

X_{17}은 Y가 아니거나,

또는 상기의 임의의 조합인, 폴리펩타이드.

청구항 62

서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(V_H)을 포함하는, 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 스파이크 당단백질(SARS-CoV-2-스파이크)에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드로서,

X_1은 S, N, A, R, L 또는 F;

X_2는 D 또는 E;

X_3은 T 또는 V;

X_4는 L 또는 V;

X_5는 S, Q, R, K, Y, D 또는 E;

X_6은 N, K, A, S, R 또는 E;

X_7은 G, N 또는 L;

X_8은 V, I, S 또는 K; 또는

X_9는 Q, Y, K, F 또는 H,

또는 상기의 임의의 조합인, 폴리펩타이드.

청구항 63

제62항에 있어서,

X_1은 N, A, R, L 또는 F;

X_2는 E;

X_3은 V;

X_4는 V;

X_5는 Q, R, K, Y, D 또는 E;

X_6은 K, A, S, R 또는 E;

X_7은 N 또는 L;

X_8은 I, S 또는 K; 또는

X_9는 Y, K, F 또는 H;

또는 상기의 임의의 조합인, 폴리펩타이드.

청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서, 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하고,

X_{10}은 Q, K 또는 I;

X_{11}은 G 또는 S;

X_{12}는 S, R 또는 V;

X_{13}은 S 또는 N;

X_{14}는 N, H, D, Y 또는 S;

X_{15}는 S 또는 Q;

X_{16}은 F, Y, L, V, T 또는 D; 또는

X_{17}은 Y 또는 L;

또는 상기의 임의의 조합인, 폴리펩타이드.

청구항 65

제64항에 있어서,

X_{10}은 K 또는 I;

X_{11}은 S;

X_{12}는 R 또는 V;

X_{13}은 N;

X_{14}는 H, D, Y 또는 S;

X_{15}는 Q;

X_{16}은 Y, L, V, T 또는 D; 또는

X_{17}은 L,

또는 상기의 임의의 조합인, 폴리펩타이드.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 V_H 및 V_L은 인간화되거나, 인간 프레임워크 영역을 함유하거나, 또는 이들의 조합인, 폴리펩타이드.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 항체 또는 이의 항원 결합 단편인, 폴리펩타이드.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 항원 결합 단편은 Fab, $F(ab')_2$, Fab', scFv 또는 Fv에서 선택되는, 폴리펩타이드.

청구항 69

제67항에 있어서, 항체 중쇄 불변 도메인 서열, 항체 경쇄 불변 도메인 서열, 또는 항체 중쇄 불변 도메인 서열과 항체 경쇄 불변 도메인 서열 둘 모두를 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 항체 중쇄 불변 도메인이 IgA 불변 도메인, IgD 불변 도메인, IgE 불변 도메인, IgG 불변 도메인 및 IgM 불변 도메인으로 이루어지는 그룹에서 선택되는, 폴리펩타이드.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 항체 중쇄 불변 도메인이 IgG1 중쇄 불변 도메인인, 폴리펩타이드.

청구항 72

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, κ 불변 도메인 또는 λ 불변 도메인으로 이루어지는 그룹에서 선택되는 항체 경쇄 불변 도메인을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 항체 경쇄 불변 도메인이 κ 경쇄 불변 도메인인, 폴리펩타이드.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 이종 모이어티에 접합되는, 폴리펩타이드.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 이종 모이어티가 치료제, 진단제 또는 이들의 조합인, 폴리펩타이드.

청구항 76

제74항에 있어서, 상기 이종 모이어티가 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 헥사데칸산, 하이드로겔, 지질 나노입자, 중합체 나노입자, 및 이종 폴리펩타이드 서열, 또는 이들의 조합으로 이루어지는 그룹에서 선택되는, 폴리펩타이드.

청구항 77

제76항에 있어서, 상기 중합체 나노입자가 폴리(락트-코-글리콜)산(PLGA)을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 78

제74항에 있어서, 상기 이종 폴리펩타이드 서열이 담체 폴리펩타이드를 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 담체 폴리펩타이드가 알부민 또는 Fc 폴리펩타이드인, 폴리펩타이드.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가:

a) 1 μM 이하의 K_D로 SARS-CoV-2에 결합하거나;

b) 인간 숙주 세포의 SARS-CoV-2 감염을 약 25,000 ng/mL 이하의 IC_{50}으로 중화하거나;

c) 인간 세포에서 SARS-CoV-2의 감염성을 감소시키거나,

또는 상기의 임의의 조합인, 폴리펩타이드.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 SARS-CoV-2가 T19R, 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R 및 D950N을 포함하고, 선택적으로 G142D를 포함하는 변종인, 폴리펩타이드.

청구항 82

제80항 또는 제81항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 SARS-CoV-2에 100 nM 이하의 K_D로 결합하는, 폴리펩타이드.

청구항 83

제80항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 인간 숙주 세포의 SARS-CoV-2 감염을 약 25,000 ng/mL 이하의 IC_{50}으로 중화하는, 폴리펩타이드.

청구항 84

제80항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 인간 세포에서 SARS-CoV-2의 감염성을 적어도 약 30% 감소시키는, 폴리펩타이드.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드를 포함하는 조성물.

청구항 86

제85항에 있어서, 하나 이상의 약제학적 부형제, 희석제, 또는 담체를 포함하는, 조성물.

청구항 87

COVID-19에 걸렸거나 걸린 것으로 의심되는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 제85항 또는 제86항의 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 88

대상체에서 세포의 SARS-CoV-2와 같은 베타코로나바이러스의 감염성을 감소시키는 방법으로서, 상기 세포를 제85항 또는 제86항의 조성물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 89

제87항 또는 제88항에 있어서, 상기 대상체에게 추가적인 치료제 또는 예방제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 상기 추가적인 치료제가 항바이러스제, ACE2 저해제, 추가적인 SARS-CoV-2-스파이크 결합 항체, 항생제, 항말라리아제, 백신 및 이들의 조합으로 이루어지는 그룹에서 선택되는, 방법.

청구항 91

제90항에 있어서,

a) 상기 추가적인 SARS-CoV-2-스파이크 결합 항체가 밤라니비맙, 에테세비맙, 베브텔로비맙, 카시리비맙, 임데비맙, 실가비맙, 틱사게비맙, AZD7442(틱사게비맙-실가비맙), 레그단비맙, 소트로비맙 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹에서 선택되거나;

b) 상기 항바이러스제가 몰누피라비르(LAGEVRIO, Merck), PF-07817883(Pfizer), STI-1558(Sorrento Therapeutics), PBI-0451(Pardes Biosciences), EDP-235(Enanta Pharmaceuticals), 오셀타미비르(Tamiflu), 파비피라비르, 아만타딘, 렘데시비르, 리만타딘, 플레코나릴, SARS-CoV-2에 대한 안티센스 RNA, SARS-CoV-2에 대한 siRNA 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹에서 선택되거나;

c) 상기 ACE2 저해제가 ACE2에 대한 RNAi, ACE2에 대한 siRNA, ACE2의 CRISPR 기반 저해제, 가용성 ACE2, 가용성 ACE2 변종, 항-ACE2 항체 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹에서 선택되거나;

d) 상기 항생제가 아지트로마이신을 포함하거나;

e) 상기 항말라리아제가 클로로퀸을 포함하거나;

f) 상기 백신이 핵산 백신 또는 불활성화 바이러스 백신이거나; 또는

g) 이들의 조합인, 방법.

청구항 92

제87항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 수용체 결합 도메인(RBD) 에피토프에 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로 추가로 치료되는, 방법.

청구항 93

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질.

청구항 94

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드 또는 제93항의 융합 단백질을 암호화하는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, DNA 또는 RNA; 선형 또는 원형; 선택적으로 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 함유함).

청구항 95

제94항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터(예를 들어, 바이러스 전달 벡터를 포함하는 발현 벡터).

청구항 96

제94항의 폴리뉴클레오타이드 또는 제95항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 97

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 또는 제93항의 융합 단백질 또는 제94항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물.

청구항 98

제97항에 있어서, 하나 이상의 약제학적 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는, 조성물.

청구항 99

베타코로나바이러스 스파이크 당단백질의 S2 도메인에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드로서, 상기 폴리펩타이드는,

다수의 알려지고 예측된 베타코로나바이러스에 대한 광범위한 중화 활성;

다수의 베타코로나바이러스 전반에 걸쳐 고도로 보존된 S2 도메인 에피토프에 대한 결합 친화성; 및

잠재적으로 출현하는 베타코로나바이러스 탈출 변종에 대한 저해 활성

중에서 선택되는 하나 이상의 특성을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 100

다음 중에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 항체의 파라토프와 실질적으로 유사한 파라토프를 포함하는, 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 스파이크 당단백질(SARS-CoV-2-스파이크)에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드:

서열번호 4 및 서열번호 51(AB-1);

서열번호 5 및 서열번호 52(AB-2);

서열번호 6 및 서열번호 53(AB-3);

서열번호 7 및 서열번호 54(AB-4);

서열번호 8 및 서열번호 51(AB-5);

서열번호 9 및 서열번호 55(AB-6);

서열번호 10 및 서열번호 56(AB-7);

서열번호 11 및 서열번호 57(AB-8);

서열번호 12 및 서열번호 58(AB-9);

서열번호 13 및 서열번호 59(AB-10);

서열번호 14 및 서열번호 60(AB-11);

서열번호 15 및 서열번호 56(AB-12);

서열번호 16 및 서열번호 51(AB-13);

서열번호 10 및 서열번호 50(AB-14);

서열번호 17 및 서열번호 61(AB-15);

서열번호 18 및 서열번호 62(AB-16);

서열번호 6 및 서열번호 63(AB-17);

서열번호 19 및 서열번호 64(AB-18);

서열번호 4 및 서열번호 61(AB-19);

서열번호 20 및 서열번호 61(AB-20);

서열번호 21 및 서열번호 65(AB-21);

서열번호 22 및 서열번호 66(AB-22);

서열번호 4 및 서열번호 67(AB-23);

서열번호 23 및 서열번호 56(AB-24);

서열번호 24 및 서열번호 68(AB-25);

서열번호 25 및 서열번호 51(AB-26);

서열번호 26 및 서열번호 56(AB-27);

서열번호 27 및 서열번호 61(AB-28);

서열번호 28 및 서열번호 56(AB-29);

서열번호 28 및 서열번호 69(AB-30);

서열번호 29 및 서열번호 70(AB-31);

서열번호 30 및 서열번호 71(AB-32);

서열번호 31 및 서열번호 72(AB-33);

서열번호 32 및 서열번호 67(AB-34);

서열번호 33 및 서열번호 56(AB-35);

서열번호 34 및 서열번호 73(AB-36);

서열번호 35 및 서열번호 51(AB-37);

서열번호 36 및 서열번호 56(AB-38);

서열번호 37 및 서열번호 63(AB-39);

서열번호 38 및 서열번호 69(AB-40);

서열번호 39 및 서열번호 74(AB-41);

서열번호 40 및 서열번호 52(AB-42);

서열번호 41 및 서열번호 51(AB-43);

서열번호 42 및 서열번호 75(AB-44);

서열번호 43 및 서열번호 56(AB-45);

서열번호 44 및 서열번호 51(AB-46);

서열번호 45 및 서열번호 75(AB-47);

서열번호 46 및 서열번호 53(AB-48);

서열번호 47 및 서열번호 52(AB-49);

서열번호 48 및 서열번호 76(AB-50); 또는

서열번호 3 및 서열번호 56(AB-51), 또는

이의 임의의 조합.

청구항 101

제100항에 있어서, 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 102

제100항 또는 제101항에 있어서, 다음 중에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 항체의 파라토프와 동일한 파라토프를 포함하는, 폴리펩타이드:

서열번호 4 및 서열번호 51(AB-1);

서열번호 5 및 서열번호 52(AB-2);

서열번호 6 및 서열번호 53(AB-3);

서열번호 7 및 서열번호 54(AB-4);

서열번호 8 및 서열번호 51(AB-5);

서열번호 9 및 서열번호 55(AB-6);

서열번호 10 및 서열번호 56(AB-7);

서열번호 11 및 서열번호 57(AB-8);

서열번호 12 및 서열번호 58(AB-9);

서열번호 13 및 서열번호 59(AB-10);

서열번호 14 및 서열번호 60(AB-11);

서열번호 15 및 서열번호 56(AB-12);

서열번호 16 및 서열번호 51(AB-13);

서열번호 10 및 서열번호 50(AB-14);

서열번호 17 및 서열번호 61(AB-15);

서열번호 18 및 서열번호 62(AB-16);

서열번호 6 및 서열번호 63(AB-17);

서열번호 19 및 서열번호 64(AB-18);

서열번호 4 및 서열번호 61(AB-19);

서열번호 20 및 서열번호 61(AB-20);

서열번호 21 및 서열번호 65(AB-21);

서열번호 22 및 서열번호 66(AB-22);

서열번호 4 및 서열번호 67(AB-23);

서열번호 23 및 서열번호 56(AB-24);

서열번호 24 및 서열번호 68(AB-25);

서열번호 25 및 서열번호 51(AB-26);

서열번호 26 및 서열번호 56(AB-27);

서열번호 27 및 서열번호 61(AB-28);

서열번호 28 및 서열번호 56(AB-29);

서열번호 28 및 서열번호 69(AB-30);

서열번호 29 및 서열번호 70(AB-31);

서열번호 30 및 서열번호 71(AB-32);

서열번호 31 및 서열번호 72(AB-33);

서열번호 32 및 서열번호 67(AB-34);

서열번호 33 및 서열번호 56(AB-35);

서열번호 34 및 서열번호 73(AB-36);

서열번호 35 및 서열번호 51(AB-37);

서열번호 36 및 서열번호 56(AB-38);

서열번호 37 및 서열번호 63(AB-39);

서열번호 38 및 서열번호 69(AB-40);

서열번호 39 및 서열번호 74(AB-41);

서열번호 40 및 서열번호 52(AB-42);

서열번호 41 및 서열번호 51(AB-43);

서열번호 42 및 서열번호 75(AB-44);

서열번호 43 및 서열번호 56(AB-45);

서열번호 44 및 서열번호 51(AB-46);

서열번호 45 및 서열번호 75(AB-47);

서열번호 46 및 서열번호 53(AB-48);

서열번호 47 및 서열번호 52(AB-49);

서열번호 48 및 서열번호 76(AB-50); 또는

서열번호 3 및 서열번호 56(AB-51).

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2022년 5월 6일자로 출원된 미국 가출원 제63/364,331호, 2022년 5월 6일자로 출원된 미국 가출원 제63/364,328호, 2022년 10월 26일자로 출원된 미국 가출원 제63/381,131호, 2022년 10월 26일자로 출원된 미국 가출원 제63/381,132호, 2022년 11월 13일자로 출원된 미국 가출원 제63/424,945호, 2022년 11월 14일자로 출원된 미국 가출원 제63/383,695호, 2022년 12월 2일자로 출원된 미국 가출원 제63/385,957호, 2023년 1월 5일자로 출원된 미국 가출원 제63/478,650호, 2023년 1월 20일자로 출원된 미국 가출원 제63/480,903호, 및 2023년 3월 24일자로 출원된 미국 가출원 제63/492,206호의 이익을 주장한다. 상기 출원의 전체 교시는 본원에 참고로 포함된다.

[0003] XML에 있는 자료의 참고 포함

[0004] 본 출원은 이와 동시에 제출되는 다음 eXtensible Markup Language(XML) 파일에 함유된 서열 목록을 참고로 포함한다:

[0005] a) 파일 이름: 57081065006.xml; 2023년 5월 4일에 생성되고, 크기는 306,430 바이트임.

배 경 기 술

[0006] 새로운 코로나바이러스인 SARS-코로나바이러스-2(SARS-CoV-2)는 중국 우한에서 처음으로 폐렴 집단 사례(COVID-19)를 일으켰다. 2020년 3월 1일 현재 중국에서 79,968명의 환자가 COVID-19에 양성으로 테스트되었고 2,873명이 사망했으며, 이는 3.6%의 사망률(95% CI 3.5-3.7)에 해당한다(Baud 등 *Real estimates of mortality following COVID-19 infection*, Lancet Infect Dis. 20(7):773(2020)). 그러나 이 수치는 증상이 있는 환자에서 COVID-19의 잠재적 위협을 과소평가한 것일 수 있다(동일 문헌 참조).

[0007] COVID-19는 전 세계적으로 빠르게 확산되어 팬데믹을 초래했다. 세계보건기구에서 2020년 4월 21일에 발표한 코로나바이러스 질병(COVID-2019) 상황 보고서에 따르면 2,397,216건의 확진 감염과 162,956건의 사망이 보고되었다. 이 중 83,006건의 신규 확진자와 5,109건의 사망자가 지난 24시간 동안 추가되었다. 격리, 분리 및 감염 관리 조치는 질병 확산을 예방하고, 병에 걸린 사람에 대한 지지적 치유에 의존적이었다(Baden& Rubin, *Covid-19 - The Search for Effective Therapy*, N Engl J Med. 382(19):1851-52(2020)).

[0008] 백신과 치료제의 개발 및 사용에도 불구하고 SARS-CoV2 발병은 계속되고, SARS-CoV2 돌연변이체가 계속 발생하고 이들 예방법 및 치료를 피하고 있다. 따라서, 신속하게 사용할 수 있는 추가적인 치료제, 바람직하게는 탈출 돌연변이체에 대응하고 치료 효능을, 예를 들어 광범위한 중화 활성을 통해 유지하는 치료제에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0009] COVID-19의 전파를 예방할 뿐만 아니라 COVID-19 환자를 치료하기 위한 특정 항바이러스 치료제를 개발해야 할 절실한 필요성이 있으며, 이러한 치료제는 새로운 변종 및 출현하는 변종에 대한 활성을 유지하고 광범위하게 중화 활성을 갖는 것이 바람직하다. 본 개시내용은 이러한 치료제를 제공한다.

[0010] 본원에 제공된 본 개시내용은 부분적으로 본원에 개시된 폴리펩타이드가 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2-스파이크)의 스파이크 당단백질에 특이적으로 결합한다는 발견에 기초한다. 본원에 제공된 개시내용은 부분적으로 본원에 개시된 폴리펩타이드가 시험관 내 및 생체 내에서 SARS-CoV-2 변종에 대해 강력한 중화 활성을 나타낸다는 발견에 기초한다. 따라서, 본 개시내용은 일반적으로 세포 내로의 스파이크(예: SARS-CoV-2-스파이크) 매개 바이러스 진입을 감소시키는 데 유용한 조성물(예: 폴리펩타이드, 약제학적 조성물) 및 방법에 관한 것이다.

[0011] 본원에는 무엇보다도 베타코로나바이러스 스파이크 당단백질(예: 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 스파이크 당단백질의 S2 도메인 에피토프)의 S2 도메인 에피토프에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드(예: 항체 및 이의 항원 결합 단편)가 제공된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 다수의 알려지고 예측된 베타코로나바이러스(예: 과거, 현재, 출현 및 미래의 베타코로나바이러스)에 대한 광범위한 중화 활성, 및 다수의 베타코로나바이러스에 걸쳐 고도로 보존되는 S2 도메인 에피토프에 대한 결합 친화성 중에서 선택되는 하나 이상의 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 다수의 알려지고 예측되는 베타코로나바이러스에 대한 광범위한 중화 활성 및 다수의 베타코로나바이러스에 걸쳐 고도로 보존된 S2 도메인 에피토프에 대한 결합 친화성을 갖는다.

[0012] 본 개시내용은 무엇보다도 SARS-CoV-2-스파이크에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드를 제공하며, 여기서 폴리펩타이드는 다음에서 선택된 V_H/V_L 쌍을 포함하는 항체의 파라토프와 실질적으로 유사한 파라토프를 포함한다:

[0013] 서열번호 4 및 서열번호 51(AB-1);

[0014] 서열번호 5 및 서열번호 52(AB-2);

[0015] 서열번호 6 및 서열번호 53(AB-3);

[0016] 서열번호 7 및 서열번호 54(AB-4);

[0017] 서열번호 8 및 서열번호 51(AB-5);

[0018] 서열번호 9 및 서열번호 55(AB-6);

[0019] 서열번호 10 및 서열번호 56(AB-7);

[0020] 서열번호 11 및 서열번호 57(AB-8);

[0021] 서열번호 12 및 서열번호 58(AB-9);

[0022] 서열번호 13 및 서열번호 59(AB-10);

[0023] 서열번호 14 및 서열번호 60(AB-11);

[0024] 서열번호 15 및 서열번호 56(AB-12);

[0025] 서열번호 16 및 서열번호 51(AB-13);

[0026] 서열번호 10 및 서열번호 50(AB-14);

[0027] 서열번호 17 및 서열번호 61(AB-15);

[0028] 서열번호 18 및 서열번호 62(AB-16);

[0029] 서열번호 6 및 서열번호 63(AB-17);

[0030] 서열번호 19 및 서열번호 64(AB-18);

[0031] 서열번호 4 및 서열번호 61(AB-19);

[0032] 서열번호 20 및 서열번호 61(AB-20);

[0033] 서열번호 21 및 서열번호 65(AB-21);

[0034] 서열번호 22 및 서열번호 66(AB-22);

[0035] 서열번호 4 및 서열번호 67(AB-23);

[0036] 서열번호 23 및 서열번호 56(AB-24);

[0037] 서열번호 24 및 서열번호 68(AB-25);

[0038] 서열번호 25 및 서열번호 51(AB-26);

[0039] 서열번호 26 및 서열번호 56(AB-27);

[0040] 서열번호 27 및 서열번호 61(AB-28);

[0041] 서열번호 28 및 서열번호 56(AB-29);

[0042] 서열번호 28 및 서열번호 69(AB-30);

[0043] 서열번호 29 및 서열번호 70(AB-31);

[0044] 서열번호 30 및 서열번호 71(AB-32);

[0045] 서열번호 31 및 서열번호 72(AB-33);

[0046] 서열번호 32 및 서열번호 67(AB-34);

[0047] 서열번호 33 및 서열번호 56(AB-35);

[0048] 서열번호 34 및 서열번호 73(AB-36);

[0049] 서열번호 35 및 서열번호 51(AB-37);

[0050] 서열번호 36 및 서열번호 56(AB-38);

[0051] 서열번호 37 및 서열번호 63(AB-39);

[0052] 서열번호 38 및 서열번호 69(AB-40);

[0053] 서열번호 39 및 서열번호 74(AB-41);

[0054] 서열번호 40 및 서열번호 52(AB-42);

[0055] 서열번호 41 및 서열번호 51(AB-43);

[0056] 서열번호 42 및 서열번호 75(AB-44);

[0057] 서열번호 43 및 서열번호 56(AB-45);

[0058] 서열번호 44 및 서열번호 51(AB-46);

[0059] 서열번호 45 및 서열번호 75(AB-47);

[0060] 서열번호 46 및 서열번호 53(AB-48);

[0061] 서열번호 47 및 서열번호 52(AB-49);

[0062] 서열번호 48 및 서열번호 76(AB-50); 또는

[0063] 서열번호 3 및 서열번호 56(AB-51), 또는

[0064] 이들의 임의의 조합.

[0065] 본 개시내용은 또한, 무엇보다도 SARS-CoV-2-스파이크에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드를 제공하며, 여기서 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0066] 서열번호 4-48 중 어느 하나의 아미노산 서열의 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3과 각각 실질적으로 유사한 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HCDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3)을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(V_H) 아미노산 서열; 및

[0067] 서열번호 51-76 중 하나의 아미노산 서열의 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3과 각각 실질적으로 유사한 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LCDR2) 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(LCDR3)을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(V_L) 아미노산 서열.

[0068] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 항체의 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3, 및/또는 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3을 포함한다:

[0069] 서열번호 4 및 서열번호 51(AB-1);

[0070] 서열번호 5 및 서열번호 52(AB-2);

[0071] 서열번호 6 및 서열번호 53(AB-3);

[0072] 서열번호 7 및 서열번호 54(AB-4);

[0073] 서열번호 8 및 서열번호 51(AB-5);

[0074] 서열번호 9 및 서열번호 55(AB-6);

[0075] 서열번호 10 및 서열번호 56(AB-7);

[0076] 서열번호 11 및 서열번호 57(AB-8);

[0077] 서열번호 12 및 서열번호 58(AB-9);

[0078] 서열번호 13 및 서열번호 59(AB-10);

[0079] 서열번호 14 및 서열번호 60(AB-11);

[0080] 서열번호 15 및 서열번호 56(AB-12);

[0081] 서열번호 16 및 서열번호 51(AB-13);

[0082] 서열번호 10 및 서열번호 50(AB-14);

[0083] 서열번호 17 및 서열번호 61(AB-15);

[0084] 서열번호 18 및 서열번호 62(AB-16);

[0085] 서열번호 6 및 서열번호 63(AB-17);

[0086] 서열번호 19 및 서열번호 64(AB-18);

[0087] 서열번호 4 및 서열번호 61(AB-19);

[0088] 서열번호 20 및 서열번호 61(AB-20);

[0089] 서열번호 21 및 서열번호 65(AB-21);

[0090] 서열번호 22 및 서열번호 66(AB-22);

[0091] 서열번호 4 및 서열번호 67(AB-23);

[0092] 서열번호 23 및 서열번호 56(AB-24);

[0093] 서열번호 24 및 서열번호 68(AB-25);

[0094] 서열번호 25 및 서열번호 51(AB-26);

[0095] 서열번호 26 및 서열번호 56(AB-27);

[0096] 서열번호 27 및 서열번호 61(AB-28);

[0097] 서열번호 28 및 서열번호 56(AB-29);

[0098] 서열번호 28 및 서열번호 69(AB-30);

[0099] 서열번호 29 및 서열번호 70(AB-31);

[0100] 서열번호 30 및 서열번호 71(AB-32);

[0101] 서열번호 31 및 서열번호 72(AB-33);

[0102] 서열번호 32 및 서열번호 67(AB-34);

[0103] 서열번호 33 및 서열번호 56(AB-35);

[0104] 서열번호 34 및 서열번호 73(AB-36);

[0105] 서열번호 35 및 서열번호 51(AB-37);

[0106] 서열번호 36 및 서열번호 56(AB-38);

[0107] 서열번호 37 및 서열번호 63(AB-39);

[0108] 서열번호 38 및 서열번호 69(AB-40);

[0109] 서열번호 39 및 서열번호 74(AB-41);

[0110] 서열번호 40 및 서열번호 52(AB-42);

[0111] 서열번호 41 및 서열번호 51(AB-43);

[0112] 서열번호 42 및 서열번호 75(AB-44);

[0113] 서열번호 43 및 서열번호 56(AB-45);

[0114] 서열번호 44 및 서열번호 51(AB-46);

[0115] 서열번호 45 및 서열번호 75(AB-47);

[0116] 서열번호 46 및 서열번호 53(AB-48);

[0117] 서열번호 47 및 서열번호 52(AB-49);

[0118] 서열번호 48 및 서열번호 76(AB-50); 또는

[0119] 서열번호 3 및 서열번호 56(AB-51).

[0120] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 항체의 파라토프와 동일한 파라토프를 포함한다:

[0121] 서열번호 4 및 서열번호 51(AB-1);

[0122] 서열번호 5 및 서열번호 52(AB-2);

[0123] 서열번호 6 및 서열번호 53(AB-3);

[0124] 서열번호 7 및 서열번호 54(AB-4);

[0125] 서열번호 8 및 서열번호 51(AB-5);

[0126] 서열번호 9 및 서열번호 55(AB-6);

[0127] 서열번호 10 및 서열번호 56(AB-7);

[0128] 서열번호 11 및 서열번호 57(AB-8);

[0129] 서열번호 12 및 서열번호 58(AB-9);

[0130] 서열번호 13 및 서열번호 59(AB-10);

[0131] 서열번호 14 및 서열번호 60(AB-11);

[0132] 서열번호 15 및 서열번호 56(AB-12);

[0133] 서열번호 16 및 서열번호 51(AB-13);

[0134] 서열번호 10 및 서열번호 50(AB-14);

[0135] 서열번호 17 및 서열번호 61(AB-15);

[0136] 서열번호 18 및 서열번호 62(AB-16);

[0137] 서열번호 6 및 서열번호 63(AB-17);

[0138] 서열번호 19 및 서열번호 64(AB-18);

[0139] 서열번호 4 및 서열번호 61(AB-19);

[0140] 서열번호 20 및 서열번호 61(AB-20);

[0141] 서열번호 21 및 서열번호 65(AB-21);

[0142] 서열번호 22 및 서열번호 66(AB-22);

[0143] 서열번호 4 및 서열번호 67(AB-23);

[0144] 서열번호 23 및 서열번호 56(AB-24);

[0145] 서열번호 24 및 서열번호 68(AB-25);

[0146] 서열번호 25 및 서열번호 51(AB-26);

[0147] 서열번호 26 및 서열번호 56(AB-27);

[0148] 서열번호 27 및 서열번호 61(AB-28);

[0149] 서열번호 28 및 서열번호 56(AB-29);

[0150] 서열번호 28 및 서열번호 69(AB-30);

[0151] 서열번호 29 및 서열번호 70(AB-31);

[0152] 서열번호 30 및 서열번호 71(AB-32);

[0153] 서열번호 31 및 서열번호 72(AB-33);

[0154] 서열번호 32 및 서열번호 67(AB-34);

[0155] 서열번호 33 및 서열번호 56(AB-35);

[0156] 서열번호 34 및 서열번호 73(AB-36);

[0157] 서열번호 35 및 서열번호 51(AB-37);

[0158] 서열번호 36 및 서열번호 56(AB-38);

[0159] 서열번호 37 및 서열번호 63(AB-39);

[0160] 서열번호 38 및 서열번호 69(AB-40);

[0161] 서열번호 39 및 서열번호 74(AB-41);

[0162] 서열번호 40 및 서열번호 52(AB-42);

[0163] 서열번호 41 및 서열번호 51(AB-43);

[0164] 서열번호 42 및 서열번호 75(AB-44);

[0165] 서열번호 43 및 서열번호 56(AB-45);

[0166] 서열번호 44 및 서열번호 51(AB-46);

[0167] 서열번호 45 및 서열번호 75(AB-47);

[0168] 서열번호 46 및 서열번호 53(AB-48);

[0169] 서열번호 47 및 서열번호 52(AB-49);

[0170] 서열번호 48 및 서열번호 76(AB-50); 또는

[0171] 서열번호 3 및 서열번호 56(AB-51).

[0172] 본 개시내용은 또한, 무엇보다도 서열번호 2를 포함하는 V_H를 포함하는 폴리펩타이드를 제공하며, 여기서:

[0173] X_1은 S가 아니거나;

[0174] X_2는 D가 아니거나;

[0175] X_3은 T가 아니거나;

[0176] X_4는 L이 아니거나;

[0177] X_5는 S가 아니거나;

[0178] X_6은 N이 아니거나;

[0179] X_7은 G가 아니거나;

[0180] X_8은 V가 아니거나; 또는

[0181] X_9는 Q가 아니거나,

[0182] 또는 상기의 임의의 조합이다.

[0183] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 49를 포함하는 V_L을 포함하며, 여기서:

[0184] X_{10}은 Q가 아니거나;

[0185] X_{11}은 G가 아니거나;

[0186] X_{12}는 S가 아니거나;

[0187] X_{13}은 S가 아니거나;

[0188] X_{14}는 N이 아니거나;

[0189] X_{15}는 S가 아니거나;

[0190] X_{16}은 F가 아니거나; 또는

[0191] X_{17}은 Y가 아니거나,

[0192] 또는 상기의 임의의 조합이다.

[0193] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 SARS-CoV-2-스파이크에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드를 제공하며, 이는 다음을 포함한다:

[0194] 서열번호 3과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 V_H 서열;

[0195] 서열번호 50과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 V_L 서열; 또는

[0196] 이들의 조합,

[0197] 여기서 V_H 서열은 서열번호 3을 포함하지 않거나, V_L 서열은 서열번호 50을 포함하지 않거나, 또는 둘 모두이다.

[0198] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 융합 단백질이다.

[0199] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 이러한 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터, 및 이러한 폴리뉴클레오타이드 및/또는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0200] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 환자 및/또는 대상체(예: COVID-19와 같은 SARS-CoV 감염이 있는 대상체)를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 대상체에게 본원에 개시된 하나 이상의 폴리펩타이드의 유효량(예: 치료적 유효량) 및/또는 본원에 개시된 하나 이상의 폴리펩타이드를 포함하는 조성물(예: 약제학적 조성물)을 투여하는 것을 포함한다.

[0201] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 세포(예: 대상체의 세포)에서 SARS-CoV-2 변종을 중화하는 방법을 제공하며, 이는 세포를 본원에 개시된 폴리펩타이드를 포함하는 조성물 및/또는 본원에 개시된 폴리펩타이드를 포함하는 조성물(예: 약제학적 조성물)의 유효량과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0202] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 SARS-CoV-2 변종을 중화하는 방법을 제공하며, 이는 대상체에게 본원에 개시된 폴리펩타이드를 포함하는 조성물 및/또는 본원에 개시된 폴리펩타이드를 포함하는 조성물(예: 약제학적 조성물)의 유효량을 제공하는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0203] 전술한 내용은 첨부된 도면에 예시된 바와 같이 예시적 실시양태에 대한 다음의 보다 구체적인 설명에서 명백해질 것이며, 여기서 유사한 참조 부호는 다른 도면 전체에 걸쳐 동일한 부분을 지칭한다. 도면은 반드시 축척대로 이루어진 것은 아니며, 대신 실시양태를 예시하는 데 중점을 두고 있다.

도면에서 "참조"는 참조 항체를 지칭한다.

도 1은 SARS-CoV-2-스파이크(서열번호 1)의 S2 도메인(밑줄) 내의 에피토프(굵은 글씨)의 아미노산 서열을 묘사한다. 본원에 개시된 참조 항체에 의해 결합된 에피토프 잔기는 별표로 표시된다.

도 2는 참조 항체 및 AB-1의 중쇄 가변 도메인(V_H) 아미노산 서열의 정렬을 묘사한다. ImMunoGeneTics(IMGT) 넘버링에 의해 결정된 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 아미노산 서열은 밑줄을 사용하여 표시된다. 굵은 글씨는 참조 항체와 AB-1 내지 AB-51의 가변 잔기(본 개시내용 전체에서 "Xn"으로 지정)를 나타낸다. "*"는 파라토프 잔기를 나타낸다. 또한, 표 1의 V_H 콘센서스 서열을 참조한다. 파라토프 위치는 SARS-CoV-2-스파이크의 S2 도메인에 결합되었을 때 항원의 5 옹스트롬 이내에 있는 참조 항체의 항체 잔기로서 정의되었다.

도 3은 참조 항체와 AB-1의 경쇄 가변 도메인(V_L) 아미노산 서열의 정렬을 묘사한다. IMGT 넘버링에 의해 결정된 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 아미노산 서열은 밑줄을 사용하여 표시된다. 굵은 글씨는 참조 항체 및 AB-1 내지 AB-51의 가변 잔기(본 개시내용 전체에서 "Xn"으로 지정)를 나타낸다. "*"는 파라토프 잔기를 나타낸다. 또한, 표 2의 V_L 콘센서스 서열을 참조한다. 파라토프 위치는 SARS-CoV-2-스파이크의 S2 도메인에 결합되었을 때 항원에서 5 옹스트롬 이내에 있는 참조 항체의 항체 잔기로서 정의되었다.

도 4a-4b는 표시된 바이러스를 따라 복합 점수로서 표현된 결합 데이터를 보여준다. "디자인"은 테스트 항체를 지칭하고, "시드(seed)"는 프로젝트 학습을 위해 선택된 테스트 항체를 지칭한다. ADG20, REGN10933 및 REGN10987은 대조 항체이다.

도 5a-5b는 표시된 바이러스를 따라 복합 점수로서 표현된 결합 및 중화 데이터를 보여준다.

도 6a-6b는 스크리닝 적중, 임상 단계 분자 및 참조 항체에 대한 데이터를 요약한 표를 보여준다. 복합 중화 점수: 각 항체에 대한 모든 중화 데이터를 설명하고 이를 단일 값으로서 표현하는 점수. 이 값이 높을수록 해당 특정 항체의 전반적인 중화 프로필이 더 우수하다. 복합 결합 점수: 각 항체에 대한 모든 결합 데이터를 설명하고 이를 단일 값으로서 표현하는 점수. 값이 높을수록 해당 특정 항체의 전체 결합 프로필이 더 우수하다. 중화

델타 렌티 발광 3: 0.16 ug/ml의 각 항체에 의한 델타 슈도바이러스의 중화 백분율. 중화 오미크론 BA.2 렌티 발광 3: 0.16 ug/ml의 각 항체에 의한 오미크론 BA.2 슈도바이러스의 중화 백분율. 슈도바이러스 중화 데이터는 재료 및 방법에 설명된 바와 같이 수득했다.

도 7a-7b는 표시된 슈도바이러스에 대한 AB-1 및 임상 단계 대조 항체 소트로비맙(Sotrovimab)의 중화 곡선을 보여준다. Y축, 중화 %. X축, μg/ml로 표현된 항체 농도.

도 8a-8b는 표시된 슈도바이러스에 대한 AB-41 및 임상 단계 대조 항체 소트로비맙의 중화 곡선을 보여준다. Y축, 중화 %. X축, μg/ml로 표현된 항체 농도.

도 9a-9b는 고처리량 생산으로부터의 AB-17, AB-15, AB-1 및 참조 항체, 및 표시된 슈도바이러스에 대한 임상 단계 대조 항체 소트로비맙의 중화 곡선을 보여준다. Y축, 중화 %. X축, μg/ml로 표현된 항체 농도.

도 10a-10b. 3가지 선두(lead) 분자는 여러 슈도바이러스의 강력하고 비슷한 중화를 보여준다. 중화 실험은 표시된 슈도바이러스와 다음 항체로 수행했다: 동형(isotype) 대조군(시나지스(Synagis)), 참조 항체, 임상 단계 대조군(소트로비맙의 동일한 가변 영역을 발현하는 인간 IgG1 분자, 에브셰드를 구성하는 2가지 항체[AZD1061 및 AZD8895]), 대규모 생산으로부터의 선두 분자(AB-1, AB-17, AB-15). 결과는 적어도 2가지 생물학적 반복물에 걸친 적어도 8가지 기술적 반복물을 대표하며 평균 ± SEM으로 표시된다.

도 11은 AB-1, AB-17 및 AB-15가 생 바이러스를 중화함을 보여주는 그래프이다. 중화 실험은 표시된 생 바이러스와 다음 항체를 사용하여 수행했다: 동형 대조군(시나지스), 참조 항체, 임상 단계 대조군(소트로비맙의 동일한 가변 영역을 발현하는 인간 IgG1 분자), AB-1, AB-17, AB-15. 결과는 3개의 반복물의 대표로서, 평균 ± SEM으로 표시된다.

도 12는 AB-1, AB-15 및 AB-17에 대해 수득된 개발 가능성 연구 데이터를 제시하는 차트이다.

도 13a 및 13b는 AB-1을 임상 단계 3등급 항-RBD 항체 또는 4등급 항-RBD 단클론 항체와 조합함으로써 중화 프로필이 개선되었음을 보여주는 그래프이다. AB-1과 임상 단계 3등급 항-RBD 항체(소트로비맙 또는 베브텔로비맙) 또는 4등급 항-RBD 단클론 항체(항-RBD4 mAb)의 조합은 AB-1 단독에 비해 증강된 중화 프로필을 보여준다(곡선 아래 면적(AUC) 및 효능(최대 중화)으로 측정 시).

도 14a-14c는 4등급 항-RBD 단클론 항체와 AB-1의 조합이 오미크론 변종에 대해 중화 프로필을 개선한다는 것을 보여주는 그래프(14a, 14b) 및 차트(14c)이다.

도 15a-15h는 AB-1이 햄스터에서 SARS-CoV-2 델타 감염에 대해 보호함을 보여주는 그래프이다. AB-1의 예방적 투여(-1일)를 이용한 2마리의 햄스터 연구는 인간 IgG1(도 15a-15d) 또는 햄스터 IgG2a(도 15e-15h)로서 발현되었고 SARS-CoV-2 델타로 시험감염(challenge)되었다(0일차). 두 AB-1 형식 모두 델타 유도된 체중 손실에 대한 용량 의존적 보호(도 15a-15b 및 15e-15f), 델타 유도된 폐 무게 증가에 대한 용량 의존적 보호(폐 염증의 대용, 도 15c 및 15g), 및 바이러스 역가에 대한 효과(도 15d 및 15h)를 보여준다. 이 효과는 이전 시점에 비해 7일차에 더 두드러지고 소트로비맙에 비해 규모가 약간 낮은 것으로 보인다. 15a 및 15e). 햄스터 체중은 시험 감염 후 최대 7일까지 기록했고, 0일차(챌린지 전) 체중에 비해 변화 백분율로서 표현했다. 동형 대조군은 25 mg/kg으로, 소트로비맙은 5 mg/kg으로 전달되었다. 결과는 평균 ± SEM으로 보여준다. 15b 및 15f). 7일차 체중 변화 백분율 표현. 각 점은 개별 햄스터를 나타내고 수평선은 중간값을 나타낸다. 15c 및 15g) 7일차 폐 무게. 15d 및 15h) 4일차 폐 바이러스 역가. 각 점은 개별 햄스터를 나타내고 수평선은 중간값을 나타낸다. 그룹 당 N = 12(0~4일) 또는 6(5~7일) 마리 햄스터. 데이터는 다중 비교를 위해 교정된 일원 ANOVA(Dunnett 검정)로 분석했다. 검은색 별표는 동형 대조군으로 처리된 햄스터와의 비교를 나타낸다. ** $p < 0.01$.

도 16a-16d는 AB-1이 햄스터에서 SARS-CoV-2 오미크론 BA.2 감염에 대해 보호한다는 것을 보여주는 그래프이다. AB-1가 예방적 투여(-1일차)된 햄스터 연구는 햄스터 IgG2a로서 발현되었고 SARS-CoV-2 오미크론 BA.2로 시험감염되었다(0일차). AB-1은 오미크론 BA.2로 유도된 체중 손실에 대한 용량 의존적 보호(도 16a-16b), 오미크론 BA.2로 유도된 폐 무게 증가에 대한 용량 의존적 보호(폐 염증의 대용, 도 16c), 및 바이러스 역가에 대한 효과(도 16d)를 보여준다. 16a) 햄스터 무게는 시험감염 후 최대 7일까지 기록했고, 0일차(시험감염 전) 무게에 비해 변화 백분율로서 표현되었다. 동형 대조군은 25 mg/kg으로, 그리고 소트로비맙은 5 mg/kg으로 전달했다. 결과는 평균 ± SEM으로 제시된다. 16b) 7일차 체중 변화 백분율 표현. 각 점은 개별 햄스터를 나타내고 수평선은 중간값을 나타낸다. 16c) 7일차 폐 무게. 16d) 4일차 폐 바이러스 역가. 각 점은 개별 햄스터를 나타내고 수평선은 중간값을 나타낸다. 그룹당 N = 12(0~4일) 또는 6(5~7일) 마리 햄스터. 데이터는 다중 비교를 위해 교정된

일원 ANOVA(Dunnett 테스트)로 분석했다. 검은색 별표는 동형 대조군 처리된 햄스터와의 비교를 나타낸다. ** p < 0.01.

도 17a-17d는 그래프이고, 도 17e는 차트이며, 이는 4등급 항-RBD 항체 3a("RD 4등급 mAb-3a" 또는 "R-AB-3a")와 조합된 AB-1가 오미크론 BQ.1.1 슈도바이러스에 대한 개선된 중화 효력 및 효능을 입증함을 보여준다. 도 17a-17c는 중화 프로필을 보여준다. 시나지스는 동형 대조군으로서 사용했다. 도 17d는 도 17b에 제시된 중화 프로필의 결과를 보여주고, 효능(18 μg/ml에서 중화 %)으로 보고되었다. 도 17e는 EC_{50}(95% CI) 및 18 μg/ml에서 중간(median) 중화 %(95% CI) 값으로서 도 17b에 제시된 결과를 보고한다. 표준 편차(SD)는 도 17b에서 오차 막대로 적용되고, 평균의 표준 오차(SEM)는 도 17c에서 오차 막대로서 적용된다.

도 18a 및 18b는 그래프이고, 도 18c는 차트이며, 이는 AB-1과 4등급 항-RBD 항체 4a("RD 4등급 mAb-4a" 또는 "R-AB-4a") 또는 소트로비맙의 조합이 델타 및 오미크론 BA.5 생 바이러스에 대한 중화 프로필을 개선함을 보여준다. 도 18a 및 18b는 각각 SARS-CoV-2 델타 및 BA.5 생 바이러스에 대한 중화 프로필을 보여준다. 시나지스는 동형 대조군으로서 사용했다. 도 18c는 도 18a-18b에 제시된 결과를 EC_{50}(95% CI) 및 18 μg/ml에서의 중간 중화 %(95% CI) 값으로서 보고한다. 표준 편차(SD)는 도 18a-18b에서 오차 막대로서 적용된다.

도 19는 SARS-CoV-2의 여러 변종에 대한 AB-1의 시험관 내 중화 효력을 보여주는 차트이다. 결과는 슈도바이러스 중화 검정으로부터 수득되었다.

도 20은 BQ.1.1(x축) 및 XBB.1.5(y축) VSV-dG 슈도바이러스에 대한 참조 항체에 비해 로그(log) 배수 변화로서 표현된 중화 IC_{50} 데이터를 보여준다. "디자인"은 테스트 항체를 지칭하고, "시드"는 프로젝트 학습을 위해 선택된 테스트 항체를 지칭하며, "벤치마크"는 대조 항체를 지칭한다.

도 21. DELFIA에 의한 SARS-CoV-2 스파이크 S2 펩타이드에 대한 AB-1 및 참조 항체의 결합. SARS-CoV-2 스파이크 S2 펩타이드("S:"에 이어 아미노산 위치로서 표시됨) 및 HIV-1 Env 음성 대조군 펩타이드에 대한 AB-1, 참조 항체 및 동형 대조군의 결합은 DELFIA로 평가했다. 결과는 AUC 값으로 표현되고 평균 ± 표준 편차(2회의 독립 실험, 각각 3개의 기술적 반복물의 대표)를 나타내는 막대로서 제시된다. AB-1과 참조 항체 AUC 값 간의 통계적 비교는 다중 비교에 대해 교정된 2원 ANOVA로 수행했다(**는 $P \leq 0.01$을 나타냄).

도 22. SPR에 의한 SARS-CoV-2 스파이크 S2 펩타이드에 대한 AB-1 및 참조 항체의 결합. SARS-CoV-2 스파이크 S2 펩타이드("S:"에 이어 아미노산 위치로 표시됨) 및 HIV-1 Env 음성 대조 펩타이드에 대한 AB-1 및 참조 항체의 결합은 25℃에서 SPR로 평가했다. 항체 결합 반응은 바이오틴화된 펩타이드 포획 수준으로 정규화했고, 정규화된 결합 반응으로서 보고된다. 결과는 기술적 반복물 없는 1회 실험의 대표이다.

도 23a-23d. SPR을 통한 SARS-CoV-2 스파이크 S2(aa 1149-1167) 펩타이드에 결합하는 AB-1 및 참조 항체 Fab의 센서그램. SARS-CoV-2 스파이크 S2(aa 1149-1167) 펩타이드에 결합하는 AB-1(도 23a) 및 참조 항체(도 23b) Fab, 및 HIV-1 Env 음성 대조 펩타이드에 결합하는 AB-1(도 23c) 및 참조 항체(도 23d) Fab의 센서그램은 SPR로 수득했다. 실시간 결합 센서그램은 검은색 곡선으로 제시되는 반면, 질량 수송 제한이 있는 1:1 결합 모델에 데이터를 전역적으로 맞추어 생성한 맞춤(fit)은 대시 곡선으로 제시된다. 결과는 기술적 반복물 없는 1회 실험의 대표이다.

도 24a-24c. AB-1 Fab는 스파이크당 3개의 Fab의 겉보기 화학양론으로 SARS-CoV-2 스파이크에 결합한다. 도 24a R-AB-3a Fab 결합 RBD 및 AB-1 결합 S2 줄기 나선을 갖는 SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체의 저역(low-pass) 필터링된 Cryo-EM 지도. 지도는 측면 프로필 및 아래로부터 제시된다. 각각의 추정상의 Fab가 표지된다. 도 24b 결합된 Fab가 있는 SARS-CoV-2 스파이크 어셈블리의 밀도 도킹된 원자 모델. 스파이크 삼량체: S2 줄기 나선이 해상된 SARS-CoV-2 스파이크의 고해상도 구조. R-AB-3a: R-AB-3a Fab에 대한 디자인된 모델. 하단: S2 줄기 나선 주변에 프로펠러 모양 밀도로 도킹된 3개의 AB-1 Fab. 도 24c 참조 항체의 Fab에 결합된 바이러스 유사 입자의 SARS-CoV-2 스파이크 삼량체의 공개된 극저온 전자 단층 촬영 지도. 지도는 도 24a에서와 동일하게 저역 필터링되었다. 참조 항체의 Fab 카피 2개가 지도에서 분명하게 보인다.

도 25. 관심 영역에서 관찰된 돌연변이 빈도. 2023년 3월 1일로 끝나는 3회의 서로 다른 시간 간격(초기 [2020년 1월 6일~2023년 3월 1일], 3개월 [2022년 12월 1일~2023년 3월 1일], 1개월 [2023년 2월 1일~2023년 3월 1일])에 걸쳐 "HR1", "HR2", "에피토프" 및 "에피토프 인접 잔기"에 속하는 돌연변이에 대해 관찰된 상대 빈도의 분포. 각 데이터 점은 하나의 돌연변이에 해당한다. 대시선은 보고된 세트에 돌연변이가 포함되도록 할 수 있는

2개의 임계값을 나타낸다: 역대의 상대 빈도의 경우 0.001, 및 최근(지난 3개월) 상대 빈도의 경우 0.01.

도 26. 에피토프의 돌연변이. 각 패널은 시간에 따른 한 돌연변이의 상대 빈도의 변화를 보여준다. 에피토프에서 발생하고 상대 빈도 임계값을 초과하는 모든 돌연변이가 표시된다. X축은 시간 차원을 나타낸다: 축을 따른 각 값은 회고(lookback) 기간의 종료 날짜이다; 예를 들어, "2023-01"은 2023년 1월 1일에 끝나는 기간을 나타낸다. Y축은 돌연변이의 상대 빈도를 나타낸다. 각 유색 선 그래프는 특정 길이의 규칙적 단계의 회고 기간(초기[2020년 1월 6일부터 시작], 3개월[종료 날짜 3개월 전에 시작], 1개월[종료 날짜 1개월 전에 시작])에 해당한다. 선 그래프를 따른 각 점은 종료 날짜로 끝나는 특정 회고 기간 동안 돌연변이의 상대 빈도를 나타낸다. 대시선은 보고된 세트에 돌연변이가 포함되도록 할 수 있는 2개의 임계값을 나타낸다: 역대의 상대 빈도의 경우 0.001, 및 최근(지난 3개월) 상대 빈도의 경우 0.01.

도 27a-27b. HR1의 돌연변이. HR1에서 발생하고 상대 빈도 임계값을 초과하는 모든 돌연변이가 표시된다. 도면 형식에 대해서는 도 26의 간단한 설명을 참조한다.

도 28. HR2의 돌연변이. HR2에서 발생하고 상대 빈도 임계값을 초과하는 모든 돌연변이가 표시된다. 도면 형식에 대해서는 도 26의 간단한 설명을 참조한다.

도 29. 가장 우세한 계통의 상대 빈도. 2023년 3월 1일자로 끝나는 3개의 서로 다른 시간 간격(초기 [2020년 1월 6일~2023년 3월 1일], 3개월 [2022년 12월 1일~2023년 3월 1일], 1개월 [2023년 2월 1일~2023년 3월 1일])에서 발생하는 전반적으로 가장 우세한 계통의 상대 빈도. 가장 빈번한 5가지 계통이 제시되며; 다른 모든 계통은 "기타"로 함께 그룹화되어 있다.

도 30. AB-1 에피토프에 상관없이 가장 우세한 계통에서 관심 돌연변이의 상대 빈도. 서로 다른 시간 기간(초기 [2020년 1월 6일~2023년 3월 1일], 3개월 [2022년 12월 1일~2023년 3월 1일], 1개월 [2023년 2월 1일~2023년 3월 1일])에 걸쳐 가장 우세한 상위 5개 계통에 배치된 서열 중 관심 돌연변이의 사대 빈도(표 2에 보고됨).

도 31a-31c. 다음을 나타내는 스파이크 삼량체("S:"에 이어 각각의 바이러스 이름으로 표시됨)에 대한 AB-1 및 참조 항체의 DELFIA 결합에 의한 SARS-CoV-2 및 비-SARS-CoV-2 스파이크 삼량체에 대한 AB-1 결합: 도 31a, 주요 SARS-CoV-2 변종(SARS-CoV-2); 도 31b, 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스(Srabecov.); 도 31c, AB-1 에피토프에 다형성을 갖는 SARS-CoV-2 변종(SARS-CoV-2 BA.2+P1162L 및 BA.2+P1162S) 및 이들의 모체 균주(SARS-CoV-2 BA.2(모체)). 결과는 EC_{50} 값(μg/mL)으로 표현되며, 평균 및 95% 신뢰 구간으로 표시되고 각각 4개의 기술적 반복물인 2회의 독립 실험의 대표이다. 점선은 참조 삼량체(도 31a 및 도 31b의 경우 SARS-CoV-2 D614G, 도 31c의 경우 SARS-CoV-2 BA.2(모체))에 결합하는 AB-1 및 참조 항체에 대한 상위 95% 신뢰 내부 한계를 나타낸다.

도 32a-32d. 25℃에서 SPR을 통한 SARS-CoV-2 스파이크 삼량체 패널에 결합하는 AB-1 및 참조 항체 Fab의 센서그램. 한 독립 실험으로부터의 25℃에서 SARS-CoV-2 스파이크 삼량체 D614G, 델타, BA.4, BA.5, BQ.1.1, XBB.1.5 및 MERS 스파이크 삼량체(음성 대조군)에 결합하는 AB-1(도 32a) 및 참조 항체(도 32b) Fab의 센서그램이 제시된다. 한 독립 실험으로부터 25℃에서 SARS-CoV-2 스파이크 삼량체 BA.2(모체), BA.2+P1162L 및 BA.2+P1162S에 결합하는 AB-1(도 32c) 및 참조 항체(도 32d) Fab의 센서그램이 제시된다. 다양한 농도에서 실시간 결합 센서그램, 및 질량 수송 제한이 있는 1:1 결합 모델에 데이터를 전역적으로 맞추어 생성된 맞춤이 제시된다.

도 33a-33d. 37℃에서 SPR을 통한 SARS-CoV-2 스파이크 삼량체 패널에 결합하는 AB-1 및 참조 항체 Fab의 센서그램. 한 독립 실험으로부터, 37℃에서 SARS-CoV-2 스파이크 삼량체 D614G, 델타, BA.4, BA.5, BQ.1.1, XBB.1.5 및 MERS 스파이크 삼량체(음성 대조군)에 결합하는 AB-1(도 33a) 및 참조 항체(도 33b) Fab의 센서그램이 제시된다. 한 독립 실험으로부터의 37℃에서 SARS-CoV-2 스파이크 삼량체 BA.2(모체), BA.2+P1162L 및 BA.2+P1162S에 결합하는 AB-1(도 33c) 및 참조 항체(도 33d) Fab의 센서그램이 제시된다. 다양한 농도에서 실시간 결합 센서그램, 및 질량 수송 제한이 있는 1:1 결합 모델에 데이터를 전역적으로 맞추어 생성된 맞춤이 제시된다.

도 34. SARS-CoV-2 변종 및 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스의 AB-1 중화. SARS-CoV-2 변종 및 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스를 대표하는 슈도바이러스에 대한 AB-1, 베브텔로비맙 및 동형 대조 항체의 중화 프로필. 결과는 중화 %로 보고되며 평균 ± 표준 편차(3~6회의 독립 실험, 각각 4개의 기술적 반복물의 대표)로 표시된다.

도 35a-35b. R-AB-2b와 조합된 AB-1에 의한 SARS-CoV-2 변종의 중화. TMPRSS2-베로(Vero) E6(도 35a) 또는 베로 E6(도 35b) 세포를 사용하여 표시된 SARS-CoV-2 변종을 대표하는 슈도바이러스에 대한 단일 작용제로서 AB-1

+ R-AB-2b(두 가지 다른 비율로 테스트), AB-1, R-AB-2b 및 베브텔로비맙, 및 동형 대조 항체의 중화 프로필. 단일 작용제로서 테스트된 항-스파이크 항체는 조합으로서 테스트된 항-스파이크 항체의 전체 질량에 대해 대조하기 위해 동일한 농도의 동형과 조합했다. x축은 조합물 중 각 개별 항체의 농도 또는 농도가 다를 경우 가장 높은 농도를 가진 항체의 농도를 나타낸다. 결과는 중화 %로 보고되고 평균 ± 표준 편차(3회 또는 4회 독립 실험, 각각 4개의 기술적 반복물의 대표)로 제시된다.

도 36. 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS와 조합된 AB-1에 의한 SARS-CoV-2 변종의 중화. 베로 E6 세포를 사용한 AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS(2가지 다른 비율로 테스트됨), 단일 작용제로서 AB-1, 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS, 및 베브텔로비맙, 및 표시된 SARS-CoV-2 변종의 대표인 슈도바이러스에 대한 동형 대조 항체의 중화 프로필. 단일 작용제로서 테스트된 항-스파이크 항체는 조합물로서 테스트된 항-스파이크 항체의 전체 질량에 대해 대조하기 위해 동일한 농도의 동형과 조합했다. x축은 조합물 중 각 개별 항체의 농도, 또는 농도가 다를 경우 가장 높은 농도를 가진 항체의 농도를 나타낸다. 결과는 중화 %로 표현되고 평균 ± 표준 편차(3회 또는 4회의 독립 실험, 각각 4개의 기술적 반복물의 대표)로 제시된다.

도 37. 모체 항체와 대용 항체의 중화 프로필 평가. D614G 돌연변이를 갖는 SARS-CoV-2 조상 및 BA.2 변종을 나타내는 슈도바이러스에 대한 AB-1, 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS 및 동형 대조 항체, 그리고 이들 각각의 대용 인간 IgG1 및 햄스터 IgG2a 분자의 중화 프로필. 결과는 중화 %로 표현되고 평균 ± 표준 편차(3회의 독립 실험, 각각 4개의 기술적 반복물의 대표)로 제시된다.

도 38. AB-1의 존재 하에 Fc 감마 수용체 보유 세포의 SARS-CoV-2 슈도바이러스 감염성. 단핵구 세포주(U-937, THP-1) 및 인간 1차 PBMC를 AB-1, AB-1 VH/VL - huIgG1, 베브텔로비맙 및 동형 대조군의 존재 하에 SARS-CoV-2 D614G 슈도바이러스로 감염시켰다. TMPRSS2-베로 E6 세포는 감염에 대한 양성 대조군으로 사용했다. 결과는 상대 발광 단위로 표현하고 평균 ± 표준 편차(3회의 독립 실험, 각각 3개의 기술적 반복물의 대표)로 제시된다.

도 39. R-AB-2b와 조합된 AB-1에 의한 SARS-CoV-2 생 바이러스 변종의 중화. SARS-CoV-2 조상 균주(Eng20(WT)), 델타, BQ.1.1, XBB.1.1 생바이러스에 대한 AB-1 + R-AB-2b, 단일 작용제로서의 AB-1, R-AB-2b 및 베브텔로비맙, 및 동형 대조 항체의 중화 프로필. 단일 작용제로서 테스트된 항-스파이크 항체는 조합물로서 테스트된 항-스파이크 항체의 전체 질량에 대해 제어하기 위해 동일한 농도의 동형과 조합했다. x축은 조합물 중 각 개별 항체의 농도 또는 농도가 다를 경우 가장 높은 농도를 가진 항체의 농도를 나타낸다. 결과는 중화 %로 보고되고 평균 ± 표준 편차(한 실험, 2~3개의 기술적 반복물의 대표)로 제시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0204] 예시적 실시양태에 대한 설명이 이어진다.

[0205] 본 개시내용의 여러 측면은 단지 예시의 목적을 위한 실시예를 참조로 하여 아래에 기술된다. 본 개시내용에 대한 완전한 이해를 제공하기 위해 수많은 구체적인 세부 사항, 관계 및 방법이 제시되는 것으로 이해되어야 한다. 그러나 관련 기술 분야의 통상의 기술자라면 본 개시내용이 하나 이상의 구체적인 세부 사항 없이 실행될 수 있거나, 또는 다른 방법, 프로토콜, 시약, 세포주 및 동물로 실행될 수 있음을 쉽게 알 수 있을 것이다. 본 개시내용은 예시된 행위 또는 이벤트의 순서에 의해 제한되지 않는데, 이는 일부 행위가 다른 순서로 및/또는 다른 행위 또는 이벤트와 동시에 발생할 수 있기 때문이다. 더욱이, 모든 예시된 행위, 단계 또는 이벤트가 본 개시내용에 따른 방법론을 구현하는 데 필요한 것은 아니다.

[0206] **베타코로나바이러스 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드**

[0207] 본원에는 무엇보다도 베타코로나바이러스 스파이크 당단백질의 S2 도메인에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 다음 중에서 선택되는 하나 이상의 특성을 갖는다: 다수의 알려지고 예측된 베타코로나바이러스(예: 과거, 현재, 출현 및 미래 베타코로나바이러스)에 대한 광범위한 중화 활성, 다수의 베타코로나바이러스에 걸쳐 고도로 보존되는 S2 도메인 에피토프에 대한 결합 친화성, 및 잠재적인 출현 베타코로나바이러스 탈출 변종에 대한 저해 활성. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 사르베코바이러스(예: SARS-CoV-1 바이러스, SARS-CoV-2 바이러스) 스파이크 단백질의 S2 도메인에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 SARS-CoV-1 바이러스(예: 다수의 SARS-CoV-1 변종) 스파이크 단백질의 S2 도메인에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 SARS-CoV-2 바이러스(예: 다수의 SARS-CoV-2 변종) 스파이크 단백질의 S2 도메인에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 SARS-CoV-1 바이러스(예: 다수의 SARS-CoV-1 변종) 스파이크 단백질의 S2 도메인 및 SARS-CoV-2 바이러스(예: 다수의 SARS-

CoV-2 변종) 스파이크 단백질의 S2 도메인에 특이적으로 결합한다.

[0208] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다수의 베타코로나바이러스에 대해 광범위한 중화 활성(예: 본원에 기술된 중화 검정을 사용하여 측정하거나 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다른 방법으로 측정 시)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 다수의 사르베코바이러스(예: SARS-CoV-1 바이러스, SARS-CoV-2 바이러스)에 대해 중화 활성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 다수의 SARS-CoV-1 바이러스(예: 다수의 SARS-CoV-1 변종)에 대해 중화 활성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 다수의 SARS-CoV-2 바이러스(예: 다수의 SARS-CoV-2 변종)에 대해 중화 활성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 다수의 SARS-CoV-1 바이러스(예: 다수의 SARS-CoV-1 변종) 및 다수의 SARS-CoV-2 바이러스(예: 다수의 SARS-CoV-2 변종)에 대해 중화 활성을 갖는다.

[0209] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다수의 베타코로나바이러스에 걸쳐 보존된(예: 고도로 보존된) S2 도메인 에피토프에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일부 실시양태에서, S2 도메인 에피토프는 다수의 사르베코바이러스(예: SARS-CoV-1 바이러스, SARS-CoV-2 바이러스)에 걸쳐 고도로 보존된다. 일부 실시양태에서, S2 도메인 에피토프는 다수의 SARS-CoV-1 바이러스(예: 다수의 SARS-CoV-1 변종)에 걸쳐 고도로 보존된다. 일부 실시양태에서, S2 도메인 에피토프는 다수의 SARS-CoV-2 바이러스(예: 다수의 SARS-CoV-2 변종)에 걸쳐 고도로 보존된다. 일부 실시양태에서, S2 도메인 에피토프는 다수의 SARS-CoV-1 바이러스(예: 다수의 SARS-CoV-1 변종) 및 다수의 SARS-CoV-2 바이러스(예: 다수의 SARS-CoV-2 변종)에 걸쳐 고도로 보존된다.

[0210] SARS-CoV-2는 COVID-19의 원인체이다. SARS-CoV-2의 게놈은 16가지 비구조 단백질 외에도 핵단백질(N), 막 당단백질(M), 작은 외피 당단백질(E) 및 스파이크 단백질(S)을 암호화한다(Song 등, Cytokine storm induced by SARS-CoV-2, Clin Chim Acta. 509:280-7(2020)). SARS-CoV-2-스파이크 또는 SARS-CoV-2의 S는 SARS-CoV-2 바이러스가 인간 숙주 세포와 같은 숙주 세포로 진입되는 것을 용이하게 한다. S는 S1 및 S2 서브유닛으로 구성된 프로토머(protomer)를 갖는 삼량체이다. S1은 ACE2 수용체에 결합하는 수용체 결합 도메인(RBD)을 함유하고, S2는 바이러스 및 숙주 막의 융합에 필수적이다.

[0211] 야생형 SARS-CoV-2-스파이크(S) 서열의 비제한적 예는 NCBI RefSeq YP_009724390(서열번호 1)이다.

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVS
QPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
IGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDA
VDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRF
ASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRG
DEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSN
LKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELL
HAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTD
AVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPT
WRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVAS
QSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC
SNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILP
DPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLT
DEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLI
ANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDIL
SRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSK
RVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGV
FVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEEL
DKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYI
KWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKG
VKLHYT (서열번호 1).

[0212]

[0213] 본원에 사용된 바와 같이, SARS-CoV-2 스파이크는 야생형 SARS-CoV-2 스파이크 단백질(예: 서열번호 1(RefSeq YP_009724390) 또는 이의 동족체) 및 이의 절두된 형태, 전체 길이 및 절두된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 돌연변이 및 조작된 버전, 전체 길이 및 절두된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 변형된 형태(예: 번역 후 변형된 형태)를 포함한다.

[0214] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 1을 포함하는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질에 결합한다.

[0215] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 SARS-CoV-2-스파이크의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태에 결합한다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2-스파이크의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태는 야생형 SARS-CoV-2-스파이크 서열(예: 서열번호 1)과 적어도 약 90%의 서열 동일성을 갖는, 예를 들어, 야생형 SARS-CoV-2-스파이크 서열과 적어도 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 서열 동일성은 약: 90-99.9%, 90-99.8%, 92-99.8%, 92-99.6%, 94-99.6%, 94-99.5%, 95-99.5%, 95-99.4%, 96-99.4%, 96-99.2%, 97-99.2% 또는 97-99%이다.

[0216] 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2-스파이크의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태는 서열번호 1에 비해 다음에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다: L5F, S13I, T19R, A67V, del69, del70, del69-70, D80G, T95I, G142D, del142-144, del144, Y145D, W152C, E154K, F157S, del211, L212I, ins214EPE, A222V, D253G, G261D, G339D, V367F, S371L, S371L, S373P, S375F, K417N, N439K, N440K, G446S, L452R. Y453F, S477N, T478K, E484A, E484K, E484Q, F486L, S494P, Q493R, G496S, Q498R, N501T, N501Y, Y505H, T547K, F565L, A570D, H655Y, D614G, Q677H, N679K, P681H, P681R, A701V, T716I, N764K, D796Y, T859N, N856K, F888L, D950N, Q954H, Q957R, N969K, L981F, S982A, Q1071H, V1176F, D1118H, K1191N 또는 이들의 조합, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30,

31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45개 또는 그 이상.

[0217] 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2-스파이크의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태는 서열번호 1에 비해 69del, 70del, 144del, E484K, S494P, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H 또는 K1191N, 또는 이들의 조합 중에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2-스파이크의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태는 69del, 70del, 144del, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A 및 D1118H를 포함한다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2-스파이크의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태는 추가로 E484K, S494P 또는 K1191N, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0218] 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2-스파이크의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태는 서열번호 1에 비해 D80A, D215G, 241del, 242del, 243del, K417N, E484K, N501Y, D614G 또는 A701V, 또는 이들의 조합 중에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2-스파이크의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태는 D80A, D215G, 241del, 242del, 243del, K417N, E484K, N501Y, D614G 및 A701V를 포함한다.

[0219] 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2-스파이크의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태는 서열번호 1에 비해 T19R, G142D, 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R 또는 D950N, 또는 이들의 조합 중에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2-스파이크의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태는 T19R, 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R 및 D950N을 포함한다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2-스파이크의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태는 추가로 G142D를 포함한다.

[0220] 일부 실시양태에서, 변형된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질은 서열번호 1에 비해 다음에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다: A67V, del69-70, T95I, del142-144, Y145D, del211, L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K 또는 L981F 또는 이들의 조합.

[0221] 일부 실시양태에서, 변형된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질은 서열번호 1에 비해 다음 중에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다: T19I, del24-26, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H 또는 N969K, 또는 이들의 조합.

[0222] 일부 실시양태에서, 변형된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질은 서열번호 1에 비해 다음 중에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다: T19I, del24-26, A27S, del69-70, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H 또는 N969K, 또는 이들의 조합.

[0223] 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2-스파이크의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태는 서열번호 1에 비해 다음 중에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다: 69del, 70del, 144del, A222V, G261D, V367F, K417N, N439K, Y453F, S477N, E484K, F486L, N501T, N501Y, A570D 또는 D614G, 또는 이들의 조합.

[0224] 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2-스파이크의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태는 서열번호 1에 비해 다음 중에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다: E484K, N501Y 또는 D614G, 또는 이들의 조합.

[0225] 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태는 서열번호 1에 비해 다음 중에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다: F817P, A892P, A899P, A942P, K986P 또는 V987P, 또는 이들의 조합.

[0226] 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태는 서열번호 1에 비해 다음 중에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다: L452R, F486V 또는 R493Q, 또는 이들의 조합.

[0227] 일부 실시양태에서, SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태는 서열번호 1에 비해 다음 중에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다: A67V, del69-70, T95I, del142-144, Y145D, del211, L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K 또는 L981F, 또는 이들의 조합.

[0228] 일부 실시양태에서, 변형된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질은 서열번호 1에 비해 다음 중에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다: T19I, del24-26, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H,

N764K, D796Y, Q954H 또는 N969K, 또는 이들의 조합.

[0229] 일부 실시양태에서, 변형된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질은 서열번호 1에 비해 다음 중에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다: T19I, del24-26, A27S, del69-70, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H 또는 N969K, 또는 이들의 조합.

[0230] 일부 실시양태에서, 변형된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질은 서열번호 1에 비해 다음 중에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다: T19I, del24-26, A27S, del69-70, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H 또는 N969K, 또는 이들의 조합.

[0231] 일부 실시양태에서, 변형된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질은 서열번호 1에 비해 다음 중에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다: T19I, del24-26, A27S, del69-70, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K 또는 이들의 조합.

[0232] 추가 변형된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질은 https://covariants.org/shared-mutations에서 찾을 수 있으며, 그 내용은 본원에 참고로 포함된다. 비제한적인 예로는 알파, 베타, 감마, 델타, 카파, 엡실론, 에타, 아이오타, 람다, 뮤, 및/또는 오미크론, 예를 들어 AY.3, AY.4, AY.41, AY.44, AY.64, AY.103, B.1, B.1.1, B.1.1.1, B.1.1.529, B.1.1.7, B.1.177, B.1.2, B.1.351, B.1.427/429, B.1.525, B.1.526, B.1.533, B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.621, BA.1, BA.1.1, BA.1.15, BA.1.17.2, BA.2, BA.2+P1162L 및 BA.2+P1162S, BA.2.3.20, BA.2.10, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.2.75.2, BA.3, BA.4, BA.4/5, BA.4/5+K444T, BA.4.6, BA.5, BA.5.2.6, BA.5.8, BF.7, BF.11, BN.1, BQ.1, BQ.1.1, C.37, CH.1.1, CH.1.1.1, D.2, GA.5, GR/484A, P.1, P.1.17, P.1.10, P.2, P.3, Q.3, Q.4, Q.7, XBB, XBB.1.1, XBB.1.16, XBB.1.5 및/또는 XBB.1.9.1을 포함한다.

[0233] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질의 S2 도메인에 결합한다. 본원에 사용된 바와 같이, S2 도메인은 전체 길이의 S2 도메인(예: 서열번호 193의 아미노산 서열 또는 이의 동족체를 가짐) 및 이의 절두된 형태, 전체 길이 및 절두된 S2 도메인의 돌연변이 및 조작된 버전(예: S2 도메인 내의 에피토프(예: S2(도 1)), 및 전체 길이 및 절두된 S2 도메인의 변형된 형태(예: 번역 후 변형된 형태)를 포함한다.

[0234] PLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDL(서열번호 193).

[0235] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 S2 도메인의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태에 결합한다. 일부 실시양태에서, S2 도메인의 돌연변이, 조작된 및/또는 변형된 형태는 야생형 전체 길이의 S2 도메인(예를 들어, 서열번호 193)과 적어도 약 90%의 서열 동일성을 갖는, 예를 들어, 적어도 약: 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 서열 동일성은 약: 90-99.9%, 90-99.8%, 92-99.8%, 92-99.6%, 94-99.6%, 94-99.5%, 95-99.5%, 95-99.4%, 96-99.4%, 96-99.2%, 97-99.2% 또는 97-99%이다.

[0236] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질(예: 서열번호 1 또는 서열번호 193)에 결합하고 면역글로불린 경쇄 가변 도메인, 면역글로불린 중쇄 가변 도메인, 또는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인 및 면역글로불린 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 폴리펩타이드는 서열번호 3 또는 서열번호 50 또는 서열번호 3 및 서열번호 50 둘 모두를 포함하지 않는다.

[0237] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 3의 V_H 아미노산 서열 및 서열번호 50의 V_L 아미노산 서열을 포함하는 항체의 모두 6개 CDR을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 77, 서열번호 79, 서열번호 90, 서열번호 133, 서열번호 141 및 서열번호 143에서 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개 CDR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 79, 서열번호 90, 서열번호 133 및 서열번호 143에서 선택되는 1, 2 또는 3개 CDR을 포함한다.

[0238] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 서열번호 3의 V_H 아미노산 서열과 서열번호 50의 V_L 아미노산 서열을 포함하는 항체의 모두 6개 CDR을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 서열번호 77, 서열번호 79, 서열번호 90, 서열번호 133, 서열번호 141 및 서열번호 143에서 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개 CDR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 서열번호 79, 서열번호 90, 서열번호 133 및 서열번호

143에서 선택되는 1, 2 또는 3개 CDR을 포함한다.

[0239] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드를 제공하며, 여기서 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0240] a) 서열번호 3과 적어도 55%(예를 들어, 적어도 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 98 또는 99%)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(V_H);

[0241] b) 서열번호 50과 적어도 55%(예를 들어, 적어도 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 98 또는 99%)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(V_L); 또는

[0242] a) 및 b) 둘 모두,

[0243] 여기서 폴리펩타이드는 서열번호 3의 V_H 아미노산 서열 및 서열번호 50의 V_L 아미노산 서열을 포함하는 항체의 모두 6개 CDR을 포함하지 않는다.

[0244] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 79, 서열번호 90, 서열번호 133 및 서열번호 143의 모두 4개 서열을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 79, 서열번호 90, 서열번호 133 및 서열번호 143에서 선택되는 1, 2 또는 3개 CDR을 포함한다.

[0245] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 야생형 SARS-CoV-2 스파이크 단백질(예: 서열번호 1)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 야생형 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 하나 이상의 에피토프 잔기(예: SARS-CoV-2 S2 서브유닛의 하나 이상의 에피토프 잔기)에 결합한다.

[0246] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "비교자" 또는 "비교자 폴리펩타이드"는 SARS-CoV-2에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드(예: 면역글로불린 분자)를 지칭하며, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 아니다. 비교자 폴리펩타이드와 본원에 개시된 폴리펩타이드의 서열은 이들 간의 구조적 차이(예: 아미노산 치환과 같은 하나 이상의 아미노산 위치에서의 차이)를 예시하기 위해 비교될 수 있다. 본원에 개시된 폴리펩타이드는 비교자 폴리펩타이드와 비교하여 실질적이지 않은 차이보다 많은 차이(예: 하나 이상의 실질적인 차이)를 가져, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 제어된 조건 하에서 다음 중 하나 이상(예: 1개, 2개 또는 3개 모두)을 나타낼 것이다: 비교자 폴리펩타이드와 비교하여 다른 기능, 다른 방식으로, 다른 결과 달성. 비교자 폴리펩타이드는 본원에 개시된 폴리펩타이드와 하나 이상의 아미노산이 다를 것이며, 예를 들어, 일부 실시양태에서는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 아미노산이 다를 것이다. 일부 실시양태에서, 비교자 폴리펩타이드는 본 개시내용에 의해 제공된 폴리펩타이드와 적어도 약: 0.4, 0.8, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55% 이상의 아미노산 동일성 정도의 차이가 있다.

[0247] 일부 실시양태에서, 비교자 폴리펩타이드는 본원에서 "참조 항체"로 지칭되는 항체이며, 이는 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 도메인, 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 도메인, 서열번호 191의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열번호 192의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 참조 항체는 SARS-CoV-2 S2에 결합하고 SARS-CoV-2 변종을 중화시키는 항체이다. 참조 항체에 대한 추가 정보는, 예를 들어 PDB: 7NAB_A, PDB: 7NAB_B, 7NAB_C 및 Jennewein 등, *Isolation and characterization of cross-neutralizing coronavirus antibodies from COVID-19$^+$ subjects*, Cell Rep. 36(2):109353(2021)을 참조한다. 참조 항체는 다음과 같은 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 갖는다:

EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS
DTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTAMYYCARLPQYCSNGVCQRWF
DPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS

(서열번호 191)

EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPYTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS

LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE (서열번호 192)

[0248]

[0249] 본원에서 사용되는 용어 "서열 동일성"은 2개의 뉴클레오타이드 서열 또는 2개의 아미노산 서열이 최대 수준의 동일성을 달성하도록 서열이 정렬될 때 동일한 위치에 동일한 잔기를 갖는 정도를 지칭하며, 백분율로서 표현된다. 서열 정렬 및 비교의 경우, 전형적으로 하나의 서열은 참조 서열로서 지정되고, 여기에 테스트 서열이 비교된다. 서열 동일성은 참조 서열과 테스트 서열이 최대 수준의 동일성을 달성하도록 정렬 시 참조 서열과 테스트 서열이 동일한 뉴클레오타이드 또는 아미노산을 공유하는 참조 서열의 전체 길이에 걸친 위치의 백분율로서 표현된다. 한 예로서, 최대 수준의 동일성을 달성하도록 정렬 시, 테스트 서열이 참조 서열의 전체 길이에 걸쳐 동일한 위치의 70%에서 동일한 뉴클레오타이드 또는 아미노산 잔기를 갖는 경우 두 서열은 70% 서열 동일성을 갖는 것으로 간주된다.

