

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0042222
(43) 공개일자 2023년03월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/005 (2006.01) A61K 39/215 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 14/005 (2013.01)
A61K 39/215 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7045248
- (22) 출원일자(국제) 2021년05월26일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년12월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2021/064098
- (87) 국제공개번호 WO 2021/239838
국제공개일자 2021년12월02일
- (30) 우선권주장
20305550.4 2020년05월26일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
인제림 (엥스머뽀 나쎄오날 드 라 쌍떼 에 드 라
호쎄르슈 메디칼)
프랑스, 75013 파리, 뤼 드 폴비악 101
베일러 리서치 인스티튜트
미국, 텍사스 75204, 달라스, 스위트 501, 3310
라이브 오크 스트리트
(뒷면에 계속)
- (72) 발명자
레비 이브스
프랑스, 94010 크레테일 세텍스, 8 뤼 뒤 제네랄
사라일, 파퀴테 드 메디신 드 크레테일, 이엠에르
베 - 인제림 955, 인스티튜트 몬도르 드 르세르세
바이오메디칼
주라브스키 제라드
미국, 텍사스 75204, 달라스, 3434 라이브 오크
스트리트 - 베일러 스콧&화이트 리서치 인스티튜
트 바이오테크놀로지 센터
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 75 항

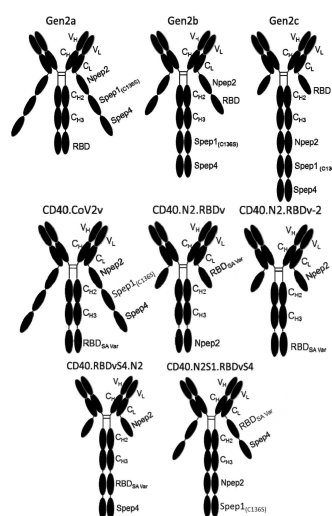
(54) 발명의 명칭 **중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 폴리펩티드 및 백신 목적을 위한 이
의 용도**

(57) 요약

중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 팬데믹은 금세기에 인류에 대한 최대의 세계적 건강 위
협으로 부상했다. 바이러스가 모집단에 확립된 경우, SARS-CoV-2 백신은 이환율과 사망률을 감소시키는 데 필수
적이다. 본 발명자들은 SARS-CoV-2에 대한 후보 백신을 설정했다. 특히, 본 발명자들은, 온라인 소프트웨어

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1a



(NetMHC-4.0 및 NetMHCII-2.3) 및 펩티드 결합 예측 소프트웨어에 의해 예측된 MHC-I 및 -II 에피토프를 맵핑하기 위해 이들 단백질의 아미노산 서열의 인 실리코(in silico) 분석 덕분에 백신 후보에 포함되는 특정 에피토프를 동정했다. B 세포 에피토프는 또한 온라인 소프트웨어(BepiPred-2.0 및 Discotope)를 사용하여 맵핑되었고, SARS-CoV-2와 -CoV-1 사이에 서열이 상동성인 에피토프가 풍부한 영역도 맵핑되었다. 마지막으로, 본 발명자들은, 본 발명의 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩티드(들)를 포함하고 백신 목적에 적합한 일부 특정 CD40 항체를 생성했다. 따라서, 본 발명은, 백신 목적을 위한 SARS-CoV-2 폴리펩티드 및 이의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 31/14 (2018.01)
C07K 2319/30 (2013.01)
C07K 2319/74 (2013.01)
C12N 2770/20022 (2013.01)
C12N 2770/20034 (2013.01)

(71) 출원인

아시스망스 퍼블리끄-오빠또 드 빠리
 프랑스 75012 파리 불바르 디드로 55
위니베르쉴레 빠리-에스뜨 그레페이오 발 드 마른
 프랑스, 94000 그레페이오, 아브뉴 뒤 제네랄 드
 골, 61

(72) 발명자

주라브스키 산드라

미국, 텍사스 75204, 달라스, 3434 라이브 오크 스트리트 - 베일러 스콧&화이트 리서치 인스티튜트 센터 포 휴먼 백신스

라카바라츠 크리스틴

프랑스, 94010 크레테일, 베에르이 51 아브뉴 뒤 마레살 드 라트레 드 타시니 - 인세름 위955 - 오피탈 앙리 몬도르

카르디노 실방

프랑스, 94010 크레테일, 베에르이 51 아브뉴 뒤 마레살 드 라트레 드 타시니 - 인세름 위955 - 오피탈 앙리 몬도르

수레노 마티유

프랑스, 94010 크레테일, 베에르이 51 아브뉴 뒤 마레살 드 라트레 드 타시니 - 인세름 위955 - 오피탈 앙리 몬도르

(30) 우선권주장

20306415.9 2020년11월20일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 21305092.5 2021년01월26일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 21305482.8 2021년04월12일
 유럽특허청(EPO)(EP)

명세서

청구범위

청구항 1

SARS-CoV-2 폴리펩티드(N276-411, "Npep2")로서,

단백질 N으로부터 유래하고, 서열번호 2에서 위치 276의 잔기로부터 위치 411의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성(identity)을 갖는 아미노산 서열의 적어도 50개 연속 아미노산으로 구성되는, SARS-CoV-2 폴리펩티드(N276-411).

청구항 2

제1항에 있어서, 서열번호 2에서 위치 276의 잔기로부터 위치 411의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열에서 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 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; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 126; 127; 128; 129; 130; 131; 132; 133; 134; 135; 또는 136개 연속 아미노산을 포함하는, 폴리펩티드(N276-411).

청구항 3

제1항에 있어서, 서열번호 2에서 위치 276의 잔기로부터 위치 411의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성되는, 폴리펩티드(N276-411).

청구항 4

SARS-CoV-2 폴리펩티드(S125-250, "Spep1")로서,

단백질 S로부터 유래하고, 서열번호 3에서 위치 125의 잔기로부터 위치 250의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열에서 적어도 50개 연속 아미노산으로 구성되는, 폴리펩티드(S125-250).

청구항 5

제4항에 있어서, 서열번호 3에서 위치 125의 잔기로부터 위치 250의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열에서 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 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; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 또는 126개 연속 아미노산을 포함하는, 폴리펩티드(S125-250).

청구항 6

제4항에 있어서, 서열번호 3에서 위치 125의 잔기로부터 위치 250의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성되는, 폴리펩티드(S125-250).

청구항 7

제4항에 있어서, 서열번호 3에서 위치 125의 잔기로부터 위치 250의 잔기까지의 아미노산 서열로 구성되고 C136S 비-자연 발생 돌연변이(non naturally occurring mutation)를 포함하는, 폴리펩티드(S125-250).

청구항 8

SARS-CoV-2 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")로서,

단백질 S로부터 유래하고, 서열번호 3에서 위치 1056의 잔기로부터 위치 1209의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열의 적어도 50개 연속 아미노산으로 구성되는, SARS-CoV-2 폴리펩티드

(S1056-1209).

청구항 9

제8항에 있어서, 서열번호 3에서 위치 1056의 잔기로부터 위치 1209의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열의 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 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; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 126; 127; 128; 129; 130; 131; 132; 133; 134; 135; 136; 137; 138; 139; 140; 141; 142; 143; 144; 145; 146; 147; 148; 149; 150; 151; 152; 153; 또는 154개 연속 아미노산을 포함하는, 폴리펩티드(S1056-1209).

청구항 10

제9항에 있어서, 서열번호 3에서 위치 1056의 잔기로부터 위치 1209의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성되는, 폴리펩티드(S1056-1209).

청구항 11

SARS-CoV-2 폴리펩티드(M1-110)로서,

단백질 M으로부터 유래하고, 서열번호 1에서 위치 1의 잔기로부터 위치 110의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열에서 적어도 50개 연속 아미노산으로 구성되는, SARS-CoV-2 폴리펩티드(M1-110).

청구항 12

제11항에 있어서, 서열번호 1에서 위치 1의 잔기로부터 위치 110의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열에서 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 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; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 또는 110개 연속 아미노산을 포함하는, 폴리펩티드(M1-110).

청구항 13

제11항에 있어서, 서열번호 1에서 위치 1의 잔기로부터 위치 110의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성되는, 폴리펩티드(M1-110).

청구항 14

SARS-CoV-2 폴리펩티드(M132-222)로서,

단백질 M으로부터 유래하고, 서열번호 1에서 위치 132의 잔기로부터 위치 222의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열에서 적어도 50개 연속 아미노산으로 구성되는, SARS-CoV-2 폴리펩티드(M132-222).

청구항 15

제14항에 있어서, 서열번호 1에서 위치 132의 잔기로부터 위치 222의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열에서 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 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; 또는 91개 연속 아미노산을 포함하는, 폴리펩티드(M132-222).

청구항 16

제14항에 있어서, 서열번호 1에서 위치 132의 잔기로부터 위치 222의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성되는, 폴리펩티드(M132-222).

청구항 17

SARS-CoV-2 폴리펩티드(N78-206)로서,

단백질 N으로부터 유래하고, 서열번호 2에서 위치 78의 잔기로부터 위치 206의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열에서 적어도 50개 연속 아미노산으로 구성되는, SARS-CoV-2 폴리펩티드(N78-206).

청구항 18

제17항에 있어서, 서열번호 2에서 위치 78의 잔기로부터 위치 206의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열에서 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 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; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 126; 127; 128; 또는 129개 연속 아미노산을 포함하는, 폴리펩티드(N78-206).

청구항 19

제17항에 있어서, 서열번호 2의 위치 78의 잔기로부터 위치 206의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성되는, 폴리펩티드(N78-206).

청구항 20

SARS-CoV-2 폴리펩티드(S280-598)로서,

단백질 S로부터 유래하고, 서열번호 3에서 위치 280의 잔기로부터 위치 598의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열의 적어도 50개 연속 아미노산으로 구성되는, 폴리펩티드(S280-598).

청구항 21

제20항에 있어서, 서열번호 3에서 위치 280의 잔기로부터 위치 598의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열의 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 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; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 126; 127; 128; 129; 130; 131; 132; 133; 134; 135; 136; 137; 138; 139; 140; 141; 142; 143; 144; 145; 146; 147; 148; 149; 150; 151; 152; 153; 154; 155; 156; 157; 158; 159; 160; 161; 162; 163; 164; 165; 166; 167; 168; 169; 170; 171; 172; 173; 174; 175; 176; 177; 178; 179; 180; 181; 182; 183; 184; 185; 186; 187; 188; 189; 190; 191; 192; 193; 194; 195; 196; 197; 198; 199; 200; 201; 202; 203; 204; 205; 206; 207; 208; 209; 210; 211; 212; 213; 214; 215; 216; 217; 218; 219; 220; 221; 222; 223; 224; 225; 226; 227; 228; 229; 230; 231; 232; 233; 234; 235; 236; 237; 238; 239; 240; 241; 242; 243; 244; 245; 246; 247; 248; 249; 250; 251; 252; 253; 254; 255; 256; 257; 258; 259; 260; 261; 262; 263; 264; 265; 266; 267; 268; 269; 270; 271; 272; 273; 274; 275; 276; 277; 278; 279; 280; 281; 282; 283; 284; 285; 286; 287; 288; 289; 290; 291; 292; 293; 294; 295; 296; 297; 298; 299; 300; 301; 302; 303; 304; 305; 306; 307; 308; 309; 310; 311; 312; 313; 314; 315; 316; 317; 318; 또는 319개 연속 아미노산을 포함하는, 폴리펩티드(S280-598).

청구항 22

제20항에 있어서, 서열번호 3에서 위치 280의 잔기로부터 위치 598의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성되는, 폴리펩티드(S280-598).

청구항 23

제20항에 있어서, 서열번호 3의 위치 280의 잔기로부터 위치 598의 잔기까지의 아미노산 서열로 구성되고, K417N, K417T, E484K 및 N501Y 돌연변이로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 자연 발생 돌연변이(들)를 포함하는, 폴리펩티드(S280-598).

청구항 24

제20항에 있어서, 서열번호 3에서 위치 280의 잔기로부터 위치 598의 잔기까지의 아미노산 서열로 구성되고, K417N, E484K 및 N501Y 자연 발생 돌연변이 및 C538S 비-자연 발생 돌연변이를 포함하는, 폴리펩티드(S280-598).

청구항 25

SARS-CoV-2 폴리펩티드(S680-1029)로서,

단백질 S로부터 유래하고, 서열번호 3에서 위치 680의 잔기로부터 위치 1029의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열의 적어도 50개 연속 아미노산으로 구성되는, SARS-CoV-2 폴리펩티드(S680-1029).

청구항 26

제25항에 있어서, 서열번호 3에서 위치 680의 잔기로부터 위치 1029의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열의 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 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; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 126; 127; 128; 129; 130; 131; 132; 133; 134; 135; 136; 137; 138; 139; 140; 141; 142; 143; 144; 145; 146; 147; 148; 149; 150; 151; 152; 153; 154; 155; 156; 157; 158; 159; 160; 161; 162; 163; 164; 165; 166; 167; 168; 169; 170; 171; 172; 173; 174; 175; 176; 177; 178; 179; 180; 181; 182; 183; 184; 185; 186; 187; 188; 189; 190; 191; 192; 193; 194; 195; 196; 197; 198; 199; 200; 201; 202; 203; 204; 205; 206; 207; 208; 209; 210; 211; 212; 213; 214; 215; 216; 217; 218; 219; 220; 221; 222; 223; 224; 225; 226; 227; 228; 229; 230; 231; 232; 233; 234; 235; 236; 237; 238; 239; 240; 241; 242; 243; 244; 245; 246; 247; 248; 249; 250; 251; 252; 253; 254; 255; 256; 257; 258; 259; 260; 261; 262; 263; 264; 265; 266; 267; 268; 269; 270; 271; 272; 273; 274; 275; 276; 277; 278; 279; 280; 281; 282; 283; 284; 285; 286; 287; 288; 289; 290; 291; 292; 293; 294; 295; 296; 297; 298; 299; 300; 301; 302; 303; 304; 305; 306; 307; 308; 309; 310; 311; 312; 313; 314; 315; 316; 317; 318; 319; 320; 321; 322; 323; 324; 325; 326; 327; 328; 329; 330; 331; 332; 333; 334; 335; 336; 337; 338; 339; 340; 341; 342; 343; 344; 345; 346; 347; 348; 349; 또는 350개 연속 아미노산을 포함하는, 폴리펩티드(S680-1029).

청구항 27

제25항에 있어서, 서열번호 3에서 위치 680의 잔기로부터 위치 1029의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성되는, 폴리펩티드(S680-1029).

청구항 28

이중 폴리펩티드가 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩티드(들)에 접합(conjugating) 또는 융합(fusing)되어 있는, 접합체.

청구항 29

제28항에 있어서, 제1항에 따른 폴리펩티드(N276-411, "Npep2")를 포함하는, 접합체.

청구항 30

제29항에 있어서, 폴리펩티드(N276-411, "Npep2"), 폴리펩티드(S125-250, "Spep1") 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")를 포함하는, 접합체.

청구항 31

제30항에 있어서, 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프(polyepitope) 폴리펩티드를 포함하는, 접합체.

청구항 32

제29항에 있어서, 폴리펩티드(S125-250, "Spep1") 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")를 포함하는, 집합체.

청구항 33

제32항에 있어서, 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드를 포함하는, 집합체.

청구항 34

제29항에 있어서, 폴리펩티드(N276-411, "Npep2") 및 RBD 폴리펩티드를 포함하는, 집합체.

청구항 35

제34항에 있어서, 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드를 포함하는, 집합체.

청구항 36

제29항에 있어서, 상기 이중 폴리펩티드가 면역글로불린 도메인(immunoglobulin domain), 특히 항체의 중쇄 또는 경쇄인, 집합체.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 항체가 IgG 항체, 바람직하게는 IgG1 또는 IgG4 항체, 또는 보다 더 바람직하게는 IgG4 항체인, 집합체.

청구항 38

제36항에 있어서, 상기 항체가 DC 면역수용체(DCIR), MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, CD1, CD2, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD29, CD31, CD40, CD43, CD44, CD45, CD54, CD56, CD57, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR, DC-ASPGR, CLEC-6, CD40, BDCA-2, MARCO, DEC-205, 만노스 수용체, 랑게린(Langerin), DECTIN-1, B7-1, B7-2, IFN- γ 수용체 및 IL-2 수용체, ICAM-1, Fey 수용체, LOX-1 및 ASPGR로 이루어진 그룹으로부터 선택된 APC의 표면 항원에 대해 지시되는, 집합체.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 항체가 CD40에 대해 지시되는, 집합체.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 CD40 항체가

- 12E12 항체로부터 유래하고,

o 상보성 결정 영역(complementarity determining region) CDR1H, CDR2H 및 CDR3H을 포함하는 중쇄로서, CDR1H는 아미노산 서열 GFTFSDYYMY(서열번호 8)를 갖고, CDR2H는 아미노산 서열 YINSGGGSTYYPDTVKG(서열번호 9)를 갖고, CDR3H는 아미노산 서열 RGLPFHAMDY(서열번호 10)를 갖는 중쇄, 및

o 상보성 결정 영역 CDR1L, CDR2L 및 CDR3L을 포함하는 경쇄로서, CDR1L은 아미노산 서열 SASQGISNYLN(서열번호 11)을 갖고, CDR2L은 아미노산 서열 YTSILHS(서열번호 12)를 갖고, CDR3L은 아미노산 서열 QQFNKLPT(서열번호 13)를 갖는 경쇄를 포함하거나, 또는

- 11B6 항체로부터 유래하고,

o 상보성 결정 영역 CDR1H, CDR2H 및 CDR3H을 포함하는 중쇄로서, CDR1H는 아미노산 서열 GYSFTGYMH(서열번호 14)를 갖고, CDR2H는 아미노산 서열 RINPYNGATSYNQNFKD(서열번호 15)를 갖고, CDR3H는 아미노산 서열 EDYVY(서열번호 16)를 갖는 중쇄, 및

o 상보성 결정 영역 CDR1L, CDR2L 및 CDR3L을 포함하는 경쇄로서, CDR1L은 아미노산 서열 RSSQSLVHSNGNTYLH(서열번호 17)를 갖고, CDR2L은 아미노산 서열 KVSNRFS(서열번호 18)를 갖고, CDR3L은 아미노산 서열 SQSTHVPWT(서열번호 19)를 갖는 경쇄를 포함하거나, 또는

- 12B4 항체로부터 유래하고,

o 상보성 결정 영역 CDR1H, CDR2H 및 CDR3H를 포함하는 중쇄로서, CDR1H는 아미노산 서열 GYTFTDYVLH(서열번호 20)을 갖고, CDR2H는 아미노산 서열 YINPYNDGTYNEKFKG(서열번호 21)을 갖고, CDR3H는 아미노산 서열 GYPAYSGYAMDY(서열번호 22)를 갖는 중쇄, 및

o 상보성 결정 영역 CDR1L, CDR2L 및 CDR3L을 포함하는 경쇄, CDR1L은 아미노산 서열 RASQDISNYLN(서열번호 23)을 갖고, CDR2L은 아미노산 서열 YTSRLHS(서열번호 24)를 갖고, CDR3L은 아미노산 서열 HHGNTLPWT(서열번호 25)를 갖는 경쇄를 포함하는,

접합체.