[0250] 최대 수준의 동일성을 달성하도록 비교하기 위한 서열의 정렬은 적절한 정렬 방법 또는 알고리즘을 사용하여 관련 기술분야의 기술자가 쉽게 수행할 수 있다. 어떤 경우에는 정렬에 최대 수준의 동일성을 제공하기 위해 도입된 갭이 포함될 수 있다. 예로는 Smith& Waterman, *Adv. Appl. Math.* 2:482(1981)의 국소 상동성 알고리즘, Needleman& Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48:443(1970)의 상동성 정렬 알고리즘, Pearson& Lipman, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 85:2444(1988)의 유사성 검색 방법, 이러한 알고리즘의 계산적 구현(위스콘신주 매디슨 사이언스 드라이브 575에 소재하는 Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group의 GAP, BESTFIT, FASTA 및 TFASTA) 및 육안 검사(일반적으로 Ausubel 등, *Current Protocols in Molecular Biology* 참조)를 포함한다.

[0251] 서열 비교 알고리즘을 사용하는 경우, 테스트 및 참조 서열은 컴퓨터에 입력되고, 필요한 경우 후속 좌표가 지정되고, 서열 알고리즘 프로그램 매개변수가 지정된다. 그런 다음 서열 비교 알고리즘은 지정된 프로그램 매개변수를 기반으로 참조 서열에 대한 테스트 서열(들)의 서열 동일성 백분율을 계산한다. 서열 동일성 백분율을 결정하는 데 흔히 사용되는 도구는 미국 국립보건원의 국립의학도서관, 국립생명공학정보센터에서 이용 가능한 Protein Basic Local Alignment Search Tool(BLASTP)이다.(Altschul 등, 1990).

[0252] 용어 "폴리펩타이드" "펩타이드" 또는 "단백질"은 길이 또는 번역 후 변형(예: 글리코실화 또는 인산화)에 관계없이 아미드 결합으로 공유 연결된 적어도 2개의 아미노산의 중합체를 의미한다. 단백질, 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 임의의 적합한 L- 및/또는 D-아미노산, 예를 들어 일반적인 α-아미노산(예: 알라닌, 글리신, 발린), 비-α-아미노산(예: β-알라닌, 4-아미노부티르산, 6-아미노카프로산, 사르코신, 스타틴) 및 특이한 아미노산(예: 시트룰린, 호모시트룰린, 호모세린, 노르류신, 노르발린, 오르니틴)을 포함할 수 있다. 펩타이드의 아미노, 카르복실 및/또는 다른 작용기는 자유이거나(예: 변형되지 않음), 적합한 보호기로 보호될 수 있다. 아미노 기 및 카르복실 기에 적합한 보호기, 및 보호기를 첨가하거나 제거하는 방법은 관련 기술분야에 알려져 있으며, 예를 들어 Green 및 Wuts, "*Protecting Groups in Organic Synthesis*," John Wiley and Sons, 1991에 개시되어 있다. 단백질, 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 작용기는 관련 기술분야에 알려진 방법을 사용하여 유도체화(예: 알킬화) 또는 표지화(예: 형광체 또는 합텐과 같은 검출 가능한 표지에 의해)될 수도 있다. 단백질, 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 원하는 경우 하나 이상의 변형(예: 아미노산 링커, 아실화, 아세틸화, 아미드화, 메틸화, 말단 변형제(예: 환형화 변형), *N*-메틸-□-아미노기 치환)을 포함할 수 있다. 또한, 단백질, 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 공지 및/또는 자연적으로 발생하는 펩타이드의 유사체, 예를 들어 보존적 아미노산 잔기 치환(들)을 갖는 펩타이드 유사체일 수 있다.

[0253] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 SARS-CoV-2-스파이크에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드를 제공하며, 여기서 폴리펩타이드는 다음에서 선택되는 V_H/V_L 쌍을 포함하는 항체의 파라토프와 실질적으로 유사한 파라토프를 포

함한다:

[0254] 서열번호 4 및 서열번호 51(AB-1);

[0255] 서열번호 5 및 서열번호 52(AB-2);

[0256] 서열번호 6 및 서열번호 53(AB-3);

[0257] 서열번호 7 및 서열번호 54(AB-4);

[0258] 서열번호 8 및 서열번호 51(AB-5);

[0259] 서열번호 9 및 서열번호 55(AB-6);

[0260] 서열번호 10 및 서열번호 56(AB-7);

[0261] 서열번호 11 및 서열번호 57(AB-8);

[0262] 서열번호 12 및 서열번호 58(AB-9);

[0263] 서열번호 13 및 서열번호 59(AB-10);

[0264] 서열번호 14 및 서열번호 60(AB-11);

[0265] 서열번호 15 및 서열번호 56(AB-12);

[0266] 서열번호 16 및 서열번호 51(AB-13);

[0267] 서열번호 10 및 서열번호 50(AB-14);

[0268] 서열번호 17 및 서열번호 61(AB-15);

[0269] 서열번호 18 및 서열번호 62(AB-16);

[0270] 서열번호 6 및 서열번호 63(AB-17);

[0271] 서열번호 19 및 서열번호 64(AB-18);

[0272] 서열번호 4 및 서열번호 61(AB-19);

[0273] 서열번호 20 및 서열번호 61(AB-20);

[0274] 서열번호 21 및 서열번호 65(AB-21);

[0275] 서열번호 22 및 서열번호 66(AB-22);

[0276] 서열번호 4 및 서열번호 67(AB-23);

[0277] 서열번호 23 및 서열번호 56(AB-24);

[0278] 서열번호 24 및 서열번호 68(AB-25);

[0279] 서열번호 25 및 서열번호 51(AB-26);

[0280] 서열번호 26 및 서열번호 56(AB-27);

[0281] 서열번호 27 및 서열번호 61(AB-28);

[0282] 서열번호 28 및 서열번호 56(AB-29);

[0283] 서열번호 28 및 서열번호 69(AB-30);

[0284] 서열번호 29 및 서열번호 70(AB-31);

[0285] 서열번호 30 및 서열번호 71(AB-32);

[0286] 서열번호 31 및 서열번호 72(AB-33);

[0287] 서열번호 32 및 서열번호 67(AB-34);

[0288] 서열번호 33 및 서열번호 56(AB-35);

[0289] 서열번호 34 및 서열번호 73(AB-36);

[0290] 서열번호 35 및 서열번호 51(AB-37);

[0291] 서열번호 36 및 서열번호 56(AB-38);

[0292] 서열번호 37 및 서열번호 63(AB-39);

[0293] 서열번호 38 및 서열번호 69(AB-40);

[0294] 서열번호 39 및 서열번호 74(AB-41);

[0295] 서열번호 40 및 서열번호 52(AB-42);

[0296] 서열번호 41 및 서열번호 51(AB-43);

[0297] 서열번호 42 및 서열번호 75(AB-44);

[0298] 서열번호 43 및 서열번호 56(AB-45);

[0299] 서열번호 44 및 서열번호 51(AB-46);

[0300] 서열번호 45 및 서열번호 75(AB-47);

[0301] 서열번호 46 및 서열번호 53(AB-48);

[0302] 서열번호 47 및 서열번호 52(AB-49);

[0303] 서열번호 48 및 서열번호 76(AB-50); 또는

[0304] 서열번호 3 및 서열번호 56(AB-51), 또는

[0305] 이들의 임의의 조합.

[0306] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 SARS-CoV-2-스파이크에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드를 제공하며, 여기서 폴리펩타이드는 다음에서 선택된 V_H/V_L 쌍을 포함하는 항체의 파라토프와 동일한 파라토프를 포함한다:

[0307] 서열번호 4 및 서열번호 51(AB-1);

[0308] 서열번호 5 및 서열번호 52(AB-2);

[0309] 서열번호 6 및 서열번호 53(AB-3);

[0310] 서열번호 7 및 서열번호 54(AB-4);

[0311] 서열번호 8 및 서열번호 51(AB-5);

[0312] 서열번호 9 및 서열번호 55(AB-6);

[0313] 서열번호 10 및 서열번호 56(AB-7);

[0314] 서열번호 11 및 서열번호 57(AB-8);

[0315] 서열번호 12 및 서열번호 58(AB-9);

[0316] 서열번호 13 및 서열번호 59(AB-10);

[0317] 서열번호 14 및 서열번호 60(AB-11);

[0318] 서열번호 15 및 서열번호 56(AB-12);

[0319] 서열번호 16 및 서열번호 51(AB-13);

[0320] 서열번호 10 및 서열번호 50(AB-14);

[0321] 서열번호 17 및 서열번호 61(AB-15);

[0322] 서열번호 18 및 서열번호 62(AB-16);

[0323] 서열번호 6 및 서열번호 63(AB-17);

[0324] 서열번호 19 및 서열번호 64(AB-18);

[0325] 서열번호 4 및 서열번호 61(AB-19);

[0326] 서열번호 20 및 서열번호 61(AB-20);

[0327] 서열번호 21 및 서열번호 65(AB-21);

[0328] 서열번호 22 및 서열번호 66(AB-22);

[0329] 서열번호 4 및 서열번호 67(AB-23);

[0330] 서열번호 23 및 서열번호 56(AB-24);

[0331] 서열번호 24 및 서열번호 68(AB-25);

[0332] 서열번호 25 및 서열번호 51(AB-26);

[0333] 서열번호 26 및 서열번호 56(AB-27);

[0334] 서열번호 27 및 서열번호 61(AB-28);

[0335] 서열번호 28 및 서열번호 56(AB-29);

[0336] 서열번호 28 및 서열번호 69(AB-30);

[0337] 서열번호 29 및 서열번호 70(AB-31);

[0338] 서열번호 30 및 서열번호 71(AB-32);

[0339] 서열번호 31 및 서열번호 72(AB-33);

[0340] 서열번호 32 및 서열번호 67(AB-34);

[0341] 서열번호 33 및 서열번호 56(AB-35);

[0342] 서열번호 34 및 서열번호 73(AB-36);

[0343] 서열번호 35 및 서열번호 51(AB-37);

[0344] 서열번호 36 및 서열번호 56(AB-38);

[0345] 서열번호 37 및 서열번호 63(AB-39);

[0346] 서열번호 38 및 서열번호 69(AB-40);

[0347] 서열번호 39 및 서열번호 74(AB-41);

[0348] 서열번호 40 및 서열번호 52(AB-42);

[0349] 서열번호 41 및 서열번호 51(AB-43);

[0350] 서열번호 42 및 서열번호 75(AB-44);

[0351] 서열번호 43 및 서열번호 56(AB-45);

[0352] 서열번호 44 및 서열번호 51(AB-46);

[0353] 서열번호 45 및 서열번호 75(AB-47);

[0354] 서열번호 46 및 서열번호 53(AB-48);

[0355] 서열번호 47 및 서열번호 52(AB-49);

[0356] 서열번호 48 및 서열번호 76(AB-50); 또는

[0357] 서열번호 3 및 서열번호 56(AB-51).

[0358] 서열번호 4-48에 대해서는 표 1, 서열번호 51-76에 대해서는 표 2, 서열번호 4-48을 포함하는 항체의 파라토프 잔기에 대해서는 도 2, 및 서열번호 51-76을 포함하는 항체의 파라토프 잔기에 대해서는 도 3을 참조한다.

[0359] 파라토프의 아미노산 잔기는 항체와 이의 표적 단백질의 에피토프와의 상호작용에 기여한다. 상호작용은 수소 결합, 염 가교, 반데르발스 상호작용, 정전기적 상호작용, 소수성 상호작용, 파이-상호작용 효과, 이온 결합 및/또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 상호작용은 직접적이거나, 또는 간접적일 수 있으며, 예를 들어 이온이나 물과 같은 배위된 중간 분자를 통해 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서 파라토프의 잔기는 정의된 CDR의 일부인 잔기만을 포함한다. 일부 실시양태에서, 파라토프의 잔기는 정의된 CDR의 일부가 아닌 하나 이상의 잔기(예: 정의된 프레임워크 영역 내의 잔기)를 추가로 포함한다.

[0360] 일부 실시양태에서, 파라토프는 폴리펩타이드가 표적 항원에 결합된 경우, 표적 항원의 에피토프로부터 약 5.0 옹스트롬 미만, 예를 들어 에피토프로부터 약: 4.5, 4.0, 3.5, 3.0, 2.5, 2.4, 2.3, 2.2, 2.1, 2.0, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1.0 또는 0.9 옹스트롬 미만, 또는 약: 0.9-5.0, 0.9-4.8, 1.0-5, 1.0-4.5, 1.0-4.0, 1.0-3.5, 1.1-3.5, 1.1-3.0, 1.2-3.0, 1.2-2.5, 1.3-2.5, 1.3-2.4, 1.4-2.4, 1.4-2.3, 1.5-2.3, 1.5-2.2, 1.6-2.2, 1.6-2.1, 1.7-2.1, 1.7-2.0 또는 1.8-2.0 옹스트롬 내에 배향된다. 일부 실시양태에서, 파라토프를 구성하는 아미노산 잔기 중 전부 미만(예: 아미노산 잔기의 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%)은 폴리펩타이드가 표적 항원에 결합된 경우 표적 항원의 에피토프로부터 약 5.0 옹스트롬 미만 내에 배향된다.

[0361] 본원에서 사용되는 용어 "실질적으로 유사한"은 아미노산 서열이 실질적으로 유사하고(예를 들어, 아미노산 잔기의 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%가 아미노산 서열 동일성을 가짐), 본원에 개시된 특정 폴리펩타이드의 하나 이상의 기능적 특성을 실질적으로 보존하는 본원에 개시된 폴리펩타이드를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 기능적 특성은 실질적으로 유사한 결합 친화성, 실질적으로 유사한 결합 특이성, 실질적으로 유사한 저해 활성, 실질적으로 유사한 중화 활성, 및 실질적으로 유사한 자가 연합 특성 중에서 선택되지만, 이에 제한되지 않는다.

[0362] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 AB-1 내지 AB-51 중 어느 하나에서 선택된 폴리펩타이드의 파라토프와 실질적으로 유사한 파라토프를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 AB-1 내지 AB-51 중 어느 하나에서 선택된 폴리펩타이드의 파라토프에 비해 보존적 치환만(예: 고도로 보존적 치환만)을 포함하는 파라토프를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 AB-1 내지 AB-51 중 어느 하나에서 선택된 폴리펩타이드의 파라토프에 비해 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 보존적 치환(예: 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 고도로 보존적 치환)을 포함하는 파라토프를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 AB-1 내지 AB-51 중 어느 하나로부터 선택된 폴리펩타이드의 파라토프와 100% 서열 동일성을 갖는 파라토프를 포함한다.

[0363] 일부 실시양태에서, 파라토프는 서열번호 2의 T28, T30, R31, Y32, W33, Y52, G54, D55, X_1(위치 57), K74, R98, X_4(위치 99), P100, Q101, Y102, C103, X_7(위치 106), C108, R110 및 W111 및 서열번호 49의 L46, 또는 이의 하위 집합에 각각 해당하는 아미노산 잔기를 포함한다.

[0364] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 파라토프를 포함하는 폴리펩타이드는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 파라토프 잔기는 폴리펩타이드의 V_H 및 V_L 내에 함유된다.

[0365] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 면역글로불린 경쇄 가변 영역 및 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 본원에 개시된 폴리펩타이드의 6개의 CDR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 본원에 개시된 폴리펩타이드의 6개 미만(예: 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 CDR을 갖는다.

[0366] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 SARS-CoV-2-스파이크에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드를 제공하며, 여기서 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0367] 서열번호 4-48 중 어느 하나에 제시된 V_H 아미노산 서열의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 각각과 아미노산 서열이 실질적으로 유사한 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HCDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3)을 포함하는 V_H 아미노산 서열; 및

[0368] 서열번호 51-76 중 어느 하나에 제시된 V_L 아미노산 서열의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 각각과 아미노산 서열이 실질적으로 유사한 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LCDR2) 및 경쇄 상보성 결정 영역

3(LCDR3)을 포함하는 V_L 아미노산 서열.

[0369] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 AB-1 내지 AB-51 중 어느 하나에서 선택되는 폴리펩타이드의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3의 하나 이상의 기능적 특성을 실질적으로 보존하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함한다.

[0370] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 AB-1 내지 AB-51 중 어느 하나에서 선택되는 폴리펩타이드의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3에 비해 단지 하나 이상의 보존적 치환만(예: 단지 하나 이상의 고도로 보존적 치환만)을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함한다.

[0371] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 AB-1 내지 AB-51 중 어느 하나에서 선택되는 폴리펩타이드의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3에 비해 최대 1, 2 또는 3개의 보존적 치환(예: 최대 1, 2 또는 3개의 고도로 보존적 치환)을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함한다.

[0372] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 AB-1 내지 AB-51 중 어느 하나에서 선택되는 폴리펩타이드의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3과 100% 서열 동일성을 갖는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함한다.

[0373] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 다음에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3, 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함한다:

[0374] 서열번호 4 및 서열번호 51(AB-1);

[0375] 서열번호 5 및 서열번호 52(AB-2);

[0376] 서열번호 6 및 서열번호 53(AB-3);

[0377] 서열번호 7 및 서열번호 54(AB-4);

[0378] 서열번호 8 및 서열번호 51(AB-5);

[0379] 서열번호 9 및 서열번호 55(AB-6);

[0380] 서열번호 10 및 서열번호 56(AB-7);

[0381] 서열번호 11 및 서열번호 57(AB-8);

[0382] 서열번호 12 및 서열번호 58(AB-9);

[0383] 서열번호 13 및 서열번호 59(AB-10);

[0384] 서열번호 14 및 서열번호 60(AB-11);

[0385] 서열번호 15 및 서열번호 56(AB-12);

[0386] 서열번호 16 및 서열번호 51(AB-13);

[0387] 서열번호 10 및 서열번호 50(AB-14);

[0388] 서열번호 17 및 서열번호 61(AB-15);

[0389] 서열번호 18 및 서열번호 62(AB-16);

[0390] 서열번호 6 및 서열번호 63(AB-17);

[0391] 서열번호 19 및 서열번호 64(AB-18);

[0392] 서열번호 4 및 서열번호 61(AB-19);

[0393] 서열번호 20 및 서열번호 61(AB-20);

[0394] 서열번호 21 및 서열번호 65(AB-21);

[0395] 서열번호 22 및 서열번호 66(AB-22);

[0396] 서열번호 4 및 서열번호 67(AB-23);

[0397] 서열번호 23 및 서열번호 56(AB-24);

[0398] 서열번호 24 및 서열번호 68(AB-25);

[0399] 서열번호 25 및 서열번호 51(AB-26);

[0400] 서열번호 26 및 서열번호 56(AB-27);

[0401] 서열번호 27 및 서열번호 61(AB-28);

[0402] 서열번호 28 및 서열번호 56(AB-29);

[0403] 서열번호 28 및 서열번호 69(AB-30);

[0404] 서열번호 29 및 서열번호 70(AB-31);

[0405] 서열번호 30 및 서열번호 71(AB-32);

[0406] 서열번호 31 및 서열번호 72(AB-33);

[0407] 서열번호 32 및 서열번호 67(AB-34);

[0408] 서열번호 33 및 서열번호 56(AB-35);

[0409] 서열번호 34 및 서열번호 73(AB-36);

[0410] 서열번호 35 및 서열번호 51(AB-37);

[0411] 서열번호 36 및 서열번호 56(AB-38);

[0412] 서열번호 37 및 서열번호 63(AB-39);

[0413] 서열번호 38 및 서열번호 69(AB-40);

[0414] 서열번호 39 및 서열번호 74(AB-41);

[0415] 서열번호 40 및 서열번호 52(AB-42);

[0416] 서열번호 41 및 서열번호 51(AB-43);

[0417] 서열번호 42 및 서열번호 75(AB-44);

[0418] 서열번호 43 및 서열번호 56(AB-45);

[0419] 서열번호 44 및 서열번호 51(AB-46);

[0420] 서열번호 45 및 서열번호 75(AB-47);

[0421] 서열번호 46 및 서열번호 53(AB-48);

[0422] 서열번호 47 및 서열번호 52(AB-49);

[0423] 서열번호 48 및 서열번호 76(AB-50); 또는

[0424] 서열번호 3 및 서열번호 56(AB-51).

[0425] CDR(예: HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3)은 추가로 본원에 기술된 바와 같이, 항체의 CDR 잔기를 식별하기 위한 임의의 관련 기술분야에서 인정된 방법에 의해 정의된 CDR(예: Kabat에 의해 정의된 CDR, Chothia에 의해 정의된 CDR 또는 ImMunoGeneTics(IMGT) 넘버링에 의해 정의된 CDR(www.imgt.org/IMGTScientificChart/Nomenclature/IMGT-FRCDRdefinition.html, 또한 www.imgt.org/에서 접근 가능))일 수 있다. 특정 실시양태에서, CDR은 IMGT 넘버링에 의해 정의된다. IMGT 넘버링에 의해 정의된 CDR의 예로는 본 개시내용의 폴리펩타이드에 대해 본원에 개시된 CDR을 포함한다.

[0426] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 다음에서 선택되는 V_H/V_L 쌍을 포함하는 항체의 파라토프와 실질적으로 유사한 파라토프를 포함한다:

[0427] 서열번호 4 및 서열번호 51(AB-1);

[0428] 서열번호 5 및 서열번호 52(AB-2);

[0429] 서열번호 6 및 서열번호 53(AB-3);

[0430] 서열번호 7 및 서열번호 54(AB-4);

[0431] 서열번호 8 및 서열번호 51(AB-5);

[0432] 서열번호 9 및 서열번호 55(AB-6);

[0433] 서열번호 10 및 서열번호 56(AB-7);

[0434] 서열번호 11 및 서열번호 57(AB-8);

[0435] 서열번호 12 및 서열번호 58(AB-9);

[0436] 서열번호 13 및 서열번호 59(AB-10);

[0437] 서열번호 14 및 서열번호 60(AB-11);

[0438] 서열번호 15 및 서열번호 56(AB-12);

[0439] 서열번호 16 및 서열번호 51(AB-13);

[0440] 서열번호 10 및 서열번호 50(AB-14);

[0441] 서열번호 17 및 서열번호 61(AB-15);

[0442] 서열번호 18 및 서열번호 62(AB-16);

[0443] 서열번호 6 및 서열번호 63(AB-17);

[0444] 서열번호 19 및 서열번호 64(AB-18);

[0445] 서열번호 4 및 서열번호 61(AB-19);

[0446] 서열번호 20 및 서열번호 61(AB-20);

[0447] 서열번호 21 및 서열번호 65(AB-21);

[0448] 서열번호 22 및 서열번호 66(AB-22);

[0449] 서열번호 4 및 서열번호 67(AB-23);

[0450] 서열번호 23 및 서열번호 56(AB-24);

[0451] 서열번호 24 및 서열번호 68(AB-25);

[0452] 서열번호 25 및 서열번호 51(AB-26);

[0453] 서열번호 26 및 서열번호 56(AB-27);

[0454] 서열번호 27 및 서열번호 61(AB-28);

[0455] 서열번호 28 및 서열번호 56(AB-29);

[0456] 서열번호 28 및 서열번호 69(AB-30);

[0457] 서열번호 29 및 서열번호 70(AB-31);

[0458] 서열번호 30 및 서열번호 71(AB-32);

[0459] 서열번호 31 및 서열번호 72(AB-33);

[0460] 서열번호 32 및 서열번호 67(AB-34);

[0461] 서열번호 33 및 서열번호 56(AB-35);

[0462] 서열번호 34 및 서열번호 73(AB-36);

[0463] 서열번호 35 및 서열번호 51(AB-37);

[0464] 서열번호 36 및 서열번호 56(AB-38);

[0465] 서열번호 37 및 서열번호 63(AB-39);

[0466] 서열번호 38 및 서열번호 69(AB-40);

[0467] 서열번호 39 및 서열번호 74(AB-41);

[0468] 서열번호 40 및 서열번호 52(AB-42);

[0469] 서열번호 41 및 서열번호 51(AB-43);

[0470] 서열번호 42 및 서열번호 75(AB-44);

[0471] 서열번호 43 및 서열번호 56(AB-45);

[0472] 서열번호 44 및 서열번호 51(AB-46);

[0473] 서열번호 45 및 서열번호 75(AB-47);

[0474] 서열번호 46 및 서열번호 53(AB-48);

[0475] 서열번호 47 및 서열번호 52(AB-49);

[0476] 서열번호 48 및 서열번호 76(AB-50); 또는

[0477] 서열번호 3 및 서열번호 56(AB-51), 또는

[0478] 이들의 임의의 조합.

[0479] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 다음에서 선택되는 V_H/V_L 쌍을 포함하는 항체의 파라토프와 동일한 파라토프를 포함한다:

[0480] 서열번호 4 및 서열번호 51(AB-1);

[0481] 서열번호 5 및 서열번호 52(AB-2);

[0482] 서열번호 6 및 서열번호 53(AB-3);

[0483] 서열번호 7 및 서열번호 54(AB-4);

[0484] 서열번호 8 및 서열번호 51(AB-5);

[0485] 서열번호 9 및 서열번호 55(AB-6);

[0486] 서열번호 10 및 서열번호 56(AB-7);

[0487] 서열번호 11 및 서열번호 57(AB-8);

[0488] 서열번호 12 및 서열번호 58(AB-9);

[0489] 서열번호 13 및 서열번호 59(AB-10);

[0490] 서열번호 14 및 서열번호 60(AB-11);

[0491] 서열번호 15 및 서열번호 56(AB-12);

[0492] 서열번호 16 및 서열번호 51(AB-13);

[0493] 서열번호 10 및 서열번호 50(AB-14);

[0494] 서열번호 17 및 서열번호 61(AB-15);

[0495] 서열번호 18 및 서열번호 62(AB-16);

[0496] 서열번호 6 및 서열번호 63(AB-17);

[0497] 서열번호 19 및 서열번호 64(AB-18);

[0498] 서열번호 4 및 서열번호 61(AB-19);

[0499] 서열번호 20 및 서열번호 61(AB-20);

[0500] 서열번호 21 및 서열번호 65(AB-21);

[0501] 서열번호 22 및 서열번호 66(AB-22);

[0502] 서열번호 4 및 서열번호 67(AB-23);

[0503] 서열번호 23 및 서열번호 56(AB-24);

[0504] 서열번호 24 및 서열번호 68(AB-25);

[0505] 서열번호 25 및 서열번호 51(AB-26);

[0506] 서열번호 26 및 서열번호 56(AB-27);

[0507] 서열번호 27 및 서열번호 61(AB-28);

[0508] 서열번호 28 및 서열번호 56(AB-29);

[0509] 서열번호 28 및 서열번호 69(AB-30);

[0510] 서열번호 29 및 서열번호 70(AB-31);

[0511] 서열번호 30 및 서열번호 71(AB-32);

[0512] 서열번호 31 및 서열번호 72(AB-33);

[0513] 서열번호 32 및 서열번호 67(AB-34);

[0514] 서열번호 33 및 서열번호 56(AB-35);

[0515] 서열번호 34 및 서열번호 73(AB-36);

[0516] 서열번호 35 및 서열번호 51(AB-37);

[0517] 서열번호 36 및 서열번호 56(AB-38);

[0518] 서열번호 37 및 서열번호 63(AB-39);

[0519] 서열번호 38 및 서열번호 69(AB-40);

[0520] 서열번호 39 및 서열번호 74(AB-41);

[0521] 서열번호 40 및 서열번호 52(AB-42);

[0522] 서열번호 41 및 서열번호 51(AB-43);

[0523] 서열번호 42 및 서열번호 75(AB-44);

[0524] 서열번호 43 및 서열번호 56(AB-45);

[0525] 서열번호 44 및 서열번호 51(AB-46);

[0526] 서열번호 45 및 서열번호 75(AB-47);

[0527] 서열번호 46 및 서열번호 53(AB-48);

[0528] 서열번호 47 및 서열번호 52(AB-49);

[0529] 서열번호 48 및 서열번호 76(AB-50); 또는

[0530] 서열번호 3 및 서열번호 56(AB-51).

[0531] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함하는, SARS-CoV-2-스파이크에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드를 제공하며, 여기서:

[0532] X_1은 S가 아니거나;

[0533] X_2는 D가 아니거나;

[0534] X_3은 T가 아니거나;

[0535] X_4는 L이 아니거나;

[0536] X_5는 S가 아니거나;

[0537] X_6은 N이 아니거나;

[0538] X_7은 G가 아니거나;

[0539] X_8은 V가 아니거나; 또는

[0540] X_9는 Q가 아니거나,

[0541] 또는 상기의 임의의 조합이다.

[0542] 서열번호 2로서 식별된 서열은 표 1에 제시되고, 이는 본원의 서열번호 3-48에 대한 콘센서스 V_H 서열이다.

[0543] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 V_L을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함하며, 여기서:

[0544] X_{10}은 Q가 아니거나;

[0545] X_{11}은 G가 아니거나;

[0546] X_{12}는 S가 아니거나;

[0547] X_{13}은 S가 아니거나;

[0548] X_{14}는 N이 아니거나;

[0549] X_{15}는 S가 아니거나;

[0550] X_{16}은 F가 아니거나; 또는

[0551] X_{17}은 Y가 아니거나,

[0552] 또는 상기의 임의의 조합이다.

[0553] 서열번호 49로서 식별된 서열은 표 2에 제시되며, 이는 본원의 서열번호 50-76에 대한 콘센서스 V_L 서열이다.

[0554] 일부 실시양태에서:

[0555] X_1은 S, N, A, R, L 또는 F;

[0556] X_2는 D 또는 E;

[0557] X_3은 T 또는 V;

[0558] X_4는 L 또는 V;

[0559] X_5는 S, Q, R, K, Y, D 또는 E;

[0560] X_6은 N, K, A, S, R 또는 E;

[0561] X_7은 G, N 또는 L;

[0562] X_8은 V, I, S 또는 K; 또는

[0563] X_9는 Q, Y, K, F 또는 H,

[0564] 또는 상기의 임의의 조합이다.

[0565] 일부 실시양태에서:

[0566] X_1은 N, A, R, L 또는 F;

[0567] X_2는 E;

[0568] X_3은 V;

[0569] X_4는 V;

[0570] X_5는 Q, R, K, Y, D 또는 E;

[0571] X_6은 K, A, S, R 또는 E;

[0572] X_7은 N 또는 L;

[0573] X_8은 I, S 또는 K; 또는

[0574] X_9는 Y, K, F 또는 H;

[0575] 또는 상기의 임의의 조합이다.

[0576] 일부 실시양태에서, X_1은 S가 아니다. 일부 실시양태에서, X_1은 S, N, A, R, L 또는 F이다. 일부 실시양태에서, X_1은 N, A, R, L 또는 F이다. 일부 실시양태에서, X_1은 S이다. 일부 실시양태에서, X_1은 N이다. 일부 실시양태에서, X_1은 A이다. 일부 실시양태에서, X_1은 R이다. 일부 실시양태에서, X_1은 L이다. 일부 실시양태에서, X_1은 F이다.

[0577] 일부 실시양태에서, X_2는 D가 아니다. 일부 실시양태에서, X_2는 D 또는 E이다. 일부 실시양태에서, X_2는 D이다. 일부 실시양태에서, X_2는 E이다.

[0578] 일부 실시양태에서, X_3은 T가 아니다. 일부 실시양태에서, X_3은 T 또는 V이다. 일부 실시양태에서, X_3은 T이다. 일부 실시양태에서, X_3은 V이다.

[0579] 일부 실시양태에서, X_4는 L이 아니다. 일부 실시양태에서, X_4는 L 또는 V이다. 일부 실시양태에서, X_4는 L이다. 일부 실시양태에서, X_4는 V이다.

[0580] 일부 실시양태에서, X_5는 S가 아니다. 일부 실시양태에서, X_5는 S, Q, R, K, Y, D 또는 E이다. 일부 실시양태에서, X_5는 Q, R, K, Y, D 또는 E이다. 일부 실시양태에서, X_5는 S이다. 일부 실시양태에서, X_5는 Q이다. 일부 실시양태에서, X_5는 R이다. 일부 실시양태에서, X_5는 K이다. 일부 실시양태에서, X_5는 Y이다. 일부 실시양태에서, X_5는 D이다. 일부 실시양태에서, X_5는 E이다.

[0581] 일부 실시양태에서, X_6은 N이 아니다. 일부 실시양태에서, X_6은 N, K, A, S, R 또는 E이다. 일부 실시양태에서, X_6은 K, A, S, R 또는 E이다. 일부 실시양태에서, X_6은 N이다. 일부 실시양태에서, X_6은 K이다. 일부 실시양태에서, X_6은 A이다. 일부 실시양태에서, X_6은 S이다. 일부 실시양태에서, X_6은 R이다. 일부 실시양태에서, X_6은 E이다.

[0582] 일부 실시양태에서, X_7은 G가 아니다. 일부 실시양태에서, X_7은 G, N 또는 L이다. 일부 실시양태에서, X_7은 N 또는 L이다. 일부 실시양태에서, X_7은 G이다. 일부 실시양태에서, X_7은 N이다. 일부 실시양태에서, X_7은 L이다.

[0583] 일부 실시양태에서 X_8은 V가 아니다. 일부 실시양태에서, X_8은 V, I, S 또는 K이다. 일부 실시양태에서, X_8은 I,

S 또는 K이다. 일부 실시양태에서, X_8은 V이다. 일부 실시양태에서, X_8은 I이다. 일부 실시양태에서, X_8은 S이다. 일부 실시양태에서, X_8은 K이다.

[0584] 일부 실시양태에서, X_9는 Q가 아니다. 일부 실시양태에서, X_9는 Q, Y, K, F 또는 H이다. 일부 실시양태에서, X_9는 Y, K, F 또는 H이다. 일부 실시양태에서, X_9는 Q이다. 일부 실시양태에서, X_9는 Y이다. 일부 실시양태에서, X_9는 K이다. 일부 실시양태에서, X_9는 F이다. 일부 실시양태에서, X_9는 H이다.

[0585] 일부 실시양태에서:

[0586] X_{10}은 Q, K 또는 I;

[0587] X_{11}은 G 또는 S;

[0588] X_{12}는 S, R 또는 V;

[0589] X_{13}은 S 또는 N;

[0590] X_{14}는 N, H, D, Y 또는 S;

[0591] X_{15}는 S 또는 Q;

[0592] X_{16}은 F, Y, L, V, T 또는 D; 또는

[0593] X_{17}은 Y 또는 L;

[0594] 또는 상기의 임의의 조합이다.

[0595] 일부 실시양태에서:

[0596] X_{10}은 K 또는 I;

[0597] X_{11}은 S;

[0598] X_{12}는 R 또는 V;

[0599] X_{13}은 N;

[0600] X_{14}는 H, D, Y 또는 S;

[0601] X_{15}는 Q;

[0602] X_{16}은 Y, L, V, T 또는 D; 또는

[0603] X_{17}은 L,

[0604] 또는 상기의 임의의 조합이다.

[0605] 일부 실시양태에서, X_{10}은 Q가 아니다. 일부 실시양태에서, X_{10}은 Q, K 또는 I이다. 일부 실시양태에서, X_{10}은 K 또는 I이다. 일부 실시양태에서, X_{10}은 Q이다. 일부 실시양태에서, X_{10}은 K이다. 일부 실시양태에서, X_{10}은 I이다.

[0606] 일부 실시양태에서, X_{11}은 G가 아니다. 일부 실시양태에서, X_{11}은 G 또는 S이다. 일부 실시양태에서, X_{11}은 G이다. 일부 실시양태에서, X_{11}은 S이다.

[0607] 일부 실시양태에서, X_{12}는 S가 아니다. 일부 실시양태에서, X_{12}는 S, R 또는 V이다. 일부 실시양태에서, X_{12}는 S이다. 일부 실시양태에서, X_{12}는 R이다. 일부 실시양태에서, X_{12}는 V이다.

[0608] 일부 실시양태에서, X_{13}은 S가 아니다. 일부 실시양태에서, X_{13}은 S 또는 N이다. 일부 실시양태에서, X_{13}은

S이다. 일부 실시양태에서, X_{13}은 N이다.

[0609] 일부 실시양태에서, X_{14}는 N이 아니다. 일부 실시양태에서, X_{14}는 N, H, D, Y 또는 S이다. 일부 실시양태에서, X_{14}는 H, D, Y 또는 S이다. 일부 실시양태에서, X_{14}는 N이다. 일부 실시양태에서, X_{14}는 H이다. 일부 실시양태에서, X_{14}는 D이다. 일부 실시양태에서, X_{14}는 Y이다. 일부 실시양태에서, X_{14}는 S이다.

[0610] 일부 실시양태에서, X_{15}는 S가 아니다. 일부 실시양태에서, X_{15}는 S 또는 Q이다. 일부 실시양태에서, X_{15}는 S이다. 일부 실시양태에서, X_{15}는 Q이다.

[0611] 일부 실시양태에서, X_{16}은 F가 아니다. 일부 실시양태에서, X_{16}은 F, Y, L, V, T 또는 D이다. 일부 실시양태에서, X_{16}은 Y, L, V, T 또는 D이다. 일부 실시양태에서, X_{16}은 F이다. 일부 실시양태에서, X_{16}은 Y이다. 일부 실시양태에서, X_{16}은 L이다. 일부 실시양태에서, X_{16}은 V이다. 일부 실시양태에서, X_{16}은 T이다. 일부 실시양태에서, X_{16}은 D이다.

[0612] 일부 실시양태에서, X_{17}은 Y가 아니다. 일부 실시양태에서, X_{17}은 Y 또는 L이다. 일부 실시양태에서, X_{17}은 Y이다. 일부 실시양태에서, X_{17}은 L이다.

[0613] 일부 실시양태에서,

[0614] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 S, X_6은 K, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 Y, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 S, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-1);

[0615] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 Q, X_6은 N, X_7은 G, X_8은 I, X_9는 K, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 S, X_{14}는 D, X_{15}는 Q, X_{16}은 Y, 또는 X_{17}은 L, 또는 이들의 조합(AB-2);

[0616] X_1은 N, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 K, X_7은 G, X_8은 I, X_9는 K, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 D, X_{15}는 Q, X_{16}은 L, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-3);

[0617] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 N, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 Y, X_{10}은 K, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 N, X_{15}는 Q, X_{16}은 V, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-4);

[0618] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 A, X_7은 N, X_8은 V, X_9는 F, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 S, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-5);

[0619] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 K, X_6은 K, X_7은 L, X_8은 I, X_9는 K, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 S, X_{14}는 D, X_{15}는 Q, X_{16}은 L, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-6);

[0620] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 N, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 Q, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 N, X_{15}는 Q, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-7);

[0621] X_1은 N, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 S, X_6은 A, X_7은 G, X_8은 S, X_9는 F, X_{10}은 I, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 N, X_{14}는 Y, X_{15}는 S, X_{16}은 Y, 또는 X_{19}는 Y, 또는 이들의 조합(AB-8);

[0622] X_1은 N, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 S, X_7은 G, X_8은 I, X_9는 K, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 D, X_{15}는 Q, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-9);

[0623] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 S, X_6은 A, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 F, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 N, X_{15}는 S, X_{16}은 Y, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-10);

[0624] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 N, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 H, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 S, X_{14}는 N, X_{15}는 Q, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-11);

[0625] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 S, X_6은 R, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 K, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 N, X_{15}는 Q, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-12);

[0626] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 K, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 H, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 S, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-13);

[0627] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 N, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 Q, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 N, X_{15}는 S, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-14);

[0628] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 Y, X_6은 A, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 H, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 S, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-15);

[0629] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 S, X_7은 G, X_8은 S, X_9는 H, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 S, X_{14}는 Y, X_{15}는 S, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-16);

[0630] X_1은 N, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 K, X_7은 G, X_8은 I, X_9는 K, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 Q, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-17);

[0631] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 N, X_7은 G, X_8은 S, X_9는 K, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 S, X_{14}는 D, X_{15}는 Q, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 L, 또는 이들의 조합(AB-18);

[0632] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 S, X_6은 K, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 Y, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 S, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-19); 또는

[0633] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 A, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 H, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 S, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-20);

[0634] X_1은 A, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 K, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 Y, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 V, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 S, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-21);

[0635] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 S, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 Q, X_{10}은 Q, X_{11}은 S, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 S, X_{15}는 Q, X_{16}은 T, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-22);

[0636] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 S, X_6은 K, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 Y, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 S, X_{16}은 T, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-23);

[0637] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 S, X_7은 G, X_8은 S, X_9는 Y, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 N, X_{15}는 Q, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-24);

[0638] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 Y, X_6은 A, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 K, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 S, X_{14}는 Y, X_{15}는 S, X_{16}은 V, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-25);

[0639] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 V, X_5는 R, X_6은 S, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 F, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 S, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-26);

[0640] X_1은 S, X_2는 E, X_3은 T, X_4는 V, X_5는 S, X_6은 R, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 Y, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 N, X_{15}는 Q, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-27);

[0641] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 Y, X_6은 R, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 K, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 S, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-28);

[0642] X_1은 R, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 S, X_6은 R, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 F, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 N, X_{15}는 Q, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-29);

[0643] X_1은 R, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 S, X_6은 R, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 F, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 N, X_{15}는 Q, X_{16}은 V, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-30);

[0644] X_1은 L, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 Y, X_6은 K, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 K, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 S, X_{16}은 V, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-31);

[0645] X_1은 S, X_2는 E, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 R, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 K, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 N, X_{15}는 Q, X_{16}은 L, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-32);

[0646] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 A, X_7은 G, X_8은 K, X_9는 K, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 N, X_{15}는 Q, X_{16}은 Y, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-33);

[0647] X_1은 A, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 K, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 K, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 S, X_{16}은 T, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-34);

[0648] X_1은 A, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 S, X_6은 R, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 Q, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 N, X_{15}는 Q, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-35);

[0649] X_1은 A, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 S, X_6은 K, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 Y, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 S, X_{16}은 T, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-36);

[0650] X_1은 F, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 R, X_7은 G, X_8은 I, X_9는 F, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 S, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-37);

[0651] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 Q, X_6은 R, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 Q, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 N, X_{15}는 Q, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-38);

[0652] X_1은 A, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 K, X_7은 G, X_8은 K, X_9는 K, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 Q, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-39);

[0653] X_1은 S, X_2는 E, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 S, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 Q, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 N, X_{15}는 Q, X_{16}은 V, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-40);

[0654] X_1은 N, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 S, X_6은 A, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 F, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 N, X_{14}는 Y, X_{15}는 S, X_{16}은 Y, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-41);

[0655] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 Q, X_6은 S, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 K, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 S, X_{14}는 D, X_{15}는 Q, X_{16}은 Y, 또는 X_{17}은 L, 또는 이들의 조합(AB-42);

[0656] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 S, X_6은 A, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 F, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 S, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-43);

[0657] X_1은 L, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 R, X_6은 E, X_7은 G, X_8은 K, X_9는 H, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 N, X_{14}는 D, X_{15}는 Q, X_{16}은 D, 또는 X_{17}은 L, 또는 이들의 조합(AB-44);

[0658] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 S, X_6은 S, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 Q, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 N, X_{15}는 Q, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-45);

[0659] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 S, X_6은 S, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 H, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 H, X_{15}는 S, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-46);

[0660] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 Q, X_6은 N, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 H, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 N, X_{14}는 D, X_{15}는 Q, X_{16}은 D, 또는 X_{17}은 L, 또는 이들의 조합(AB-47);

[0661] X_1은 N, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 D, X_6은 K, X_7은 G, X_8은 I, X_9는 K, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 D, X_{15}는 Q, X_{16}은 L, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-48);

[0662] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 E, X_6은 N, X_7은 G, X_8은 I, X_9는 K, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 R, X_{13}은 S, X_{14}는 D, X_{15}는 Q, X_{16}은 Y, 또는 X_{17}은 L, 또는 이들의 조합(AB-49);

[0663] X_1은 A, X_2는 D, X_3은 V, X_4는 L, X_5는 S, X_6은 S, X_7은 G, X_8은 S, X_9는 F, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 Y, X_{15}는 S, X_{16}은 T, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-50); 또는

[0664] X_1은 S, X_2는 D, X_3은 T, X_4는 L, X_5는 S, X_6은 N, X_7은 G, X_8은 V, X_9는 Q, X_{10}은 Q, X_{11}은 G, X_{12}는 S, X_{13}은 S, X_{14}는 N, X_{15}는 Q, X_{16}은 F, 또는 X_{17}은 Y, 또는 이들의 조합(AB-51).

[0665] 일부 실시양태에서, 본원에 개시되는 폴리펩타이드는 서열번호 4-48 중 어느 하나에 제시된 V_H 아미노산 서열의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3과 각각 아미노산 서열이 실질적으로 유사한 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 V_H를 포함한다(서열번호 4-48에 대해서는 표 1 참조, 및 해당 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열의 비제한적 예에 대해서는 표 3 및 도 2 참조).

[0666] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 51-76 중 어느 하나에 제시된 V_L 아미노산 서열의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3과 각각 아미노산 서열이 실질적으로 유사한 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 V_L을 포함한다(서열번호 51-76에 대해서는 표 2 참조, 및 해당 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열의 비제한적 예에 대해서는 표 3 및 도 3 참조).

[0667] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 4-48 중 어느 하나에 제시된 V_H 아미노산 서열의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3과 각각 아미노산 서열이 동일한 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 V_H를 포함한다.

[0668] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 51-76 중 어느 하나에 제시된 V_L 아미노산 서열의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3과 각각 아미노산 서열이 동일한 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 V_L을 포함한다.

[0669] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음에서 선택되는 V_H/V_L 조합의 파라토프와 실질적으로 유사한 파라토프를 포함한다: 서열번호 4/서열번호 51(AB-1), 서열번호 5/서열번호 52(AB-2), 서열번호 6/서열번호 53(AB-3), 서열번호 7/서열번호 54(AB-4), 서열번호 8/서열번호 51(AB-5), 서열번호 9/서열번호 55(AB-6), 서열번호 10/서열번호 56(AB-7), 서열번호 11/서열번호 57(AB-8), 서열번호 12/서열번호 58(AB-9), 서열번호 13/서열번호 59(AB-10), 서열번호 14/서열번호 60(AB-11), 서열번호 15/서열번호 56(AB-12), 서열번호 16/서열번호 51(AB-13), 서열번호 10/서열번호 50(AB-14), 서열번호 17/서열번호 61(AB-15), 서열번호 18/서열번호 62(AB-16), 서열번호 6/서열번호 63(AB-17), 서열번호 19/서열번호 64(AB-18), 서열번호 4/서열번호 61(AB-19), 서열번호 20/서열번호 61(AB-20), 서열번호 21/서열번호 65(AB-21), 서열번호 22/서열번호 66(AB-22), 서열번호 4/서열번호 67(AB-23), 서열번호 번호:23/서열번호 56(AB-24), 서열번호 24/서열번호 68(AB-25), 서열번호 25/서열번호 51(AB-26), 서열번호 26/서열번호 56(AB-27), 서열번호 27/서열번호 61(AB-28), 서열번호 28/서열번호 56(AB-29), 서열번호 28/서열번호 69(AB-30), 서열번호 29/서열번호 70(AB-31), 서열번호 30/서열번호 71(AB-32), 서열번호 31/서열번호 72(AB-33), 서열번호 32/서열번호 67(AB-34), 서열번호 33/서열번호 56(AB-35), 서열번호 34/서열번호 73(AB-36), 서열번호 35/서열번호 51(AB-37), 서열번호 36/서열번호 56(AB-38), 서열번호 37/서열번호 63(AB-39), 서열번호 38/서열번호 69(AB-40), 서열번호 39/서열번호 74(AB-41), 서열번호 40/서열번호 52(AB-42), 서열번호 41/서열번호 51(AB-43), 서열번호 42/서열번호 75(AB-44), 서열번호 43/서열번호 56(AB-45), 서열번호 44/서열번호 51(AB-46), 서열번호 45/서열번호 75(AB-47), 서열번호 46/서열번호 53(AB-48), 서열번호 47/서열번호 52(AB-49), 서열번호 48/서열번호 76(AB-50), 또는 서열번호 3/서열번

호 56(AB-51).

[0670] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음에서 선택되는 V_H/V_L 조합의 파라토프와 동일한 파라토프를 포함한다: 서열번호 4/서열번호 51(AB-1), 서열번호 5/서열번호 52(AB-2), 서열번호 6/서열번호 53(AB-3), 서열번호 7/서열번호 54(AB-4), 서열번호 8/서열번호 51(AB-5), 서열번호 9/서열번호 55(AB-6), 서열번호 10/서열번호 56(AB-7), 서열번호 11/서열번호 57(AB-8), 서열번호 12/서열번호 58(AB-9), 서열번호 13/서열번호 59(AB-10), 서열번호 14/서열번호 60(AB-11), 서열번호 15/서열번호 56(AB-12), 서열번호 16/서열번호 51(AB-13), 서열번호 10/서열번호 50(AB-14), 서열번호 17/서열번호 61(AB-15), 서열번호 18/서열번호 62(AB-16), 서열번호 6/서열번호 63(AB-17), 서열번호 19/서열번호 64(AB-18), 서열번호 4/서열번호 61(AB-19), 서열번호 20/서열번호 61(AB-20), 서열번호 21/서열번호 65(AB-21), 서열번호 22/서열번호 66(AB-22), 서열번호 4/서열번호 67(AB-23), 서열번호 23/서열번호 56(AB-24), 서열번호 24/서열번호 68(AB-25), 서열번호 25/서열번호 51(AB-26), 서열번호 26/서열번호 56(AB-27), 서열번호 27/서열번호 61(AB-28), 서열번호 28/서열번호 56(AB-29), 서열번호 28/서열번호 69(AB-30), 서열번호 29/서열번호 70(AB-31), 서열번호 30/서열번호 71(AB-32), 서열번호 31/서열번호 72(AB-33), 서열번호 32/서열번호 67(AB-34), 서열번호 33/서열번호 56(AB-35), 서열번호 34/서열번호 73(AB-36), 서열번호 35/서열번호 51(AB-37), 서열번호 36/서열번호 56(AB-38), 서열번호 37/서열번호 63(AB-39), 서열번호 38/서열번호 69(AB-40), 서열번호 39/서열번호 74(AB-41), 서열번호 40/서열번호 52(AB-42), 서열번호 41/서열번호 51(AB-43), 서열번호 42/서열번호 75(AB-44), 서열번호 43/서열번호 56(AB-45), 서열번호 44/서열번호 51(AB-46), 서열번호 45/서열번호 75(AB-47), 서열번호 46/서열번호 53(AB-48), 서열번호 47/서열번호 52(AB-49), 서열번호 48/서열번호 76(AB-50), 또는 서열번호 3/서열번호 56(AB-51).

[0671] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 1 내지 3개(예: 1, 2 또는 3) 잔기의 치환(예: 고도로 보존적인 치환과 같은 보존적 치환)에 의해 다음에서 선택되는 V_H/V_L 조합의 파라토프와 상이한 파라토프를 포함한다: 서열번호 4/서열번호 51(AB-1), 서열번호 5/서열번호 52(AB-2), 서열번호 6/서열번호 53(AB-3), 서열번호 7/서열번호 54(AB-4), 서열번호 8/서열번호 51(AB-5), 서열번호 9/서열번호 55(AB-6), 서열번호 10/서열번호 56(AB-7), 서열번호 11/서열번호 57(AB-8), 서열번호 12/서열번호 58(AB-9), 서열번호 13/서열번호 59(AB-10), 서열번호 14/서열번호 60(AB-11), 서열번호 15/서열번호 56(AB-12), 서열번호 16/서열번호 51(AB-13), 서열번호 10/서열번호 50(AB-14), 서열번호 17/서열번호 61(AB-15), 서열번호 18/서열번호 62(AB-16), 서열번호 6/서열번호 63(AB-17), 서열번호 19/서열번호 64(AB-18), 서열번호 4/서열번호 61(AB-19), 서열번호 20/서열번호 61(AB-20), 서열번호 21/서열번호 65(AB-21), 서열번호 22/서열번호 66(AB-22), 서열번호 4/서열번호 67(AB-23), 서열번호 23/서열번호 56(AB-24), 서열번호 24/서열번호 68(AB-25), 서열번호 25/서열번호 51(AB-26), 서열번호 26/서열번호 56(AB-27), 서열번호 27/서열번호 61(AB-28), 서열번호 28/서열번호 56(AB-29), 서열번호 28/서열번호 69(AB-30), 서열번호 29/서열번호 70(AB-31), 서열번호 30/서열번호 71(AB-32), 서열번호 31/서열번호 72(AB-33), 서열번호 32/서열번호 67(AB-34), 서열번호 33/서열번호 56(AB-35), 서열번호 34/서열번호 73(AB-36), 서열번호 35/서열번호 51(AB-37), 서열번호 36/서열번호 56(AB-38), 서열번호 37/서열번호 63(AB-39), 서열번호 38/서열번호 69(AB-40), 서열번호 39/서열번호 74(AB-41), 서열번호 40/서열번호 52(AB-42), 서열번호 41/서열번호 51(AB-43), 서열번호 42/서열번호 75(AB-44), 서열번호 43/서열번호 56(AB-45), 서열번호 44/서열번호 51(AB-46), 서열번호 45/서열번호 75(AB-47), 서열번호 46/서열번호 53(AB-48), 서열번호 47/서열번호 52(AB-49), 서열번호 48/서열번호 76(AB-50), 또는 서열번호 3/서열번호 56(AB-51).

[0672] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 3/서열번호 50에서 선택된 V_H/V_L 조합의 파라토프와 동일한 파라토프를 포함한다.

[0673] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 4/서열번호 51(AB-1)에서 선택된 V_H/V_L 조합의 파라토프와 동일한 파라토프를 포함한다.

[0674] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 3의 아미노산 서열과 적어도 약 70%의 서열 동일성을 갖는 V_H를 포함한다. 예를 들어, V_H는 서열번호 3의 아미노산 서열과 적어도 약: 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열번호 3의 아미노산 서열과 적어도 약 85% 또는 적어도 약 90%의 서열 동일성을 갖는다. 서열번호 3으로 식별된 서열은 표 1에 제시되고, 이는 인간 V_H 도메인에 해당한다.

[0675] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 50의 아미노산 서열과 적어도 약 70%의 서열 동일성을 갖는 V_L을 포함한다. 예를 들어, V_L은 서열번호 50의 아미노산 서열과 적어도 약 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, V_L은 서열번호 50의 아미노산 서열과 적어도 약 85% 또는 적어도 약 90%의 서열 동일성을 갖는다. 서열번호 50으로 식별된 서열은 표 2에 제시되어 있으며, 이는 인간 V_L 도메인에 해당한다.

[0676] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 4-48 중 어느 하나 이상의 아미노산 서열과 적어도 약 70%의 서열 동일성을 갖는 V_H를 포함한다. 예를 들어, V_H는 서열번호 4-48 중 어느 하나 이상의 아미노산 서열과 적어도 약: 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열번호 4-48 중 어느 하나 이상의 아미노산 서열과 적어도 약 85% 또는 적어도 약 90%의 서열 동일성을 갖는다.

[0677] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 51-76 중 어느 하나 이상의 아미노산 서열과 적어도 약 70%의 서열 동일성을 갖는 V_L을 포함한다. 예를 들어, V_L은 서열번호 51-76 중 어느 하나 이상의 아미노산 서열과 적어도 약 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, V_L은 서열번호 51-76 중 어느 하나 이상의 아미노산 서열과 적어도 약 85% 또는 적어도 약 90%의 서열 동일성을 갖는다.

[0678] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 4의 아미노산 서열과 적어도 약 70%의 서열 동일성을 갖는 V_H를 포함한다. 예를 들어, V_H는 서열번호 4의 아미노산 서열과 적어도 약: 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열번호 4의 아미노산 서열과 적어도 약 85% 또는 적어도 약 90%의 서열 동일성을 갖는다. 서열번호 4로 식별된 서열은 표 1에 제시되어 있다.

[0679] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 51의 아미노산 서열과 적어도 약 70%의 서열 동일성을 갖는 V_L을 포함한다. 예를 들어, V_L은 서열번호 51의 아미노산 서열과 적어도 약 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, V_L은 서열번호 51의 아미노산 서열과 적어도 약 85% 또는 적어도 약 90%의 서열 동일성을 갖는다. 서열번호 51로 식별된 서열은 표 2에 제시되어 있다.

[0680] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 3의 아미노산 서열에 비해 적어도 1개의 아미노산 치환(예: 적어도 1개의 보존적 치환, 예를 들어 고도로 보존적인 아미노산 치환)을 포함하는 V_H를 포함한다. 예를 들어, 아미노산 치환의 수는 적어도 약: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개이거나, 또는 약: 1-20, 1-19, 2-19, 2-18, 2-17, 3-17, 3-16, 4-16, 4-15, 5-15, 5-14, 6-14, 6-13, 7-13, 7-12, 8-12, 8-11 또는 9-11개일 수 있다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열번호 3의 아미노산 서열에 비해 약 1-10개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 아미노산 치환은 서열번호 3의 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3 잔기만을 대체한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 아미노산 치환은 서열번호 3의 비-CDR 잔기만(예: 프레임워크 영역 내)을 대체한다.

[0681] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 50의 아미노산 서열에 비해 적어도 1개의 아미노산 치환을 포함하는 V_L을 포함한다. 예를 들어, 아미노산 치환의 수는 적어도 약: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이거나, 약: 1-20, 1-19, 2-19, 2-18, 2-17, 3-17, 3-16, 4-16, 4-15, 5-15, 5-14, 6-14, 6-13, 7-13, 7-12, 8-12, 8-11 또는 9-11일 수 있다. 일부 실시양태에서, V_L은 서열번호 50의 아미노산 서열에 비해 약 1-10개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 아미노산 치환은 서열번호 50의 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3 잔기만을 대체한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개

의 아미노산 치환은 서열번호 50의 비-CDR 잔기만(예: 프레임워크 영역 내)을 대체한다.

[0682] 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 보존적 치환이다. 용어 "보존적 아미노산 치환(들)" 또는 "보존적 치환(들)"은 BLOSUM62에서 0 이상의 값을 갖는 아미노산 치환을 지칭한다.

[0683] 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 고도로 보존적인 치환이다. 용어 "고도로 보존적인 아미노산 치환(들)" 또는 "고도로 보존적인 치환(들)"은 BLOSUM62에서 적어도 1(예를 들어, 적어도 2)의 값을 갖는 아미노산 치환을 지칭한다.

[0684] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 4-48 중 어느 하나 이상의 아미노산 서열에 비해 적어도 1개의 아미노산 치환을 포함하는 V_H를 포함한다. 예를 들어, 아미노산 치환의 수는 적어도 약: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개이거나, 또는 약: 1-20, 1-19, 2-19, 2-18, 2-17, 3-17, 3-16, 4-16, 4-15, 5-15, 5-14, 6-14, 6-13, 7-13, 7-12, 8-12, 8-11 또는 9-11개일 수 있다. 일부 실시양태에서, V_H는 서열번호 4-48 중 어느 하나 이상의 아미노산 서열에 비해 약 1-10개의 아미노산 치환을 포함한다.

[0685] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 아미노산 치환은 서열번호 4-48 중 어느 하나 이상의 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3 잔기만을 대체한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 아미노산 치환은 서열번호 4-48 중 어느 하나 이상의 비-CDR 잔기만(예: 프레임워크 영역 내)을 대체한다.

[0686] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 51-76 중 어느 하나 이상의 아미노산 서열에 비해 적어도 1개의 아미노산 치환을 포함하는 V_L을 포함한다. 예를 들어, 아미노산 치환의 수는 적어도 약: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개이거나, 약 1-20, 1-19, 2-19, 2-18, 2-17, 3-17, 3-16, 4-16, 4-15, 5-15, 5-14, 6-14, 6-13, 7-13, 7-12, 8-12, 8-11 또는 9-11개일 수 있다. 일부 실시양태에서, V_L은 서열번호 51-76 중 어느 하나 이상의 아미노산 서열에 비해 약 1-10개의 아미노산 치환을 포함한다.

[0687] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 아미노산 치환은 서열번호 51-76 중 어느 하나 이상의 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3 잔기만을 대체한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 아미노산 치환은 서열번호 51-76 중 어느 하나 이상의 비-CDR 잔기만(예: 프레임워크 영역 내)을 대체한다.

[0688] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0689] a) 서열번호 77의 아미노산 서열에 비해 적어도 1개의 아미노산 치환을 포함하는 HCDR1;

[0690] b) 서열번호 79-88에 제시된 적어도 하나의 아미노산 서열(예: 서열번호 80-88에 제시된 적어도 하나의 아미노산 서열)에 비해 적어도 1개의 아미노산 치환을 포함하는 HCDR2;

[0691] c) 서열번호 90-131에 제시된 적어도 하나의 아미노산 서열(예: 서열번호 91-131에 제시된 적어도 하나의 아미노산 서열)에 비해 적어도 1개의 아미노산 치환을 포함하는 HCDR3;

[0692] d) 서열번호 133-140에 제시된 아미노산 서열(예: 서열번호 134-140에 제시된 적어도 하나의 아미노산 서열)에 비해 적어도 1개의 아미노산 치환을 포함하는 LCDR1;

[0693] e) 서열번호 141의 아미노산 서열에 비해 적어도 1개의 아미노산 치환을 포함하는 LCDR2;

[0694] f) 서열번호 143-162에 제시된 적어도 하나의 아미노산 서열(예: 서열번호 144-162에 제시된 적어도 하나의 아미노산 서열)에 비해 적어도 1개의 아미노산 치환을 포함하는 LCDR3;

[0695] 또는 상기의 임의의 조합.

[0696] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0697] a) 서열번호 79-88에 제시된 적어도 하나의 아미노산 서열(예: 서열번호 80-88에 제시된 적어도 하나의 아미노산 서열)에 비해 적어도 1개의 아미노산 치환을 포함하는 HCDR2;

[0698] b) 서열번호 90-131에 제시된 적어도 하나의 아미노산 서열(예: 서열번호 91-131에 제시된 적어도 하나의 아미노산 서열)에 비해 적어도 1개의 아미노산 치환을 포함하는 HCDR3;

[0699] c) 서열번호 133-140에 제시된 아미노산 서열(예: 서열번호 134-140에 제시된 적어도 하나의 아미노산 서열)에

비해 적어도 1개의 아미노산 치환을 포함하는 LCDR1; 또는

[0700] d) 서열번호 143-162에 제시된 적어도 하나의 아미노산 서열(예: 서열번호 144-162에 제시된 적어도 하나의 아미노산 서열)에 비해 적어도 1개의 아미노산 치환을 포함하는 LCDR3;

[0701] 또는 상기의 임의의 조합.

[0702] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 4-48 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다.

[0703] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 51-76 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다.

[0704] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0705] 서열번호 4-48 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 V_H; 및

[0706] 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 V_L.

[0707] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0708] 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 V_H; 및

[0709] 서열번호 51-76 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 V_L.

[0710] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0711] 서열번호 4-48 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 V_H; 및

[0712] 서열번호 51-76 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 V_L.

[0713] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0714] a) V_H는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0715] b) V_L은 서열번호 51(AB-1)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0716] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0717] a) V_H는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0718] b) V_L은 서열번호 52(AB-2)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0719] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0720] a) V_H는 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0721] b) V_L은 서열번호 53(AB-3)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0722] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0723] a) V_H는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0724] b) V_L은 서열번호 54(AB-4)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0725] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0726] a) V_H는 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0727] b) V_L은 서열번호 51(AB-5)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0728] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0729] a) V_H는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0730] b) V_L은 서열번호 55(AB-6)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0731] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0732] a) V_H는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0733] b) V_L은 서열번호 56(AB-7)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0734] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0735] a) V_H는 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0736] b) V_L은 서열번호 57(AB-8)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0737] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0738] a) V_H는 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0739] b) V_L은 서열번호 59(AB-10)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0740] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0741] a) V_H는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0742] b) V_L은 서열번호 60(AB-11)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0743] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0744] a) V_H는 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0745] b) V_L은 서열번호 56(AB-12)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0746] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0747] a) V_H는 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0748] b) V_L은 서열번호 51(AB-13)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0749] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0750] a) V_H는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0751] b) V_L은 서열번호 50(AB-14)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0752] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0753] a) V_H는 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0754] b) V_L은 서열번호 61(AB-15)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0755] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0756] a) V_H는 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0757] b) V_L은 서열번호 62(AB-16)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0758] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0759] a) V_H는 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0760] b) V_L은 서열번호 63(AB-17)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0761] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0762] a) V_H는 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0763] b) V_L은 서열번호 64(AB-18)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0764] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0765] a) V_H는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0766] b) V_L은 서열번호 61(AB-19)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0767] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0768] a) V_H는 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0769] b) V_L은 서열번호 61(AB-20)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0770] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0771] a) V_H는 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0772] b) V_L은 서열번호 65(AB-21)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0773] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0774] a) V_H는 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0775] b) V_L은 서열번호 66(AB-22)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0776] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0777] a) V_H는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0778] b) V_L은 서열번호 67(AB-23)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0779] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0780] a) V_H는 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0781] b) V_L은 서열번호 56(AB-24)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0782] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0783] a) V_H는 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0784] b) V_L은 서열번호 68(AB-25)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0785] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0786] a) V_H는 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0787] b) V_L은 서열번호 51(AB-26)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0788] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0789] a) V_H는 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0790] b) V_L은 서열번호 56(AB-27)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0791] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0792] a) V_H는 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0793] b) V_L은 서열번호 61(AB-28)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0794] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0795] a) V_H는 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0796] b) V_L은 서열번호 56(AB-29)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0797] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0798] a) V_H는 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0799] b) V_L은 서열번호 69(AB-30)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0800] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0801] a) V_H는 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0802] b) V_L은 서열번호 70(AB-31)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0803] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0804] a) V_H는 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0805] b) V_L은 서열번호 71(AB-32)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0806] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0807] a) V_H는 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0808] b) V_L은 서열번호 72(AB-33)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0809] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0810] a) V_H는 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0811] b) V_L은 서열번호 67(AB-34)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0812] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0813] a) V_H는 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0814] b) V_L은 서열번호 56(AB-35)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0815] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0816] a) V_H는 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0817] b) V_L은 서열번호 73(AB-36)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0818] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0819] a) V_H는 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0820] b) V_L은 서열번호 51(AB-37)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0821] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0822] a) V_H는 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0823] b) V_L은 서열번호 56(AB-38)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0824] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0825] a) V_H는 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0826] b) V_L은 서열번호 63(AB-39)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0827] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0828] a) V_H는 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0829] b) V_L은 서열번호 69(AB-40)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0830] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0831] a) V_H는 서열번호 39의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0832] b) V_L은 서열번호 74(AB-41)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0833] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0834] a) V_H는 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0835] b) V_L은 서열번호 52(AB-42)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0836] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0837] a) V_H는 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0838] b) V_L은 서열번호 51(AB-43)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0839] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0840] a) V_H는 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0841] b) V_L은 서열번호 75(AB-44)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0842] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0843] a) V_H는 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0844] b) V_L은 서열번호 56(AB-45)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0845] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0846] a) V_H는 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0847] b) V_L은 서열번호 51(AB-46)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0848] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0849] a) V_H는 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0850] b) V_L은 서열번호 75(AB-47)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0851] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0852] a) V_H는 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0853] b) V_L은 서열번호 53(AB-48)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0854] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0855] a) V_H는 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0856] b) V_L은 서열번호 52(AB-49)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0857] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0858] a) V_H는 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0859] b) V_L은 서열번호 76(AB-50)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0860] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0861] a) V_H는 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0862] b) V_L은 서열번호 56(AB-51)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0863] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 인간화되거나, 인간 프레임워크 영역을 함유하거나, 또는 이들의 조합인 V_H 및 V_L을 포함한다.

[0864] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 항체(예: 전체 항체, 온전한 항체) 또는 항체의 항원 결합 단편(예: Fab, $F(ab')_2$, Fab', scFv 또는 Fv)과 같은 면역글로불린 분자이다. 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 면역글로불린 분자의 가변 도메인에 위치한 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통해 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드, 지질, 폴리펩타이드 등과 같은 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린 분자 또는 이의 일부를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 항체는 전체 또는 온전한 항체이다.

[0865] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 단일 도메인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 본원에서 사용되는 용어 "단일 도메인 항체(sdAb)" 또는 "나노바디"는 단일 단량체 가변 항체 도메인으로 이루어지고 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린 분자를 지칭한다. 단일 도메인 항체는 뮤린 항체, 인간 항체 또는 인간화 항체와 같이 임의의 종의 것일 수 있다.

[0866] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 2개 이상의 중쇄를 포함하지만 경쇄가 결여된 중쇄 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 중쇄 항체의 비제한적 예로는 낙타과 Vhh(VHH 또는 V_HH라고도 지칭됨) 항체를 포함한다. 낙타과 항체는 라마, 낙타, 및 알파카를 포함하는 낙타과 포유류의 항체이다.

[0867] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 이황화물 결합에 의해 상호 연결된 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)를 포함하는 항체 또는 이의 다량체(예를 들어, IgM)이다. 각 중쇄는 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 중쇄 불변 도메인(도메인 CH1, 힌지 CH2 및 CH3 포함)을 포함한다. 각 경쇄는 경쇄 가변 도메인(V_L) 및 경쇄 불변 도메인(C_L)을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 프레임워크 영역(FR) 내에 산재된 상보성 결정 영역(CDR)이라 불리는 초가변성 영역으로 더 세분화될 수 있다. V_H 및 V_L은 각각 3개의 CDR 및 4개의 FR 분절을 포함하며, 이는 아미노 말단에서 카르복시 말단까지 다음 순서로 배열된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4. 항체는 뮤린 항체, 인간 항체 또는 인간화 항체와 같은 임의의 종의 항체일 수 있다.

[0868] 항체의 프레임워크 영역 및 CDR의 범위는 예를 들어 Kabat 정의, Chothia 정의, AbM 정의 및/또는 접촉 정의와 같이 관련 기술분야에 잘 알려진 여러 적합한 방법론 중 하나를 사용하여 식별할 수 있다. 프레임워크 및/또는 CDR 영역을 식별하기 위한 공개적으로 및/또는 상업적으로 이용 가능한 도구로는 IgBlast(www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/에서 접근 가능), Scaligner(www.scaligner.com/에서 drugdesigntech에서 이용 가능), IMGT 규칙 및/또는 도구(예를 들어, www.imgt.org/IMGTScientificChart/Nomenclature/IMGT-FRCDRdefinition.html 참조, 또한 www.imgt.org/에서도 접근 가능), Chothia Canonical Assignment(www.bioinf.org.uk/abs/chothia.html에서 접근 가능), 항원 수용체 넘버링 및 수용체 분류(ANARCI, opig.stats.ox.ac.uk/webapps/newsabdab/sabpred/anarci/에서 접근 가능) 또는 Paratome 웹 서버

(www.ofranlab.org/paratome/에서 접근 가능, Vered Kunik 등, Nucleic Acids Research, Volume 40, Issue W1, 1 July 2012, Pages W521-W524 참조)를 포함한다.

[0869] 본원에서 사용되는 "CDR"은 항체의 CDR 잔기를 식별하기 위한 관련 기술분야에서 인정된 방법에 의해 정의된 임의의 CDR을 포괄한다. 예를 들어, Kabat, E.A., 등,(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242, Chothia 등,(1989) Nature 342:877; Chothia, C. 등,(1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; Al-lazikani 등,(1997) J. Molec. Biol. 273:927-948; 및 Almagro, J. Mol. Recognit. 17:132-143(2004)를 참조한다. 또한 hgmp.mrc.ac.uk 및 bioinf.org.uk/abs를 참조한다. 두 항체는 동일한 방법을 사용하여 두 항체 모두에 대해 해당 CDR의 동일성이 결정되는 경우, HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3에 대해 서로 동일한 CDR을 갖는 것으로 결정된다.

[0870] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 항체의 항원 결합 단편이다. 용어 "항원 결합 단편"은 전체 길이 참조 항체의 항원 결합 특성을 유지하는 면역글로불린 분자(예: 항체)의 일부를 지칭한다. 항원 결합 단편의 비제한적 예로는 V_H 영역, V_L 영역, Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, Fd 단편, Fv 단편 및 하나의 V_H 도메인 또는 하나의 V_L 도메인으로 이루어지는 도메인 항체(dAb) 등을 포함한다. V_H 및 V_L 도메인은 합성 링커를 통해 함께 연결되어 다양한 유형의 단일 사슬 항체 디자인을 형성할 수 있으며, 여기서 V_H/V_L 도메인은 분자내에서 쌍을 이루거나, 또는 V_H 및 V_L 도메인이 별도의 사슬에 의해 발현될 때 해당 경우에는 분자간에 쌍을 이루어 단일 사슬 Fv(scFv) 또는 디아바디(diabody)와 같은 1가 항원 결합 부위를 형성한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 Fab, $F(ab')_2$, Fab', scFv 또는 Fv에서 선택되는 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 scFv이다.

[0871] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드(예: 항체 또는 항원 결합 단편)는 세포 기반 치료법에 혼입된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 조작된 T 세포 수용체이다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 키메라 항원 수용체(CAR)(예: T(CAR-T) 세포, 자연 살해(CAR-NK) 세포 또는 대식세포(CAR-M) 세포에서 발현됨)이다. 일부 실시양태에서, CAR은 막관통 도메인 및 항원 인식 모이어티를 포함하며, 여기서 항원 인식 모이어티는 SARS-CoV-2(예: S2 내의 에피토프)에 결합한다.

[0872] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 항체 모방체이다. 용어 "항체 모방체"는 항원에 결합하는 항체의 능력을 모방할 수 있지만 천연 항체 구조와 구조적으로 상이한 폴리펩타이드를 지칭한다. 항체 모방체의 비제한적 예로는 Adnectin, Affibody, Affilin, Affimer, Affitin, Alphabody, Anticalin, Avimer, DARPin, Fynomer, Kunitz 도메인 펩타이드, 모노바디, 나노바디, 나노CLAMP, 및 Versabody를 포함한다.

[0873] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 야생형 SARS-CoV-2-스파이크, SARS-CoV-2-스파이크 변종 또는 이들의 조합에 결합하기 위해 비교자 항체(예: 참조 항체, 소트로비맙)와 경쟁하는데, 여기서 비교자 항체는 야생형 SARS-CoV-2-스파이크(예: S2)에 특이적으로 결합한다. 용어 "특이적으로 결합하는" 또는 "특이적으로 결합한다"는 다른 항원 또는 아미노산 서열에 비해 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 이의 에피토프 간의 우선적 상호작용, 즉 유의하게 더 높은 결합 친화성을 지칭한다.

[0874] 일부 실시양태에서, 비교자 항체는 서열번호 3의 V_H 서열과 서열번호 50의 V_L 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비교자 항체는 각각 서열번호 77, 서열번호 79 및 서열번호 90의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 참조 항체는 각각 서열번호 133, 서열번호 141 및 서열번호 143의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비교자 항체는 각각 서열번호 77, 서열번호 79 및 서열번호 90의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열; 및 각각 서열번호 133, 서열번호 141 및 서열번호 143의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열을 포함한다.

[0875] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 다음을 포함한다:

[0876] a) 항체 중쇄 불변 도메인 서열;

[0877] b) 항체 경쇄 불변 도메인 서열; 또는

[0878] c) 항체 중쇄 불변 도메인 서열과 항체 경쇄 불변 도메인 서열 둘 모두.

[0879] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 항체 중쇄 불변 도메인 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 중쇄 불변 도메인은 IgA 불변 도메인, IgD 불변 도메인, IgE 불변 도메인, IgG 불변 도메인

및 IgM 불변 도메인으로 이루어지는 그룹에서 선택된다. 일부 실시양태에서, IgG 불변 도메인은 IgG1 불변 도메인, IgG2 불변 도메인, IgG3 불변 도메인 또는 IgG4 불변 도메인이다. 일부 실시양태에서, IgG2 불변 도메인은 IgG2a, IgG2b 불변 도메인 또는 IgG2c 불변 도메인이다. 일부 실시양태에서, IgA 불변 도메인은 IgA1 불변 도메인 또는 IgA2 불변 도메인이다. 일부 실시양태에서, 항체 중쇄 불변 도메인은 IgG1 불변 도메인(예: IGHV1-5 또는 IGHV5-51)이다.

[0880] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함한다. V_H 및 V_L 도메인은 링커(예: 합성 링커)를 통해 함께 연결되어 다양한 유형의 단일 사슬 항체 디자인을 형성할 수 있으며, 여기서 V_H/V_L 도메인은 분자 내에서 쌍을 이루거나, 또는 V_H 및 V_L 도메인이 별도의 사슬로 발현될 때 해당 경우에 분자 간에 쌍을 이루어 1가 항원 결합 부위를 형성한다.

[0881] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 항체 경쇄 불변 도메인 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 경쇄 불변 도메인은 κ 불변 도메인 및 λ 불변 도메인으로 이루어지는 그룹에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 항체 중쇄 불변 도메인은 IgG1 불변 도메인이고, 항체 경쇄 불변 도메인은 κ 불변 도메인이다.

[0882] 일부 실시양태에서, 항체 중쇄 불변 도메인 서열은 서열번호 194의 아미노산 서열과 적어도 약 60%의 서열 동일성을 갖는다. 예를 들어, 항체 중쇄 불변 도메인 서열은 서열번호 194의 아미노산 서열과 적어도 약 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 중쇄 불변 도메인 서열은 서열번호 194의 아미노산 서열과 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%의 서열 동일성을 갖는다. 서열번호 194로 식별된 서열은 아래에 제시된다:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD

[0883] GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 194).

[0884] 일부 실시양태에서, 항체 경쇄 불변 도메인 서열은 서열번호 195 또는 서열번호 196의 아미노산 서열과 적어도 약 60%의 서열 동일성을 갖는다. 예를 들어, 항체 경쇄 불변 도메인 서열은 서열번호 195 또는 서열번호 196의 아미노산 서열과 적어도 약 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 경쇄 불변 도메인 서열은 서열번호 195 또는 서열번호 196과 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%의 서열 동일성을 갖는다. 서열번호 195 및 서열번호 196으로 식별된 서열은 아래에 제시된다:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(서열번호 195).

GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTK
PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0885] (서열번호 196).

[0886] 일부 실시양태에서, 항체 중쇄 불변 도메인 서열은 서열번호 194의 아미노산 서열에 비해 적어도 1개의 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들어, 아미노산 치환의 수는 적어도 약: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20, 또는 약: 1-20, 1-19, 2-19, 2-18, 2-17, 3-17, 3-16, 4-16, 4-15, 5-15, 5-14, 6-14, 6-13, 7-13, 7-12, 8-12, 8-11 또는 9-11일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 중쇄 불변 도메인 서열은 서열번호 194의 아미노산 서열에 비해 약 1-10개의 아미노산 치환을 포함한다.

[0887] 일부 실시양태에서, 항체 경쇄 불변 도메인 서열은 서열번호 195 또는 서열번호 196의 아미노산 서열에 비해 적

어도 1개의 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들어, 아미노산 치환의 수는 적어도 약: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20이거나, 또는 약: 1-20, 1-19, 2-19, 2-18, 2-17, 3-17, 3-16, 4-16, 4-15, 5-15, 5-14, 6-14, 6-13, 7-13, 7-12, 8-12, 8-11 또는 9-11일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 경쇄 불변 도메인 서열은 서열번호 195 또는 서열번호 196의 아미노산 서열에 비해 약 1-10개의 아미노산 치환을 포함한다.

[0888] 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 보존적 치환이다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 고도로 보존적 치환이다.

[0889] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 단리된 폴리펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 단리된 폴리펩타이드는 재조합적으로 생산된다. 일부 실시양태에서, 단리된 폴리펩타이드는 합성적으로 생산된다.

[0890] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 제2 폴리펩타이드에 연결된다. 용어 "연결된"은 공유 또는 비공유 상호작용을 통해 부착된 것을 의미한다. 접합은 적합한 연결제를 사용할 수 있다. 비제한적인 예로는 펩타이드 링커, 화합물 링커 및 화학적 가교제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 이황화물 결합이다.

[0891] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드는 이종 모이어티에 접합된다. 용어 "접합된"은 공유 또는 비공유 상호작용을 통해 부착된 것을 지칭한다. 접합은 임의의 적합한 연결제를 사용할 수 있다. 비제한적인 예로는 펩타이드 링커, 화합물 링커 및 화학적 가교제를 포함한다.

[0892] 일부 실시양태에서, 이종 모이어티는 치료제, 진단제 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 이종 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 헥사데칸산, 하이드로겔, 나노입자, 다량체화 도메인 및 담체 펩타이드이다.

[0893] 일부 실시양태에서, 나노입자는 지질 나노입자이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 중합체 나노입자이다. 일부 실시양태에서, 중합체는 양친매성 중합체이다. 일부 실시양태에서, 중합체는 소수성 또는 친수성 중합체이다. 중합체의 비제한적인 예로는 폴리(락트산)-폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(락트-코-글리콜산)-폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(락트-코-글리콜)산(PLGA), 폴리(락트-코-글리콜산)-d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 석시네이트, 폴리(락트-코-글리콜산)-에틸렌 옥사이드 푸마레이트, 폴리(글리콜산)-폴리(에틸렌 글리콜), 폴리카프로락톤-폴리(에틸렌 글리콜) 또는 이들의 임의의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중합체 나노입자는 폴리(락트-코-글리콜)산(PLGA)을 포함한다.

[0894] 일부 실시양태에서, 담체 폴리펩타이드는 알부민 또는 Fc 폴리펩타이드이다.

[0895] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는:

[0896] a) SARS-CoV-2-스파이크의 S2 도메인에서 에피토프에 결합할 수 있거나;

[0897] b) 10 μM 이하의 K_D로 SARS-CoV-1 및/또는 SARS-CoV-2에 결합하거나;

[0898] c) 인간 숙주 세포의 SARS-CoV-1 및/또는 SARS-CoV-2 감염을 중화하거나;

[0899] d) 참조 항체보다 더 약한 비특이적 결합을 갖거나;

[0900] e) 참조 항체보다 더 약한 자기 연합을 갖거나;

[0901] 또는 상기의 임의의 조합이다.

[0902] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 SARS-CoV-2-스파이크의 S2 도메인에서 하나 이상의 에피토프 잔기, 예를 들어 S2 도메인의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 또는 18개 잔기에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 서열번호 1의 F1148, K1149, E1150, L1152, D1153, K1154, F1156, K1157, N1158, H1159, T1160, S1161, P1162, D1163, V1164 및 D1165에서 선택되는 하나 이상의 에피토프 잔기(예: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 모든 16개 잔기)에 결합할 수 있다.

[0903] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 약 10 μM 이하의 결합 상수(K_D)로 SARS-CoV-2-스파이크에 결합한다. 본원에 사용되는 용어 "K_D"는 "결합 상수", "평형 해리 상수" 또는 "친화성 상수"라고도 지칭되는 것으로, 두 분자종(예: 항체 및 표적 단백질) 간의 가역적 연합 정도의 척도이며, 실제 결합 친화성뿐만 아니라 겉보기 결합 친화성 모두를 포함한다. 결합 친화성은, 예를 들어 표면 플라스몬 공명의 측정, 예를 들어 Biolayer 간섭계(Octet, ForteBio) 또는 표면 플라스몬 공명(Biacore) 시스템 및 검정을 사용하는 것을 포함하는 관련 기술분야에 알려진 방법을 사용하여 결정할 수 있다. 결합 친화성 및 동역학을 측정하기 위한 다양한 표면 기술을 비교

하는 참고 문헌은 Yang, D., Singh, A., Wu, H.,& Kroe-Barrett, R., *Comparison of biosensor platforms in the evaluation of high affinity antibody-antigen binding kinetics*, Analytical Biochemistry 508: 78-96(2016)이며, 이의 내용은 본원에 전문이 참고로 포함된다.

[0904] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 SARS-CoV-1-스파이크(예: CoV-1 및/또는 WIV1의) 및/또는 SARS-CoV-2-스파이크(예: 알파, 베타, 감마, 델타, 카파, 엡실론, 에타, 이오타, 람다, 뮤 및/또는 오미크론의, 예를 들어, AY.3, AY.4, AY.41, AY.44, AY.64, AY.103, B.1, B.1.1, B.1.1.1, B.1.1.529, B.1.1.7, B.1.177, B.1.2, B.1.351, B.1.427/429, B.1.525, B.1.526, B.1.533, B.1.617.1. B.1.617.2, B.1.621, BA.1, BA.1.1, BA.1.15, BA.1.17.2, BA.2, BA.2+P1162L 및 BA.2+P1162S, BA.2.3.20, BA.2.10, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.2.75.2, BA.3, BA.4, BA.4/5, BA.4/5+K444T, BA.4.6, BA.5, BA.5.2.6, BA.5.8, BF.7, BF.11, BN.1, BQ.1, BQ.1.1, C.37, CH.1.1, CH.1.1.1, D.2, GA.5, GR/484A, P.1, P.1.17, P.1.10, P.2, P.3, Q.3, Q.4, Q.7, XBB, XBB.1.1, XBB.1.16, XBB.1.5 및/또는 XBB.1.9.1) 또는 이들의 단편(예: SARS-CoV-2-스파이크의 S2 도메인 및/또는 도 1의 에피토프)에 약: 5 μM, 2 μM, 1 μM, 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 20 nM, 10 nM, 5 nM, 2 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.2 nM 또는 0.1 nM 이하의 K_D로 결합한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 SARS-CoV-1-스파이크(예: CoV-1 및/또는 WIV1의) 및/또는 SARS-CoV-2-스파이크(예: 알파, 베타, 감마, 델타, 카파, 엡실론, 에타, 이오타, 람다, 뮤 및/또는 오미크론의, 예를 들어, AY.3, AY.4, AY.41, AY.44, AY.64, AY.103, B.1, B.1.1, B.1.1.1, B.1.1.529, B.1.1.7, B.1.177, B.1.2, B.1.351, B.1.427/429, B.1.525, B.1.526, B.1.533, B.1.617.1, B.1.617.2. B.1.621, BA.1, BA.1.1, BA.1.15, BA.1.17.2, BA.2, BA.2+P1162L 및 BA.2+P1162S, BA.2.3.20, BA.2.10, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.2.75.2, BA.3, BA.4, BA.4/5, BA.4/5+K 444T, BA.4.6, BA.5, BA.5.2.6, BA.5.8, BF.7, BF.11, BN.1, BQ.1, BQ.1.1, C.37, CH.1.1, CH.1.1.1, D.2, GA.5, GR/484A, P.1, P.1.17, P.1.10, P.2, P.3, Q.3, Q.4, Q.7, XBB, XBB.1.1, XBB.1.16, XBB.1.5 및/또는 XBB.1.9.1) 또는 이들의 단편(예: SARS-CoV-2-스파이크의 S2 도메인 및/또는 도 1의 에피토프)에 100 nM 이하의 K_D로 결합한다.

[0905] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 SARS-CoV-1-스파이크(예: CoV-1 및/또는 WIV1의) 및/또는 SARS-CoV-2-스파이크(예: 알파, 베타, 감마, 델타, 카파, 엡실론, 에타, 이오타, 람다, 뮤 및/또는 오미크론의, 예를 들어, B.1, B.1.1, B.1.1.1, B.1.1.529, B.1.1.7, B.1.177, B.1.2, B.1.351, B.1.427/429, B.1.525, B.1.526, B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.621, BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.2.75.2, BA.3, BA.4, BA.4/5, BA.4/5+K444T, BA.4.6, BA.5, BA.5.2.6, BF.7, BF.11, BN.1, BQ.1, BQ.1.1, C.37, D.2, GA.5, GR/484A, P.1, P.3 및/또는 XBB) 또는 이들의 단편(예: SARS-CoV-2-스파이크의 S2 도메인 및/또는 도 1의 에피토프)에 약: 10^{-10}-10^{-5} M, 10^{-10}-$5x10^{-6}$ M, $2x10^{-10}$-$5x10^{-6}$ M, $2x10^{-10}$-$2x10^{-6}$ M, $5x10^{-10}$-$2x10^{-6}$ M, $5x10^{-10}$-10^{-7} M, 10^{-9}-10^{-7} M, 10^{-9}-$5x10^{-8}$ M, $2x10^{-9}$-$5x10^{-8}$ M, $2x10^{-9}$-$2x10^{-8}$ M, $5x10^{-9}$-$2x10^{-8}$ M 또는 $5x10^{-9}$-10^{-8} M의 K_D로 결합한다.

[0906] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드(예: 전체 길이의 IgG1 항체)는 SARS-CoV-1-스파이크(예: CoV-1 및/또는 WIV1의) 및/또는 SARS-CoV-2-스파이크(예: 알파, 베타, 감마, 델타, 카파, 엡실론, 에타, 이오타, 람다, 뮤 및/또는 오미크론의, 예를 들어, AY.3, AY.4, AY.41, AY.44, AY.64, AY.103, B.1, B.1.1, B.1.1.1, B.1.1.529, B.1.1.7, B.1.177, B.1.2, B.1.351, B.1.427/429, B.1.525, B.1.526, B.1.533, B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.621, BA.1, BA.1.1, BA.1.15, BA.1.17.2, BA.2, BA.2+P1162L 및 BA.2+P1162S, BA.2.3.20, BA.2.10, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.2.75.2, BA.3, BA.4, BA.4/5, BA.4/5+K444T, BA.4.6, BA.5, BA.5.2.6, BA.5.8, BF.7, BF.11, BN.1, BQ.1, BQ.1.1, C.37, CH.1.1, CH.1.1.1, D.2, GA.5, GR/484A, P.1, P.1.17, P.1.10, P.2, P.3, Q.3, Q.4, Q.7, XBB, XBB.1.1, XBB.1.16, XBB.1.5 및/또는 XBB.1.9.1) 또는 이들의 단편(예: SARS-CoV-2-스파이크의 S2 도메인 및/또는 도 1의 에피토프)에 약 10^{-6} M 또는 그 이하, 예를 들어 약: 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 20 nM, 10 nM, 5 nM, 2 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.2 nM 또는 0.1 nM 또는 그 이하; 또는 약: 10^{-10}-10^{-6} M, 10^{-10}-$5x10^{-7}$ M, $2x10^{-10}$-$5x10^{-7}$ M, $2x10^{-10}$-$2x10^{-7}$ M, $5x10^{-10}$-$2x10^{-7}$ M, $5x10^{-10}$-10^{-7} M, 10^{-9}-10^{-7} M, 10^{-9}-$5x10^{-8}$ M, $2x10^{-9}$-$5x10^{-8}$ M, $2x10^{-9}$-$2x10^{-8}$ M, $5x10^{-9}$-$2x10^{-8}$ M 또는 $5x10^{-9}$-10^{-8} M의 K_D로 결합한다.

[0907] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 SARS-CoV-2-스파이크(예: S2 도메인)에 결합하기 위해 참조 항체와 경쟁한다. 항체 간의 경쟁을 평가하기 위한 기술 및 검정은 관련 기술분야에 알려져 있다.

[0908] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 SARS-CoV-1(예: CoV-1 및/또는 WIV1) 및/또는 SARS-CoV-2(예: 알파, 베타, 감마, 델타, 카파, 엡실론, 에타, 이오타, 람다, 뮤 및/또는 오미크론의, 예를 들어 AY.3, AY.4, AY.41,

AY.44, AY.64, AY.103, B.1, B.1.1, B.1.1.1, B.1.1.529, B.1.1.7, B.1.177, B.1.2, B.1.351, B.1.427/429, B.1.525, B.1.526, B.1.533, B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.621, BA.1, BA.1.1, BA.1.15, BA.1.17.2, BA.2, BA.2+P1162L 및 BA.2+P1162S, BA.2.3.20, BA.2.10, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.2.75.2, BA.3, BA.4, BA.4/5, BA.4/5+K444T, BA.4.6, BA.5, BA.5.2.6, BA.5.8, BF.7, BF.11, BN.1, BQ.1, BQ.1.1, C.37, CH.1.1, CH.1.1.1, D.2, GA.5, GR/484A, P.1, P.1.17, P.1.10, P.2, P.3, Q.3, Q.4, Q.7, XBB, XBB.1.1, XBB.1.16, XBB.1.5, 및/또는 XBB.1.9.1)를 10 μM 이하의 IC_{50}으로 중화한다.

[0909] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드(예: 전체 길이의 IgG1 항체)는 인간 숙주 세포의 SARS-CoV-2(예: 알파, 베타, 감마, 델타, 카파, 엡실론, 에타, 이오타, 람다, 뮤 및/또는 오미크론의, 예를 들어 AY.3, AY.4, AY.41, AY.44, AY.64, AY.103, B.1, B.1.1, B.1.1.1, B.1.1.529, B.1.1.7, B.1.177, B.1.2, B.1.351, B.1.427/429, B.1.525, B.1.526, B.1.533, B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.621, BA.1, BA.1.1, BA.1.15, BA.1.17.2, BA.2, BA.2+P1162L 및 BA.2+P1162S, BA.2.3.20, BA.2.10, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.2.75.2, BA.3, BA.4, BA.4/5, BA.4/5+K444T, BA.4.6, BA.5, BA.5.2.6, BA.5.8, BF.7, BF.11, BN.1, BQ.1, BQ.1.1, C.37, CH.1.1, CH.1.1.1, D.2, GA.5, GR/484A, P.1, P.1.17, P.1.10, P.2, P.3, Q.3, Q.4, Q.7, XBB, XBB.1.1, XBB.1.16, XBB.1.5 및/또는 XBB.1.9.1) 감염을 약 25,000 ng/mL 이하, 예를 들어 약: 20,000 ng/mL, 15,000 ng/mL, 10,000 ng/mL, 5,000 ng/mL, 2,500 ng/mL, 1,000 ng/mL, 750 ng/mL, 500 ng/mL, 250 ng/mL, 100 ng/mL, 75 ng/mL, 50 ng/mL, 25 ng/mL 또는 10 ng/mL 이하; 예를 들어, 약: 10-25,000 ng/mL, 10-20,000 ng/mL, 25-20,000 ng/mL, 25-15,000 ng/mL, 50-15,000 ng/mL, 50-10,000 ng/mL, 75-10,000 ng/mL, 75-5,000 ng/mL, 100-5,000 ng/mL, 100-2,500 ng/mL, 250-2,500 ng/mL, 250-1,000 ng/mL, 500-1,000 ng/mL 또는 500-750 ng/mL의 IC_{50}으로 중화한다.

[0910] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드(예: 전체 길이의 IgG1 항체)는 인간 숙주 세포의 SARS-CoV-2(예: 알파, 베타, 감마, 델타, 카파, 엡실론, 에타, 이오타, 람다, 뮤 및/또는 오미크론의, 예를 들어, AY.3, AY.4, AY.41, AY.44, AY.64, AY.103, B.1, B.1.1, B.1.1.1, B.1.1.529, B.1.1.7, B.1.177, B.1.2, B.1.351, B.1.427/429, B.1.525, B.1.526, B.1.533, B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.621, BA.1, BA.1.1, BA.1.15, BA.1.17.2, BA.2, BA.2+P1162L 및 BA.2+P1162S, BA.2.3.20, BA.2.10, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.2.75.2, BA.3, BA.4, BA.4/5, BA.4/5+K444T, BA.4.6, BA.5, BA.5.2.6, BA.5.8, BF.7, BF.11, BN.1, BQ.1, BQ.1.1, C.37, CH.1.1, CH.1.1.1, D.2, GA.5, GR/484A, P.1, P.1.17, P.1.10, P.2, P.3, Q.3, Q.4, Q.7, XBB, XBB.1.1, XBB.1.16, XBB.1.5 및/또는 XBB.1.9.1) 감염을 약 50,000 ng/mL 이하, 예를 들어 약: 25,000 ng/mL, 15,000 ng/mL, 10,000 ng/mL, 5,000 ng/mL, 2,500 ng/mL, 1,000 ng/mL, 750 ng/mL, 500 ng/mL, 250 ng/mL, 100 ng/mL, 75 ng/mL, 50 ng/mL, 25 ng/mL 또는 10 ng/mL 이하; 예를 들어, 약: 10-50,000 ng/mL, 10-25,000 ng/mL, 25-25,000 ng/mL, 25-15,000 ng/mL, 50-15,000 ng/mL, 50-10,000 ng/mL, 75-10,000 ng/mL, 75-5,000 ng/mL, 100-5,000 ng/mL, 100-2,500 ng/mL, 250-2,500 ng/mL, 250-1,000 ng/mL, 500-1,000 ng/mL 또는 500-750 ng/mL의 IC_{80}으로 중화한다.

[0911] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드(예: 전체 길이의 IgG1 항체)는 인간 숙주 세포의 SARS-CoV-1(예를 들어, CoV-1 및/또는 WIV1) 감염을 약 25,000 ng/mL 이하, 예를 들어 약: 20,000 ng/mL, 15,000 ng/mL, 10,000 ng/mL, 5,000 ng/mL, 2,500 ng/mL, 1,000 ng/mL, 750 ng/mL, 500 ng/mL, 250 ng/mL, 100 ng/mL, 75 ng/mL, 50 ng/mL, 25 ng/mL 또는 10 ng/mL 이하; 예를 들어, 약: 10-25,000 ng/mL, 10-20,000 ng/mL, 25-20,000 ng/mL, 25-15,000 ng/mL, 50-15,000 ng/mL, 50-10,000 ng/mL, 75-10,000 ng/mL, 75-5,000 ng/mL, 100-5,000 ng/mL, 100-2,500 ng/mL, 250-2,500 ng/mL, 250-1,000 ng/mL, 500-1,000 ng/mL 또는 500-750 ng/mL의 IC_{50}으로 중화한다.

[0912] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드(예: 전체 길이의 IgG1 항체)는 인간 숙주 세포의 SARS-CoV-1(예를 들어, CoV-1 및/또는 WIV1) 감염을 약 50,000 ng/mL 이하, 예를 들어 약: 25,000 ng/mL, 15,000 ng/mL, 10,000 ng/mL, 5,000 ng/mL, 2,500 ng/mL, 1,000 ng/mL, 750 ng/mL, 500 ng/mL, 250 ng/mL, 100 ng/mL, 75 ng/mL, 50 ng/mL, 25 ng/mL 또는 10 ng/mL 이하; 예를 들어, 약: 10-50,000 ng/mL, 10-25,000 ng/mL, 25-25,000 ng/mL, 25-15,000 ng/mL, 50-15,000 ng/mL, 50-10,000 ng/mL, 75-10,000 ng/mL, 75-5,000 ng/mL, 100-5,000 ng/mL, 100-2,500 ng/mL, 250-2,500 ng/mL, 250-1,000 ng/mL, 500-1,000 ng/mL 또는 500-750 ng/mL의 IC_{80}으로 중화한다.

[0913] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 숙주 세포(예: 인간 숙주 세포)의 베타코로나바이러스(예: SARS-CoV-2) 감염성을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 숙주 세포(예: 인간 숙주 세포)의 베타코로나바이러스(예: SARS-CoV-2) 감염성을 적어도 약 10%, 예를 들어, 적어도 약: 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 인간 세포의 베타코로나바이러스(예: SARS-CoV-2) 감염성을 적어도 약 30% 감

소시킨다.

[0914] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 숙주 세포(예: 인간 숙주 세포)의 베타코로나바이러스(예컨대, SARS-CoV-2(예: 알파, 베타, 감마, 델타, 카파, 엡실론, 에타, 이오타, 람다, 뮤 및/또는 오미크론의, 예를 들어 AY.3, AY.4, AY.41, AY.44, AY.64, AY.103, B.1, B.1.1, B.1.1.1, B.1.1.529, B.1.1.7, B.1.177, B.1.2, B.1.351, B.1.427/429, B.1.525, B.1.526, B.1.533, B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.621, BA.1, BA.1, BA.1.15, BA.1.17.2, BA.2, BA.2+P1162L 및 BA.2+P1162S, BA.2.3.20, BA.2.10, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.2.75.2, BA.3, BA.4, BA.4/5, BA.4/5+K444T, BA.4.6, BA.5, BA.5.2.6, BA.5.8, BF.7, BF.11, BN.1, BQ.1, BQ.1.1, C.37, CH.1.1, CH.1.1.1, D.2, GA.5, GR/484A, P.1, P.1.17, P.1.10, P.2, P.3, Q.3, Q.4, Q.7, XBB, XBB.1.1, XBB.1.16, XBB.1.5 및/또는 XBB.1.9.1)) 재감염을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 숙주 세포의 베타코로나바이러스(예컨대, SARS-CoV-2(예: 알파, 베타, 감마, 델타, 카파, 엡실론, 에타, 이오타, 람다, 뮤 및/또는 오미크론의, 예를 들어 AY.3, AY.4, AY.41, AY.44, AY.64, AY.103, B.1, B.1.1, B.1.1.1, B.1.1.529, B.1.1.7, B.1.177, B.1.2, B.1.351, B.1.427/429, B.1.525, B.1.526, B.1.533, B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.621, BA.1, BA.1.1, BA.1.15, BA.1.17.2, BA.2, BA.2+P1162L 및 BA.2+P1162S, BA.2.3.20, BA.2.10, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.2.75.2, BA.3, BA.4, BA.4/5, BA.4/5+K444T, BA.4.6, BA.5, BA.5.2.6, BA.5.8, BF.7, BF.11, BN.1, BQ.1, BQ.1.1, C.37, CH.1.1, CH.1.1.1, D.2, GA.5, GR/484A, P.1, P.1.17, P.1.10, P.2, P.3, Q.3, Q.4, Q.7, XBB, XBB.1.1, XBB.1.16, XBB.1.5, 및/또는 XBB.1.9.1)) 재감염을 적어도 약 10%, 예를 들어, 적어도 약: 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 인간 세포의 베타코로나바이러스(예컨대, SARS-CoV-2(예: 알파, 베타, 감마, 델타, 카파, 엡실론, 에타, 이오타, 람다, 뮤 및/또는 오미크론의, 예를 들어 AY.3, AY.4, AY.41, AY.44, AY.64, AY.103, B.1, B.1.1, B.1.1.1, B.1.1.529, B.1.1.7, B.1.177, B.1.2, B.1.351, B.1.427/429, B.1.525, B.1.526, B.1.533, B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.621, BA.1, BA.1.1, BA.1.15, BA.1.17.2, BA.2, BA.2+P1162L 및 BA.2+P1162S, BA.2.3.20, BA.2.10, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.2.75.2, BA.3, BA.4, BA.4/5, BA.4/5+K444T, BA.4.6, BA.5, BA.5.2.6, BA.5.8, BF.7, BF.11, BN.1, BQ.1, BQ.1.1, C.37, CH.1.1, CH.1.1.1, D.2, GA.5, GR/484A, P.1, P.1.17, P.1.10, P.2, P.3, Q.3, Q.4, Q.7, XBB, XBB.1.1, XBB.1.16, XBB.1.5 및/또는 XBB.1.9.1)) 재감염을 적어도 약 30% 감소시킨다.

[0915] 감염성 또는 재감염은 슈도바이러스 중화 검정 또는 생바이러스 중화 검정과 같은 기술을 사용하여 측정할 수 있다(예: Pinto 등, *Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody*, Nature 583: 290-95(2020), 이의 내용은 본원에 참고로 포함됨). 키트, 예를 들어, GenScript cPass™ SARS-CoV-2 중화 항체 검출 키트는 제조업체의 프로토콜에 따라 사용될 수 있다.

[0916] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 숙주 세포(예: 인간 숙주 세포)의 SARS-CoV-1(예: CoV-1 및/또는 WIV1) 감염성을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 숙주 세포(예: 인간 숙주 세포)의 SARS-CoV-1(예: CoV-1 및/또는 WIV1) 감염성을 적어도 약 10%, 예를 들어, 적어도 약: 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 인간 세포의 SARS-CoV-1(예: CoV-1 및/또는 WIV1) 감염성을 적어도 약 30% 감소시킨다.

[0917] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 숙주 세포(예: 인간 숙주 세포)의 SARS-CoV-1(예: CoV-1 및/또는 WIV1) 재감염을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 숙주 세포(예: 인간 숙주 세포)의 SARS-CoV-1(예: CoV-1 및/또는 WIV1) 재감염을 적어도 약 10%, 예를 들어, 적어도 약: 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 인간 세포의 SARS-CoV-1(예: CoV-1 및/또는 WIV1) 재감염을 적어도 약 30% 감소시킨다.

[0918] 일부 실시양태에서, 숙주 세포는 폐 II형 폐포세포, 회장 흡수성 장세포, 비강 술잔 분비 세포 및 이들의 조합으로 이루어지는 그룹에서 선택된다.

[0919] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는, 예를 들어 친화성 포획 자기 상호작용 나노입자 분광법(AC-SINS) 값에 의해 결정되는 바와 같이, 참조 항체보다 더 약한 자기 연합을 갖는다. AC-SINS 값은 나노입자 단독의 스펙트럼과 비교하여 코팅된-나노입자 흡수 스펙트럼에서 최대 흡광도 파장의 변화이다. 따라서, 최대 흡광도 파장의 변화가 더 클수록 나노입자에 코팅된 항체의 자기 상호작용이 더 크다. 자기 연합은 불량한 점도 및 불량한 PK 특성과 상관관계가 있는 원치 않는 특성이다. 단백질의 자기 연합을 평가하기 위한 기술 및 검정은 관련 기술분야에

알려져 있다. 예를 들어, Patro& Przybycien, Biotechnol Bioeng. 52(2):193-203(1996)을 참조하고, 이의 내용은 본원에 전체가 포함된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 참조 항체보다 더 약한 자기 연합을 갖는다.

[0920] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 약: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25 이하의 AC-SINS 값을 갖는다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 약 14 이하의 AC-SINS 값을 갖는다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 약 8 이하의 AC-SINS 값을 갖는다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 약: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25의 AC-SINS 값을 갖는다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 약 0-25, 예를 들어, 0-20, 0-15, 0-10, 0-8, 0-5, 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 2-5, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 7-8 또는 13-15의 AC-SINS 값을 갖는다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 약 13-14, 13-15, 7-9 또는 7-8의 AC-SINS 값을 갖는다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 약: 8 또는 14의 AC-SINS 값을 갖는다.

[0921] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 참조 항체에 비해 개선된 개발 가능성(예: 감소된 AC-SINS)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드의 자기 연합은 참조 항체보다 적어도 약 10% 더 낮고, 예를 들어, 참조 항체보다 적어도 약: 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 더 낮다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드의 자기 연합은 참조 항체보다 적어도 약 30% 더 낮다.

[0922] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드의 자기 연합은 참조 항체의 자기 연합의 약 90% 미만, 예를 들어, 참조 항체의 자기 연합의 약: 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1% 미만이다.

[0923] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드의 자기 연합은 참조 항체의 자기 연합에 비해 약 1-90%, 예를 들어, 참조 항체의 자기 연합에 비해 약 2-90%, 2-85%, 3-85%, 3-80%, 4-80%, 4-75%, 5-75%, 5-70%, 6-70%, 6-65%, 7-65%, 7-60%, 8-60%, 8-55%, 9-55%, 9-50%, 10-50%, 10-45%, 15-45%, 15-40%, 20-40%, 20-35%, 25-35% 또는 25-30%이다.

[0924] 일부 실시양태에서, 참조 항체에 비해 자기 연합의 감소는 적어도 약 10%, 예를 들어, 적어도 약: 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이다.

[0925] **융합 단백질**

[0926] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 하나 이상의 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 제공한다.

[0927] 용어 "융합 단백질"은 합성, 반합성 또는 재조합 단일 단백질 분자를 지칭한다. 융합 단백질은 공유 결합(예: 펩타이드 결합)에 의해 부착되는 2개 이상의 서로 다른 단백질 및/또는 폴리펩타이드의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 예를 들어, 융합 단백질은 본원에 개시된 전체 길이의 폴리펩타이드(예: 전체 항체) 또는 이의 단편(예: 항체의 항원 결합 단편)을 포함할 수 있다. 이종 파트너는 전체 길이의 단백질 또는 이의 단편(예: 절두된 단백질)일 수 있다.

[0928] 융합 단백질은 관련 기술분야에 잘 알려진 일상적인 방법 및 시약을 사용하여 재조합적으로 또는 합성적으로 생산될 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 융합 단백질은 관련 기술분야에 알려진 방법에 따라 적합한 숙주 세포(예: 박테리아)에서 재조합적으로 생산될 수 있다. 예를 들어, *Current Protocols in Molecular Biology*, Second Edition, Ausubel 등 eds., John Wiley& Sons, 1992; 및 *Molecular Cloning: a Laboratory Manual*, 2nd edition, Sambrook 등, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press를 참조한다. 예를 들어, 본원에 기술된 융합 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산 분자는 적합한 숙주 세포(예: E. 콜라이)에 도입 및 발현될 수 있고, 발현된 융합 단백질은 일상적인 방법 및 쉽게 이용 가능한 시약을 사용하여 숙주 세포(예: 봉입체)로부터 단리/정제될 수 있다. 예를 들어, 서로 다른 단백질 서열(예: 광 반응성 도메인, 이종 펩타이드 성분)을 암호하는 DNA 단편은 통상적인 기술에 따라 프레임 내에서 함께 결찰될 수 있다. 다른 실시양태에서, 융합 유전자는 자동화된 DNA 합성기를 포함한 통상적인 기술에 의해 합성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산 단편의 PCR 증폭은 2개의 연속적인 핵산 단편 사이에 상보적인 오버행을 발생시키는 앵커 프라이머를 사용하여 수행될 수 있으며, 이는 이후 어닐링되고 재증폭되어 키메라 핵산 서열을 생성할 수 있다(Ausubel 등, Current Protocols in Molecular Biology, 1992 참조).

[0929] **핵산, 벡터, 숙주 세포**

[0930] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 폴리펩타이드 또는 융합 단백질 중 어느 하나를 암호화하는 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드(예: DNA, RNA 또는 이의 유사체, 예를 들어, 선택적으로 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함함; 폴리뉴클레오타이드는 선형 또는 원형일 수 있음, 예를 들어, 선형 또는 원형 RNA)를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드 또는 융합 단백질은 단일 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드 또는 융합 단백질은 다중 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된다.

[0931] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 선택된 숙주 세포에 대해 코돈 최적화된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0932] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 어느 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터(예: 바이러스 전달 벡터를 포함하는 발현 벡터)를 제공한다.

[0933] 용어 "발현 벡터"는 발현 벡터가 적합한 발현 숙주 세포로 형질전환될 때 하나 이상의 단백질이 발현될 수 있는 복제 가능한 핵산을 지칭한다.

[0934] 일부 실시양태에서, 벡터(예: 발현 벡터)는 폴리뉴클레오타이드에 작동적으로 연결된 발현 제어 폴리뉴클레오타이드 서열, 선택 가능한 마커를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 또는 둘 모두를 포함한다. 일부 실시양태에서, 발현 제어 폴리뉴클레오타이드 서열은 프로모터 서열, 인핸서 서열 또는 둘 모두를 포함한다. 일부 실시양태에서, 발현 제어 폴리뉴클레오타이드 서열은 유도 가능한 프로모터 서열을 포함한다. "프로모터"라는 용어는 RNA 중합효소가 결합하여 유전자의 전사를 개시하는 DNA 영역을 지칭한다. "작동적으로 연결된"이라는 용어는 핵산이 재조합 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어 벡터에, 이것이 연결된 요소(예: 프로모터)의 제어 하에 핵산의 발현을 가능하게 하는 방식으로 위치한다는 것을 의미한다. "선택 가능한 마커 요소"라는 용어는 인위적인 선택에 적합한 특색을 부여하는 요소이다. 선택 가능한 마커 요소는 음성 또는 양성 선택 마커일 수 있다.

[0935] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 폴리뉴클레오타이드 또는 발현 벡터 중 어느 하나 이상을 포함하는 발현 숙주 세포를 제공한다.

[0936] 용어 "발현 숙주 세포"는 벡터를 수용, 유지, 재생 및/또는 증폭하는 데 유용한 세포를 지칭한다.

[0937] 발현 숙주 세포의 비제한적 예로는 하이브리도마 세포, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, COS 세포, 인간 배아 신장(HEK), 피치아 파스토리스 세포와 같은 효모 세포 또는 DH5α 등을 포함하는 E. 콜라이와 같은 박테리아 세포를 포함한다.

[0938] **조성물**

[0939] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 폴리펩타이드 또는 융합 단백질 중 어느 하나를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약제학적 조성물이다.

[0940] 일부 실시양태에서, 조성물(예: 약제학적 조성물)은 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 안정제, 희석제 또는 강화제를 포함한다(Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed.(1980)). 적합한 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 안정제는 사용된 투여량 및 농도에서 수혜자에게 무독성이다. 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 안정제, 희석제 또는 강화제의 비제한적 예로는 완충액(예: 인산염, 구연산염, 히스티딘), 산화방지제(예: 아스코르브산 또는 메티오닌), 보존제, 단백질(예: 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 친수성 중합체, 아미노산, 탄수화물(예: 단당류, 이당류, 글루코스, 만노스 또는 덱스트린); 킬레이트제(예: EDTA), 당(예: 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨), 염 형성 반대 이온(예: 나트륨), 금속 착물(예: Zn-단백질 착물); 비이온성 계면활성제(예: Tween), PLURONICS™ 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다.

[0941] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물(예: 약제학적 조성물)은 적합한 투여 일정 및 경로에 맞게 제형화된다. 투여 경로의 비제한적 예로는 경구, 직장, 점막, 정맥 내, 근육 내, 피하 및 국소 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물(예: 약제학적 조성물)은 수성 용액 또는 건조된 제형(예: 동결 건조)의 형태로 저장된다.

[0942] 일부 실시양태에서, 조성물은 주입(예: 정맥 주입)에 의해 투여되도록 제형화된다.

[0943] 일부 실시양태에서, 조성물은 조합 치료법으로서 제2 치료제와 함께 투여되도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 본원에 기술된 폴리펩타이드 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는

밤라니비맙, 에테세비맙, 카시리비맙, 임데비맙, 실가비맙, 틱사게비맙, AZD7442(틱사게비맙-실가비맙), 레그단비맙, 소트로비맙을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 소트로비맙을 포함한다.

[0944] **사용 방법**

[0945] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체의 SARS-CoV-2 감염을 중화하는 방법을 제공하며, 이는 대상체에게 약제학적으로 허용되는 담체, 및 활성 성분으로서 본원에 기술된 폴리펩타이드 또는 융합 단백질 중 어느 하나를 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0946] 일부 실시양태에서, 대상체에서 SARS-CoV-2 감염의 가능성은 적어도 약 10%, 예를 들어, 적어도 약: 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 감소된다.

[0947] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드의 존재 하에 대상체에서 SARS-CoV-2 감염 가능성은 폴리펩타이드 부재 하의 가능성에 비해 약 1-90%이고, 예를 들어 약: 2-90%, 2-85%, 3-85%, 3-80%, 4-80%, 4-75%, 5-75%, 5-70%, 6-70%, 6-65%, 7-65%, 7-60%, 8-60%, 8-55%, 9-55%, 9-50%, 10-50%, 10-45%, 15-45%, 15-40%, 20-40%, 20-35%, 25-35% 또는 25-30%이다.

[0948] 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호 교환 가능하게 사용되어, 본원에 개시된 방법에 따라 치료되어야 하는 동물(예: 인간과 같은 포유류)을 지칭한다. 본원에 기술된 방법에 따라 치료될 대상체는 특정 상태(예: COVID-19)로 진단받은 대상체, 또는 이러한 상태의 발병 위험이 있는 대상체일 수 있다. 진단은 관련 기술분야에 알려진 임의의 방법 또는 기술로 수행할 수 있다. 관련 기술분야의 기술자는 본 개시내용에 따라 치료될 대상체가 표준 테스트를 받았었을 수 있거나, 검사 없이 질병 또는 상태와 연관된 하나 이상의 위험 인자의 존재로 인해 위험에 처한 것으로 식별되었을 수 있음을 이해할 것이다.

[0949] 일부 실시양태에서, 대상체는 COVID-19를 갖고 있거나(예: PCR 또는 신속 테스트와 같은 테스트로 확인), 또는 COVID-19를 갖고 있는 것으로 의심된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 COVID-19를 갖고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 COVID-19 진단을 받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 COVID-19의 발병 위험이 있다.

[0950] 일부 실시양태에서, 대상체는 포유류이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 개, 고양이, 마우스, 래트, 햄스터, 기니피그, 말, 돼지, 양, 소, 침팬지, 마카크, 사이노몰구스, 및 인간으로 이루어지는 그룹에서 선택되는 포유류이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 영장류이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0951] 일부 실시양태에서, 대상체는 심장병을 갖고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 선천성 심장병, 관상 동맥 질환, 고혈압성 심장병, 염증성 심장병, 폐 심장병, 류마티스성 심장병, 판막성 심장병, 심근병, 심부전, 및 이들의 조합으로 이루어지는 그룹에서 선택된 심장병을 갖고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 울혈성 심부전을 갖고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 심장 내막염, 심장비대증, 심근염, 및 이들의 조합으로 이루어지는 그룹에서 선택되는 염증성 심장병을 갖고 있다.

[0952] 일부 실시양태에서, 대상체는 당뇨병을 갖고 있다.

[0953] 일부 실시양태에서, 대상체는 폐 질환을 갖고 있다. 폐 질환의 비제한적 예로는 급성 호흡 곤란 증후군, 천식, 기관지염, COPD, 폐기종, 폐 종양, 흉막강 질환(예: 흉막 중피종 또는 긴장성 기흉), 폐 혈관 질환(예: 색전증, 부종, 동맥 고혈압 또는 출혈), 호흡기 감염(예: 폐렴 또는 기타 상부 또는 하부 호흡기 감염)을 포함한다.

[0954] 일부 실시양태에서, 대상체는 담배 흡연자이다.

[0955] 일부 실시양태에서, 대상체는 면역이 약화되어 있다(예: 기저 장애를 갖거나, 또는 면역억제 치료 중이다).

[0956] 일부 실시양태에서, 대상체는 40세 이상, 예를 들어, 적어도: 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90세이다.

[0957] "치료적 유효량", "유효량" 또는 "유효 투여량"은 원하는 치료법적 결과(예: 생리적 반응 또는 상태의 치료, 치유, 저해 또는 호전, 감염성 감소, 노출 시 감염 감소, 예방, 바이러스 부하 감소 등)를 달성하기 위해 필요한 투여량 및 기간에서 효과적인 양이다. 치료법적 효과는 반드시 한 번의 용량 투여로 발생하는 것은 아니며, 일련의 용량을 투여한 후에만 발생할 수 있다. 따라서 치료적으로 효과적인 양은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 치료적으로 효과적인 양은 포유류의 질병 상태, 연령, 성별, 및 체중, 투여 방식, 치료제 또는 치료제의 조합이 개체에서 원하는 반응을 이끌어낼 수 있는 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다.

[0958] 투여되는 작용제의 유효량은 본원에 제공된 지침 및 관련 기술분야에 알려진 다른 방법을 사용하여 통상의 기술

을 가진 임상의가 결정할 수 있다. 관련 인자로는 제공된 작용제, 약제학적 제형, 투여 경로, 질병 또는 장애의 유형, 치료되는 대상체의 신원(예: 나이, 성별, 체중) 또는 숙주 등을 포함한다. 예를 들어, 적합한 투여량은 치료당 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 1 mg/kg 체중일 수 있다. 특정 작용제, 대상체 및 질병에 대한 투여량을 결정하는 것은 완전히 관련 기술분야의 기술자의 능력 내이다. 바람직하게는, 투여량은 유해 부작용을 일으키지 않거나 최소한으로 생성한다.

[0959] 원하는 반응 또는 원하는 결과는 세포 수준, 조직 수준 또는 임상 결과에서의 효과를 포함한다. 따라서, "치료적 유효량" 또는 이와 동의어는 이것이 적용되는 정황에 따라 달라진다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 조성물의 투여 없이 수득되는 반응과 비교하여 치료 및/또는 예방적 반응을 달성하기에 충분한 조성물의 양이다. 일부 실시양태에서는 대조군과 비교하여 대상체에 유익하거나 원하는 결과를 초래하는 양이다. 본원에 정의된 바와 같이, 본원에 개시된 조성물의 치료적 유효량은 관련 기술분야의 기술자가 관련 기술분야에 알려진 일상적인 방법을 통해 쉽게 결정할 수 있다. 투여 요법 및 투여 경로는 최적의 치료적 반응을 제공하도록 조정될 수 있다.

[0960] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 예방적 치료법에 사용된다. 일부 실시양태에서, 유효 투여량은 대상체가 SARS-CoV-2에 감염되는 것을 예방하기에 충분하다.

[0961] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 SARS-CoV-2 감염을 치료하는 데 사용된다.

[0962] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 질병, 병리학적 상태, 감염 또는 장애, 예컨대 본원에 예시된 특정 적응증을 개선, 호전, 안정화(즉, 악화시키지 않음), 예방 또는 치유하려는 의도가 있는 대상체의 의학적 관리를 지칭한다. 이 용어는 적극적 치료(질병, 병리적 상태, 감염 또는 장애를 개선하기 위한 치료), 원인 치료(연관된 질병, 병리적 상태, 감염 또는 장애의 원인에 대한 치료), 완화적 치료(증상 경감을 위해 디자인된 치료), 예방적(예: 예방) 치료(연관 질병, 병리적 상태, 감염 또는 장애의 발달을 최소화하거나 부분적으로 또는 완전히 저해하기 위한 치료); 및 지지적 치료(다른 치료법을 보완하기 위해 사용되는 치료)를 포함한다. 치료는 또한 질병 또는 상태의 정도를 축소시키는 것; 질병 또는 상태의 확산을 예방하는 것; 질병 또는 상태의 진행을 지연 또는 늦추는 것; 질병 또는 상태의 호전 또는 완화; 및 검출 가능 또는 검출 불가능 여부에 관계 없는 진정(부분적이든 전체적이든)을 포함한다. 질병 또는 상태를 "호전" 또는 "완화"한다는 것은 질병, 장애 또는 상태의 정도 및/또는 바람직하지 않은 임상적 증상이 줄고/거나 진행의 시간 경과가 치료를 받지 않은 경우의 정도 또는 시간 경과와 비교했을 때 늦춰지거나 길어진다는 것을 의미한다. "치료"는 또한 치료를 받지 않을 경우 예상되는 생존율과 비교하여 생존 연장을 의미할 수도 있다. 치료를 필요로 하는 자는 이미 상태, 감염 또는 장애가 있는 자, 뿐만 아니라 상태 또는 장애가 있을 가능성이 있는 자 또는 상태, 감염 또는 장애가 예방되어야 하는 자를 포함한다.

[0963] 일부 실시양태에서, 유효 투여량은 대상체의 바이러스 부하를 감소시키기에 충분하다. 일부 실시양태에서, 바이러스 부하의 감소는 적어도 약 10%, 예를 들어, 적어도 약: 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 부하의 감소는 약 10-99%, 예를 들어, 약: 10-98%, 15-98%, 15-97%, 20-97%, 20-96%, 25-96%, 25-95%, 30-95%, 30-94%, 35-94%, 35-93%, 40-93%, 40-92%, 45-92%, 45-91%, 50-91%, 50-90%, 55-90%, 55-85%, 60-85%, 60-80%, 65-80%, 65-75%, 또는 70-75%이다.

[0964] 일부 실시양태에서, 유효 투여량은 바이러스가 이의 표적 단백질, 표적 세포 또는 둘 모두에 결합하는 것을 저해하기에 충분하다. 일부 실시양태에서, 결합의 감소는 적어도 약 10%, 예를 들어, 적어도 약: 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이다. 일부 실시양태에서, 결합의 감소는 약 10-99%, 예를 들어, 약: 10-98%, 15-98%, 15-97%, 20-97%, 20-96%, 25-96%, 25-95%, 30-95%, 30-94%, 35-94%, 35-93%, 40-93%, 40-92%, 45-92%, 45-91%, 50-91%, 50-90%, 55-90%, 55-85%, 60-85%, 60-80%, 65-80%, 65-75%, 또는 70-75%이다.

[0965] 일부 실시양태에서, 유효 투여량은 표적 세포와의 바이러스 매개 융합을 저해하기에 충분하다. 일부 실시양태에서, 융합 감소는 적어도 약 10%, 예를 들어, 적어도 약: 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이다. 일부 실시양태에서, 융합 감소는 약 10-99%, 예를 들어, 약: 10-98%, 15-98%, 15-97%, 20-97%, 20-96%, 25-96%, 25-95%, 30-95%, 30-94%, 35-94%, 35-93%, 40-93%, 40-92%, 45-92%, 45-91%, 50-91%, 50-90%, 55-90%, 55-85%, 60-85%, 60-80%, 65-80%, 65-75%, 또는 70-75%이다.

[0966] 일부 실시양태에서, 유효 투여량은 세포 감염성에 필요한 바이러스 외피 단백질의 입체형태 변화를 방해하기에 충분하다.

[0967] 본원에 기술된 치료제는, 예를 들어, 경구, 식이, 국소, 경피, 직장, 비경구(예: 동맥내, 정맥내, 근육내, 피하 주사, 피내 주사), 정맥 주입 및 흡입(예: 기관지내, 비강내 또는 경구 흡입, 비강내 점적) 투여 경로를 포함한 다양한 투여 경로를 통해 투여될 수 있으며, 이는 화합물 및 치료할 특정 질병에 따라 달라진다. 투여는 표시된 바와 같이 국소 또는 전신 투여될 수 있다. 바람직한 투여 방식은 선택한 특정 화합물에 따라 달라질 수 있다.

[0968] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드, 조성물 또는 약제학적 조성물은 단일 치료법으로서 대상체에게 투여된다.

[0969] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리펩타이드, 조성물 또는 약제학적 조성물은 하나 이상의 추가 치료제(예: 하나 이상의 추가 치료제와 동시에 또는 순차적으로) 또는 예방제(예: 하나 이상의 예방제와 동시에 또는 순차적으로)와 조합으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 개시된 폴리펩타이드, 조성물 또는 약제학적 조성물을 투여받기 전에 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받았었다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 본원에 개시된 폴리펩타이드, 조성물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것과 동시에 또는 투여한 후에 대상체에게 하나 이상의 추가 치료제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 본원에 개시된 폴리펩타이드, 조성물 또는 약제학적 조성물을 투여하기 전, 투여하는 것과 동시에 또는 투여한 후에 대상체에게 하나 이상의 예방제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료제 또는 예방제를 이전에 투여받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 SARS-CoV-2와 같은 베타코로나바이러스에 이전에 감염되었다.

[0970] 추가 치료제의 비제한적 예로는 항생제(예: 아지트로마이신), 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예: 다른 SARS-CoV-2 결합 항체 또는 항원 결합 단편), 항말라리아제(예: 클로로퀸 또는 하이드록시클로로퀸), 항바이러스제(예: 몰누피라비르(LAGEVRIO, Merck), PF-07817883(Pfizer), STI-1558(Sorrento Therapeutics), PBI-0451(Pardes Biosciences), EDP-235(Enanta Pharmaceuticals), 파비피라비르, 로피나비르 및/또는 리토나비르), 사이토카인(예: 인터페론 베타-1a와 같은 1형 인터페론), 뉴클레오타이드 유사체(예: 렘데시비르), 프로테아제 저해제(예: 다노프레비르), 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 저해제(예: ACE2 저해제 또는 안지오텐신 수용체 차단제(ARB))를 포함한다.

[0971] 일부 실시양태에서, 항바이러스제는 몰누피라비르(LAGEVRIO, Merck), PF-07817883(Pfizer), STI-1558(Sorrento Therapeutics), PBI-0451(Pardes Biosciences), EDP-235(Enanta Pharmaceuticals), 아만타딘, 파비피라비르, 로피나비르, 오셀타미비르(Tamiflu), 플레코나릴, 리만타딘, 리토나비르, SARS-CoV-2에 대한 안티센스 RNA, SARS-CoV-2에 대한 siRNA, 추가적인 항-SARS-CoV-2 단클론 항체, 및 이들의 조합으로 이루어지는 그룹에서 선택된다.

[0972] 일부 실시양태에서, 항바이러스제는 몰누피라비르(LAGEVRIO, Merck), PF-07817883(Pfizer), STI-1558(Sorrento Therapeutics), PBI-0451(Pardes Biosciences), EDP-235(Enanta Pharmaceuticals) 및 이들의 조합으로 이루어지는 그룹에서 선택된다.

[0973] 일부 실시양태에서, 추가적인 항-SARS-CoV-2 항체는 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질의 S1 도메인을 표적으로 한다. 일부 실시양태에서, 추가적인 항-SARS-CoV-2 항체는 S1 도메인의 4등급 영역을 표적으로 한다. 일부 실시양태에서, 추가적인 항-SARS-CoV-2 단클론 항체는 SARS-CoV-2의 S1 도메인의 RBD(예: RBD 1, 2, 3 또는 4 등급 에피토프)를 표적으로 한다. 일부 실시양태에서, 추가적인 항-SARS-CoV-2 항체는 RBD 도메인의 3등급 영역을 표적으로 한다. 일부 실시양태에서, 추가적인 항-SARS-CoV-2 항체는 S1 도메인의 N-말단 도메인(NTD)-비슈퍼사이트 영역을 표적으로 한다. 일부 실시양태에서, 추가적인 항-SARS-CoV-2 항체는 S1 도메인의 SD1 영역을 표적으로 한다.

[0974] 일부 실시양태에서, 추가적인 항-SARS-CoV-2 단클론 항체는 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질의 S2 도메인을 표적으로 한다(예: 결합한다). 일부 실시양태에서, 추가적인 항-SARS-CoV-2 단클론 항체는 중화성 단클론 항체이다(예: 본원에 기술되거나 관련 기술분야에 달리 알려진 중화 검정을 사용하여 결정함). 항-SARS-CoV-2 단클론 항체의 비제한적 예로는 밤라니비맙(LY-CoV555 또는 LY3819253), 에테세비맙(LY-CoV016 또는 LY3832479), 베브텔로비맙(LY-CoV1404, LY3853113), 카시리비맙(REGN10933), 임데비맙(REGN10987), 실가비맙, 틱사게비맙, AZD7442/에부셰드(틱사게비맙-실가비맙), 레그단비맙, 소트로비맙(Vir Biotechnology, Inc.), ADG20(Adagio Therapeutics, Inc.), 엔소비베프(MP0420)(DARPin, Novartis), P2G3(Aerium Tx), S2X259(Tortorici MA 등,

Broad sarbecovirus neutralization by a human monoclonal antibody. *Nature*. 2021 Sep;597(7874):103-108. doi: 10.1038/s41586-021-03817-4. Epub 2021년 7월 19일 PMID: 34280951)를 포함한다. 항-SARS-CoV-2 항체의 추가적인 예로는 미국 특허 제11,168,128호, 미국 특허 제11,192,940호, WO 2022/010912 A1, WO 2022/010921 A1, WO 2022/047033 A1, WO 2021/173753 A1, WO 2021/158521 A1, WO 2021/203053 A1, WO 2021/211775 A1, WO 2021/226560 A1에 기술된 것을 포함하며, 이들 내용은 본원에 참조로 포함된다. 항-SARS-CoV-2 항체에 대한 추가 예는 www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies에서 제공된다.

[0975] 일부 실시양태에서, 대상체는 S2X259 또는 이의 변종과 같은 하나 이상의 RBD-4등급 항체(또는 이의 항원 결합 단편)(예: 유효량)로 추가로 치료된다(이전에, 동시에 또는 순차적으로). SARS-CoV-2 RBD-4등급 항체의 추가적인 예로는, 예를 들어, 본원에 RBD 4등급 mAb-1a, RBD 4등급 mAb-1b, RBD 4등급 mAb-1c, RBD 4등급 mAb-1d, RBD 4등급 mAb-2a, RBD 4등급 mAb-2b, RBD 4등급 mAb-2c, RBD 4등급 mAb-2d, RBD 4등급 mAb-3a, RBD 4등급 mAb-3b, RBD 4등급 mAb-3c, 및 RBD 4등급 mAb-3d로 기술된 것을 포함하며, 이들은 각각 본원의 표 10 및 표 11에 있는 VH 및 VL 서열을 갖고 있고, 미국 특허 출원 제63/424,947호(2022년 11월 13일 출원), 제63/383,699호(2022년 11월 14일 제출), 제63/480,919호(2023년 1월 20일 제출), 및 제63/492,211호(2023년 3월 24일 제출)에 기술된 것을 포함하며, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 S2X259(예: 이의 유효량)로 치료된다.

[0976] 일부 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 SARS-CoV-2 RBD-3등급 항체(또는 이의 항원 결합 단편), 예컨대, 예를 들어 하나 이상의 소트로비맙, 베브텔로비맙, AZD1061, P2G3 및 에브셰드로 추가로 치료된다(이전에, 동시에 또는 순차적으로). 일부 실시양태에서, 대상체는 베브텔로비맙(예: 이의 유효량)으로 치료된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 에브셰드(예: 이의 유효량)로 치료된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 틱사게비맙(예: 이의 유효량)으로 치료된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 실가비맙(예: 이의 유효량)으로 치료된다.

[0977] 일부 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 SARS-CoV-2 N-말단 도메인(NTD)-비슈퍼사이트 항체(또는 이의 항원 결합 단편), 예컨대 C1520 및 C1717로 추가로 치료된다(이전에, 동시에 또는 순차적으로).

[0978] 일부 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 SARS-CoV-2 SD1 항체(또는 이의 항원 결합 단편), 예컨대 S3H3 및 P008_60으로 추가로 치료된다(이전에, 동시에 또는 순차적으로).

[0979] 일부 실시양태에서, ACE2 저해제는 ACE2에 대한 RNAi, ACE2에 대한 siRNA, ACE2의 CRISPR 기반 저해제, 가용성 ACE2, 가용성 ACE2 변종, 항-ACE2 항체, 백신 및 이들의 조합으로 이루어지는 그룹에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 항생제는 아지트로마이신이다. 일부 실시양태에서, 항말라리아제는 클로로퀸 또는 하이드록시클로로퀸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 백신은 핵산 백신 또는 불활성화된 바이러스 백신이다. 일부 실시양태에서, 백신은 mrna-1273, BNT162, INO-4800, AZD1222, Ad5-nCoV, PiCoVacc, NVX-CoV2373, JNJ-78436735 또는 이들의 조합이다.

[0980] 2가지 이상의 치료제의 투여는 약제학적 조합과 같이 실질적으로 동시에 치료제를 공동 투여하는 것을 포괄한다. 일부 실시양태에서, 이러한 투여는 각 치료제에 대한 여러 용기 또는 별도의 용기(예: 캡슐, 분말 및 액체)에서의 공동 투여를 포괄한다. 이러한 투여는 또한 치료제의 각 유형을 대략 동일한 시간 또는 다른 시간에 순차적으로 사용하는 것을 포괄한다. 본원에 기술된 조성물 및 제2 치료제는 동일한 투여 경로를 통해 또는 다른 투여 경로를 통해 투여될 수 있다.

[0981] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 약제학적으로 허용되는 담체, 및 활성 성분으로서 본원에 기술된 폴리펩타이드 또는 융합 단백질 중 어느 하나를 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 SARS-CoV-2 감염을 예방하는 방법을 제공한다.

[0982] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 약제학적으로 허용되는 담체, 및 활성 성분으로서 본원에 기술된 임의의 폴리펩타이드 또는 융합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 SARS-CoV-2 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0983] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 약제학적으로 허용되는 담체, 및 활성 성분으로서 본원에 기술된 임의의 폴리펩타이드 또는 융합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 SARS-CoV-2의 바이러스 부하를 감소시키는 방법을 제공한다.

[0984] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 본원에 기술된 임의의 폴리펩타이드 또는 융합 단백질의 유효량

과 접촉시키는 것을 포함하는, 표적 세포에 대한 SARS-CoV-2의 결합을 저해하는 방법을 제공한다.

[0985] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 본원에 기술된 임의의 폴리펩타이드 또는 융합 단백질의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 표적 세포 상의 표적 단백질에 대한 SARS-CoV-2의 결합을 저해하는 방법을 제공한다.

[0986] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 표적 세포와 본원에 기술된 임의의 폴리펩타이드 또는 융합 단백질의 유효량을 접촉시키는 것을 포함하는, 표적 세포와 바이러스 매개 융합을 저해하는 방법을 제공한다.

[0987] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술 용어, 표기법 및 기타 과학 용어 또는 용어론은 본 개시내용이 속하는 관련 기술분야의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일부 경우에, 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 용어는 명확성 및/또는 쉬운 참조를 위해 본원에 정의되며, 이러한 정의를 본원에 포함한다는 것은 관련 기술분야에서 일반적으로 이해되는 것과 상당한 차이가 있는 것으로 반드시 해석되지는 않아야 한다. 또한, 일반적으로 사용되는 사전에 정의된 것과 같은 용어는 관련 기술의 정황에서의 의미와 일치하는 의미를 갖거나 본원에 달리 정의된 의미를 갖는 것으로 해석되어야 한다.

[0988] 본원에 사용되는 용어론은 특정 실시양태를 기술하는 목적일 뿐 제한하려는 의도가 아니다.

[0989] 본원에 사용되는 부정 관사 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 명확히 달리 표시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0990] 본 명세서 및 이어지는 청구항 전체에서 문맥상 달리 요구되지 않는 한, "포함하다(comprise)"라는 단어, 및 "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"과 같은 변형어는, 예를 들어 명시된 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계 그룹의 포함을 암시하지만, 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 제외하지는 않는 것으로 이해될 것이다. 본원에 사용될 때 "포함하는(comprising)"이라는 용어는 "함유하는" 또는 "포함하는(including)"이라는 용어로 치환될 수 있다.

[0991] 본원에 사용되는, "이루어지는"은 청구항 요소에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분을 제외한다. 본원에 사용되는 경우, "본질적으로 이루어지는"은 청구항의 기본적이고 새로운 특성에 중대한 영향을 미치지 않는 재료 또는 단계를 제외하지는 않는다. 본원에 개시된 측면 또는 실시양태의 정황에서 본원에 사용될 때마다 "포함하는(comprising)", "함유하는", "포함하는(including)" 및 "갖는"이라는 용어는 일부 실시양태에서 본원에 개시된 범위를 변경하기 위해 "이루어지는" 또는 "본질적으로 이루어지는"이라는 용어로 대체될 수 있다.

[0992] 본원에 사용되는 바와 같이, 여러 개의 언급된 요소 사이의 접속사 "및/또는"은 개별 옵션 및 조합된 옵션 모두를 포괄하는 것으로서 이해한다. 예를 들어, 2개의 요소가 "및/또는"으로 연결된 경우, 첫 번째 옵션은 제2 요소 없이 제1 요소의 적용 가능성을 지칭한다. 두 번째 옵션은 제1 요소 없이 제2 요소의 적용 가능성을 지칭한다. 세 번째 옵션은 함께 제1 요소 및 제2 요소의 적용 가능성을 나타낸다. 이러한 옵션 중 어느 하나는 의미에 속하는 것으로 이해하며, 따라서 본원에 사용되는 용어 "및/또는"의 요구 사항을 충족한다. 하나보다 많은 옵션의 동시 적용 가능성은 또한 의미 내에 속하는 것으로 이해하며, 따라서 용어 "및/또는"의 요구 사항을 충족한다.

[0993] 목록이 제시될 때, 달리 명시되지 않는 한, 해당 목록의 각 개별 요소와 해당 목록의 모든 조합은 별도의 실시양태인 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, "A, B 또는 C"로 제시된 실시양태의 목록은 실시양태 "A", "B", "C", "A 또는 B", "A 또는 C", "B 또는 C" 또는 "A, B 또는 C"를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 이 출원에서, 예컨대 "약", "적어도", "미만", "보다 적은" 및 "초과"와 같이 일부 매개변수를 설명하는 모든 수치적 경계의 경우, 그 설명은 또한 반드시 언급된 값에 의해 경계지어진 임의의 범위를 포괄한다. 따라서, 예를 들어, "적어도 1, 2, 3, 4 또는 5"라는 설명은 또한 특히 범위 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 3-4, 3-5, 및 4-5 등을 설명한다.

[0994] 본 출원에서 사용된 제목은 단지 편의를 위한 것일 뿐이며 본 출원의 해석에 영향을 미치지 않는다.

[0995] 본 발명에 의해 제공된 각각의 측면 또는 실시양태의 바람직한 특징은 본 발명의 모든 다른 측면 또는 실시양태에 준용되며, 제한 없이 종속 청구항에 의해 예시되고, 또한 작업 실시예를 포함한 본 발명의 특정 실시양태 및 측면의 개별 특징(예: 수치 범위 및 예시적 실시양태를 포함하는 요소)의 조합 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 작업 실시예에서 예시된 특정 실험 매개변수는 본 발명에서 벗어남이 없이 청구된 발명에서 사용하기 위해 조금씩 조정될 수 있다. 예를 들어, 개시된 재료의 경우, 이러한 화합물의 다양한 개별 및 집합적 조합 및 순열 각각의 구체적인 참조가 명시적으로 개시되지 않을 수 있지만, 각각은 본원에 구체적으로 고려되고 설명된다. 따

라서, 요소 A, B 및 C의 등급이 개시될 뿐만 아니라 요소 D, E 및 F의 등급 및 요소 A-D의 조합의 예가 개시되는 경우, 각각이 개별적으로 언급되지 않더라도 각각은 개별적으로 및 집합적으로 고려된다. 따라서, 이 실시예에서 조합 A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E 및 C-F 각각은 구체적으로 고려되며 A, B 및 C; D, E 및 F; 및 예시적 조합 A-D의 개시내용에서 개시된 것으로 간주되어야 한다. 마찬가지로, 이들의 하위 집합 또는 조합도 구체적으로 고려되고 개시된다. 따라서, 예를 들어 A-E, B-F 및 C-E의 하위 그룹은 구체적으로 고려되며 A, B 및 C; D, E 및 F; 및 예시 조합 A-D의 개시내용에서 개시된 것으로 간주되어야 한다. 이 개념은 물체 조성물의 요소 및 조성물을 제조하거나 사용하는 방법의 단계를 포함한, 본 출원의 모든 측면에 적용된다.

[0996] 본 발명의 전술한 측면은 본 명세서의 교시에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자라면 인식하는 바와 같이, 선행 기술에 비해 신규하고 자명하지 않은 정도까지 - 따라서 관련 기술분야의 통상의 기술을 가진 자에게 알려진 하나 이상의 참조문헌에 요소가 설명된 정도까지 임의의 조합 또는 순열로 청구될 수 있고, 이들은 특히 특징 또는 특징의 조합에 대한 부정 조항 또는 부인을 통해 청구된 발명에서 제외될 수 있다.

[0997] **실시양태**

[0998] 1. 베타코로나바이러스 스파이크 당단백질의 S2 도메인에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드, 여기서 폴리펩타이드는 다음에서 선택된 하나 이상의 특성을 갖는다:

[0999] 다수의 알려지고 예측된 베타코로나바이러스에 대한 광범위한 중화 활성;

[1000] 다수의 베타코로나바이러스를 따라 고도로 보존된 S2 도메인 에피토프에 대한 결합 친화성; 및

[1001] 잠재적으로 출현하는 베타코로나바이러스 탈출 변종에 대한 저해 활성.

[1002] 2. 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 스파이크 당단백질(SARS-CoV-2-스파이크)에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드로서, 다음 중에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 항체의 파라토프와 실질적으로 유사한 파라토프를 포함하는, 폴리펩타이드:

[1003] 서열번호 4 및 서열번호 51(AB-1);

[1004] 서열번호 5 및 서열번호 52(AB-2);

[1005] 서열번호 6 및 서열번호 53(AB-3);

[1006] 서열번호 7 및 서열번호 54(AB-4);

[1007] 서열번호 8 및 서열번호 51(AB-5);

[1008] 서열번호 9 및 서열번호 55(AB-6);

[1009] 서열번호 10 및 서열번호 56(AB-7);

[1010] 서열번호 11 및 서열번호 57(AB-8);

[1011] 서열번호 12 및 서열번호 58(AB-9);

[1012] 서열번호 13 및 서열번호 59(AB-10);

[1013] 서열번호 14 및 서열번호 60(AB-11);

[1014] 서열번호 15 및 서열번호 56(AB-12);

[1015] 서열번호 16 및 서열번호 51(AB-13);

[1016] 서열번호 10 및 서열번호 50(AB-14);

[1017] 서열번호 17 및 서열번호 61(AB-15);

[1018] 서열번호 18 및 서열번호 62(AB-16);

[1019] 서열번호 6 및 서열번호 63(AB-17);

[1020] 서열번호 19 및 서열번호 64(AB-18);

[1021] 서열번호 4 및 서열번호 61(AB-19);

[1022] 서열번호 20 및 서열번호 61(AB-20);

[1023] 서열번호 21 및 서열번호 65(AB-21);

[1024] 서열번호 22 및 서열번호 66(AB-22);

[1025] 서열번호 4 및 서열번호 67(AB-23);

[1026] 서열번호 23 및 서열번호 56(AB-24);

[1027] 서열번호 24 및 서열번호 68(AB-25);

[1028] 서열번호 25 및 서열번호 51(AB-26);

[1029] 서열번호 26 및 서열번호 56(AB-27);

[1030] 서열번호 27 및 서열번호 61(AB-28);

[1031] 서열번호 28 및 서열번호 56(AB-29);

[1032] 서열번호 28 및 서열번호 69(AB-30);

[1033] 서열번호 29 및 서열번호 70(AB-31);

[1034] 서열번호 30 및 서열번호 71(AB-32);

[1035] 서열번호 31 및 서열번호 72(AB-33);

[1036] 서열번호 32 및 서열번호 67(AB-34);

[1037] 서열번호 33 및 서열번호 56(AB-35);

[1038] 서열번호 34 및 서열번호 73(AB-36);

[1039] 서열번호 35 및 서열번호 51(AB-37);

[1040] 서열번호 36 및 서열번호 56(AB-38);

[1041] 서열번호 37 및 서열번호 63(AB-39);

[1042] 서열번호 38 및 서열번호 69(AB-40);

[1043] 서열번호 39 및 서열번호 74(AB-41);

[1044] 서열번호 40 및 서열번호 52(AB-42);

[1045] 서열번호 41 및 서열번호 51(AB-43);

[1046] 서열번호 42 및 서열번호 75(AB-44);

[1047] 서열번호 43 및 서열번호 56(AB-45);

[1048] 서열번호 44 및 서열번호 51(AB-46);

[1049] 서열번호 45 및 서열번호 75(AB-47);

[1050] 서열번호 46 및 서열번호 53(AB-48);

[1051] 서열번호 47 및 서열번호 52(AB-49);

[1052] 서열번호 48 및 서열번호 76(AB-50); 또는

[1053] 서열번호 3 및 서열번호 56(AB-51), 또는

[1054] 이들의 임의의 조합.

[1055] 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1056] 4. 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 스파이크 당단백질(SARS-CoV-2-스파이크)에 특이적으로 결합하는

폴리펩타이드로서, 다음을 포함하는 폴리펩타이드:

[1057] a) 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HCDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3)을 포함하고, 이는 각각 서열번호 4-48 중 어느 하나의 아미노산 서열의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3과 실질적으로 유사한 것인, 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(V_H) 아미노산 서열; 및

[1058] b) 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LCDR2) 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(LCDR3)을 포함하고, 이는 서열번호 51-76 중 어느 하나의 아미노산 서열의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3과 각각 실질적으로 유사한 것인, 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(V_L) 아미노산 서열.

[1059] 5. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, 다음 중에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3, 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 폴리펩타이드:

[1060] 서열번호 4 및 서열번호 51(AB-1);

[1061] 서열번호 5 및 서열번호 52(AB-2);

[1062] 서열번호 6 및 서열번호 53(AB-3);

[1063] 서열번호 7 및 서열번호 54(AB-4);

[1064] 서열번호 8 및 서열번호 51(AB-5);

[1065] 서열번호 9 및 서열번호 55(AB-6);

[1066] 서열번호 10 및 서열번호 56(AB-7);

[1067] 서열번호 11 및 서열번호 57(AB-8);

[1068] 서열번호 12 및 서열번호 58(AB-9);

[1069] 서열번호 13 및 서열번호 59(AB-10);

[1070] 서열번호 14 및 서열번호 60(AB-11);

[1071] 서열번호 15 및 서열번호 56(AB-12);

[1072] 서열번호 16 및 서열번호 51(AB-13);

[1073] 서열번호 10 및 서열번호 50(AB-14);

[1074] 서열번호 17 및 서열번호 61(AB-15);

[1075] 서열번호 18 및 서열번호 62(AB-16);

[1076] 서열번호 6 및 서열번호 63(AB-17);

[1077] 서열번호 19 및 서열번호 64(AB-18);

[1078] 서열번호 4 및 서열번호 61(AB-19);

[1079] 서열번호 20 및 서열번호 61(AB-20);

[1080] 서열번호 21 및 서열번호 65(AB-21);

[1081] 서열번호 22 및 서열번호 66(AB-22);

[1082] 서열번호 4 및 서열번호 67(AB-23);

[1083] 서열번호 23 및 서열번호 56(AB-24);

[1084] 서열번호 24 및 서열번호 68(AB-25);

[1085] 서열번호 25 및 서열번호 51(AB-26);

[1086] 서열번호 26 및 서열번호 56(AB-27);

[1087] 서열번호 27 및 서열번호 61(AB-28);

[1088] 서열번호 28 및 서열번호 56(AB-29);

[1089] 서열번호 28 및 서열번호 69(AB-30);

[1090] 서열번호 29 및 서열번호 70(AB-31);

[1091] 서열번호 30 및 서열번호 71(AB-32);

[1092] 서열번호 31 및 서열번호 72(AB-33);

[1093] 서열번호 32 및 서열번호 67(AB-34);

[1094] 서열번호 33 및 서열번호 56(AB-35);

[1095] 서열번호 34 및 서열번호 73(AB-36);

[1096] 서열번호 35 및 서열번호 51(AB-37);

[1097] 서열번호 36 및 서열번호 56(AB-38);

[1098] 서열번호 37 및 서열번호 63(AB-39);

[1099] 서열번호 38 및 서열번호 69(AB-40);

[1100] 서열번호 39 및 서열번호 74(AB-41);

[1101] 서열번호 40 및 서열번호 52(AB-42);

[1102] 서열번호 41 및 서열번호 51(AB-43);

[1103] 서열번호 42 및 서열번호 75(AB-44);

[1104] 서열번호 43 및 서열번호 56(AB-45);

[1105] 서열번호 44 및 서열번호 51(AB-46);

[1106] 서열번호 45 및 서열번호 75(AB-47);

[1107] 서열번호 46 및 서열번호 53(AB-48);

[1108] 서열번호 47 및 서열번호 52(AB-49);

[1109] 서열번호 48 및 서열번호 76(AB-50); 또는

[1110] 서열번호 3 및 서열번호 56(AB-51).

[1111] 6. 실시양태 4 또는 5에 있어서, 다음 중에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 항체의 파라토프와 동일한 파라토프를 포함하는, 폴리펩타이드:

[1112] 서열번호 4 및 서열번호 51(AB-1);

[1113] 서열번호 5 및 서열번호 52(AB-2);

[1114] 서열번호 6 및 서열번호 53(AB-3);

[1115] 서열번호 7 및 서열번호 54(AB-4);

[1116] 서열번호 8 및 서열번호 51(AB-5);

[1117] 서열번호 9 및 서열번호 55(AB-6);

[1118] 서열번호 10 및 서열번호 56(AB-7);

[1119] 서열번호 11 및 서열번호 57(AB-8);

[1120] 서열번호 12 및 서열번호 58(AB-9);

[1121] 서열번호 13 및 서열번호 59(AB-10);

[1122] 서열번호 14 및 서열번호 60(AB-11);

[1123] 서열번호 15 및 서열번호 56(AB-12);

[1124] 서열번호 16 및 서열번호 51(AB-13);

[1125] 서열번호 10 및 서열번호 50(AB-14);

[1126] 서열번호 17 및 서열번호 61(AB-15);

[1127] 서열번호 18 및 서열번호 62(AB-16);

[1128] 서열번호 6 및 서열번호 63(AB-17);

[1129] 서열번호 19 및 서열번호 64(AB-18);

[1130] 서열번호 4 및 서열번호 61(AB-19);

[1131] 서열번호 20 및 서열번호 61(AB-20);

[1132] 서열번호 21 및 서열번호 65(AB-21);

[1133] 서열번호 22 및 서열번호 66(AB-22);

[1134] 서열번호 4 및 서열번호 67(AB-23);

[1135] 서열번호 23 및 서열번호 56(AB-24);

[1136] 서열번호 24 및 서열번호 68(AB-25);

[1137] 서열번호 25 및 서열번호 51(AB-26);

[1138] 서열번호 26 및 서열번호 56(AB-27);

[1139] 서열번호 27 및 서열번호 61(AB-28);

[1140] 서열번호 28 및 서열번호 56(AB-29);

[1141] 서열번호 28 및 서열번호 69(AB-30);

[1142] 서열번호 29 및 서열번호 70(AB-31);

[1143] 서열번호 30 및 서열번호 71(AB-32);

[1144] 서열번호 31 및 서열번호 72(AB-33);

[1145] 서열번호 32 및 서열번호 67(AB-34);

[1146] 서열번호 33 및 서열번호 56(AB-35);

[1147] 서열번호 34 및 서열번호 73(AB-36);

[1148] 서열번호 35 및 서열번호 51(AB-37);

[1149] 서열번호 36 및 서열번호 56(AB-38);

[1150] 서열번호 37 및 서열번호 63(AB-39);

[1151] 서열번호 38 및 서열번호 69(AB-40);

[1152] 서열번호 39 및 서열번호 74(AB-41);

[1153] 서열번호 40 및 서열번호 52(AB-42);

[1154] 서열번호 41 및 서열번호 51(AB-43);

[1155] 서열번호 42 및 서열번호 75(AB-44);

[1156] 서열번호 43 및 서열번호 56(AB-45);

[1157] 서열번호 44 및 서열번호 51(AB-46);

[1158] 서열번호 45 및 서열번호 75(AB-47);

[1159] 서열번호 46 및 서열번호 53(AB-48);

[1160] 서열번호 47 및 서열번호 52(AB-49);

[1161] 서열번호 48 및 서열번호 76(AB-50); 또는

[1162] 서열번호 3 및 서열번호 56(AB-51).

[1163] 7. 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 스파이크 당단백질(SARS-CoV-2-스파이크)에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드로서, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(V_H)을 포함하는, 폴리펩타이드:

[1164] 여기서:

[1165] X_1은 S가 아니거나;

[1166] X_2는 D가 아니거나;

[1167] X_3은 T가 아니거나;

[1168] X_4는 L이 아니거나;

[1169] X_5는 S가 아니거나;

[1170] X_6은 N이 아니거나;

[1171] X_7은 G가 아니거나;

[1172] X_8은 V가 아니거나; 또는

[1173] X_9는 Q가 아니거나;

[1174] 또는 상기의 임의의 조합.

[1175] 8. 실시양태 7에 있어서, 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는, 폴리펩타이드:

[1176] 여기서:

[1177] X_{10}은 Q가 아니거나;

[1178] X_{11}은 G가 아니거나;

[1179] X_{12}는 S가 아니거나;

[1180] X_{13}은 S가 아니거나;

[1181] X_{14}는 N이 아니거나;

[1182] X_{15}는 S가 아니거나;

[1183] X_{16}은 F가 아니거나; 또는

[1184] X_{17}은 Y가 아니거나,

[1185] 또는 상기의 임의의 조합.

[1186] 9. 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 스파이크 당단백질(SARS-CoV-2-스파이크)에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드로서, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(V_H)을 포함하는, 폴리펩타이드:

[1187] 여기서:

[1188] X_1은 S, N, A, R, L 또는 F;

[1189] X_2는 D 또는 E;

[1190] X_3은 T 또는 V;

[1191] X_4는 L 또는 V;

[1192] X_5는 S, Q, R, K, Y, D 또는 E;

[1193] X_6은 N, K, A, S, R 또는 E;

[1194] X_7은 G, N 또는 L;

[1195] X_8은 V, I, S 또는 K; 또는

[1196] X_9는 Q, Y, K, F 또는 H,

[1197] 또는 상기의 임의의 조합.

[1198] 10. 실시양태 9에 있어서,

[1199] X_1은 N, A, R, L 또는 F;

[1200] X_2는 E;

[1201] X_3은 V;

[1202] X_4는 V;

[1203] X_5는 Q, R, K, Y, D 또는 E;

[1204] X_6은 K, A, S, R 또는 E;

[1205] X_7은 N 또는 L;

[1206] X_8은 I, S 또는 K; 또는

[1207] X_9는 Y, K, F 또는 H;

[1208] 또는 상기의 임의의 조합인, 폴리펩타이드.

[1209] 11. 실시양태 9 또는 10에 있어서, 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는, 폴리펩타이드:

[1210] 여기서:

[1211] X_{10}은 Q, K 또는 I;

[1212] X_{11}은 G 또는 S;

[1213] X_{12}는 S, R 또는 V;

[1214] X_{13}은 S 또는 N;

[1215] X_{14}는 N, H, D, Y 또는 S;

[1216] X_{15}는 S 또는 Q;

[1217] X_{16}은 F, Y, L, V, T 또는 D; 또는

[1218] X_{17}은 Y 또는 L;

[1219] 또는 상기의 임의의 조합.