청구항 41

제39항에 있어서, 상기 CD40 항체가 표 A에 기재된 바와 같은 선택된 mAb1, mAb2, mAb3, mAb4, mAb5 및 mAb6으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 접합체.

청구항 42

제38항에 있어서, 상기 항체가 랑게린에 특이적인, 접합체.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 항체가 ATCC 수탁 번호 PTA-9852를 갖는 항체 15B10으로부터 유래하거나, ATCC 수탁 번호 PTA-9853을 갖는 항체 2G3으로부터 유래하거나, W02011032161에 기재된 바와 같은 항체 91E7, 37C1 또는 4C7로부터 유래하는, 접합체.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 항체가 표 B에 기재된 바와 같은 선택된 mAb7, mAb8, mAb9, mAb10, mAb11 및 mAb12로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 접합체.

청구항 45

제28항에 있어서, 상기 이중 폴리펩티드가 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩티드(들)에 융합되어 융합 단백질을 형성하는, 접합체.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 SARS-CoV-2 폴리펩티드가 직접 또는 링커(linker)를 통해 이중 폴리펩티드에 융합되는, 접합체.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 링커가 FlexV1, f1, f2, f3 또는 f4로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 접합체.

청구항 48

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, CD40 항체("Gen2a"로 명명됨)로 구성되고, 여기서

- 항체의 중쇄는 RDB 폴리펩티드에 융합되고,
- 항체의 경쇄는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2"), 폴리펩티드(S125-250, "Spep1") 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되는, 접합체.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 Gen2a 항체의 경쇄가 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되는, 접합체.

청구항 50

제48항에 있어서, 상기 Gen2a 항체가 서열번호 48에 제시된 중쇄 및 서열번호 49에 제시된 아미노산 서열을 갖

는 경쇄를 포함하는, 접합체.

청구항 51

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, CD40 항체("Gen2b"로 명명됨)로 구성되고, 여기서

- 항체의 중쇄는 폴리펩티드(S125-250, "Spep1") 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되고,
- 항체의 경쇄는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2") 및 RBD 폴리펩티드를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되는, 접합체.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 Gen2b 항체의 중쇄가 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되는, 접합체.

청구항 53

제51항에 있어서, 상기 Gen2b의 경쇄가 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되는, 접합체.

청구항 54

제51항에 있어서, 상기 Gen2b 항체가 서열번호 50에 제시된 중쇄 및 서열번호 51에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는, 접합체.

청구항 55

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, CD40 항체("Gen2c"로 명명됨)로 구성되고, 여기서

- 항체의 중쇄는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2"), 폴리펩티드(S125-250, "Spep1") 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되고,
- 항체의 경쇄는 RDB 폴리펩티드에 융합되는, 접합체.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 Gen2c 항체의 중쇄가 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되는, 접합체.

청구항 57

제55항에 있어서, 상기 Gen2c 항체가 서열번호 52에 제시된 중쇄 및 서열번호 53에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는, 접합체.

청구항 58

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, CD40 항체("CD40.CoV2v"로 명명됨)로 구성되고, 여기서

- 항체의 중쇄는 RDB 폴리펩티드에 융합되고,
- 항체의 경쇄는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2"), 폴리펩티드(S125-250, "Spep1") 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되는, 접합체.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 CD40.CoV2 항체의 경쇄가 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되는, 접합체.

청구항 60

제58항에 있어서, 서열번호 54에 제시된 중쇄 및 서열번호 55에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는,

접합체.

청구항 61

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, CD40 항체("CD40.N2.RBDv"로 명명됨)로 구성되고, 여기서

- 항체의 중쇄는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2")에 융합되고,
- 항체의 경쇄는 RBD 폴리펩티드에 융합되는, 접합체.

청구항 62

제61항에 있어서, 서열번호 56에 제시된 중쇄 및 서열번호 57에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는, 접합체.

청구항 63

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, CD40 항체("CD40.N2.RBDv-2"로 명명됨)로 구성되고, 여기서

- 항체의 중쇄는 RBD 폴리펩티드에 융합되고,
- 항체의 경쇄는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2")에 융합되는, 접합체.

청구항 64

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, CD40 항체("CD40.RBDv.S4.N2"로 명명됨)로 구성되고, 여기서

- 항체의 중쇄는 RBD 폴리펩티드를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")에 융합되고,
- 항체의 경쇄는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2")에 융합되는, 접합체.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 CD40.RBDv.S4.N2 항체의 중쇄가 서열번호 58에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되는, 접합체.

청구항 66

제64항에 있어서, 서열번호 59에 제시된 중쇄 및 서열번호 60에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는, 접합체.

청구항 67

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, CD40 항체("CD40.N2S1.RBDvS4"로 명명됨)로 구성되고, 여기서

- 항체의 중쇄는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2") 및 폴리펩티드(S125-250, "Spep1")를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되고,
- 항체의 경쇄는 RBD 폴리펩티드를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")에 융합되는, 접합체.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 CD40.N2S1.RBDvS4 항체의 경쇄가 서열번호 58에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되는, 접합체.

청구항 69

제67항에 있어서, 상기 CD40.N2S1.RBDvS4 항체의 중쇄가 서열번호 61에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되는, 접합체.

청구항 70

제67항에 있어서, 서열번호 62에 제시된 중쇄 및 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는, 접합체.

청구항 71

제58항, 제61항, 제63항, 제64항 또는 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 RBD 폴리펩티드가 서열번호 3에서 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 아미노산으로 구성되고, K417N, E484K, N501Y 자연 발생 돌연변이 및 비자연 발생 C538S 돌연변이("RBD 남아프리카 변이체")를 포함하는, 접합체.

청구항 72

항원(들)으로서 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩티드 및/또는 제28항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 접합체를 포함하는, 백신 조성물.

청구항 73

제72항에 있어서, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 SARS-CoV-2 폴리펩티드를 포함하는, 백신 조성물.

청구항 74

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩티드 및/또는 제28항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 접합체를 코딩하는(encoding) 폴리뉴클레오티드.

청구항 75

SARS-CoV-2에 대해 이를 필요로 하는 대상체(subject)를 백신접종(vaccinating)하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩티드 및/또는 제28항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 접합체, 및/또는 제72항에 따른 백신 조성물, 및/또는 제74항에 따른 폴리뉴클레오티드를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 의학, 특히 바이러스학 및 백신학 분야에 있다.

배경 기술

[0002] 2019년 12월에 중국 우한에서 개시된 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)는 세계적 보건에 위협을 유발했다. 2020년 3월 11일, WHO는 COVID-19를 팬데믹으로 선언했다. 신속성, 전 세계적 확산 속도 및 관찰된 사망률의 증강에 의해, 공중 보건, 사회 경제적 및 과학적 과제가 발생한다. 아직까지 매우 적극적으로 확산되고 있는 것으로 보이지만, 2020년 5월 10일 현재, 410만명 이상의 확진 사례 및 28만명 이상의 사망자와 함께 185개국 이상을 감염시켰다. SARS-CoV-2는, 경도의 상기도 질환(일반적 감기-유사 증상)과 때때로 중증의 하기도 질환 및 다기관 부전 및 사망을 유도하는 폐외 증상과 유사한 임상 병리를 나타내는 호흡 증후군을 유발할 수 있다. 이 팬데믹은 2002년 SARS-CoV(사망률 10%)와 2012년 MERS-CoV(사망률 36%)를 포함하는 몇몇 고병원성 인간 코로나바이러스 감염을 따른다. 치료제 또는 백신은 이용할 수 없다. 그러나, 바이러스가 모집단에 확립한 경우, SARS-CoV-2 백신은 이환율과 사망률을 감소시키는 데 필수적이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0003] 발명의 요약

[0004] 본 발명은 SARS-CoV-2 폴리펩티드 및 백신 목적을 위한 이의 용도에 관한 것이다.

[0005] 발명의 상세한 설명

[0006] 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 팬데믹은 금세기에 인류에게 최대의 세계적 건강 위협으로 부상했다. 신속성, 세계적 확산 속도 및 관찰된 사망률의 증강에 의해, 공중 보건, 사회-경제적 및 과학적 과제가 발생한다. SARS-CoV-2는 경도의 상기도 질환(일반적 감기-유사 증상)과 때때로 중증의 하기도 질환 및 다기관 부전 및 사망을 유도하는 폐외 증상과 유사한 임상 병리를 나타내는 호흡 증후군을 유발할 수 있다. 치료제나 백신은 이용할 수 없다. 그러나, 바이러스가 모집단에 확립한 경우, SARS-CoV-2 백신은 이환율과 사망률을 감소시키는 데 필수적이다. 후보 백신의 개발을 가속화하기 위해, 출현한 병원체와 재-등장하는 병원체에 대해 조정되고 적응시킨 즉시 사용가능한 백신 플랫폼의 사용이 중요하다. 본 발명자들은, SARS-CoV-2에 대한 후보 백신을 설정했다. 특히, 본 발명자들은, 온라인 소프트웨어(NetMHC-4.0 및 NetMHCII-2.3) 및 펩티드 결합 예측 소프트웨어에 의해 예측된 MHC-I 및 -II 에피토프를 맵핑하기 위해 이들 단백질의 아미노산 서열의 인 실리코 분석 덕분에 백신 후보에 포함되는 특정 에피토프를 동정했다. B 세포 에피토프는 또한 온라인 소프트웨어(BepiPred-2.0 및 Discotope)를 사용하여 맵핑되었고, 뿐만 아니라 SARS-CoV-2 및 -CoV-1 사이에서 서열이 상동성인 에피토프가 풍부한 영역이 맵핑되었다.

[0007]

[0008] 정의:

[0009] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**대상체(subject)**" 또는 "**이를 필요로 하는 대상체**"는 인간 또는 비-인간 포유동물을 의미한다. 통상, 환자는 SARS-CoV-2에 감염되었거나, 감염될 가능성이 있다.

[0010] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**코로나바이러스**"는 당해 기술분야에서 일반적 의미를 갖고, 코로나바이러스과(Coronaviridae) 패밀리의 임의의 구성원을 지칭한다. 코로나바이러스는 바이러스이고, 이의 게놈은 특정 바이러스에 따라 약 27kb로부터 약 33kb 길이의 플러스-가닥 RNA이다. 비리온 RNA는 5' 말단에 캡이 있고, 3' 말단에 폴리 A 테일이 있다. RNA의 길이는 코로나바이러스를 최대의 RNA 바이러스 게놈으로 되게 한다. 특히, 코로나바이러스 RNA는 (1) RNA-의존성 RNA 폴리머라제; (2) N-단백질; (3) 3개의 엔벨로프 당단백질; 및 (4) 3개의 비-구조 단백질을 코딩(encoding)한다. 이 코로나바이러스는 다양한 포유류와 조류를 감염시킨다. 이들은, 호흡기 감염(일반), 장 감염(주로 유아 >12개월에서), 및 가능하게는 신경학적 증후군을 유발한다. 코로나바이러스는 호흡기 분비물의 에어로졸에 의해 전달된다.

[0011] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "**중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2**" 또는 "**SARS-CoV-2**"는 당해 기술분야에서 일반적인 의미를 가지며, 코로나바이러스 질병 2019(COVID-19), 즉 경도의 상기도 질환(일반적 감기-유사 증상)과 때때로 중증의 하기도 질환 및 다기관 부전 및 사망을 유도하는 폐외 증상과 유사한 임상 병리를 나타내는 호흡 증후군을 유발하는 코로나바이러스의 균주를 지칭한다. 특히, 이 용어는 NCBI 수탁 번호 MN975262로 전체 게놈에 액세스할 수 있는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 분리주 2019-nCoV_HKU-SZ-005b_2020을 지칭한다.

[0012] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**Covid-19**"는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2에 의해 유발되는 호흡기 질환을 지칭한다.

[0013] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**무증상**"은 코로나바이러스 감염에 대해 검출가능한 증상을 경험하지 않는 대상체를 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**증후성**"은 코로나바이러스 감염의 검출가능한 증상을 경험하는 대상체를 지칭한다. 코로나바이러스 감염의 증상에는 피로, 후각 상실, 두통, 기침, 발열, 호흡 곤란이 포함된다.

[0014] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**폴리펩티드**", "**펩티드**" 및 "**단백질**"은 임의의 길이의 아미노산 폴리머를 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 이 용어에는 또한 변형된 아미노산 폴리머가 포함되고, 예를 들면, 디설파이드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 인산화 또는 표지 성분과의 접합(conjugation)이 포함된다. 유전자 요법의 맥락에서 논의되는 경우, 폴리펩티드는 각각의 무손상 폴리펩티드, 또는 무손상 단백질의 목적하는 생화학적 기능을 유지하는 이의 임의의 단편 또는 유전자 조작된 유도체를 지칭한다.

[0015] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**폴리뉴클레오티드**"는 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드, 또는 이들의 유사체를 포함하는 임의의 길이의 뉴클레오티드의 폴리머 형태를 지칭한다. 폴리

뉴클레오타이드는 메틸화된 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드 유사체 등의 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있고, 비-뉴클레오타이드 성분에 의해 중단될 수 있다. 존재하는 경우, 뉴클레오타이드 구조에 대한 변형은 폴리머의 조립 전후에 부여될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 폴리뉴클레오타이드라는 용어는 이중가닥 및 단일가닥 분자를 상호교환적으로 지칭한다. 달리 명시되거나 요구되지 않는 한, 본 명세서에 기재된 본 발명의 임의의 실시양태는 이중가닥 형태, 및 이중가닥 형태를 구성하는 것으로 공지되거나 예측되는 2개의 상보적 단일가닥 형태의 각각을 모두 포함한다.

[0016] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 표현 "**~로부터 유도하는**"은, 제1 성분(예를 들면, 제1 폴리펩티드) 또는 이의 제1 성분으로부터의 정보를 사용하여 상이한 제2 성분(예를 들면, 제1의 것과는 상이한 제2 폴리펩티드)을 달리, 유도 또는 제조하는 프로세스를 지칭한다.

[0017] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 2개 서열 사이의 "**퍼센트 동일성**"은, 갭의 수, 및 2개 서열의 최적 정렬을 위해 도입해야 하는 각 갭의 길이를 고려하여, 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수(즉, % 동일성(identity) = 동일한 위치의 수/위치의 총 수 $\times$ 100)의 함수이다. 2개 서열 사이의 서열의 비교 및 퍼센트 동일성의 결정은 하기 기재된 바와 같이 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 2개 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 니들맨(Needleman) 및 운쉬(Wunsch) 알고리즘을 사용하여 결정할 수 있다[참조: Needleman, Saul B. & Wunsch, Christian D. (1970). "A general method application to the search for the similarities in the amino acid sequence of two proteins". Journal of Molecular Biology. 48 (3): 443-53.]. 2개 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 또한, 예를 들면, EMBOSS 니들(페어 와이즈 정렬, www.ebi.ac.uk에서 입수가 가능) 등의 알고리즘을 사용하여 결정할 수 있다. 예를 들면, EMBOSS 니들은 BLOSUM62 매트릭스, 10의 "갭 개방 페널티", 0.5의 "갭 연장 페널티", 거짓 "엔드 갭 페널티", 10의 "엔드 갭 개방 페널티" 및 0.5의 "엔드 갭 확장 페널티"와 함께 사용될 수 있다. 일반적으로, "퍼센트 동일성"은 정합하는 위치의 수를 비교된 위치의 수로 나누고 100을 곱한 함수이다. 예를 들면, 정렬 후의 2개의 비교 서열 사이에서 10개 서열 위치 중 6개가 동일한 경우, 동일성은 60%이다. % 동일성은 통상 분석이 수행되는 쿼리 서열의 전장에 걸쳐 결정된다. 동일한 1차 아미노산 서열 또는 핵산 서열을 갖는 2개의 분자는 임의의 화학적 및/또는 생물학적 변형에 관계없이 동일하다. 본 발명에 따르면, 제2 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 제1 아미노산 서열은 제1 서열이 제2 아미노산 서열과 적어도 90; 91; 92; 93; 94; 95; 96; 97; 98; 99 또는 100%의 동일성을 갖는 것을 의미한다.

[0018] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**돌연변이**"는 당해 기술분야에서 일반적 의미를 가지며, 치환, 결실 또는 삽입을 지칭한다. 특히, "**치환**"은 특정 위치의 특정 아미노산 잔기가 제거되고 다른 아미노산 잔기가 동일한 위치에 삽입되는 것을 의미한다. 본 명세서 내에서, 돌연변이는 표준 돌연변이 명명법에 따른 참조이다. 특히, "**돌연변이**"라는 용어는 "자연-발생 돌연변이" 및 "비-자연 발생 돌연변이(non-naturally occurring mutation)"를 포함한다.

[0019] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**자연-발생 돌연변이**"는, SARS-CoV-2 폴리펩티드의 자연 발생 변이체에서 발견될 수 있고 통상 B.1.1.7 계통(a.k.a. 20I/501Y.V1 관념의 변이체(VOC) 202012/01), B.1.351 계통(a.k.a. 20H/501Y.V2) 및 P.1 계통(a.k.a. 20J/501Y.V3)를 포함하는 임의의 돌연변이를 지칭한다. 상기 돌연변이는 당해 기술분야에 공지되어 있으며, 참조에 의해 편입되는 하기 참고문헌에 기재된 것들을 포함한다:

[0020] · (1) Jie Hu et al. The D614G mutation of SARS-CoV-2 spike protein enhances viral infectivity and decreases neutralization sensitivity to individual convalescent sera. bioRxiv (2020).

[0021] · (2) Korber B. et al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. bioRxiv (2020). doi.org/10.1101/2020.04.29.069054.

[0022] · (3) Lizhou Zhang et al. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. bioRxiv (2020). doi.org/10.1101/2020.06.12.148726.

[0023] · (4) Junxian Ou et al. Emergence of RBD mutations in circulating SARS-CoV-2 strains enhancing the structural stability and human ACE2 receptor affinity of the spike protein. bioRxiv (2020). doi:10.1101/2020.03.15.991844v4

[0024] · (5) Saha, P. et al. Mutations in Spike Protein of SARS-CoV-2 Modulate Receptor Binding, Membrane Fusion and Immunogenicity: An Insight into Viral Tropism and Pathogenesis of COVID-19. chemRxiv (2020). doi:10.26434/chemrxiv.12320567.v1

- [0025] · (6) Jian Shang, Yushun Wan, Chuming Luo, Gang Ye, Qibin Geng, Ashley Auerbach, Fang Li. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences* May 2020, 117 (21) 11727-11734; DOI: 10.1073/pnas.2003138117
- [0026] · (7) Allison J. Greaney, Andrea N. Loes, Katharine H.D. Crawford, Tyler N. Starr, Keara D. Malone, Helen Y. Chu, Jesse D. Bloom, *bioRxiv* 2020.12.31.425021; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.31.425021>
- [0027] · (8) Nicholas G. Davies, Rosanna C. Barnard, Christopher I. Jarvis, Adam J. Kucharski, James Munday, Carl A. B. Pearson, Timothy W. Russell, Damien C. Tully, Sam Abbott, Amy Gimma, William Waites, Kerry LM Wong, Kevin van Zandvoort, CMMID COVID-19 Working Group, Rosalind M. Eggo, Sebastian Funk, Mark Jit, Katherine E. Atkins, W. John Edmunds. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England. *medRxiv* 2020.12.24.20248822; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.24.20248822>
- [0028] · (9) Houriiyah Tegally, Eduan Wilkinson, Marta Giovanetti, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv* 2020.12.21.20248640; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>
- [0029] · (10) Kim JS, Jang JH, Kim JM, Chung YS, Yoo CK, Han MG. Genome-Wide Identification and Characterization of Point Mutations in the SARS-CoV-2 Genome. *Osong Public Health Res Perspect.* 2020;11(3):101-111. doi:10.24171/j.phrp.2020.11.3.05
- [0030] · (11) Nilgiriwala K, Mandal A, Patel G, Mestry T, Vaswani S, Shaikh A, Sriraman K, Parikh S, Udupa S, Chatterjee N, Shastri J, Mistry N. Genome Sequences of Five SARS-CoV-2 Variants from Mumbai, India, Obtained by Nanopore Sequencing. *Microbiol Resour Announc.* 2021 Apr 15;10(15):e00231-21
- [0031] · (12) Wenjuan Zhang, Brian D Davis, Stephanie S Chen, Jorge M Sincuir Martinez, Jasmine T Plummer, Eric Vail. Emergence of a Novel SARS-CoV-2 Variant in Southern California. *JAMA.* 2021 Apr 6;325(13):1324-1326
- [0032] 예를 들면, 돌연변이 N501Y는, 각각 영국 남동부, 브라질/일본 및 남아프리카에서 최초로 확인된 3개의 SARS-CoV-2 계통 B.1.1.7, P.1(a.k.a. 20J/501Y.V3) 및 501Y.V2에 의해 공유된 S-단백질의 수용체 결합 도메인(RBD) 내의 비-동의 돌연변이이다. 이는 RBD 내의 주요 접촉 잔기 중 하나이며, 인간 및 뉘른 ACE2에 대한 결합 친화성을 증가시키는 것으로 확인되었다. 각각 남아프리카와 브라질의 신규 계통 501Y.S2 및 B.1.1.28에 존재하는 S-단백질의 수용체 결합 도메인(RBD) 내의 E484K 돌연변이는 다수의 중화 항체의 결합에 중요한 것으로 밝혀진 RBD 내의 잔기에 영향을 미친다. 각각 인도와 덴마크의 신규 계통 B.1.617 및 B.1.429에 존재하는 S-단백질의 수용체 결합 도메인(RBD) 내의 E484Q 돌연변이는 RBD 내의 동일한 잔기에도 영향을 미친다. 연구는, L452R 돌연변이가 스파이크 단백질과 이의 인간 ACE2 수용체 사이의 상호작용을 안정화시키고, 이에 의해 바이러스의 감염성을 증가시킬 수 있음을 시사한다. 따라서, 이 돌연변이는 항체 인식에 영향을 미치고, SARS-CoV-2 면역 탈출을 가능하게 한다. 이 돌연변이를 갖는 바이러스는 사람들의 회복기 혈청에서 항체에 의해 인식되지 않는 것으로 밝혀졌고, 따라서 백신의 효과를 변경할 수 있다[참조: Allison J. Greaney, Andrea N. Loes, Katharine HD Crawford, Tyler N. Starr, Keara D. Malone, Helen Y. Chu, Jesse D. Bloom, *bioRxiv* 2020.12.31.425021]. 기타 몇몇 돌연변이가 발견되었다. S1 단백질의 돌연변이 K417N, K417T, V367F, N354D, W436R 또는 V483A는 ACE2에 대한 더 높은 친화성으로 결합하는 것으로 밝혀졌다. V483A 및 G476S 돌연변이는 이전에 MERS 및 SARS-CoV 연구에서 인간 수용체 결합 친화성과 관련이 있는 것으로 보고되었다. 반면에, R408I는 ACE2 결합 친화성을 잠재적으로 감소시킨다. 따라서, 본 발명에 따르면, 주요 자연 발생 돌연변이는 서열번호 3의 K417N 돌연변이(여기서, 서열번호 3의 위치 417에서 아미노산 잔기(K)는 아미노산 잔기(N)로 치환된다), 서열번호 3의 K417T 돌연변이(여기서, 서열번호 3의 위치 417에서 아미노산 잔기(K)는 아미노산 잔기(T)로 치환된다), 서열번호 3의 E484K 돌연변이(여기서, 서열번호 3의 위치 484에서 아미노산 잔기(E)는 아미노산 잔기(K)로 치환된다), 서열번호 3의 E484Q 돌연변이(여기서, 위치 484에서 아미노산 잔기(E)는 아미노산 잔기(Q)로 치환된다), 서열번호 3의 L452N 돌연변이(여기서, 서열번호 3의 위치 452에서 아미노산 잔기(L)는 아미노산 잔기(N)로 치환된다) 및 서열번호 3의 N501Y 돌연변이(여기서, 서열번호 3의 위치 501에서 아미노산 잔기(N)는 아미노산 잔기(Y)로

치환된다)를 포함한다.

- [0033] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**비-자연 발생 돌연변이**"는 본 발명의 폴리펩티드에 유전자 삽입된 임의의 돌연변이를 지칭한다. 특히, 폴리펩티드의 생산을 용이하게 하기 위해 상기 돌연변이가 삽입된다. 예를 들면, 상기 돌연변이는 서열번호 3의 돌연변이 C136S(여기서, 서열번호 3의 위치 136에서 아미노산 잔기(C)는 아미노산 잔기(S)로 치환된다), 게다가 서열번호 3의 돌연변이 C538S(여기서, 서열번호 3의 위치 538에서 아미노산 잔기(C)는 아미노산 잔기(S)로 치환된다)를 포함한다. 상기 돌연변이는 본 발명의 폴리펩티드 내에서 디설파이드 결합의 생성을 회피하는데 특히 적합하다.
- [0034] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**막 단백질**" 또는 "**단백질 M**"은 기타 바이러스 단백질과의 상호작용을 통해 바이러스 형태형성 및 어셈블리에서 중심적 역할을 하는 바이러스 엔벨로프의 성분인 SARS-CoV-2 단백질을 지칭한다. 전형적으로 막 단백질은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0035] 서열번호 1 > sp|PODTC5|VME1_SARS2 막 단백질 OS = 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 OX=2697049 PE=3 SV=1. 폴리펩티드 Mpep1 및 Mpep2는 밀줄되어 있다.
- [0036] MADSNGTITVEELKKLLEQWNLVIGFLFLTWICLLQFAYANRNRFLYIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAYVRINWITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIASFRLFARTSRMWSFNPETNILLNVPLHGTILTRPLESELVIGAVILRGHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSTYYKLGASQRVAGDSGFAAYSRYRIGNYKLNTDHSSSDNIALLVQ
- [0037] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**핵단백질**" 또는 "**단백질 N**"은, 양성 가닥 바이러스 게놈 RNA를 나선형 리보뉴클레오타이드(RNP)로 패키징하고 바이러스 게놈 및 막 단백질 M과의 이의 상호작용을 통해 비리온 어셈블리 동안 기본적 역할을 하는 SARS-CoV-2 단백질을 지칭한다. 통상, 핵단백질은 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0038] 서열번호 2 > sp|PODTC9|NCAP_SARS2 핵단백질 OS = 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 OX=2697049 GN=N PE=1 SV=1. 폴리펩티드 Npep1 및 Npep2에는 밀줄되어 있다.
- [0039] MSDNQPNQNRNAPRITFGGSPSDSTGSNQNGERSGARSKRRPQGLPNNTASWFTALTQHKGEDLKFPGRQGVPINTNSSPDDQIGYYRRATRRIRGGDGKMKDLSPRWYFYLYGTGPEAGLPYGANKDGIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAIIVLQLPQGTTLPGKFYAEGRGGSQASSRSSRSRNSRNSTPGSSRGTSPPARMAGNGGDAALALLLDRLNQLESKMSGKGGQQGGQTVTKKSAEASKKPRQRTATKAYNVTAFAFGRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTIDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMSSADSTQA
- [0040] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**스파이크 단백질**" 또는 "**단백질 S**"는, 세포 수용체(즉, ACE2)에 결합하고 막 융합(fusion) 및 바이러스 침입을 매개하는 SARS-CoV-2 스파이크 당단백질을 지칭한다. 삼량체 S 단백질의 각 단량체는 약 180kDa이며, 각각 부착 및 막 융합을 매개하는 2개의 서브유닛 S1 및 S2를 포함한다. 특히, 스파이크 단백질 S1은 숙주 수용체(즉, 인간 ACE2 수용체)와 상호작용함으로써 비리온을 세포 막에 부착시킨다. 스파이크 단백질 S2는 클래스 I 바이러스 융합 단백질로서 작용함으로써 비리온과 세포 막의 융합을 매개한다. 현재 모델에서, 단백질은 적어도 3개의 입체배치 상태: 융합 전의 네이티브 상태, 헤어핀 전의 중간 상태 및 융합 후의 헤어핀 상태를 갖는다. 바이러스 및 표적 세포 막의 융합 동안, 코일상의 코일 영역(헵타드 반복)은 삼량체-헤어핀 구조를 가정하여, 융합 펩티드를 엑토포메인의 C-말단 영역에 매우 근접하게 위치시킨다. 이 구조의 형성은 바이러스 및 표적 세포 막의 병치 및 후속 융합을 유도하는 것으로 보인다. 스파이크 단백질 S2'는, 바이러스 엔도사이토시스에서 발생하는 S2 절단에 계속하여 마스크되지 않는 바이러스 융합 펩티드로서 작용한다. 전형적으로, 스파이크 단백질은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0041] 서열번호 3 > sp|PODTC2|SPIKE_SARS2 스파이크 당단백질 OS = 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 OX=2697049 GN=S PE=1 SV=1. 폴리펩티드 Spep1, Spep2, Spep3 및 Spep4는 밀줄되어 있다. RBD 폴리펩티드는 이 텔릭체로 굵게 표시된다.
- [0042] MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTKTSLLIVNNATNVVIVKVECFQFCNDPFLGVYYHKNKNSWMESEFRVSSANNCTFEYVSQPFMDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSF
TVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRSNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
QIAPGQTGKIADYNKYLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYLYLRLFRKSNLKPFRDITSEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRV
VVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLY
QDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAHEHVNSYECDIPIGAGICASYQTQTSNPRRARSVASQSI IAYTMSLGAENSVAYSNNISIAI

PTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSPKPSKRS
FIEDLLFNKYTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAAQI PFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYE
NQKLIAQNFSNAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRQLSLQTYVTYVTOQLIRAAEIRA
SANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFRTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNGTHWVFVTQRNFYEPQIITDNTFV
SGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGL
IAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

- [0043] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**RBD 폴리펩티드**"는, 서열번호 3, 즉 스파이크 단백질의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된 폴리펩티드를 지칭한다.
- [0044] 일부 실시양태에서, RBD 폴리펩티드는 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 아미노산 서열로 구성된다.
- [0045] 일부 실시양태에서, RBD 폴리펩티드는, 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 범위에 있고 하나 이상의 비-자연 발생 돌연변이(들)를 포함하는 아미노산으로 구성된다. 일부 실시양태에서, RBD 폴리펩티드는, 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 범위에 있고 위치 538에서 비-자연 돌연변이를 포함하는 아미노산으로 구성된다. 일부 실시양태에서, RBD 폴리펩티드는, 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 범위에 있고 C538S 돌연변이를 포함하는 아미노산으로 구성된다.
- [0046] 일부 실시양태에서, RBD 폴리펩티드는, 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 범위에 있고 하나 이상의 자연 발생 돌연변이(들)를 포함하는 아미노산으로 구성된다. 일부 실시양태에서, RBD 폴리펩티드는, 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 범위에 있고 위치 417, 452, 484 또는 501에서 하나 이상의 자연 발생 돌연변이(들)를 포함하는 아미노산으로 구성된다. 일부 실시양태에서, RBD 폴리펩티드는, 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 범위에 있고 K417N, K417T, L452N, E84Q, E484K 및 N501Y 돌연변이로 이루어진 그룹으로부터 선택된 위치에 하나 이상의 자연 발생 돌연변이(들)를 포함하는 아미노산으로 구성된다.
- [0047] 일부 실시양태에서, RBD 폴리펩티드는, 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 범위에 있고 하나 이상의 비-자연 발생 돌연변이(들)(특히 C538S 돌연변이) 및 하나 이상의 자연 발생 돌연변이(들)(바람직하게는 K417N, K417T, L452N, E84Q, E484K 및 N501Y 돌연변이 중 하나 이상)를 포함하는 아미노산으로 구성된다.
- [0048] 일부 실시양태에서, RBD 폴리펩티드는, 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 범위에 있고 N501Y 자연 발생 돌연변이 및 C538S 비-자연 발생 돌연변이를 포함하는 아미노산으로 구성된다.
- [0049] 일부 실시양태에서, RBD 폴리펩티드는, 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 범위에 있고 K417T, E484K, N501Y 자연 발생 돌연변이 및 비-자연 발생 돌연변이 C538S 돌연변이를 포함하는 아미노산으로 구성된다.
- [0050] 일부 실시양태에서, RBD 폴리펩티드는, 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 범위에 있고 K417N, E484K, N501Y 자연 발생 돌연변이 및 비-자연 발생 C538S 돌연변이("RBD 남아프리카 변이체" 또는 "RBD_{SA Var}")를 포함하는 아미노산으로 구성된다.
- [0051] 일부 실시양태에서, RBD 폴리펩티드는, 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 범위에 있고 E484Q, L452N 자연 발생 돌연변이 및 비-자연 발생 C538S 돌연변이("RBD 인도 변이체")를 포함하는 아미노산으로 구성된다.
- [0052] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**접합체**" 또는 상호교환적으로 "**접합된 폴리펩티드**"는 하나 이상의 폴리펩티드의 공유 부착에 의해 형성된 복합 또는 키메라 분자를 나타내는 것으로 의도된다. 용어 "**공유 부착**" 또는 "**접합**"은 폴리펩티드 및 비-펩티드 부분이 서로 직접적으로 공유 결합되거나, 그렇지 않으면 개재 모이어티 또는 모이어티들, 예컨대, 브릿지, 스페이서, 또는 결합 모이어티 또는 모이어티들을 통해 서로 간접적으로 공유 결합되는 것을 의미한다. 특정 접합체는 융합 단백질이다.

- [0053] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**융합 단백질**"은 이중 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 적어도 하나의 본 발명의 폴리펩티드를 포함한다. 융합 단백질 내에서, 용어 "**작동가능하게 연결된**"은 본 발명의 펩티드와 이중 폴리펩티드가 서로 프레임 내에서 융합되어 있는 것을 나타내는 것으로 의도된다.
- [0054] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**이중 폴리펩티드**"는, 상기 이중 폴리펩티드가 융합된 동일한 단백질로부터 유래하지 않는 폴리펩티드를 지칭한다.
- [0055] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**링커(linker)**"는 본 발명의 펩티드를 이중 폴리펩티드와 연결하는 적어도 하나의 아미노산 서열을 지칭한다. 링커는 당업자에게 공지되어 있고, 통상 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 아미노산을 포함한다.
- [0056] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**항체**"는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역학적 활성 부분, 즉 항원에 면역특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 지칭한다. 설치류와 영장류의 자연 항체에서, 2개의 중쇄가 디설파이드 결합에 의해 서로 연결되어 있고, 각 중쇄는 디설파이드 결합에 의해 경쇄에 연결되어 있다. 경쇄에는 람다(λ)와 카파(k)의 2개 유형이 있다. 항체 분자의 기능적 활성을 결정하는 5개 주요 중쇄 클래스(또는 이소형)가 있다: IgM, IgD, IgG, IgA 및 IgE. 각 쇠에는 상이한 서열 도메인이 포함되어 있다. 전형적 IgG 항체에서, 경쇄는 가변 도메인(VL)과 불변 도메인(CL)의 2개 도메인을 포함한다. 중쇄는 4개의 도메인, 가변 도메인(VH) 및 3개의 불변 도메인(CH1, CH2 및 CH3, 집합적으로 CH라고 함)을 포함한다. 경쇄(VL) 및 중쇄(VH) 모두의 가변 영역은 항원에 대한 결합 인식 및 특이성을 결정한다. 경쇄(CL) 및 중쇄(CH)의 불변 영역 도메인은 항체 쇠 회합, 분비, 태반 이동성, 보체 결합 및 Fc 수용체(FcR)에 대한 결합 등의 중요한 생물학적 특성을 부여한다. Fv 단편은 면역글로불린의 Fab 단편의 N-말단 부분이고, 하나의 경쇄와 하나의 중쇄의 가변 부분으로 구성된다. 항체의 특이성은 항체 조합 부위와 항원성결정기 사이의 구조적 상보성에 존재한다. 항체 조합 부위는 주로 초가변 또는 상보성 결정 영역(complementarity determining region; CDR)으로부터 유래하는 잔기로 구성된다. 경우에 따라, 비초가변 또는 프레임워크 영역(FR)의 잔기는 항체 결합 부위에 관여하거나, 전체 도메인 구조 및 따라서 조합 부위에 영향을 미칠 수 있다. 상보성 결정 영역 또는 CDR은 천연 면역글로불린 결합 부위의 자연 Fv 영역의 결합 친화성 및 특이성을 함께 정의하는 아미노산 서열을 지칭한다. 면역글로불린의 경쇄 및 중쇄는 각각 L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3 및 H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3으로 명명된 3개의 CDR을 갖는다. 따라서, 항원-결합 부위는 통상, 중쇄 및 경쇄 V 영역 각각으로부터의 CDR 세트를 포함하는 6개의 CDR을 포함한다. 프레임워크 영역(FR)은 CDR 사이에 삽입된 아미노산 서열을 지칭한다. 따라서, 경쇄 및 중쇄의 가변 영역은 통상, 하기 서열의 4개의 프레임워크 영역 및 3개의 CDR을 포함한다: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4. 항체 가변 도메인의 잔기는 Kabat 등에 의해 고안된 시스템에 따라 종래 넘버링되어 있다. 이 시스템은 문헌[참조: Kabat et al., 1987, Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Department of Health and Human Services, NIH, USA(Kabat et al., 1992, 이하 "Kabat et al.")]에 제시되어 있다. Kabat 잔기의 지정은 서열번호 서열에서 아미노산 잔기의 선형 넘버링과 항상 직접적으로 상응하지는 않는다. 실제의 선형 아미노산 서열은, 기본 가변 도메인 구조의 프레임워크 또는 상보성 결정 영역(CDR) 여부에 관계없이, 구조적 성분으로의 단축 또는 삽입에 상응하는 엄격한 Kabat 넘버링보다 더 적거나 추가의 아미노산을 포함할 수 있다. 잔기의 정확한 Kabat 넘버링은 "표준" Kabat 넘버링된 서열과 항체 서열에서 상동성 잔기의 정렬에 의해 소정 항체에 대해 결정될 수 있다. 중쇄 가변 도메인의 CDR은 Kabat 넘버링 시스템에 따라 잔기 31-35(H-CDR1), 잔기 50-65(H-CDR2) 및 잔기 95-102(H-CDR3)에 위치한다. 경쇄 가변 도메인의 CDR은 Kabat 넘버링 시스템에 따라 잔기 24-34(L-CDR1), 잔기 50-56(L-CDR2) 및 잔기 89-97(L-CDR3)에 위치한다. 이후에 기재된 항체의 경우, CDR은 www.bioinf.org.uk로부터의 CDR 검출 알고리즘을 사용하여 결정되었다 - 항체 페이지 내의 《서열을 발견함으로써 CDR을 동정하는 방법》 섹션을 참조한다.
- [0057] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**면역글로불린 도메인(immunoglobulin domain)**"은 항체 쇠(예를 들면, 종래의 4-쇄 항체 또는 중쇄 항체 또는 경쇄의 쇠)의 구상 영역, 또는 본질적으로 이러한 구상 영역으로 이루어진 폴리펩티드를 지칭한다.
- [0058] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**Fc 영역**"은 네이티브 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는 데 사용된다. 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 일반적으로 위치 C226 또는 P230으로부터 IgG 항체의 카복실-말단까지의 아미노산 잔기를 포함하는 것으로 정의된다. Fc 영역의 잔기의 넘버링은 Kabat의 EU 색인 번호이다. Fc 영역의 C-말단 라이신(잔기 K447)은, 예를 들면, 항체의 생산 또는 정제 중에 제거될 수 있다. 따라서, 본 발명의 항체의 조성물은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 모집단, K447 잔기가 제거되지 않은 항체 모집단, 및 K447 잔기가 제거되고, K447 잔기를 갖거나 갖지 않는 항체의 혼합물을 갖는 항