[1220] 12. 실시양태 11에 있어서,

[1221] X_{10}은 K 또는 I;

[1222] X_{11}은 S;

[1223] X_{12}는 R 또는 V;

[1224] X_{13}은 N;

[1225] X_{14}는 H, D, Y 또는 S;

[1226] X_{15}는 Q;

[1227] X_{16}은 Y, L, V, T 또는 D; 또는

[1228] X_{17}은 L,

[1229] 또는 상기의 임의의 조합인, 폴리펩타이드.

[1230] 13. 실시예 1-4 및 6-12 중 어느 하나에 있어서, 여기서 V_H는 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HCDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3)을 포함하고, 이는 서열번호 4-48 중 어느 하나의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3과 각각 아미노산 서열이 동일한 것인, 폴리펩타이드.

[1231] 14. 실시예 1-4 및 6-13 중 어느 하나에 있어서, 여기서 V_L은 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LCDR2) 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(LCDR3)을 포함하고, 이는 서열번호 51-76 중 어느 하나의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3과 각각 아미노산 서열이 동일한 것인, 폴리펩타이드.

[1232] 15. 실시예 1-5 및 7-14 중 어느 하나에 있어서, 여기서 폴리펩타이드는 서열번호 4/서열번호 51(AB-1), 서열번호 5/서열번호 52(AB-2), 서열번호 6/서열번호 53(AB-3), 서열번호 7/서열번호 54(AB-4), 서열번호 8/서열번호 51(AB-5), 서열번호 9/서열번호 55(AB-6), 서열번호 10/서열번호 56(AB-7), 서열번호 11/서열번호 57(AB-8), 서열번호 12/서열번호 58(AB-9), 서열번호 13/서열번호 59(AB-10), 서열번호 14/서열번호 60(AB-11), 서열번호 15/서열번호 56(AB-12), 서열번호 16/서열번호 51(AB-13), 서열번호 10/서열번호 50(AB-14), 서열번호 17/서열번호 61(AB-15), 서열번호 18/서열번호 62(AB-16), 서열번호 6/서열번호 63(AB-17), 서열번호 19/서열번호 64(AB-18), 서열번호 4/서열번호 61(AB-19), 서열번호 20/서열번호 61(AB-20), 서열번호 21/서열번호 65(AB-21), 서열번호 22/서열번호 66(AB-22), 서열번호 4/서열번호 67(AB-23), 서열번호 23/서열번호 56(AB-24), 서열번호 24/서열번호 68(AB-25), 서열번호 25/서열번호 51(AB-26), 서열번호 26/서열번호 56(AB-27), 서열번호 27/서열번호 61(AB-28), 서열번호 28/서열번호 56(AB-29), 서열번호 28/서열번호 69(AB-30), 서열번호 29/서열번호 70(AB-31), 서열번호 30/서열번호 71(AB-32), 서열번호 31/서열번호 72(AB-33), 서열번호 32/서열번호 67(AB-34), 서열번호 33/서열번호 56(AB-35), 서열번호 34/서열번호 73(AB-36), 서열번호 35/서열번호 51(AB-37), 서열번호 36/서열번호 56(AB-38), 서열번호 37/서열번호 63(AB-39), 서열번호 38/서열번호 69(AB-40), 서열번호 39/서열번호 74(AB-41), 서열번호 40/서열번호 52(AB-42), 서열번호 41/서열번호 51(AB-43), 서열번호 42/서열번호 75(AB-44), 서열번호 43/서열번호 56(AB-45), 서열번호 44/서열번호 51(AB-46), 서열번호 45/서열번호 75(AB-47), 서열번호 46/서열번호 53(AB-48), 서열번호 47/서열번호 52(AB-49), 서열번호 48/서열번호 76(AB-50), 또는 서열번호 3/서열번호 56(AB-51)의 아미노산 서열에서 선택된 V_H/V_L 조합의 파라토프와 동일한 파라토프를 포함하는, 폴리펩타이드.

[1233] 16. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, 여기서 V_H는 서열번호 4-48 중 어느 하나 이상의 아미노산 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는, 폴리펩타이드.

[1234] 17. 실시양태 1-16 중 어느 하나에 있어서, 여기서 V_H는 서열번호 4-48 중 어느 하나 이상의 아미노산 서열에 비해 약 1-10개의 아미노산 치환을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1235] 18. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, 여기서 V_L은 서열번호 51-76 중 어느 하나 이상의 아미노산 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는, 폴리펩타이드.

[1236] 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, 여기서 V_L은 서열번호 51-76 중 어느 하나 이상의 아미노산 서열에 비해 약 1-10개의 아미노산 치환을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1237] 20. 실시양태 17 또는 19에 있어서, 여기서 아미노산 치환은 보존적 치환인, 폴리펩타이드.

[1238] 21. 실시양태 20에 있어서, 여기서 아미노산 치환은 고도로 보존적 치환인, 폴리펩타이드.

[1239] 22. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1240] a) V_H는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1241] b) V_L은 서열번호 51(AB-1)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1242] 23. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1243] a) V_H는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1244] b) V_L은 서열번호 52(AB-2)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1245] 24. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1246] a) V_H는 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1247] b) V_L은 서열번호 53(AB-3)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1248] 25. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1249] a) V_H는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1250] b) V_L은 서열번호 54(AB-4)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1251] 26. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1252] a) V_H는 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1253] b) V_L은 서열번호 51(AB-5)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1254] 27. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1255] a) V_H는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1256] b) V_L은 서열번호 55(AB-6)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1257] 28. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1258] a) V_H는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1259] b) V_L은 서열번호 56(AB-7)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1260] 29. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1261] a) V_H는 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하고;

[1262] b) V_L은 서열번호 57(AB-8)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1263] 30. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1264] a) V_H는 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1265] b) V_L은 서열번호 30(AB-9)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1266] 31. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1267] a) V_H는 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1268] b) V_L은 서열번호 59(AB-10)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1269] 32. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1270] a) V_H는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1271] b) V_L은 서열번호 60(AB-11)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1272] 33. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1273] a) V_H는 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1274] b) V_L은 서열번호 56(AB-12)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1275] 34. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1276] a) V_H는 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1277] b) V_L은 서열번호 51(AB-13)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1278] 35. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1279] a) V_H는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1280] b) V_L은 서열번호 50(AB-14)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1281] 36. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1282] a) V_H는 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1283] b) V_L은 서열번호 61(AB-15)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1284] 37. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1285] a) V_H는 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1286] b) V_L은 서열번호 62(AB-16)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1287] 38. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1288] a) V_H는 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1289] b) V_L은 서열번호 63(AB-17)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1290] 39. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1291] a) V_H는 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1292] b) V_L은 서열번호 64(AB-18)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1293] 40. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1294] a) V_H는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1295] b) V_L은 서열번호 61(AB-19)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1296] 41. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1297] a) V_H는 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1298] b) V_L은 서열번호 61(AB-20)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1299] 42. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1300] a) V_H는 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1301] b) V_L은 서열번호 65(AB-21)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1302] 43. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1303] a) V_H는 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1304] b) V_L은 서열번호 66(AB-22)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1305] 44. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1306] a) V_H는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1307] b) V_L은 서열번호 67(AB-23)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1308] 45. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1309] a) V_H는 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1310] b) V_L은 서열번호 56(AB-24)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1311] 46. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1312] a) V_H는 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1313] b) V_L은 서열번호 68(AB-25)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1314] 47. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1315] a) V_H는 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1316] b) V_L은 서열번호 51(AB-26)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1317] 48. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1318] a) V_H는 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1319] b) V_L은 서열번호 56(AB-27)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1320] 49. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1321] a) V_H는 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1322] b) V_L은 서열번호 61(AB-28)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1323] 50. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1324] a) V_H는 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1325] b) V_L은 서열번호 56(AB-29)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1326] 51. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1327] a) V_H는 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1328] b) V_L은 서열번호 69(AB-30)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1329] 52. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1330] a) V_H는 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1331] b) V_L은 서열번호 70(AB-31)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1332] 53. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1333] a) V_H는 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1334] b) V_L은 서열번호 71(AB-32)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1335] 54. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1336] a) V_H는 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1337] b) V_L은 서열번호 72(AB-33)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1338] 55. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1339] a) V_H는 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1340] b) V_L은 서열번호 67(AB-34)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1341] 56. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1342] a) V_H는 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1343] b) V_L은 서열번호 56(AB-35)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1344] 57. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1345] a) V_H는 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1346] b) V_L은 서열번호 73(AB-36)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1347] 58. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1348] a) V_H는 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1349] b) V_L은 서열번호 51(AB-37)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1350] 59. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1351] a) V_H는 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1352] b) V_L은 서열번호 56(AB-38)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1353] 60. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1354] a) V_H는 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1355] b) V_L은 서열번호 63(AB-39)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1356] 61. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1357] a) V_H는 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1358] b) V_L은 서열번호 69(AB-40)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1359] 62. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1360] a) V_H는 서열번호 39의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1361] b) V_L은 서열번호 74(AB-41)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1362] 63. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1363] a) V_H는 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1364] b) V_L은 서열번호 52(AB-42)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1365] 64. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1366] a) V_H는 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1367] b) V_L은 서열번호 51(AB-43)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1368] 65. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1369] a) V_H는 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1370] b) V_L은 서열번호 75(AB-44)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1371] 66. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1372] a) V_H는 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1373] b) V_L은 서열번호 56(AB-45)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1374] 67. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1375] a) V_H는 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1376] b) V_L은 서열번호 51(AB-46)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1377] 68. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1378] a) V_H는 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1379] b) V_L은 서열번호 75(AB-47)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1380] 69. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1381] a) V_H는 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1382] b) V_L은 서열번호 53(AB-48)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1383] 70. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1384] a) V_H는 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1385] b) V_L은 서열번호 52(AB-49)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1386] 71. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1387] a) V_H는 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1388] b) V_L은 서열번호 76(AB-50)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1389] 72. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 여기서:

[1390] a) V_H는 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[1391] b) V_L은 서열번호 56(AB-51)의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1392] 73. 실시양태 3-72 중 어느 하나에 있어서, 여기서 V_H 및 V_L이 인간화되거나, 인간 프레임워크 영역을 함유하거나, 또는 이들의 조합인, 폴리펩타이드.

[1393] 74. 실시양태 1-73 중 어느 하나에 있어서, 여기서 폴리펩타이드가 항체 또는 이의 항원 결합 단편인, 폴리펩타이드.

[1394] 75. 실시양태 74에 있어서, 여기서 항원 결합 단편이 Fab, $F(ab')_2$, Fab', scFv 또는 Fv에서 선택되는, 폴리펩타이드.

[1395] 76. 실시양태 74에 있어서, 항체 중쇄 불변 도메인 서열, 항체 경쇄 불변 도메인 서열, 또는 항체 중쇄 불변 도메인 서열과 항체 경쇄 불변 도메인 서열 둘 모두를 포함하는, 폴리펩타이드.

[1396] 77. 실시양태 76에 있어서, 여기서 항체 중쇄 불변 도메인이 IgA 불변 도메인, IgD 불변 도메인, IgE 불변 도메인, IgG 불변 도메인 및 IgM 불변 도메인으로 이루어지는 그룹에서 선택되는, 폴리펩타이드.

[1397] 78. 실시양태 77에 있어서, 여기서 항체 중쇄 불변 도메인이 IgG1 중쇄 불변 도메인인, 폴리펩타이드.

[1398] 79. 실시양태 76-78 중 어느 하나에 있어서, κ 불변 도메인 또는 λ 불변 도메인으로 이루어지는 그룹에서 선택되는 항체 경쇄 불변 도메인을 포함하는 폴리펩타이드.

[1399] 80. 실시양태 79에 있어서, 여기서 항체 경쇄 불변 도메인이 κ 경쇄 불변 도메인인, 폴리펩타이드.

[1400] 81. 실시양태 1-80 중 어느 하나에 있어서, 여기서 폴리펩타이드가 이종 모이어티에 접합된, 폴리펩타이드.

[1401] 82. 실시양태 81에 있어서, 여기서 이종 모이어티가 치료제, 진단제 또는 이들의 조합인, 폴리펩타이드.

[1402] 83. 실시양태 81에 있어서, 여기서 이종 모이어티가 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 헥사데칸산, 하이드로겔, 지질 나노입자, 중합체 나노입자 및 이종 폴리펩타이드 서열, 또는 이들의 조합으로 이루어지는 그룹에서 선택되는, 폴리펩타이드.

[1403] 84. 실시양태 83에 있어서, 여기서 중합체 나노입자가 폴리(락트-코-글리콜)산(PLGA)을 포함하는, 폴리펩타이드.

[1404] 85. 실시양태 81에 있어서, 여기서 이종 폴리펩타이드 서열이 담체 폴리펩타이드를 포함하는, 폴리펩타이드.

[1405] 86. 실시양태 85에 있어서, 여기서 담체 폴리펩타이드가 알부민 또는 Fc 폴리펩타이드인, 폴리펩타이드.

[1406] 87. 실시양태 1-86 중 어느 하나에 있어서, 여기서 폴리펩타이드는:

[1407] a) 1 μM 이하의 K_D로 SARS-CoV-2에 결합하거나;

[1408] b) 인간 숙주 세포의 SARS-CoV-2 감염을 약 25,000 ng/mL 이하의 IC_{50}으로 중화하거나;

[1409] c) 인간 세포에서 SARS-CoV-2의 감염성을 감소시키거나,

[1410] 또는 상기의 임의의 조합인, 폴리펩타이드.

[1411] 88. 실시양태 87에 있어서, 여기서 SARS-CoV-2가 T19R, 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R 및 D950N을 포함하고, 선택적으로 G142D를 포함하는 변종인, 폴리펩타이드.

[1412] 89. 실시양태 87 또는 88에 있어서, 여기서 폴리펩타이드는 SARS-CoV-2에 100 nM 이하의 K_D로 결합하는, 폴리펩타이드.

[1413] 90. 실시양태 87에 있어서, 여기서 폴리펩타이드는 인간 숙주 세포의 SARS-CoV-2 감염을 약 25,000 ng/mL 이하의 IC_{50}으로 중화하는, 폴리펩타이드.

[1414] 91. 실시양태 87에 있어서, 여기서 폴리펩타이드는 인간 세포에서 SARS-CoV-2의 감염성을 적어도 약 30% 감소시키는, 폴리펩타이드.

[1415] 92. 실시양태 1-91 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질.

[1416] 93. 실시양태 1-80 중 어느 하나의 폴리펩타이드 또는 실시양태 92의 융합 단백질을 암호화하는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드(예: DNA 또는 RNA; 선형 또는 원형; 선택적으로 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 함유함).

[1417] 94. 실시양태 93의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터(예: 바이러스 전달 벡터를 포함하는 발현 벡터).

[1418] 95. 실시양태 93의 폴리뉴클레오타이드 또는 실시양태 94의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

[1419] 96. 실시양태 1-91 중 어느 하나의 폴리펩타이드 또는 실시양태 92의 융합 단백질 또는 실시양태 93의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물.

[1420] 97. 실시양태 96에 있어서, 하나 이상의 약제학적 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는, 조성물.

[1421] 98. 실시양태 96 또는 97의 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법.

[1422] 99. 대상체의 세포를 실시양태 96 또는 97의 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체에서 세포의 SARS-CoV-2와 같은 베타코로나바이러스의 감염성을 감소시키는 방법.

[1423] 100. 실시양태 98 또는 99에 있어서, 여기서 대상체는 COVID-19에 걸렸거나(예를 들어, PCR 또는 신속 테스트와 같은 테스트로 확인됨), 걸린 것으로 의심되는, 방법.

[1424] 101. 실시양태 98 또는 99에 있어서, 여기서 대상체는 COVID-19의 발병 위험이 있는, 방법.

[1425] 102. 실시양태 98-101 중 어느 하나에 있어서, 여기서 대상체가 인간인, 방법.

[1426] 103. 실시양태 98-102 중 어느 하나에 있어서, 여기서 대상체가 심장병이 있는, 방법.

[1427] 104. 실시양태 103에 있어서, 여기서 심장병이 울혈성 심장병, 관상 동맥 질환, 고혈압성 심장병, 염증성 심장병, 폐 심장병, 류마티스성 심장병, 판막성 심장병, 심근병, 심부전 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹에서 선택되는, 방법.

[1428] 105. 실시양태 104에 있어서, 여기서 심부전이 울혈성 심부전인, 방법.

[1429] 106. 실시양태 104에 있어서, 여기서 염증성 심장병이 심장 내막염, 심장비대증, 심근염 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹에서 선택되는, 방법.

[1430] 107. 실시양태 98-106 중 어느 하나에 있어서, 여기서 대상체가 당뇨병이 있는, 방법.

[1431] 108. 실시양태 98-107 중 어느 하나에 있어서, 여기서 대상체가 폐 질환이 있는, 방법.

[1432] 109. 실시양태 108에 있어서, 여기서 폐 질환이 급성 호흡 곤란 증후군, 천식, 기관지염, COPD, 폐기종, 폐 종양, 흉막강 질환, 폐 혈관 질환, 호흡기 감염 및 이들의 조합으로 이루어지는 그룹에서 선택되는, 방법.

[1433] 110. 실시양태 109에 있어서, 여기서:

[1434] a) 호흡기 감염이 상기도 감염, 하기도 감염 또는 폐렴이거나;

[1435] b) 흉막강 질환이 흉막 중피종 또는 긴장성 기흉이거나;

[1436] c) 폐 혈관 질환이 색전증, 부종, 동맥 고혈압 또는 출혈이거나; 또는

[1437] d) 이들의 조합인, 방법.

[1438] 111. 실시양태 98-110 중 어느 하나에 있어서, 여기서 대상체가 담배 흡연자인, 방법.

[1439] 112. 실시양태 98-111 중 어느 하나에 있어서, 여기서 대상체가 면역 약화된 자인, 방법.

[1440] 113. 실시양태 112에 있어서, 여기서 대상체가 면역억제 치료법 중인, 방법.

[1441] 114. 실시양태 98-113 중 어느 하나에 있어서, 여기서 대상체가 40세 이상인, 방법.

[1442] 115. 실시양태 98-114 중 어느 하나에 있어서, 여기서 추가적인 치료제 또는 예방제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[1443] 116. 실시양태 115에 있어서, 여기서 추가적인 치료제가 항바이러스제, ACE2 저해제, 추가적인 SARS-CoV-2-스파이크 결합 항체, 항생제, 항말라리아제, 백신, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹에서 선택되는, 방법.

[1444] 117. 실시양태 116에 있어서, 여기서

[1445] a) 추가적인 SARS-CoV-2-스파이크 결합 항체가 밤라니비맙, 에테세비맙, 베브텔로비맙, 카시리비맙, 임데비맙, 실가비맙, 틱사게비맙, AZD7442(틱사게비맙-실가비맙), 레그단비맙, 소트로비맙 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹에서 선택되거나;

[1446] b) 항바이러스제가 몰누피라비르(LAGEVRIO, Merck), PF-07817883(Pfizer), STI-1558(Sorrento Therapeutics), PBI-0451(Pardes Biosciences), EDP-235(Enanta Pharmaceuticals), 오셀타미비르(Tamiflu), 파비피라비르, 아만타딘, 렘데시비르, 리만타딘, 플레코나릴, SARS-CoV-2에 대한 안티센스 RNA, SARS-CoV-2에 대한 siRNA 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹에서 선택되거나;

[1447] c) ACE2 저해제가 ACE2에 대한 RNAi, ACE2에 대한 siRNA, ACE2의 CRISPR 기반 저해제, 가용성 ACE2, 가용성 ACE2 변종, 항-ACE2 항체 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹에서 선택되거나;

[1448] d) 항생제가 아지트로마이신을 포함하거나;

[1449] e) 항말라리아제가 클로로퀸을 포함하거나;

[1450] f) 백신이 핵산 백신 또는 불활성화 바이러스 백신이거나; 또는

[1451] g) 이들의 조합인, 방법.

[1452] 118. 실시양태 117에 있어서, 여기서 백신이 mrna-1273, BNT162, INO-4800, AZD1222, Ad5-nCoV, PiCoVacc, NVX-CoV2373, JNJ-78436735 또는 이들의 조합인, 방법.

[1453] 119. 실시양태 98-118 중 어느 하나에 있어서, 여기서 대상체가 하나 이상의 RBD-4등급 항체(또는 이의 항원 결합 단편)로 추가로 치료(이전에, 동시에 또는 순차적으로)되는, 방법.

[1454] 120. 실시양태 119에 있어서, 여기서 하나 이상의 RBD-4등급 항체가 S2X259, 서열번호 174를 포함하는 VH 및 서열번호 178을 포함하는 VL을 갖는 RBD 4등급 mAb-1a, 서열번호 174를 포함하는 VH 및 서열번호 179를 포함하는 VL을 갖는 RBD 4등급 mAb-1b, 서열번호 174를 포함하는 VH 및 서열번호 180을 포함하는 VL을 갖는 RBD 4등급 mAb-1c, 서열번호 174를 포함하는 VH 및 서열번호 181을 포함하는 VL을 갖는 RBD 4등급 mAb-1d, 서열번호 175를 포함하는 VH 및 서열번호 182를 포함하는 VL을 갖는 RBD 4등급 mAb-2a, 서열번호 175를 포함하는 VH 및 서열번호 183을 포함하는 VL을 갖는 RBD 4등급 mAb-2b, 서열번호 175를 포함하는 VH 및 서열번호 184를 포함하는 VL을 갖는 RBD 4등급 mAb-2c, 서열번호 175를 포함하는 VH 및 서열번호 185를 포함하는 VL을 갖는 RBD 4등급 mAb-2d, 서열번호 176을 포함하는 VH 및 서열번호 186을 포함하는 VL을 갖는 RBD 4등급 mAb-3a, 서열번호 176을 포함하는 VH 및 서열번호 187을 포함하는 VL을 갖는 RBD 4등급 mAb-3b, 서열번호 176을 포함하는 VH 및 서열번호 188을 포함하는 VL을 갖는 RBD 4등급 mAb-3c, 서열번호 176을 포함하는 VH 및 서열번호 189를 포함하는 VL을 갖는 RBD 4등급 mAb-3d, 및 서열번호 177을 포함하는 VH 및 서열번호 190을 포함하는 VL을 갖는 RBD 4등급 mAb-4a, 상기 중 임의의 변종, 또는 상기 중 임의의 조합으로 이루어지는 그룹에서 선택되는, 방법.

[1455] 121. 실시양태 98-120 중 어느 하나에 있어서, 여기서 대상체가 치료제 또는 예방제를 이전에 투여받았던, 방법.

[1456] 122. 실시양태 98-121 중 어느 하나에 있어서, 여기서 대상체가 SARS-CoV-2와 같은 베타코로나바이러스에 이전에 감염되었던, 방법.

[1457] 123. 실시양태 98-122 중 어느 하나에 있어서, 대상체에게 AB-1과 소트로비맙의 조합의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[1458] 124. 실시양태 98-122 중 어느 하나에 있어서, 대상체에게 AB-1과 베브텔로비맙의 조합의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[1459] 125. 실시양태 98-122 중 어느 하나에 있어서, 대상체에게 AB-1과 에브세드의 조합의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[1460] 126. 실시양태 98-122 중 어느 하나에 있어서, 대상체에게 AB-1과 AZD-1061의 조합의 유효량을 투여하는 것을

포함하는, 방법.

[1461] 127. 실시양태 98-122 중 어느 하나에 있어서, 대상체에게 AB-1과 P2G3의 조합의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[1462] 128. 실시양태 98-122 중 어느 하나에 있어서, 대상체에게 AB-1과 RBD 4등급 mAb-1a의 조합의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[1463] **실시예**

[1464] **실시예 1. 재료 및 방법**

[1465] 결합 검정(DELFIA)

[1466] 폴리스티렌 MaxiSorp 플레이트(ThermoFisher, 매사추세츠주 월텀, Cat #460372)를 인산 완충 식염수(PBS)로 희석한 스파이크 단백질 5μg/ml로 코팅하고 4℃에서 밤새 인큐베이션했다. 플레이트를 Tris 완충 식염수 Tween® 20 완충액(TBS-T)(ThermoFisher, 매사추세츠주 월텀, Cat #28360)으로 세척하고, 검정 희석제(BioLegend, 캘리포니아주 샌디에이고, Cat #421205)로 실온에서 1시간 동안 차단했다. 항체의 연속 희석액(1:4)은 4.5 μg/ml에서부터 시작하여 PBS/소 혈청 알부민(BSA)에 제조했다. TBS-T로 한 번 세척한 후, 연속 희석된 항체를 미리 코팅된 플레이트로 옮겨 실온에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 그런 다음, 플레이트를 TBS-T로 3번 세척하고, 유로퓸 표지된 2차 항체(PerkinElmer, 매사추세츠주 월텀, Cat #1244-330)를 실온에서 30분 동안 첨가했다. 인큐베이션 후, 플레이트를 TBS-T로 3번 세척하고, 증강 용액(PerkinElmer, 매사추세츠주 월텀, Cat #4001-0010)을 적용했다. 시간 해상 형광은 EnVision 플레이트 판독기(PerkinElmer, 매사추세츠주 월텀)로 615nm에서 판독했다.

[1467] 슈도바이러스 중화 검정

[1468] 슈도바이러스 중화를 위해 베로-TMPRSS2 세포를 조직 배양 처리된 384웰 플레이트(ThermoFisher, 매사추세츠주 월텀, Cat #164610)에 20 μl 용량으로 웰당 3.5 x 10^3개 세포의 밀도로 플레이팅했다. 플레이트를 <50g에서 잠깐 회전시키고 37℃, 5% CO_2에서 2-4시간 동안 인큐베이션했다. 5점, 10점 또는 12점 적정 곡선을 생성하기 위해 항체를 둥근 바닥 96-웰 플레이트(ThermoFisher, 매사추세츠주 월텀, Cat #268200)에서 72 μg/ml 또는 18 μg/ml(4x 최종 농도)에서 시작하여 PBS/0.2% BSA/1x 페니실린-스트렙토마이신(Pen-Strep) 완충액에 3배, 4배 또는 6배 연속 희석하였다. 항체는 동등한 부피의 희석된 SARS-CoV-2 슈도바이러스(SARS-CoV-2 델타, BA.1, SARS-CoV-1 또는 WIV1 스파이크로 위형화된 렌티바이러스, 및 SARS-CoV-2 D614G, 델타, BA.2, BA.2.12.1, BA.4/5, BA.4/5 + K444T, BQ.1, BQ.1.1, XBB.1.5, SARS-CoV-1 또는 WIV1 스파이크로 위형화된 VSV-dG)와 혼합했다. 항체-바이러스 혼합물은 37C, 5% CO_2에서 30~60분 동안 인큐베이션했다. 그런 다음 20 μl의 항체-바이러스 혼합물을 베로-TMPRSS2 세포가 미리 시딩된 384웰 플레이트로 옮겼다. 384웰 플레이트를 <50g에서 잠깐 회전시키고 37℃, 5% CO_2에서 24시간(VSV-dG) 또는 72시간(렌티바이러스) 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션이 끝나면 루시퍼라제 검출 완충액(BPS Bioscience ONE-Step™ Luciferase Assay System, BPS Bioscience, 캘리포니아주 샌디에이고 Cat #60690-3) 40 μl를 세포 배양 플레이트의 각 웰에 첨가했다. 플레이트를 50g에서 <5초 동안 원심분리하고, 가볍게 흔들면서 15분 동안 인큐베이션했다. 발광 신호는 Envision 플레이트 판독기로 기록했다. 결과는 중화 백분율로 표현했고 Prism 9로 분석했다. 곡선은 다음 방정식을 사용하여 데이터를 맞추어 생성했다: 로그(저해제) 대 정규화된 반응 - 가변 기울기(4개 매개변수).

[1469] 생체 내 SARS-CoV-2 감염

[1470] 생체 내 실험은 Bioqual에서 수행했다. 수컷 햄스터에게 SARS-CoV-2 델타의 비강 접종 1일 전에 표시된 항체(인간 IgG1[huIgG1] 또는 햄스터 IgG2a[hamIgG2a]로 발현된 가변 영역[VH/VL])를 복강 내 주사했다. 체중은 7일까지 매일 기록하고 0일 체중에 대한 변화 백분율로서 보고했다. 7일째에 햄스터를 희생시키고 폐를 수집하여 무게를 기록했다. 비공 및 폐의 바이러스 역가(감염 후 4일차)를 기록하고 폐 조직병리학(감염 후 7일차)을 수행했다.

[1471] 생 바이러스 중화 검정

[1472] 생 바이러스 중화 검정은 Virology Research Services에서 수행했다. SARS-CoV-2 델타, BA.1 또는 BA.5 생바이러스는 각 항체의 3배 또는 4배 연속 희석액과 함께 1시간 동안 인큐베이션했고, 그 후 혼합물을 베로 세포에

첨가했다. 항바이러스 활성은 6시간 후에 면역 형광 기반 검정법을 사용하여 결정했다. 결과는 중화 백분율로 표현하고 Prism 9로 분석했다. 곡선은 다음 방정식을 사용하여 데이터를 맞추어 생성했다: 로그(저해제) 대 정규화된 반응 - 가변 기울기(4개 매개변수).

[1473] **실시예 2. S2 결합 폴리펩타이드 생성 및 특성화**

[1474] SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 S2 도메인은 융합 기구를 함유하고 SARS-CoV-2 변종 및 또한 전체 사르베코바이러스 아속에 걸쳐 보존되는 서열을 포함한다. 이 서열 중 하나는 중화 활성이 있는 항체가 표적으로 하는 줄기 나선 펩타이드이고, 그럼에도 불구하고 이는 시험관 내에서 낮은 중화 효력 및 SARS-CoV-2 감염의 생체 내 모델에서 비교적 높은 용량에서 효능을 보인다. 주목할 점은 이러한 항체가 줄기 나선 펩타이드에 서로 다른 각도에서 결합하므로 서열 변이 및 결합 자세가 항체 기능에 미치는 영향을 탐침할 수 있는 기회를 제공한다는 것이다.

[1475] 생성 캠페인은 회복기 공여자로부터 단리되고 참조 항체에 대해 표적화된 줄기 나선 펩타이드를 표적으로 하는 인간 IgG1 항체를 선택했다. 참조 항체의 표적 에피토프는 지금까지 시퀀싱된 SARS-CoV-2 게놈에 걸쳐 고도로 보존되며, 돌연변이는 매우 낮은 빈도로 나타낸다(지난 3개월 동안 가장 빈번한 돌연변이는 P1162L 및 P1162S였고, 이들은 각각 SARS-CoV-2 게놈 서열의 0.4%와 0.2%에서만 검출되었다). 182개 항체의 변종 세트가 생성되었고, 다음 데이터세트가 획득되었다:(1) 개발 가능성: PSR, AC-SINS, SEC; (2) 스파이크 단백질 결합: SARS-CoV-2 관련 바이러스(델타, BA.1, BA.2), SARS-CoV-1 관련 바이러스(SARS-CoV-1, WIV1); 및 (3) 위형화된 바이러스의 중화: SARS-CoV-2 관련 바이러스(델타, BA.2), SARS-CoV-1 관련 바이러스(SARS-CoV-1, WIV1).

[1476] 생성된 많은 항체는 높은 친화성으로 SARS-CoV-1 및 SARS-CoV-2 관련 바이러스의 스파이크 단백질에 결합했고(도 4a-4b), 이들 중 일부는 또한 SARS-CoV-2 델타, BA.2(도 5a-5b), XBB.1.5 및 BQ.1.1(도 21)도 중화시켰다. 임상 단계 분자와 비교했을 때, 이 실험에 사용된 소트로비맙은 LS 돌연변이가 없고 IgG 대립유전자의 차등 사용으로 인한 3개의 추가적인 아미노산 돌연변이가 있다. 이 실험에 사용된 ADG20은 Fc 영역에 LS 돌연변이가 있는 반면, 임상 단계 분자는 LA 돌연변이가 있다.

[1477] 결합 및 중화 데이터는 복합 맞춤 점수에서 조합되어 상위 20개 스크리닝 히트를 순위 매겼다. 그런 다음 허용 가능한 개발 가능성 매개변수(AC-SINS < 20, SEC > 90%, PSR < 10)를 가진 12개 분자를 다음 프로젝트 학습 라운드를 위한 시드로서 추가로 축소선택했다. 주목할 점은 참조 항체가 6개의 서열 책임성(liability)(2개의 시스테인은 결합을 형성하기 때문에 고려되지 않는 경우, 4개)을 발현하여 공정 개발에 대한 낮은 내지 중간 위험을 취하며, 일부 시드는 이미 감소된 수의 책임성을 보여준다. 본 발명자들의 프로젝트 학습 캠페인의 일환으로서, 목표는 항체 기능을 개선하고 서열 책임성의 수를 더욱 감소시키는 것이었다.

[1478] 소수의 시드는 또한 선두 분자로서 유망한 특성을 보여주었다. AB-1은 과거(SARS-CoV-1), 현재(SARS-CoV-2 델타, BA.2) 및 잠재적으로 출현한(WIV1) 사르베코바이러스(도 6a-6b)를 강력하게 중화시켰고, 참조 항체와 다른 4개의 돌연변이가 있으며 2개 시스테인 외부에 1개의 서열 책임성만을 갖는다. AB-2는 AB-1보다 덜 강력하지만(도 7a-7b), 참조 항체와 다른 7개의 돌연변이가 있고, 최적의 AC-SINS(< 10)을 갖고 있고 2개 시스테인 외부에 어떠한 책임성도 없다.

[1479] 도 6 및 7에 표시된 것과 같은 이 변종 세트를 스크리닝하여 식별한 시드 분자는 364개 항체의 새로운 변종 세트를 생성하는 데 사용되었으며, 다음 데이터세트는 스크리닝 캠페인의 일부로서 획득되었다.(1) 개발 가능성: PSR, AC-SINS, SEC; (2) 스파이크 단백질: SARS-CoV-2 관련 바이러스(델타, BA.1, BA.2), SARS-CoV-1 관련 바이러스(SARS-CoV-1, WIV1)의 결합; 및 (3) 위형화된 바이러스: SARS-CoV-2 관련 바이러스(델타, BA.2)의 중화. 항체는 복합 중화 점수에 기초하여 순위를 매겼고, 상위 20개를 선택했다(도 8a-8b). 이 중, 3개 항체(AB-17, AB-15 및 AB-1)는 최적의 결합, 중화 및 개발 가능성 프로필에 기초하여 추가로 축소선택되었다(도 9a-9b 및 표 4). 그런 다음 이들 항체를 추가 중화 검정(SARS-CoV-2 BA.2, BA.2.12.1 및 BA.4/5 VSV-dG; SARS-CoV-2 델타, SARS-CoV-1 및 WIV1 위형화된 렌티바이러스)에서 테스트했고 참조 항체(참조 Ab) 및 소트로비맙(시나지스는 동형 대조군으로서 사용됨)에 대해 벤치마크했다(도 9a-9b 및 표 4). AB-17, AB-15 및 AB-1은 모든 중화 검정에서 참조 항체와 비교하여 증가된 중화 효력 및 효능을 나타냈다. 또한, 이들은 (SARS-CoV-2 BA.2, BA.2.12.1 및 BA.4/5 VSV-dG)보다 더 높거나, 또는 (SARS-CoV-2 델타, SARS-CoV-1 및 WIV1) 소트로비맙과 비교 가능한 중화 활성을 보였다. 모든 검정에 걸쳐 동형 대조군은 비활성이었다.

[1480] **실시예 3. 개발 후보 선택 및 특성화**

[1481] SARS-CoV-2의 스파이크 단백질을 표적으로 하는 단클론 항체(mAb)는 COVID-19의 예방 및 치료에 효과적인 것으

로 입증되었다. 스파이크 단백질의 별개의 영역(수용체 결합 도메인[RBD], N-말단 도메인[NTD], S2)을 표적으로 하는 여러 mAb가 현재까지 특성화되었고, 일부 항-RBD mAb는 지난 2년 동안 시험관 내 및 생체 내에서 순환성 SARS-CoV-2 변종을 중화하는 능력에 기초하여 긴급 사용 승인을 받았다. 그러나, SARS-CoV-2 변종은 RBD에 여러 돌연변이를 축적하여 많은 mAb로부터의 탈출을 야기했다. 따라서, 다수의 SARS-CoV-2 변종에 대한 강력한 중화 활성을 가진 스파이크 단백질의 보존적 영역을 표적으로 하는 mAb를 개발해야 할 필요가 있다.

[1482] S2 도메인은 융합 펩타이드 및 줄기 나선 펩타이드라는 고도로 보존된 에피토프를 함유한다. 이러한 에피토프를 표적으로 하는 항체는 회복기/백신 접종된 공여자 및 면역화된 동물로부터 단리되었고, 낮은 효력이기는 하지만 중화 활성을 보인다. 그러나, 충분한 효력을 가진 항-S2 중화 항체를 찾을 수 있다면, 이는 코로나바이러스 전반에 걸친 S2 에피토프의 광범위한 보존으로 인해 잠재적으로 매우 가치가 있을 것이다. 참조 항체는 회복기 공여자로부터 단리된 인간 IgG1 항-S2 항체이며 유망한 중화 효력으로 사르베코바이러스 아속의 코로나바이러스를 중화하는 것을 보여주었다(Li 등, *Structural Basis and Mode of Action for Two Broadly Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2 Emerging Variants of Concern*, Cell Reports 38(2):110210(2021)). 결합 모드는 줄기 나선 펩타이드와 공결정 구조로부터 알 수 있었다. 또한, 참조 항체의 표적 에피토프는 지금까지 시퀀싱된 SARS-CoV-2 게놈을 따라 고도로 보존적이며, 2개의 돌연변이만이 위치 P1162에서 매우 낮은 빈도로 발생했다(P1162L 및 P1162S, 각각 지난 3개월 동안 SARS-CoV-2 게놈 서열의 0.4% 및 0.2%). 항체 서열 공간이 이 결합 모드와 호환되는 지를 탐색함으로써 참조 항체에 비해 개선된 중화 효력이 있는 서열을 식별하는 것이 가능할 수 있을 것이라는 가설이 세워졌다.

[1483] 새로운 항-S2 줄기 나선 결합제는 사내 계산적 단백질 디자인 프로토콜을 사용하여 생성했다. S2 줄기 나선 펩타이드에 결합된 참조 항체의 공결정 구조로 시작하여, 사내 기계 학습(ML) 모델을 사용하여 결합 입체형태와 호환되는 서열 랜드스케이프를 예측했고(Ingraham 등, *Generative models for graph-based protein design*, 33rd Conference on Neural Information Processing Systems(NeurIPS 2019), 캐나다 밴쿠버; Zhou 등, *A general-purpose protein design framework based on mining sequence-structure relationships in known protein structures*, Proc Natl Acad Sci U S A. 117(2):1059-68(2020)), 이로부터 182개의 다양한 서열이 실험 테스트를 위해 샘플링되었다.

[1484] 이러한 디자인을 테스트하기 위해, 항체 변종을 인간 IgG1 형식으로 생성했고 기능(슈도바이러스 중화), 친화성(DELFIA로 추정되는 사르베코바이러스 스파이크 단백질 결합) 및 개발 가능성 속성(자기 연합 성향[AC-SINS], 단량체성[aSEC] 및 다중 특이적 반응성[PSR])에 대해 스크리닝했다. SARS-CoV-2 변종 델타, BA.1, BA.2, 뿐만 아니라 SARS-CoV-1 및 WIV1의 슈도바이러스 중화는 5가지 서로 다른 적정 농도에 따라 측정했다. SARS-CoV-1, WIV1, 및 SARS-CoV-2 변종 델타, BA.1 및 BA.2의 스파이크 단백질에 대한 친화성은 8가지 서로 다른 적정 농도에 따라 측정했다. 이러한 실험에 기초하여, 유망한 중화 및 결합 프로필을 가진 항체의 하위집합이 식별되었다.

[1485] 후보 서열의 중화 효력을 더욱 개선하기 위해 계산적 디자인의 제2 라운드를 수행했다. 여기서 실험적 측정을 사용하여 서열에서 효력 및 친화성를 예측하는 모델을 훈련했다. 결과적으로 생성된 모델을 사용하여 예측된 효력 및 친화성은 그 다음 위에서 설명한 서열 랜드스케이프의 정황에서 공동 최적화하여 364개의 제2 라운드 서열 세트를 생성했다.

[1486] 모든 항체 변종의 실험적 특성화 후, 서열 디자인의 2회 라운드로부터 생성된 533개 고유 서열에 걸쳐 측정된 기능, 결합 및 개발 가능성 특성에 기초하여 선두 항체 서열을 선택했다.

[1487] 스크리닝 데이터에 기초하여, 최적의 기능적 프로필을 가진 3개의 선두 분자를 선택했다: AB-1, AB-17 및 AB-15는 참조 항체와 비교하여 각각 4, 8 및 5개의 돌연변이를 나타냈다. 이러한 분자는 동형 대조군(시나지스), 참조 항체 및 임상 단계 벤치마크(소트로비맙의 가변 영역을 발현하는 IgG1 분자 및 에브셰드를 구성하는 두 분자[AZD8895, AZD1061])와 함께 SARS-CoV-2 변종(델타, 오미크론 BA.1, BA.2, BA.2.12.1 및 BA.4/5)(SARS-CoV-1, WIV1) 및 다른 사르베코바이러스를 대표하는 슈도바이러스의 패널에 대해 테스트했다(도 10a-10b). 3개의 선두 분자는 모든 슈도바이러스에 걸쳐 비슷한 중화 프로필을 보였고, 참조 항체와 비교했을 때 전반적으로 개선된 중화 효력(IC_{50}으로 측정) 및/또는 효능(최대 중화)을 보였다. 흥미롭게도, 3개의 선두 분자는 소트로비맙과 비교했을 때 BA.2 하위 계통(BA.2, BA.2.12.1, BA.4/5)에 대해 개선된 중화 효력 및 효능을 보였고, BA.4/5 중화 프로필은 AZD1061과 비슷했다(도 10a-10b, 표 5 및 6). 생 바이러스를 사용한 예비 실험에서도 3개의 선두 분자가 SARS-CoV-2 델타 및 오미크론 BA.1을 중화한다는 것이 확인되었다(도 11, 표 7).

[1488] 임상 단계 항체에 대한 FDA 팩트시트는 두 바이러스에 대한 중화 효력 사이의 비율이 < 5일 때, 이러한 중화 프

로필은 비슷한 것으로 간주된다는 것을 보고한다. 실험 간 중화 효력을 비교하기 위해 각 바이러스에 대한 3개의 선두 분자의 중화 효력은 SARS-CoV-2 델타에 대한 소트로비맙의 중화 효력 대비 비율로서 표현했다. 비율 < 5는 SARS-CoV-2 델타에 대한 소트로비맙 중화와 비슷한 중화로서 해석했다. 이는 소트로비맙이 SARS-CoV-2 델타에 대한 임상 효능을 보였기 때문에 적절한 측정 기준일 수 있으며, 이에 따라 비율 < 5는 소트로비맙 임상 용량(500mg, IV)에서 본 발명자들의 선두 분자에 대해 인간 효능을 표시할 수 있다. 주목할 점은 모든 바이러스를 따라 3개의 선두 분자에 대해 계산된 비율이 < 5이었고, 이는 델타의 소트로비맙 중화와 비슷한 중화 효력을 확인시켜 준다(표 8).

[1489] 전반적으로, 3개의 선두 후보는 다양한 코로나바이러스에 대해 견고하고 비슷한 중화 프로필을 보였다. 3개의 선두 후보 중 개발 후보를 선택하기 위해 개발 가능성 매개변수를 평가했다. AB-1은 최적의 PSR 및 허용 가능한 AC-SISN을 나타냈고, 따라서 개발 후보로서 선택했다(도 12).

[1490] AB-1의 중화 활성은 SARS-CoV-2 델타 시험감염의 햄스터 모델에서 추가로 검증했다. 이러한 생체 내 실험의 경우, AB-1의 가변 영역(V_H/V_L), 동형(시나지스) 및 임상 단계(소트로비맙) 대조군은 햄스터 Fcɣ 수용체와의 상호작용을 설명하기 위해 인간 IgG1(huIgG1, 도 15a-15d) 및 햄스터 IgG2a(hamIgG2a, 도 15e-15h)로서 발현되었다. 햄스터에게 SARS-CoV-2 델타 감염 하루 전에 표시된 항체를 주사했다. 체중은 매일 기록했고 0일(감염 전) 체중에 대한 변화 백분율로서 표현했다. 7일째에 햄스터를 희생시키고 폐를 수집하고 중량을 기록했다(폐 염증의 대용으로서). 인간 IgG1 또는 햄스터 IgG2a로서 발현된 AB-1은 용량 의존적 방식으로 중량 손실로부터 보호되었고(도 15a-b 및 e-f), 이러한 결과는 폐 무게의 감소와 상관관계가 있었다(도 15c 및 g).

[1491] AB-1의 중화 활성은 SARS-CoV-2 오미크론 BA.2 시험감염의 햄스터 모델에서 추가로 검증되었다. 이러한 생체 내 실험의 경우 AB-1, 동형(시나지스) 및 임상 단계(소트로비맙) 대조군의 가변 영역(V_H/V_L)은 햄스터 Fcɣ 수용체와의 상호 작용을 해명하기 위해 햄스터 IgG2a(hamIgG2a, 도 16a-16d)로서 발현되었다. 햄스터에게 SARS-CoV-2 오미크론 BA.2 감염 1일 전에 표시된 항체를 주사했다. 체중은 매일 기록하고 0일(감염 전) 체중에 대한 변화 백분율로서 표현했다. 7일째에 햄스터를 희생시키고, 이들의 폐를 수집하여 무게를 기록했다(폐 염증의 대용으로서). 햄스터 IgG2a로서 발현된 AB-1은 용량 의존적 방식으로 체중 손실로부터 보호했고(도 16a-16b), 이러한 결과는 폐 무게의 감소와 상관 관계가 있었다(도 16c). 따라서, AB-1의 추가 생체 내 특성화는 오미크론 BA.2 감염 모델에서 체중 손실로부터의 보호를 확인시켜 주며, 체중 감소 측정에 의한 보호는 폐에 바이러스 부하의 감소와 상관 관계가 없다(도 15d 및 15h 및 도 16d).

[1492] 도 17a-17d, 도 18a-18c 및 도 19는 AB-1이 오미크론 BQ.1.1, 오미크론 BA.5 및 델타와 같은 다수의 변종에 대해 단독으로 또는 다른 항체(예: 4등급 항-RBD 항체)와 조합으로서 유의한 중화 효력 및 효능을 입증했음을 보여준다.

[1493] 전반적으로, 이러한 결과는 AB-1이 시험관 내 및 생체 내에서 SARS-CoV-2 변종에 대해 강력한 중화 활성이 있음을 입증한다.

[1494] 최근 많은 SARS-CoV-2 변종은 임상 단계 항체에서 현저히 탈출한 것이 출현했다. 이러한 변종 중 일부는 K444 위치에서의 돌연변이와 같은 수렴 진화의 징후를 보인다. 따라서, AB-1 및 임상 단계 항체인 소트로비맙 및 베브텔로비맙에 의한 K444T 돌연변이가 있거나 없는 BA.4/5 슈도바이러스(BA.4/5+K444T)의 중화가 평가되었다. 소트로비맙은 두 슈도바이러스를 모두 잘 중화하지 못하는 반면, 베브텔로비맙은 IC_{50}으로 측정했을 때 BA.4/5+K444T 슈도바이러스의 현저한 중화 장애를 보인다. AB-1은 비슷한 중화 효력으로 BA.4/5 및 BA.4/5+K444T 슈도바이러스를 중화한다(표 9).

[1495] AB-1은 항-RBD 항체가 표적으로 하는 에피토프와 중첩하지 않는 S2 줄기 나선 에피토프를 표적으로 한다. AB-1과 임상 단계 3등급 항-RBD 항체(소트로비맙, 베브텔로비맙) 또는 4등급 항-RBD 항체(항-RBD4)의 조합은 BA.4/5+K444T 슈도바이러스(소트로비맙 및 베브텔로비맙의 중화 활성을 손상시킴)를 사용하여 중화 검정에서 테스트했다. 모든 조합은 AUC(곡선 아래 면적) 및 효능(최대 농도에서의 중화 %)으로 평가한 결과 AB-1 단독에 비해 증강된 중화 프로필을 보여준다(도 13a-13b).

[1496] **실시예 4. 슈도바이러스 중화 검정**

[1497] 베로-TMPRSS2 세포를 조직 배양물 처리된 384웰 플레이트(ThermoFisher, 매사추세츠주 월텀, Cat #164610)에 20 μl 부피로 웰당 3.5 x 10^3개 세포의 밀도로 플레이팅했다. 플레이트를 50 g에서 5초 미만 동안 잠깐 회전시키고 37℃, 5% CO_2에서 2~4시간 동안 인큐베이션했다. 12점 적정 곡선을 생성하기 위해 항체(단독 또는 조합)를

둥근 바닥 96웰 플레이트(ThermoFisher, 매사추세츠주 월텀, Cat #268200)에서 72 μg/ml(4x 최종 농도)부터 시작하여 PBS/0.2% BSA/1x 페니실린-스트렙토마이신(Pen-Strep) 완충액에서 4배 연속 희석하였다. 항체를 동일한 부피의 희석된 SARS-CoV-2 슈도바이러스(SARS-CoV-2 BQ.1.1 스파이크에 의해 위형화된 VSV-dG)와 혼합했다. 항체-바이러스 혼합물을 37C, 5% CO_2에서 30~60분 동안 인큐베이션했다. 항체-바이러스 혼합물 20 μl를 베로-TMPRSS2 세포가 미리 시딩된 384웰 플레이트로 옮겼다. 384웰 플레이트를 50 g에서 5초 미만 동안 잠깐 회전시키고 37℃, 5% CO_2에서 24시간 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션이 끝나면 루시퍼라제 검출 완충액(BPS Bioscience ONE-Step™ Luciferase Assay System, BPS Bioscience, 캘리포니아주 샌디에이고 Cat #60690-3) 40 μl를 세포 배양 플레이트의 각 웰에 첨가했다. 플레이트를 50 g에서 5초 미만 동안 원심분리하고 부드럽게 흔들면서 15분 동안 인큐베이션했다. 발광 신호는 Envision 플레이트 판독기로 기록했다. 결과는 중화 백분율로 표현하고 Prism 9로 분석했다. 곡선은 다음 방정식을 사용하여 데이터를 맞추어 생성했다. 로그(저해제) 대 정규화된 반응 - 가변 기울기(4개 매개변수).

[1498] 도 19에 도시된 바와 같이, AB-1은 다수의 변종에 걸쳐 치료적으로 의미 있는 시험관 내 중화 효력을 나타내며, 이는 SARS-CoV-2의 낮은 면역원성의 고도로 보존된 영역에 결합하여 서로 다른 변종에 태클을 거는 데 사용될 수 있음을 시사한다.

[1499] CDC에서 추적하거나 전 세계적으로 유행이 증가하는 SARS-CoV-2 변종을 대표하는 슈도바이러스(스파이크 단백질로 위형화된 VSV-dG), 예컨대 델타, BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4/5, BA.2.75, BA.2.75.2, BA.4.6, BA.5.2.6, BF.7, BF.11, BN.1, BQ.1, BQ.1.1, XBB, 뿐만 아니라 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스 SARS-CoV-1 및 WIV1이 생산될 것이다. 위형화 시스템은 현재 및 발생할 수 있는 새로운 SARS-CoV-2 변종에 대한 본원에 개시된 폴리펩타이드(예: AB-1)의 중화 활성을 평가하는 데 사용될 것이다. 이러한 결과는 생바이러스로 확인될 것이다. 폴리펩타이드(예: AB-1)의 중화 활성을 손상시킬 수 있는 스파이크 에피토프에 돌연변이를 보유하는 슈도바이러스가 개발되고 평가될 것이다. 이러한 돌연변이는 결합 에피토프의 구조적 및/또는 생화학적 평가, 공개 데이터베이스에 보고된 선택된 서열의 돌연변이 분석, 및 복제 가능 VSV를 사용한 탈출 실험, 또는 상기 조합에 기초하여 선택될 것이다. 마지막으로, 임상 단계의 단클론 항체에 대한 중화 활성을 손상시키는 돌연변이를 보유하는 슈도바이러스에 대한 폴리펩타이드(예: AB-1)의 중화 활성이 테스트될 것이다. 오미크론 하위계통에서 이미 나타난 돌연변이의 경우, 선택된 탈출 돌연변이로 생성된 슈도바이러스 대신 오미크론 하위계통에 대한 중화 활성이 테스트될 것이다.

[1500] **실시예 5. AB-1 에피토프의 생화학적 특성화**

[1501] 단클론 항체(mAb) AB-1은 사내 기계 학습 모델을 사용하고 인간 유래 참조 항체(Hurlburt 2022, Jennewein 2021, Ullah 2021, Li 2022)의 공결정 구조를 활용하여 개발했다. AB-1은 Fc 영역에 LS 돌연변이가 있는 SARS-CoV-2의 스파이크 S2 줄기 나선 펩타이드를 표적으로 하여 반감기를 연장하고 점막 조직으로의 전좌를 촉진하는 인간 IgG1 mAb이다. AB-1은 모든 주요 SARS-CoV-2 변종뿐만 아니라 이전 전염병(SARS-CoV-1) 또는 팬데믹 잠재성(WIV1, 박쥐 SARS 유사 코로나바이러스)과 연관된 다른 사르베코바이러스에 대해 강력한 중화를 입증한다. AB-1은 단일 작용제로서, 그리고 잠재적으로 하나 이상의 다른 항-스파이크 mAb와 조합으로서, 모든 현재 오미크론 하위 계통 및 우려되는 미래의 변종 전반에 걸쳐 고위험 집단에서 COVID-19 예방에 효과적인 것으로 가정된다.

[1502] 실시예 5의 목표는 SARS-CoV-2 스파이크 S2 줄기 나선 펩타이드(참조 항체의 표적 에피토프)에 대한 AB-1의 결합 특성을 평가하는 것이었다. 해리-증강 란탄족 형광 면역검정(DELFIA) 및 표면 플라스몬 공명(SPR)을 사용하여 Hurlburt 2022에 보고된 바이오틴화된 펩타이드(참조 항체 표적 에피토프(aa 1133-1162)에 걸쳐 있는 부분 중첩 펩타이드, 줄기 나선의 C-말단 끝을 나타내는 펩타이드(aa 1149-1167), 및 HIV-1 Env 단백질에서 유래한 대조용 15량체 펩타이드)에 대한 AB-1 및 참조 항체의 결합을 평가했다. 추가적인 바이오틴화된 펩타이드는 SARS-CoV-2 스파이크 S2 줄기 나선(aa 1143-1162)을 포괄하도록 디자인했다.

[1503] *A. DELFIA에 의한 AB-1 에피토프의 생화학적 특성화*

[1504] • 바이오틴화된 펩타이드: SARS-CoV-2 스파이크 S2 펩타이드 1133-1147(Biosynth, 매사추세츠주 가드너, 품목 #LP10933), 1137-1151(Biosynth, 품목 #LP10934), 1141-1155(Biosynth, 품목 #LP10935), 1145-1159(Biosynth, 품목 #LP10936), 1149-1163(Biosynth, 품목 #LP10945), 1153-1167(Biosynth, 품목 #LP10938), 1157-1171(Biosynth, 품목 #LP10939), 1149-1167(Biosynth, 품목 #LP10937), 1143-1162(Biosynth, 품목 #BU17943); HIV-1 Env 펩타이드(Biosynth, 품목 #LP10940). 예를 들어, 표 36 참조.

[1505] · 항체: AB-1(Lonza, 품목 #1100-130922-01), 참조 항체(GenScript USA, Inc., 뉴저지주 피스카타웨이, 품목 #U737NHI220, Fc 영역에 LS 돌연변이가 있는 인간 IgG1로서 발현되는 참조 항체 가변 영역), 동형(GenScript USA, Inc., 품목 #U799WHJ270-3, RSV F 단백질을 표적으로 하고 Fc 영역에 LS 돌연변이가 있는 인간 IgG1로서 발현되는 팔리비주맙 가변 영역).

[1506] · 뉴트라비딘: NeutrAvidin 단백질(Thermo Fisher Scientific, 매사추세츠주 월텀, 카탈로그 #31000).

[1507] · 희석 플레이트: 96웰 플레이트 둥근 바닥, 무처리, 폴리프로필렌(Corning, 뉴욕주 코닝, 카탈로그 #3365; Greiner, 오스트리아 크렘스문스터, 카탈로그 #650201).

[1508] · DELFIA 플레이트: 384웰 플레이트 화이트, MaxiSorp, 폴리스티렌(Thermo Fisher Scientific, 카탈로그 #460372).

[1509] · TBS-T: ddH_2O에 1:20으로 희석된 20X TBS Tween-20(Thermo Fisher Scientific, 카탈로그 #28360).

[1510] · 차단 용액: PBS에 1:5로 희석된 ELISA 검정 희석제 B(5X)(BioLegend, 캘리포니아주 샌디에이고, 카탈로그 #421205).

[1511] · 2차 항체: DELFIA Eu-N1 항-인간 IgG(PerkinElmer, 매사추세츠주 월텀, 카탈로그 #1244-330).

[1512] · 증강 용액: DELFIA 증강 용액(PerkinElmer, 카탈로그 #4001-0010).

[1513] 시간 해상 형광(TRF) 강도 기술인 DELFIA는 서로 다른 SARS-CoV-2 스파이크 S2 줄기 나선 펩타이드에 대한 AB-1의 결합을 결정하기 위해 사용했다. DELFIA 검정은 란탄족(예: 유로퓸[Eu]) 킬레이트 표지 시약을 사용하여 관심 분석물의 존재를 검출하도록 디자인된다. 면역 반응이 완료되면 Eu 이온은 증강 용액을 첨가하여 고체상에 결합된 표지된 면역 성분에서 해리된다. 그런 다음 TRF로 Eu 형광을 측정한다.

[1514] 384웰 플레이트는 실온에서 밤새도록 뉴트라비딘(2 μg/mL)으로 코팅했다. 플레이트를 세척하고 실온에서 1시간 동안 바이오틴화된 펩타이드(50nM)로 코팅했다. 그런 다음 플레이트를 세척하고 실온에서 2시간 동안 차단 용액으로 인큐베이션한 다음, 다시 세척하고 실온에서 1시간 동안 항체(AB-1, 참조 항체 및 동형 대조군)와 인큐베이션했다. 항체 결합은 기술적 삼중 반복물(차단 용액에 제조되고 18 μg/mL에서 시작하는 1:4 연속 희석액)에서 12점 적정 곡선을 사용하여 평가했다. 이후, 플레이트를 세척하고 Eu-표지된 항-인간 IgG 2차 항체(0.1 μg/mL)와 함께 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 마지막으로, 플레이트를 세척하고 DELFIA 증강 용액과 함께 15분 동안 인큐베이션했다. TRF는 PerkinElmer EnVision 플레이트 판독기로 615 nm에서 기록했다.

[1515] 통계 분석은 Prism 9.5.0 소프트웨어로 2개의 독립 반복물에서 유래한 데이터를 사용하여 수행했다. 곡선 아래 면적(AUC) 값 및 95% 신뢰 구간은 사다리꼴 공식을 사용하여 로그-변환된 항체 적정 곡선에서 도출되었다. AB-1 및 참조 항체의 AUC 값 간의 통계적 비교는 다중 비교를 위해 교정된 2원 ANOVA를 사용하여 소프트웨어 설명서(https://www.graphpad.com/support/faqid/2031/)에 보고된 대로 수행했다.

[1516] *B. SPR에 의한 AB-1 에피토프의 생화학적 특성화*

[1517] · Biacore 8K+(Cytiva, 매사추세츠주 말버러, 일련번호 #2873569).

[1518] · Biacore 8K 제어 소프트웨어(Cytiva, 버전 4.0.8.19879).

[1519] · Biacore Insight 평가 소프트웨어(Cytiva, 버전 4.0.8.19879).

[1520] · GraphPad Prism(버전 9.5.0).

[1521] · 바이오틴화된 펩타이드: SARS-CoV-2 스파이크 S2 펩타이드 1133-1147(Biosynth, 품목 #LP10933), 1137-1151(Biosynth, 품목 #LP10934), 1141-1155(Biosynth, 품목 #LP10935), 1145-1159(Biosynth, 품목 #LP10936), 1149-1163(Biosynth, 품목 #LP10945), 1153-1167(Biosynth, 품목 #LP10938), 1157-1171(Biosynth, 품목 #LP10939), 1149-1167(Biosynth, 품목 #LP10937), 1143-1162(Biosynth, 품목 #BU17943); HIV-1 Env 펩타이드(Biosynth, 품목 #LP10940). 예를 들어, 표 36 참조.

[1522] · Fab: AB-1(사내 제조), 참조 항체(사내 제조).

[1523] · 항체: AB-1(사내 생산), 참조 항체 가변 도메인(GenScript USA, Inc., 품목 #U3767HH180-11, 참조 항체 가변 영역은 Fc 영역에 LS 돌연변이가 있는 인간 IgG1로서 발현됨).

[1524] · HBS-EP에 50 μg/mL인 Biotin CAPture 시약, 재생 스톡 1(8M 구아니딘 염산염) 및 재생 스톡 2(1M 수산화나트륨)를 함유하는 시리즈 S Biotin CAPture 키트(Cytiva, 카탈로그 #28920234).

[1525] · 0.2 M HEPES pH 7.4, 3 M NaCl, 60 mM EDTA, 1% 계면활성제 P20으로 구성되고 1X로 제조된 20X HBS-EP+, pH 7.6(Teknova, 캘리포니아주 홀리스터, 카탈로그 #H8022).

[1526] · 마이크로플레이트, 96W, 딥웰, U형 바닥, PP, 2 mL(Porvair, 버지니아주 애쉬랜드, 카탈로그 #219020).

[1527] · 마이크로플레이트 호일 96W(Cytiva, 카탈로그 #28975816).

[1528] Biacore는 SPR을 사용하여 실시간으로 결합 상호작용을 측정하는 무표지 플랫폼이다. 동역학 및 친화성 매개변수는 상호작용을 설명하는 방정식 세트에 대해 최고의 맞춤을 찾는 반복 공정을 통해 실험 데이터에서 추출된다. 연합 속도 상수 $k_a(M^{-1}s^{-1})$는 복합체가 형성되는 속도를 통제한다. 해리 속도 상수 $k_d(s^{-1})$는 복합체가 해리되는 속도를 통제한다. 평형 해리 상수 $K_D(M)$는 상호작용의 강도를 설명한다.

[1529] SARS-CoV-2 스파이크 S2 줄기 나선 영역에 걸쳐 있는 펩타이드에 결합하는 AB-1 및 참조 항체의 반응 단위(RU)를 평가하기 위해 Biacore 8K+를 사용하여 다중 사이클 동역학 접근 방식을 구현했다. 바이오틴화된 펩타이드는 Biotin CAPture 키트를 사용하여 포획했다. Biotin CAPture 시약은 2 μL min^{-1}의 유속으로 180초 동안 주입했다. 바이오틴화된 펩타이드(리간드라고 함)를 10 μL min^{-1}의 유속으로 10초 동안 주입하여 대략 10~20 RU의 포획 수준을 달성했다. AB-1 및 참조 항체(분석물이라고 함)는 100 nM로 180초 동안 30 μL min^{-1}의 유속으로 표면 위에 주입했고, 1X HBS-EP+를 실행 완충액으로 사용하여 900초 동안 복합체를 해리시켰다. 3부의 재생 스톡 1과 1부의 재생 스톡 2의 용액을 120초 동안 10 μL min^{-1}의 유속으로 주입하여 표면을 재생시켰다. 검정은 25℃에서 수행했다. 포획 수준 보고 지점은 리간드 주입이 끝나고 25초 후에 수득했고, 결합 반응 보고 지점은 분석물 주입이 끝나기 5초 전에 수득했다. 결합 반응은 GraphPad Prism을 사용하여 리간드 포획 수준으로 정규화했고 정규화된 결합 반응으로서 보고한다.

[1530] SARS-CoV-2 스파이크 S2 줄기 나선 영역에 걸쳐 있는 펩타이드에 결합하는 AB-1 및 참조 항체 Fab의 동역학을 평가하기 위해 Biacore 8K+를 사용하여 단일 사이클 동역학 접근 방식을 구현했다. 바이오틴화된 펩타이드는 Biotin CAPture 키트를 사용하여 포획했다. Biotin CAPture 시약은 2 μL min^{-1}의 유속으로 180초 동안 주입했다. 바이오틴화된 펩타이드(리간드라고 함)는 대략 10~20 RU의 포획 수준을 달성하기 위해 10 μL min^{-1}의 유속으로 10초 동안 주입했다. AB-1 및 참조 항체의 Fab(분석물이라고 함)를 낮은 분석물 농도에서 시작하여 높은 분석물 농도까지 180초 동안 유속 30 μL min^{-1}로 표면에 순차적으로 주입하고, 1X HBS-EP+를 실행 완충액으로서 사용하여 900초 동안 복합체를 해리시켰다. 농도 시리즈는 총 6개 농도에 대해 300 nM에서 시작하는 3배 연속 희석액으로 이루어졌다. 표면은 3부의 재생 스톡 1과 1부의 재생 스톡 2의 용액을 120초 동안 유속 10 μL min^{-1}로 주입하여 재생시켰다. 검정은 25℃에서 수행했다. 농도 시리즈의 동역학 매개변수는 이중 참조하여 Biacore Insight Evaluation 소프트웨어를 사용하여 질량 수송 제한을 둔 1:1 결합 모델에 데이터를 전역적으로 맞추어 수득했다. 줄기 나선의 C-말단 끝(aa 1149-1167)을 나타내는 SARS-CoV-2 스파이크 S2 펩타이드에 결합하는 AB-1 및 참조 항체의 Fab의 동역학이 보고되고, 결과적으로 생성된 센서그램이 제시된다.

[1531] *C. 결과*

[1532] DELFIA 및 SPR 데이터는 SARS-CoV-2 스파이크 S2 펩타이드에 대한 AB-1의 결합 프로필을 보여준다(도 21, 도 22, 표 13). 이러한 결과의 특이성은 DELFIA 실험에서 동형 대조군의 결합 결여, 및 DELFIA 및 SPR 실험 모두에서 음성 대조군으로서 사용된 HIV-1 Env 펩타이드에 대한 AB-1 및 참조 항체의 결합 결여로 확인된다. 주목할 점은 AB-1 Fab가 참조 항체에 비해 더 높은 친화성으로 줄기 나선의 C-말단 끝(aa 1149-1167)을 나타내는 SARS-CoV-2 스파이크 S2 펩타이드에 결합한다는 것이다(K_D 값: AB-1, 0.9 nM; 참조 항체, 5.4 nM(표 14, 도 23a-23d)).

[1533] 결론적으로, 실시예 5는 AB-1이 참조 항체의 SARS-CoV-2 스파이크 S2 줄기 나선에 더 높은 친화성으로 결합함을 보여준다.

[1534] **실시예 6. AB-1 에피토프의 구조적 특성화**

[1535] 실시예 6의 목표는 SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체 및 스파이크 S2(aa 1149-1167) 줄기 나선 펩타이드 둘 모두와의 복합체에서 AB-1에 대한 구조적 정보를 수집하고 결합 부위를 정의하는 것이었다.

[1536] X선 결정학을 사용하여 스파이크 S2(aa 1149-1167) 줄기 나선 펩타이드와 복합체를 이룬 AB-1 Fab의 구조를 고해상도로 결정했다. 극저온 전자 현미경(Cryo-EM)을 사용하여 SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체와 복합체를 이룬 AB-1 Fab의 구조를 결정했다. 이전 구조 결정 시도에서 관찰된 바와 같이, SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체의 코일-코일 S2 줄기 나선 펩타이드는 매우 가요성이며 Cryo-EM으로 해상하기에는 엄청나게 어려울 수 있다. 이 영역에서의 움직임을 안정화하기 위해, 스파이크 수용체 결합 도메인(RBD)의 4등급 에피토프를 표적으로 하는 내부적으로 발견된 단클론 항체(R-AB-3a)의 Fab 영역을 AB-1 Fab에 결합된 SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체와 복합체로 사용했다.

[1537] *A. Cryo-EM에 의한 AB-1 에피토프의 구조 특성화*

[1538] · 항원: SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체(사내 생산)

[1539] · Fab: AB-1(사내 생산), R-AB-3a(사내 생산)

[1540] · Expi293F™ 세포(Thermo Fisher Scientific, 카탈로그 #A14527)

[1541] · Gibco Expi293™ 발현 배지(Thermo Fisher Scientific, 카탈로그 #A14351-01)

[1542] · ExpiFectamine™ 293 형질감염 키트(Thermo Fisher Scientific, 카탈로그 #A14525)

[1543] · 니켈 세파로스 엑셀(Cytiva, 카탈로그 #17371201, 품목 #10313877)

[1544] · LambdaFabSelect(Cytiva, 카탈로그 #17548201, 품목 #10302825)

[1545] · Capto™ L(Cytiva, 카탈로그 #17547802, 품목 #10305645)

[1546] · Quantifoil Gold R1.2/3 그리드(Electron Microscopy Sciences, 카탈로그 #261655 품목 #Q82801)

[1547] 기기:

[1548] · Kuhner Shaker(Kuhner, 모델: ISF1-ZC Peltier)

[1549] · Akta Pure(Cytiva)

[1550] · SRT-C SEC-500(Sepax, PN: 235500-4630)

[1551] · Superose 6 Increase 10/300 GL(Cytiva, 카탈로그 #29091596, 품목 #10325571)

[1552] · Nanodrop One(Thermo Fisher Scientific, Model Nanodrop One)

[1553] · HPLC 1260 Infinity II(Agilent, TT 번호: 1581T8)

[1554] · Pelco easiGLOW(Pelco, 모델 번호: 91000)

[1555] · Vitrobot Mark IV(Thermo Fisher Scientific, 일련 번호 #220301059)

[1556] · Glacios(Thermo Fisher Scientific, 일련 번호 #9956936)

[1557] 소프트웨어:

[1558] · EPU(Thermo Fisher Scientific, v3.2)

[1559] · cryoSPARC(Structura Biotechnology, v4.1.1)

[1560] · ChimeraX(UCSF RVBI, v1.5)

[1561] *a. SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체의 발현 및 정제*

[1562] SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체는 Gibco™ Expi293™ 발현 시스템 프로토콜에 따라 Expi293™ 세포에서 발현시켰다. 간단히 말해서, 300만 개의 세포를 대략 1 mg의 플라스미드 DNA로 형질감염시켰다. 세포는 궤도 진탕기에서 150 RPM으로 37℃, 상대 습도 80%, CO_2 8%에서 인큐베이션했다. 형질감염 4일 후에 세포를 수확하여 4℃에서 3,900 x g로 30분 동안 펠릿화했다. 상청액을 0.22 μm 필터 유닛에 기울여 따르고 정제할 때까지 4℃에서 보관했다. SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체는 니켈 세파로스 엑셀 수지를 사용하여 정제했다. 상청액은 2 mL의

니켈 세파로스 엑셀 수지와 함께 4℃에서 밤새 인큐베이션하고, 중력 흐름에 의해 정제했다.

[1563] *b. AB-1 및 R-AB-3a Fab의 발현 및 정제*

[1564] AB-1 및 R-AB-3a Fab는 SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체에 사용된 것과 동일한 프로토콜에 따라 Expi293™ 세포에서 발현시켰다. 두 Fab의 상청액을 Capto™ L 수지(AB-1 Fab) 또는 LambdaFabSelect 수지(R-AB-3a Fab)와 함께 4℃에서 밤새 인큐베이션했다. 상청액과 수지의 혼합물을 1X PBS(pH 7.4)에 평형화된 10 mL 일회용 컬럼에 부하했다. 그런 다음 컬럼을 1X PBS(pH 7.4) 10 CV로 세척했다. AB-1 및 R-AB-3a는 50 mM 글리신(pH 2.5)으로 용출시켰다. 단백질은 1M Tris-HCl(pH 8.0)로 즉시 중화했다. 각 단백질은 PD-10 탈염 컬럼을 사용하여 완충액 교환하고 1X PBS(pH 7.4)로 용출했다. 정제된 단백질은 농축하여 SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체와 복합화될 때까지 4℃에서 유지했다.

[1565] *c. AB-1 및 R-AB-3a Fab와 SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체의 복합체화*

[1566] SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체를 AB-1 및 R-AB-3a Fab와 1:2:2 몰 비율로 4℃에서 밤새도록 부드럽게 혼합하면서 인큐베이션했다. 복합체는 50 mM HEPES(pH 8.0), 150 mM NaCl로 평형화된 Superose 6 Increase 10/300GL 컬럼에서 크기 배제 크로마토그래피로 정제했다. 주입하기 전에 인큐베이션된 샘플을 1699 x g로 회전시켰다. 복합체 1 mL를 1 mL 루프를 통해 컬럼에 주입했고; 실행 동안의 유속은 0.5 mL/분이었다. 각각 용출된 피크는 SDS-PAGE로 분석하여 SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체와 AB-1 및 R-AB-3a Fab 사이의 복합체를 함유한 분획을 확인했다. 이러한 분획은 50 mM HEPES(pH 8.0), 150 mM NaCl에 평형화된 SRT-C SEC-500 컬럼에서 aSEC로 추가 분석했다.

[1567] *d. Cryo-EM 샘플 제조*

[1568] 샘플 4마이크로리터를 Quantifoil 골드 그리드에 적용하여 음극성을 이용하여 0.15 mA의 플라즈마 전류로 30초 동안 글로우 방전시켰다.

[1569] *e. Cryo-EM 데이터 수집*

[1570] Cryo-EM 이미지는 EPU 소프트웨어(v3.2)를 사용하여 Glacios cryo-TEM에서 획득했다. Glacios는 Falcon4i 직접 전자 검출기와 10eV의 제로 손실 슬릿 폭을 가진 Selectris 에너지 필터로 200kV에서 작동시켰다. 5160개의 무비(movie)는 0.876Å의 픽셀 크기에서 130,000배 배율로 수집했다. 무비당 총 선량은 제곱 옹스트롬당 51.3개의 전자였다. 표적화된 디포커스 범위는 0.5-2.4 μm였다.

[1571] *f. Cryo-EM 데이터 처리*

[1572] 모든 계산 단계는 cryoSPARC(v4.1.1) 소프트웨어 제품군 및 ChimeraX(v1.5) 분자 시각화 소프트웨어를 사용하여 수행했다. EER 형식의 무비를 가져와 40개의 프레임으로 분할하고 물리적 픽셀 크기로 샘플링했다. 빔 유도 움직임 교정, 프레임당 선량 가중, 및 CTF 추정은 cryoSPARC(v4.1.1)에서 패치 움직임 교정 및 패치 CTF 작업을 사용하여 수행했다. 노출은 대화형 노출 큐레이션 도구를 사용하여 반자동으로 선택했다. CTF 맞춤 해상도, 디포커스 및 상대적 얼음 두께에 대한 엄격한 컷오프를 설정한 후, 후속 처리를 위해 2,921개 이미지를 선택했다.

[1573] 주형 기반의 입자 선택은 20Å으로 저역 통과 필터링된 SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체의 3D 맵에서 투영하여 수행했다. 2921개 현미경 사진에서 466,074개 입자가 추출되었다. 200개 등급으로 2D 분류를 수행하여 잘못 선택되거나 깨진 입자를 식별하고 후속 처리를 위해 87,564개 입자를 유지했다.

[1574] 3개 등급으로 순이론적 재구성을 수행하여 51,996개 입자의 하위 집합에서 SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체의 예상 크기 및 모양을 갖는 초기 3D 맵을 산출했다. 이후 이러한 입자의 cryoSPARC에서 불균일한 3D 정제를 통해 금 표준 FSC 기준에 따라 3.6Å 해상도에서 '콘센서스 맵'을 산출했다.

[1575] *g. 집중 분류 및 모델 맞춤*

[1576] 결합된 Fab가 없는 SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체의 원자 모델은 ChimeraX(v1.5)의 '맵에 맞춤' 도구를 사용하여 콘센서스 맵에 계산적으로 도킹시켰다. 맵은 이 맵의 RBD 및 S2 줄기 나선 영역에서 여러 설명되지 않는 밀도를 제외하고는 밀도에 꼭 맞는다. 맵의 가우시안 저역 통과 필터링은 이들 밀도가 Fab 분자에 대해 예상된 대로 중앙에 구멍이 있는 덤벨 모양임을 보여주었다. ChimeraX의 '분절 맵' 도구 및 cryoSPARC의 부피 도구를 사용하여 프로펠러 모양의 추정 Fab 밀도를 둘러싼 S2 줄기 나선 주위에 집중된 마스크(mask)를 생성했다. cryoSPARC에서 정렬 없이 집중된 3D 분류는 10개의 등급을 이용하여 수행하여 추정상의 S2 줄기 나선 결합된 Fab의 밀도가 더 강한 9,822개 입자의 하위 집합을 식별했다. 이 하위 집합은 금 표준 FSC 기준에 따라 5.7 Å

해상도로 비균일 정제를 사용하여 대칭을 적용함이 없이 정제했다.

[1577] cryoSPARC에서 국소 해상도 추정은 S2 줄기 나선 결합 Fab가 SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체의 코어보다 낮은 국소 해상도를 가짐을 보여주었다. Fab의 CDR 함유 도메인은 대략 8Å 국소 해상도였고, 반면 Fab의 가요성있게 연관된 프레임워크 도메인은 대략 14-20Å 국소 해상도였다. 이러한 이유로 폭이 3Å인 ChimeraX(v1.5)의 가우시안 저역 통과 필터를 적용했다. 하나의 Fab는 다른 2개보다 현저히 더 약하다. 그럼에도 불구하고, 이들 밀도는 ChimeraX의 '맵에 맞춤' 도구를 사용하여 AB-1 Fab-S2 줄기 나선 복합 결정 구조(아래 설명)의 3개의 카피를 3개의 S2 줄기 나선 Fab 밀도 각각에 분명하게 도킹시키기에 충분했다. RBD 결합 R-AB-3a Fab의 구조도 스파이크 RBD에서 덤벨 모양의 밀도에 도킹되었다.

[1578] *B. X선 결정학에 의한 AB-1 에피토프의 구조적 특성화*

[1579] · Fab: AB-1(사내 제조).

[1580] · Fabalactica Midispin Fab 분해 키트(Genovis, 카탈로그 번호 A2-AFK-100).

[1581] · 펩타이드: SARS-CoV-2 스파이크 S2 펩타이드 1149-1167(Biosynth, 품목 번호 LP10941).

[1582] · MCSG-3 결정화 스크린(Anatrace, 부품 번호 MCSG-3).

[1583] · 16/900 Superdex 200 pg 컬럼(맞춤형).