체 모집단을 포함할 수 있다.

- [0059] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**에피토프**"는 당해 기술분야에서 이의 일반적 의미 및 면역 반응 성분에 의해 인식되는 적어도 8개 아미노산의 단편을 갖는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "면역 반응 성분"은 마크로파지, 림프구, T-림프구, 킬러 T-림프구, 면역 반응 조절제, 헬퍼 T-림프구, 항원 수용체, 항원 제시 세포, 세포독성 T-림프구, T-8 림프구, CD1 분자, B 림프구, 항체, 재조합 항체, 유전자 조작된 항체, 키메라 항체, 단일특이적 항체, 이중특이적 항체, 다중특이적 항체, 디아바디, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 헤테로항체, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 항체 단편 및/또는 합성 항체를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다. 용어 "**에피토프**"는 항원, 파라토프 결합 부위, 항원 결정기 및/또는 결정기와 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0060] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**폴리에피토프(polyepitope) 폴리펩티드**"는 적어도 2개의 에피토프를 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 특히, 본 발명의 폴리에피토프 폴리펩티드는 본 발명의 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩티드(들)를 포함한다.
- [0061] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**항체 에피토프**"는 특정 항체에 의해 인식될 수 있거나 특정 항체의 형성을 유도하는 펩티드를 지칭한다.
- [0062] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**키메라 항체**"는 비-인간 항체의 VH 도메인 및 VL 도메인, 및 인간 항체의 CH 도메인 및 CL 도메인을 포함하는 항체를 지칭한다. 일 실시양태에서, "키메라 항체"는, (a) 불변 영역(즉, 중쇄 및/또는 경쇄) 또는 이의 일부가 변경, 치환 또는 교환되어, 항원 결합 부위(가변 영역)가 상이한 또는 변경된 클래스, 이펙터 기능 및/또는 종의 불변 영역, 또는 키메라 항체에 신규 특성을 부여하는 완전히 상이한 분자, 예를 들면, 작용제 분자의 효소, 독소, 예를 들면, CD40 리간드, 호르몬, 성장 인자, 약물 등에 연결되거나; 또는 (b) 가변 영역 또는 이의 일부가 상이한 또는 변경된 항원 특이성을 갖는 가변 영역으로 변경, 치환 또는 교환되는, 항체 분자이다. 키메라 항체는 또한 영장류화 항체, 특히 인간화 항체를 포함한다. 추가로, 키메라 항체는 수용자 항체 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 수정은 항체 성능을 추가로 개선하기 위해 수행된다. 더 자세한 내용은 문헌[참조: Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); and Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992). (see U.S. Pat. No. 4,816,567; and Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984))]을 참조한다.
- [0063] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**인간화 항체**"는 무린 항체의 6개 CDR을 갖지만 인간화 프레임워크 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함한다. 보다 구체적으로, "인간화 항체"라는 용어는, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 마우스 등의 다른 포유동물 종의 생식계열로부터 유래하는 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 이식된 항체를 포함할 수 있다.
- [0064] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**인간 모노클로날 항체**"는 인간 면역글로불린 서열로부터 유래하는 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 인간 항체는, 인간 면역글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기(예를 들면, 시험관내 랜덤 또는 부위-특이적 돌연변이 유발 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 일 실시양태에서, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "인간 모노클로날 항체"는, 마우스 등의 다른 포유동물 종의 생식계열로부터 유래하는 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 이식된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0065] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**인간 백혈구 항원 시스템**" 또는 "**HLA**"는 당해 기술분야에서 이의 일반적 의미를 가지며, 인간의 주요 조직적합성 복합체(MHC)를 지칭한다. 유전자좌에는 세포-표면의 항원-제시 단백질을 코딩하는 다수의 유전자가 포함되어 있다. 특정 유전자에 의해 코딩되는 단백질은 항원으로도 공지되어 있다. 주요 HLA 항원은 HLA 클래스 I 항원(A, B 및 C) 및 HLA 클래스 II 항원(DR, DP 및 DQ)이다. HLA 클래스 I 항원은 통상 세포 내부로부터 유래하는 펩티드(8-12개 아미노산)를 제시하고, 세포를 파괴하는 CD8 세포독성 T 세포를 유인한다. HLA 클래스 II 항원은 통상 외부 세포로부터 CD4 T-헬퍼-림프구로 유래하는 펩티드를 제시하고, 이는 B 세포 및 기타 면역 세포를 자극한다.
- [0066] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**면역 반응**"은, 항원 특이적 항체 및/또는 세포의 세포독성 반응의 생성을 포함하는 숙주의 체내에서 항원에 대한 면역계의 반응을 지칭한다. 초기 항원 노출에 대한 면역 반응(1차 면역 반응)은 통상 수일로부터 2주까지의 지연 기간 후에 검출할 수 있고; 동일한 항원에 의한 후속 자극(2차 면역 반응)에 대한 면역 반응은 1차 면역 반응의 경우보다 더 빠르다. 도입유전자 산물에 대한 면역 반응에는

체액성(예: 항체 반응) 및 세포성(예: 세포용해성 T 세포 반응) 면역 반응이 모두 포함될 수 있고, 이는 도입유전자에 의해 코딩된 면역원성 산물로 유발될 수 있다. 면역 반응의 수준은 당해 기술분야에 공지된 방법(예를 들면, 항체 역가 측정)에 의해 측정될 수 있다.

[0067] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "APC" 또는 "**항원 제시 세포**"는 T-세포를 활성화할 수 있는 세포를 나타내며, 특정 마크로파지, B 세포 및 수지상 세포를 포함하지만 이들로 한정되지 않는다.

[0068] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**수지상 세포**" 또는 "**DC**"는 림프 조직 또는 비-림프 조직에서 발견되는 형태학적으로 유사한 세포 유형의 다양한 모집단의 임의의 구성원을 지칭한다. 이들 세포는 이들의 독특한 형태, 높은 수준의 표면 MHC-클래스 II 발현을 특징으로 한다[참조: Steinman, et al., Ann. Rev. Immunol. 9:271 (1991); 이러한 세포의 설명을 위해 본 명세서에 참조로 편입됨].

[0069] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**CD40**"은 당해 기술분야에서 이의 일반적 의미를 가지며, 인간 CD40 폴리펩티드 수용체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, CD40은 UniProtKB-P25942(인간 TNFR5로도 지칭됨)에 의해 보고된 바와 같은 인간 표준 서열의 이소형이다.

[0070] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "**CD40L**"은 당해 기술분야에서 이의 일반적 의미를 가지며, 예를 들면, UniProtKB-P25942에 의해 보고된 바와 같이, 서열번호 4의 CD40-결합 도메인을 포함하는 인간 CD40L 폴리펩티드를 지칭한다. CD40L은 가용성 폴리펩티드로 발현될 수 있으며, CD40 수용체의 자연 리간드이다.

[0071] 서열번호 4 > CD40L 결합 도메인

[0072] MQKGDQNPQIAAHVISEASSKTTSVLQWAEKGYTMSNNLVLTENGKQLTVKRQGLYYIYAQVTFCSNREASSQAPFIASLCLKSPGRFERILLRAANTHSSAKPCGQQSIIHLGGVFELQPGASVFNVTDPSSQVSHGTGFTSFGLLKL

[0073] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**CD40 작용제 항체**"는 B 세포 증식 검정 등의 세포 기반 검정에서 CD40L의 부재하에 CD40 매개 신호전달 활성을 증가시키는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다. 특히, CD40 작용제 항체는 (i) 시험관내에서 유세포 분석 또는 CFSE-표지 세포의 복제 회색 분석에 의해 측정된 바와 같이 B 세포의 증식을 유도하고/하거나; (ii) 수지상 세포 활성화 검정으로 시험관내에서 측정된 바와 같이 IL-6, IL-12 또는 IL-15 등의 사이토카인의 분비를 유도한다.

[0074] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**랑게린(Langerin)**"은 당해 기술분야에서 이의 일반적 의미를 가지며, 인간 C형 렉틴 도메인 패밀리 4 구성원 K 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 랑게린은 UniProtKB-Q9UJ71(인간 CD207로도 지칭됨)에 의해 보고된 바와 같은 인간 표준 서열의 이소형이다.

[0075] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**치료**" 또는 "**치료하다**"는 예방적 치료 또는 질환 변형 치료 뿐만 아니라 예방적 또는 치료적 치료 둘 다를 지칭하고, 질병에 걸리거나, 질환에 걸릴 위험이 있거나 질환에 걸린 것으로 의심되는 환자 뿐만 아니라, 질병에 걸리거나 질환 또는 의학적 상태를 앓고 있는 것으로 진단된 환자의 치료를 포함하고, 임상적 재발의 억제를 포함한다. 치료는, 장애 또는 재발성 장애의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 이의 개시를 지연, 이의 중증도를 감소 또는 경감시키기 위해 또는 이러한 치료의 부재하에 예상되는 것을 초과하여 환자의 생존을 연장시키기 위해, 의학적 장애를 갖는 환자 또는 최종적으로 장애를 획득할 수 있는 환자에게 투여될 수 있다. "치료 섭생"은 질병의 치료의 패턴, 예를 들면, 치료 중에 사용되는 투여의 패턴을 의미한다. 치료 섭생에는 유도 섭생 및 유지 섭생이 포함될 수 있다. "유도 섭생" 또는 "유도 기간"이라는 어구는, 질환의 초기 치료에 사용되는 치료 섭생(또는 치료 섭생의 일부)을 지칭한다. 유도 섭생의 일반적 목표는 치료 섭생의 초기 기간 중에 환자에게 높은 수준의 약물을 제공하는 것이다. 유도 섭생은 (부분적으로 또는 전체적으로) "부하 섭생"을 사용할 수 있으며, 이는 의사가 유지 섭생 중에 사용하는 것보다 많은 약물을 투여하는 것, 의사가 유지 섭생 중에 약물을 투여하는 것보다 많은 빈도로 약물을 투여하는 것, 또는 이들 둘 다를 포함할 수 있다. "유지 섭생" 또는 "유지 기간"이라는 어구는, 예를 들면, 환자를 장기간(월 또는 년) 동안 관해 상태로 유지하기 위해 질병의 치료 중에 환자의 유지에 사용되는 치료 섭생(또는 치료 섭생의 일부)을 지칭한다. 유지 섭생은, 연속적 요법을 사용할 수 있거나(예를 들면, 약물을 통상의 간격, 예를 들면, 매주, 매월, 매년 등), 또는 단속적 요법을 사용할 수 있다(예를 들면, 중단된 치료, 단속적 치료, 재발시의 치료, 또는 특정 소정 기준의 달성시의 치료[예: 통증, 환자 증상 등]).

[0076] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "**약제학적 조성물**"은 담체 및/또는 부형제 등의 기타 제제와 함께 본 명세서에 기재된 조성물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 지칭한다. 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 통상 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

- [0077] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**약제학적으로 허용되는 담체**"는, 원하는 특정 투여 형태에 적합한 바와 같이, 임의의 및 모든 용매, 희석제 또는 기타 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 방부제, 고체 결합제, 운할제 등을 포함한다. 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical-Sciences, Sixteenth Edition, EW Martin(Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)은 약제학적 조성물을 제형화하는데 사용되는 다양한 담체 및 이의 제조를 위한 공지된 기술을 개시한다.
- [0078] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**백신접종(vaccination)**" 또는 "**백신화**"는 특정 항원에 대해 대상체의 면역 반응을 유발하는 프로세스를 의미하지만, 이들로 한정되지 않는다.
- [0079] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**백신 조성물**"은 면역계 반응을 유발하기 위해 인간 또는 동물에게 투여될 수 있는 조성물을 의미하는 것으로 의도되고; 이 면역계 반응은 특정 세포, 특히 APC, T 림프구 및 B 림프구의 활성화를 초래할 수 있다.
- [0080] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**항원**"은, MHC 분자에 의해 처리 및 제시되는 경우, 항체 또는 T 세포 수용체(TCR)에 의해 특이적으로 결합할 수 있는 분자를 지칭한다. 항원은 추가로, 면역계에 의해 인식될 수 있고/있거나 체액성 면역 반응 및/또는 B- 및/또는 T-림프구의 활성화를 유도하는 세포성 면역 반응을 유도할 수 있다. 항원은 하나 이상의 에피토프 또는 항원 부위(B- 및 T-에피토프)를 가질 수 있다.
- [0081] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**애주번트**"는 대상체 또는 동물에게 투여될 때에 항원에 대한 면역 반응을 유도 및/또는 증강시킬 수 있는 화합물을 지칭한다. 또한, 특정 항원에 대한 특정 면역 반응의 품질을 일반적으로 가속화, 연장 또는 증강시키기 위해 작용하는 물질을 의미하는 것으로 의도된다. 본 발명의 맥락에서, 용어 "애주번트"는, 선천성 면역 반응의 일시적 반응에 영향을 미침으로써 선천성 면역 반응을 증강시키고, 항원 제시 세포(APC), 특히 수지상 세포(DC)의 활성화 및 성숙에 의해 적응 면역 반응의 보다 장기간 지속되는 효과를 증강시키는 화합물을 의미한다.
- [0082] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 표현 "**치료학적 유효량**"은 의학적 치료에 적용가능한 합리적 이익/위험 비율로 면역 반응을 유도하기에 충분한 본 발명의 활성 성분의 양을 의미한다.
- [0083] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**면역 체크포인트 억제제**"는 당해 기술분야에서 일반적 의미를 가지며, 면역 억제 체크포인트 단백질의 기능을 억제하는 임의의 화합물을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "**면역 체크포인트 단백질**"은 당해 기술분야에서 일반적 의미를 가지며, 신호를 증가(자극 체크포인트 분자)시키거나 신호를 감소(억제 체크포인트 분자)시킨다는 점에서 T 세포에 의해 발현되는 분자를 지칭한다. 면역 체크포인트 분자는 CTLA-4 및 PD-1 의존성 경로와 유사한 면역 체크포인트 경로를 구성하는 것으로 당해 기술분야에서 인식된다[참조: 예를 들면, Pardoll, 2012. Nature Rev Cancer 12:252-264; Mellman et al., 2011. Nature 480:480-489]. 억제 체크포인트 분자의 예는 A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, CD277, IDO, KIR, PD-1, LAG-3, TIM-3 및 VISTA를 포함한다.
- [0084] 본 발명의 폴리펩티드:
- [0085] 본 발명의 한 가지 목적은, 단백질 M으로부터 유래하고 서열번호 1의 위치 1의 잔기로부터 위치 110까지의 아미노산 서열에서 적어도 50개 연속 아미노산으로 구성된 SARS-CoV-2 폴리펩티드(**M1-110**, "**Mpep1**"로도 명명됨)에 관한 것이다.
- [0086] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(**M1-110**)는 서열번호 1의 위치 1의 잔기로부터 위치 110의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열에서 0; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 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; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 또는 110개 연속 아미노산을 포함한다.
- [0087] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(**M1-110**)는 서열번호 1의 위치 1의 잔기로부터 위치 110의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(**M1-110**)는 하나 이상의 자연 발생 돌연변이(들)를 포함한다.
- [0088] 본 발명의 추가 목적은, 단백질 M으로부터 유래하고 서열번호 1의 위치 132의 잔기로부터 위치 222의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열에서 적어도 50개 연속 아미노산으로 구성되는 SARS-CoV-2 폴리펩티드(**M132-222**, "**Mpep2**"로도 명명됨)에 관한 것이다.
- [0089] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(**M132-222**)는 서열번호 1의 위치 132의 잔기로부터 위치 222의 잔기까지의 아미

노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열에서 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 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; 또는 91개 연속 아미노산을 포함한다.

- [0090] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(M132-222)는 서열번호 1의 위치 132의 잔기로부터 위치 222의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(M132-222)는 하나 이상의 자연 발생 돌연변이(들)를 포함한다.
- [0091] 본 발명의 추가 목적은, 단백질 N으로부터 유래하고 서열번호 2의 위치 78의 잔기로부터 위치 206의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열에서 적어도 50개 연속 아미노산으로 구성되는 ARS-CoV-2 폴리펩티드(N78-206, "Npep1"로도 명명됨)에 관한 것이다.
- [0092] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(N78-206)는 서열번호 1의 위치 78의 잔기로부터 위치 206의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열에서 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 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; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 126; 127; 128; 또는 129개 연속 아미노산을 포함한다.
- [0093] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(N78-206)는 서열번호 2의 위치 78의 잔기로부터 위치 206의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(N78-206)는 하나 이상의 자연 발생 돌연변이(들)를 포함한다.
- [0094] 본 발명의 추가 목적은, 단백질 N으로부터 유래하고 서열번호 2의 위치 276의 잔기로부터 위치 411의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열의 적어도 50개 연속 아미노산으로 구성되는 SARS-CoV-2 폴리펩티드(N276-411, "Npep2"로도 명명됨)에 관한 것이다.
- [0095] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(N276-411)는 서열번호 2의 위치 276의 잔기로부터 위치 411의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열에서 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 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; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 126; 127; 128; 129; 130; 131; 132; 133; 134; 135; 또는 136개 연속 아미노산을 포함한다.
- [0096] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(N276-411)는 서열번호 2의 위치 276의 잔기로부터 위치 411의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(N276-411)는 하나 이상의 자연 발생 돌연변이(들)를 포함한다.
- [0097] 본 발명의 추가 목적은, 단백질 S로부터 유래하고 서열번호 3의 위치 125의 잔기로부터 위치 250의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열에서 적어도 50개 연속 아미노산으로 구성되는 SARS-CoV-2 폴리펩티드(S125-250, "Spep1"로도 명명됨)에 관한 것이다.
- [0098] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S125-250)는 서열번호 3의 위치 125의 잔기로부터 위치 250의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열에서 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 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; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 또는 126개 연속 아미노산을 포함한다.
- [0099] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S125-250)는 서열번호 3의 위치 125의 잔기로부터 위치 250의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다.
- [0100] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S125-250)는 하나 이상의 자연 발생 돌연변이(들)를 포함한다.
- [0101] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S125-250)는 서열번호 3의 위치 125의 잔기로부터 위치 250의 잔기까지의 범위에 있고 위치 136에서 비-자연 발생 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열로 구성된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S125-250)는 서열번호 3의 위치 125의 잔기로부터 위치 250의 잔기까지의 범위에 있고 C136S 비-자연 발

생 돌연변이("Spep1_{C136S}")를 포함하는 아미노산 서열로 구성된다.

- [0102] 본 발명의 또 다른 목적은, 단백질 S로부터 유래하고 서열번호 3의 위치 280의 잔기로부터 위치 598의 잔기까지의 아미노산 서열의 적어도 50개 연속 아미노산으로 구성되는 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 SARS-CoV-2 폴리펩티드(S280-598, "Spep2"로도 명명됨)에 관한 것이다.
- [0103] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S280-598)는 서열번호 3의 위치 280의 잔기로부터 위치 598의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열의 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 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; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 126; 127; 128; 129; 130; 131; 132; 133; 134; 135; 136; 137; 138; 139; 140; 141; 142; 143; 144; 145; 146; 147; 148; 149; 150; 151; 152; 153; 154; 155; 156; 157; 158; 159; 160; 161; 162; 163; 164; 165; 166; 167; 168; 169; 170; 171; 172; 173; 174; 175; 176; 177; 178; 179; 180; 181; 182; 183; 184; 185; 186; 187; 188; 189; 190; 191; 192; 193; 194; 195; 196; 197; 198; 199; 200; 201; 202; 203; 204; 205; 206; 207; 208; 209; 210; 211; 212; 213; 214; 215; 216; 217; 218; 219; 220; 221; 222; 223; 224; 225; 226; 227; 228; 229; 230; 231; 232; 233; 234; 235; 236; 237; 238; 239; 240; 241; 242; 243; 244; 245; 246; 247; 248; 249; 250; 251; 252; 253; 254; 255; 256; 257; 258; 259; 260; 261; 262; 263; 264; 265; 266; 267; 268; 269; 270; 271; 272; 273; 274; 275; 276; 277; 278; 279; 280; 281; 282; 283; 284; 285; 286; 287; 288; 289; 290; 291; 292; 293; 294; 295; 296; 297; 298; 299; 300; 301; 302; 303; 304; 305; 306; 307; 308; 309; 310; 311; 312; 313; 314; 315; 316; 317; 318; 또는 319개 연속 아미노산을 포함한다.
- [0104] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S280-598)는 서열번호 3의 위치 280의 잔기로부터 위치 598의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다.
- [0105] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S280-598)는 서열번호 3의 위치 280의 잔기로부터 위치 598의 잔기까지의 범위에 있고 하나 이상의 비-자연 발생 돌연변이(들)를 포함하는 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S280-598)는 서열번호 3의 위치 280의 잔기로부터 위치 598의 잔기까지의 범위에 있고 위치 538에서 비-자연 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다. 폴리펩티드(S280-598)는 서열번호 3의 위치 280의 잔기로부터 위치 598의 잔기까지의 범위에 있고 C538S 비-자연 발생 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다.
- [0106] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S280-598)는 서열번호 3의 위치 280의 잔기로부터 위치 598의 잔기까지의 범위에 있고 하나 이상의 자연 발생 돌연변이(들)를 포함하는 아미노산 서열로 구성된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S280-598)는 서열번호 3의 위치 280의 잔기로부터 위치 598의 잔기까지의 범위에 있고 위치 417, 438 또는 501에 하나 이상의 자연 발생 돌연변이(들)를 포함하는 아미노산 서열로 구성된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S280-598)는 서열번호 3의 위치 280의 잔기로부터 위치 598의 잔기까지의 범위에 있고 K417N, K417T, E484K 및 N501Y 돌연변이로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 자연 발생 돌연변이(들)를 포함하는 아미노산 서열로 구성된다.
- [0107] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S280-598)는 서열번호 3의 위치 280의 잔기로부터 위치 598의 잔기까지의 범위에 있고 N501Y 자연 발생 돌연변이 및 C538S 비-자연 발생 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열로 구성된다.
- [0108] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S280-598)는 서열번호 3의 위치 280의 잔기로부터 위치 598의 잔기까지의 범위에 있고 K417T, E484K, N501Y 자연 발생 돌연변이 및 C538S 비-자연 발생 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열로 구성된다.
- [0109] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S280-598)는 서열번호 3의 위치 280의 잔기로부터 위치 598의 잔기까지의 범위에 있고 K417N, E484K, N501Y 자연 발생 돌연변이 및 C538S 비-자연 발생 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열로 구성된다.
- [0110] 본 발명의 추가 목적은, 단백질 S로부터 유래하고 서열번호 3의 위치 680의 잔기로부터 위치 1029의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열의 적어도 50개 연속 아미노산으로 구성되는 SARS-CoV-2 폴리펩티드(S680-1029, "Spep3"로도 명명됨)에 관한 것이다.

- [0111] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S680-1029)는 서열번호 3의 위치 680의 잔기로부터 위치 1029의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열의 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 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; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 126; 127; 128; 129; 130; 131; 132; 133; 134; 135; 136; 137; 138; 139; 140; 141; 142; 143; 144; 145; 146; 147; 148; 149; 150; 151; 152; 153; 154; 155; 156; 157; 158; 159; 160; 161; 162; 163; 164; 165; 166; 167; 168; 169; 170; 171; 172; 173; 174; 175; 176; 177; 178; 179; 180; 181; 182; 183; 184; 185; 186; 187; 188; 189; 190; 191; 192; 193; 194; 195; 196; 197; 198; 199; 200; 201; 202; 203; 204; 205; 206; 207; 208; 209; 210; 211; 212; 213; 214; 215; 216; 217; 218; 219; 220; 221; 222; 223; 224; 225; 226; 227; 228; 229; 230; 231; 232; 233; 234; 235; 236; 237; 238; 239; 240; 241; 242; 243; 244; 245; 246; 247; 248; 249; 250; 251; 252; 253; 254; 255; 256; 257; 258; 259; 260; 261; 262; 263; 264; 265; 266; 267; 268; 269; 270; 271; 272; 273; 274; 275; 276; 277; 278; 279; 280; 281; 282; 283; 284; 285; 286; 287; 288; 289; 290; 291; 292; 293; 294; 295; 296; 297; 298; 299; 300; 301; 302; 303; 304; 305; 306; 307; 308; 309; 310; 311; 312; 313; 314; 315; 316; 317; 318; 319; 320; 321; 322; 323; 324; 325; 326; 327; 328; 329; 330; 331; 332; 333; 334; 335; 336; 337; 338; 339; 340; 341; 342; 343; 344; 345; 346; 347; 348; 349; 또는 350개 연속 아미노산을 포함한다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S680-1029)는 서열번호 3의 위치 680의 잔기로부터 위치 1029의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S680-1029)는 하나 이상의 자연 발생 돌연변이(들)를 포함한다. 본 발명의 추가 목적은, 단백질 S로부터 유래하고 서열번호 3의 위치 1056의 잔기로부터 위치 1209의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열의 적어도 50개 연속 아미노산으로 구성된다.
- [0113] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S1056-1209)는 서열번호 3의 위치 1056의 잔기로부터 위치 1209의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 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; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 126; 127; 128; 129; 130; 131; 132; 133; 134; 135; 136; 137; 138; 139; 140; 141; 142; 143; 144; 145; 146; 147; 148; 149; 150; 151; 152; 153; 또는 154개 연속 아미노산을 포함한다.
- [0114] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S1056-1209)는 서열번호 3의 위치 1056의 잔기로부터 위치 1209의 잔기까지의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드(S1056-1209)는 하나 이상의 자연 발생 돌연변이(들)를 포함한다.
- [0115] **접합체 및 융합 단백질**
- [0116] 일부 실시양태에서, 본 발명은 이중 폴리펩티드가 본 발명의 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩티드(들)에 접합 또는 융합되어 있는 접합체에 관한 것이다.
- [0117] 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체는 본 발명의 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 SARS-CoV-2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체는 폴리펩티드(M1-110, "Mpep1"), 폴리펩티드(M132-222, "Mpep2"), 폴리펩티드(N78-206, "Npep1"), 폴리펩티드(N276-411, "Npep2"), 폴리펩티드(S125-250, "Spep1"), 폴리펩티드(S280-598, "Spep2"), 폴리펩티드(S680-1029, "Spep3") 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")를 포함한다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체는 상기 접합체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드에 존재하는 제한 클로닝 부위(들)로부터 유래하는 하나 이상의 서열을 포함한다. 통상, 상기 서열은 2개의 아미노산 잔기로 구성될 수 있고, 통상 AP, AS, AR, PR, SA, TR 및 TS 서열을 포함한다.
- [0119] 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체는 신호 펩티드의 서열을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "신호 펩티드"라는 용어는 당해 기술분야에서 일반적 의미를 가지며, 단백질의 전구체 형태로 N-말단 펩티드로서 존재하는 프레-펩티드를 지칭한다. 신호 펩티드의 기능은 소포체에 부착되어 있는 발현된 폴리펩티드의 전좌를 촉진하는 것이다. 신호 펩티드는 통상 이 프로세스에서 절단된다. 신호 펩티드는 폴리펩티드를 생산하는데 사용되는 생물에 대해 이중 또는 상동일 수 있다.

[0120] 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2"), 폴리펩티드(S125-250, "Spep1") 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합체는, N-말단으로부터 C-말단까지, 폴리펩티드(N276-411, "Npep2"), 폴리펩티드(S125-250, "Spep1") 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")의 융합체, 및 임의로 Npep2를 Spep1으로부터 및/또는 Spep1을 Spep4로부터 분리한 후에 본 명세서에 기재된 하나 이상의 링커(들)를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합체는 Npep2-Spep1-f2-Spep4의 화학식을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 f2는 이후 본 명세서에 기재된 바와 같은 링커를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 접합체는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드를 포함한다.

서열번호 5 > Npep2-Spep1-f2-Spep4 폴리에피토프 폴리펩티드

RRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQV
ILLNKHIDAYKTFFPTEPKDKKKKADETOALPQRQKKQOTVTLLEPAADLDDFSKQLQQSMARNVVIKVFCEQFS
NDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPIN
LVRDLPOGFSALEPLVDLPIGINITRFOTLLALHRSYLTRPTSTPADSSITPTATPTATPTIKGAPHGVVFLHV
TYVPAQEKNETTAPACHDGAHFPREGVFSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDP
LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQY

[0121]

[0122] 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체는 폴리펩티드(S125-250, "Spep1") 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합체는, N-말단으로부터 C-말단까지, 폴리펩티드(N276-411, "Npep2") 및 폴리펩티드(S125-250, "Spep1")의 융합체, 및 임의로 Spep1로부터 Npep2를 분리한 후에 본 명세서에 기재된 링커를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합체는 Spep1-f2-Spep4의 화학식을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 f2는 본 명세서에 기재된 바와 같은 링커를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 접합체는 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드를 포함한다.

서열번호 6 > Spep1-f2-Spep4

NVVIKVFCEQFSNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDG
YFKIYSKHTPINLVRDLPOGFSALEPLVDLPIGINITRFOTLLALHRSYLTRPTSTPADSSITPTATPTATPTI
KGAPHGVVFLHVITYVPAQEKNETTAPACHDGAHFPREGVFSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDV
VIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL
GKYEQY

[0123]

[0124] 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2") 및 RBD 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합체는, N-말단으로부터 C-말단까지, 폴리펩티드(N276-411, "Npep2")와 RBD 폴리펩티드의 융합체, 및 임의로 RBD로부터 Npep2를 분리한 후에 본 명세서에 기재된 링커를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합체는 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드를 포함한다.

서열번호 7 > Npep2-RBD

RRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQV
ILLNKHIDAYKTFFPTEPKDKKKKADETOALPQRQKKQOTVTLLEPAADLDDFSKQLQQSMASRVQPTESIVRFP
NITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGD
EVROIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNVNYLYRLFRKSNLKPFFERDISTEIQAGSTPC
NGVEGFNCYFPLQSYGFGQPTNGVGYQPYRVVVLSEFLLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNF

[0125]

[0126] 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체는 RBD_{SA VAR} 폴리펩티드 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합체는 서열번호 58에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드를 포함한다.

서열번호 58 > RBD_{SA VAR}-Spep4

RVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFT
NVYADSFVIRGDEVROIAPGQTGNIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNVNYLYRLFRKSNLKPFFERI
STEIQAGSTPCNGVKGFNCYFPLQSYGFGQPTYGVGYQPYRVVVLSEFLLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNFAS
APHGVVFLHVITYVPAQEKNETTAPACHDGAHFPREGVFSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVI
GIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGK
YEQY

[0127]

[0128] 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2") 및 폴리펩티드(S125-250, "Spep1")를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합체는 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드

를 포함한다.

서열번호 61 > Npep2-*Spep1*
 RRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQV
 ILLNKHIDAYKTFFPTEPKKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMASNVVIKVCFQFS
 NDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPIN
 LVRDLPGQFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYL

[0129]

[0130]

일부 실시양태에서, 이중 폴리펩티드는 면역글로불린 도메인, 특히 항체의 Fc 영역이다. 보다 구체적으로, 이중 폴리펩티드는 항체의 중쇄 및/또는 경쇄이다.

[0131]

일부 실시양태에서, 항체는 IgG 항체, 바람직하게는 IgG1 또는 IgG4 항체, 또는 훨씬 더 바람직하게는 IgG4 항체이다.

[0132]

일부 실시양태에서, 항체는 키메라 항체, 특히 키메라 마우스/인간 항체이다.

[0133]

일부 실시양태에서, 항체는 인간화 항체이다.

[0134]

키메라 또는 인간화 항체는 상기 기재된 바와 같이 제조된 뮤린 모노클로날 항체의 서열에 기초하여 제조될 수 있다. 중쇄 및 경쇄 면역글로불린을 코딩하는 DNA는 목적의 뮤린 하이브리도마로부터 수득할 수 있고, 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 비-뮤린(예: 인간) 면역글로불린 서열을 포함하도록 조작될 수 있다. 예를 들면, 키메라 항체를 생성하기 위해, 뮤린 가변 영역은 당해 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 인간 불변 영역에 연결할 수 있다(예를 들면, 카빌리(Cabilly) 등의 미국 특허 제4,816,567호 참조). 인간화 항체를 생성하기 위해, 뮤린 CDR 영역은 당해 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 인간 프레임워크에 삽입될 수 있다[참조: 예를 들면, 윈터(Winter)의 미국 특허 제5,225,539호, 및 퀸(Queen) 등의 미국 특허 제5,530,101호; 제5,585,089호; 제5,693,762호 및 제6,180,370호].

[0135]

일부 실시양태에서, 항체는 인간 항체이다. 일부 실시양태에서, 인간 항체는 마우스 시스템이 아닌 인간 면역계의 일부를 보유하는 유전자도입 또는 트랜스염색체 마우스를 사용하여 동정할 수 있다. 이러한 유전자도입 및 트랜스염색체 마우스는 본 명세서에서 각각 HuMAb 마우스 및 KM 마우스로 지칭되는 마우스를 포함하고, 본 명세서에서 총칭하여 "인간 Ig 마우스"로 지칭된다. HuMAb 마우스(Medarex, Inc.)는, 내인성 μ 및 α 채 유전자좌를 불활성화시키는 표적 돌연변이와 함께, 재배열되지 않은 인간 중쇄(μ 및 γ) 및 α 경쇄 면역글로불린 서열을 코딩하는 인간 면역글로불린 유전자 미니유전자좌(miniloci)를 함유한다[참조: 예를 들면, Lonberg, et al., 1994 Nature 368(6474): 856-859]. 또 다른 실시양태에서, 인간 항체는 인간 중쇄 도입유전자 및 인간 경쇄 트랜스염색체를 보유하는 마우스 등의 도입유전자 및 트랜스염색체 상에 인간 면역글로불린 서열을 보유하는 마우스를 사용하여 생성될 수 있다. 본 명세서에서 "KM 마우스"로 지칭되는 이러한 마우스는 PCT 공보 제WO 02/43478호(Ishida et al.)에 상세히 기재되어 있다.

[0136]

일부 실시양태에서, 항체는 APC의 표면 항원에 대해 지시되어, 본 발명의 SARS-CoV-2 폴리펩티드가 상기 세포를 표적화하여 면역 반응을 유도한다.