[1584] *a. AB-1 Fab 및 SARS-CoV-2 Spike S2(aa 1149-1167) 펩타이드의 생산*

[1585] AB-1은 Lonza에서 생산되었으며, 단량체 함량은 SE-HPLC로 평가했다. Fab는 Genovis의 Fabalactica Midispin Fab 분해 키트를 제조업체의 지침에 따라 사용하여 IgG로부터 분해하고 정제했다. SARS-CoV-2 스파이크 S2(aa 1149-1167) 펩타이드(H_2N-KEELDKYFKNHTSPDVDLG-OH)(서열번호 197)는 Biosynth에서 합성되었으며 HPLC, 질량 분석법 및 아미노산 분석을 사용하여 품질을 검증했다. SARS-CoV-2 스파이크 S2(aa 1149-1167) 펩타이드에 대한 AB-1의 결합은 AB-1-001-PD에서 평가했다.

[1586] *b. AB-1 Fab:SARS-CoV-2 스파이크 S2(aa 1149-1167) 펩타이드 공결정화 시험:*

[1587] AB-1 Fab 및 SARS-CoV-2 스파이크 S2(aa 1149-1167) 펩타이드를 1:1 몰 비율로 첨가하고, 얼음 위에서 20분간 인큐베이션하고, 농축하여 16/900 Superdex 200 pg 컬럼(완충액: 25 mM HEPES, pH 7.5, 150 mM NaCl)에 주입했다. 피크 분획은 SDS-PAGE로 분석하고, 합하여 10 mg/mL로 농축했다. ARI Crystal Gryphon 드롭 세팅 로봇은 96-3 Intelliplates를 사용하여 복합체에 대한 결정화 드롭을 결정화 조건에 대한 복합체의 3가지 비율(1:1, 2:1. 및 3:1)에서 10 mg/mL로 설정했다. 96웰 MCSG-3 상업용 스크린을 설정하고 4 및 20℃에서 인큐베이션했다.

[1588] *c. AB-1 Fab:SARS-CoV-2 Spike S2(aa 1149-1167) 펩타이드 데이터 수집 및 구조 결정*

[1589] 4℃에서 MCSG-2 A2(1:1 비율)의 결정을 수확하여 20% 글리세롤에 냉동보호했다. 결정을 NSLS2 싱크로트론으로 보내고, X선 데이터 세트를 Eiger X 9M 검출기를 사용하여 AMX 빔라인에서 수집했다. 데이터는 DIALS 및 XDS를 사용하여 1.93Å까지 처리했다. 처리 즉시, 데이터 세트는 펩타이드에 대한 참조 항체 및 AB-1 Fab의 AlphaFold 모델을 가지고 Phaser_MR을 사용하여 분자 대체를 통해 단계적으로 도입했다. Phenix 및 Coot를 사용하여 여러 차례 정제를 수행했다.

[1590] *C. 결과*

[1591] Cryo-EM을 통한 AB-1 Fab:SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체 복합체 및 X선 결정학을 통한 AB-1 Fab:SARS-CoV-2 스파이크 S2(aa 1149-1167) 펩타이드 복합체의 구조적 특성화는 AB-1이 S2 펩타이드에 결합한다는 것을 보여준다(도 24a-24c). 또한, 결과는 AB-1 Fab의 3개의 카피가 SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체에 결합할 수 있음을 보여준다.

[1592] 결론적으로, SARS-CoV-2 BA.1 스파이크 삼량체 및 SARS-CoV-2 스파이크 S2(aa 1149-1167) 펩타이드와 복합체를 이룬 AB-1 Fab의 구조적 특성화는 AB-1이 SARS-CoV-2 스파이크 S2 줄기 나선 펩타이드에 결합한다는 것을 보여주었다.

[1593] **실시예 7. AB-1 에피토프 및 인접 서열의 돌연변이 분석**

[1594] 실시예 7의 목표는 팬데믹 기간(2020년 1월 6일~2023년 3월 1일) 동안 공개적으로 보고된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 서열 중에서 AB-1 에피토프, 에피토프 인접 영역(단백질 구조에서 에피토프로부터 5옹스트롬 이내), 헵

타드 반복체 1(HR1) 및 헵타드 반복체 2(HR2) 내 돌연변이의 상대 빈도를 정의하여 AB-1의 중화 효능에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 영역의 서열 보존을 평가하는 것이었다.

[1595] *A. 관심 영역의 정의*

[1596] 이 연구에서 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 4개의 관심 영역은 다음과 같다: AB-1 에피토프(이하 "에피토프"라고 함), 에피토프에 인접한 잔기(이하 "에피토프 인접"이라고 함), HR1 및 HR2. 에피토프 잔기 및 SARS-CoV-2 스파이크 단백질(PDB ID: 6VSB)의 공개적으로 이용 가능한 구조를 사용하여 "에피토프 인접" 잔기는 에피토프-잔기 원자로부터 5옹스트롬 이내에 있는 임의의 원자를 함유하는 잔기로서 정의했다. HR1 및 HR2에 해당하는 잔기는 SARS-CoV-2 표면 당단백질 YP_009724390.1에 대한 NCBI 엔트리에 정의되어 있다. SARS-CoV-2 스파이크 서열에서 이들 4개 영역 각각의 위치는 표 15에 요약되어 있다. 에피토프가 HR2와 교차하므로 두 영역에 모두 속하는 잔기가 이중으로 계수되는 것을 피하기 위해 교차 영역은 "에피토프" 범주의 일부로 정의했고 분석 전반에 걸쳐 HR2 범주에서 제외했다. 마찬가지로 에피토프 인접 위치도 HR2와 교차하며; 이 교차는 HR2의 일부인 것으로 정의하고 분석을 위해 에피토프 인접 범주에서 제외했다.

[1597] *B. AB-1 에피토프, 인접 영역 및 헵타드 반복체에 있는 관련 돌연변이의 식별*

[1598] covSPECTRUM API(애플리케이션 프로그래밍 인터페이스)를 사용하여 4개의 관심 영역 각각에서 발생하는 돌연변이에 대해 GenBank 데이터베이스에 문의했다(Chen 2021). 각 돌연변이에 대해 돌연변이의 상대 빈도는 2020년 1월 6일부터 2023년 3월 1일까지 매월 종료되는 기간 동안 매월 3가지 다른 회고 기간: 1개월, 3개월 및 전체 기간(2020년 1월 6일 이후)을 사용하여 계산했다. 상대 빈도는 주어진 시간 간격 동안 관찰된 관심 돌연변이가 있는 서열 수를 동일한 시간 간격 동안 관찰된 총 서열 수로 나누어 결정했다.

[1599] 다음 기준을 충족하는 돌연변이가 식별되었다:

[1600] • "에피토프", "에피토프 인접", "HR1" 또는 "HR2"에 속함:

[1601] • a), b) 또는 둘 다를 충족함:

[1602] a) 역대의 상대 빈도: 데이터 가용성 시작(2020년 1월 6일)부터 2023년 3월 1일까지 기탁된 모든 서열 중에서 상대 빈도가 적어도 0.001임.

[1603] b) 최근 상대 빈도: 2023년 1월 1일부터 2023년 3월 1일까지 기탁된 모든 서열 중에서 상대 빈도가 적어도 0.01이며 해당 기간 동안 적어도 100회 관찰됨.

[1604] 상대 빈도 데이터는 돌연변이가 현재 유병률을 증가시키거나 감소시키는 것으로 나타나는지 관찰하기 위해 팬데믹 기간 동안 플로팅했다.

[1605] *C. 돌연변이를 수용하는 서열 중에서 가장 우세한 계통의 식별*

[1606] 관심 있는 각 돌연변이를 수용하는 서열 중 가장 우세한 균주를 식별하기 위해, covSPECTRUM은 데이터 가용성 시작일인 2020년 1월 6일부터 2023년 3월 1일까지 관찰된 각 돌연변이가 있는 서열 집합에 대해 문의했다. 각 돌연변이에 대해, 돌연변이를 수용한 모든 서열에 대해 계통 할당을 집계하고(covSPECTRUM에서 보고한 nextcladePangoLineage 할당) 절대 계수에 따라 계통에 순위를 매겼다. 각 돌연변이 및 계통에 대해, 계수를 돌연변이가 있는 모든 서열 중에서 균주의 상대 빈도로 변환하기 위해, 돌연변이가 있는 계통 서열의 계수를 2020년 1월 6일부터 2023년 3월 1일까지 관찰된 돌연변이가 있는 서열의 총 수로 나누었다. 이 분석에서, 각 돌연변이와 연관된 가장 빈번한 4가지 계통이 보고된다.

[1607] *D. 가장 우세한 계통에서 관심 있는 돌연변이의 상대 빈도*

[1608] 가장 우세한 5개의 계통이 2023년 3월 1일자로 끝나는 3개의 기간(1개월, 3개월, 및 2020년 1월 6일 이후) 각각에 대해 이러한 기간 각각에 걸쳐 관찰된 계통의 빈도에 대해 covSPECTRUM API에 문의하여 결정했다. 각 계통의 전체 우세도는 계수를 상대 빈도로 변환시켜 결정했다: 각 시간 간격에서 관찰된 계통 계수는 해당 동일한 시간 간격에서 관찰된 서열의 총 수로 나누었다.

[1609] 각 기간 동안 가장 우세한 5개 계통에 대해, 각 계통 내 돌연변이의 상대 빈도는 다음과 같이 결정했다: 시간 간격 내에서 돌연변이가 있는 계통에 속하는 서열의 수를 문의하고, 그 다음 동일한 시간 간격에서 계통에 속하는 모든 서열의 수로 나누었다. 이러한 상대 빈도는 가장 우세한 계통에서 관심 돌연변이의 우세도를 평가할 수 있게 한다.

[1610] *E. 분석 소프트웨어*

[1611] 데이터를 검색하고 분석을 완료하는 데 사용된 사용자 지정 파이썬 스크립트는 GitLab의 버전화된 저장소에 저장된다: https://gitlab.com/generatebio/computational_sciences/projects/sars-mutation-tracking

[1612] *F. 결과*

[1613] 도 25는 3개의 서로 다른 시간 간격에 걸쳐 관심 있는 4개의 영역(HR1, HR2, 에피토프, 에피토프 인접) 내에서 발생하는 모든 돌연변이에 대한 상대 빈도 분포를 보여준다. 대시선은 역대 상대 빈도에 대한 임계값(0.001) 및 최근 상대 빈도에 대한 임계값(0.01)을 나타낸다. AB-1 에피토프 내에서는 어떠한 시간 간격에서도 0.01 상대 빈도를 초과하는 돌연변이가 없다. 전반적으로, 이러한 관심 있는 4개의 영역에서 관찰된 돌연변이의 대부분은 낮은 빈도로 발생했다.

[1614] 관심 돌연변이 기준을 충족하는 각 개별 돌연변이를 조사했다. 각 돌연변이에 대해, 팬데믹 과정에 걸친 상대 빈도 프로필을 평가하여 돌연변이의 미래 관련성을 잠재적으로 유추했다.

[1615] 도 26은 AB-1 에피토프 내의 관심 돌연변이를 보여준다. 이러한 돌연변이 중 하나인 V1176F만은 팬데믹의 어느 시점에서든 0.01의 상대 빈도를 초과했다. V1176F는 P.1(감마) 계통에서 가장 자주 관찰되었고(표 15), 이는 더 이상 순환계 중의 우세한 계통이 아니다. 최근 상대 빈도가 증가하는 추세를 보인 돌연변이는 P1162L 및 P1162S이다. 하지만, 이들의 상대 빈도는 0.01을 결코 넘지 않았다.

[1616] 도 27은 HR1 영역 내의 관심 돌연변이를 보여준다. L981F, N969K 및 Q954H와 같은, 이 영역의 여러 돌연변이는 최근 순환 오미크론 계통에서 우세해졌고(도 30), 반면 D950N 및 S982A와 같은 다른 돌연변이는 이전의 순환 계통과 연관이 있고 최근 순환 계통에서는 더 이상 우세하지 않다(도 30)(https://covariants.org/shared-mutations). 나머지 돌연변이(Q957R, S939F)는 낮은 상대 빈도를 보였고, 상승 추세를 보이지 않았다. 이러한 각 돌연변이의 상대 빈도, 뿐만 아니라 각 돌연변이를 수용하는 가장 우세한 계통은 표 16에 요약되어 있다.

[1617] HR2 영역 내 돌연변이 분석 결과, 표시된 기준을 충족하는 하나의 돌연변이만이 드러났다: K1191N, 이는 현재 순환 계통에서 더 이상 우세하지 않다(도 28, 표 16).

[1618] HR2 내에서 이미 분석된 것 외에는 기준을 충족하는 AB-1 에피토프에 인접한(5 옹스트롬 이내) 잔기에서는 어떠한 추가 돌연변이도 관찰되지 않았다.

[1619] 표 16은 기준을 충족하는 모든 돌연변이(역대의 상대 빈도 또는 최근 상대 빈도 및 계수)를 상대 빈도 데이터 및 각각 주어진 돌연변이가 있는 서열 중 가장 우세한 4개 계통(데이터 이용 가능 시작일부터 2023년 3월 1일까지)과 함께 나열한다. D950N, Q954H, N969K 및 L981F와 같이 계통 내에서 고정된 보다 빈번한 변종의 경우(도 30), 가장 빈번한 계통은 밀접한 관련이 있다. Q954H, N969K 및 L981F는 오미크론 계통에서 고정된 것으로 보이고 최근 오미크론 관련 계통 간에 공유되며; D950N은 델타 관련 계통에서 우세했다(covariants.org/shared-mutations).

[1620] AB-1 에피토프 내에서 V1176F는 주로 P.1(감마) 관련 계통에서 관찰되었으며 최근 시간 간격에서는 빈번하게 관찰되지 않았다. 나머지 돌연변이인 P1162L, P1162S 및 G1167V는 3개의 간격 모두에서 덜 빈번하고 계통의 혼합물에서 관찰된다. 최근 더 높은 빈도로 검출된 2개의 돌연변이인 P1162S 및 P1162L은 모두 델타 및 오미크론 관련 계통에서 관찰되었다.

[1621] 표 16에 요약된 관심 돌연변이의 상대 빈도는 가장 우세한 계통에서 평가되었다. 도 29는 2023년 3월 1일에 끝나는 3개의 시간 간격 동안 우세한 계통의 상대 우세도를 보여준다. 각 시간 간격 동안 가장 우세한 5개 계통의 경우, 관심 있는 돌연변이의 상대 빈도는 각각의 이들 계통 내에서 계산되었다(도 30). 오미크론 계통에서 흔한 돌연변이인 Q954H 및 N969K는 가장 우세한 계통 중에서 임의의 인지 가능한 빈도로 발생하는 유일한 돌연변이이지만, 이들은 AB-1 에피토프에는 존재하지 않는다. AB-1 에피토프 내 돌연변이(G1167V, P1162L, P1162S 및 V1176F)는 가장 우세한 계통에서 모두 낮은 빈도로 발생한다.

[1622] 결론적으로, 실시예 7은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질(AB-1 에피토프, 에피토프 인접 영역, HR1 및 HR2)의 관심 영역에서 표시된 상대 빈도로 검출된 돌연변이를 범주화한다. 이들 돌연변이 중 일부는 오미크론 변종(Q954H, N969, L981F)과 같은 순환 균주에서 검출되었고, 다른 일부는 알파 변종(S982A) 및 델타 변종(D950N)과 같은 이전의 순환 균주와 연관이 있었다. 이들과 비교했을 때, AB-1 에피토프에 나타나는 돌연변이는 팬데믹 기간 동안 매우 낮은 빈도로 발생했다.

[1623] **실시예 8. SARS-CoV-2 스파이크 삼량체에 결합하는 AB-1**

[1624] 실시예 8의 목표는 SARS-CoV-2 변종 및 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스를 대표하는 스파이크 삼량체에 대한 AB-1의 결합 특성을 평가하는 것이었다.

[1625] DELFIA 및 SPR을 사용하여 다음을 대표하는 스파이크 삼량체 패널에 대한 AB-1 및 참조 항체의 결합을 평가했다:

[1626] a) SARS-CoV-2 프리-오미크론 변종(D614G(D614G 돌연변이가 있는 조상 균주) 및 델타(B.1.617.2));

[1627] b) 주요 SARS-CoV-2 오미크론 변종(BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.3.20, BA.2.75, BA.2.75.2, BA.4, BA.5, BA.4.6, BF.7, BN.1, BQ.1, BQ.1.1, XBB, XBB.1, XBB.1.5);

[1628] c) 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스(WIV1, SARS-CoV-1); 및

[1629] d) 돌연변이 분석 연구에서 식별된 AB-1 에피토프(P1162S 및 P1162L)에 다형성이 있는 SARS-CoV-2 오미크론 변종

[1630] 주목할 점은 재조합 SARS-CoV-2 BA.2+P1162L, SARS-CoV-2 BA.2+P1162S 및 SARS-CoV-2 BA.2(모체(AB-1 에피토프에 돌연변이가 없는 BA.2 스파이크 서열)) 스파이크 삼량체는 단일 배치(batch)에서 내부적으로 생산되었고, 반면 다른 모든 스파이크 삼량체(WIV1 제외)는 단일 공급원에서 상업적으로 구매하여 공급업체 권장 사항에 따라 재구성했다. 각 공급원 간의 재조합 단백질 생산의 고유한 차이를 설명하기 위해 SARS-CoV-2 BA.2+P1162L 및 SARS-CoV-2 BA.2+P1162S 스파이크 삼량체에 대해 수득된 데이터를 SARS-CoV-2 BA.2(모체)와 비교한 반면, 다른 스파이크 삼량체로 생성된 데이터는 SARS-CoV-2 D614G와 비교했다.

[1631] *A. DELFIA에 의한 SARS-CoV-2 및 비-SARS-CoV-2 스파이크 삼량체에 결합하는 AB-1*

[1632] · 재조합 스파이크 삼량체: WIV1(사내 생산); SARS-CoV-1(ACRO Biosystems, 카탈로그 #SPN-S52H6, 품목 #4102-223VF1-12M); SARS-CoV-2 D614G(ACRO Biosystems, 카탈로그 #SPN-C52H3, 품목 #3841-216YF1-Y8); SARS-CoV-2 델타(Pango 계통 B.1.617.2, ACRO Biosystems, 카탈로그 #SPN-C52He, 품목 #4961-222HF1-11X); SARS-CoV-2 BA.1(ACRO Biosystems, 카탈로그 #SPN-C52Hz, 품목 #5714a-21CCR1-Z4); SARS-CoV-2 BA.1.1(ACRO Biosystems, #SPN-C5224, 품목 #6222-224EF1-12M); SARS-CoV-2 BA.2(ACRO Biosystems #SPN-C5223, 품목 #5910-2232F1-11S); SARS-CoV-2 BA.2.12.1(ACRO Biosystems, #SPN-C522d, 품목 #6307-224UF1-12T); SARS-CoV-2 BA.2.3.20(ACRO Biosystems, #SPN-C522n, 품목 #7111-22B9F1-176); SARS-CoV-2 BA.2.75(ACRO Biosystems, 카탈로그 번호 SPN-C522f, 품목 #6764a-227DF1-15C); SARS-CoV-2 BA.2.75.2(ACRO Biosystems, #SPN-C522r, 품목 #7198-22BFF1-178); SARS-CoV-2 BA.4(ACRO Biosystems, #SPN-C5229, 품목 #6292-2255F1-132); SARS-CoV-2 BA.4.6(ACRO Biosystems, #SPN-C522m, 품목 #6992-229MF1-162); SARS-CoV-2 BF.7(ACRO Biosystems, #SPN-C522Q, 품목 #7159-22ANF1-16V); SARS-CoV-2 BN.1(ACRO Biosystems, #SPN-C524b, 품목 #7459-22CHF1-17X); SARS-CoV-2 BQ.1(ACRO Biosystems, #SPN-C524a, 품목 #7433-2315F1-188); SARS-CoV-2 BQ.1.1(ACRO Biosystems, #SPN-C522s, 품목 #7199-22B3F1-171); SARS-CoV-2 XBB(ACRO Biosystems, #SPN-C5248, 품목 #7367a-22C6F1-17P); SARS-CoV-2 XBB.1(ACRO Biosystems, #SPN-C522t, 품목 #7256-22B7F1-182); SARS-CoV-2 XBB.1.5(ACRO Biosystems, #SPN-C524i, 품목 #7643-231AF1-188); SARS-CoV-2 BA.2+P1162L(BA.2_P1162L__EPI_ISL_10027138, 사내 생산); SARS-CoV-2 BA.2+P1162S(BA.2_P1162S__EPI_ISL_10014673, 사내 생산); SARS-CoV-2 BA.2(모체)(오미크론_BA.2__EPI_ISL_10000005, 사내 생산).

[1633] · 항체: AB-1(Lonza, 품목 #1100-130922-01), 참조 항체(GenScript USA, Inc., 품목 #U737NHI220-3, Fc 영역에 LS 돌연변이가 있는 인간 IgG1로서 발현된 참조 항체 가변 영역), 동형 대조군(GenScript USA, Inc., 품목 #U799WHJ270-3, RSV F 단백질을 표적으로 하고 Fc 영역에 LS 돌연변이가 있는 인간 IgG1로서 발현되는 팔리비주맙 가변 영역).

[1634] · 희석 플레이트: 96웰 플레이트 둥근 바닥, 무처리, 폴리프로필렌(Corning, #3365; Greiner, #650201).

[1635] · DELFIA 플레이트: 384웰 플레이트 흰색, MaxiSorp, 폴리스티렌(Thermo Fisher Scientific, #460372).

[1636] · TBS-T: ddH_2O에 1:20으로 희석된 20X TBS Tween-20(Thermo Fisher Scientific, #28360).

[1637] · 차단 용액: PBS에 1:5로 희석된 ELISA 검정 희석제 B(5X)(BioLegend, #421205).

[1638] · 2차 항체: DELFIA Eu-N1 항-인간 IgG(PerkinElmer, #1244-330).

[1639] · 증강 용액: DELFIA 증강 용액(PerkinElmer, #4001-0010).

[1640] 시간 해상 형광(TRF) 강도 기술인 DELFIA를 사용하여 서로 다른 SARS-CoV-2 스파이크 삼량체에 대한 AB-1의 결합을 결정했다. DELFIA 검정은 란탄족(예: 유로퓸[Eu]) 킬레이트 표지 시약을 사용하여 관심 있는 분석물의 존재를 검출하도록 디자인했다. 면역 반응이 완료되면 Eu 이온은 증강 용액을 첨가하여 고체상에 결합된 표지된 면역 성분에서 해리된다. 그런 다음 Eu 형광은 TRF로 측정된다.

[1641] 384개(384)웰 플레이트를 스파이크 삼량체(5 μg/ml)로 4℃에서 밤새 코팅했다. 플레이트를 세척하고 차단 용액으로 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한 다음, 다시 세척하고 항체로 실온에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 항체 결합은 기술적 4중 반복물(차단 용액에서 제조되고 18 μg/ml에서 시작한 1:4 연속 희석액)에서 12점 적정 곡선을 사용하여 평가했다. 그런 다음, 플레이트를 세척하고 Eu 표지 항-인간 IgG 2차 항체(0.1 μg/ml)와 함께 실온에서 30분간 인큐베이션했다. 마지막으로, 플레이트를 세척하고 DELFIA 증강 용액과 함께 15분간 인큐베이션했다. TRF는 PerkinElmer EnVision 플레이트 판독기로 615nm에서 기록했다.

[1642] 통계 분석은 Prism 9.5.0 소프트웨어로 수행했다. 최대 절반 유효 농도(EC_{50}) 값 및 95% 신뢰 구간은 로그(저해제) 대 반응 -- 가변 기울기(4개 매개변수) 방정식을 사용하여 각 로그 변환 항체 적정 곡선에 대해 도출되었다.

[1643] *B. SPR에 의한 SARS-CoV-2 스파이크 삼량체에 대한 AB-1 결합 동역학*

[1644] · Biacore 8K+(Cytiva, 일련 번호 #2873569).

[1645] · Biacore 8K 제어 소프트웨어(Cytiva, 버전 4.0.8.19879).

[1646] · Biacore Insight 평가 소프트웨어(Cytiva, 버전 4.0.8.19879).

[1647] · 재조합 스파이크 삼량체, His-태그: SARS-CoV-2 D614G(ACRO Biosystems, #SPN-C52H3, 품목 #3841-216YF1-Y8); SARS-CoV-2 델타(Pango 계통 B.1.617.2, ACRO Biosystems, #SPN-C52He, 품목 #4961-2189F1-YF); SARS-CoV-2 BA.4(ACRO Biosystems, #SPN-C5229, 품목 #6292-2255F1-132); SARS-CoV-2 BA.5(ACRO Biosystems, 카탈로그 #SPN-C522e, 품목 #6371-225RF1-144); SARS-CoV-2 BQ.1.1(ACRO Biosystems, #SPN-C522s, 품목 #7199-22B3F1-17L); SARS-CoV-2 XBB.1.5(ACRO Biosystems, #SPN-C524i, 품목 #7643-231AF1-188); SARS-CoV-2 BA.2+P1162L(BA.2_P1162L__EPI_ISL_10027138, 사내 생산); SARS-CoV-2 BA.2+P1162S(BA.2_P1162S__EPI_ISL_10014673, 사내 생산); SARS-CoV-2 BA.2(모체, 오미크론_BA.2__EPI_ISL_10000005, 사내 생산); MERS(ACRO Biosystems, #SPN-M52H4, 품목 #4103a-212GF1-YV).

[1648] · Fab: AB-1(사내 제조), 참조 항체(사내 제조).

[1649] · 시리즈 S 센서 칩 CM4(Cytiva, #29104989).

[1650] · 아민 커플링 키트, N-하이드록시숙신이미드(NHS), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 염산염(EDC) 및 1 M 에탄올아민 염산염, pH 8.5로 구성된 유형 2(Cytiva, #BR100633).

[1651] · THE His 태그 항체(항-His, Genscript, #A00186).

[1652] · 10 mM 아세트산나트륨, pH 4.5(Cytiva, #BR100350).

[1653] · 10 mM 글리신-HCl, pH 2.1(Cytiva, #29234601).

[1654] · 20X HBS-EP+, pH 7.6(Teknova, #H8022)은 0.2 M HEPES pH 7.4, 3 M NaCl, 60 mM EDTA, 1% 계면활성제 P20으로 구성되고 1X로 제조됨.

[1655] · 마이크로플레이트, 96W, 딥웰, U형 바닥, PP, 1 mL(Greiner, #780201)

[1656] · 마이크로플레이트 호일 96W(Cytiva, #28975816)

[1657] Biacore는 SPR을 사용하여 실시간으로 결합 상호작용을 측정하는 무표지 플랫폼이다. 동역학 및 친화성 매개변수는 상호작용을 설명하는 방정식 세트에 대한 최고의 맞춤을 찾는 반복적 프로세스를 통해 실험 데이터에서 추출된다. 연합 속도 상수 $k_a(M^{-1}s^{-1})$는 복합체가 형성되는 속도를 통제한다. 해리 속도 상수 $k_d(s^{-1})$는 복합체가 해

리되는 속도를 통제한다. 평형 해리 상수 K_D(M)는 상호작용의 강도를 설명한다.

[1658] SARS-CoV-2 스파이크 삼량체 패널에 결합하는 AB-1 및 참조 항체 Fab의 동역학을 평가하기 위해 Biacore 8K+를 사용하여 다중 사이클 동역학 접근 방식을 구현했다. 항-His 포획 센서 표면은 흐름 셀 1 및 2와 직렬의 모두 8개 채널을 따라, 400 mM EDC와 100 mM NHS의 1:1(v/v) 혼합물로 CM4 센서 칩을 활성화하고, 아세트산 나트륨, pH 4.5에 희석된 His 태그 항체 25 μg/mL을 주입하고, 각 명령에 대해 10 μL min^{-1}의 유속으로 420초 동안 1 M 에탄올아민, pH 8.5를 사용하여 표면을 비활성화하여 대략 5000개의 고정화된 항-His 반응 단위(RU)를 달성하도록 제조했다. His 태그화된 SARS-CoV-2 스파이크 삼량체(리간드라고 함) 패널은 대략 250 RU의 포획 수준을 달성하기 위해 10 μL min^{-1}의 유속으로 30초 동안 주입했다. AB-1 및 참조 항체의 Fab(분석물이라고 함)를 3배 연속 희석액을 사용하여 600 nM에서 0.8 nM까지 표면 위에 주입했다. 각 분석물 농도를 120초 동안 30 μL min^{-1}의 유속으로 별도의 사이클로 주입했고, 복합체는 실행 완충액으로서 1X HBS-EP+를 사용하여 600초 동안 해리시켰다. 각 사이클 사이에 10 mM 글리신-HCl, pH 2.1을 20초 동안 10 μL min^{-1}의 유속으로 주입하여 표면을 재생시켰다. 검정은 기술적 반복물을 사용하여 25℃와 37℃에서 수행했다. 농도 시리즈에 대한 동역학 매개변수는 이중 참조하고 Biacore Insight Evaluation 소프트웨어를 사용하여 데이터를 질량 이동 제한이 있는 1:1 결합 모델에 전역적으로 맞춤으로써 수득했다. SARS-CoV-2 스파이크 삼량체 패널에 결합하는 AB-1 및 참조 항체의 Fab의 동역학이 보고되고, 결과적으로 생성되는 센서그램이 제시된다. 이중상 결합 프로필을 나타내는 상호작용, 특히 SARS-CoV-2 BA.2 스파이크 삼량체(모체, BA.2+P1162L 및 BA.2+P1162S)의 경우, 더 견고한 곡선 맞춤 및 개선된 잔차를 허용하기 위해 해리 시간을 잘라냈다. 결과적으로, SARS-CoV-2 BA.2+P1162L 및 BA.2+P1162S 스파이크 삼량체에 대해 수득된 친화성 값은 SARS-CoV-2 BA.2(모체) 스파이크 삼량체의 친화성 값과 비교되었고, 반면 SARS-CoV-2 델타, BA.4, BA.5, BQ.1.1 및 XBB.1.5 스파이크 삼량체에 대해 수득된 친화성 값은 SARS-CoV-2 D614G 스파이크 삼량체의 친화성 값과 비교되었다.

[1659] *C. 결과*

[1660] DELFIA 데이터는 AB-1이 실험에서 테스트된 모든 스파이크 삼량체에 결합하며, 이는 참조 항체에 비해 전반적으로 낮은 EC_{50} 값을 보여줌을 입증한다(도 31a-31c, 표 17). SPR 데이터는 AB-1이 SARS-CoV-2 D614G, 델타, BA.4, BA.5, BQ.1.1, XBB.1.5 스파이크 삼량체에 비슷한 친화성으로, 그리고 참조 항체보다 전반적으로 더 높은 친화성으로 결합한다는 것을 확인시켜 준다(도 32-33, 표 18-20). 이들 결과의 특이성은 DELFIA 실험에서 동형 대조군의 결합 결여 및 SPR 실험에서 음성 대조군으로서 사용된 MERS 스파이크 삼량체에 대한 AB-1 및 참조 항체의 결합 결여에 의해 확인되었다. AB-1은 모체 SARS-CoV-2 BA.2 변종에서 유래한 스파이크 삼량체와 비교했을 때 AB-1 에피토프에 다형성이 있는 스파이크 삼량체와 유사한 결합 친화성를 보여주며, 이는 참조 항체보다 전반적으로 더 높은 친화성이다(도 32-33, 표 18-20).

[1661] AB-1은 SARS-CoV-2 변종 및 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스를 대표하는 다수의 스파이크 삼량체에 일관되게 결합한다. SARS-CoV-2 델타, BA.4, BA.5, BQ.1.1, XBB.1.5 스파이크 삼량체에 대한 AB-1 결합 친화성은 SARS-CoV-2 D614G 스파이크 삼량체의 2배 이내이다. 이러한 차이는 방법론의 가변성 범위 내인 것으로 간주된다. 또한, AB-1은 참조 항체보다 대략 5배 더 높은 친화성으로 이들 스파이크 삼량체에 결합한다. 마찬가지로, AB-1 에피토프에 다형성을 함유하는 BA.2 변종(BA.2+P1162L 및 BA.2+P1162S)의 SARS-CoV-2 스파이크 삼량체에 대한 AB-1 결합 친화성은 BA.2 모체의 2배 이내이며, AB-1은 이들 스파이크 삼량체에 참조 항체보다 대략 5배 더 높은 친화성으로 결합한다.

[1662] **실시예 9. 위형화된 바이러스에 의한 중화 활성**

[1663] 실시예 9의 목표는 SARS-CoV-2 변종 및 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스를 대표하는 슈도바이러스에 대한 단일 작용제로서 또는 항-스파이크 수용체 결합 도메인(RBD) 항체와의 조합으로서 AB-1의 중화 활성을 평가하는 것이었다.

[1664] SARS-CoV-2 슈도바이러스는 관심 있는 스파이크 단백질 및 허용 세포주(예: TMPRSS2 발현이 있거나 없는 베로 E6)에서 감염을 정량화하기 위한 리포터 시스템(예: 루시퍼라제)을 발현하는 비복제성 렌티바이러스 또는 델타 G-VSV이다. 이 실험 시스템은 BSL-2 환경에서 SARS-CoV-2 세포 진입에 영향을 미치는 치료제를 평가할 수 있게 한다.

[1665] 루시퍼라제를 발현하고 SARS-CoV-2 변종 및 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스를 대표하는 스파이크 단백질로 위

형화된 델타G-VSV는 단일 작용제로서 또는 항-RBD 항체와 조합으로 AB-1 중화 프로필을 평가하는 데 사용되었다.

[1666] 단일 작용제 실험을 위한 슈도바이러스 패널은 다음을 포함했다:

[1667] a) SARS-CoV-2 프리-오미크론 변종(D614G(D614G 돌연변이가 있는 조상 균주) 및 델타(B.1.617.2));

[1668] b) 주요 SARS-CoV-2 오미크론 변종(BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.3.20, BA.2.75, BA.2.75.2, BA.4/5, BA.4.6, BF.7, BF.7.14, BN.1, BQ.1, BQ.1.1, XBB.1, XBB.1.5 및 CH.1.1); 및

[1669] c) 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스(WIV1 및 SARS-CoV-1); 및

[1670] d) 돌연변이 분석 연구의 일부로서 식별된 AB-1 에피토프에 다형성(P1162S, P1162L)이 있는 SARS-CoV-2 오미크론 변종.

[1671] 조합 실험을 위한 슈도바이러스 패널은 다음을 포함했다:

[1672] a) SARS-CoV-2 프리-오미크론 변종(D614G(D614G 돌연변이가 있는 조상 균주) 및 델타(B.1.617.2)); 및

[1673] b) SARS-CoV-2 오미크론 변종(BQ.1.1 및 XBB.1.5).

[1674] *A. SARS-CoV-2 및 비-SARS-CoV-2 슈도바이러스의 AB-1 중화*

[1675] · 슈도바이러스: 스파이크(WIV-1) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78696, 품목 #221201); 스파이크(SARS-CoV-1) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78695, 품목 #221201); 스파이크(SARS-CoV-2, D614G) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78642, 품목 #220512); 스파이크(SARS-CoV-2, B.1.617.2, 델타) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78640, 품목 #220512); 스파이크(SARS-CoV-2, BA.1) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78663, 품목 #220812); 스파이크(SARS-CoV-2, BA.1.1) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78641, 품목 #220512); 스파이크(SARS-CoV-2, BA.2) 위형화된 델타G VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78635, 품목 #220407); 스파이크(SARS-CoV-2, BA.2.12.1) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78643, 품목 #220527); 스파이크(SARS-CoV-2, BA.2.3.20) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78691, 품목 #221201); 스파이크(SARS-CoV-2, BA.2.75) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78684, 품목 #221027); 스파이크(SARS-CoV-2, BA.2.75.2) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78694, 품목 #221201); 스파이크(SARS-CoV-2, BA.4/5) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78644, 품목 #220527); 스파이크(SARS-CoV-2, BA.4.6) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78685, 품목 #221027); 스파이크(SARS-CoV-2, BN.1) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78731, 품목 #230112); 스파이크(SARS-CoV-2, BF.7) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78690, 품목 #221118); 스파이크(SARS-CoV-2, BF.7.14) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78748, 품목 #230302); 스파이크(SARS-CoV-2, BQ.1) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78688, 품목 #221118); 스파이크(SARS-CoV-2, BQ.1.1) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78689, 품목 #221118); 스파이크(SARS-CoV-2, XBB.1) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78692, 품목 #221201); 스파이크(SARS-CoV-2, XBB.1.5) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78733, 품목 #230119); 스파이크(SARS-CoV-2, CH.1.1) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78732, 품목 #230112);스파이크(SARS-CoV-2, BA.5.8 P1162L) 위형화된 ΔG-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78751, 품목 #230302); 스파이크(SARS-CoV-2, BA.1.1 P1162S) 위형화된 ΔG-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78749, 품목 #230302).

[1676] · 세포주: TMPRSS2-베로 E6 재조합 세포주(CL-030, BPS Biosciences, #78081, 품목 #210522#20); 베로 C1008(베로 76, 클론 E6, 베로 E6)(CL-004-001, ATCC, #CRL-1586).

[1677] · 항체: AB-1(Lonza, 품목 #1100-130922-01), 참조 항체(GenScript USA, Inc., 품목 #U737NHI220-3, Fc 영역에 LS 돌연변이가 있는 인간 IgG1로서 발현되는 참조 항체 가변 영역), 동형 대조군(GenScript USA, Inc., 품목 #U799WHJ270-3, RSV F 단백질을 표적으로 하고 Fc 영역에 LS 돌연변이가 있는 인간 IgG1로서 발현되는 팔리비주맙 가변 영역), 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS(사내 생산, Fc 영역에 LS 돌연변이가 있는 인간 IgG1로서 발현되는 소트로비맙 가변 영역), R-AB-2b(R-AB-2b-001, 사내 생산, 4등급 에피토프를 표적으로 하고 Fc 영역에 LS 돌연변이가 있는 인간 IgG1로서 발현되는 내부적으로 생성된 항-RBD 항체의 가변 영역), 베브텔로비맙(GenScript

USA, Inc., 품목 #U3767HH180-46).

[1678] · 자극 배지: 2.5% FBS(#A38403-01, 품목 #262908SRP), 0.1 mM 비필수 아미노산(#11140-050, 품목 #2390759), 1 mM 피루브산 나트륨(#11360-070, 품목 #2323639), 1% 페니실린/스트렙토마이신(#15140-122, 품목 #2441835)이 포함된 MEM(#SH30024.02, 품목 #AH29890509).

[1679] · 루시퍼라제 검출 완충액: ONE-Step™ 루시퍼라제 검정 시스템, 성분 A와 B를 각각 100:1 비율로 혼합함(BPS Bioscience, #60690-3, 품목 #221221).

[1680] · 조직 배양 플레이트: 흰색 384-웰 플레이트, 뚜껑 있음, 세포 배양물, 멸균, 폴리스티렌(ThermoFisher, #164610).

[1681] · 희석 플레이트: 96웰 플레이트 둥근 바닥, 무처리, 폴리프로필렌(Corning, #3365; Greiner, #650201).

[1682] · 항체/슈도바이러스 인큐베이션 플레이트: Nunc 96-웰 폴리스티렌 둥근 바닥 마이크로웰 플레이트, 뚜껑 있음, 조직 배양물 무처리, 멸균(Thermo Fisher Scientific, #268200).

[1683] 베로 E6 또는 TMPRSS2-베로 E6 재조합 세포를 20 μl의 자극 배지에서 웰당 3,500개의 세포 밀도로 384웰 조직 배양 플레이트에 시딩하고 37℃, 5% CO_2에서 2-4시간 동안 인큐베이션했다. 동시에 항체를 연속 희석하고, 희석된 슈도바이러스와 원하는 감염 다중도(SARS-CoV-2 프리-오미크론 변종 및 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스의 경우 0.25; SARS-CoV-2 오미크론 변종의 경우 0.5)로 인큐베이션했다. 항체 중화는 기술적 4중 반복물(보고된 실험 설정에 따라 18, 9 또는 7.5 μg/ml에서 시작하여, 0.2% BSA와 1X Pen-Strep 용액이 포함된 PBS에 제조된 1:4 연속 희석액)에서 12점 적정 곡선으로 평가했다. 단일 작용제 실험의 경우, 항체는 72 μg/ml(조직 배양 플레이트에서 최종 최고 농도(18 μg/ml)의 4배)에서 시작하여 연속 희석되었다. 조합 실험의 경우, 항체는 1:1 비율로 혼합되고 연속 희석했으며, 각각 72 μg/ml(조직 배양 플레이트에서 최종 최고 농도(18 μg/ml)의 4배)에서 시작했다. 표시된 경우, AB-1은 R-AB-2b 또는 소트로비맙-VH/VL huIgG1-LS와 2:1 또는 2.4:1 비율로 조합되었다. 이러한 조건에서 AB-1, R-AB-2b 및 소트로비맙 VH/VL huIgG1-LS는 각각 72, 36 및 30 μg/ml(조직 배양 플레이트에서 최종 최고 농도(각각 18, 9 및 7.5 μg/ml)의 4배)에서 시작하여 연속 희석되었다. 37℃, 5% CO_2에서 30-60분 인큐베이션 후, 20-μl의 슈도바이러스/항체 혼합물을 세포가 미리 시딩된 조직 배양 플레이트에 첨가하여 총 용량 40μl에서 최종 항체 농도를 달성했다. 37℃, 5% CO_2에서 24시간 후, 동일한 용량의 루시퍼라제 기질을 배양 플레이트에 직접 첨가하고(슈도바이러스 백본에는 루시퍼라제 리포터가 있음), PerkinElmer EnVision 플레이트 판독기에서 발광을 정량화했다. 중화 백분율은 다음 식으로 계산했고, 여기서 "$신호_{양성대조군}$"은 슈도바이러스가 없는 세포를 함유하는 웰의 평균 발광 신호로 정의되고, "$신호_{음성대조군}$"은 슈도바이러스가 있는 세포를 함유하는 웰의 평균 발광 신호로 정의되며, "$신호_{웰}$"은 항체와 슈도바이러스가 모두 있는 세포를 함유하는 웰의 평균 발광 신호로 정의된다:

$$\text{중화 백분율} = \left(1 - \frac{신호_{웰} - 신호_{양성대조군}}{신호_{음성\ 대조군} - 신호_{양성대조군}}\right) \cdot 100$$

[1684]

[1685] 통계 분석은 Prism 9.5.0 소프트웨어로 수행했다. 최대의 절반 유효 농도(EC_{50}) 값 및 95% 신뢰 구간은 로그(저해제) 대 반응을 사용하는 각 로그 변환 항체 적정 곡선 -- 가변 기울기(4개 매개변수) 방정식에 대해 도출되었다. 80% 또는 90% 최대 유효 농도(EC_{80} 또는 EC_{90}) 값 및 95% 신뢰 구간은 로그(효능제) 대 반응을 사용하는 각 로그 변환 항체 적정 곡선 -- Find ECanything 방정식에 대해 F 매개변수를 80 또는 90으로 설정하여 도출되었다. 최대 중화(E_{max}) 값 및 95% 신뢰 구간은 최고 농도(18 μg/ml)에서의 중화 백분율로서 정의되었다.

[1686] *B. 결과*

[1687] AB-1을 단일 작용제로 사용한 실험은 AB-1 에피토프에 돌연변이가 있는 스파이크 단백질을 보유한 슈도바이러스(BA.1.1+P1162S, BA.5.8+P1162L)를 제외하고, EC_{50}, EC_{80} 및 EC_{90} 값으로 평가했을 때, SARS-CoV-2 변종 및 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스를 대표하는 슈도바이러스의 일관된 중화를 입증한다. 이러한 슈도바이러스는 임상 단계 항체인 베브텔로비맙에 의해 중화되었지만 AB-1에 의해서는 중화되지 않았다(도 34, 표 21-23).

[1688] AB-1은 다음을 중화한다(표 21): SARS-CoV-2 프리-오미크론 변종, 평균 EC_{50} 값 < 0.040 μg/ml; 주요 SARS-

CoV-2 오미크론 변종, 평균 EC_{50} 값 < 0.015 μg/ml; 및 WIV1 및 SARS-CoV-1, 평균 EC_{50} 값 0.063 및 0.012 μg/ml. BA.1.1+P1162S 및 BA.5.8+P1162L에 대한 EC_{50} 값 및/또는 완전한 95% 신뢰 구간은 불완전한 중화로 인해 계산할 수 없었다. SARS-CoV-2 D614G의 AB-1 중화와 비교했을 때, SARS-CoV-2 델타 및 WIV1의 오로지 AB-1 중화는 증가된 평균 EC_{50} 값 및 비중첩성 95% 신뢰 구간을 보여주었다. 하지만, SARS-CoV-2 D614G에 비해 SARS-CoV-2 델타 및 WIV1의 평균 EC_{50} 값의 전반적인 증가는 < 5배이다.

[1689] AB-1은 다음을 중화한다(표 22): SARS-CoV-2 프리-오미크론 변종, 평균 EC_{80} 값 < 0.400 μg/ml; 주요 SARS-CoV-2 오미크론 변종, 평균 EC_{80} 값 < 0.150 μg/ml; 및 WIV1 및 SARS-CoV-1, 평균 EC_{80} 값 각각 0.459 및 0.078 μg/ml. BA.1.1+P1162S 및 BA.5.8+P1162L에 대한 EC_{80} 값 및/또는 완전한 95% 신뢰 구간은 계산할 수 없었다. SARS-CoV-2 D614G의 AB-1 중화와 비교했을 때, WIV1의 오로지 AB-1 중화는 증가된 평균 EC_{80} 값 및 비중첩성 95% 신뢰 구간을 보여주었다. 그러나, SARS-CoV-2 D614G에 비해 WIV1의 평균 EC_{80} 값의 전반적인 증가는 < 5배이다.

[1690] AB-1은 다음을 중화한다(표 23): SARS-CoV-2 프리-오미크론 변종, 평균 EC_{90} 값이 < 1.500 μg/ml; 주요 SARS-CoV-2 오미크론 변종, 평균 EC_{90} 값 < 0.600 μg/ml(단, SARS-CoV-2 BQ.1.1, 평균 EC_{90} 값: 1.027 μg/ml 제외); WIV1 및 SARS-CoV-1, 평균 EC_{90} 값 각각 1.464 및 0.238 μg/ml. BA.1.1+P1162S 및 BA.5.8+P1162L에 대한 EC_{90} 값 및/또는 완전한 95% 신뢰 구간은 계산할 수 없었다.

[1691] AB-1 및 항-RBD 항체 R-AB-2b(2가지 서로 다른 비율로 테스트됨)의 조합을 사용한 실험은 특히 EC_{90} 값(도 35a-35b)에 의해 결정되었을 때, 단일 작용제와 비교하여 SARS-CoV-2 변종(D614G, 델타, BQ.1.1, XBB.1.5)에 대하여 개선된 중화 프로필을 입증했다.

[1692] SARS-CoV-2 BQ.1.1의 경우, TMPRSS2-베로 E6 및 베로 E6 세포에 대한 평균 EC_{90} 값은 각각 다음과 같다(표 27): AB-1 + R-AB-2b(1:1), 0.085 및 0.109 μg/ml; AB-1 + R-AB-2b(2:1), 0.167 및 0.222 μg/ml; R-AB-2b + 동형, 0.772 및 1.253 μg/ml; AB-1 + 동형, 0.518 및 0.629 μg/ml. TMPRSS2-베로 E6 및 베로 E6 세포 모두에서 측정된 AB-1 + R-AB-2b(1:1) 95% 신뢰 구간은 R-AB-2b + 동형 및 AB-1 + 동형 95% 신뢰 구간과 중첩되지 않는다.

[1693] SARS-CoV-2 XBB.1.5의 경우, TMPRSS2-베로 E6 및 베로 E6 세포의 평균 EC_{90} 값은 각각 다음과 같다(표 27): AB-1 + R-AB-2b(1:1), 0.071 및 0.094 μg/ml; AB-1 + R-AB-2b(2:1), 0.158 및 0.094 μg/ml; R-AB-2b + 동형, 0.173 및 0.276 μg/ml; AB-1 + 동형, 0.737 및 0.346 μg/ml.

[1694] AB-1과 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS의 조합을 사용한 실험(2가지 서로 다른 비율로 테스트됨)은 주로 향상된 E_{max}(즉, AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS 실험 조건에서만 SARS-CoV-2 BQ.1.1 및 XBB.1.5 슈도바이러스의 98% 중화를 초과함)에 의해 입증되는, 단일 작용제와 비교하여 SARS-CoV-2 변종에 대한 중화 프로필의 보다 미묘하지만 여전히 검출 가능한 개선을 입증하였다(도 36).

[1695] SARS-CoV-2 BQ.1.1의 경우, 평균 E_{max} 값(표 32): AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS(1:1), 99.55%; AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS(2:1), 98.84%; 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS + 동형, 71.91%; 및 AB-1 + 동형, 95.25%. AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS(1:1) 및 AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS(2:1) 95% 신뢰 구간은 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS + 동형 및 AB-1 + 동형 95% 신뢰 구간과 중첩되지 않는다.

[1696] SARS-CoV-2 XBB.1.5의 경우, 평균 Emax 값(표 32): AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS(1:1), 99.78%; AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS(2:1), 99.47%; 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS + 동형, 93.43%; AB-1 + 동형, 95.49%. AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS(1:1) 및 AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS(2:1) 95% 신뢰 구간은 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS + 동형 및 AB-1 + 동형 95% 신뢰 구간과 중첩되지 않는다.

[1697] 단일 작용제 및 조합 실험 모두의 경우(도 34-36), 베브텔로비맙은 SARS-CoV-2 CH.1.1, BQ.1, BQ.1.1, XBB.1 및 XBB.1.5, 뿐만 아니라 SARS-CoV-1 및 WIV1을 제외한 여러 SARS-CoV-2 변종을 강력하게 중화한다. 이러한 결과는 베브텔로비맙에 대해 보고된 문헌 및 탈출 돌연변이와 일관된다.

[1698] 결론적으로, AB-1은 표적 에피토프에 돌연변이가 있는 것(P1162S, P1162L)을 제외하고, SARS-CoV-2 변종 및 비-

SARS-CoV-2 사르베코바이러스를 대표하는 다수의 슈도바이러스에 걸쳐 비슷한 중화 프로필을 보여준다. 후자는 임상 단계 항체인 베브텔로비맙에 의해 중화된다. AB-1과 항-RBD 항체(특히 내부적으로 생성된 R-AB-2b)의 조합은 단일 작용제 항체와 비교하여, SARS-CoV-2 변종(D614G 돌연변이가 있는 조상 균주, 델타, BQ.1.1, XBB.1.5)을 대표하는 슈도바이러스에 대해 개선된 중화 프로필을 보여준다.

[1699] **실시예 10. AB-1 대용물의 중화 활성**

[1700] 실시예 10의 목표는 햄스터 시험감염 모델에서 사용된 AB-1 및 이의 대용 항체(Fc 영역에 LS 돌연변이가 없는 인간 IgG1 또는 햄스터 IgG2a로서 발현되는 AB-1 가변 영역)의 중화 활성을 비교하는 것이었다.

[1701] SARS-CoV-2 슈도바이러스는 관심 있는 스파이크 단백질을 발현하는 비복제 렌티바이러스 또는 델타G-VSV이다. 리포터 시스템(예: 루시퍼라제)은 허용 세포주(예: TMPRSS2 발현이 있거나 없는 베로 E6)에서 감염을 정량화하는 데 사용되었다. 이 실험 시스템은 BSL-2 환경에서 SARS-CoV-2 세포 진입에 영향을 미치는 치료제를 평가할 수 있게 해준다.

[1702] 루시퍼라제를 발현하고 SARS-CoV-2 D614G(D614G 돌연변이가 있는 조상 균주) 및 BA.2 균주를 대표하는 스파이크 단백질로 위형화된 델타G-VSV는 햄스터 시험감염 모델에서 단클론 항체의 중화 프로필을 평가하는 데 사용되었다.

[1703] · 슈도바이러스: 스파이크(SARS-CoV-2, D614G) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78642, 품목 #220512); 스파이크(SARS-CoV-2, BA.2) 위형화된 델타G VSV(Luc 리포터)(BPS Bioscience, #78635, 품목 #220407).

[1704] · 세포주: 베로 C1008(베로 76, 클론 E6, 베로 E6)(CL-004-001, ATCC, #CRL-1586).

[1705] · 항체: AB-1(Lonza, 품목 #1100-130922-01), AB-1 VH/VL - huIgG1(GenScript USA, Inc., 품목 #U507ZHF090-3, Fc 영역에 LS 돌연변이가 없는 인간 IgG1로서 발현되는 AB-1 가변 영역), AB-1 VH/VL - hamIgG2a(GenScript USA, Inc., 품목 #U9330HG280-3, 햄스터 IgG2a로서 발현되는 AB-1 가변 영역), 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS(사내 생산, Fc 영역에 LS 돌연변이가 있는 인간 IgG1로서 발현되는 소트로비맙 가변 영역), 소트로비맙 VH/VL - huIgG1(GenScript USA, Inc., 품목 #U069FHA200-14, Fc 영역에 LS 돌연변이가 없는 인간 IgG1로서 발현되는 소트로비맙 가변 영역), 소트로비맙 VH/VL - hamIgG2a(GenScript USA, Inc., 품목 #U9330HG280-9, 햄스터 IgG2a로서 발현되는 소트로비맙 가변 영역), 동형(GenScript USA, Inc., 품목 #U799WHJ270-3, RSV F 단백질을 표적으로 하고 Fc 영역에 LS 돌연변이가 있는 인간 IgG1로서 발현되는 팔리비주맙 가변 영역), 동형 - huIgG1(GenScript USA, Inc., 품목 #U456BHD290-3, RSV F 단백질을 표적으로 하고 Fc 영역에 LS 돌연변이가 없는 인간 IgG1로서 발현되는 팔리비주맙 가변 영역), 동형 - hamIgG2a(GenScript USA, Inc., 품목 #U9330HG280-15 RSV F 단백질을 표적으로 하고 햄스터 IgG2a로서 발현되는 팔리비주맙 가변 영역).

[1706] · 자극 배지: 2.5% FBS(#A38403-01, 품목 #262908SRP), 0.1 mM 비필수 아미노산(#11140-050, 품목 #2390759), 1 mM 피루브산 나트륨(#11360-070, 품목 #2323639), 1% 페니실린/스트렙토마이신(#15140-122, 품목 #2441835)이 포함된 MEM(#SH30024.02, 품목 #AH29890509).

[1707] · 루시퍼라제 검출 완충액: ONE-Step™ 루시퍼라제 검정 시스템, 성분 A와 B를 각각 100:1 비율로 혼합함(BPS Bioscience, #60690-3, 품목 #221221).

[1708] · 조직 배양 플레이트: 흰색 384-웰 플레이트, 뚜껑 있음, 세포 배양물, 멸균, 폴리스티렌(ThermoFisher, #164610).

[1709] · 항체/슈도바이러스 인큐베이션 플레이트: Thermo Fisher Nunc 96-웰 폴리스티렌 둥근 바닥 마이크로웰 플레이트, 뚜껑 있음, 조직 배양물 무처리, 멸균(#268200).

[1710] 베로 E6 세포를 20 μl의 자극 배지에서 웰당 3,500개의 세포 밀도로 384웰 조직 배양 플레이트에 시딩하고 37℃, 5% CO_2에서 2-4시간 동안 인큐베이션했다. 동시에 항체를 연속 희석하고, 희석된 슈도바이러스와 원하는 감염 다중도(SARS-CoV-2 D614G의 경우 0.25; SARS-CoV-2 BA.2의 경우 0.5)로 인큐베이션했다. 항체 중화는 기술적 4중 반복물(18 μg/ml에서 시작하여 0.2% BSA와 1X Pen-Strep 용액이 포함된 PBS에 제조된 1:4 연속 희석액)에서 12점 적정 곡선을 사용하여 평가했다. 37℃, 5% CO_2에서 30-60분 인큐베이션 후, 20 μl의 슈도바이러스/항체 혼합물을 세포가 미리 시딩된 조직 배양 플레이트에 첨가하여 총 용량 40μl에서 최종 항체 농도를 달성했다. 37℃, 5% CO_2에서 24시간 후, 동일한 용량의 루시퍼라제 기질을 배양 플레이트에 직접 첨가하고(슈도

바이러스 백본에는 루시퍼라제 리포터가 있음), PerkinElmer EnVision 플레이트 판독기에서 발광을 정량화했다. 중화 백분율은 다음 식으로 계산했고, 여기서 "신호$_{양성대조군}$"은 슈도바이러스가 없는 세포를 함유하는 웰의 평균 발광 신호로 정의되고, "신호$_{음성대조군}$"은 슈도바이러스가 있는 세포를 함유하는 웰의 평균 발광 신호로 정의되며, "신호$_{웰}$"은 항체와 슈도바이러스가 모두 있는 세포를 함유하는 웰의 평균 발광 신호로 정의된다:

$$\text{중화 백분율} = \left(1 - \frac{\text{신호}_{웰} - \text{신호}_{양성대조군}}{\text{신호}_{음성\ 대조군} - \text{신호}_{양성대조군}}\right) \cdot 100$$

[1711]

[1712] 통계 분석은 Prism 9.5.0 소프트웨어로 수행했다. 최대의 절반 유효 농도(EC_{50}) 값 및 95% 신뢰 구간은 로그(저해제) 대 반응을 사용하여 각 로그 변환 항체 적정 곡선 -- 가변 기울기(4개 매개변수) 방정식에 대해 도출되었다.

[1713] *결과*

[1714] AB-1 및 이의 대용 항체인 AB-1 VH/VL - huIgG1 및 AB-1 VH/VL - hamIgG2a는 EC_{50} 값(도 37, 표 33)으로 평가된 바와 같이, SARS-CoV-2 D614G 및 SARS-CoV-2 BA.2 슈도바이러스에 대해 비슷한 중화를 보여주었다. 햄스터 시험감염 모델에서 사용된 양성 대조군(소트로비맙 VH/VL - huIgG1, 소트로비맙 VH/VL - hamIgG2a)의 중화 프로필은 또한 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS의 중화 프로필과 비슷했다. 어떠한 동형 대조군에서도 유의미한 중화 효과는 관찰되지 않았다.

[1715] 결론적으로, 햄스터 시험감염 모델에서 사용된 AB-1 및 이의 대용 항체는 SARS-CoV-2 D614G 및 SARS-CoV-2 BA.2 슈도바이러스 둘 모두에 대해 비슷한 중화 프로필을 보여주었다.

[1716] **실시예 11. 항체 의존적 증강**

[1717] 실시예 11의 목표는 Fc 감마 수용체를 발현하는 세포(예: 단핵구 세포주, 일차 인간 말초혈 단핵구(PBMC))에서 SARS-CoV-2 감염의 AB-1 의존적 증강의 잠재적 위험을 평가하는 것이었다.

[1718] 항체 의존적 증강(ADE)의 잠재적 위험은 Fc 감마 수용체를 발현하는 세포(예: 단핵구 세포주, PBMC)를 AB-1 또는 AB-1 VH/VL - huIgG1(LS 돌연변이가 없는 인간 IgG1로서 발현되는 AB-1 가변 영역)의 존재 하에 SARS-CoV-2 슈도바이러스로 감염시켜 평가했다. TMPRSS2-베로 E6 세포는 SARS-CoV-2 슈도바이러스 감염에 대한 양성 대조군으로 사용되었다.

[1719] · 슈도바이러스: 스파이크(SARS-CoV-2, D614G) 위형화된 델타G-VSV(루시퍼라제 리포터)(BPS Bioscience, #78642, 품목 #220512).

[1720] · 세포주: TMPRSS2-베로 E6 재조합 세포주(CL-030, BPS Biosciences, #78081, 품목 #210522#20); THP-1(CL-011-001, ATCC, #TIB-202); U-937(CL-051-001, ATCC, #CRL-1593.2); PBMC(공여자 D-161-001 AllCells #56012, 공여자 D-162-001 AllCells #47064, 공여자 D-164-001 Precision for Medicine #202114106).

[1721] · 항체: AB-1(Lonza, 품목 #1100-130922-01), AB-1 VH/VL - huIgG1(GenScript USA, Inc., 품목 #U507ZHF090-3, Fc 영역에 LS 돌연변이가 없지만 동일한 가변 도메인이 있는 인간 IgG1로서 발현된 AB-1 가변 영역), 베브텔로비맙(GenScript USA, Inc., 품목 #U819KHL150), 동형(GenScript USA, Inc., 품목 #U799WHJ270-3, RSV F 단백질을 표적으로 하고 Fc 영역에 LS 돌연변이가 있는 인간 IgG1로서 발현되는 팔리비주맙 가변 영역).

[1722] · 세포 배양 배지(THP-1, U-937, PBMC용): RPMI-1640(Thermo Fisher Scientific #61870036, 품목 #2522773), 20% FBS(#A38403-01, 품목 #262908SRP), 0.1 mM 비필수 아미노산(#11140-050, 품목 #2390759), 1 mM 피루브산 나트륨(#11360-070, 품목 #2323639), 1% 페니실린/스트렙토마이신(#15140-122, 품목 #2441835).

[1723] · 세포 배양 배지(TMPRSS2-베로 E6): MEM/EBSS(Thermo Fisher Scientific #SH30024.02, 품목 #AH29890509) 10% FBS(#A38403-01, 품목 #262908SRP), 0.1 mM 비필수 아미노산(#11140-050, 품목 #2390759), 1 mM 피루브산 나트륨(#11360-070, 품목 #2323639), 1% 페니실린/스트렙토마이신(#15140-122, 품목 #2441835).

[1724] · 자극 배지(THP-1, U-937, PBMC용): RPMI-1640(Thermo Fisher Scientific #61870036, 품목 #2522773).

[1725] · 자극 배지(TMPRSS2-베로 E6): 2.5% FBS(#A38403-01, 품목 #262908SRP), 0.1 mM 비필수 아미노산(#11140-050, 품목 #2390759), 1 mM 피루브산 나트륨(#11360-070, 품목 #2323639), 1% 페니실린/스트렙토마이신

(#15140-122, 품목 #2441835)이 포함된 MEM(#SH30024.02, 품목 #H29890509).

[1726] · 루시퍼라제 완충액: One-Step 루시퍼라제 검정 시스템(BPS Bioscience #60690-3, 품목 #221221)

[1727] · 조직 배양 플레이트: 384웰 플레이트 흰색, 조직 배양물 처리된 플레이트, 뚜껑이 있는 평평한 바닥(Thermo Fisher Scientific, #08772129).

[1728] · 희석 플레이트: 96웰 플레이트 둥근 바닥, 무처리, 폴리프로필렌(Corning, #3365; Greiner, #650201).

[1729] · 항체/슈도바이러스 인큐베이션 플레이트: Nunc 96웰 폴리스티렌 둥근 바닥 마이크로웰 플레이트, 뚜껑이 있고, 조직 배양물 무처리, 멸균(Thermo Fisher Scientific, #268200).

[1730] ADE는 다양한 농도에 걸쳐 관심 있는 항체의 존재 하에 표준 바이러스 진입 수용체가 결여된 Fc 감마 수용체-보유 세포의 바이러스 감염을 정량화하여 평가할 수 있다. 이 연구에서, 1가지 대조용 세포주(TMPRSS2-베로 E6), 2가지 단핵구 세포주(THP-1, U-937) 및 일차 인간 PBMC(3명의 독립적인 공여자)의 바이러스 감염은 이 실험에서 테스트된 항체(AB-1: 0.01303 μg/ml; AB-1 VH/VL - huIgG1: 0.01517 μg/ml)에 대해 TMPRSS2-베로 E6 세포에 의해 측정된 EC_{50} 값보다 >100배 낮은 값까지 연장되는 다양한 농도(18 - 0.000000000000256 μg/ml)에 걸쳐 AB-1 및 AB-1 VH/VL - huIgG1의 존재 하에 평가되었다. 동형 대조군 및 베브텔로비맙은 각각 음성 및 양성 중화 대조군으로서 사용되었다.

[1731] 세포를 20 μl의 자극 배지에서 웰당 3,500개의 밀도로 384웰 조직 배양 플레이트에 시딩하고(PBMC도 웰당 30,000개의 세포 밀도로 플레이팅됨), 37℃, 5% CO_2에서 2-4시간 동안 인큐베이션했다. 동시에 항체를 연속 희석하고 원하는 감염 다중도(3,500개 세포/웰로 플레이팅된 모든 세포주에 대해 0.25, 30,000개 세포/웰로 플레이팅된 PBMC에 대해 0.029)로 희석된 슈도바이러스와 함께 인큐베이션했다. 항체의 존재 하에 바이러스 감염은 기술적 3중 반복물(18 μg/ml에서 시작하여 0.2% BSA와 1X Pen-Strep 용액이 포함된 PBS에서 제조된 1:4 연속 희석액)에서 24점 적정 곡선을 사용하여 평가했다. 37℃, 5% CO_2에서 30-60분 인큐베이션한 후, 슈도바이러스/항체 혼합물을 세포가 미리 시딩된 조직 배양 플레이트에 첨가하여 총 용량 40μl에 최종 항체 농도를 달성했다. 37℃, 5% CO_2에서 24시간 후, 동일한 용량의 루시퍼라제 기질을 배양 플레이트에 직접 첨가하고(슈도바이러스 백본에는 루시퍼라제 리포터가 있음), 발광을 PerkinElmer EnVision 플레이트 판독기에서 정량화했다. 중화 백분율은 다음 식을 사용하여 계산했고, 여기서 "$신호_{양성대조군}$"은 슈도바이러스가 없는 세포를 함유하는 웰의 평균 발광 신호로 정의되고, "$신호_{음성대조군}$"은 슈도바이러스가 있는 세포를 함유하는 웰의 평균 발광 신호로 정의되며, "$신호_{웰}$"은 항체와 슈도바이러스가 모두 있는 세포를 함유하는 웰의 평균 발광 신호로 정의된다:

[1732] $$중화\ 백분율 = \left(1 - \frac{신호_{웰} - 신호_{양성대조군}}{신호_{음성\ 대조군} - 신호_{양성대조군}}\right) \cdot 100$$

[1733] 통계 분석은 Prism 9.5.0 소프트웨어로 수행했다. 최대의 절반 유효 농도(EC_{50}) 값은 로그(저해제) 대 반응을 사용한 각 로그 변환 항체 적정 곡선 -- 가변 기울기(4개 매개변수) 방정식에 대해 도출되었다.

[1734] *결과*

[1735] AB-1 및 AB-1 VH/VL - huIgG1은 상대 발광 단위로 측정된 바와 같이, Fc 감마 수용체 보유 세포(단핵구 세포주 U-937 및 THP-1, 인간 일차 PBMC)에서 SARS-CoV-2 슈도바이러스 감염을 증강시키지 않았다. TMPRSS2-베로 E6 세포주를 사용한 결과는 슈도바이러스에 의한 강력한 감염 및 AB-1, AB-1 VH/VL - huIgG1 및 베브텔로비맙에 의한 효과적인 중화를 확인시켜 주었지만, 동형 대조군에 의해서는 어떠한 중화도 관찰되지 않았다.

[1736] 결론적으로, AB-1은 Fc 감마 수용체 보유 세포에서 ADE를 유도하지 않는다.

[1737] 참조문헌

Baden & Rubin, *Covid-19 - The Search for Effective Therapy*, N Engl J Med. 382(19):1851-52 (2020).

Baud *et al*. *Real estimates of mortality following COVID-19 infection*, Lancet Infect Dis. 20(7):773 (2020).

Chen *et al*., *CoV-Spectrum: analysis of globally shared SARS-CoV-2 data to identify and characterize new variants*, Bioinformatics 38(6):1735-37 (2022).

Corti *et al*., *Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies*, Cell 184(12):3086-3108 (2021).

Hurlburt *et al*., *Structural definition of a pan-sarbecovirus neutralizing epitope on the spike S2 subunit*, Commun Biol. 5(1):342 (2022).

Ingraham *et al*., *Generative models for graph-based protein design*, 33rd Conference on Neural Information Processing Systems (NeurIPS 2019), Vancouver, Canada.

Jennewein *et al*., *Isolation and characterization of cross-neutralizing coronavirus antibodies from COVID-19+ subjects*, Cell Rep. 36(2):109353 (2021).

Li *et al*., *Structural basis and mode of action for two broadly neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 emerging variants of concern*, Cell Rep. 38(2):110210 (2022).

Rambaut *et al*., *A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology*, Nat Microbiol. 5(11):1403-07 (2020).

Saunders, *Conceptual Approaches to Modulating Antibody Effector Functions and Circulation Half-Life*, Front Immunol. 10:1296 (2019).

Song *et al*., Cytokine storm induced by SARS-CoV-2, Clin Chim Acta. 509:280-7 (2020).

Ullah *et al*., *Live imaging of SARS-CoV-2 infection in mice reveals that neutralizing antibodies require Fc function for optimal efficacy*, Immunity. 54(9):2143-58 (2021).

Zhou *et al*., *A general-purpose protein design framework based on mining sequence–structure relationships in known protein structures*, Proc Natl Acad Sci U S A. 117(2):1059-68 (2020).

[1738]

표 1

표 1. V_H 아미노산

이름	서열번호	아미노산 서열
콘센서스 (AB-1 대 AB-51 또는 AB-1 대 AB-40)	번호 2	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDX$_1$X$_2$X$_3$RYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASD TAMYYCARX$_4$PQYCX$_5$X$_6$X$_7$X$_8$CX$_9$RWFDPWGQGTLVTVSS
참조 항체, AB-51	번호 3	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCSNGVCQRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-1, 19, 23	번호 4	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCSKGVCYRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-2	번호 5	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCQNGICKRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-3, 17	번호 6	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDNDVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRKGICKRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-4	번호 7	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRNGVCYRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-5	번호 8	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRANVCFRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-6	번호 9	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCKKLICKRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-7, 14	번호 10	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRNGVCQRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-8	번호 11	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDNDVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCSAGSCFRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-9	번호 12	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDNDVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRSGICKRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-10	번호 13	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCSAGVCFRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-11	번호 14	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRNGVCHRWFDPWGQGTLVTVSS

[1739]

[1740]

이름	서열번호	아미노산 서열
AB-12	번호 15	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCSRGVCKRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-13	번호 16	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRKGVCHRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-15	번호 17	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCYAGVCHRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-16	번호 18	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRSGSCHRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-18	번호 19	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRNGSCKRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-20	번호 20	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRAGVCHRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-21	번호 21	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDADVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRKGVCYRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-22	번호 22	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRSGVCQRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-24	번호 23	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRSGSCYRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-25	번호 24	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCYAGVCKRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-26	번호 25	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARVPQYCRSGVCFRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-27	번호 26	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSETRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARVPQYCSRGVCYRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-28	번호 27	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCYRGVCKRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-29, 30	번호 28	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDRDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCSRGVCFRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-31	번호 29	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDLDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCYKGVCKRWFDPWGQGTLVTVSS

[1741]

이름	서열번호	아미노산 서열
AB-32	번호 30	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSETRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRRGVCKRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-33	번호 31	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRAGKCKRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-34	번호 32	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDADVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRKGVCKRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-35	번호 33	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDADTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCSRGVCQRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-36	번호 34	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDADTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCSKGVCYRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-37	번호 35	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDFDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRRGICFRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-38	번호 36	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCQRGVCQRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-39	번호 37	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDADVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRKGKCKRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-40	번호 38	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSETRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCRSGVCQRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-41	번호 39	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDNDVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCSAGVCFRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-42	번호 40	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCQSGVCKRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-43	번호 41	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCSAGVCFRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-44	번호 42	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDLDVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCREGKCHRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-45	번호 43	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCSSGVCQRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-46	번호 44	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCSSGVCHRWFDPWGQGTLVTVSS

[1742]

이름	서열번호	아미노산 서열
AB-47	번호 45	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCQNGVCHRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-48	번호 46	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDNDVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCDKGICKRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-49	번호 47	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCENGICKRWFDPWGQGTLVTVSS
AB-50	번호 48	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDADVRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASDTA MYYCARLPQYCSSGSCFRWFDPWGQGTLVTVSS
콘센서스 (AB-1 대 AB-20)	번호 163	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDX$_1$DX$_2$RYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASD TAMYYCARLPQYCX$_3$X$_4$X$_5$X$_6$CX$_7$RWFDPWGQGTLVTVSS
콘센서스 (AB-1 및 AB-41 대 AB-51)	번호 164	EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDX$_1$DX$_2$RYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWNSLKASD TAMYYCARLPQYCX$_3$X$_4$GX$_5$CX$_6$RWFDPWGQGTLVTVSS

표 2

표 2. V_L 아미노산

[1743]

이름	서열번호	아미노산 서열
콘센서스 (AB-1 대 AB-51 또는 AB-1 대 AB-40)	번호 49	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASX$_{10}$X$_{11}$IX$_{12}$X$_{13}$WLAWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQGX$_{14}$X$_{15}$X$_{16}$PX$_{17}$TFGQGTNLEIK
참조 항체, AB-14	번호 50	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGN SFPYTFGQGTNLEIK
AB-1, 5, 13, 26, 37, 43, 46	번호 51	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGH SFPYTFGQGTNLEIK
AB-2, 42, 49	번호 52	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGD QYPLTFGQGTNLEIK
AB-3, 48	번호 53	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGD QLPYTFGQGTNLEIK
AB-4	번호 54	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASKGISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGN QVPYTFGQGTNLEIK

[1744]

이름	서열번호	아미노산 서열
AB-6	번호 55	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGD QLPYTFGQGTNLEIK
AB-7, 12, 24, 27, 29, 35, 38, 45, 51	번호 56	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGN QFPYTFGQGTNLEIK
AB-8	번호 57	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASIGIRNWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGY SYPYTFGQGTNLEIK
AB-9	번호 58	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGD QFPYTFGQGTNLEIK
AB-10	번호 59	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGN SYPYTFGQGTNLEIK
AB-11	번호 60	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGN QFPYTFGQGTNLEIK
AB-15, 19, 20, 28	번호 61	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGH SFPYTFGQGTNLEIK
AB-16	번호 62	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGY SFPYTFGQGTNLEIK
AB-17, 39	번호 63	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGH QFPYTFGQGTNLEIK
AB-18	번호 64	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGD QFPLTFGQGTNLEIK
AB-21	번호 65	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIVSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGH SFPYTFGQGTNLEIK
AB-22	번호 66	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGS QTPYTFGQGTNLEIK
AB-23, 34	번호 67	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGH STPYTFGQGTNLEIK
AB-25	번호 68	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGY SVPYTFGQGTNLEIK
AB-30, 40	번호 69	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGN QVPYTFGQGTNLEIK

이름	서열번호	아미노산 서열
AB-31	번호 70	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGH SVPYTFGQGTNLEIK
AB-32	번호 71	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGN QLPYTFGQGTNLEIK
AB-33	번호 72	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGN QYPYTFGQGTNLEIK
AB-36	번호 73	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGH STPYTFGQGTNLEIK
AB-41	번호 74	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGY SYPYTFGQGTNLEIK
AB-44, 47	번호 75	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGD QDPLTFGQGTNLEIK
AB-50	번호 76	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGY STPYTFGQGTNLEIK
콘센서스 (AB-1 대 AB-20)	번호 165	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASX$_8$GIX$_9$X$_{10}$WLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GX$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$PX$_{14}$TFGQGTNLEIK
콘센서스 (AB-1 및 AB-41 대 AB-51)	번호 166	EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIX$_7$X$_8$WLAWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG X$_9$X$_{10}$X$_{11}$PX$_{12}$TFGQGTNLEIK

[1745]

표 3

표 3. CDR 아미노산

이름	서열번호	아미노산 서열
HCDR1		
콘센서스, 참조 항체, AB-1-51	번호 77	GYTFTRYW
HCDR2		
콘센서스 (AB-1 대 AB-51 또는 AB-1 대 AB-40)	번호 78	IYPGDX$_1$X$_2$X$_3$
참조 항체, AB-2, 4, 5, 7, 11, 12, 14, 15, 18, 20, 22, 24-26, 28, 33, 38, 42, 43, 45-47, 49, 51	번호 79	IYPGDSDT
AB-1, 6, 10, 13, 16, 19, 23	번호 80	IYPGDSDV
AB-3, 8, 9, 17, 41, 48	번호 81	IYPGDNDV

[1746]

[1747]

이름	서열번호	아미노산 서열
AB-21, 34, 39, 50	번호 82	IYPGDADV
AB-27, 32, 40	번호 83	IYPGDSET
AB-29, 30	번호 84	IYPGDRDT
AB-31	번호 85	IYPGDLDT
AB-35, 36	번호 86	IYPGDADT
AB-37	번호 87	IYPGDFDT
AB-44	번호 88	IYPGDLDV
콘센서스 (AB-1 대 AB-20 또는 AB-1 및 AB-41 대 AB-51)	번호 167	IYPGDX$_1$DX$_2$
HCDR3		
콘센서스 (AB-1 대 AB-51 또는 AB-1 대 AB-40)	번호 89	ARX$_4$PQYCX$_5$X$_6$X$_7$X$_8$CX$_9$RWFDP
참조 항체, AB-51	번호 90	ARLPQYCSNGVCQRWFDP
AB-1, 19, 23, 36	번호 91	ARLPQYCSKGVCYRWFDP
AB-2	번호 92	ARLPQYCQNGICKRWFDP
AB-3, 17	번호 93	ARLPQYCRKGICKRWFDP
AB-4	번호 94	ARLPQYCRNGVCYRWFDP
AB-5	번호 95	ARLPQYCRANVCFRWFDP
AB-6	번호 96	ARLPQYCKKLICKRWFDP
AB-7, 14	번호 97	ARLPQYCRNGVCQRWFDP
AB-8	번호 98	ARLPQYCSAGSCFRWFDP
AB-9	번호 99	ARLPQYCRSGICKRWFDP
AB-10, 41, 43	번호 100	ARLPQYCSAGVCFRWFDP
AB-11	번호 101	ARLPQYCRNGVCHRWFDP
AB-12	번호 102	ARLPQYCSRGVCKRWFDP
AB-13	번호 103	ARLPQYCRKGVCHRWFDP
AB-15	번호 104	ARLPQYCYAGVCHRWFDP

[1748]

이름	서열번호	아미노산 서열
AB-16	번호 105	ARLPQYCRSGSCHRWFDP
AB-18	번호 106	ARLPQYCRNGSCKRWFDP
AB-20	번호 107	ARLPQYCRAGVCHRWFDP
AB-21	번호 108	ARLPQYCRKGVCYRWFDP
AB-22, 40	번호 109	ARLPQYCRSGVCQRWFDP
AB-24	번호 110	ARLPQYCRSGSCYRWFDP
AB-25	번호 111	ARLPQYCYAGVCKRWFDP
AB-26	번호 112	ARVPQYCRSGVCFRWFDP
AB-27	번호 113	ARVPQYCSRGVCYRWFDP
AB-28	번호 114	ARLPQYCYRGVCKRWFDP
AB-29, 30	번호 115	ARLPQYCSRGVCFRWFDP
AB-31	번호 116	ARLPQYCYKGVCKRWFDP
AB-32	번호 117	ARLPQYCRRGVCKRWFDP
AB-33	번호 118	ARLPQYCRAGKCKRWFDP
AB-34	번호 119	ARLPQYCRKGVCKRWFDP
AB-35	번호 120	ARLPQYCSRGVCQRWFDP
AB-37	번호 121	ARLPQYCRRGICFRWFDP
AB-38	번호 122	ARLPQYCQRGVCQRWFDP
AB-39	번호 123	ARLPQYCRKGKCKRWFDP

[1749]

이름	서열번호	아미노산 서열
AB-42	번호 124	ARLPQYCQSGVCKRWFDP
AB-44	번호 125	ARLPQYCREGKCHRWFDP
AB-45	번호 126	ARLPQYCSSGVCQRWFDP
AB-46	번호 127	ARLPQYCSSGVCHRWFDP
AB-47	번호 128	ARLPQYCQNGVCHRWFDP
AB-48	번호 129	ARLPQYCDKGICKRWFDP
AB-49	번호 130	ARLPQYCENGICKRWFDP
AB-50	번호 131	ARLPQYCSSGSCFRWFDP
콘센서스 (AB-1 대 AB-20)	번호 168	ARLPQYCX$_3$X$_4$X$_5$X$_6$CX$_7$RWFDP
콘센서스 (AB-1 및 AB-41 대 AB-51)	번호 169	ARLPQYCX$_3$X$_4$GX$_5$CX$_6$RWFDP
LCDR1		
콘센서스 (AB-1 대 AB-51 또는 AB-1 대 AB-40)	번호 132	X$_{10}$X$_{11}$IX$_{12}$X$_{13}$W
참조 항체, AB-1, 3, 5, 7, 9, 10, 12-14, 17, 24, 26, 27, 29, 30, 32, 33, 35-40, 43, 45, 46, 48, 50, 51	번호 133	QGISSW
AB-2, 6, 11, 15, 16, 18-20, 23, 25, 28, 31, 34, 42, 49	번호 134	QGIRSW
AB-4	번호 135	KGISSW
AB-8	번호 136	IGIRNW
AB-21	번호 137	QGIVSW
AB-22	번호 138	QSISSW
AB-41	번호 139	QGISNW

이름	서열번호	아미노산 서열
AB-44, 47	번호 140	QGIRNW
콘센서스 (AB-1 대 AB-20)	번호 170	$X_8GIX_9X_{10}W$
콘센서스 (AB-1 및 AB-41 대 AB-51)	번호 171	$QGIX_7X_8W$
LCDR2		
콘센서스, 참조 항체, AB-1-51	번호 141	AAS
LCDR3		
콘센서스 (AB-1 대 AB-51 또는 AB-1 대 AB-40)	번호 142	$QQGX_{14}X_{15}X_{16}PX_{17}T$
참조 항체, AB-14	번호 143	QQGNSFPYT
AB-1, 5, 13, 15, 19, 20, 21, 26, 28, 37, 43, 46	번호 144	QQGHSFPYT
AB-2, 42, 49	번호 145	QQGDQYPLT
AB-3, 6, 48	번호 146	QQGDQLPYT
AB-4, 30, 40	번호 147	QQGNQVPYT
AB-7, 11, 12, 24, 27, 29, 35, 38, 45, 51	번호 148	QQGNQFPYT
AB-8, 41	번호 149	QQGYSYPYT
AB-9	번호 150	QQGDQFPYT
AB-10	번호 151	QQGNSYPYT
AB-16	번호 152	QQGYSFPYT
AB-17, 39	번호 153	QQGHQFPYT
AB-18	번호 154	QQGDQFPLT

[1750]

이름	서열번호	아미노산 서열
AB-22	번호 155	QQGSQTPYT
AB-23, 34, 36	번호 156	QQGHSTPYT
AB-25	번호 157	QQGYSVPYT
AB-31	번호 158	QQGHSVPYT
AB-32	번호 159	QQGNQLPYT
AB-33	번호 160	QQGNQYPYT
AB-44, 47	번호 161	QQGDQDPLT
AB-50	번호 162	QQGYSTPYT
콘센서스 (AB-1 대 AB-20)	번호 172	$QQGX_{11}X_{12}X_{13}PX_{14}T$
콘센서스 (AB-1 및 AB-41 대 AB-51)	번호 173	$QQGX_9X_{10}X_{11}PX_{12}T$

[1751]

표 4

표 4. 폴리펩타이드의 특성화

	IC_{50}					
[ng/ml]	BA.2	BA.2.12.1	BA.4/5	델타	SARS-CoV-1	WIV1
소트로비맙	704	1203	> 4500	65	14	32
참조 항체	1251	337	634	256	244	473
AB-17	29	24	24	24	18	25
AB-15	52	45	70	28	20	57
AB-1	31	53	75	34	40	69

[1752]

표 5

표 5. IC_{50}

[ng/ml]	BA.1	BA.2	BA.2.12.1	BA.4/5	델타	SARS-CoV-1	WIV1
소트로비맙 V_H/V_L	63.3	392.5	714.3	666.4	12.3	8.9	27.4
AZD1061	1217	5.8	5.1	41.2	5.9	NA	NA
AZD8895	1161	607.7	415	NA	0.5	NA	NA
참조 항체	26.1	94.1	30.7	31.4	68.1	35.2	19.6
AB-17 (8 돌연변이)	10.7	24.5	11.7	25.5	17.8	7.1	12.6
AB-15 (5 돌연변이)	5.6	21.5	9.3	24.8	8.2	8.7	15.3
AB-1 (4 돌연변이)	8.8	21.9	13.3	27.8	13.9	9.0	13.9

[1753]

[1754] 도 10a-10b에 보고된 결과의 ng/ml로서 표현된 IC_{50} 값. 로그(저해제) 대 정규화된 반응 - 가변 기울기(4개 매개변수). 델타/WIV1/오미크론 BA.1 및 오미크론 BA.2/BA.2.12.1/BA.4/5 중화 실험은 각각 렌티바이러스 및 VSV-dG 벡터를 이용한다. 결과는 적어도 2개의 생물학적 반복물 전반에 걸친 적어도 8개 기술적 반복물의 대표이다.