[0137]

일부 실시양태에서, 항체는 DC 면역수용체(DCIR), MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, CD1, CD2, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD29, CD31, CD40, CD43, CD44, CD45, CD54, CD56, CD57, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR, DC-ASPGR, CLEC-6, CD40, BDCA-2, MARCO, DEC-205, 만노스 수용체, 랑게린, DECTIN-1, B7-1, B7-2, IFN- γ 수용체 및 IL-2 수용체, ICAM-1, Fey 수용체, LOX-1 및 ASPGR에 특이적으로 결합하는 항체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항체는 전문 APC의 세포 표면 마커에 대해 특이적이다. 바람직하게는, 항체는 DC의 세포 표면 마커, 예를 들면, CD83, CMRF-44 또는 CMRF-56에 대해 특이적이다. 항체는 B 세포 또는 마크로파지 등의 기타 전문 APC의 세포 표면 마커에 대해 특이적일 수 있다.

[0138]

일부 실시양태에서, 항체는 DC, B 세포 및 기타 APC 모두에서 발현되는 CD40에 특이적이고, 더 많은 수의 APC가 동원될 것이다.

[0139]

일부 실시양태에서, CD40 항체는 12E12 항체로부터 유래하고, 하기를 포함한다:

[0140]

- 상보성 결정 영역 CDR1H, CDR2H 및 CDR3H, 아미노산 서열 GFTFSDYYMY(서열번호 8)을 갖는 CDR1H, 아미노산 서열 YINSGGGSTYYPDTVKG(서열번호 9)을 갖는 CDR2H, 및 아미노산 서열 RGLPFHAMDY(서열번호10)를 갖는 CDR3H를 포함하는 중쇄, 및

[0141]

- 상보성 결정 영역 CDR1L, CDR2L 및 CDR3L, 아미노산 서열 SASQGISNYLN(서열번호 11)을 갖는 CDR1L, 아미노산

서열 YTSILHS(서열번호 12)를 갖는 CDR2L 및 아미노산 서열 QQFNKLPT(서열번호 13)을 갖는 CDR3L을 포함하는 중쇄.

[0142] 일부 실시양태에서, CD40 항체는 11B6 항체로부터 유래하고, 하기를 포함한다:

[0143] - 상보성 결정 영역 CDR1H, CDR2H 및 CDR3H, 아미노산 서열 GYSFTGYMH(서열번호 14)를 갖는 CDR1H, 아미노산 서열 RINPYNGATSYNQNFKD(서열번호 15)를 갖는 CDR2H, 및 아미노산 서열 EDYVY(서열번호 16)를 갖는 CDR3H를 포함하는 중쇄, 및

[0144] - 상보성 결정 영역 CDR1L, CDR2L 및 CDR3L, 아미노산 서열 RSSQLVHSNGNTYLH(서열번호 17)을 갖는 CDR1L, 아미노산 서열 KVSNRFS(서열번호 18)를 갖는 CDR2L 및 아미노산 서열 SQSTHVPWT(서열번호 19)을 갖는 CDR3L을 포함하는 중쇄.

[0145] 일부 실시양태에서, CD40 항체는 12B4 항체로부터 유래하고, 하기를 포함한다:

[0146] - 상보성 결정 영역 CDR1H, CDR2H 및 CDR3H, 아미노산 서열 GYTFTDYVLH(서열번호 20)을 갖는 CDR1H, 아미노산 서열 YINPYNDGTYNEKFKG(서열번호 21)을 갖는 CDR2H, 및 아미노산 서열 GYPAYSGYAMDY(서열번호 22)를 갖는 CDR3H를 포함하는 중쇄, 및

[0147] - 상보성 결정 영역 CDR1L, CDR2L 및 CDR3L, 아미노산 서열 RASQDISNYLN(서열번호 23)을 갖는 CDR1L, 아미노산 서열 YTSRLHS(서열번호 24)를 갖는 CDR2L 및 아미노산 서열 HHGNTLPWT(서열번호 25)를 갖는 CDR3L을 포함하는 중쇄.

[0148] 일부 실시양태에서, CD40 항체는 표 A에 기재된 바와 같이 선택된 mAb1, mAb2, mAb3, mAb4, mAb5 및 mAb6으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0149] 표 A: CD40 항체

mAb1 [11B6 VH/VkV2]	서열번호 26	서열번호 27
mAb2 [11B6 VHV3/VkV2]	서열번호 28	서열번호 27
mAb3 [12B4]	서열번호 29	서열번호 30
mAb4 [24A3]	서열번호 31	서열번호 32
mAb5 [CP870,893]	서열번호 33	서열번호 34
mAb 6 [12E12]	서열번호 35	서열번호 36

[0150]

[0151] 서열번호 26 (인간화 11B6의 가변 중쇄 영역(VH)(v2)의 아미노산 서열)

[0152] EVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSTGYMHVVKQAHGQGLEWIGRINPYNGATSYNQNFKDRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREDYV YWQGQTTVTSSAS

[0153] 서열번호 27 (인간화 11B6 VL의 가변 중쇄 영역(VL)Vk(v2)의 아미노산 서열)

[0154] DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLIYKVSNRFSQVDFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPWT FGGGTK

[0155] 서열번호 28 (인간화 11B6의 가변 중쇄 영역 VH(v3)의 아미노산 서열)

[0156] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSTGYMHVVRQAPGQGLEWIGRINPYNGATSYNQNFKDRVTLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREDYV YWQGQTTVTSSAS

[0157] 서열번호 29 (mAb3(12B4)의 VH 아미노산 서열)

[0158] EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYVLHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGYPAYSGYAMDYWGQTSVTSSAS

- [0159] 서열번호 30 (mAb3(12B4)의 VL 아미노산 서열)
- [0160] DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCHHGNTLPWTFGGGT
K
- [0161] 서열번호 31 (mAb4(24A3 HC)의 VH 아미노산 서열)
- [0162] DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYSHWIRQFPGNKLEWMGYIYSGSTNYPNPSLKSRI SITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDSATYFCARFYYG
YSFFDYWGQGTTLTVSSAS
- [0163] 서열번호 32 (mAb4(24A3 KC)의 VL 아미노산 서열)
- [0164] QIVLTQSPAFMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSEAEADAATYYCQQWSSNPLTFGAGTK
- [0165] 서열번호 33 (mAb5의 VH 아미노산 서열)
- [0166] QVQLVQSGAEVKKPKGASVKVSKASGYFTGYMHVWRQAPQGKLEWMGWINPDSSGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELNRLSDDTAVYYCARDQPL
GYCTNGVCSYFDYWGQGTLLTVSSAS
- [0167] 서열번호 34 (mAb5의 VL 아미노산 서열)
- [0168] DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIYSWLAWYQQKPGKAPNLLIYASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANIFPLTFGGGT
K
- [0169] 서열번호 35 (mAb6(12E12 H3 인간화 HC)의 VH 아미노산 서열)
- [0170] EVQLVESGGGLVPGGSLKLSCATSGFTFSDYYMYWVRQAPGKLEWVAYINSGGGSTYYPTVKGRTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLP
FHAMDYWGQGTLLTVSSAS
- [0171] 서열번호 36 (mAb6(인간화 K2 12E12)의 VL 아미노산 서열)
- [0172] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQFNKLPTFGGGT
K
- [0173] 일부 실시양태에서, CD40 항체는 CD40 작용제 항체이다. CD40 작용제 항체는 W02010/009346, W02010/104747 및 W02010/104749에 기재되어 있다. 개발 중의 기타 항-CD40 작용제 항체에는 화이자(Pfizer)에서 개발한 완전 인간 IgG2 CD40 작용제 항체인 CP-870,893이 포함된다. 이것은 3.48×10^{-10} M의 KD로 CD40에 결합하지만, 인간 방광 암종 세포주를 면역원으로 사용하여 생성된 마우스 항체 클론 S2C6으로부터 시애틀 제네틱스(Seattle Genetics)가 개발한 인간화 IgG1 항체인 CD40L(예를 들면, 미국 특허 제7,338,660호 참조) 및 SGN-40의 결합을 차단하지 않는다. 이는 1.0×10^{-9} M의 KD로 CD40에 결합하고, CD40과 CD40L 사이의 상호작용을 증강시키는 작용을 하여 부분적 작용제 효과를 나타낸다[참조: Francisco JA, et al., Cancer Res, 60: 3225-31, 2000]. 보다 더 구체적으로, CD40 작용제 항체는 표 A에 기재된 바와 같이 선택된 mAb1, mAb2, mAb3, mAb4, mAb5 및 mAb6으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0174] 일부 실시양태에서, CD40 작용제 항체의 중쇄 또는 경쇄(즉, 본 발명의 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩티드(들)에 접합 또는 융합되지 않은 쇠)는 CD40L의 CD40 결합 도메인에 접합 또는 융합된다.
- [0175] 일부 실시양태에서, CD40L의 CD40 결합 도메인은 임의로 링커, 바람직하게는 본 명세서에서 후술하는 바와 같은 FlexV1 링커를 통해 상기 CD40 작용제 항체의 경쇄 또는 중쇄의 C-말단에 융합된다.
- [0176] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체는, 항체의 중쇄가 본 발명의 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩티드에 융합 또는 접합되고 경쇄가 CD40L의 CD40 결합 도메인에 접합 또는 융합되는 CD40 작용제 항체로 구성된다(서열번호 4).
- [0177] 일부 실시양태에서, 항체는 랑게린에 특이적이다.
- [0178] 일부 실시양태에서, 항체는 ATCC 수탁 번호 PTA-9852를 갖는 항체 15B10으로부터 유래한다. 일부 실시양태에서, 항체는 ATCC 수탁 번호 PTA-9853을 갖는 항체 2G3으로부터 유래한다. 일부 실시양태에서, 항체는 W02011032161에 기재된 바와 같은 항체 91E7, 37C1 또는 4C7로부터 유래한다.
- [0179] 일부 실시양태에서, 항-랑게린 항체는 15B10 항체의 상보성 결정 영역 CDR1H, CDR2H 및 CDR3H를 포함하는 중쇄

및 15B10 항체의 상보성 결정 영역 CDR1L, CDR2L 및 CDR3L을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0180] 일부 실시양태에서, 항-랑게린 항체는 2G3 항체의 상보성 결정 영역 CDR1H, CDR2H 및 CDR3H를 포함하는 중쇄 및 2G3 항체의 상보성 결정 영역 CDR1L, CDR2L 및 CDR3L을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0181] 일부 실시양태에서, 항-랑게린 항체는 4C7 항체의 상보성 결정 영역 CDR1H, CDR2H 및 CDR3H를 포함하는 중쇄 및 4C7 항체의 상보성 결정 영역 CDR1L, CDR2L 및 CDR3L을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0182] 일부 실시양태에서, 항체는 표 B에 기재된 바와 같이 선택된 mAb7, mAb8, mAb9, mAb10, mAb11 및 mAb12로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0183] 표 B

mAb7 [15B10]	서열번호 37	서열번호 38
mAb8 [2G3]	서열번호 39	서열번호 40
mAb9 [4C7]	서열번호 41	서열번호 42

[0184]

[0185] 서열번호 37 (15B10의 가변 중쇄 영역(VH)의 아미노산 서열)

[0186] SVKMSCKASGYTFTDYVISWVKQRTGQGLEWIGDIYPGSGSYFYNNFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYFCA

[0187] 서열번호 38 (15B10의 가변 경쇄(VL)의 아미노산 서열)

[0188] ASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTNFTLKI SRVEAEDLGlyFCS

[0189] 서열번호 39 (2G3의 가변 중쇄 영역(VH)의 아미노산 서열)

[0190] SSVKMSCKASGYTFTDYVISWVKQRTGQGLEWIGDIYPGSGSYFYNNFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYFCA

[0191] 서열번호 40 (2G3의 가변 경쇄(VL)의 아미노산 서열)

[0192] VTLCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRVSGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCA

[0193] 서열번호 41 (4C7의 중쇄 아미노산 서열)

[0194] QVQLQSGAELVRPGASVTLSCASGYTFIDHDMHWVQTPVYGLEWIGAIDPETGDTGYNQKFKGKAILTADKSSRTAYMELRSLTSEDSAVYYCTIPFYYSNYSFPAYWGQALVTVAAKTTAPSVYPLAPVCGGTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSSGLSSGVHTFPALLQSGLYTLSSSVTVTSNTWPSQITICNVAHPASSTKVDKKIEPRVPIQNPCPLKECPPCADLLGGPSVFI FPPKIKDVLMI SLSPMVTVCVVVDVSEDDPDAQISWFVNNVEVHTAQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMGSEKFKCKVNNRALPSPIEKTISKPRGPPVRAPQVYVLPPEAEEMTKKEFSLTCMITGFLPAEIAVDWTSNGRTEQNYKNTATVLDSDGSYFMYSLKLRVQKSTWERGSLFACSVVHEGLHNHLTTKTI SRSLGKAS

[0195] 서열번호 42 (4C7의 경쇄의 아미노산 서열)

[0196] QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQRKPGSSPKPWYIATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELKRADAAPTVISIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLTITKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNREK

[0197] 일부 실시양태에서, 이중 폴리펩티드는 화학적 커플링을 사용하여 본 발명의 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩티드(들)에 접합된다. 접합체 모이어티에 대한 항체의 부착 또는 접합을 위한 몇몇 방법이 당해 기술분야에 공지되어 있다. 모이어티를 항체에 접합시키는 데 사용된 링커 유형의 예에는 하이드라존, 티오에테르, 에스테르, 디설파이드 및 발린-시트룰린 링커 등의 펩티드-함유 링커가 포함되지만, 이들로 한정되지 않는다. 예를 들면, 리소좀 구획 내의 낮은 pH에 의해 절단되기 쉬운 또는 카텝신(예를 들면, 카텝신 B, C, D) 등의 종양 조직에서 우선적으로 발현되는 프로테아제 등의 프로테아제에 의해 절단되기 쉬운 링커가 선택될 수 있다. 폴리펩티드를 접합시키는 기술은 특히 당해 기술분야에 공지되어 있다[참조: 예를 들면, Arnon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy," in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy (Reisfeld et al. eds., Alan R. Liss, Inc., 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery," in Controlled Drug Delivery (Robinson et al. eds., Marcel Dekker, Inc., 2nd ed. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review," in Monoclonal Antibodies

'84: Biological And Clinical Applications (Pinchera et al. eds., 1985); "Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy," in Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy (Baldwin et al. eds., Academic Press, 1985); and Thorpe et al., 1982, Immunol. Rev. 62:119-58; see also, e.g., PCT publication WO 89/12624.]. 전형적으로, 펩티드는, 각각 N-하이드록시숙신이미드 에스테르 또는 말레이미드 관능기를 통해 항체 상의 라이신 또는 시스테인 잔기에 공유 결합된다. 조작된 시스테인을 사용하는 접합 또는 비자연 아미노산의 도입은 접합체의 균질성을 개선시키는 것으로 보고되었다[참조: Axup, J.Y., Bajjuri, K.M., Ritland, M., Hutchins, B.M., Kim, C.H., Kazane, S.A., Halder, R., Forsyth, J.S., Santidrian, A.F., Stafin, K., et al. (2012). Synthesis of site-specific antibody-drug conjugates using unnatural amino acids. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 109, 16101-16106.; Junutula, J.R., Flagella, K.M., Graham, R.A., Parsons, K.L., Ha, E., Raab, H., Bhakta, S., Nguyen, T., Dugger, D.L., Li, G., et al. (2010). Engineered thio-trastuzumab-DM1 conjugate with an improved therapeutic index to target human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. Clin. Cancer Res.16, 4769-4778]. 주누툴라트 등(Junutula et al.)(참조: Nat Biotechnol. 2008; 26:925-32)은 "THIOMAB"(TDC)로 불리는 시스테인-기반 부위-특이적 접합을 개발했고, 이는 종래의 접합 방법과 비교하여 개선된 치료 지수를 나타내는 것으로 주장되고 있다. 항체에 도입된 비자연 아미노산에 대한 접합도 ADC에 대해 조사되고 있고; 그러나, 이 접근법의 일반성은 아직 확립되지 않았다[참조: Axup et al., 2012]. 특히, 당업자는 또한 아실 공여체 글루타민-함유 태그(예: Gin-함유 펩티드 태그 또는 Q-태그)로 조작된 Fc-함유 폴리펩티드, 또는 폴리펩티드 조작(예: 폴리펩티드 상의 아미노산 결실, 삽입, 치환 또는 돌연변이를 통해)에 의해 활성화된 내인성 글루타민을 상정할 수 있다. 이어서, 트랜스글루타미나제는 아민 공여체(예: 반응성 아민을 포함하거나 반응성 아민에 부착된 소분자)와 공유적으로 가교결합하여, 아실 공여체 글루타민-함유 태그 또는 접근 가능한/노출된/반응성 내인성 글루타민을 통해 Fc-함유 폴리펩티드에 부위 특이적으로 접합되는 아민 공여체와의 조작된 Fc-함유 폴리펩티드 접합체의 안정한 및 균일한 모집단을 형성할 수 있다(WO 2012059882).

- [0198] 일부 실시양태에서, 이종 폴리펩티드(특히 본 명세서에 개시된 임의의 항체, 특히 상기 정의된 바와 같은 12E12 항체로부터 유래하는 임의의 CD40 항체)는, US20160031988A1 및 US20120039916A1에 기재된 바와 같이 코헤신 융합 단백질에 대한 비공유 커플링을 가능하게 하는 독케틴 도메인 또는 다중 도메인에 의해 본 발명의 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩티드에 접합된다.
- [0199] 일부 실시양태에서, 이종 폴리펩티드(특히 본 명세서에 개시된 임의의 항체, 특히 상기 정의된 바와 같은 12E12 항체로부터 유래하는 임의의 CD40 항체)는 본 발명의 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩티드(들)에 융합되어 융합 단백질을 형성한다.
- [0200] 일부 실시양태에서, 이종 폴리펩티드(특히 본 명세서에 개시된 임의의 항체, 특히 상기 정의된 바와 같은 12E12 항체로부터 유래하는 임의의 CD40 항체)는 본 발명의 SARS-CoV-2 폴리펩티드의 N-말단 또는 C-말단에 융합될 수 있다.
- [0201] 일부 실시양태에서, 본 발명의 SARS-CoV-2 폴리펩티드(들)는 직접적으로 또는 링커를 통해 이종 폴리펩티드(특히 본 명세서에 개시된 임의의 항체, 특히 상기 정의된 바와 같은 12E12 항체로부터 유래하는 임의의 CD40 항체)에 융합된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "직접"은 본 발명의 SARS-CoV-2 폴리펩티드의 말단(N 또는 C-말단)의 (최초 또는 최후의) 아미노산이 이종 폴리펩티드의 말단(N 또는 C 말단)의 (최초 또는 최후의) 아미노산에 융합된다. 이러한 직접 융합은 문헌[참조: (Vigneron et al., Science 2004, PMID 15001714), (Warren et al., Science 2006, PMID 16960008), (Berkers et al., J. Immunol. 2015a, PMID 26401000), (Berkers et al., J. Immunol. 2015b, PMID 26401003), (DeLong et al., Science 2016, PMID 26912858) (Liepe et al., Science 2016, PMID 27846572), (Babon et al. al.al., Nat.Med.2016, PMID 27798614)]에 기재된 바와 같이 자연적으로 발생할 수 있다.
- [0202] 일부 실시양태에서, 링커는 하기 기재된 바와 같이 FlexV1, f1, f2, f3 또는 f4로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0203] QTPTNTISVTPTNNSPTNNSNPKNP (flexV1, 서열번호 43)
- [0204] SSVSPTTSVHPTPTSPVPTPTKSSP (f1, 서열번호 44)
- [0205] PTSTPADSSITPTATPTATPTIKG (f2, 서열번호 45)
- [0206] TVTPTATATPSAIVTTITPTTATTKP (f3, 서열번호 46)

- [0207] TNGSITVAATAPTPTPTVNATPSAA (f4, 서열번호 47)
- [0208] 일부 실시양태에서, 본 발명의 융합 단백질은, 링커에 의해 직접 또는 간접적으로 서로 융합될 수 있는 본 발명의 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 SARS-CoV-2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 융합 단백질은, 링커에 의해 직접 또는 간접적으로 서로 융합될 수 있는, 폴리펩티드(M1-110), 폴리펩티드(M132-222), 폴리펩티드(N78-206), 폴리펩티드(N276-411), 폴리펩티드(S125-250), 폴리펩티드(S280-598), 폴리펩티드(S680-1029) 및 폴리펩티드(S1056-1209)를 포함한다.
- [0209] 일부 실시양태에서, 이중 폴리펩티드(특히 본 명세서에 개시된 임의의 항체, 특히 상기 정의된 바와 같은 12E12 항체로부터 유래하는 임의의 CD40 항체)는 폴리펩티드에 융합된 RBD 폴리펩티드를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드에 접합되지 않는다(S125-250, "Spep1").
- [0210] 일부 실시양태에서, 이중 폴리펩티드(특히 본 명세서에 개시된 임의의 항체, 특히 상기 정의된 바와 같은 12E12 항체로부터 유래하는 임의의 CD40 항체)는 폴리펩티드에 융합된 폴리펩티드(N276-411, "Npep2")를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드에 접합되지 않는다(S1056-1209, "Spep4").
- [0211] 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체("Gen2a" 또는 "CD40.CoV2"로 명명됨)는 CD40 항체(특히 본 명세서에 개시된 임의의 항체, 특히 상기 정의된 바와 같은 12E12 항체로부터 유래하는 임의의 CD40 항체)로 구성되고, 여기서
- [0212] - 항체의 중쇄는 RDB 폴리펩티드에 융합되고,
- [0213] - 항체의 경쇄는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2"), 폴리펩티드(S125-250, "Spep1") 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합된다.
- [0214] 일부 실시양태에서, Gen2a 항체의 경쇄는 Npep2-Spep1-f2-Spep4의 화학식을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되며, 여기서 f2는 본 명세서에 기재된 바와 같은 링커를 나타낸다. 일부 실시양태에서, Gen2a 항체의 경쇄는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합된다.
- [0215] 일부 실시양태에서, Gen2a 항체는 서열번호 48에 제시된 중쇄 및 서열번호 49에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함한다.
- [0216] 서열번호 48 > [hAnti-CD40VH3-LV-hIgG4H-C-ViralSARS-CoV-2-스파이크-RBD]
- [0217] EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKATSGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAYINSGGGSTYYPDIVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLP
FHAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGLVKDYFPEPVTWNSGALTSGLVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVEISKYGPCCPAPAFEGGSPVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR
LTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLGLKASRVQPTESIVRFPNITNLCFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCAVDSVLYNSASFSTFKCY
GVSPSTKLNDLCFTNNYADSFVIRGDEVQRIPAGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNDLSKVGGNYLYRLFRKSNLKPFRERDISTEYQAGSTPCNG
VEGFNCYFPLQSYGFPQTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNF
- [0218] 서열번호 49 > [hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK-C-f4-ViralSARS-CoV-2-Npep2-Spep1-f2-Spep4]
- [0219] DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFNKLPTFGGGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAKVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGECASITVAATAPTPTPTVNATPSAAASRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTQYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIK
LDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPTEPKDKKKKADETQALPQRQKKQVTVTLPAADLDDFSKQLQQSMARNVVIVKCEQFQSNDFLGVVYHKNKS
WMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTRPT
STPADSSTITPTATPTATPTIKGAPHGTVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAI CHDGAHFPGREGVFSNGTHWFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVIVIGVN
NTVYDPLQPELDSFKEELDKYFNHTSPDVLGDISGINASVNNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQY
- [0220] 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체("Gen2b"로 명명됨)는 CD40 항체(특히 본 명세서에 개시된 임의의 항체, 특히 상기 정의된 바와 같은 12E12 항체로부터 유래하는 임의의 CD40 항체)로 구성되며, 여기서
- [0221] - 항체의 중쇄는 폴리펩티드(S125-250, "Spep1") 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되고,
- [0222] - 항체의 경쇄는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2") 및 RBD 폴리펩티드를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융

합된다.

[0223] 일부 실시양태에서, Gen2b 항체의 중쇄는 Spep1-f2-Spep4의 화학식을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되며, 여기서 f2는 본 명세서에 기재된 바와 같은 링커를 나타낸다. 일부 실시양태에서, Gen2b 항체의 중쇄는 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합된다.

[0224] 일부 실시양태에서, Gen2b의 경쇄는 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합된다.

[0225] 일부 실시양태에서, Gen2b 항체는 서열번호 50에 제시된 중쇄 및 서열번호 51에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함한다.

[0226] 서열번호 50 > [hAnti-CD40VH3-LV-hIgG4H-C-Flex-v1-ViralSARS-CoV-2-Spep1-f2-pep4]

[0227] EVQLVESGGGLVPGGSLKLSKATSGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAYINSGGGSTYYPDTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARRGLP
FHAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVEKYGPCCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR
LTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLGLKASTNGSITVAATAPTVTPTNATPSAAASRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTQDYKHWPQIAQFAPS
SAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTPEPKDKKKKADETQALPQRQKKQTVTLPAADLDDFSKQLQQSMASRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNAT
RFASVYAWNRKRI S NCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPSTKLNLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQGTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVG
GNYNYLRLFRKSNLKPFRDITSEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNF

[0228] 서열번호 51 > [hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK-C-f4-ViralSARS-CoV-2-Npep2-스파이크-RBD]

[0229] DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPKGAVKLLIYYTSLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFNKLPTFGGGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWVKDNLQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGECASTNGSITVAATAPTVTPTNATPSAAASRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTQDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIK
LDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTPEPKDKKKKADETQALPQRQKKQTVTLPAADLDDFSKQLQQSMASRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNAT
RFASVYAWNRKRI S NCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPSTKLNLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQGTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVG
GNYNYLRLFRKSNLKPFRDITSEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNF

[0230] 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체("Gen2c"로 명명됨)는 CD40 항체(특히 본 명세서에 개시된 임의의 항체, 특히 상기 정의된 바와 같은 12E12 항체로부터 유래하는 임의의 CD40 항체)로 구성되며, 여기서

[0231] - 항체의 중쇄는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2"), 폴리펩티드(S125-250, "Spep1") 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되고,

[0232] - 항체의 경쇄는 RBD 폴리펩티드에 융합된다.

[0233] 일부 실시양태에서, Gen2c 항체의 중쇄는 Npep2-Spep1-f2-Spep4의 화학식을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되며, 여기서 f2는 본 명세서에 기재된 바와 같은 링커를 나타낸다. 일부 실시양태에서, Gen2c 항체의 중쇄는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합된다.

[0234] 일부 실시양태에서, Gen2c 항체는 서열번호 52에 제시된 중쇄 및 서열번호 53에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함한다.

[0235] 서열번호 52 > [hAnti-CD40VH3-LV-hIgG4H-C-f4-ViralSARS-CoV-2-Npep2-Spep1-f2-Spep4]

[0236] EVQLVESGGGLVPGGSLKLSKATSGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAYINSGGGSTYYPDTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARRGLP
FHAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVEKYGPCCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR
LTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLGLKASTNGSITVAATAPTVTPTNATPSAAASRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTQDYKHWPQIAQFAPS
SAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTPEPKDKKKKADETQALPQRQKKQTVTLPAADLDDFSKQLQQSMA
RNVVIVKCEQFQSNDFLGVYYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFMLDLEGGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPGQFSALEP
LVLDLPIGINITRFQTLALHRSYLTRPTSTPADSSITPTATPTATPTIKGAPHGTVFLHVTYVPAQEKNTTAPAI CHDGAHFPREGVFSNGTHWFTQ
RNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFNHTSPDVLGDISGINASVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ
Y

- [0237] 서열번호 53 > [hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK-C-ViralSARS-CoV-2-스파이크-RBD]
- [0238] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFNKLPTFGGGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGECASRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRI SN CVADY SVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
QIAPGQTGKIADYNYKL PDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRV
VVL SFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNF
- [0239] 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체("CD40.CoV2v"로 명명됨)는 CD40 항체(특히 본 명세서에 개시된 임의의 항체, 특히 상기 정의된 바와 같은 12E12 항체로부터 유래하는 임의의 CD40 항체)로 구성되며, 여기서
- [0240] - 항체의 중쇄는 RBD 폴리펩티드에 융합되고,
- [0241] 항체의 경쇄는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2"), 폴리펩티드(S125-250, "Spep1") 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합된다.
- [0242] 일부 실시양태에서, CD40.CoV2v 항체의 경쇄는 Npep2-Spep1-f2-Spep4의 화학식을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되며, 여기서 f2는 본 명세서에 기재된 바와 같은 링커를 나타낸다. 일부 실시양태에서, CD40.CoV2v 항체의 경쇄는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합된다.
- [0243] 일부 실시양태에서, CD40.CoV2v 항체는 서열번호 54에 제시된 중쇄 및 서열번호 55에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함한다.
- [0244] 서열번호 54 > [hAnti-CD40VH3-LV-hIgGK-C-ViralSARS-CoV-2-스파이크-RBDC221S 변이체(남아프리카 돌연변이 20H/501Y.V2)]
- [0245] EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAYINSGGGSTYYPDTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLP
FHAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVEKYGPCCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR
LTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLKASRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRI SN CVADY SVLYNSASFSTFKCY
GVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVQR IAPGQTGNIADYNYKL PDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNG
VKGFCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVL SFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNF
- [0246] 서열번호 55 > [hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK-C-f4-ViralSARS-Cov-2-Npep2-Spep1C12S-f2-Spep4]
- [0247] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFNKLPTFGGGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGECASTNGSITVAATAPTPTVNTATPSAAASRRGEQTTQGNFGDQELIRQGTIDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIK
LDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMARNVVIKVFCEQFSDNPFLGVVYHKNKNS
WMESEFRVYSSANCTFEYVSQFLMDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPGQFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTRPT
STPADSSTITPTATPTATPTIKGAPHGTVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAI CHDGAHFPREGVFSVNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIIVN
NTVYDPLQPELDSFKEELDKYFNHTSPDVLGDISGINASVNNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQY
- [0248] 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체("CD40.N2.RBDv"로 명명됨)는 CD40 항체(특히 상기 정의된 바와 같은 12E12 항체로부터 유래하는 임의의 CD40 항체)로 구성되며, 여기서
- [0249] - 항체의 중쇄는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2")에 융합되고,
- [0250] - 항체의 경쇄는 RBD 폴리펩티드에 융합된다.
- [0251] 일부 실시양태에서, CD40.N2.RBDv는 서열번호 56에 제시된 중쇄 및 서열번호 57에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함한다.
- [0252] 서열 번호 56 > [hAnti-CD40VH3-LV-hIgG4H-C-f4-ViralSARS-Cov-2-Npep2]
- [0253] EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAYINSGGGSTYYPDTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLP
FHAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVEKYGPCCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR

LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGKASTNGSITVAATAPTPTVNATPSAAASRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPS
ASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTPEPKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSM

[0254] 서열번호 57 > [hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK-C-ViralSARS-CoV-2-스파이크-RBD_{C221S} SA var]

[0255] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFNKLPTFGGGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGECASRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRRKISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPKLNLCFTNVYADSFVIRGDEV
QIAPGQTGNIADYNYKLDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNGNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVKGFCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRV
VLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNF

[0256] 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체는 CD40 항체("CD40.N2.RBDv-2"로 명명됨)(특히 상기 정의된 바와 같은 12E12 항체로부터 유래하는 임의의 CD40 항체)로 구성되며, 여기서

[0257] - 항체의 중쇄는 RBD 폴리펩티드에 융합되고,

[0258] - 항체의 경쇄는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2")에 융합된다.

[0259] 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체("CD40.RBDvS4.N2"로 명명됨)는 CD40 항체(특히 상기 정의된 바와 같은 12E12 항체로부터 유래하는 임의의 CD40 항체)로 구성되며, 여기서

[0260] - 항체의 중쇄는 RBD 폴리펩티드 및 상기 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되고,

[0261] - 항체의 경쇄는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2")에 융합된다.

[0262] 일부 실시양태에서, CD40.RBDvS4.N2 항체의 중쇄는 서열번호 58에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합된다.

[0263] 일부 실시양태에서, CD40.RBDvS4.N2는 서열번호 59에 제시된 중쇄 및 서열번호 60에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함한다.

[0264] 서열번호 59 > [hAnti-CD40VH3-LV-hIgG4H-C-ViralSARS-CoV-2-RBD_{C221S} SA var-Spep4]

[0265] EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAYINSGGGSTYYPDIVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLP
FHAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKITYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPAFEGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR
LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGKASRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRRKISNCVADYSVLVNSASFSTFKCY
GVSPKLNLCFTNVYADSFVIRGDEVRIAPGQTGNIADYNYKLDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNGNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNG
VKGFCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNFASAPHGTVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIKCHDGAHFPREGV
SNGTHWFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFNKHTSPDVLGDISGINASVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLI
DLQELGKYEQY

[0266] 서열번호 60 > [hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK-C-f4-ViralSARS-CoV-2-Npep2]

[0267] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFNKLPTFGGGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGECASRVQPTESITVAATAPTPTVNATPSAAASRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIK
LDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTPEPKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSM

[0268] 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체("CD40.N2S1.RBDvS4"로 명명됨)는 CD40 항체(특히 상기 정의된 바와 같은 12E12 항체로부터 유래하는 임의의 CD40 항체)로 구성되며, 여기서

[0269] - 항체의 중쇄는 폴리펩티드(N276-411, "Npep2") 및 폴리펩티드(S125-250, "Spep1")를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합되고,

[0270] - 항체의 경쇄는 RBD 폴리펩티드 및 폴리펩티드(S1056-1209, "Spep4")를 포함하는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합된다.

[0271] 일부 실시양태에서, CD40.N2S1.RBDvS4 항체의 경쇄는 서열번호 58에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프

폴리펩티드에 융합된다. 일부 실시양태에서, CD40.N2S1.RBDvS4 항체의 중쇄는 서열번호 61에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리에피토프 폴리펩티드에 융합된다.

[0272] 일부 실시양태에서, CD40.N2S1.RBDvS4 항체는 서열번호 62에 제시된 중쇄 및 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함한다.

[0273] 서열번호 62 > [hAnti-CD40VH3-LV-hIgG4H-C-f4-ViralSARS-CoV-2-Npep2-Spep1_{C12S}]

[0274] EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSGATSGFTSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAYINSGGGSTYYPDTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARRGLP
FHAMDIYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPAFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR
LTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLGLKASTNGSITVAATPTVTPVNTATPSSAAASRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPS
ASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTPEPKDKKKKADETQALPQRKKQQTITLLPAADLDDFSKQLQQSMA
SNVVIKVECFQFSNDPFLGVYYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFMLDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHPTINLVRDLPGQFSALEP
LVDLPIGINITRFQTLALHRSYL

[0275] 서열번호 63 > [hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK-C-ViralSARS-CoV-2-RBD_{C221S} SA var- Spep4]

[0276] DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQFNKLPTFGGGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGECASRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNKRKISNCVADYSLVYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVR
QIAPGQTGNIADYNYKLDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNGYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRV
VVLSEFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNFASAPHGVVFLHVTYVPAQEKNTTAPAI CHDGAHFPREGVFSNGTHWVFTQRNFYEPQIITDNTFVSG
NCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASVNNIQQEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQY

[0277] 일부 실시양태에서, 상기 정의된 집합체 Gen2a, Gen2b, Gen2c, CD40.CoV2v, CD40.N2.RBDv, CD40.N2.RBDv-2, CD40.RBDvS4.N2 또는 CD40.N2S1.RBDvS4에 포함된 RBD 폴리펩티드는 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 범위에 있고 특히 서열번호 3의 위치 417, 452, 484 또는 501의 하나 이상에 비-자연 발생 C538S 돌연변이 및 적어도 하나의 자연 발생 돌연변이를 포함하는 아미노산으로 구성된다.

[0278] 특히, 상기 정의된 집합체 Gen2a, Gen2b, Gen2c, CD40.CoV2v, CD40.N2.RBDv, CD40.N2.RBDv-2, CD40.RBDvS4.N2 또는 CD40.N2S1.RBDvS4에 포함된 RBD 폴리펩티드는 하기로 구성될 수 있다:

[0279] · 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 범위에 있고 N501Y 자연 발생 돌연변이 및 C538S 비-자연 발생 돌연변이를 포함하는 아미노산;

[0280] · 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 범위에 있고 K417T, E484K, N501Y 자연 발생 돌연변이 및 비-자연 발생 돌연변이 C538S 돌연변이를 포함하는 아미노산;

[0281] · 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 범위에 있고 K417N, E484K, N501Y 자연 발생 돌연변이 및 비-자연 발생 C538S 돌연변이를 포함하는 아미노산("RBD 남아프리카 변이체"); 또는

[0282] · 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 범위에 있고 E484Q, L452N 자연 발생 돌연변이 및 비-자연 발생 C538S 돌연변이를 포함하는 아미노산("RBD 인도 변이체").

[0283] 상기 정의된 집합체 Gen2a, Gen2b, Gen2c, CD40.CoV2v, CD40.N2.RBDv, CD40.N2.RBDv-2, CD40.RBDvS4.N2 또는 CD40.N2S1.RBDvS4에 포함된 RBD 폴리펩티드는 바람직하게는 서열번호 3의 위치 319의 아미노산 잔기로부터 위치 541의 아미노산 잔기까지의 범위에 있고 K417N, E484K, N501Y 자연 발생 돌연변이 및 비-자연 발생 C538S 돌연변이를 포함하는 아미노산으로 구성될 수 있다("RBD 남아프리카 변이체").