표 6

표 6. 4.5 μg/ml 에서의 효능

중화 %	BA.1	BA.2	BA.2.12.1	BA.4/5	델타	SARS-CoV-1	WIV1
소트로비맙 VH/VL	99.4	73.1	76.9	60.5	101.3	101.3	99.4
AZD1061	83.9	99.7	99.8	96.7	100.1	1.2	0.8
AZD8895	96.5	93.9	94.2	25.8	101.7	1.7	0.6
참조 항체	91.9	74.5	79.0	74.4	93.9	94.3	97.6
AB-17 (8 돌연변이)	99.9	93.4	93.8	91.9	101.8	101.4	101.4
AB-15 (5 돌연변이)	98.2	84.6	92.9	87.1	101.4	99.0	98.7
AB-1 (4 돌연변이)	96.5	89.9	89.2	90.4	99.5	99.0	100.7

[1755]

[1756] 도 10a-10b에 보고된 결과의 4.5㎍/ml에서의 최대 중화율

표 7

표 7. IC_{50}

[ng/ml]	BA.1	델타
소트로비맙 V_H/V_L	410.5	57.9
참조 항체	527.8	7446
AB-17 (8 개 돌연변이)	82.3	153.9
AB-15 (5 개 돌연변이)	113.8	261.6
AB-1 (4 개 돌연변이)	119.2	236.4

[1757]

[1758] 도 11에 보고된 결과의 ng/ml로서 표현된 IC_{50} 값

표 8

표 8. IC_{50}

	슈도바이러스			생바이러스		
델타의 소트로비맙 중화 대비 배수	AB-1	AB-17	AB-15	AB-1	AB-17	AB-15
델타	1.3	1.7	0.8	4.1	2.7	4.5
오미크론/ BA.1	0.7	0.8	0.4	2.1	1.4	2.0
오미크론/ BA.2	1.7	1.9	1.7	na	na	na
오미크론/ BA.2.12.1	1.0	0.9	0.7	na	na	na
오미크론/ BA.4/5	2.2	2.0	1.9	na	na	na
WIV1	0.9	0.8	0.8	na	na	na

[1759]

[1760] SARS-CoV-2 델타의 소트로비맙 중화에 대한 비율로서 표현된 IC_{50} 값

표 9

표 9. 폴리펩타이드의 특성화

	중화 – IC_{50} (ng/ml)	
	BA.4/5	BA.4/5+K444T
소트로비맙	424.5	304.4
베브텔로비맙	0.3	1223
AB-1	10.1	9.4

[1761]

[1762] ng/ml로 표현된 IC_{50} 값. 로그(저해제) 대 정규화된 반응 - 가변 기울기(4개 매개변수). BA.4/5 및 BA.4/5+K444T 중화 실험은 VSV-dG 벡터를 사용한다. 결과는 1 또는 2회의 생물학적 반복물, 각각 8개의 기술적 반복물을 대표한다.

표 10

표 10. 항-RBD 4 등급 폴리펩타이드의 V_H 아미노산

이름	서열번호	아미노산 서열
RBD 4 등급 mAb-1a, 1b, 1c, 1d	번호 174	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGYDNTYT**ISWVRQAPGQGLEWM GR**IILLFGAA**NYAQKIQGRVTITADKSTSTAYMELTSLRSDDTAVYYC **ARGFHPDYYGWGDDDAFDF**WGQGTLVTVYS
RBD 4 등급 mAb-2a, 2b, 2c, 2d	번호 175	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GDTSDTYT**ISWVRQAPGQGLEWM GR**IILLSGYA**NYAQKIQGRVTITADKSTSTAYMELTSLRSDDTAVYYC **ARGFNGDYYGWGDDDAFDF**WGQGTLVTVYS
RBD 4 등급 mAb-3a, 3b, 3c, 3d	번호 176	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GDTSDTYT**ISWVRQAPGQGLEWM GR**IILMSGYA**NYAQKIQGRVTITADKSTSTAYMELTSLRSDDTAVYYC **ARGFNGDYYGWGDDDAFDF**WGQGTLVTVYS
RBD 4 등급 mAb-4a	번호 177	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGYDNTYT**ISWVRQAPGQGLEWM GR**IILLFGAA**NYAQKIQGRVTITADKSTSTAYMELTSLRSDDTAVYYC **ARGFNGDYYGWGDDDAFDF**WGQGTLVTVYS

[1763]

[1764] 예측된 CDR 잔기는 굵은 글씨로 표시됨.

표 11

표 11. 항-RBD 4 등급 폴리펩타이드의 V_L 아미노산

이름	서열번호	아미노산 서열
RBD 4 등급 mAb-1a	번호 178	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS**SSNIGAGYD**VHWYQQLPGTAPKLLI C**GRD**NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC**QSYDSSSSGP HWV**FGGGTKLTVL
RBD 4 등급 mAb-1b	번호 179	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS**SSNIGAGYD**VHWYQQLPGTAPKLLI A**GRD**NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC**QSYDSSSSGP HWV**FGGGTKLTVL
RBD 4 등급 mAb-1c	번호 180	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS**SSNIGAGYD**VHWYQQLPGTAPKLLI S**GRD**NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC**QSYDSSSSGP HWV**FGGGTKLTVL
RBD 4 등급 mAb-1d	번호 181	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS**SSNIGAGYD**VHWYQQLPGTAPKLLI Y**GRD**NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC**QSYDSSSSGP HWV**FGGGTKLTVL
RBD 4 등급 mAb-2a	번호 182	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS**SSNIGAGYR**VHWYQQLPGTAPKLLI C**GRS**NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC**QSYDSSLFDP HWV**FGGGTKLTVL
RBD 4 등급 mAb-2b	번호 183	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS**SSNIGAGYR**VHWYQQLPGTAPKLLI A**GRS**NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC**QSYDSSLFDP HWV**FGGGTKLTVL
RBD 4 등급 mAb-2c	번호 184	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS**SSNIGAGYR**VHWYQQLPGTAPKLLI S**GRS**NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC**QSYDSSLFDP HWV**FGGGTKLTVL
RBD 4 등급 mAb-2d	번호 185	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS**SSNIGAGYR**VHWYQQLPGTAPKLLI Y**GRS**NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC**QSYDSSLFDP HWV**FGGGTKLTVL
RBD 4 등급 mAb-3a	번호 186	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS**SSNIGAGYD**VHWYQQLPGTAPKLLI C**GRS**NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC**QSYDSSLSDP HWV**FGGGTKLTVL
RBD 4 등급 mAb-3b	번호 187	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS**SSNIGAGYD**VHWYQQLPGTAPKLLI A**GRS**NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC**QSYDSSLSDP HWV**FGGGTKLTVL
RBD 4 등급 mAb-3c	번호 188	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS**SSNIGAGYD**VHWYQQLPGTAPKLLI S**GRS**NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC**QSYDSSLSDP HWV**FGGGTKLTVL
RBD 4 등급 mAb-3d	번호 189	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS**SSNIGAGYD**VHWYQQLPGTAPKLLI Y**GRS**NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC**QSYDSSLSDP HWV**FGGGTKLTVL
RBD 4 등급 mAb-4a	번호 190	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS**SSNIGAGYD**VHWYQQLPGTAPKLLI C**GND**NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC**QSYDSSSSGP HWV**FGGGTKLTVL

[1765]

[1766] 예측된 CDR 잔기는 굵은 글씨로 표시됨.

표 12

표 12. S2 펩타이드에 대한 AB-1 및 참조 항체의 결합

리간드	분석물	리간드 포획 수준 (RU)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)	Rmax (RU)	Chi²/Rmax (%)
1133-1147	AB-1 Fab	11 ± 0	비결합	비결합	비결합	비결합	비결합
	참조 Ab Fab		비결합	비결합	비결합	비결합	비결합
1137-1151	AB-1 Fab	14 ± 0	비결합	비결합	비결합	비결합	비결합
	참조 Ab Fab		비결합	비결합	비결합	비결합	비결합
1141-1155	AB-1 Fab	19 ± 0	비결합	비결합	비결합	비결합	비결합
	참조 Ab Fab		비결합	비결합	비결합	비결합	비결합
1145-1159	AB-1 Fab	10 ± 0	결론 나지 않음	결론 나지 않음	결론 나지 않음	결론 나지 않음	결론 나지 않음
	참조 Ab Fab		결론 나지 않음	결론 나지 않음	결론 나지 않음	결론 나지 않음	결론 나지 않음
1149-1163	AB-1 Fab	9 ± 0	1.76E+06	1.46E-01	83.1*	173	6.3%
	참조 Ab Fab		2.72E+05	6.63E-02	243.6*	137	9.3%
1153-1167	AB-1 Fab	10 ± 0	6.97E+05	7.74E-02	111.0*	139	10.8%**
	참조 Ab Fab		1.72E+05	5.35E-02	311.1*	94	6.6%
1157-1171	AB-1 Fab	9 ± 0	비결합	비결합	비결합	비결합	비결합
	참조 Ab Fab		비결합	비결합	비결합	비결합	비결합
	AB-1 Fab	**13 ± 0**	**2.61E+06**	**2.41E-03**	**0.9**	**52**	**9.3%**

[1767]

리간드	분석물	리간드 포획 수준 (RU)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)	Rmax (RU)	Chi²/Rmax (%)
1149-1167	**참조 Ab Fab**		**9.29E+05**	**4.98E-03**	**5.4**	**49**	**8.1%**
1143-1162 줄기 나선 영역	AB-1 Fab	15 ± 0	3.00E+06	3.70E-02	12.3	79	15.0%**
	참조 Ab Fab		4.77E+05	3.06E-02	64.2*	70	13.1%**
HIV-1 Env	AB-1 Fab	17 ± 0	비결합	비결합	비결합	비결합	비결합
	참조 Ab Fab		비결합	비결합	비결합	비결합	비결합

[1768]

[1769] *정확한 동역학 측정을 위해 분석물 희석 시리즈 내 최고 농도는 KD보다 10배 높아야 함

[1770] **견고한 데이터 맞춤을 위해 chi2가 Rmax의 10% 미만인 것이 바람직함(>10%는 이질적 결합 거동 및/또는 최고 분석물 농도 KD의 10배 미만때문일 수 있음)

표 13

표 13. DELFIA 에 의한 SARS-CoV-2 스파이크 S2 펩타이드에 대한 AB-1 및 참조 항체의 결합.

	S: 1133-1147	S: 1137-1151	S: 1141-55	S: 1145-1159	S: 1149-1163	S: 1153-1167	S: 1157-1171	S: 1149-1167	S: 1143-1162	HIV-1 Env
AB-1	27146 (0.000 내지 64116)	21546 (0.000 내지 43785)	17984 (3114 내지 32853)	1702718 (1631060 내지 1774377)	3516897 (3430770 내지 3603023)	3323695 (3249316 내지 3398073)	30042 (23523 내지 36561)	3271444 (3210513 내지 3332375)	3521580 (3441895 내지 3601266)	9864 (0.000 내지 26358)
참조 항체	3265 (0.000 내지 12018)	5048 (0.000 내지 10383)	2268 (0.000 내지 5339)	1319064 (1236997 내지 1401132)	3256673 (3221731 내지 3291615)	3118316 (3082677 내지 3153955)	6011 (4995 내지 7027)	3045993 (3014085 내지 3077902)	3245236 (3200303 내지 3290170)	16115 (0.000 내지 35133)
동형	4061 (0.000 내지 10913)	19256 (0.000 내지 41130)	13301 (0.000 내지 33834)	1517 (0.000 내지 8125)	20545 (0.000 내지 59471)	8117 (0.000 내지 31167)	3112 (0.000 내지 6252)	2605 (0.000 내지 10188)	3106 (0.000 내지 12937)	41468 (2214 내지 80722)

[1771]

[1772] SARS-CoV-2 스파이크 S2 펩타이드("S:"에 이어서 아미노산 위치로 표시) 및 HIV-1 Env 음성 대조군 펩타이드에 대한 AB-1, 참조 항체 및 동형 대조군의 결합은 DELFIA에 의해 평가되었다. 결과는 AUC 값(95% 신뢰 구간)으로 보고되며, 2회의 독립적인 실험, 각각 3개의 기술적 반복물을 대표한다.

표 14

표 14. SRP 에 의한 SARS-CoV-2 스파이크 S2 [aa 1149 – 1167] 펩타이드에 결합하는 AB-1 및 참조 항체의 Fab 의 동역학

[1773]

리간드	분석물	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (M)	R_{max} (RU)	Chi^2 (RU^2)
S: 1149-1167	AB-1	2.61E+06	2.41E-03	9.25E-10	51.7	4.82
S: 1149-1167	참조 항체	9.29E+05	4.98E-03	5.36E-09	49.1	3.99
HIV-1 Env	AB-1	비결합	비결합	비결합	비결합	비결합
HIV-1 Env	참조 항체	비결합	비결합	비결합	비결합	비결합

[1774] SARS-CoV-2 스파이크 S2(aa 1149-1167) 펩타이드("S:"에 이어서 아미노산 위치로 표시) 및 HIV-1 Env 음성 대조 펩타이드에 결합하는 AB-1 및 참조 항체의 Fab의 동역학은 25℃에서 SPR을 통해 수득되었다. 표에 표시된 매개변수는 다음을 대표한다: k_a는 연합 속도 상수를 지칭하고, k_d는 해리 속도 상수를 지칭하며, K_D는 평형 해리 상수를 지칭하고, R_{max}는 표면의 최대 분석물 결합 용량이고, Chi^2은 평균 제곱 잔차로서 계산된 맞춤의 근접성 척도이다. 결과는 기술적 반복물 없이 1회 실험을 대표한다.

표 15

표 15. SARS-CoV-2 스파이크 단백질 내의 관심 영역.

[1775]

영역 설명	원래 잔기 좌표	분석을 위한 비교차 잔기 좌표
에피토프	1152-1178	1152-1178
에피토프 인접	1147-1151, 1179-1183	1147-1151
헵타드 반복체 1 (HR1)	918-983	918-983
헵타드 반복체 2 (HR2)	1162-1203	1179-1203

[1776] SARS-COV-2 스파이크 단백질 내의 관심 영역. 좌표의 2개 세트가 보고된다: 전체 원래 영역, 및 범주화 목적으로 분석된 쌍별 비중첩 영역.

표 16

표 16. 관심 돌연변이 요약

돌연변이	영역	상대 빈도			가장 우세한 계통 (초기)
		1 개월	3 개월	초기	
D950N	HR1	0.0000	0.0000	0.3472	AY.4, AY.103, AY.44, AY.3
L981F	HR1	0.0000	0.0002	0.1833	BA.1.1, BA.1, BA.1.17.2, BA.1.15
N969K	HR1	0.8454	0.9463	0.4725	BA.2, BA.1.1, BA.1, BA.2.12.1
Q954H	HR1	0.8381	0.9425	0.4707	BA.2, BA.1.1, BA.1, BA.2.12.1
Q957R	HR1	0.0000	0.0000	0.0013	B.1.526, B.1, B.1.1.7, B.1.533
S939F	HR1	0.0013	0.0016	0.0019	B.1.1.7, AY.4, AY.44, BA.2.10
S982A	HR1	0.0000	0.0000	0.0759	B.1.1.7, Q.7, Q.3, Q.4
K1191N	HR2	0.0000	0.0001	0.0051	B.1.1.7, AY.64, AY.4, AY.103
G1167V	에피토프	0.0000	0.0000	0.0011	B.1.617.2, AY.41, B.1.177, AY.4
P1162L	에피토프	0.002	0.0035	0.0017	BA.5.8, BA.2, AY.4, B.1.1.7
P1162S	에피토프	0.0025	0.002	0.0019	AY.4, BA.2, B.1.1.7, BA.1.1
V1176F	에피토프	0.0001	0.0002	0.0047	P.1, P.1.17, P.1.10, P.2

[1777]

[1778] 표시된 기준을 충족하는 모든 돌연변이가 나열된다. 상대 빈도는 2023년 3월 1일로 끝나는 기간에 대한 것이다. 각 돌연변이를 보유한 서열 중 가장 우세한 4개 계통이 주어진 돌연변이가 있는 모든 서열에 대해 GenBank에 문의한 다음 이러한 서열 중 가장 흔한 Gango 계통(Rambaut 2020)을 집계하여 식별했다.

표 17

표 17. DELPIA 에 의한 SARS-CoV-2 및 비-SARS-CoV-2 스파이크 삼량체에 대한 AB-1 결합

	S: SARS-CoV-2									
	D614G	델타	BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.2.12.1	BA.2.3.20	BA.2.75	BA.2.75.2	BA.4
AB-1	0.057 (0.055 내지 0.058)	0.058 (0.057 내지 0.059)	0.054 (0.053 내지 0.055)	0.055 (0.054 내지 0.057)	0.049 (0.048 내지 0.050)	0.058 (0.057 내지 0.060	0.058 (0.057 내지 0.060)	0.052 (0.051 내지 0.054)	0.062 (0.060 내지 0.064)	0.056 (0.054 내지 0.058)
참조	0.068 (0.066 내지 0.071)	0.073 (0.070 내지 0.075)	0.068 (0.066 내지 0.069)	0.069 (0.067 내지 0.071)	0.061 (0.060 내지 0.062)	0.072 (0.070 내지 0.074)	0.070 (0.068 내지 0.073)	0.064 (0.062 내지 0.066)	0.078 (0.076 내지 0.081)	0.070 (0.068 내지 0.072)
동형	12 (NA)	6.1 (NA)	5.9 (NA)	9.2 (NA)	5.8 (NA)	13 (NA)	23 (NA)	7.5 (NA)	5.9 (NA)	6.1 (NA)

	S: SARS-CoV-2								S:	
	BA.4.6	BF.7	BN.1	BQ.1	BQ.1.1	XBB	XBB.1	XBB.1.5	WIV1	SARS-CoV-1
AB-1	0.058 (0.057 내지 0.059)	0.053 (0.051 내지 0.054)	0.056 (0.052 내지 0.060)	0.055 (0.053 내지 0.057)	0.053 (0.051 내지 0.056)	0.059 (0.058 내지 0.061)	0.057 (0.056 내지 0.059)	0.057 (0.055 내지 0.060)	0.061 (0.058 내지 0.064)	0.065 (0.063 내지 0.068)
참조	0.072 (0.070 내지 0.073)	0.065 (0.063 내지 0.067)	0.069 (0.064 내지 0.075)	0.068 (0.064 내지 0.071)	0.066 (0.063 내지 0.069)	0.073 (0.071 내지 0.075)	0.069 (0.066 내지 0.071)	0.072 (0.068 내지 0.076)	0.076 (0.072 내지 0.081)	0.079 (0.076 내지 0.082)
동형	7.4 (NA)	60 (NA)	5.3 (NA)	28 (NA)	15 (NA)	11 (NA)	6.9 (NA)	6.7 (NA)	0.0055 (NA)	NA (NA)

	S: SARS-CoV-2		
	BA.2 (모체)	BA.2+P1162L	BA.2+P1162S
AB-1	0.048 (0.046 내지 0.050)	0.054 (0.051 내지 0.058)	0.052 (0.050 내지 0.055)
참조	0.062 (0.059 내지 0.065)	0.067 (0.063 내지 0.070)	0.059 (0.056 내지 0.062)
동형	4.8e-006 (NA)	2.0e-005 (NA)	1.6e-005 (NA)

[1779]

[1780] 도 31a-31c에 보고된 대로 스파이크 삼량체("S:"에 이어 각 바이러스 이름으로 표시됨)에 대한 AB-1, 참조 항체(참조) 및 동형 대조군의 결합. 결과는 EC_{50} 값(μg/ml)으로 표현되고, 평균(95% 신뢰 구간)으로 제시되고, 2회의 독립적인 실험, 각각 4개의 기술적 반복물을 대표한다. "NA"는 결합의 결여로 인해 정확한 값을 결정할 수 없음을 나타낸다.

표 18

표 18. 25°C 에서 SPR 에 의한 SARS-CoV-2 스파이크 삼량체 패널에 결합하는 AB-1 및 참조 항체의 Fab 의 동역학

리간드	분석물	k_a (10^5 $M^{-1}s^{-1}$)	k_d (10^{-4} s^{-1})	K_D (10^{-9} M)	R_{max} (RU)	Chi^2 (RU^2)
S: SARS-CoV-2 D614G	AB-1	1.43 ± 0.02	5.19 ± 0.32	3.64 ± 0.19	21.28 ± 0.69	0.08 ± 0.01
	참조 항체	0.51 ± 0.01	10.99 ± 0.42	21.71 ± 0.47	20.65 ± 0.06	0.07 ± 0.01
S: SARS-CoV-2 델타	AB-1	1.42 ± 0.05	5.36 ± 0.21	3.79 ± 0.02	30.29 ± 0.26	0.15 ± 0.01
	참조 항체	0.50 ± 0.00	10.84 ± 0.40	21.84 ± 0.62	30.01 ± 0.05	0.15 ± 0.03
S: SARS-CoV-2 BA.4	AB-1	1.33 ± 0.11	5.13 ± 0.04	3.86 ± 0.35	30.71 ± 0.39	0.25 ± 0.18
	참조 항체	0.52 ± 0.00	9.97 ± 0.52	19.02 ± 1.06	30.42 ± 0.05	0.29 ± 0.07
S: SARS-CoV-2 BA.5	AB-1	0.87 ± 0.07	5.57 ± 0.08	6.40 ± 0.45	36.88 ± 0.56	1.01 ± 0.03
	참조 항체	0.85 ± 0.45	12.38 ± 3.47	15.62 ± 4.11	30.42 ± 0.38	0.36 ± 0.24
S: SARS-CoV-2 BQ.1.1	AB-1	1.29 ± 0.06	5.30 ± 0.01	4.10 ± 0.19	30.95 ± 0.13	0.27 ± 0.21
	참조 항체	0.48 ± 0.00	10.59 ± 0.61	21.99 ± 1.46	30.65 ± 0.01	0.31 ± 0.12
S: SARS-CoV-2 XBB.1.5	AB-1	1.32 ± 0.09	4.89 ± 0.07	3.71 ± 0.30	28.24 ± 0.49	0.16 ± 0.09
	참조 항체	0.53 ± 0.01	9.89 ± 0.21	18.81 ± 0.13	26.83 ± 0.25	0.19 ± 0.06
S: MERS	AB-1	비결합	비결합	비결합	비결합	비결합
	참조 항체	비결합	비결합	비결합	비결합	비결합
S: SARS-CoV-2 BA.2 (모체)	AB-1	2.35 ± 0.07	37.43 ± 0.89	15.92 ± 0.06	34.59 ± 0.22	0.53 ± 0.03
	참조 항체	0.85 ± 0.04	72.98 ± 2.83	85.84 ± 7.38	33.26 ± 0.45	0.34 ± 0.14
S: SARS-CoV-2 BA.2+P1162L	AB-1	1.01 ± 0.05	36.92 ± 1.09	36.61 ± 0.68	33.56 ± 0.40	0.78 ± 0.16
	참조 항체	0.58 ± 0.04	66.25 ± 3.25	113.47 ± 1.77	23.82 ± 0.02	0.20 ± 0.05
S: SARS-CoV-2 BA.2+P1162S	AB-1	2.53 ± 0.11	36.75 ± 1.69	14.54 ± 0.04	29.58 ± 0.43	0.37 ± 0.04
	참조 항체	0.93 ± 0.06	72.52 ± 1.87	78.00 ± 2.63	27.78 ± 0.70	0.25 ± 0.05

[1781]

[1782] SARS-CoV-2 스파이크 삼량체 및 (음성 대조군)으로서 MERS 스파이크 삼량체 패널에 결합하는 AB-1 및 참조 항체 Fab의 동역학은 25℃에서 SPR을 통해 수득했다. 표에 표시된 매개변수는 다음을 나타낸다: k_a는 연합 속도 상수를 지칭하고, k_d는 해리 속도 상수를 지칭하며, K_D는 평형 해리 상수를 지칭하고, R_{max}는 표면의 최대 분석물 결합 용량이고, Chi^2은 평균 제곱 잔차로서 계산된 맞춤의 근접성 척도이다. 결과는 기술적 반복물을 포함한 1회 독립 실험의 평균 ± 표준 편차로서 표현된다.

표 19

표 19. 37℃에서 SPR 을 통한 SARS-CoV-2 스파이크 삼량체 패널에 결합하는 AB-1 및 참조 항체 Fab 의 동역학

리간드	분석물	k_a (10^5 $M^{-1}s^{-1}$)	k_d (10^{-3} s^{-1})	K_D (10^{-9} M)	R_{max} (RU)	Chi^2 (RU^2)
S: SARS-CoV-2 D614G	AB-1	4.87 ± 0.06	2.20 ± 0.06	4.52 ± 0.18	17.02 ± 0.41	0.06 ± 0.02
	참조 항체	1.38 ± 0.18	5.56 ± 0.82	40.37 ± 0.67	18.32 ± 0.38	0.17 ± 0.01
S: SARS-CoV-2 델타	AB-1	4.84 ± 0.12	2.22 ± 0.05	4.58 ± 0.21	18.41 ± 0.26	0.11 ± 0.02
	참조 항체	1.29 ± 0.04	5.16 ± 0.06	39.91 ± 1.71	20.58 ± 0.34	0.23 ± 0.02
S: SARS-CoV-2 BA.4	AB-1	4.67 ± 0.04	2.22 ± 0.01	4.75 ± 0.06	24.18 ± 0.07	0.08 ± 0.00
	참조 항체	1.27 ± 0.06	4.77 ± 0.13	37.40 ± 0.61	27.24 ± 0.02	0.43 ± 0.06
S: SARS-CoV-2 BA.5	AB-1	3.96 ± 0.17	2.60 ± 0.07	6.59 ± 0.46	21.21 ± 0.29	0.06 ± 0.02
	참조 항체	1.20 ± 0.00	5.49 ± 0.13	45.86 ± 0.96	23.75 ± 0.34	0.32 ± 0.05
S: SARS-CoV-2 BQ.1.1	AB-1	4.26 ± 0.08	2.48 ± 0.07	5.83 ± 0.26	23.51 ± 0.08	0.11 ± 0.04
	참조 항체	1.19 ± 0.00	5.18 ± 0.21	43.72 ± 1.68	25.92 ± 0.13	0.39 ± 0.06
S: SARS-CoV-2 XBB.1.5	AB-1	4.48 ± 0.25	2.40 ± 0.10	5.37 ± 0.53	14.73 ± 0.09	0.04 ± 0.02
	참조 항체	1.23 ± 0.06	4.90 ± 0.01	39.77 ± 1.81	16.29 ± 0.14	0.12 ± 0.03
S: MERS	AB-1	비결합	비결합	비결합	비결합	비결합
	참조 항체	비결합	비결합	비결합	비결합	비결합
S: SARS-CoV-2 BA.2 (모체)	AB-1	4.26 ± 0.32	17.99 ± 0.50	42.37 ± 4.34	28.42 ± 0.68	1.11 ± 0.01
	참조 항체	2.03 ± 0.14	29.50 ± 1.55	146.22 ± 17.76	21.29 ± 1.03	0.24 ± 0.05
S: SARS-CoV-2 BA.2+P1162L	AB-1	2.51 ± 0.22	20.48 ± 0.51	81.70 ± 5.07	27.13 ± 0.16	0.58 ± 0.00
	참조 항체	1.65 ± 0.28	32.74 ± 0.57	200.94 ± 30.40	17.10 ± 0.59	0.22 ± 0.04
S: SARS-CoV-2 BA.2+P1162S	AB-1	4.73 ± 0.48	18.37 ± 0.38	39.07 ± 4.73	23.60 ± 1.02	0.72 ± 0.06
	참조 항체	3.38 ± 0.82	49.92 ± 5.07	150.07 ± 21.32	17.92 ± 1.25	0.15 ± 0.02

[1783]

[1784] SARS-CoV-2 스파이크 삼량체 및 MERS 스파이크 삼량체(음성 대조군)의 패널에 결합하는 AB-1 및 참조 항체 Fab의 동역학은 37℃에서 SPR을 통해 수득했다. 표에 표시된 매개변수는 다음을 나타낸다: k_a는 연합 속도 상수를 지칭하고, k_d는 해리 속도 상수를 지칭하며, K_D는 평형 해리 상수를 지칭하고, R_{max}는 표면의 최대 분석물 결합 용량이고, Chi^2은 평균 제곱 잔차로서 계산된 맞춤의 근접성 척도이다. 결과는 기술적 반복물을 포함한 1회 독립 실험의 평균 ± 표준 편차로서 표현된다.

표 20

표 20. 25℃ 및 37℃에서 SPR 을 통한 SARS-CoV-2 스파이크 삼량체 패널에 결합하는 AB-1 및 참조 항체 Fab 의 친화성 비교

SARS-CoV-2 스파이크 삼량체	K_D (10^{-9} M), 25°C		K_D (10^{-9} M), 37°C	
	AB-1	참조 항체	AB-1	참조 항체
S: SARS-CoV-2 D614G	3.64 ± 0.19	21.71 ± 0.47	4.52 ± 0.18	40.37 ± 0.67
S: SARS-CoV-2 델타	3.79 ± 0.02	21.84 ± 0.62	4.58 ± 0.21	39.91 ± 1.71
S: SARS-CoV-2 BA.4	3.86 ± 0.35	19.02 ± 1.06	4.75 ± 0.06	37.40 ± 0.61
S: SARS-CoV-2 BA.5	6.40 ± 0.45	15.62 ± 4.11	6.59 ± 0.46	45.86 ± 0.96
S: SARS-CoV-2 BQ.1.1	4.10 ± 0.19	21.99 ± 1.46	5.83 ± 0.26	43.72 ± 1.68
S: SARS-CoV-2 XBB.1.5	3.71 ± 0.30	18.81 ± 0.13	5.37 ± 0.53	39.77 ± 1.81
S: MERS	비결합	비결합	비결합	비결합
S: SARS-CoV-2 BA.2 (모체)	15.92 ± 0.06	85.84 ± 7.38	42.37 ± 4.34	146.22 ± 17.76
S: SARS-CoV-2 BA.2+P1162L	36.61 ± 0.68	113.47 ± 1.77	81.70 ± 5.07	200.94 ± 30.40
S: SARS-CoV-2 BA.2+P1162S	14.54 ± 0.04	78.00 ± 2.63	39.07 ± 4.73	150.07 ± 21.32

[1785]

[1786] SARS-CoV-2 스파이크 삼량체 및 MERS 스파이크 삼량체(음성 대조군)의 패널에 결합하는 AB-1 및 참조 항체 Fab의 친화성 비교는 25℃ 및 37℃에서 1:1 결합 모델에 동역학 매개변수를 전역적으로 맞춤으로써 수득했다. 표에 표시된 매개변수는 평형 해리 상수 K_D를 나타낸다. 결과는 기술적 반복물을 포함한 1회 독립 실험의 평균 ± 표준 편차로서 표현된다.

표 21

표 21. SARS-CoV-2 변종 및 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스의 AB-1 중화(EC_{50} 값).

	SARS-CoV-2									
	D614G	델타	BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.2.12.1	BA.2.75	BA.2.75.2	BA.2.3.20	BA.4/5
AB-1	0.019 (0.016 내지 0.0235)	**0.039 (0.030 내지 0.052)**	0.0064 (0.0048 내지 0.0085)	0.0065 (0.0049 내지 0.0087)	0.0096 (0.0069 내지 0.013)	0.0046 (0.0033 내지 0.0062)	0.0097 (0.007 내지 0.014)	0.0049 (0.0027 내지 0.0082)	0.012 (0.0088 내지 0.017)	0.0048 (0.0024 내지 0.0084)
참조 항체	0.18 (0.11 내지 0.38)	0.80 (0.36 내지 4.6)	0.064 (0.038 내지 0.14)	0.078 (0.046 내지 0.15)	0.16 (0.073 내지 0.74)	0.053 (0.037 내지 0.082)	0.069 (0.037 내지 0.17)	NA	0.10 (0.065 내지 0.19)	NA
베브텔로비맙	0.00057 (0.00038 내지 0.0008)	0.0038 (0.0027 내지 0.0052)	0.00017 (0.000078 내지 0.00028)	0.00012 (0.000037 내지 0.00022)	0.0002 (0.00012 내지 0.00029)	0.00020 (0.00012 내지 0.0003)	0.00065 (0.00037 내지 0.0010)	0.00046 (0.00017 내지 0.00088)	0.012 (0.0073 내지 0.02)	0.000073 (0.0000062 내지 0.00020)

	SARS-CoV-2								WIV1
	BA.4.6	BN.1	BF.7	BF.7.14	CH.1.1	BQ.1	BQ.1.1	XBB.1	XBB.1.5	
AB-1	0.0094 (0.0065 내지 0.014)	0.0042 (0.0013 내지 0.0098)	0.0089 (0.0063 내지 0.013)	0.011 (0.0079 내지 0.015)	0.0038 (0.0024 내지 0.0057)	0.0085 (0.0064 내지 0.011)	0.0051 (0.0019 내지 0.010)	0.0097 (0.0072 내지 0.013)	0.0088 (0.0065 내지 0.012)	**0.063 (0.053 내지 0.075)**
참조 항체	NA	NA	0.078 (0.026 내지 27)	0.12 (0.061 내지 0.32)	0.028 (0.013 내지 0.083)	0.094 (0.052 내지 0.23)	NA	0.098 (0.060 내지 0.19)	0.093 (0.033 내지 3.0)	1.1 (0.64 내지 2.7)
베브텔로비맙	0.0002 (0.000066 내지 0.00038)	0.0004674 (0.00018 내지 0.00086)	0.00011 (0.000017 내지 0.00026)	0.00022 (0.00014 내지 0.00033)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

[1787]

	SARS-CoV-1	SARS-CoV-2	
		BA.1.1+P1162S	BA.5.8+P1162L
AB-1	0.012 (0.0094 내지 0.015)	**NA**	**NA**
참조 항체	0.22 (0.13 내지 0.54)	NA	NA
베브텔로비맙	NA	0.00012 (0.000024 내지 0.00026)	0.00013 (0.00004 내지 0.00024)

[1788]

[1789] 도 34에 보고된 SARS-COV-2 변종 및 비-SARS-COV-2 사르베코바이러스를 대표하는 슈도바이러스에 대한 AB-1 및 베브텔로비맙의 중화 프로필. 결과는 평균(95% 신뢰 구간)으로 제시되고 3회 내지 6회의 독립 실험, 각각 4개의 기술적 반복물을 대표하는 EC_{50} 값(μg/ml)으로서 보고된다. 굵은 글씨의 값은 SARS-COV-2 D614G에 비해 증가한 AB-1 EC_{50} 값을 나타내며 중첩되는 95% 신뢰 구간은 없었다. 불완전한 중화로 인해 정확하게 정량화될 수 없는 AB-1 EC_{50} 값 및 95% 신뢰 구간은 NA로서 보고된다.

표 22

표 22. SARS-CoV-2 변종 및 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스의 AB-1 중화(EC_{50} 값)

	SARS-CoV-2									
	D614G	델타	BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.2.12.1	BA.2.75	BA.2.75.2	BA.2.3.20	BA.4/5
AB-1	0.17 (0.12 내지 0.24)	0.37 (0.23 내지 0.66)	0.073 (0.047 내지 0.12)	0.065 (0.042 내지 0.11)	0.11 (0.066 내지 0.21)	0.047 (0.030 내지 0.081)	0.080 (0.048 내지 0.15)	0.078 (0.038 내지 0.20)	0.10 (0.061 내지 0.18)	0.099 (0.046 내지 0.29)
베브텔로비맙	0.0049 (0.0035 내지 0.0072)	0.023 (0.015 내지 0.037)	0.0018 (0.0012 내지 0.0029)	0.0013 (0.00081 내지 0.0022)	0.0014 (0.00096 내지 0.0021)	0.0012 (0.00083 내지 0.0019)	0.0082 (0.0050 내지 0.015)	0.0063 (0.0034 내지 0.013)	0.36 (0.15 내지 1.1)	0.0012 (0.00036 내지 0.0025)

	SARS-CoV-2								WIV1
	BA.4.6	BN.1	BF.7	BF.7.14	CH.1.1	BQ.1	BQ.1.1	XBB.1	XBB.1.5	
AB-1	0.075 (0.043 내지 0.15)	0.095 (0.031 내지 0.65)	0.080 (0.046 내지 0.15)	0.074 (0.045 내지 0.13)	0.056 (0.031 내지 0.11)	0.077 (0.050 내지 0.12)	0.15 (0.055 내지 0.73)	0.085 (0.054 내지 0.15)	0.12 (0.075 내지 0.20)	**0.46 (0.34 내지 0.64)**
베브텔로비맙	0.0025 (0.0015 내지 0.0043)	0.0053 (0.0028 내지 0.011)	0.0017 (0.00073 내지 0.0033)	0.0014 (0.00093 내지 0.0022)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

		SARS-CoV-2	
	SARS-CoV-1	BA.1.1+P1162S	BA.5.8+P1162L
AB-1	0.078 (0.055 내지 0.12)	**NA**	**NA**
베브텔로비맙	NA	0.0014 (0.00072 내지 0.0027)	0.0011 (0.00059 내지 0.0020)

[1790]

[1791] 도 34에 보고된 SARS-CoV-2 변종 및 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스를 대표하는 슈도바이러스에 대한 AB-1 및 베브텔로비맙의 중화 프로필. 결과는 평균(95% 신뢰 구간)으로 제시되고 3회 내지 6회의 독립 실험, 각각 4개의 기술적 반복물을 대표하는, EC_{80} 값(μg/mL)으로 보고된다. 굵은 글씨의 값은 다음을 나타낸다: 불완전한 중화로 인해 정확하게 정량화될 수 없는 AB-1 EC_{80} 값 및 95% 신뢰 구간(NA로 보고됨); SARS-CoV-2 D614G에 비해 증가되고 중첩되는 95% 신뢰 구간이 없는 AB-1 EC_{80} 값.

표 23

표 23. SARS-CoV-2 변종 및 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스의 AB-1 중화(EC_{90} 값)

	SARS-CoV-2									
	D614G	**델타**	**BA.1**	**BA.1.1**	**BA.2**	**BA.2.12.1**	**BA.2.75**	**BA.2.75.2**	**BA.2.3.20**	**BA.4/5**
AB-1	0.60 (0.39 내지 1.0)	1.4 (0.73 내지 3.1)	0.30 (0.16 내지 0.62)	0.25 (0.134 내지 0.51)	0.46 (0.22 내지 1.1)	0.19 (0.098 내지 0.40)	0.28 (0.14 내지 0.65)	0.39 (0.14 내지 1.7)	0.35 (0.17 내지 0.80)	0.58 (0.19 내지 3.2)
참조 항체	8.9 (2.4 내지 73)	131 (20 내지 4980)	19 (4.4 내지 190)	3.2 (0.94 내지 21)	82 (11 내지 4382)	3.6 (1.4 내지 13)	5.6 (1.2 내지 74)	NA	5.5 (1.8 내지 28)	NA
베브텔로비맙	0.018 (0.010 내지 0.031)	0.066 (0.036 내지 0.13)	0.0072 (0.0038 내지 0.015)	0.0056 (0.0030 내지 0.011)	0.0044 (0.0026 내지 0.0079)	0.0036 (0.0020 내지 0.0068)	0.036 (0.017 내지 0.089)	0.029 (0.012 내지 0.090)	2.6 (0.81 내지 14)	0.0064 (0.0029 내지 0.016)

	SARS-CoV-2									WIV1
	BA.4.6	**BN.1**	**BF.7**	**BF.7.14**	**CH.1.1**	**BQ.1**	**BQ.1.1**	**XBB.1**	**XBB.1.5**	
AB-1	0.25 (0.11 내지 0.68)	0.59 (0.12 내지 12)	0.29 (0.13 내지 0.74)	0.23 (0.11 내지 0.50)	0.27 (0.12 내지 0.79)	0.28 (0.16 내지 0.55)	1.0 (0.24 내지 14)	0.31 (0.16 내지 0.65)	0.54 (0.28 내지 1.2)	1.5 (0.97 내지 2.3)
참조 항체	NA	NA	NA	14 (2.8 내지 232)	8.2 (1.2 내지 414)	9.2 (2.0 내지 128)	NA	6.0 (1.8 내지 37)	NA	89 (26 내지 546)
베브텔로비맙	0.011 (0.0055 내지 0.024)	0.022 (0.0089 내지 0.068)	0.0085 (0.0040 내지 0.021)	0.0041 (0.0023 내지 0.0086)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

[1792]

	SARS-CoV-1	SARS-CoV-2	
		BA.1.1+P1162S	**BA.5.8+P1162L**
AB-1	0.24 (0.15 내지 0.41)	**NA**	**NA**
참조 항체	31 (7.8 내지 273)	NA	NA
베브텔로비맙	NA	0.0060 (0.0027 내지 0.015)	0.0037 (0.0017 내지 0.0095)

[1793]

[1794] 도 34에 보고된 SARS-CoV-2 변종 및 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스를 대표하는 슈도바이러스에 대한 AB-1 및 베브텔로비맙의 중화 프로필. 결과는 평균(95% 신뢰 구간)으로 제시되고 3회 내지 6회의 독립 실험, 각각 4개의 기술적 반복물을 대표하는 EC_{90} 값(μg/mL)으로 보고된다. 굵은 글씨의 값은 다음을 나타낸다: 불완전한 중화로 인해 정확하게 정량화될 수 없는 AB-1 EC_{90} 값 및 95% 신뢰 구간(NA로 보고됨); SARS-CoV-2 D614G에 비해 증가되고 중첩되는 95% 신뢰 구간이 없는 AB-1 EC_{90} 값.

표 24

표 24. SARS-CoV-2 변종 및 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스의 AB-1 중화 (E_{max} 값).

	SARS-CoV-2									
	D614G	**델타**	**BA.1**	**BA.1.1**	**BA.2**	**BA.2.12.1**	**BA.2.75**	**BA.2.75.2**	**BA.2.3.20**	**BA.4/5**
AB-1	**94.36 (93.79 내지 94.92)**	**87.73 (86.31 내지 89.15)**	**95.13 (94.14 내지 96.12)**	**93.94 (93.28 내지 94.60)**	**90.52 (89.16 내지 91.89)**	**93.71 (92.88 내지 94.54)**	**92.11 (90.89 내지 93.33)**	**91.07 (89.66 내지 92.49)**	**94.23 (92.66 내지 95.81)**	**89.75 (88.37 내지 91.12)**
참조 항체	84.69 (83.42 내지 85.96)	73.52 (71.73 내지 75.30)	91.17 (90.06 내지 92.27)	89.60 (88.00 내지 91.19)	84.71 (82.60 내지 86.83)	89.23 87.12 내지 89.23)	85.05 (83.17 내지 86.92)	85.28 (82.80 내지 87.75)	87.89 (86.49 내지 89.29)	84.66 (82.50 내지 86.83)
베브텔로비맙	99.89 (99.82 내지 99.97)	99.90 (99.86 내지 99.95)	99.85 (99.76 내지 99.94)	99.93 (99.89 내지 99.97)	99.89 (99.84 내지 99.94)	99.88 (99.83 내지 99.94)	99.47 (99.26 내지 99.68)	99.51 (99.23 내지 99.78)	97.94 (97.32 내지 98.55)	99.85 (99.74 내지 99.96)

	SARS-CoV-2									WIV1
	BA.4.6	**BN.1**	**BF.7**	**BF.7.14**	**CH.1.1**	**BQ.1**	**BQ.1.1**	**XBB.1**	**XBB.1.5**	
AB-1	**90.11 (87.96 내지 92.26)**	**81.51 (78.71 내지 84.32)**	**91.54 (89.49 내지 93.58)**	**92.71 (90.74 내지 94.68)**	**93.17 (91.52 내지 94.82)**	**93.76 (92.15 내지 95.36)**	**93.54 (92.15 내지 94.93)**	**94.58 (93.45 내지 95.71)**	**92.88 (91.87 내지 93.89)**	**92.90 (91.59 내지 94.20)**
참조 항체	80.89 (76.18 내지 85.60)	70.27 (65.97 내지 74.56)	82.44 (79.97 내지 84.91)	86.56 (83.15 내지 89.98)	86.70 (83.94 내지 89.45)	89.21 (87.36 내지 91.05)	87.48 (85.19 내지 89.78)	89.92 (88.52 내지 91.32)	88.11 (86.67 내지 89.54)	81.97 (79.69 내지 84.24)
베브텔로비맙	99.63 (99.33 내지 99.94)	99.36 (98.99 내지 99.72)	99.84 (99.75 내지 99.94)	99.81 (99.67 내지 99.95)	5.32 (0.31 내지 10.34)	72.15 (68.98 내지 75.33)	52.99 (44.19 내지 61.79)	10.83 (-0.96 내지 22.61)	2.01 (-0.08 내지 4.10)	6.99 (2.38 내지 11.60)

[1795]

	SARS-CoV-1	SARS-CoV-2	
		BA.1.1+P1162S	**BA.5.8+P1162L**
AB-1	**95.81 (94.85 내지 96.77)**	47.06 (38.20 내지 55.92)	64.54 (58.07 내지 71.01)
참조 항체	86.11 (84.05 내지 88.17)	54.58 (42.75 내지 66.41)	58.97 (45.62 내지 72.33)
베브텔로비맙	8.00 (0.28 내지 15.72)	99.98 (99.91 내지 99.98)	99.92 (99.85 내지 99.99)

[1796]

[1797] 도 34에 보고된 SARS-CoV-2 변종 및 비-SARS-CoV-2 사르베코바이러스를 대표하는 슈도바이러스에 대한 AB-1, 참조 항체 및 베브텔로비맙의 중화 프로필. 결과는 평균(95% 신뢰 구간)으로 제시되고 3~6회의 독립적인 실험, 각각 4개의 기술적 반복물을 대표하는, E_{Max} 값(μg/mL)으로 보고된다. 굵은 글씨의 값은 다음을 나타낸다: 참조 항체와 비교하여 증가되고 중첩되는 95% 신뢰 구간이 없는 AB-1 Emax 값.

표 25

표 25. R-AB-2b 와 조합된 AB-1 에 의한 SARS-CoV-2 변종의 중화(EC_{50} 값)

	SARS-CoV-2							
	D614G	**델타**	**BQ.1.1**	**XBB.1.5**	**D614G**	**델타**	**BQ.1.1**	**XBB.1.5**
	(TMPRSS2-베로 E6)				**(베로 E6)**			
AB-1 + R-AB-2b (1:1)	0.011 (0.010 내지 0.013)	**0.0097 (0.0079 내지 0.012)**	0.0074 (0.0057 내지 0.0096)	0.0049 (0.0038 내지 0.0063)	0.011 (0.0090 내지 0.013)	**0.0074 (0.0062 내지 0.0087)**	0.0094 (0.0074 내지 0.012)	0.0047 (0.0033 내지 0.0065)
AB-1 + R-AB-2b (2:1)	0.013 (0.011 내지 0.016)	**0.016 (0.012 내지 0.020)**	0.0064 (0.0049 내지 0.0081)	0.0056 (0.0041 내지 0.0076)	0.014 (0.011 내지 0.018)	0.014 (0.012 내지 0.016)	0.0077 (0.0055 내지 0.011)	0.0042 (0.0032 내지 0.0055)
R-AB-2b + 동형	0.041 (0.034 내지 0.050)	0.033 (0.028 내지 0.039)	0.034 (0.024 내지 0.049)	0.018 (0.013 내지 0.023)	0.014 (0.010 내지 0.018)	0.015 (0.012 내지 0.018)	0.022 (0.015 내지 0.032)	0.011 (0.0076 내지 0.016)
AB-1 + 동형	0.010 (0.0079 내지 0.013)	0.034 (0.023 내지 0.052)	0.0032 (0.0016 내지 0.0056)	0.0028 (0.0012 내지 0.0051)	0.017 (0.011 내지 0.027)	0.051 (0.042 내지 0.063)	0.0036 (0.0021 내지 0.0059)	0.0063 (0.0041 내지 0.0095)
베브텔로비맙 + 동형	0.0017 (0.0013 내지 0.0023)	0.0016 (0.0011 내지 0.0023)	NA	NA	0.00064 (0.00049 내지 0.00084)	0.00063 (0.00030 내지 0.0011)	NA	NA

[1798]

[1799] 도 35에 보고된 대로 TMPRSS2-베로 E6 또는 베로 E6 세포를 사용하여 표시된 SARS-CoV-2 변종을 대표하는 슈도바이러스에 대한 단일 제제로서 AB-1 + R-AB-2b(2가지 서로 다른 비율로 테스트), AB-1, R-AB-2b 및 베브텔로비맙의 중화 프로필. 결과는 평균(95% 신뢰 구간)으로 제시되고 3회 또는 4회의 독립적인 실험, 각각 4개의 기술적 반복물을 대표하는 EC_{50} 값(μg/mL)으로서 보고된다. 각 실험 조건(SARS-CoV-2 슈도바이러스 및 세포주로 정의)에 대해 굵은 글씨의 값은 다음을 나타낸다: R-AB-2b + 동형 및 AB-1 + 동형에 비해 더 낮고 중첩되는 95% 신뢰 구간이 없는 AB-1 + R-AB-2b EC_{50} 값.

표 26

표 26. R-AB-2b 와 조합된 AB-1 에 의한 SARS-CoV-2 변종의 중화(EC_{80} 값)

	SARS-CoV-2							
	D614G	**델타**	**BQ.1.1**	**XBB.1.5**	**D614G**	**델타**	**BQ.1.1**	**XBB.1.5**
	(TMPRSS2-베로 E6)				**(베로 E6)**			
AB-1 + R-AB-2b (1:1)	**0.048 (0.039 내지 0.058)**	0.056 (0.041 내지 0.077)	0.035 (0.024 내지 0.054)	**0.027 (0.019 내지 0.039)**	**0.042 (0.031 내지 0.058)**	**0.028 (0.022 내지 0.037)**	0.044 (0.031 내지 0.065)	0.031 (0.020 내지 0.051)
AB-1 + R-AB-2b (2:1)	0.084 (0.065 내지 0.11)	0.10 (0.072 내지 0.16)	0.050 (0.035 내지 0.075)	0.04609 (0.030 내지 0.075)	0.081 (0.055 내지 0.12)	0.050 (0.040 내지 0.065)	0.064 (0.041 내지 0.11)	0.030 (0.021 내지 0.045)
R-AB-2b + 동형	0.23 (0.17 내지 0.33)	0.15 (0.11 내지 0.20)	0.24 (0.14 내지 0.50)	0.075 (0.050 내지 0.12)	0.10 (0.068 내지 0.17)	0.058 (0.045 내지 0.078)	0.28 (0.16 내지 0.60)	0.084 (0.052 내지 0.16)
AB-1 + 동형	0.13 (0.087 내지 0.22)	0.4896 (0.25 내지 1.2)	0.080 (0.038 내지 0.22)	0.094 (0.042 내지 0.29)	0.26 (0.12 내지 0.72)	0.37 (0.26 내지 0.57)	0.094 (0.048 내지 0.22)	0.079 (0.043 내지 0.17)
베브텔로비맙 + 동형	0.011 (0.0077 내지 0.016)	0.013 (0.0083 내지 0.021)	NA	NA	0.0027 (0.0019 내지 0.0039)	0.0042 (0.0022 내지 0.0091)	NA	NA

[1800]

[1801] 도 35에 보고된 대로 TMPRSS2-베로 E6 또는 베로 E6 세포를 사용하여 표시된 SARS-CoV-2 변종을 대표하는 슈도바이러스에 대한 단일 작용제로서 AB-1 + R-AB-2b(2가지 서로 다른 비율로 테스트), AB-1, R-AB-2b 및 베브텔로비맙의 중화 프로필. 결과는 평균(95% 신뢰 구간)으로 제시되고 3회 또는 4회의 독립적인 실험, 각각 4개의 기술적 반복물을 대표하는, EC_{80} 값(μg/mL)으로서 보고된다. 각 실험 조건(SARS-CoV-2 슈도바이러스 및 세포주로 정의)에 대해, 굵은 글씨의 값은 다음을 나타낸다: R-AB-2b + 동형 및 AB-1 + 동형에 비해 낮고 중첩되는 95% 신뢰 구간이 없는 AB-1 + R-AB-2b EC_{80} 값.

표 27

표 27. R-AB-2b 와 조합된 AB-1 에 의한 SARS-CoV-2 변종의 중화(EC_{90} 값).

	SARS-CoV-2							
	D614G	**델타**	**BQ.1.1**	**XBB.1.5**	**D614G**	**델타**	**BQ.1.1**	**XBB.1.5**
	(TMPRSS2-베로 E6)				**(베로 E6)**			
AB-1 + R-AB-2b (1:1)	**0.11 (0.084 내지 0.14)**	0.15 (0.10 내지 0.25)	**0.085 (0.049 내지 0.16)**	0.071 (0.044 내지 0.12)	**0.092 (0.062 내지 0.14)**	**0.061 (0.043 내지 0.089)**	**0.11 (0.068 내지 0.19)**	0.094 (0.052 내지 0.19)
AB-1 + R-AB-2b (2:1)	0.24 (0.17 내지 0.37)	0.31 (0.19 내지 0.57)	0.17 (0.10 내지 0.30)	0.16 (0.087 내지 0.32)	0.22 (0.13 내지 0.42)	0.11 (0.077 내지 0.15)	0.22 (0.12 내지 0.48)	0.094 (0.056 내지 0.17)
R-AB-2b + 동형	0.62 (0.40 내지 1.0)	0.35 (0.25 내지 0.53)	0.77 (0.35 내지 2.2)	0.17 (0.096 내지 0.36)	0.34 (0.19 내지 0.71)	0.13 (0.090 내지 0.20)	1.3 (0.55 내지 3.7)	0.28 (0.13 내지 0.70)
AB-1 + 동형	0.60 (0.33 내지 1.2)	2.3 (0.89 내지 8.6)	0.52 (0.17 내지 2.5)	0.74 (0.22 내지 4.5)	1.3 (0.44 내지 5.6)	1.2 (0.73 내지 2.1)	0.63 (0.24 내지 2.3)	0.35 (0.15 내지 1.1)
베브텔로비맙 + 동형	0.032 (0.020 내지 0.054)	0.043 (0.024 내지 0.088)	NA	NA	0.0061 (0.0038 내지 0.011)	0.013 (0.0051 내지 0.040)	NA	NA

[1802]

[1803] 도 35에 보고된 대로 TMPRSS2-베로 E6 또는 베로 E6 세포를 사용하여 표시된 SARS-CoV-2 변종을 대표하는 슈도바이러스에 대한 단일 작용제로서 AB-1 + R-AB-2b(2가지 서로 다른 비율로 테스트), AB-1, R-AB-2b 및 베브텔로비맙의 중화 프로필. 결과는 평균(95% 신뢰 구간)으로 제시되고, 3회 또는 4회의 독립적인 실험, 각각 4개의 기술적 반복물을 대표하는, EC_{90} 값(μg/mL)으로서 보고된다. 각 실험 조건(SARS-CoV-2 슈도바이러스 및 세포주로 정의)에 대해 굵은 글씨의 값은 다음을 나타낸다: R-AB-2b + 동형 및 AB-1 + 동형보다 낮으며 중첩되는 95% 신뢰 구간이 없는, AB-1 + R-AB-2b EC_{90} 값.

표 28

표 28. R-AB-2b 와 조합된 AB-1 에 의한 SARS-CoV-2 변종의 중화(E_{max} 값)

	SARS-CoV-2							
	D614G	델타	BQ.1.1	XBB.1.5	D614G	델타	BQ.1.1	XBB.1.5
	(TMPRSS2-베로 E6)				(베로 E6)			
AB-1 + R-AB-2b (1:1)	100.1 (99.99 내지 100.24)	99.95 (99.88 내지 100.02)	100.12 (100.04 내지 100.21)	100.08 (99.99 내지 100.18)	100.16 (100.05 내지 100.26)	100.03 (100.03 내지 100.04)	100.13 (100.04 내지 100.21)	100.11 (100.03 내지 100.18)
AB-1 + R-AB-2b (2:1)	100.12 (100.00 내지 100.23)	99.98 (99.94 내지 100.02)	100.10 (100.02 내지 100.19)	100.10 (100.03 내지 100.16)	100.15 (100.05 내지 100.25)	100.03 (100.02 내지 100.03)	100.12 (100.04 내지 100.20)	100.10 (100.03 내지 100.17)
R-AB-2b + 동형	100.05 (99.93 내지 100.18)	99.97 (99.92 내지 100.01)	100.06 (100.00 내지 100.12)	100.04 (100.00 내지 100.09)	100.12 (100.03 내지 100.22)	100.01 (100.00 내지 100.02)	100.08 (100.02 내지 100.14)	100.04 (100.00 내지 100.09)
AB-1 + 동형	93.82 (92.15 내지 95.49)	90.51 (89.78 내지 91.25)	94.20 (92.91 내지 95.50)	92.90 (91.42 내지 94.38)	97.11 (96.02 내지 98.19)	93.44 (92.15 내지 94.73)	96.66 (95.85 내지 97.47)	95.54 (94.58 내지 96.50)
베브텔로비맙 + 동형	99.40 (98.94 내지 99.86)	99.66 (99.54 내지 99.79)	40.47 (36.66 내지 44.28)	2.93 (0.15 내지 5.71)	99.37 (98.77 내지 99.97)	99.69 (99.56 내지 99.82)	59.12 (53.09 내지 65.16)	4.21 (-0.08 내지 8.49)

[1804]

[1805] 도 35에 보고된 대로 TMPRSS2-베로 E6 또는 베로 E6 세포를 사용하여 표시된 SARS-CoV-2 변종을 대표하는 슈도바이러스에 대한 단일 작용제로서 AB-1 + R-AB-2b(2가지 서로 다른 비율로 테스트), AB-1, R-AB-2b 및 베브텔로비맙의 중화 프로필. 결과는 평균(95% 신뢰 구간)으로 제시되고 3회 또는 4회의 독립적인 실험, 각각 4개의 기술적 반복물을 대표하는, E_{max} 값(중화 %)으로서 보고된다.

표 29

표 29. 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS 와 조합된 AB-1 에 의한 SARS-CoV-2 변종의 중화 (EC_{50} 값).

	SARS-CoV-2			
	D614G	델타	BQ.1.1	XBB.1.5
	(베로 E6)			
AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS (1:1)	0.0089 (0.0075 내지 0.010)	0.0057 (0.0041 내지 0.0078)	0.0098 (0.0077 내지 0.012)	0.0094 (0.0072 내지 0.012)
AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS (2.4:1)	0.012 (0.011 내지 0.014)	0.013 (0.010 내지 0.018)	0.0056 (0.0040 내지 0.0076)	0.0080 (0.0058 내지 0.011)
소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS + 동형	0.014 (0.012 내지 0.018)	0.0079 (0.0060 내지 0.010)	1.2 (0.84 내지 2.7)	0.17 (0.14 내지 0.20)
AB-1 + 동형	0.020 (0.015 내지 0.026)	0.053 (0.039 내지 0.075)	0.0015 (0.00067 내지 0.0026)	0.0041 (0.0029 내지 0.0056)
베브텔로비맙 + 동형	0.00029 (0.000077 내지 0.00063)	0.00044 (0.000086 내지 0.0010)	NA	NA

[1806]

[1807] 도 36에 보고된 대로, 베로 E6 세포를 사용하여 표시된 SARS-CoV-2 변종을 대표하는 슈도바이러스에 대한 단일 작용제로서 AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS(2가지 서로 다른 비율로 테스트), AB-1, 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS 및 베브텔로비맙의 중화 프로필. 결과는 평균(95% 신뢰 구간)으로 제시되고 3회 또는 4회의 독립적인 실험, 각각 4개의 기술적 반복물을 대표하는, EC_{50} 값(μg/mL)으로서 보고된다.

표 30

표 30. 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS 와 조합된 AB-1 에 의한 SARS-CoV-2 변종의 중화 (EC_{80} 값).

	SARS-CoV-2			
	D614G	델타	BQ.1.1	XBB.1.5
	(베로 E6)			
AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS (1:1)	0.038 (0.030 내지 0.049)	0.039 (0.025 내지 0.065)	0.15 (0.10 내지 0.23)	0.091 (0.061 내지 0.14)
AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS (2.4:1)	0.060 (0.050 내지 0.074)	0.075 (0.050 내지 0.12)	0.16 (0.096 내지 0.28)	0.12 (0.075 내지 0.22)
소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS + 동형	0.069 (0.052 내지 0.095)	0.042 (0.029 내지 0.064)	4.4 (2.3 내지 27)	0.68 (0.50 내지 0.96)
AB-1 + 동형	0.18 (0.11 내지 0.30)	0.38 (0.22 내지 0.78)	0.12 (0.062 내지 0.27)	0.082 (0.051 내지 0.14)
베브텔로비맙 + 동형	0.0029 (0.0014 내지 0.0066)	0.0035 (0.0014 내지 0.011)	NA	NA

[1808]

[1809] 도 36에 보고된 대로, 베로 E6 세포를 사용하여 표시된 SARS-CoV-2 변종을 대표하는 슈도바이러스에 대한 단일 작용제로서 AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS(2가지 서로 다른 비율로 테스트), AB-1, 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS 및 베브텔로비맙의 중화 프로필. 결과는 평균(95% 신뢰 구간)으로 제시되고 3회 또는 4회의 독립적인 실험, 각각 4개의 기술적 반복물을 대표하는, EC_{80} 값(μg/mL)으로서 보고된다.

표 31

표 31. 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS 와 조합된 AB-1 에 의한 SARS-CoV-2 변종의 중화 (EC_{90} 값).

	SARS-CoV-2			
	D614G	델타	BQ.1.1	XBB.1.5
	(베로 E6)			
AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS (1:1)	0.090 (0.064 내지 0.13)	0.12 (0.066 내지 0.25)	0.75 (0.44 내지 1.4)	0.34 (0.19 내지 0.66)
AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS (2.4:1)	0.15 (0.12 내지 0.20)	0.20 (0.12 내지 0.41)	1.1 (0.54 내지 2.7)	0.59 (0.30 내지 1.4)
소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS + 동형	0.17 (0.11 내지 0.27)	0.11 (0.066 내지 0.20)	9.6 (4.0 내지 107)	1.5 (1.0 내지 2.5)
AB-1 + 동형	0.63 (0.34 내지 1.3)	1.2 (0.56 내지 3.2)	1.5 (0.55 내지 6.1)	0.48 (0.24 내지 1.1)
베브텔로비맙 + 동형	0.011 (0.0043 내지 0.038)	0.012 (0.0033 내지 0.074)	NA	NA

[1810]

[1811] 도 36에 보고된 대로, 베로 E6 세포를 사용하여 표시된 SARS-CoV-2 변종을 대표하는 슈도바이러스에 대한 단일 작용제로서 AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS(2가지 서로 다른 비율로 테스트), AB-1, 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS 및 베브텔로비맙의 중화 프로필. 결과는 평균(95% 신뢰 구간)으로 제시되고 3회 또는 4회의 독립적인 실험, 각각 4개의 기술적 반복물을 대표하는, EC_{90} 값(μg/mL)으로서 보고된다.

표 32

표 32. 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS 와 조합된 AB-1 에 의한 SARS-CoV-2 변종의 중화(E_{max} 값).

	SARS-CoV-2			
	D614G	델타	BQ.1.1	XBB.1.5
	(베로 E6)			
AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS (1:1)	**99.99 (99.93 내지 100.06)**	**99.98 (99.91 내지 100.05)**	**99.55 (99.31 내지 99.79)**	**99.78 (99.64 내지 99.93)**
AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS (2.4:1)	**100.00 (99.97 내지 100.04)**	**100.00 (99.97 내지 100.03)**	**98.84 (98.11 내지 99.56)**	**99.47 (99.02 내지 99.92)**
소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS + 동형	98.27 (97.63 내지 98.91)	96.86 (95.31 내지 98.40)	71.91 (67.97 내지 75.85)	93.43 (91.87 내지 94.98)
AB-1 + 동형	95.60 (94.60 내지 96.59)	92.99 (91.56 내지 94.41)	95.25 (94.16 내지 96.34)	95.49 (94.62 내지 96.36)
베브텔로비맙 + 동형	99.70 (99.52 내지 99.88)	99.72 (99.55 내지 99.88)	55.64 (50.51 내지 60.77)	0.55 (0.00-1.37)

[1812]

[1813] 도 36에 보고된 대로, 베로 E6 세포를 사용하여 표시된 SARS-CoV-2 변종을 대표하는 슈도바이러스에 대한 단일 작용제로서 AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS(2가지 서로 다른 비율로 테스트), AB-1, 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS 및 베브텔로비맙의 중화 프로필. 결과는 평균(95% 신뢰 구간)으로 제시되고 3회 또는 4회의 독립적인 실험, 각각 4개의 기술적 반복물을 대표하는 Emax 값(중화 %)으로서 보고된다. 각 실험 조건(SARS-CoV-2 슈도바이러스로 정의)에 대해 굵은 글씨의 값은 다음을 나타낸다: 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS + 동형 및 AB-1 + 동형에 비해 더 높고 중첩되는 95% 신뢰 구간이 없는, AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS Emax 값.

표 33

표 33. 모체 항체 및 대응 항체의 중화 프로필 평가(EC_{50} 값).

	AB-1	**AB-1 VH/VL - huIgG1**	**AB-1 VH/VL - hamIgG2a**	**소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS**	**소트로비맙 VH/VL - huIgG1**	**소트로비맙 VH/VL - hamIgG2a**
SARS-CoV-2 D614G	0.04687 (0.03701 내지 0.05991)	0.06372 (0.05247 내지 0.07805)	0.05984 (0.04545 내지 0.08013)	0.03517 (0.02867 내지 0.04297)	0.02789 (0.02137 내지 0.03607)	0.008514 (0.004801 내지 0.01465)
SARS-CoV-2 BA.2	0.02058 (0.01234 내지 0.03584)	0.02329 (0.01381 내지 0.04188)	0.02991 (0.01611 내지 0.06489)	0.8510 (0.6640 내지 1.151)	0.8616 (0.6628 내지 1.137)	0.3613 (0.2639 내지 0.5145)

[1814]

[1815] 도 37에 보고된 대로, D614G 돌연변이를 갖는 SARS-CoV-2 조상 및 BA.2 변종을 대표하는 슈도바이러스에 대한 AB-1, 소트로비맙 VH/VL - huIgG1-LS, 및 이들 각각의 대응 인간 IgG1 및 햄스터 IgG2a 분자의 중화 프로필. 결과는 평균(95% 신뢰 간격)으로 제시되고, 3회의 독립적인 실험, 각각 4개의 기술적 반복물을 대표하는, EC_{50} 값(μg/mL)으로서 표현된다.

표 34

표 34.

	EC_{50} (95% CI)				**EC_{90} (95% CI)**			
[ng/ml]	**베브텔로비맙**	**AB-1**	**R-AB-2b**	**AB-1 + R-AB-2b**	**베브텔로비맙**	**AB-1**	**PRO-37587**	**AB-1 + R-AB-2b**
SARS-CoV-2 Eng20 (WT)	1.6 (1.4, 1.8)	53.8 (42.2, 69.5)	57.5 (43.6, 75.7)	11.5 (9.3, 14.1)	12.3 (9.9, 15.5)	838.1 (493.0, 1554)	1023 (563.2, 2145)	266.4 (176.3, 425.0)
SARS-CoV-2 델타	4.6 (4.4, 4.9)	93.3 (83.0, 105.3)	44.4 (42.3, 46.6)	18.6 (16.1, 21.2)	15.9 (13.7, 18.3)	769.3 (585.8, 1032)	146.9 (134.8, 161.0)	100.0 (75.4, 135.8)
SARS-CoV-2 BQ.1.1	N/A	42.8 (37.5, 48.9)	241.3 (216.3, 268.4)	28.4 (23.6, 35.0)	N/A	475.9 (348.6, 669.8)	866.2 (682.1, 1130)	270.1 (176.5, 442.4)
SARS-CoV-2 XBB.1.1	N/A	52.6 (48.3, 57.4)	123 (106.2, 142.3)	18.5 (15.4, 22.0)	N/A	742.4 (610.1, 913.8)	760.2 (544.5, 1113)	267.9 (188.6, 395.4)

[1816]

표 35

표 35.

	EC_{90} (95% CI)			
[ng/ml]	**베브텔로비맙**	**AB-1**	**R-AB-2b**	**AB-1 + R-AB-2b**
SARS-CoV-2 D614G	16.1 (9.8, 28.1)	1861 (879.4, 4827)	338.0 (238.5, 501.1)	133.6 (72.6, 277.0)
SARS-CoV-1	NA	149.6 (33.5, 1570)	10.0 (6.8, 15.4)	9.8 (5.0, 21.1)
WIV1	NA	859.2 (337.0, 2972)	7.9 (4.5, 14.6)	6.7 (3.6, 13.2)

[1817]

표 36

표 36. SARS-CoV-2 S2 펩타이드 재구성

샘플	AA 서열	순 전하 pH 7	MW (Da)	농도 mg/mL	완충액
SARS-CoV-2 S2 펩타이드					
1133-1147	바이오틴-VNNTVYDPLQPELDS-OH	-4.00	2043.3	1.0	50% DMSO/물
1137-1151	바이오틴-VYDPLQPELDSFKEE-OH	-4.99	2148.4	1.0	
1141-1155	바이오틴-LQPELDSFKEELDKY-OH	-3.99	2193.5	1.0	
1145-1159	바이오틴-LDSFKEELDKYFKNH-OH	-1.91	2252.6	1.0	5% DMSO/물
1149-1163	바이오틴-KEELDKYFKNHTSPD-OH	-1.91	2574.9	1.0	
1153-1167	바이오틴-DKYFKNHTSPDVDLG-OH	-1.91	2075.3	1.0	
1157-1171	바이오틴-KNHTSPDVDLGDISG-OH	-2.91	1894.1	1.0	
1149-1167	바이오틴-KEELDKYFKNHTSPDVDLG-OH	-2.91	2190.5	1.0	
1149-1167	H2N-KEELDKYFKNHTSPDVDLG-OH	-1.91	2235.4		동결건조
1143-1162	바이오틴-PELDSFKEELDKYFKNHTSP-OH	-2.90	2764.1	1.0	5% DMSO/물
1143-1162	H2N-PELDSFKEELDKYFKNHTSP-OH	-1.91	2424.6		동결건조
HIV-1 Env 펩타이드					
	바이오틴-NMWKNDMVDQMHEDI-OH	-3.91	2245.6	1.0	50% 아세토니트릴/물

[1818]

표 37

표 37. S2 줄기 나선 펩타이드와 복합체를 이룬 AB-1 및 참조 항체의 에피토프/파라토프 분석

	에피토프												
	E1150	L1152	D1153	F1156	K1157	N1158	H1159	T1160	S1161	P1162	D1163	V1164	D1165
AB-1	√	x	√	√	√	√	√	√	√	√	x	x	x
참조 항체	x	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√

	파라토프 (중쇄)											
	CDR1				CDR2			CDR3				
	T35	R36	Y37	W38	Y57	D62	D64	R106	P108	Q109	Y110	C111
AB-1	√	√	√	√	√	√	√	x	√	√	√	√
참조 항체	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√

[1819]

[1820] AB-1 및 참조 항체의 에피토프(S2 줄기 나선 펩타이드, 상부 표) 및 파라토프(중쇄, 하부 표) 사이의 아미노산 접촉 목록. "√"는 접촉을 표시하고, "x"는 접촉 결여를 표시한다.

도면

도면1

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKR
FDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESE
FRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGIN
ITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGI
YQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDL
CFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDI
STEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGL
TGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAI
HADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAE
NSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE
VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGL
TVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQD
SLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIR
AAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPRE
GVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYD**PLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDL**GDIS
GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCC
SCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT (서열번호: 1)

도면2

HCDR1
HCDR2
HCDR3
참조 EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHV
AB-1 EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTRYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDVRYSPSFQGHV
NEV
A
R
L
F
참조 TISADKSISTAYLQWNSLKASDTAMYYCARLPQYCSNGVCQRWFDPWGQGTLVTVSS(서열번호: 3)
AB-1 TISADKSISTAYLQWNSLKASDTAMYYCARLPQYCSKGVCYRWFDPWGQGTLVTVSS(서열번호: 4)
V
QKNI Y
RALS K
KS K F
YR H
DE
E

도면3

LCDR1 LCDR2

참조 EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG

AB-1 EIVLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG

KS RN
I V

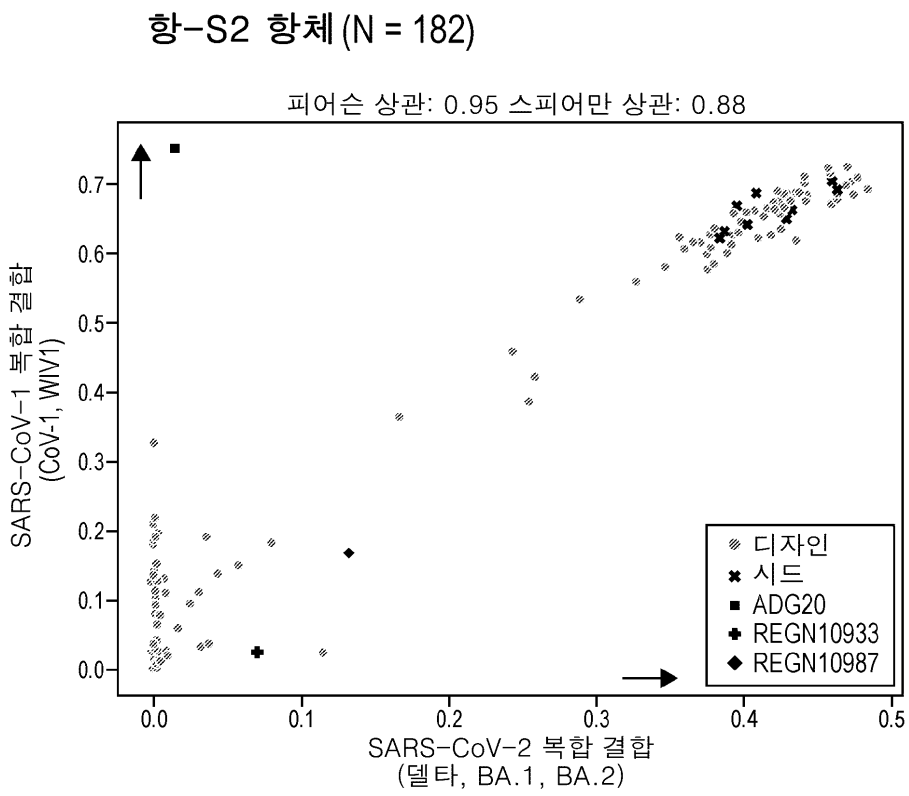
LCDR3

참조 TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPYTFGQGTNLEIK(서열번호: 50)

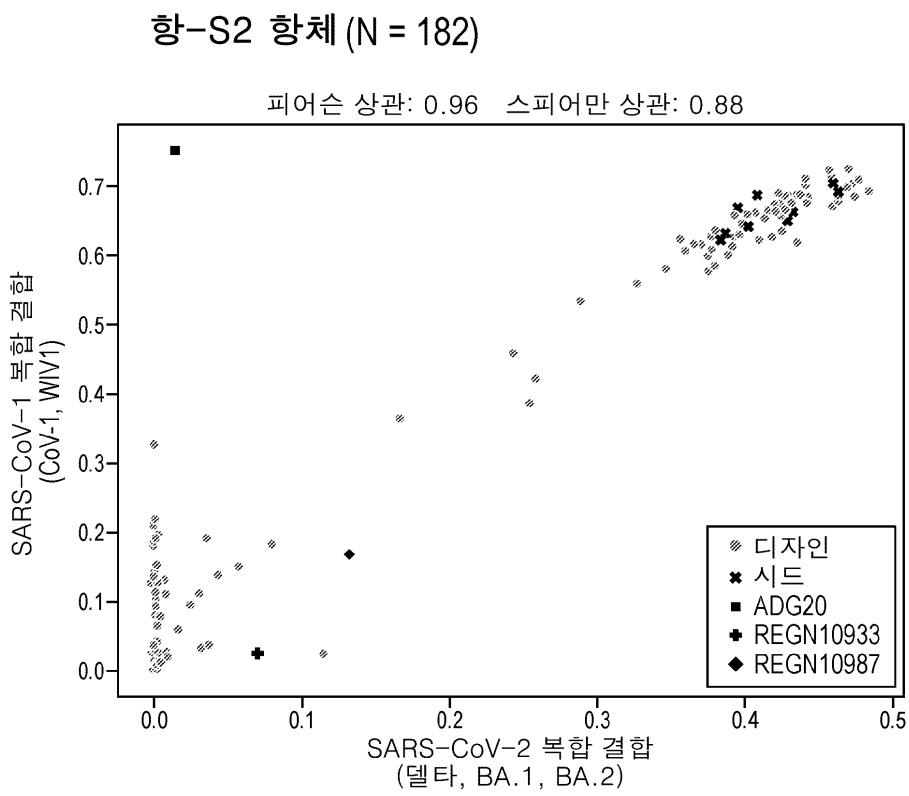
AB-1 TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGHSFPYTFGQGTNLEIK(서열번호: 51)

HQY L
D L
Y V
S T
D

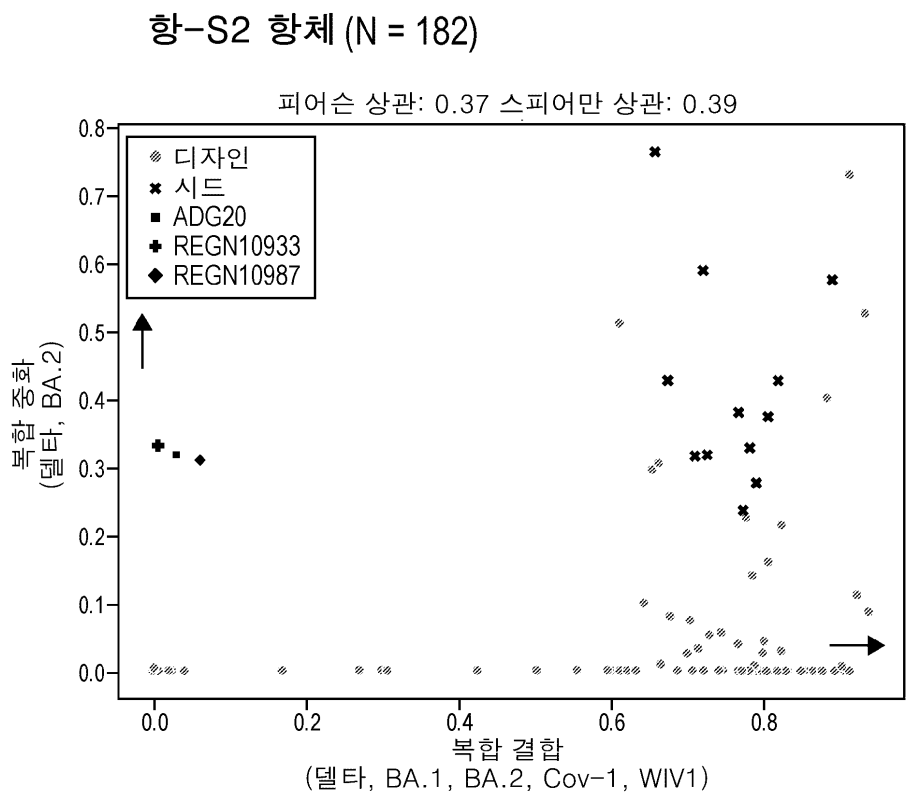
도면4a


항-S2 항체 (N = 182)
피어슨 상관: 0.95 스피어만 상관: 0.88
SARS-CoV-1 복합 결합
(CoV-1, WIV1)
SARS-CoV-2 복합 결합
(델타, BA.1, BA.2)
디자인
시드
ADG20
REGN10933
REGN10987
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7

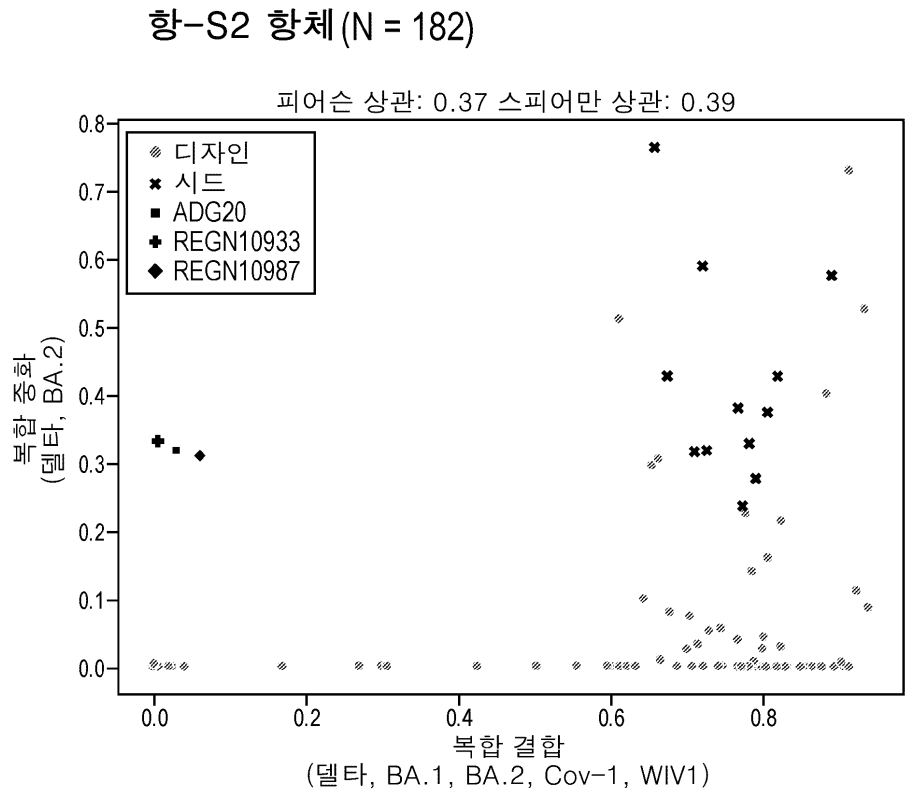
도면4b


항-S2 항체 (N = 182)
피어슨 상관: 0.96 스피어만 상관: 0.88
SARS-CoV-1 복합 결합
(CoV-1, WIV1)
SARS-CoV-2 복합 결합
(델타, BA.1, BA.2)
디자인
시드
ADG20
REGN10933
REGN10987
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7

도면5a


항-S2 항체 (N = 182)
피어슨 상관: 0.37 스피어만 상관: 0.39
디자인
시드
ADG20
REGN10933
REGN10987
복합 중화
(델타, BA.2)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
복합 결합
(델타, BA.1, BA.2, Cov-1, WIV1)

도면5b


항-S2 항체 (N = 182)
피어슨 상관: 0.37 스피어만 상관: 0.39
디자인
시드
ADG20
REGN10933
REGN10987
복합 중화
(델타, BA.2)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
복합 결합
(델타, BA.1, BA.2, Cov-1, WIV1)

도면6a

VS-330 상위 적중 - 계량 표 - 결합 및 효력

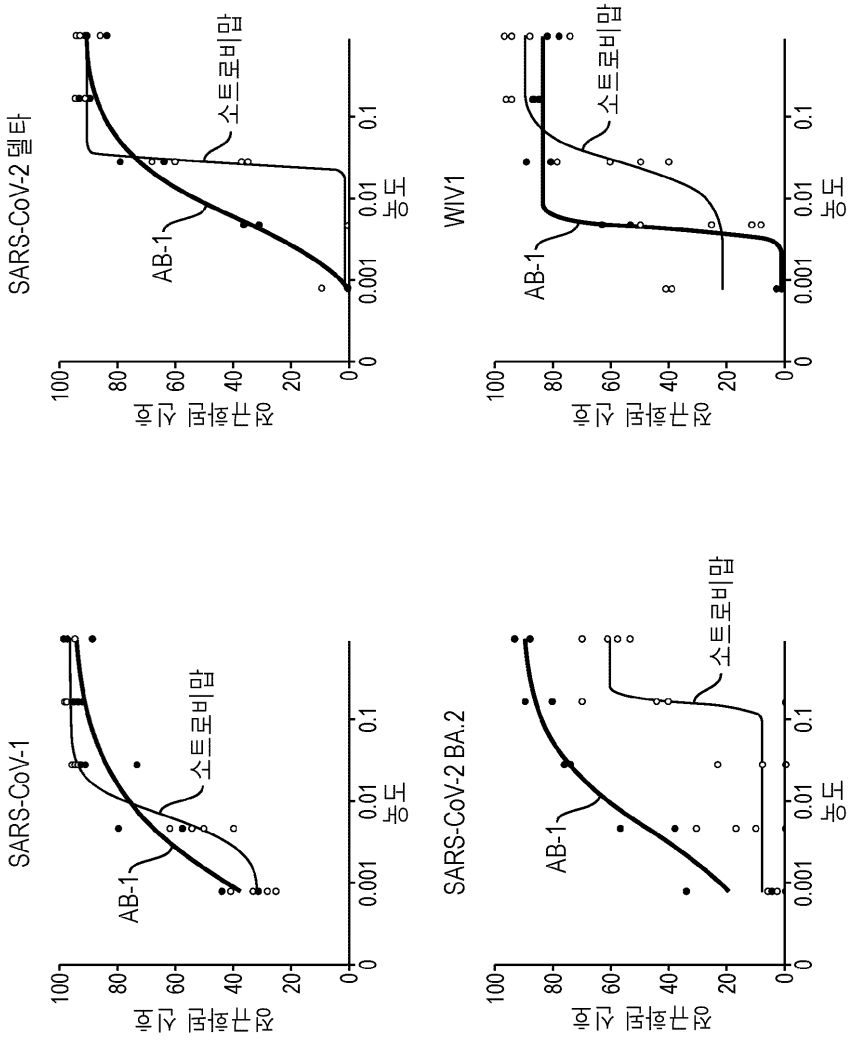
	순위	단백질	샘플_유형_2	참조와의_거리	복합_중화_점수	복합_결합_점수	중화_델타_렌티_발광_3	중화_오미크론_ba-2_렌티_발광_3
	1	AB-13	디자인	5	0.98	0.19	97.61	98.40
	2	AB-18	디자인	7	0.95	0.17	96.59	97.29
	3	AB-14	디자인	1	0.90	0.25	90.04	98.67
	4	AB-12	디자인	3	0.90	0.16	94.73	93.31
	5	AB-19	디자인	5	0.90	0.21	93.20	94.78
	6	AB-5	디자인	5	0.90		91.15	96.69
	7	AB-3	디자인	9	0.88	0.14	94.21	91.83
	8	AB-20	디자인	5	0.88	0.22	90.74	95.16
	9	AB-8	디자인	10	0.86	0.22	87.07	97.47
⊘	10	AB-1	cmc_선두	4	0.86	0.21	92.71	91.28
⊘	11	AB-17	cmc_선두	8	0.86	0.15	90.46	93.55
	12	AB-6	디자인	10	0.86	0.17	92.13	91.84
	13	AB-2	디자인	8	0.85	0.15	85.65	98.23
⊘	14	AB-15	cmc_선두	5	0.83	0.23	96.37	85.07
	15	AB-11	디자인	4	0.83	0.14	89.31	91.49
	16	AB-4	디자인	5	0.82	0.17	91.62	88.51
	17	AB-10	디자인	4	0.82	0.21	83.55	96.48
	18	AB-7	디자인	2	0.81	0.25	82.35	97.22
	19	AB-9	디자인	8	0.80	0.20	92.29	85.03
	20	AB-16	디자인	7	0.80	0.18	93.06	84.32
⊘	128	임상 단계 대조군			0.35	0.25	98.52	34.89
◉	143	참조			0.27	0.17	64.84	41.62

도면6b

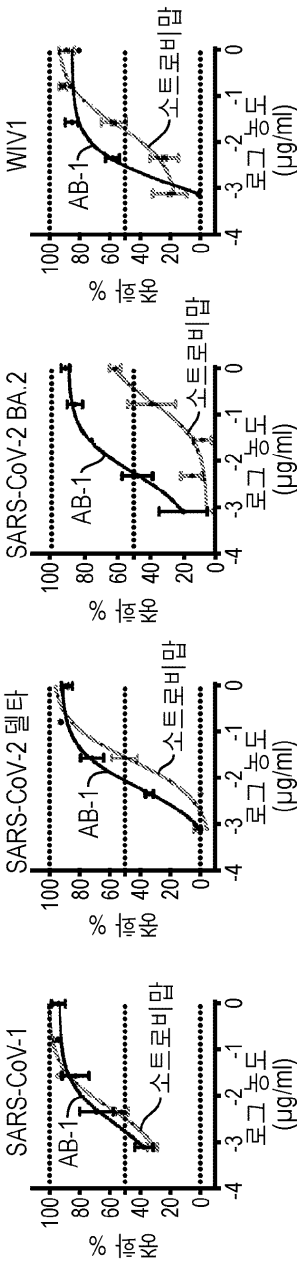
VS-330 상위 적중 - 계량 표 - 개발 가능성

	순위	단백질	샘플_유형_2	참조와의_거리	acsins	sec	psr_dna	pI	lm_점수_t1_0	lm_점수_t1_1	n_파라토프_돌연변이	exp_플래그
	1	AB-13	디자인	5	20.21	89.40	3.88	8.54	2	0	0	예
	2	AB-18	디자인	7	22.56	99.08	3.54	8.54	4	0	0	예
	3	AB-14	디자인	1	23.76	99.80	2.43	8.46	3	1	0	예
	4	AB-12	디자인	3	21.27		1.32	8.54	2	0	0	예
	5	AB-19	디자인	5	21.20		2.19	8.53	2	0	0	예
	6	AB-5	디자인	5	21.62	100.00	12.78	8.46	2	0	1	예
	7	AB-3	디자인	9	21.38	92.06	4.34	8.53	2	1	0	예
	8	AB-20	디자인	5	19.24	97.84	1.73	8.54	2	0	0	예
	9	AB-8	디자인	10	23.83	99.26	2.80	8.46	2	1	0	예
⊘	10	AB-1	cmc_선두	4	23.69	99.11	1.12	8.46	2	0	0	예
⊘	11	AB-17	cmc_선두	8	24.42	98.87	12.21	8.60	2	1	0	예
	12	AB-6	디자인	10	18.31		10.47	8.60	2	0	1	예
	13	AB-2	디자인	8	22.79	99.16	3.51	8.46	3	0	0	예
⊘	14	AB-15	cmc_선두	5	22.85	99.43	1.93	8.46	2	0	0	예
	15	AB-11	디자인	4	18.31	98.79	1.71	8.54	3	0	0	예
	16	AB-4	디자인	5	19.88	82.42	1.39	8.53	3	0	0	예
	17	AB-10	디자인	4	20.71	99.48	3.35	8.37	2	1	0	예
	18	AB-7	디자인	2	22.83	97.31	4.54	8.46	3	0	0	예
	19	AB-9	디자인	8	21.33	98.35	3.29	8.46	2	1	0	예
	20	AB-16	디자인	7	20.49	97.48	4.33	8.54	2	0	0	예
⊗	128	임상 단계 대조군										예
◉	143	참조		0	16.32	99.57	0.65	8.37	3	1	0	예

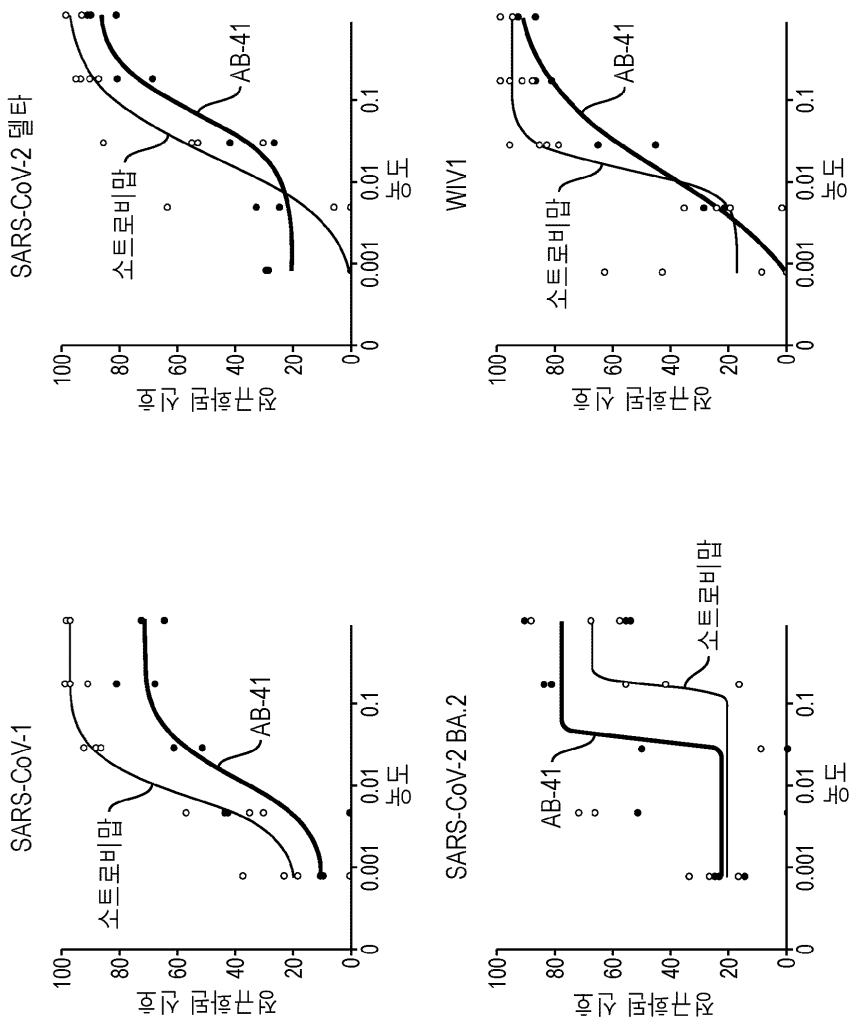
도면7a


SARS-CoV-2 델타
WIV1
SARS-CoV-1
SARS-CoV-2 BA.2
AB-1
소트로비맙
정규화된 신호
농도
0
20
40
60
80
100
0
0.001
0.01
0.1

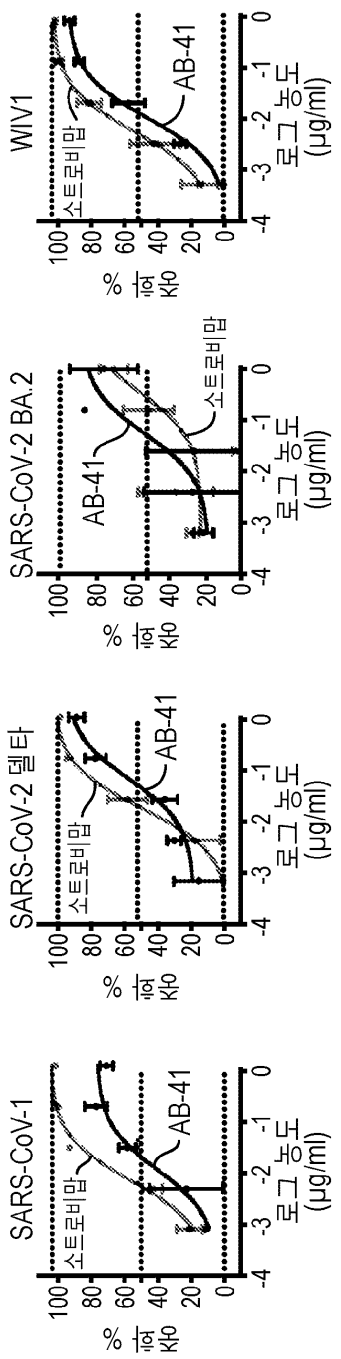
도면7b


SARS-CoV-1
SARS-CoV-2 델타
SARS-CoV-2 BA.2
WIV1
AB-1
소트로비맙
% 억제
로그 농도 (μg/ml)
100
80
60
40
20
0
-4
-3
-2
-1
0

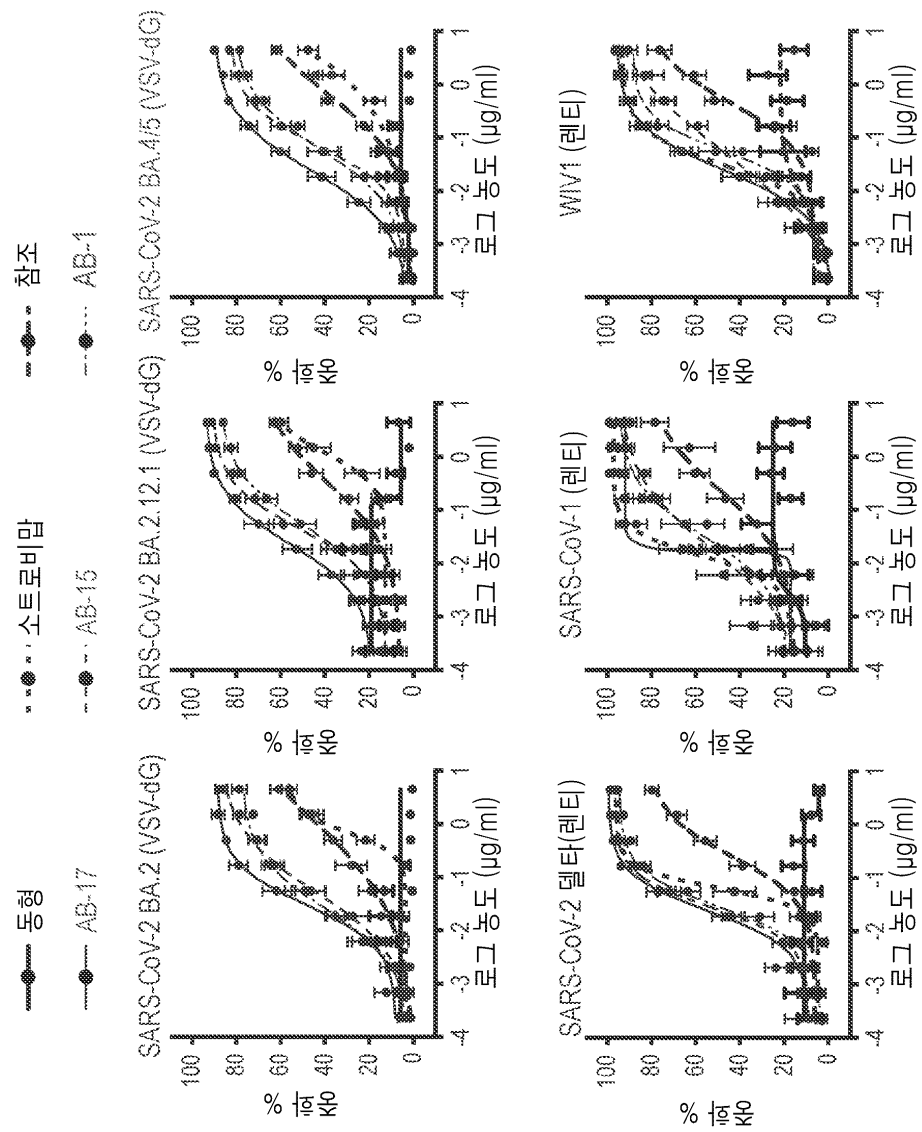
도면8a


SARS-CoV-2 델타
WIV1
SARS-CoV-1
SARS-CoV-2 BA.2
소트로비맙
AB-41
정규화된 신호
농도
0
20
40
60
80
100
0
0.001
0.01
0.1

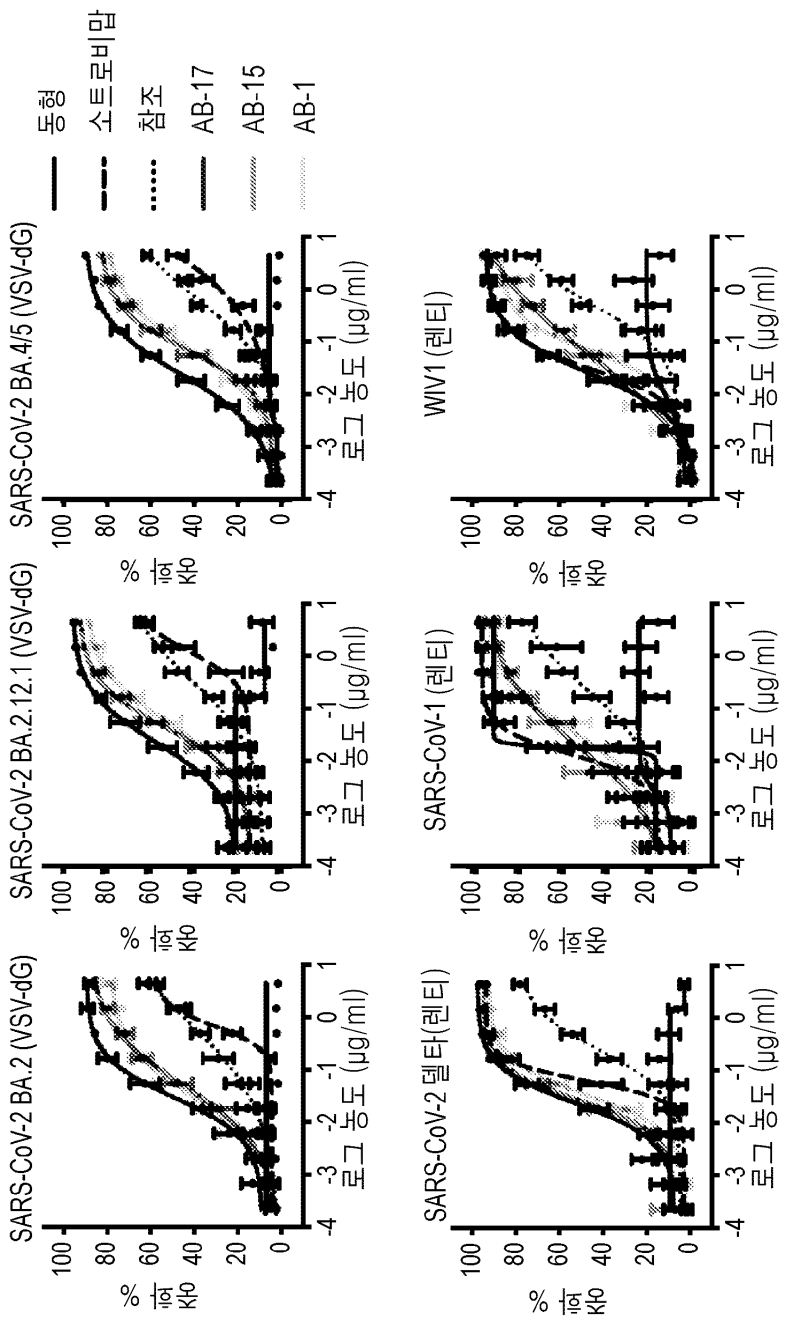
도면8b


WIV1
소트로비맙
AB-41
% 억제
로그 농도 (μg/ml)
SARS-CoV-2 BA.2
AB-41
소트로비맙
% 억제
로그 농도 (μg/ml)
SARS-CoV-2 델타
소트로비맙
AB-41
% 억제
로그 농도 (μg/ml)
SARS-CoV-1
소트로비맙
AB-41
% 억제
로그 농도 (μg/ml)

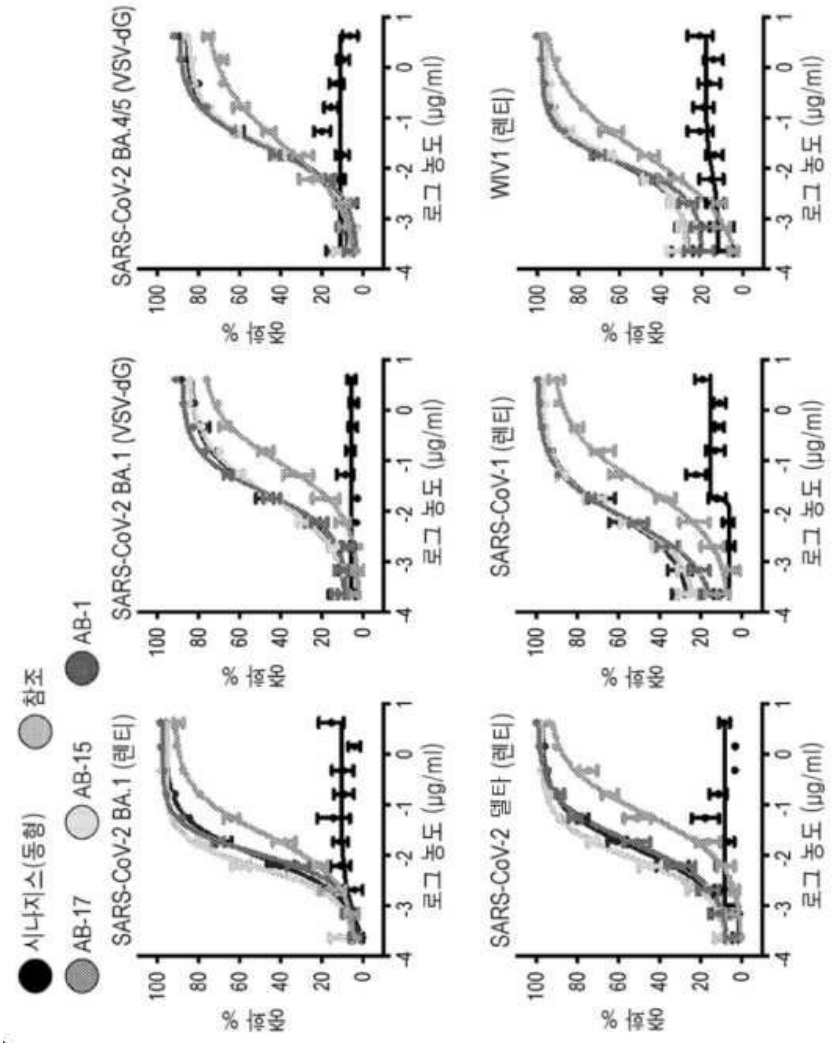
도면9a


동형
AB-17
소트로비맙
AB-15
참조
AB-1
SARS-CoV-2 BA.2 (VSV-dG)
SARS-CoV-2 BA.2.12.1 (VSV-dG)
SARS-CoV-2 BA.4/5 (VSV-dG)
SARS-CoV-2 델타(렌티)
SARS-CoV-1 (렌티)
WIV1 (렌티)
% 억제
로그 농도 (μg/ml)

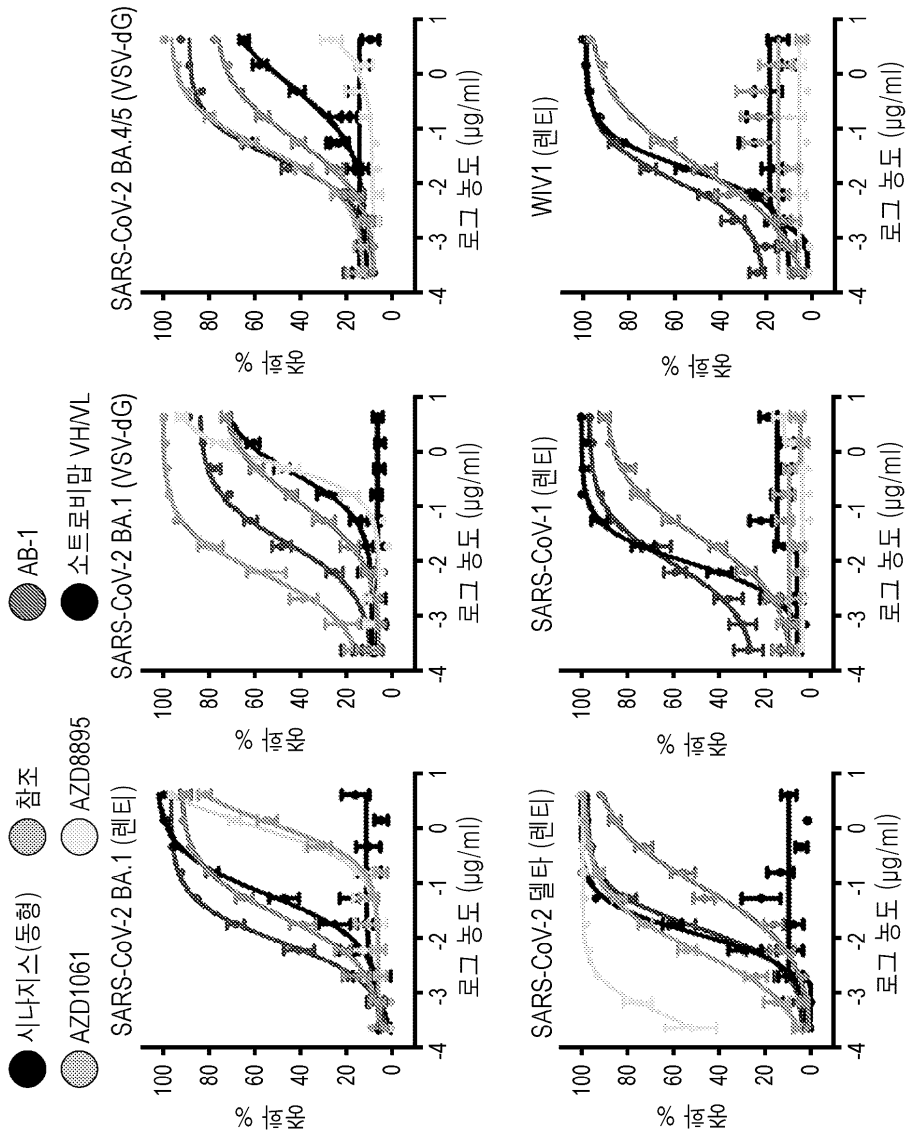
도면9b


동형
소트로비맙
참조
AB-17
AB-15
AB-1
SARS-CoV-2 BA.4/5 (VSV-dG)
SARS-CoV-2 BA.2.12.1 (VSV-dG)
SARS-CoV-2 BA.2 (VSV-dG)
WIV1 (렌티)
SARS-CoV-1 (렌티)
SARS-CoV-2 델타(렌티)
% 억제
로그 농도 (μg/ml)
100
80
60
40
20
0
-4
-3
-2
-1
0
1

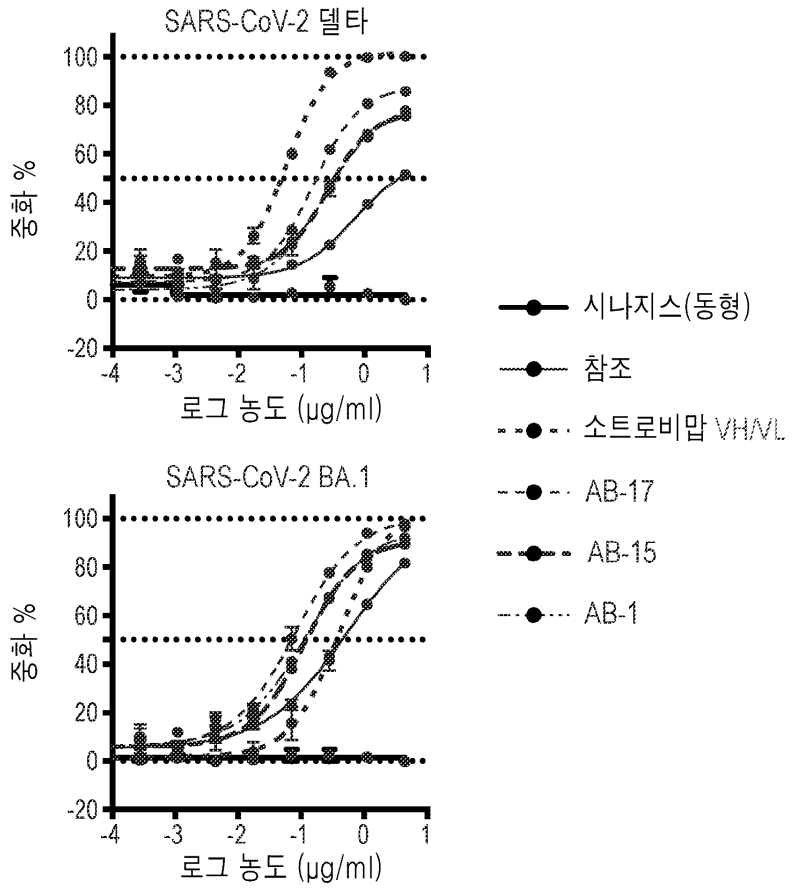
도면10a


시나지스(동형)
참조
AB-17
AB-15
AB-1
SARS-CoV-2 BA.1 (렌티)
SARS-CoV-2 BA.1 (VSV-dG)
SARS-CoV-2 BA.4/5 (VSV-dG)
SARS-CoV-2 델타 (렌티)
SARS-CoV-1 (렌티)
WIV1 (렌티)
% 억제
로그 농도 (μg/ml)

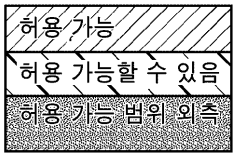
도면10b


시나지스(동형)
참조
AB-1
AZD1061
AZD8895
소트로비맙 VH/VL
SARS-CoV-2 BA.1 (렌티)
SARS-CoV-2 BA.1 (VSV-dG)
SARS-CoV-2 BA.4/5 (VSV-dG)
SARS-CoV-2 델타 (렌티)
SARS-CoV-1 (렌티)
WIV1 (렌티)
억제 %
로그 농도 (μg/ml)

도면11


SARS-CoV-2 델타
중화 %
100
80
60
40
20
0
-20
-4
-3
-2
-1
0
1
로그 농도 (μg/ml)
SARS-CoV-2 BA.1
중화 %
로그 농도 (μg/ml)
시나지스(동형)
참조
소트로비맙 VH/VL
AB-17
AB-15
AB-1

	분자 또는 생물분석적 특성					스트레스에 대한 반응				
						F/T (5 주기)		낮은 pH (2시간까지 pH 3.5)		
변종 PRO-ID	Tm1 (°C)1	PSR-DNA (DELFIA 값)2	PSR-인슐린 (DELFIA 값)3	ACSINS (λ이동, nm)4	CHO 세포 추출물 결합 (Z점수)5	Δ% SEC 단량체성6	Δ% HIC 주요7	Δ% SEC 단량체성8	Δ% HICa 주요9	Δ% CIEF 주요10
AB-17	66.8 ± 0.2	1,300 ± 100	1,580 ± 99	15.9 ± 0.8	+2.2	0	+1.9	0 ± 0	-2.7	-2.2
AB-15	66.7 ± 0.07	160 ± 50	290 ± 60	19 ± 1	-0.60	0	-4 ± 2	0 ± 0	+0 ± 2	+3 ± 3
AB-1	66.8 ± 0.07	80 ± 50	55 ± 20	13.6 ± 0.5	-0.49	0 ± 0	-1.1 ± 0.7	0 ± 0	+1.1	+4 ± 2

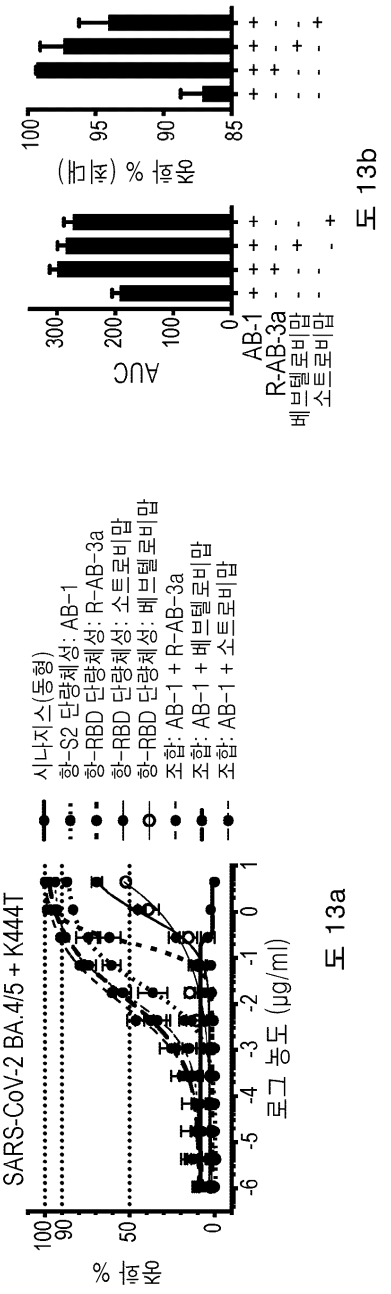


벤치마크 비교 범위(왼쪽에서 오른쪽 순서로: 허용 가능, 허용 가능할 수 있음, 허용 가능 범위 외측)
1. Tm1: >60 °C; 50-60 °C; <50°C
2. DNA 점수: 점수 <350; −350~550; >550
3. 인슐린 점수: 점수 <210; 210~260; >260
4. λ이동 <10 nm; 10~15 nm; >15 nm
1. Z-점수는 시험된 샘플 세트에 상대적임; 색 지정은 임상 벤치마크 6-10으로부터의 Z 점수 거리에 기초함.
Δ% >−5%; −5~ −10%; <−10%
적절한 경우 TSLP 개발 가능성 연구에 기초한 범위는 임의적이며 적어도 평균 표준 오차 또는 SD만큼 떨어짐

a. 방법 최적화 진행중
오차 막대는 이용 가능한 경우 적어도 중복물에 대한 표준 편차임

공개특허 10-2025-0054840

도면13


AUC
AB-1
R-AB-3a
베브텔로비맙
소트로비맙
(높을수록 좋음) % 억제
도 13b

SARS-CoV-2 BA.4/5 + K444T
% 억제
로그 농도 (μg/ml)
시나지스(동형)
항-S2 단량체성: AB-1
항-RBD 단량체성: R-AB-3a
항-RBD 단량체성: 소트로비맙
항-RBD 단량체성: 베브텔로비맙
조합: AB-1 + R-AB-3a
조합: AB-1 + 베브텔로비맙
조합: AB-1 + 소트로비맙
도 13a

도면14

도 14a

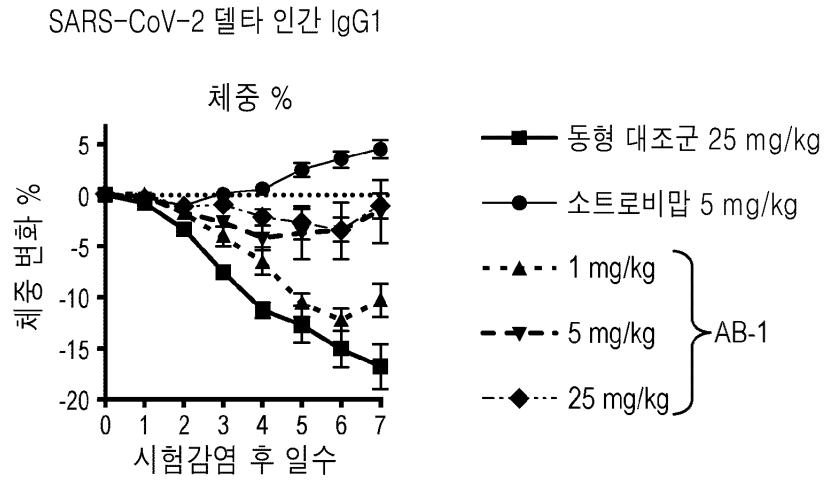
도 14b

	EC50						EC90					
[ng/ml]	AB-1	R-AB-4a	AB-1 + R-AB-4a	베브텔로비맙	소트로비맙	AZD1061 + AZD8895	AB-1	R-AB-4a	AB-1 + R-AB-4a	베브텔로비맙	소트로비맙	AZD1061 + AZD8895
BA.4/5	10.1	83.6	9.8	0.3	424.5	27.4	NA	514.4	157.3	2.6	NA	522.2
BA.4/5 + K444T	9.4	132.2	10.1	1223.0	304.4	NA	NA	601.0	158.8	NA	NA	NA

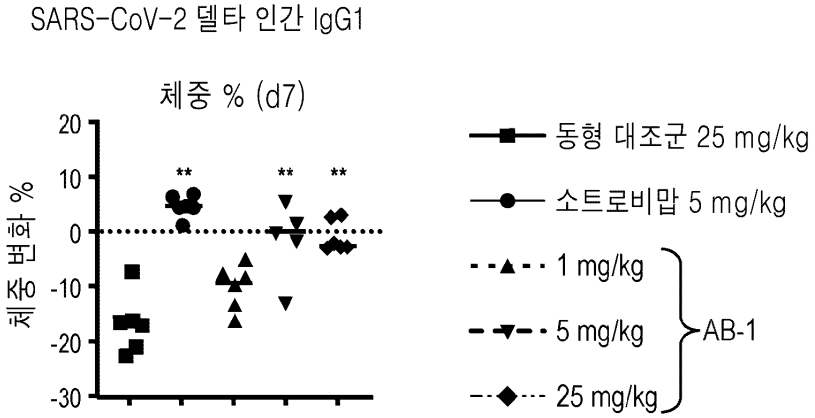
≤ 200 ng/ml 200 - 1000 ng/ml ≥ 1000 ng/ml

도 14c

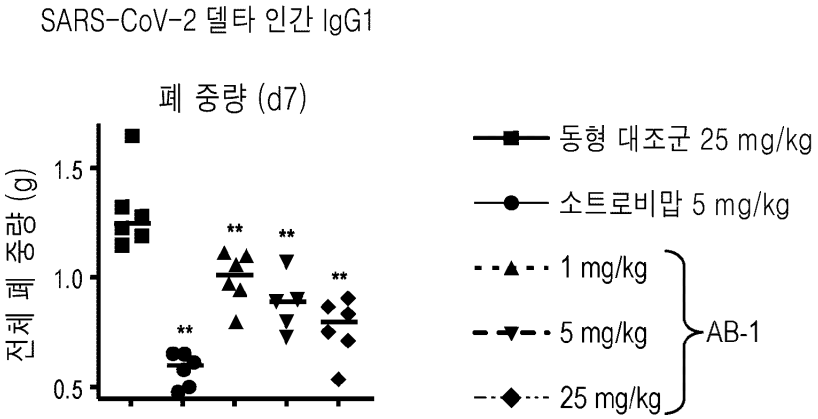
도면15a



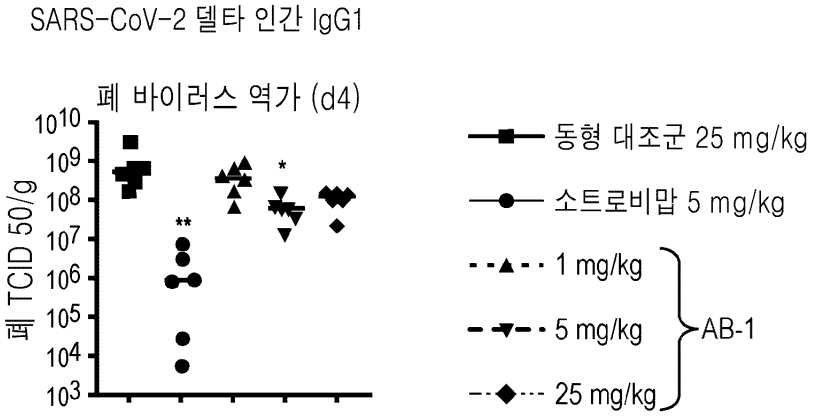
도면15b



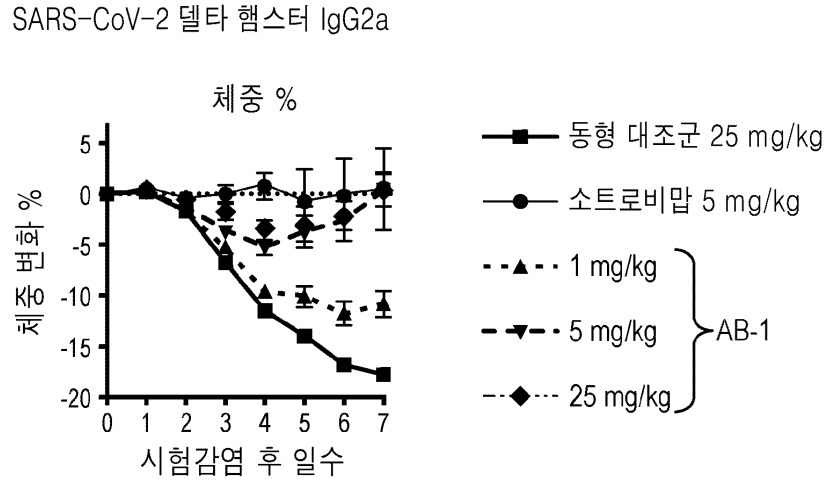
도면15c



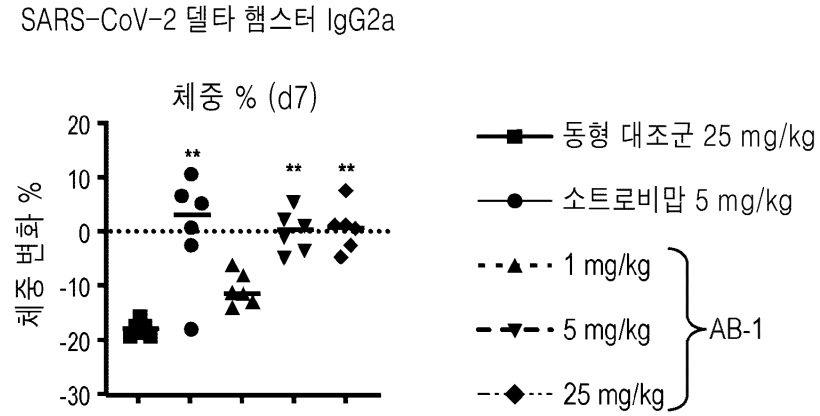
도면15d



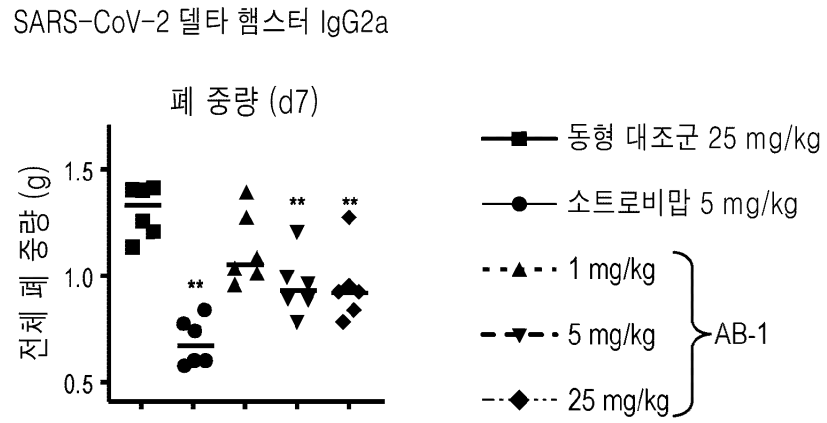
도면15e



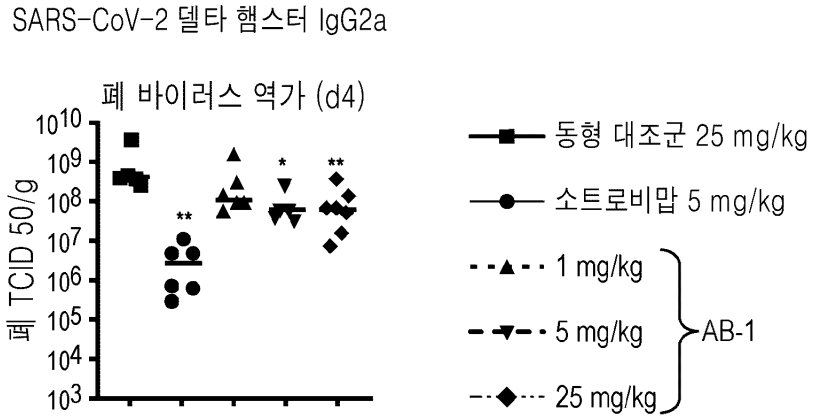
도면15f



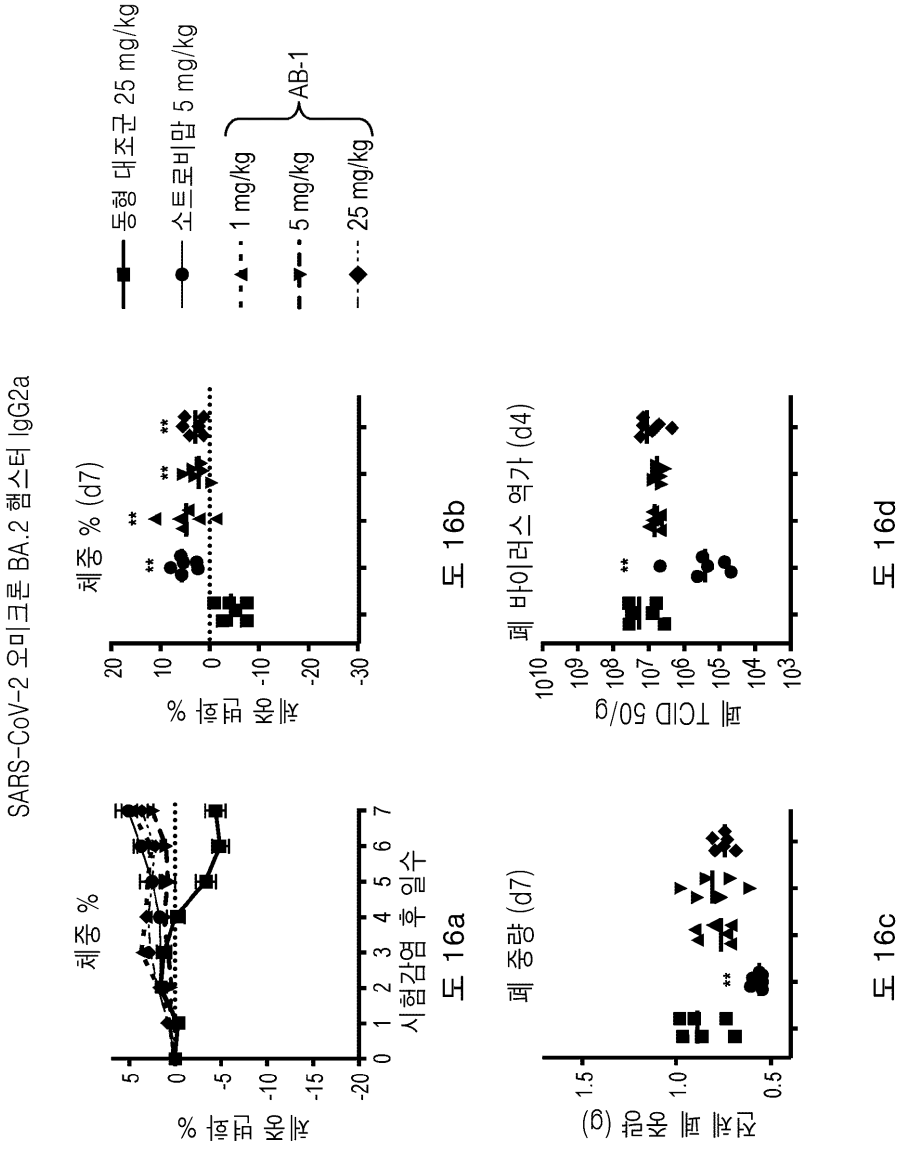
도면15g


SARS-CoV-2 델타 햄스터 IgG2a
폐 중량 (d7)
전체 폐 중량 (g)
1.5
1.0
0.5
**
**
**
동형 대조군 25 mg/kg
소트로비맙 5 mg/kg
1 mg/kg
5 mg/kg
25 mg/kg
AB-1

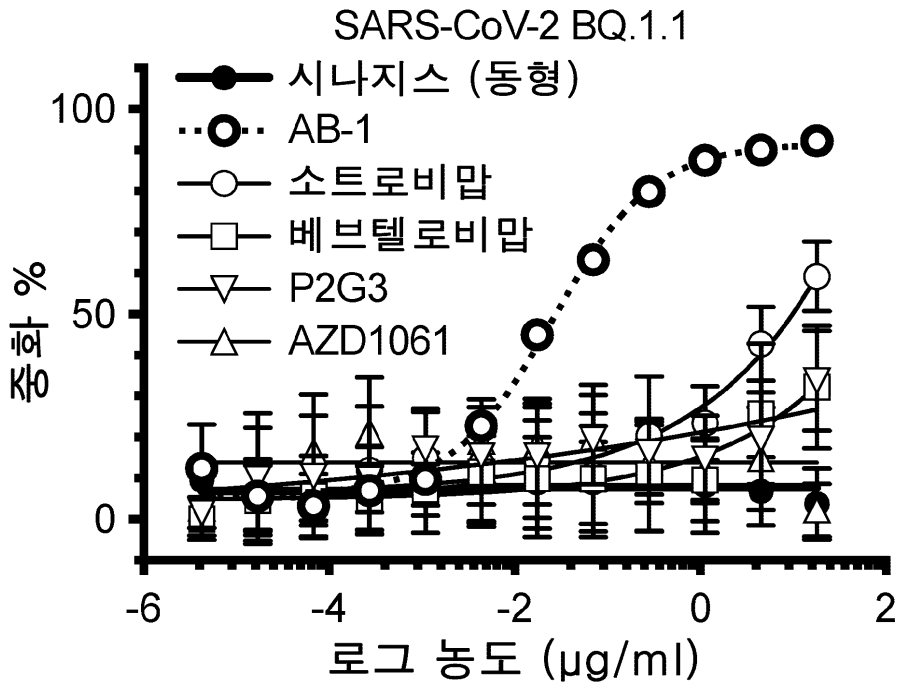
도면15h


SARS-CoV-2 델타 햄스터 IgG2a
폐 바이러스 역가 (d4)
폐 TCID 50/g
10^10
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
**
*
**
동형 대조군 25 mg/kg
소트로비맙 5 mg/kg
1 mg/kg
5 mg/kg
25 mg/kg
AB-1

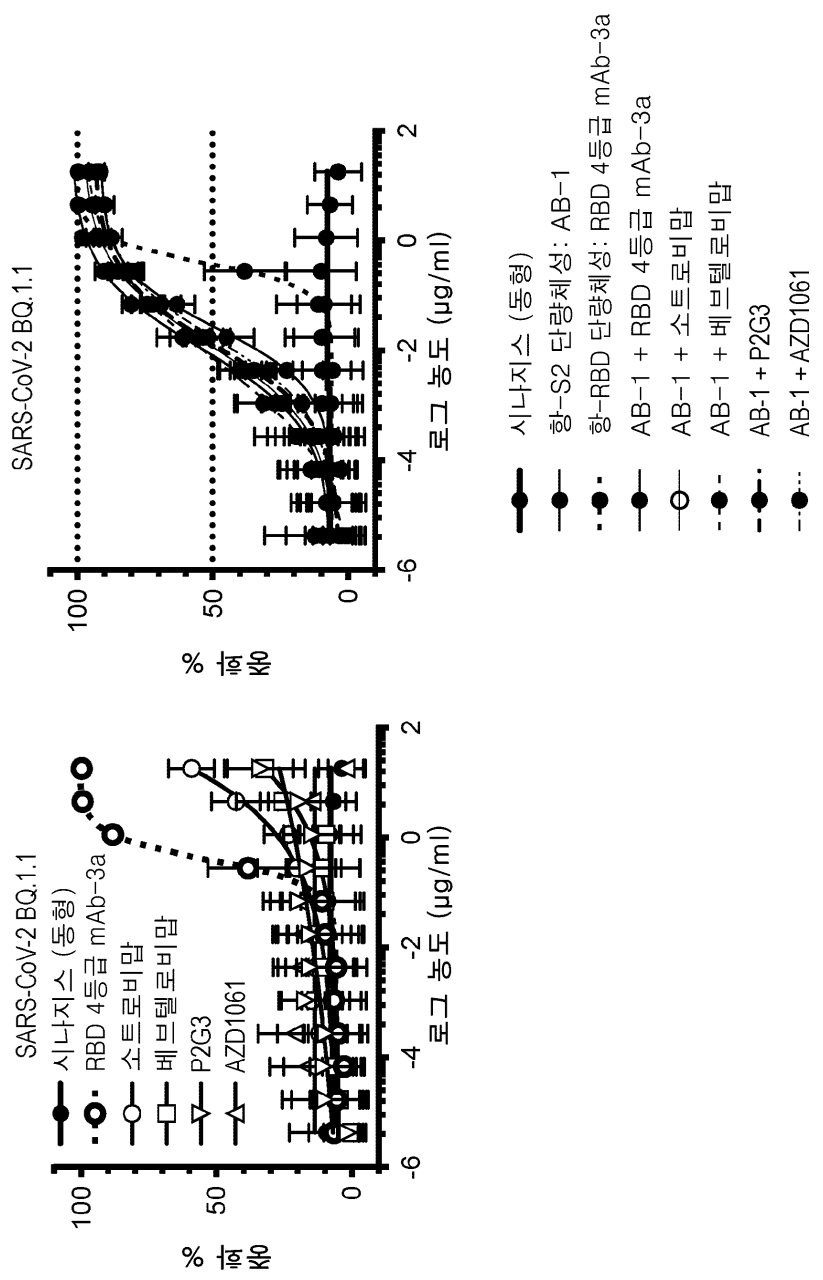
도면16


SARS-CoV-2 오미크론 BA.2 햄스터 IgG2a
동형 대조군 25 mg/kg
소트로비맙 5 mg/kg
AB-1
1 mg/kg
5 mg/kg
25 mg/kg
체중 %
시험감염 후 일수
체중 % (d7)
폐 중량 (d7)
폐 바이러스 역가 (d4)
폐 TCID 50/g
도 16a
도 16b
도 16c
도 16d

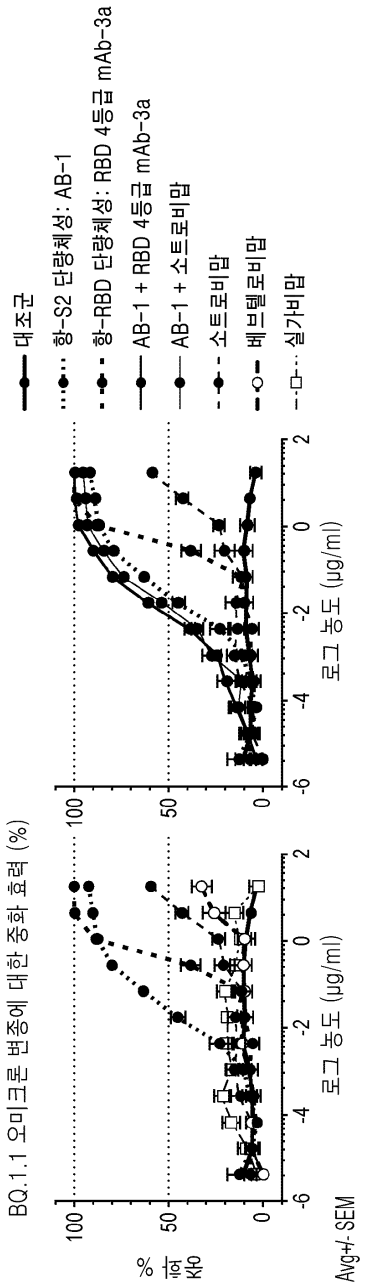
도면17a


SARS-CoV-2 BQ.1.1
시나지스 (동형)
AB-1
소트로비맙
베브텔로비맙
P2G3
AZD1061
100
50
0
억제 %
-6
-4
-2
0
2
로그 농도 (μg/ml)

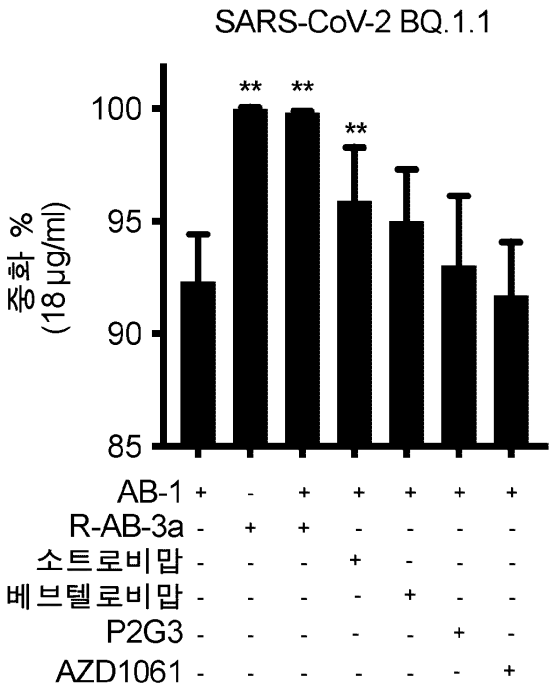
도면17b


SARS-CoV-2 BQ.1.1
% 억제
100
50
0
-6
-4
-2
0
2
로그 농도 (μg/ml)
SARS-CoV-2 BQ.1.1
시나지스 (동형)
RBD 4등급 mAb-3a
소트로비맙
베브텔로비맙
P2G3
AZD1061
% 억제
100
50
0
-6
-4
-2
0
2
로그 농도 (μg/ml)
시나지스 (동형)
항-S2 단량체성: AB-1
항-RBD 단량체성: RBD 4등급 mAb-3a
AB-1 + RBD 4등급 mAb-3a
AB-1 + 소트로비맙
AB-1 + 베브텔로비맙
AB-1 + P2G3
AB-1 + AZD1061

도면17c


BQ.1.1 오미크론 변종에 대한 중화 효력 (%)
대조군
항-S2 단량체성: AB-1
항-RBD 단량체성: RBD 4등급 mAb-3a
AB-1 + RBD 4등급 mAb-3a
AB-1 + 소트로비맙
소트로비맙
베브텔로비맙
실가비맙
% 억제
로그 농도 (μg/ml)
Avg+/- SEM

도면17d


SARS-CoV-2 BQ.1.1
중화 %
(18μg/ml)
100
95
90
85
**
**
**
AB-1 + - + + + + +
R-AB-3a - + + - - - -
소트로비맙 - - - + - - -
베브텔로비맙 - - - - + - -
P2G3 - - - - - + -
AZD1061 - - - - - - +

도면17e

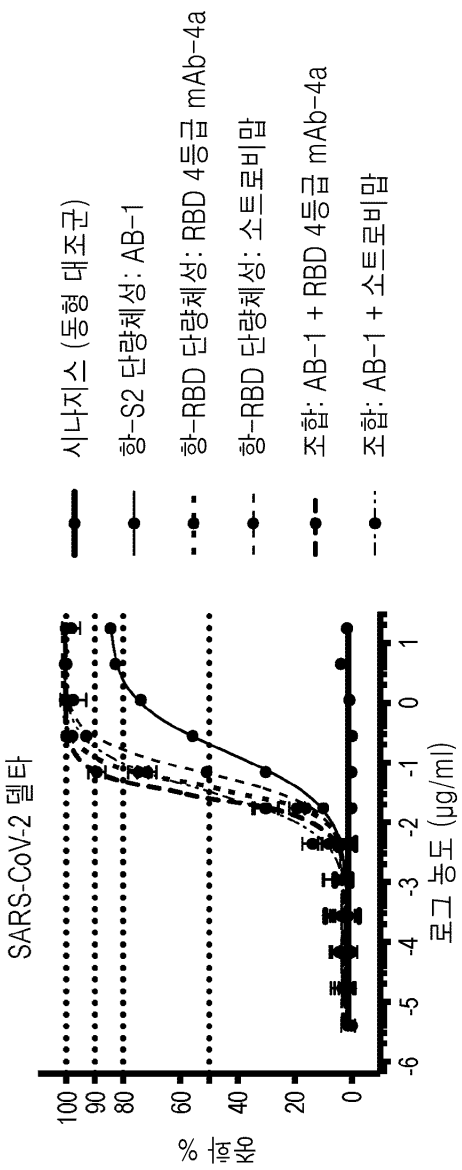
	EC50 (95% CI)						
[ng/ml]	AB-1	R-AB-3a	AB-1 + R-AB-3a	AB-1 + 소트로비맙	AB-1 + 베브텔로비맙	AB-1 + P2G3	AB-1 + AZD1061
BQ.1.1	25.8 (18.1, 37.6)	400.5 (332.9, 488.7)	11.0 (7.8, 15.5)	13.1 (8.8, 19.5)	6.5 (4.2, 9.8)	12.0 (8.6, 16.8)	16.2 (11.0, 24.0)

≤ 200 ng/ml 200 - 1000 ng/ml ≥ 1000 ng/ml

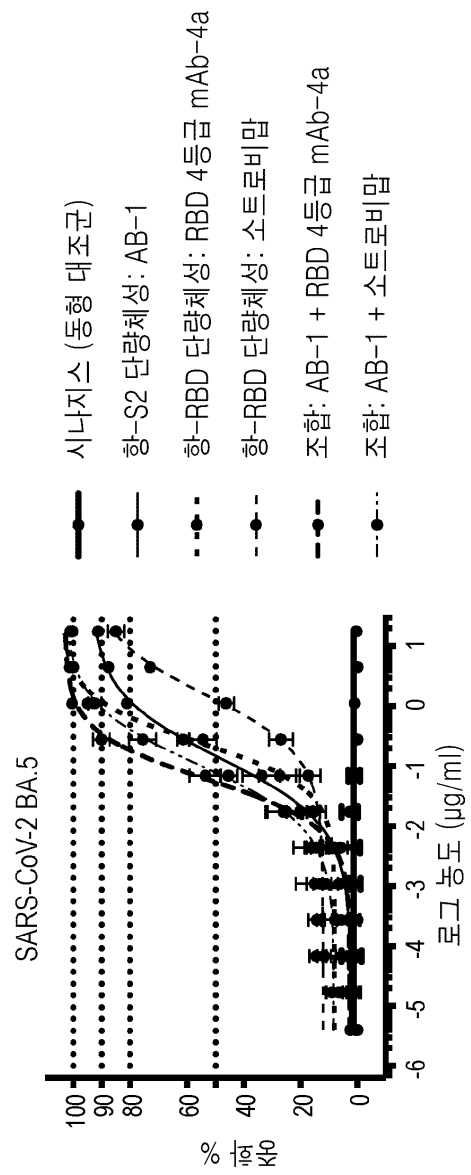
	18 μg/ml에서 중앙 중화 % (95% CI)						
[ng/ml]	AB-1	R-AB-3a	AB-1 + R-AB-3a	AB-1 + 소트로비맙	AB-1 + 베브텔로비맙	AB-1 + P2G3	AB-1 + AZD1061
BQ.1.1	92.6 (88.5, 95.1)	100.0 (99.9, 100.1)	99.9 (99.7, 99.9)	96.4 (92.4, 99.3)	96.0 (90.8, 97.4)	93.1 (88.7, 97.7)	92.1 (87.7, 94.8)

≥ 99% < 99%

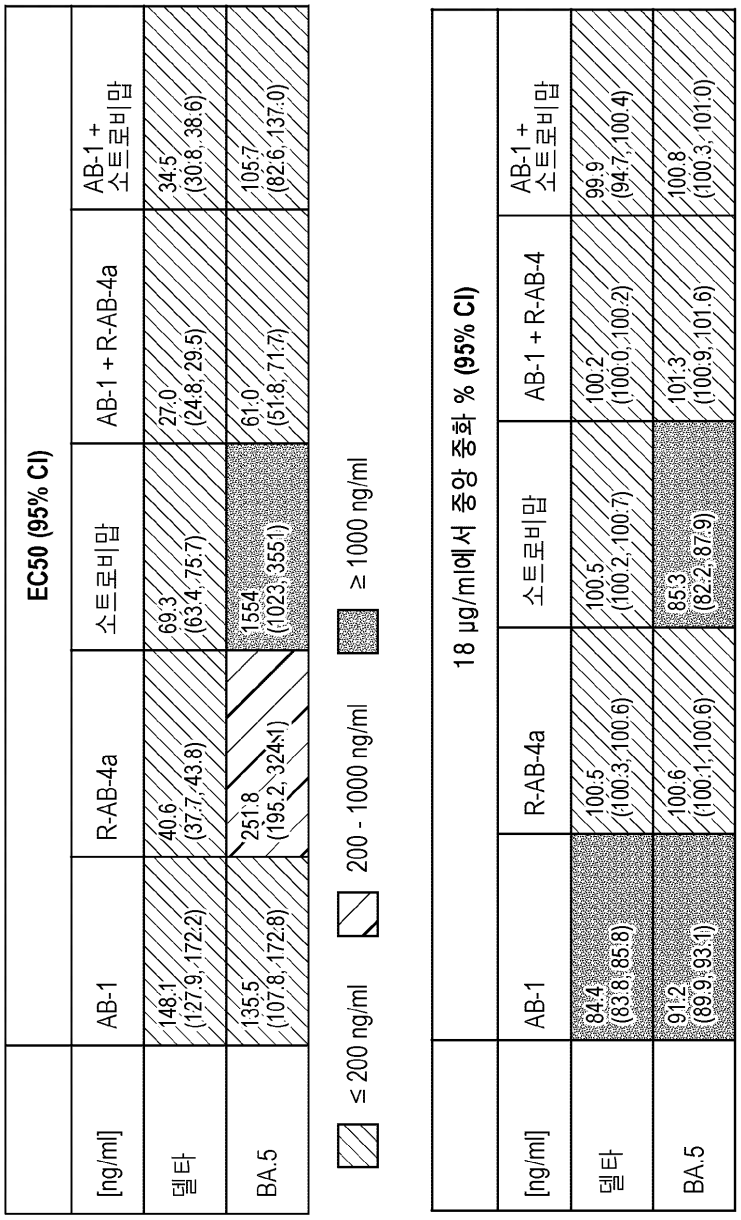
도면18a


SARS-CoV-2 델타
% 억제
100
90
80
60
40
20
0
-6
-5
-4
-3
-2
-1
0
1
로그 농도 (μg/ml)
시나지스 (동형 대조군)
항-S2 단량체성: AB-1
항-RBD 단량체성: RBD 4등급 mAb-4a
항-RBD 단량체성: 소트로비맙
조합: AB-1 + RBD 4등급 mAb-4a
조합: AB-1 + 소트로비맙

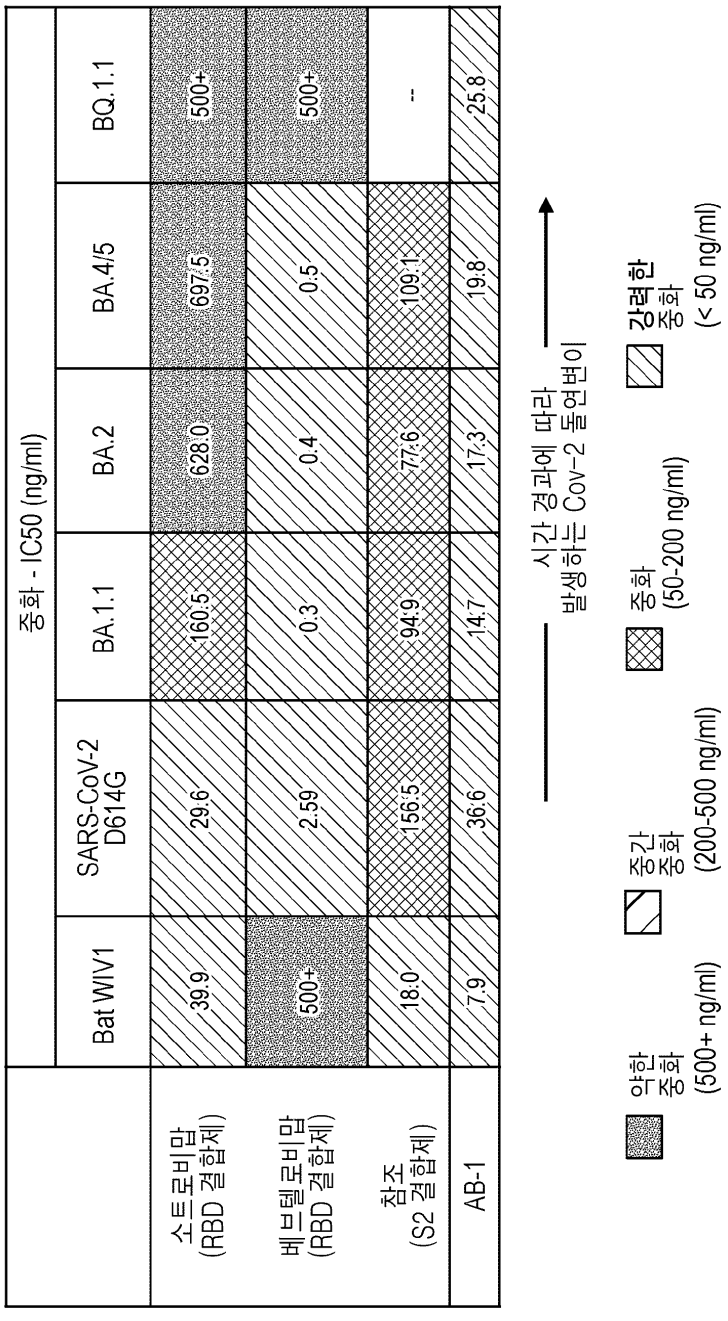
도면18b


SARS-CoV-2 BA.5
% 억제
100
90
80
60
40
20
0
-6
-5
-4
-3
-2
-1
0
1
로그 농도 (μg/ml)
시너지스 (동형 대조군)
항-S2 단량체성: AB-1
항-RBD 단량체성: RBD 4등급 mAb-4a
항-RBD 단량체성: 소트로비맙
조합: AB-1 + RBD 4등급 mAb-4a
조합: AB-1 + 소트로비맙

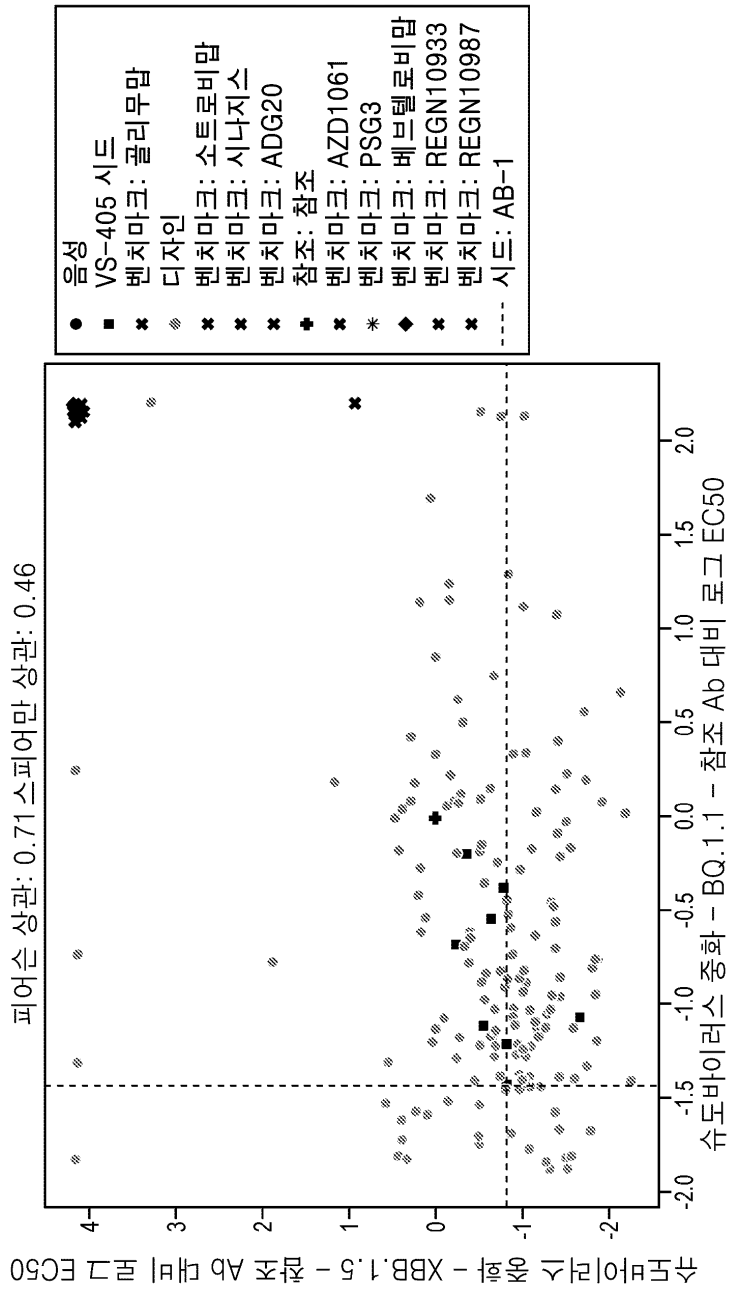
도면18c


EC50 (95% CI)
[ng/ml]
AB-1
R-AB-4a
소트로비맙
AB-1 + R-AB-4a
AB-1 + 소트로비맙
델타
148.1 (127.9; 172.2)
40.6 (37.7; 43.8)
69.3 (63.4; 75.7)
27.0 (24.8; 29.5)
34.5 (30.8; 38.6)
BA.5
135.5 (107.8; 172.8)
251.8 (195.2; 324.1)
1554 (1023; 3551)
61.0 (51.8; 71.7)
105.7 (82.6; 137.0)
≤ 200 ng/ml
200 - 1000 ng/ml
≥ 1000 ng/ml
18 µg/ml에서 중앙 중화 % (95% CI)
[ng/ml]
AB-1
R-AB-4a
소트로비맙
AB-1 + R-AB-4
AB-1 + 소트로비맙
델타
84.4 (83.8; 85.8)
100.5 (100.3; 100.6)
100.5 (100.2; 100.7)
100.2 (100.0; 100.2)
99.9 (94.7; 100.4)
BA.5
91.2 (89.9; 93.1)
100.6 (100.1; 100.6)
85.3 (82.2; 87.9)
101.3 (100.9; 101.6)
100.8 (100.3; 101.0)
> 95%
< 95%

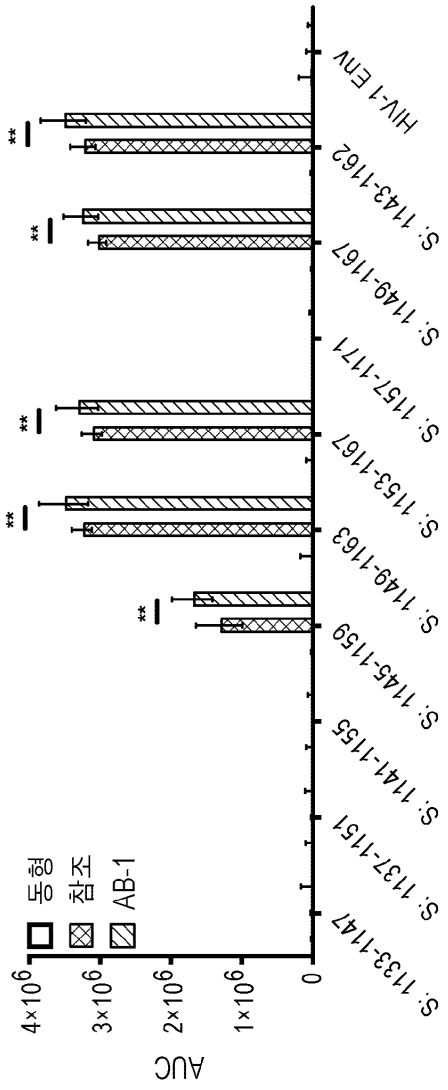
도면19


중화 - IC50 (ng/ml)
Bat WIV1
SARS-CoV-2 D614G
BA.1.1
BA.2
BA.4/5
BQ.1.1
소트로비맙 (RBD 결합제)
39.9
29.6
160.5
628.0
697.5
500+
베브텔로비맙 (RBD 결합제)
500+
2.59
0.3
0.4
0.5
500+
참조 (S2 결합제)
18.0
156.5
94.9
77.6
109.1
--
AB-1
7.9
36.6
14.7
17.3
19.8
25.8
시간 경과에 따라 발생하는 Cov-2 돌연변이
약한 중화 (500+ ng/ml)
중간 중화 (200-500 ng/ml)
중화 (50-200 ng/ml)
강력한 중화 (< 50 ng/ml)

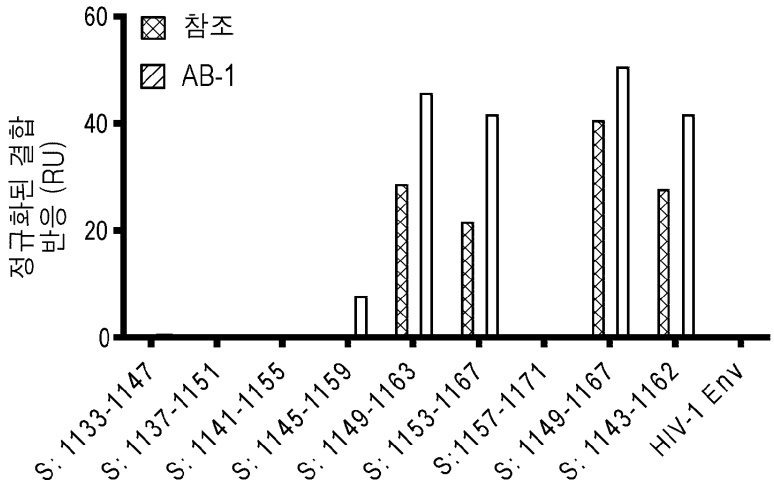
도면20


음성
VS-405 시드
벤치마크: 골리무맙
디자인
벤치마크: 소트로비맙
벤치마크: 시나지스
벤치마크: ADG20
참조: 참조
벤치마크: AZD1061
벤치마크: PSG3
벤치마크: 베브텔로비맙
벤치마크: REGN10933
벤치마크: REGN10987
시드: AB-1
피어슨 상관: 0.71 스피어만 상관: 0.46
슈도바이러스 중화 - XBB.1.5 - 참조 Ab 대비 로그 EC50
슈도바이러스 중화 - BQ.1.1 - 참조 Ab 대비 로그 EC50

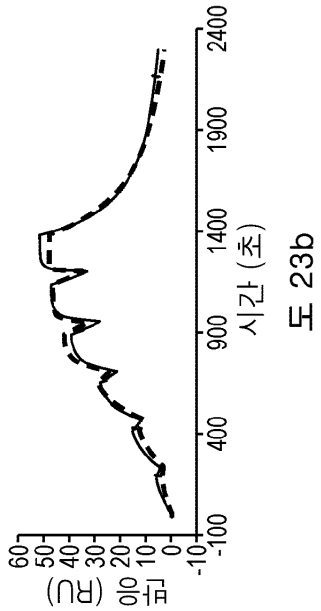
도면21


AUC
4×10^6
3×10^6
2×10^6
1×10^6
0
동형
참조
AB-1
S: 1133-1147
S: 1137-1151
S: 1141-1155
S: 1145-1159
S: 1149-1163
S: 1153-1167
S: 1157-1171
S: 1149-1167
S: 1143-1162
HIV-1 ENV
**

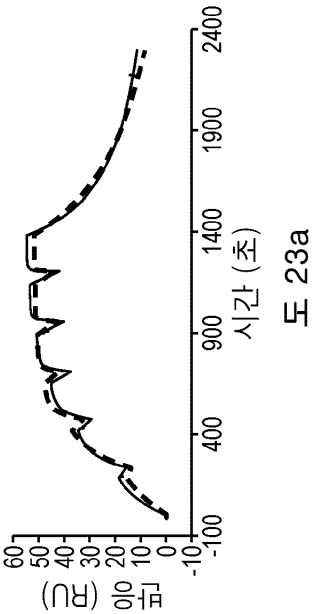
도면22


정규화된 결합 반응 (RU)
60
40
20
0
참조
AB-1
S: 1133-1147
S: 1137-1151
S: 1141-1155
S: 1145-1159
S: 1149-1163
S: 1153-1167
S: 1157-1171
S: 1149-1167
S: 1143-1162
HIV-1 Env

도면23



도 23a

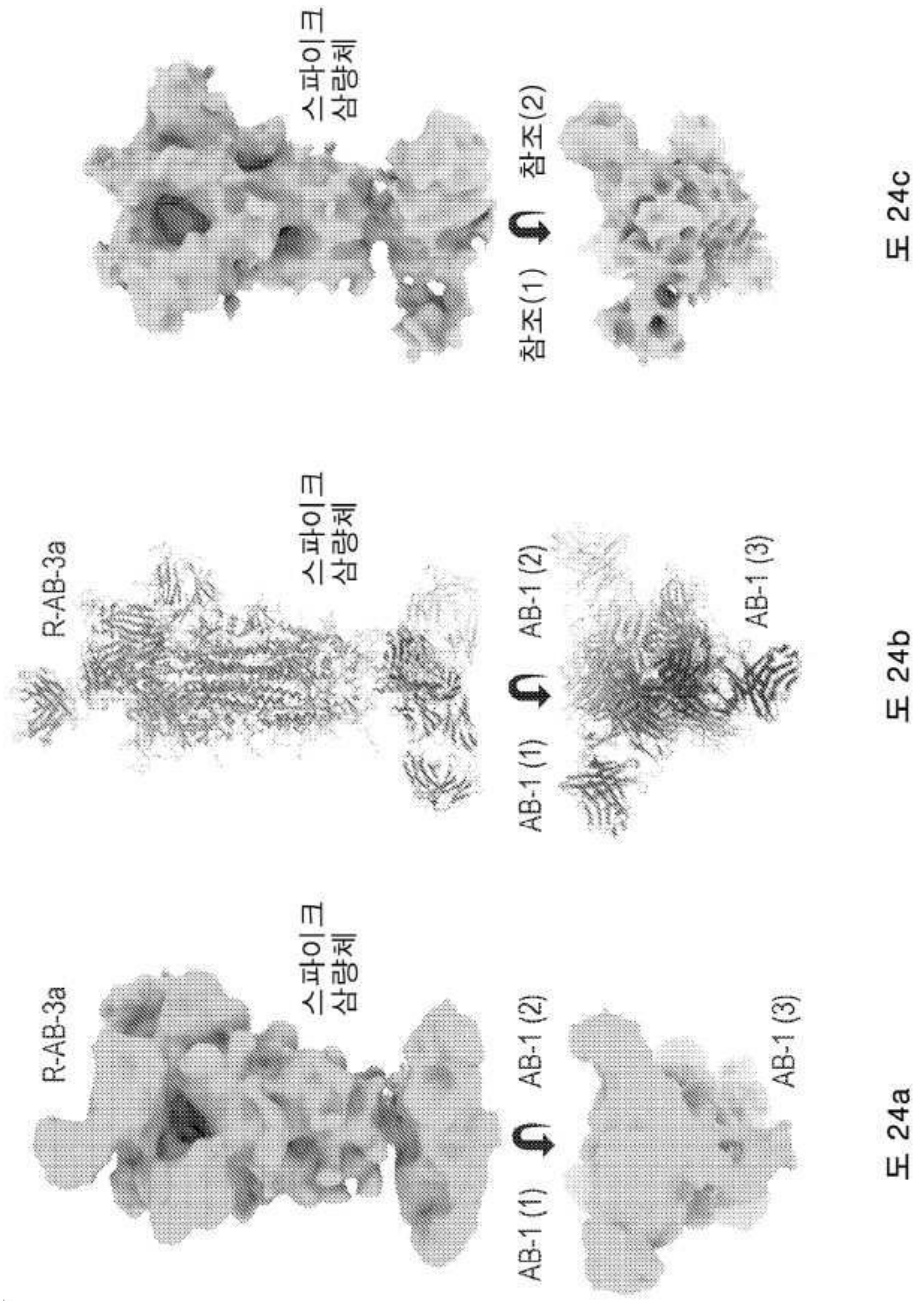


도 23b

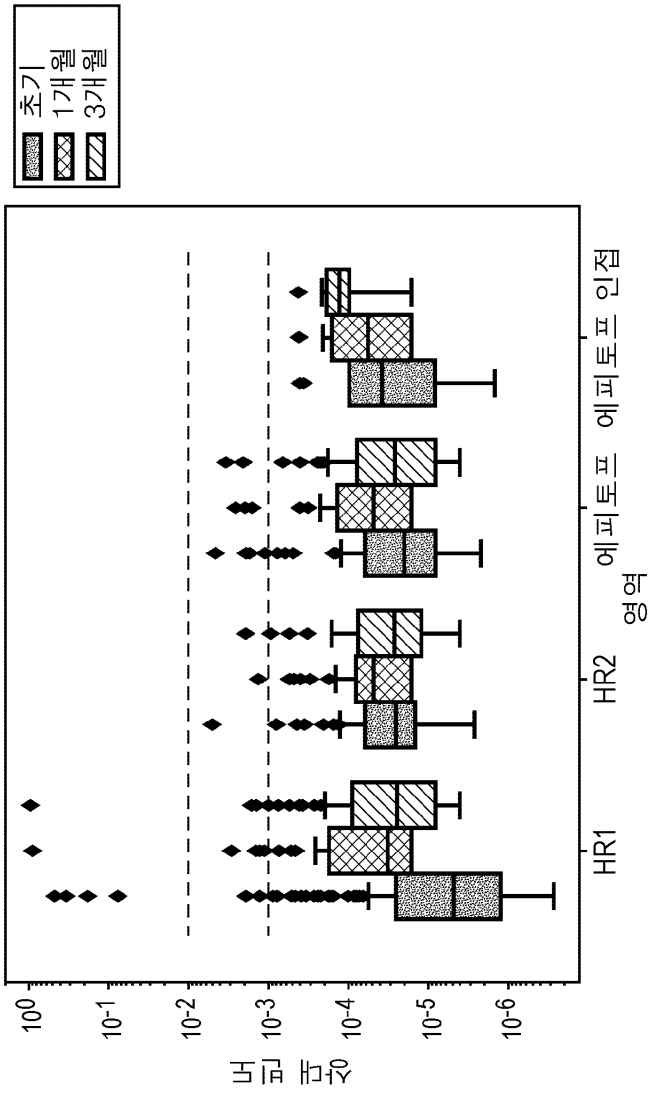
도 23c

도 23d

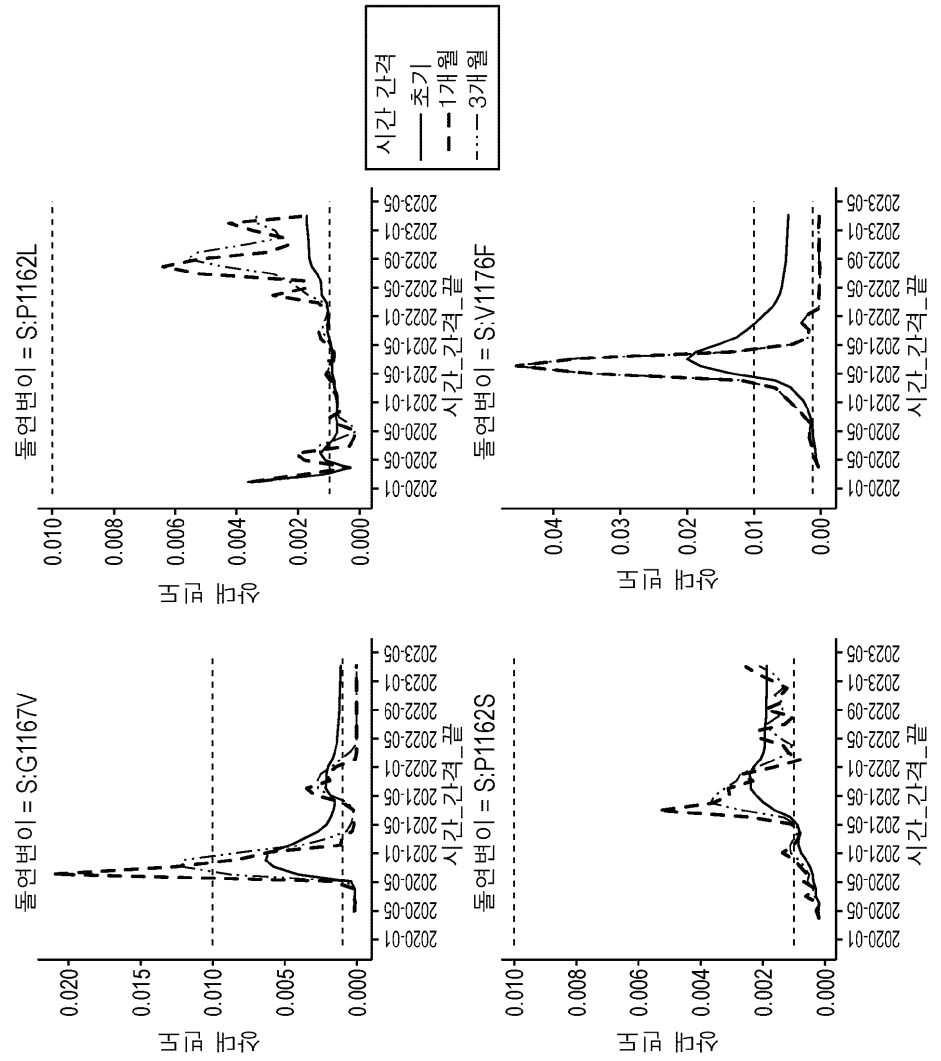
도면24


R-AB-3a
스파이크
삼량체
AB-1 (1)
AB-1 (2)
AB-1 (3)
도 24a
R-AB-3a
스파이크
삼량체
AB-1 (1)
AB-1 (2)
AB-1 (3)
도 24b
스파이크
삼량체
참조(1)
참조(2)
도 24c

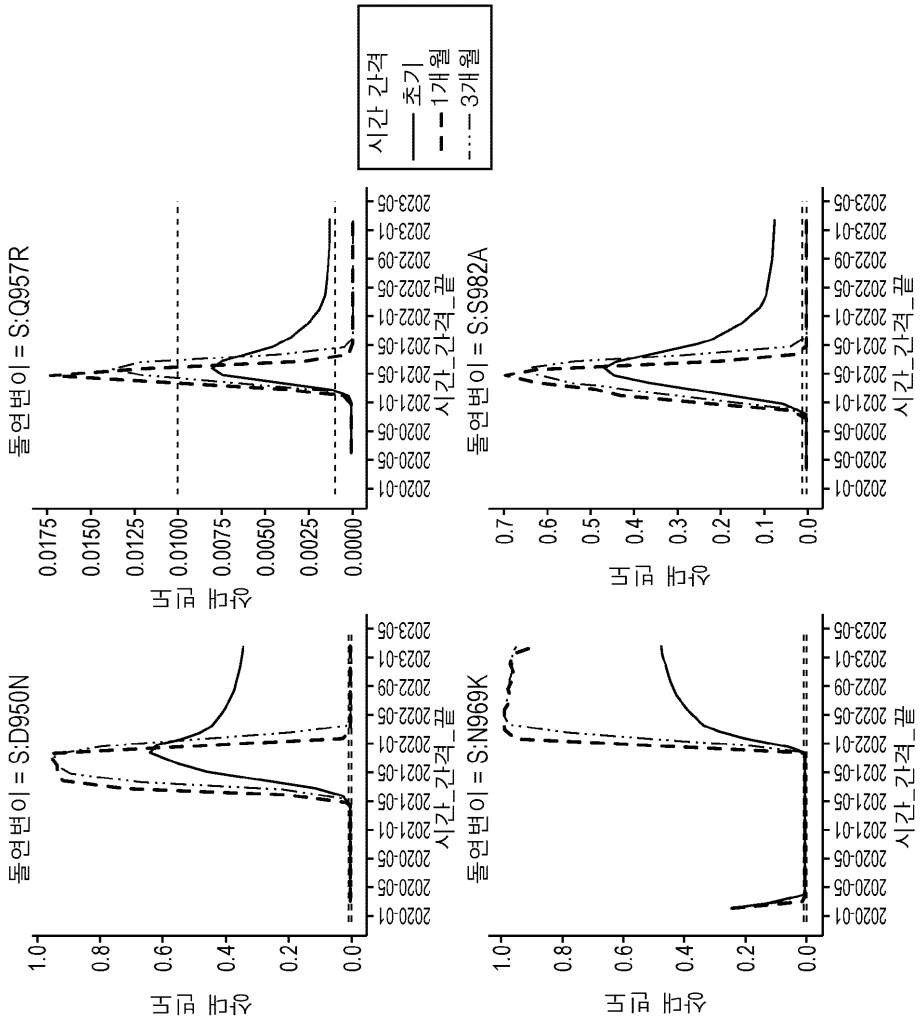
도면25


초기
1개월
3개월
상대 빈도
10^{0}
10^{-1}
10^{-2}
10^{-3}
10^{-4}
10^{-5}
10^{-6}
HR1
HR2
에피토프 에피토프 인접
영역

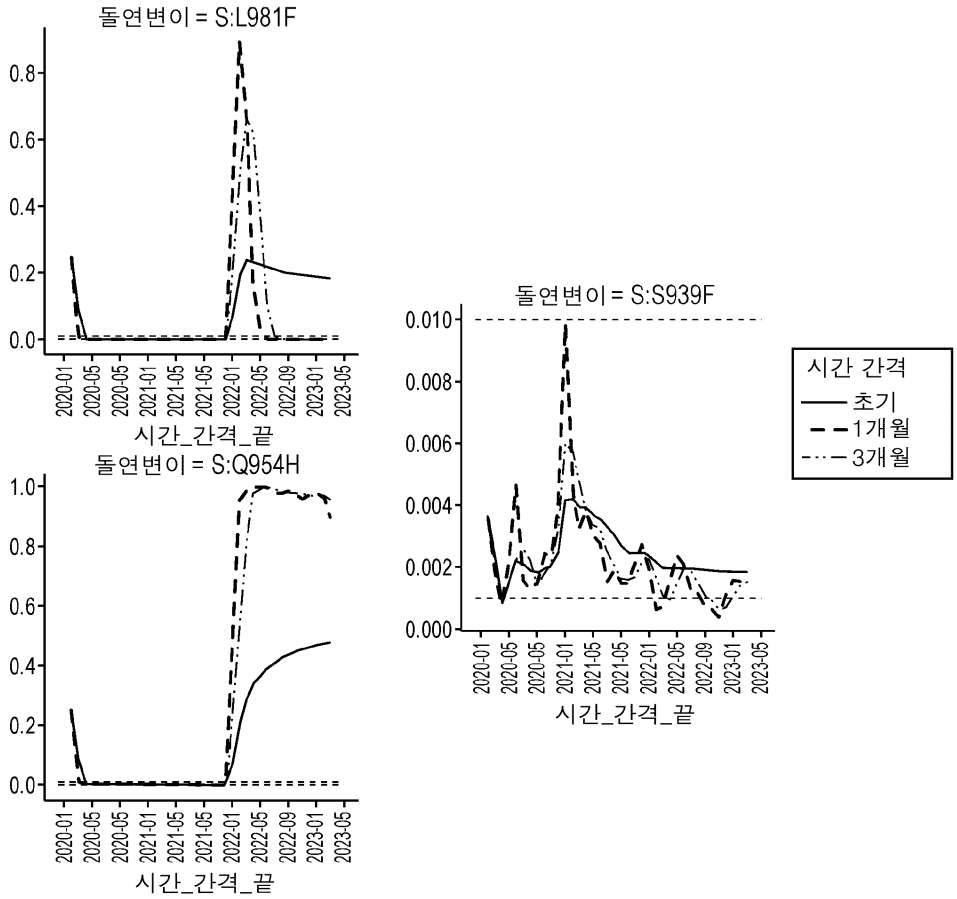
도면26


시간 간격
초기
1개월
3개월
돌연변이 = S:P1162L
돌연변이 = S:V1176F
돌연변이 = S:G1167V
돌연변이 = S:P1162S
상대 빈도
시간_간격_끝
2020-01
2020-05
2021-01
2021-05
2022-01
2022-05
2022-09
2023-01
2023-05

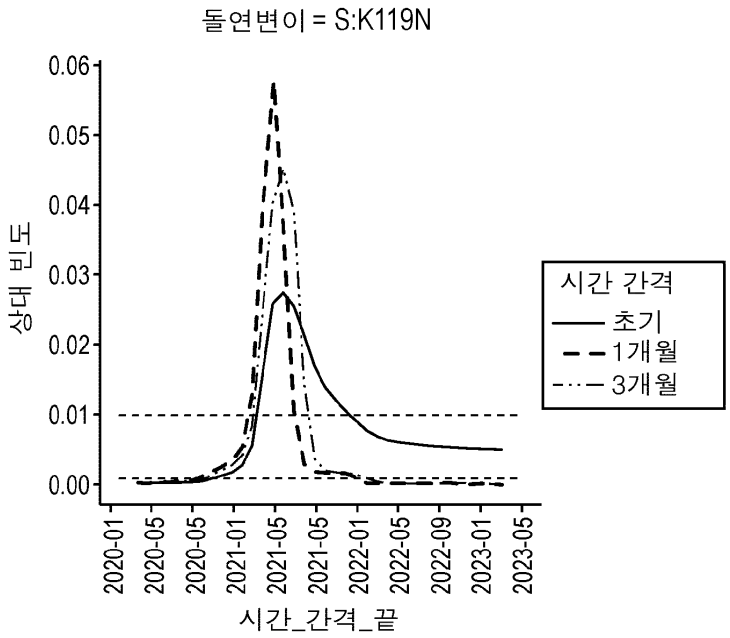
도면27a


시간 간격
초기
1개월
3개월
돌연변이 = S:Q957R
돌연변이 = S:S982A
돌연변이 = S:D950N
돌연변이 = S:N969K
생존 분포
시간_간격_끝
2020-01
2020-05
2021-01
2021-05
2022-01
2022-05
2022-09
2023-01
2023-05

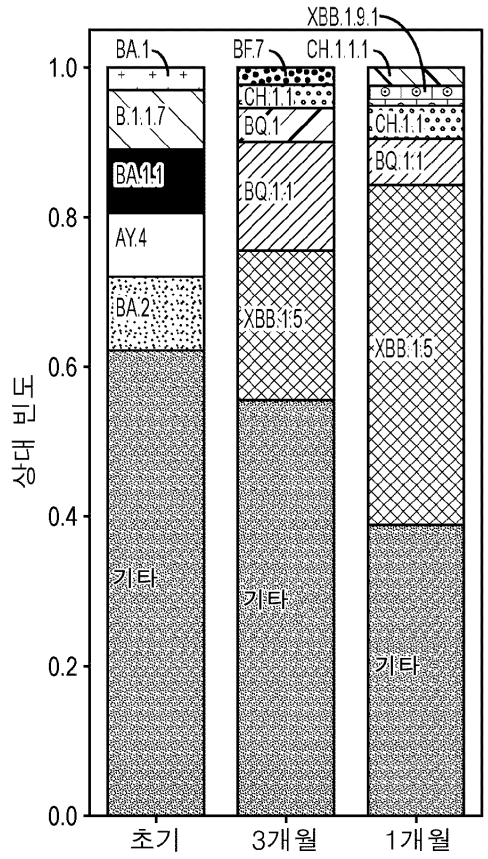
도면27b


돌연변이 = S:L981F
돌연변이 = S:Q954H
돌연변이 = S:S939F
시간_간격_끝
시간 간격
초기
1개월
3개월

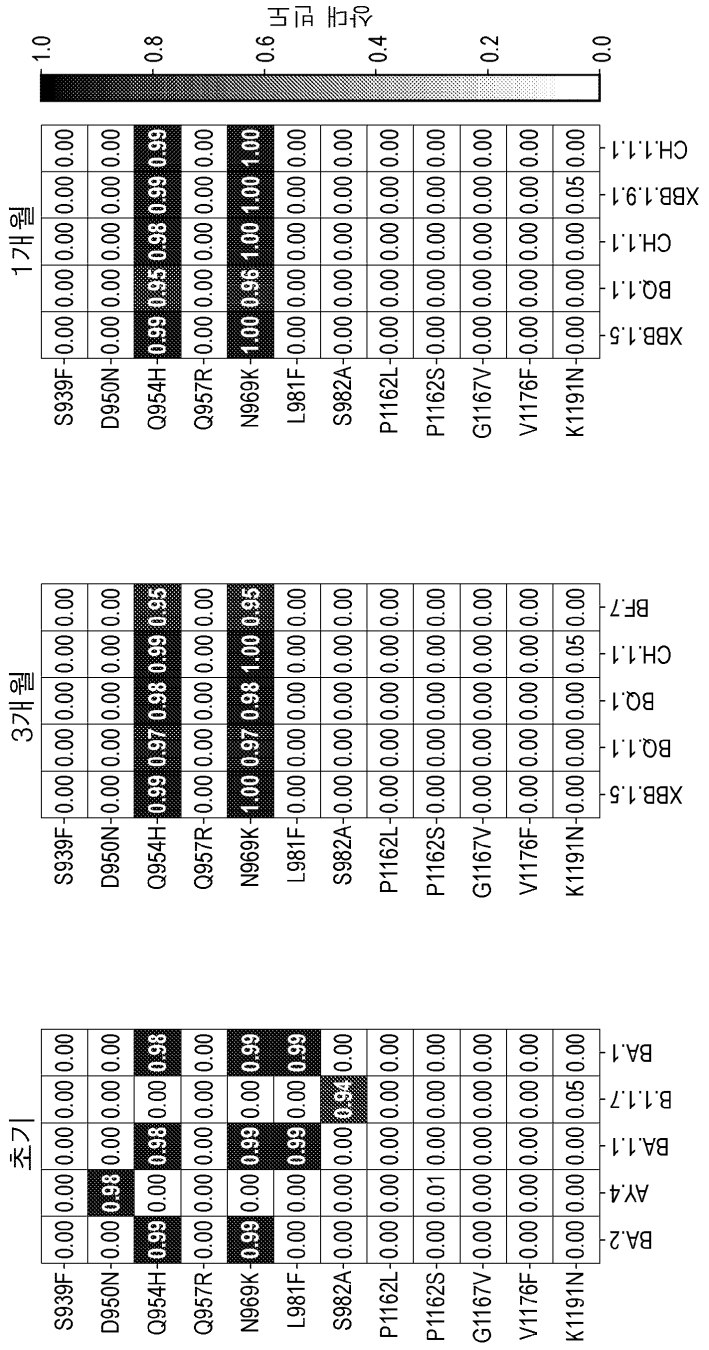
도면28


돌연변이 = S:K119N
상대 빈도
시간_간격_끝
시간 간격
초기
1개월
3개월

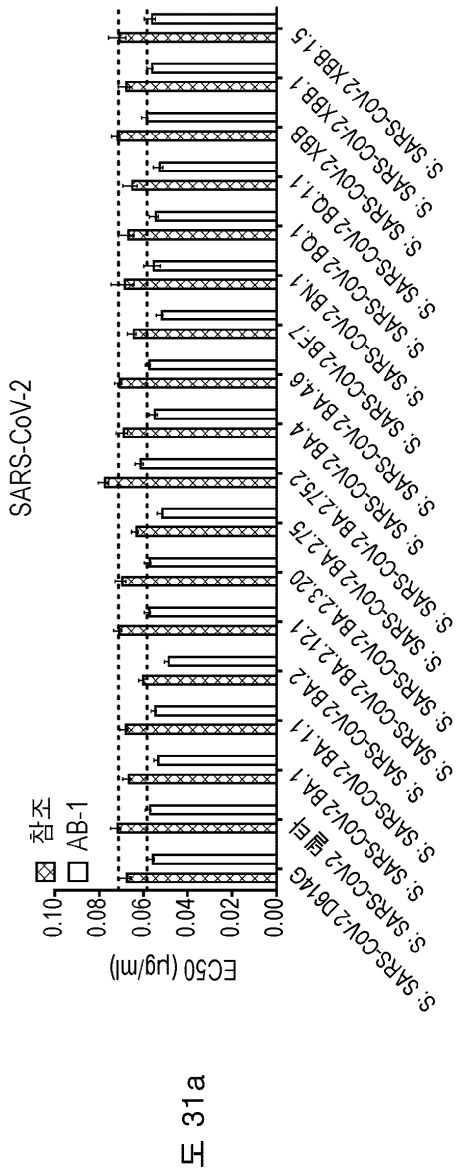
도면29


XBB.1.9.1
BA.1
BF.7
CH.1.1.1
CH.1.1
B.1.1.7
BQ.1
CH.1.1
BA.1.1
BQ.1.1
BQ.1.1
AY.4
BA.2
XBB.1.5
XBB.1.5
기타
기타
기타
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
상대 빈도
초기
3개월
1개월

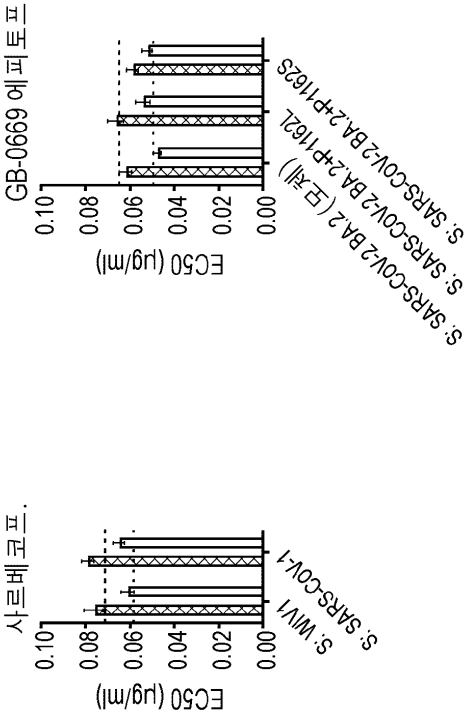
도면30


상대 빈도
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
초기
BA.2
AY.4
BA.1.1
B.1.1.7
BA.1
3개월
XBB.1.5
BQ.1.1
BQ.1
CH.1.1
BF.7
1개월
XBB.1.5
BQ.1.1
CH.1.1
XBB.1.9.1
CH.1.1.1
S939F
D950N
Q954H
Q957R
N969K
L981F
S982A
P1162L
P1162S
G1167V
V1176F
K1191N

도면31



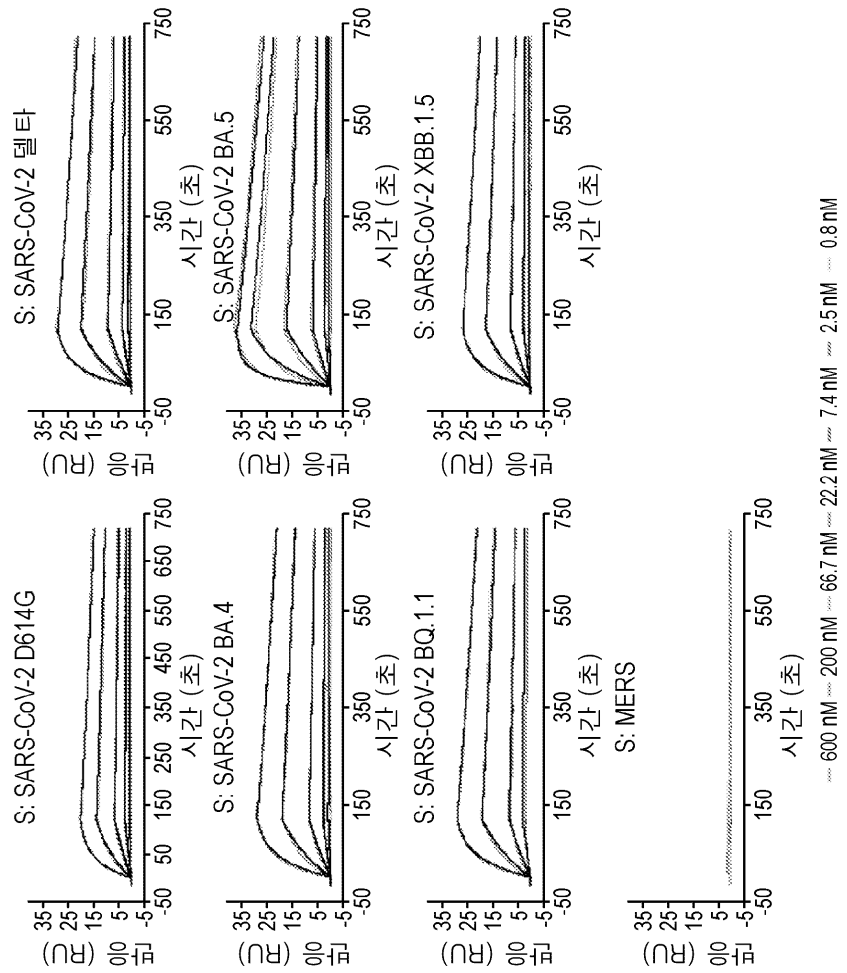
도 31a



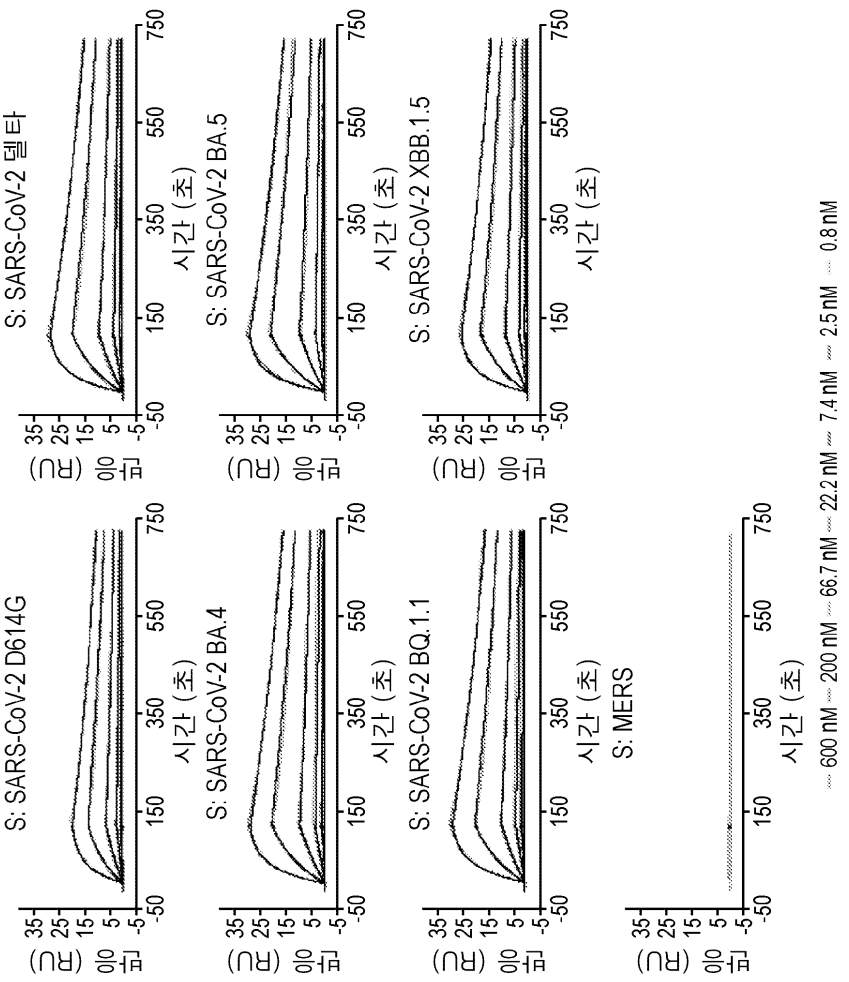
도 31c

도 31b

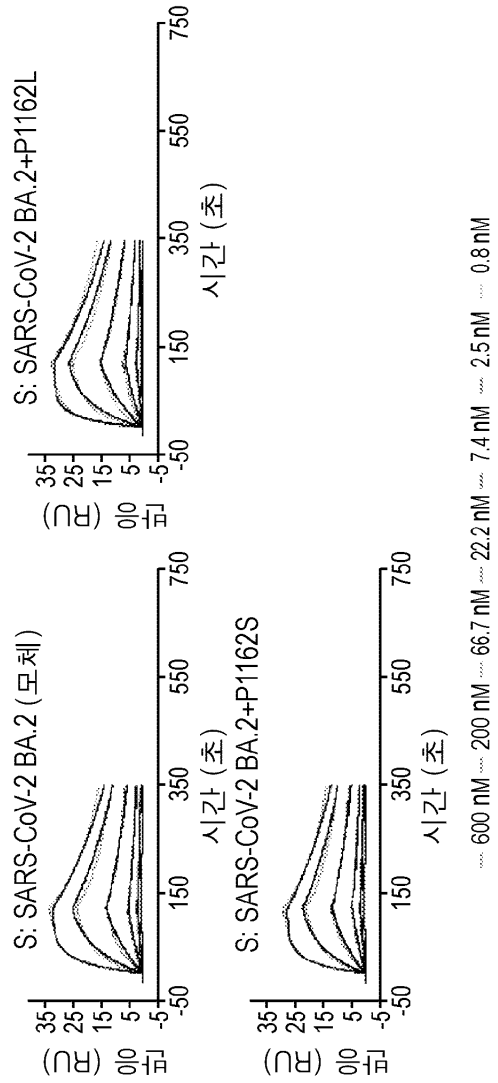
도면32a


S: SARS-CoV-2 델타
S: SARS-CoV-2 D614G
S: SARS-CoV-2 BA.5
S: SARS-CoV-2 BA.4
S: SARS-CoV-2 XBB.1.5
S: SARS-CoV-2 BQ.1.1
S: MERS
반응 (RU)
시간 (초)
600 nM
200 nM
66.7 nM
22.2 nM
7.4 nM
2.5 nM
0.8 nM

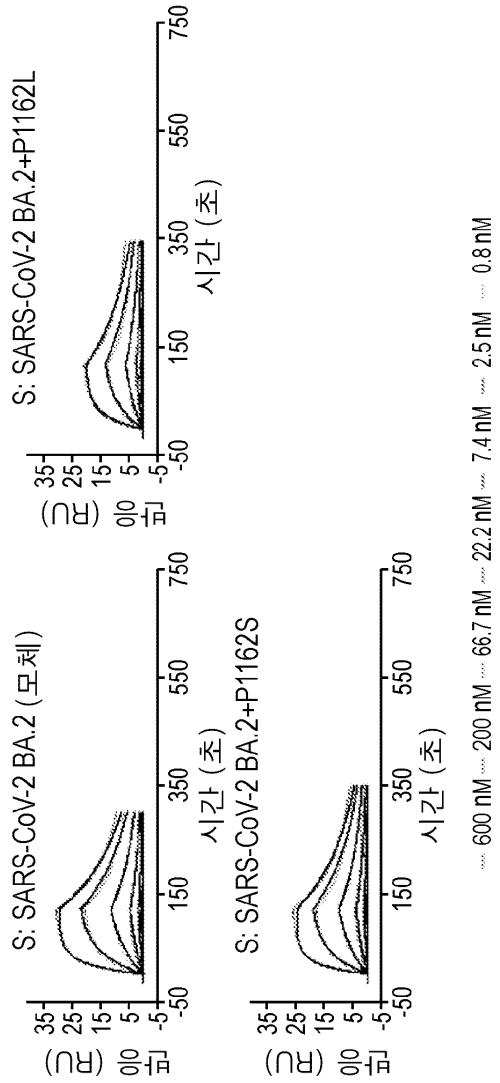
도면32b


S: SARS-CoV-2 델타
S: SARS-CoV-2 D614G
S: SARS-CoV-2 BA.5
S: SARS-CoV-2 BA.4
S: SARS-CoV-2 XBB.1.5
S: SARS-CoV-2 BQ.1.1
S: MERS
반응 (RU)
시간 (초)
600 nM
200 nM
66.7 nM
22.2 nM
7.4 nM
2.5 nM
0.8 nM

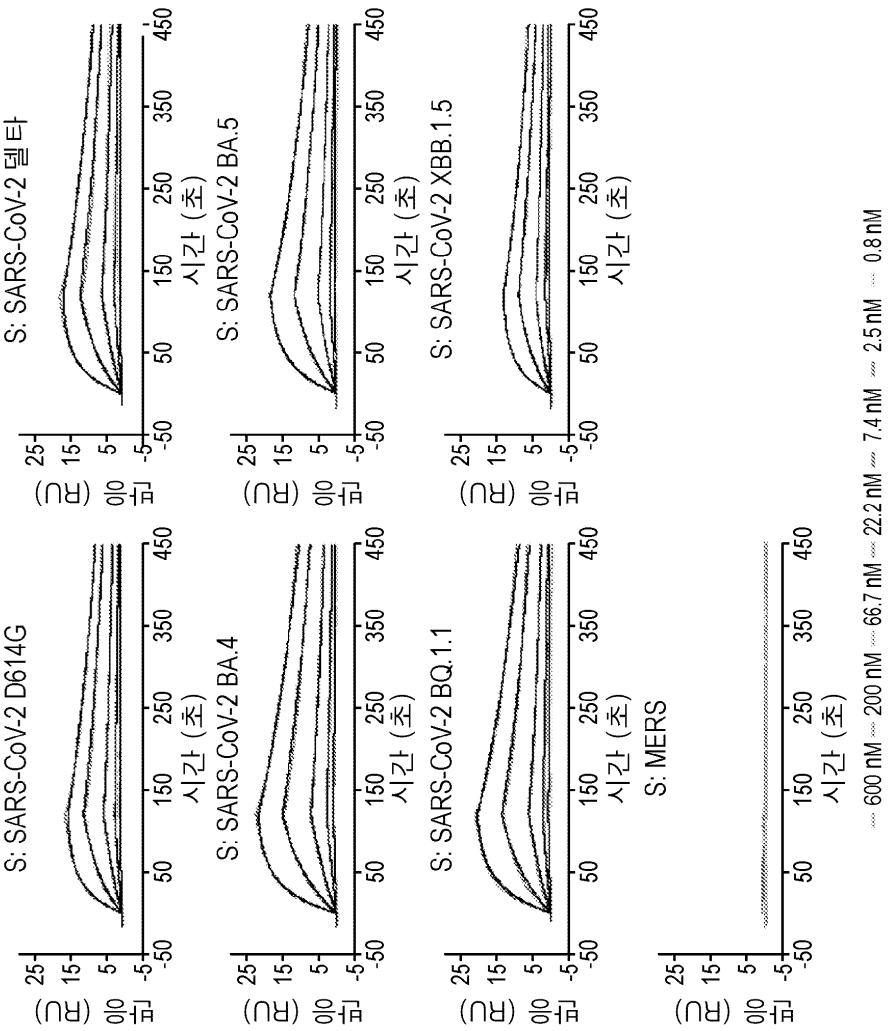
도면32c


S: SARS-CoV-2 BA.2 (모체)
S: SARS-CoV-2 BA.2+P1162S
S: SARS-CoV-2 BA.2+P1162L
반응 (RU)
시간 (초)
35
25
15
5
-5
-50
150
350
550
750
600 nM
200 nM
66.7 nM
22.2 nM
7.4 nM
2.5 nM
0.8 nM

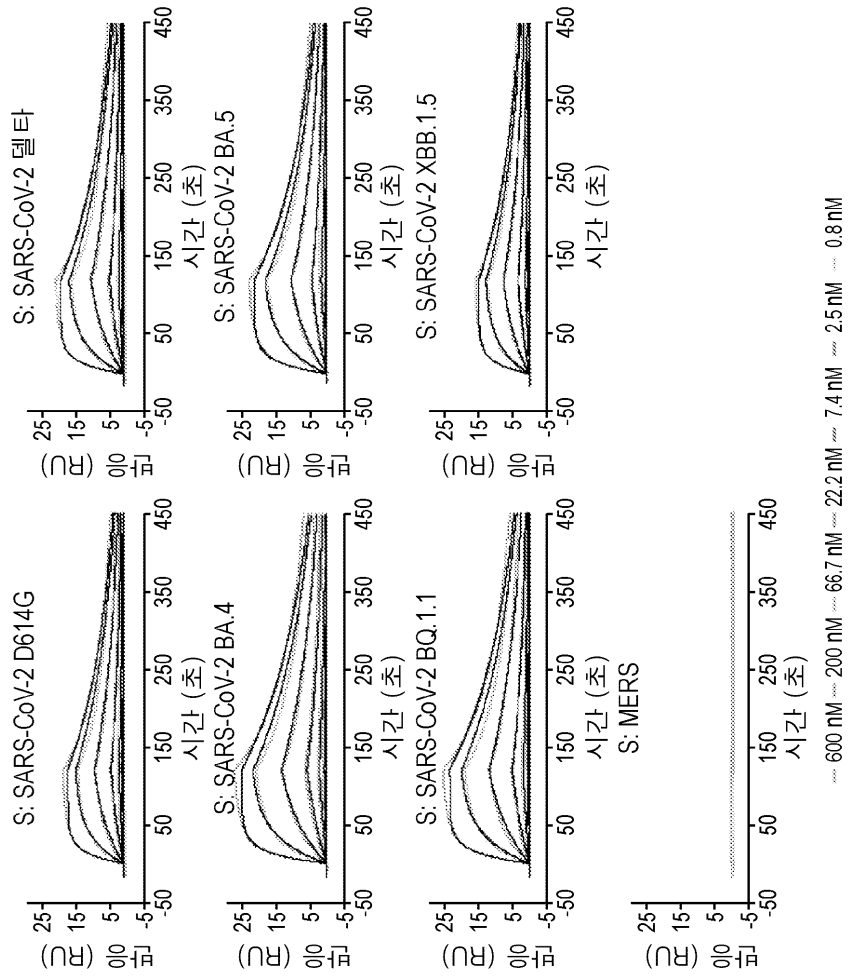
도면32d


S: SARS-CoV-2 BA.2 (모체)
S: SARS-CoV-2 BA.2+P1162S
S: SARS-CoV-2 BA.2+P1162L
반응 (RU)
시간 (초)
600 nM
200 nM
66.7 nM
22.2 nM
7.4 nM
2.5 nM
0.8 nM

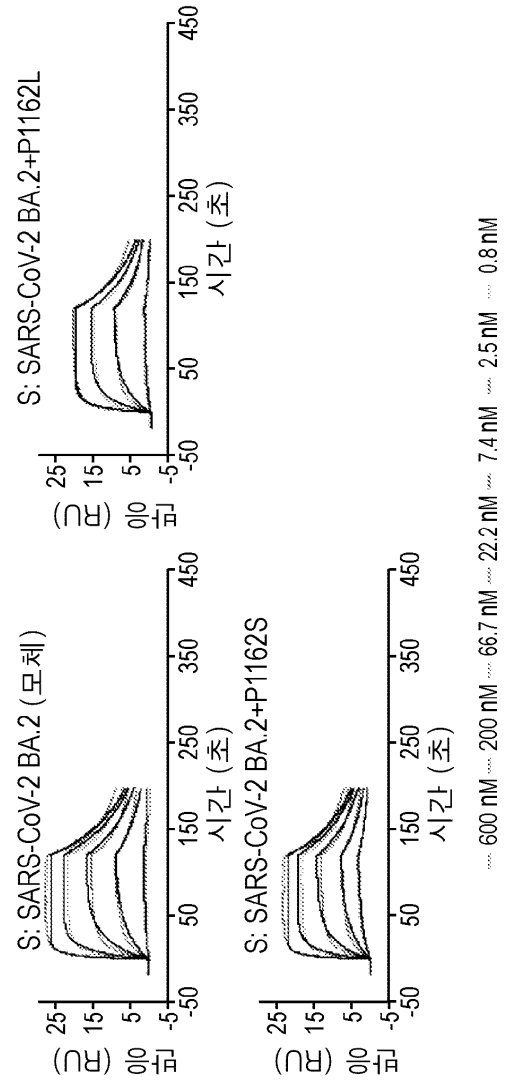
도면33a


S: SARS-CoV-2 델타
S: SARS-CoV-2 D614G
S: SARS-CoV-2 BA.5
S: SARS-CoV-2 BA.4
S: SARS-CoV-2 XBB.1.5
S: SARS-CoV-2 BQ.1.1
S: MERS
반응 (RU)
시간 (초)
600 nM
200 nM
66.7 nM
22.2 nM
7.4 nM
2.5 nM
0.8 nM

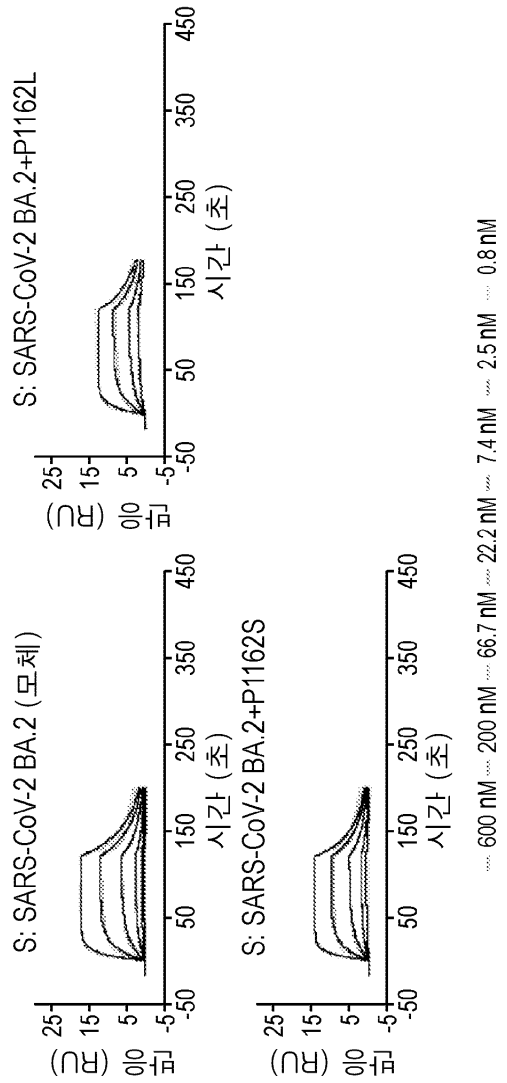
도면33b


S: SARS-CoV-2 델타
S: SARS-CoV-2 BA.5
S: SARS-CoV-2 XBB.1.5
S: SARS-CoV-2 D614G
S: SARS-CoV-2 BA.4
S: SARS-CoV-2 BQ.1.1
S: MERS
반응 (RU)
시간 (초)
600 nM
200 nM
66.7 nM
22.2 nM
7.4 nM
2.5 nM
0.8 nM

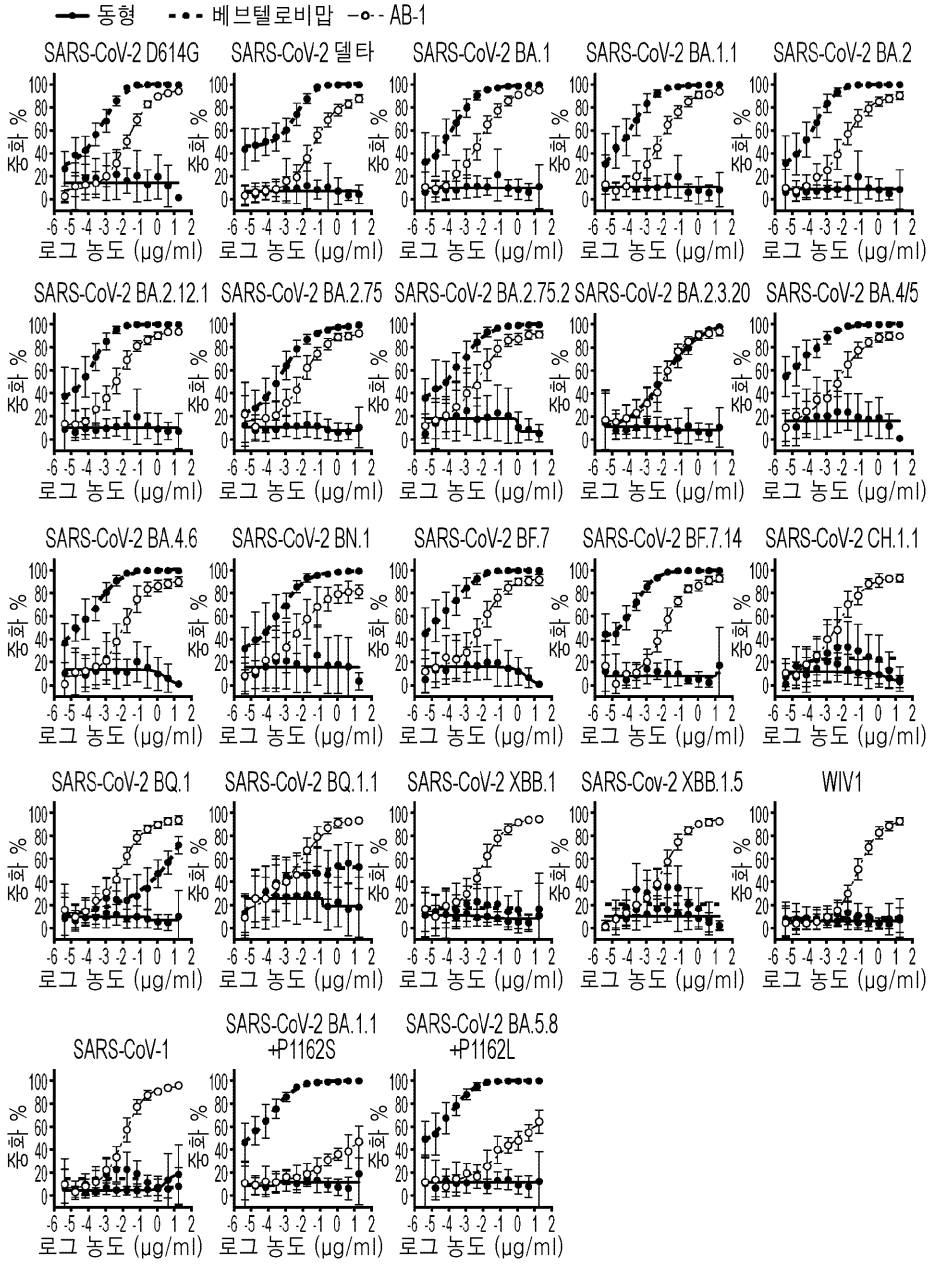
도면33c


S: SARS-CoV-2 BA.2 (모체)
S: SARS-CoV-2 BA.2+P1162L
S: SARS-CoV-2 BA.2+P1162S
반응 (RU)
시간 (초)
600 nM
200 nM
66.7 nM
22.2 nM
7.4 nM
2.5 nM
0.8 nM

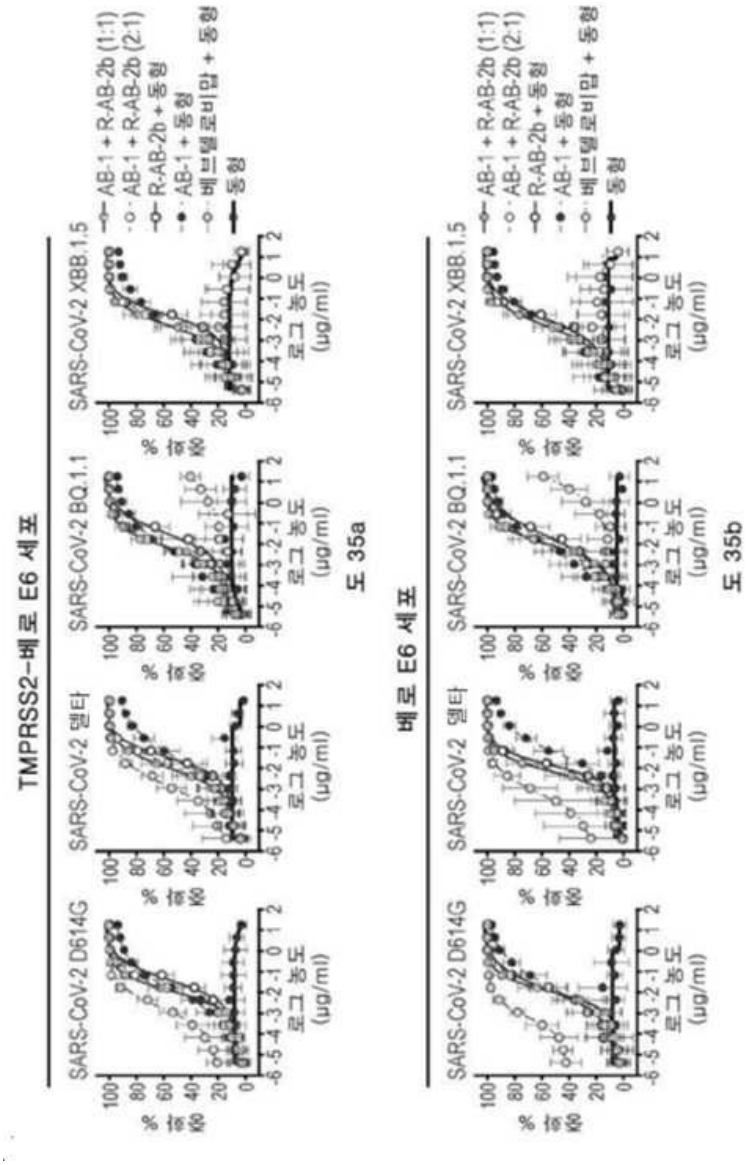
도면33d


S: SARS-CoV-2 BA.2 (모체)
S: SARS-CoV-2 BA.2+P1162L
S: SARS-CoV-2 BA.2+P1162S
반응 (RU)
시간 (초)
600 nM 200 nM 66.7 nM 22.2 nM 7.4 nM 2.5 nM 0.8 nM

도면34


동형
베브텔로비맙
AB-1
SARS-CoV-2 D614G
SARS-CoV-2 델타
SARS-CoV-2 BA.1
SARS-CoV-2 BA.1.1
SARS-CoV-2 BA.2
SARS-CoV-2 BA.2.12.1
SARS-CoV-2 BA.2.75
SARS-CoV-2 BA.2.75.2
SARS-CoV-2 BA.2.3.20
SARS-CoV-2 BA.4/5
SARS-CoV-2 BA.4.6
SARS-CoV-2 BN.1
SARS-CoV-2 BF.7
SARS-CoV-2 BF.7.14
SARS-CoV-2 CH.1.1
SARS-CoV-2 BQ.1
SARS-CoV-2 BQ.1.1
SARS-CoV-2 XBB.1
SARS-Cov-2 XBB.1.5
WIV1
SARS-CoV-1
SARS-CoV-2 BA.1.1 +P1162S
SARS-CoV-2 BA.5.8 +P1162L
중화 %
로그 농도 (μg/ml)

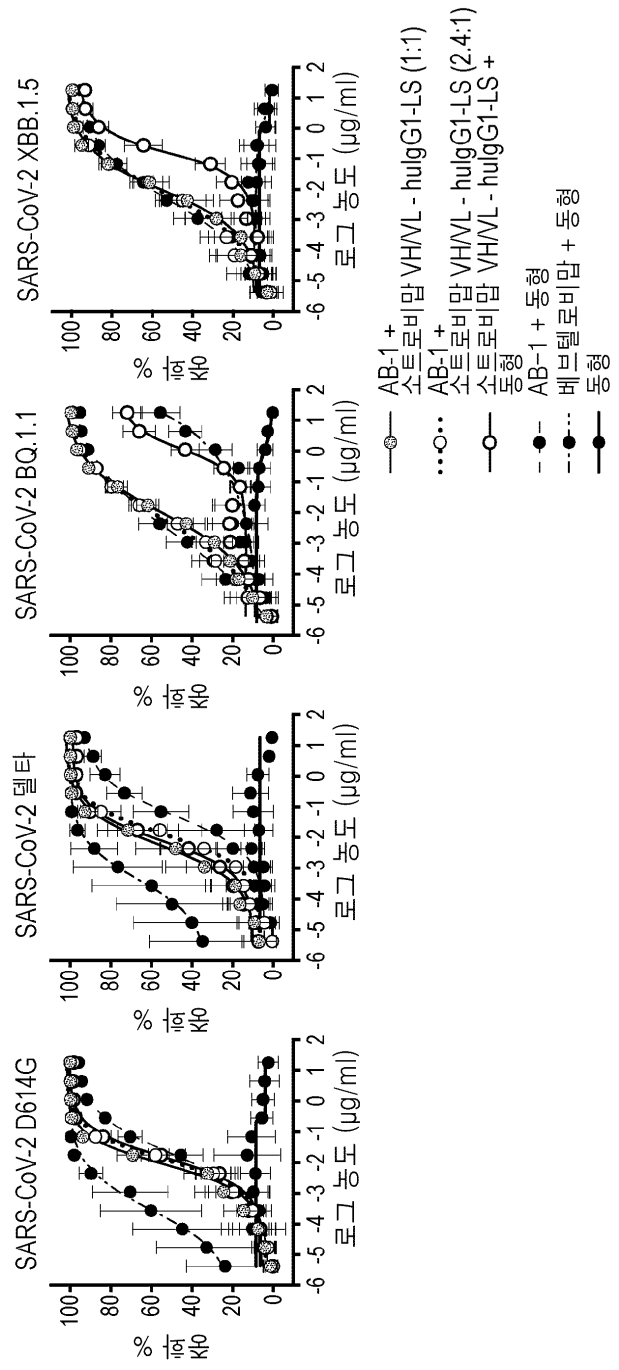
도면35



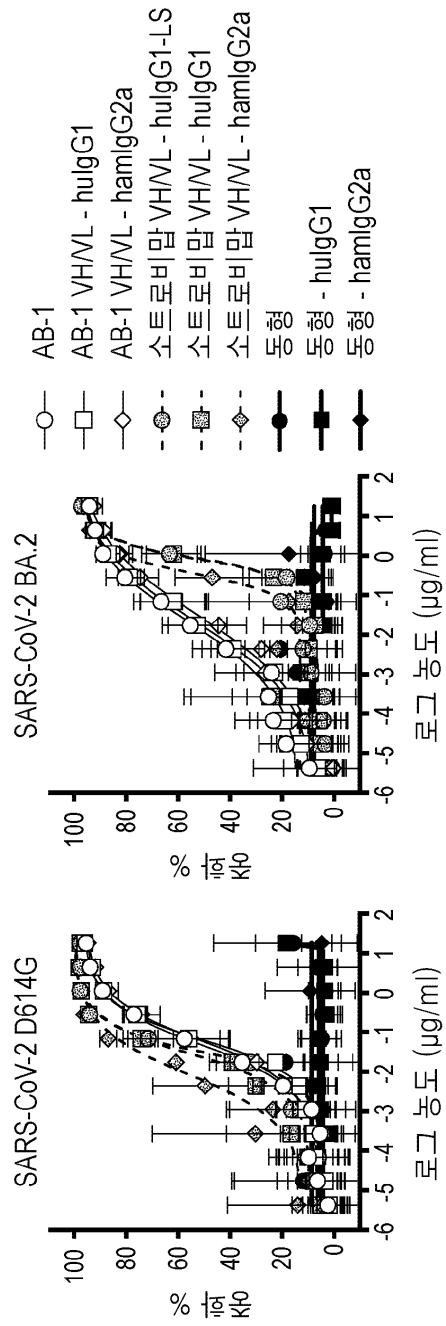
도 35a

도 35b

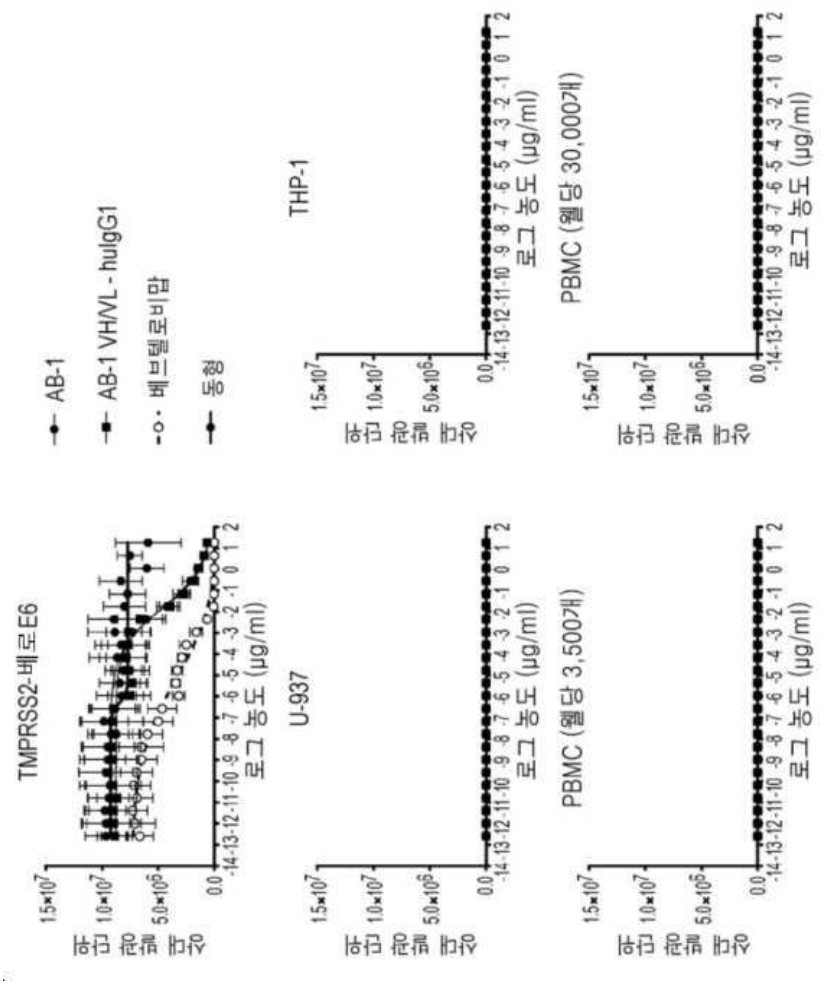
도면36


SARS-CoV-2 D614G
SARS-CoV-2 델타
SARS-CoV-2 BQ.1.1
SARS-CoV-2 XBB.1.5
% 억제
로그 농도 (μg/ml)
AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - hulgG1-LS (1:1)
AB-1 + 소트로비맙 VH/VL - hulgG1-LS (2.4:1)
소트로비맙 VH/VL - hulgG1-LS +
동형
AB-1 + 동형
베브텔로비맙 + 동형
동형

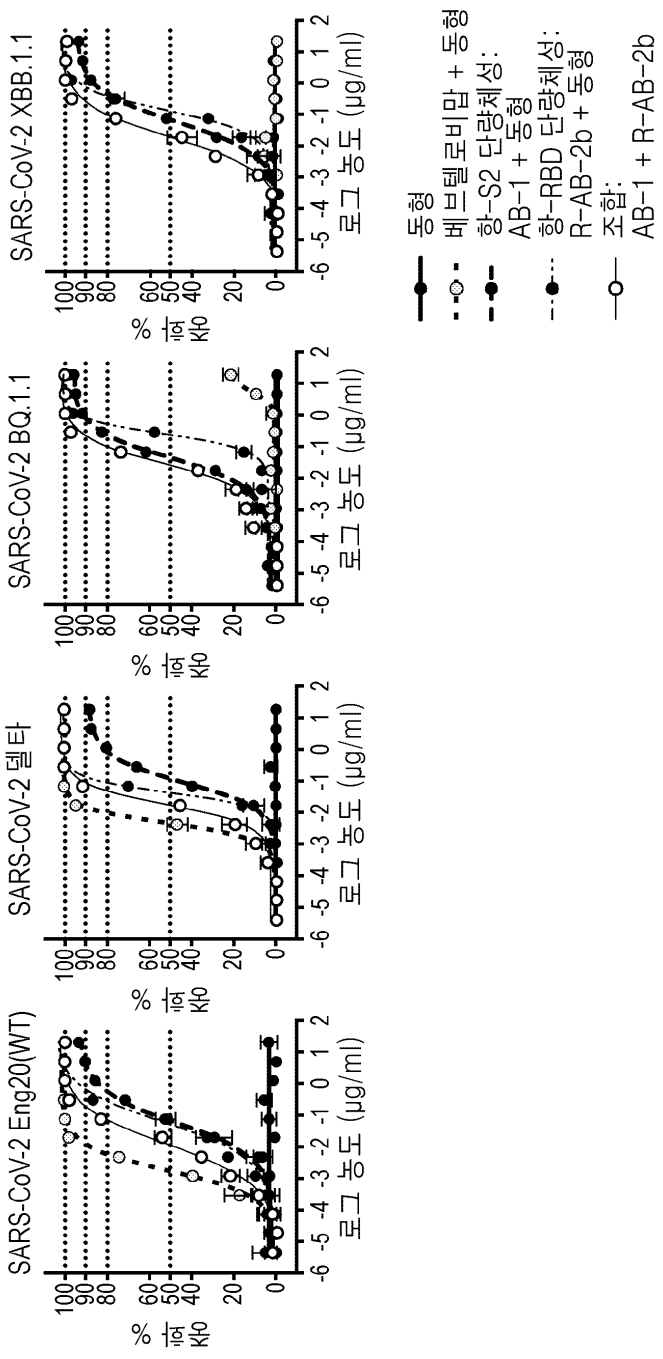
도면37


SARS-CoV-2 D614G
SARS-CoV-2 BA.2
% 억제
로그 농도 (μg/ml)
AB-1
AB-1 VH/VL - hulgG1
AB-1 VH/VL - hamlgG2a
소트로비맙 VH/VL - hulgG1-LS
소트로비맙 VH/VL - hulgG1
소트로비맙 VH/VL - hamlgG2a
동형
동형 - hulgG1
동형 - hamlgG2a

도면38


AB-1
AB-1 VH/VL - hulgG1
베브텔로비맙
동형
TMPRSS2-베로E6
THP-1
PBMC (웰당 30,000개)
U-937
PBMC (웰당 3,500개)
로그 농도 (μg/ml)
상대 발광 단위

도면39


SARS-CoV-2 Eng20(WT)
SARS-CoV-2 델타
SARS-CoV-2 BQ.1.1
SARS-CoV-2 XBB.1.1
% 억제
로그 농도 (μg/ml)
동형
베브텔로비맙 + 동형
항-S2 단량체성:
AB-1 + 동형
항-RBD 단량체성:
R-AB-2b + 동형
조합:
AB-1 + R-AB-2b

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.