[0284] 본 발명의 폴리펩티드를 생산하는 방법:

[0285] 본 발명의 항체인 SARS-CoV-2 폴리펩티드, 융합 단백질은 임의의 화학적, 생물학적, 유전적 또는 효소적 기술 등, 제한 없이, 단독으로 또는 조합하여 당해 기술분야에 공지된 임의의 기술에 의해 생성될 수 있다. 목적하는 서열의 아미노산 서열을 알고 있으면, 당업자는 폴리펩티드 생산을 위한 표준 기술에 의해 상기 폴리펩티드를 용이하게 생산할 수 있다. 예를 들면, 이들은 공지된 고상 방법을 사용하여, 바람직하게는 시판되는 펩티드 합성 장치(예: Applied Biosystems사 제조, Foster City, California)를 사용하고 제조업체의 지시에 따라 합성

할 수 있다. 또는, 본 발명의 폴리펩티드 및 융합 단백질은 현재 당해 기술분야에 공지된 재조합 DNA 기술에 의해 합성될 수 있다. 예를 들면, 이들 단편은, 목적하는 (폴리)펩티드를 발현 벡터에 코딩하는 DNA 서열을 도입하고, 이러한 벡터를, 목적하는 폴리펩티드를 발현하는 적절한 진핵생물 또는 원핵생물의 숙주에 도입한 후에 DNA 발현 산물로서 수득할 수 있고, 이들은 공지된 기술을 사용하여 이후에 분리할 수 있다.

[0286] 재조합 발현을 위해, DNA 작제물은 바람직하게는 본 발명에 따른 접합체의 중쇄 및 경쇄의 N-말단에 신호 펩티드를 코딩하는 서열을 포함한다.

[0287] **약제 및 백신 조성물:**

[0288] 융합 단백질 및 항체 및 본 명세서에 기재된 항체를 포함하는 SARS-CoV-2 폴리펩티드 및 접합체는 하나 이상의 약제학적 조성물의 일부로서 투여될 수 있다. 임의의 종래의 담체 매질이, 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성하거나 그렇지 않으면 약제학적 조성물의 임의의 기타 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용하는 것과 같이 본 발명의 폴리펩티드와 양립할 수 없는 경우를 제외하고는, 이의 용도는 본 발명의 범위 내에서 고려된다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 기능할 수 있는 물질의 일부 예에는 락토스, 글루코스 및 수크로스 등의 당류; 옥수수 전분, 감자 전분 등의 전분; 셀룰로오스 및 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트 등의 이의 유도체; 분말화 트래가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 코코아 버터 및 좌약 왁스 등의 부형제; 팜유, 면실유 등의 오일; 홍화유, 참기름; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 프로필렌 글리콜 등의 글리콜; 에틸 올레이트, 에틸 라우레이트 등의 에스테르류; 아가; 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄 등의 완충제; 알긴산; 발열원 비함유 물; 등장성 생리식염수; 링거액; 에틸알코올, 인산염 완충액, 게다가 라우릴 황산나트륨, 스테아린산마그네슘 등의 기타 무독성 호환 윤활제를 포함하지만 이들로 한정되지 않고, 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미료, 향료 및 방향제, 방부제 및 항산화제도 제형업자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0289] 본 명세서에 기재된 융합 단백질 및 항체를 포함하는 SARS-CoV-2 폴리펩티드 및 접합체는 백신 조성물을 제조하는 데 특히 적합하다.

[0290] 일부 실시양태에서, 본 발명의 백신 조성물은 항원으로서 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩티드를 포함한다. 본 발명의 SARS-CoV-2 폴리펩티드의 이점 중 하나는 이들이 HLA 클래스-I 제한 에피토프 및/또는 HLA 클래스-II 제한 에피토프 및/또는 항체 에피토프를 포함하는 복수의 에피토프를 포함한다는 점이다.

[0291] 일부 실시양태에서, 본 발명의 백신 조성물은 본 발명의 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 SARS-CoV-2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 백신 조성물은 이상적으로는 폴리펩티드(M1-110), 폴리펩티드(M132-222), 폴리펩티드(N78-206), 폴리펩티드(N276-411), 폴리펩티드(S125-250), 폴리펩티드(S280-598), 폴리펩티드(S680-1029) 및 폴리펩티드(S1056-1209)를 포함한다.

[0292] 일부 실시양태에서, 본 발명의 백신 조성물은 항원으로서 본 발명의 하나 이상의 접합체(본 명세서에 기재된 융합 단백질 및 항체를 포함)를 포함한다.

[0293] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명의 백신 조성물은 애주번트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 애주번트는 명반이다. 일부 실시양태에서, 애주번트는 불완전 프로인트 보조제(IFA) 또는 30-70%, 바람직하게는 40-60%, 더 바람직하게는 45-55% 중량 비율(w/w)로 존재하는 기타 오일 기반 애주번트이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 백신 조성물은, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, 및 TLR8 작용제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 Toll-유사 수용체(TLR) 작용제를 포함한다.

[0294] **폴리뉴클레오티드 및 이의 용도:**

[0295] 본 발명의 추가 목적은 SARS-CoV-2 폴리펩티드 또는 본 발명의 접합체(본 발명의 융합 단백질 및 항체를 포함)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 폴리뉴클레오티드는 바람직하게는 본 발명에 따른 접합체의 중쇄 및 경쇄의 N-말단에 신호 펩티드를 코딩하는 서열을 포함하여 접합체가 생체내에서 발현 및 분비될 수 있다.

[0296] 통상, 상기 폴리뉴클레오티드는 DNA 또는 RNA 분자이고, 이는 플라스미드, 코스미드, 에피솜, 인공 염색체, 파지 또는 바이러스 벡터 등의 임의의 적합한 벡터에 포함될 수 있다.

[0297] 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 이를 필요로 하는 대상체에게 백신접종하기에 특히 적합하다.

[0298] 본 명세서에 정의된 바와 같이 대상체에게 폴리뉴클레오티드를 전달하기 위한 다양한 방법이 존재한다. 예를 들면, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 양이온성 리포솜을 포함하는 양이온성 폴리머로 제형화될 수 있다. 기타 리

포숨도 자가-산성 핵산 분자를 제형화 및 전달하는 효과적인 수단을 나타낸다. 또는, DNA는 약리학적 전달을 위해 바이러스 벡터, 바이러스 입자 또는 세균에 도입될 수 있다. 바이러스 벡터는 감염 능력이 있거나, 약독화(질한 유발 능력을 감소시키는 돌연변이를 포함) 또는 복제 결핍될 수 있다. DNA를 이용하여 병원성 자가-단백질의 침착, 축적 또는 활성을 방지하는 방법은 바이러스 벡터, 또는 코딩된 자가항원에 대한 체액성 반응을 증가시키는 기타 전달 시스템을 사용하여 증강될 수 있다. 일부 실시양태에서, DNA는 금 입자, 다당류 기반 지지체, 또는 입자 충격(탄도 전달)에 의해 주입, 흡입 또는 전달될 수 있는 기타 입자 또는 비드를 포함하는 고체 지지체에 접합될 수 있다. 핵산 제제를 전달하는 방법은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들면, 미국 특허 제5,399,346호, 제5,580,859호 및 제5,589,466호를 참조한다. 포유동물 세포로의 전달을 위해, 다수의 바이러스 기반 시스템이 개발되었다. 예를 들면, 레트로바이러스 시스템이 기재되어 있다[참조: U.S. Patent No. 5,219,740; Miller et al, Biotechniques 7:980-990 (1989); Miller, Human Gene Therapy 1 :5-14, (1990); Scarpa et al, Virology 180:849-852 (1991); Burns et al, Proc. Natl Acad. Sci. USA 90:8033-8037 (1993); and, Boris-Lawrie and Temin, Cur. Opin. Genet. Develop. 3: 102-109 (1993)]. 다수의 아데노바이러스 벡터가 또한 기재되어 있다[참조: 예를 들면, Haj-Ahmad et al., J. Virol. 57:267-274 (1986); Bett et al., J. Virol. 67:591 1-5921 (1993); Mittereder et al, Human Gene Therapy 5:717-729 (1994); Seth et al., J. Virol. 68:933-940 (1994); Barr et al, Gene Therapy 1 :51-58 (1994); Berkner, BioTechniques 6:616-629 (1988); and, Rich et al, Human Gene Therapy 4:461-476 (1993)]. 아데노-관련 바이러스(AAV) 벡터 시스템도 핵산 전달을 위해 개발되었다. AAV 벡터는 당해 기술분야에 공지된 기술을 사용하여 용이하게 작제할 수 있다 [참조: 예를 들면, U.S. Patent Nos. 5,173,414 and 5,139,941; International Publication Nos. WO 92/01070 and WO 93/03769; Lebkowski et al, Molec. Cell Biol. 8:3988-3996 (1988); Vincent et al, Vaccines 90 (Cold Spring Harbor Laboratory Press) (1990); Carter, Current Opinion in Biotechnology 3:533-539 (1992); Muzyczka, Current Topics in Microbiol. And Immunol. 158:97-129 (1992); Kotin, Human Gene Therapy 5:793-801 (1994); Shelling et al., Gene Therapy 1 : 165-169 (1994); and, Zhou et al., J. Exp. Med. 179: 1867-1875 (1994)].

[0299] 일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 바이러스 벡터 없이 전달된다. 예를 들면, 폴리뉴클레오티드는 대상체에게 전달되기 전에 리포솜에 패키징될 수 있다. 지질 캡슐화는 일반적으로 핵산에 안정적으로 결합하거나 이를 포획 및 보유할 수 있는 리포솜을 사용하여 수행된다. 핵산 전달을 위한 담체로서 리포솜의 사용에 대한 검토를 위해, 문헌[참조: 예를 들면, Hug et al, Biochim. Biophys. Acta. 1097: 1-17 (1991); Straubinger et al., in Methods of Enzymology, 101: 512-527 (1983)]을 참조한다. 또는, 폴리뉴클레오티드는 전기천공법(즉, 전기천공법에 의한 근육 전달)을 통해 전달된다.

[0300] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 근육내("IM") 주사에 의해 전달된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 산 핵산 분자는 비강내로, 경구로, 피하로, 피내로, 정맥내로, 점막으로 전달되거나, 피부를 통해 각인되거나, 진피로 또는 진피를 통해 전달되는 입자에 부착된다. 또는, 폴리뉴클레오티드는 리포솜 또는 하전된 지질을 수반하거나 수반하지 않는 국소 도포에 의해 피부 세포로 전달될 수 있다. 또 다른 대안은 핵산을 흡입제로서 전달하는 것이다.

[0301] 치료 방법:

[0302] SARS-CoV-2 폴리펩티드 및 접합체(융합 단백질 및 항체를 포함) 및 본 명세서에 기재된 약제학적 또는 백신 조성물은 SARS-CoV-2에 대한 면역 반응을 유도하는 데 특히 적합하고, 따라서 백신 목적으로 사용될 수 있다.

[0303] 따라서, 본 발명의 추가 목적은, 치료학적 유효량의 본 발명의 하나 이상의 SARS-CoV-2 폴리펩티드를 투여하는 단계를 포함하는, SARS-CoV-2에 대한 백신접종을 필요로 하는 대상체를 백신접종하는 방법에 관한 것이다.

[0304] 본 발명의 추가 목적은, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 하나 이상의 접합체를 투여하는 단계를 포함하는, SARS-CoV-2에 대한 예방접종을 필요로 하는 대상체를 백신접종하는 방법에 관한 것이다.

[0305] 본 발명의 추가 목적은, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 또는 백신 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, SARS-CoV-2에 대한 예방접종을 필요로 하는 대상체를 백신접종하는 방법에 관한 것이다.

[0306] 본 발명의 또 다른 목적은, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오티드를 투여하는 단계를 포함하는, SARS-CoV-2에 대한 예방접종을 필요로 하는 대상체를 백신접종하는 방법에 관한 것이다.

[0307] 일부 실시양태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 융합 단백질 및 항체를 포함하는 SARS-CoV-2 폴리펩티드 및 접합체 및 약제학적 또는 백신 조성물은 특히 Covid-19의 치료에 적합하다.

- [0308] 일부 실시양태에서, 대상체는 인간 또는 코로나바이러스 감염에 취약할 수 있는 임의의 기타 동물(예를 들면, 고양이 및 개 등의 가축; 말, 소, 돼지, 닭 등의 가축 및 농장 동물)일 수 있다. 전형적으로, 상기 대상체는 비영장류(예를 들면, 낙타, 당나귀, 얼룩말, 소, 돼지, 말, 염소, 양, 고양이, 개, 랫트 및 마우스) 및 영장류(예를 들면, 원숭이, 침팬지 및 인간)를 포함하는 포유동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 비-인간 동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 농장 동물 또는 애완동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간 유아이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간 어린이이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간 성인이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 노인이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 미숙아이다.
- [0309] 일부 실시양태에서, 대상체는 증상이 있거나 무증상일 수 있다.
- [0310] 통상, 본 발명의 활성 성분(즉, 본 명세서에 기재된 바와 같은 융합 단백질 및 항체를 포함하는 SARS-CoV-2 폴리펩티드 및 접합체 및 약제학적 또는 백신 조성물)은 대상체에게 치료학적 유효량으로 투여된다. 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 1일 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 것임을 이해할 것이다. 임의의 특정 대상체에 대한 특정 치료 유효 용량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성물, 대상체의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용된 특정 화합물의 배설 속도; 치료 기간; 사용된 특정 폴리펩티드와 조합하여 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 분야에서 공지된 유사한 인자를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다. 예를 들면, 목적하는 치료 효과를 달성하는 데 필요한 수준보다 낮은 수준에서 화합물의 용량을 개시하고 목적하는 효과가 달성될 때까지 용량을 점진적으로 증가시키는 것은 당해 기술분야의 기술 범위 내에 있다. 그러나, 제품의 1일 투여량은 성인당 1일당 0.01 내지 1,000mg의 범위까지 다양할 수 있다. 특히, 조성물은 치료되는 대상체에 대한 투여량의 증상 조절을 위해 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 250 및 500mg의 활성 성분을 함유한다. 약물은 통상 약 0.01mg 내지 약 500mg의 활성 성분, 특히 1mg 내지 약 100mg의 활성 성분을 함유한다. 약물의 유효량은 통상 0.0002mg/kg 내지 약 20mg/kg/일, 특히 약 0.001mg/kg 내지 7mg/kg/일의 투여량 수준으로 공급된다.
- [0311] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 융합 단백질 및 항체를 포함하는 SARS-CoV-2 폴리펩티드 및 접합체 및 약제학적 또는 백신 조성물은, 임의의 소정 경우에 가장 적합한 경로는 치료되는 상태의 성질 및 중증도 및 사용되는 특정 활성제의 성질에 따라 달라질 것이지만, 임의의 투여 경로, 특히 경구, 비강, 직장, 국소, 흡입(예를 들면, 실하), 비경구(예를 들면, 피하, 근육내, 피내 또는 정맥내) 및 경피 투여에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0312] 일부 실시양태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 융합 단백질 및 항체를 포함하는 SARS-CoV-2 폴리펩티드 및 접합체 및 약제학적 또는 백신 조성물은, 예를 들면, 임의의 공지된 치료제 또는 SARS-CoV-2 코로나바이러스에 대한 백신접종 방법과 조합하여 대상체에게 투여될 수 있다. 이러한 공지된 치료제의 비제한적 예는 램데시비르, 로피나비르, 리토나비르, 하이드록시클로로퀸 및 클로로퀸 등의 항바이러스제를 포함하지만 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 융합 단백질 및 항체를 포함하는 SARS-CoV-2 폴리펩티드 및 접합체 및 약제학적 또는 백신 조성물은 면역 체크포인트 억제제와 함께 투여된다. 면역 체크포인트 억제제의 예에는 PD-1 길항제, PD-L1 길항제, PD-L2 길항제, CTLA-4 길항제, VISTA 길항제, TIM-3 길항제, LAG-3 길항제, IDO 길항제, KIR2D 길항제, A2AR 길항제, B7-H3 길항제, B7-H4 길항제 및 BTLA 길항제가 포함된다. 일부 실시양태에서, PD-1(프로그램된 사멸-1) 축 길항제에는 PD-1 길항제(예를 들면, 항-PD-1 항체), PD-L1(프로그램된 사멸 리간드-1) 길항제(예를 들면, 항-PD-L1 항체) 및 PD-L2(프로그램된 사멸 리간드-2) 길항제(예를 들면, 항-PD-L2 항체)가 포함된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체에는 MDX-1106(또한 Nivolumab, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 및 Opdivo[®]로도 공지됨), 머크(Merck) 3475(또한 Pembrolizumab, MK-3475, Lambrolizumab, Keytruda[®] 및 SCH-900475로 공지됨) 및 CT-011(또한 Pidilizumab, hBAT 및 hBAT-1로도 공지됨)이 포함된다. 일부 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 AMP-224(또한 B7-DCIg로도 공지됨)이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 YW24355.S70, MPDL3280A, MDX-1105 및 MEDI4736으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. BMS-936559로도 공지된 MDX-1105는 WO2007/005874에 기재된 항-PD-L1 항체이다. 항체 YW243.55.S70은 WO 2010/077634 A1에 기재된 항-PD-L1이다. MEDI4736은 WO2011/066389 및 US2013/034559에 기재된 항-PD-L1 항체이다. MDX-1106-04, ONO-4538 또는 BMS-936558로도 공지된 MDX-1106은 미국 특허 제 8,008,449호 및 WO2006/121168에 기재된 항-PD-1 항체이다. MK-3475 또는 SCH-900475로도 공지된 머크(Merck) 3745는 미국 특허 제 8,345,509호 및 WO2009/114335에 기재된 항-PD-1 항체이다. hBAT 또는 hBAT-1로도 공지된 CT-011(Pidilizumab)은 WO2009/101611에 기재된 항-PD-1 항체이다. B7-DCIg로도 공지된 AMP-224는 WO2010/027827 및 WO2011/066342에 기재된 PD-L2-Fc 융합 가용성 수용체이다. 아테졸리무맙은 미국 특허 제

8,217,149호에 기재된 항-PD-L1 항체이다. 아벨루맵은 US 20140341917에 기재된 항-PD-L1 항체이다. CA-170은 W02015033301 및 W02015033299에 기재된 PD-1 길항제이다. 다른 항-PD-1 항체는 미국 특허 제8,609,089호, US 2010028330, 및/또는 US 20120114649에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맵, 펌브롤리주맵 또는 피딜리주맵으로부터 선택되는 항-PD-1 항체이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 길항제는 아벨루맵, BMS-936559, CA-170, 두르발루맵, MCLA-145, SP142, STI-A1011, STIA1012, STI-A1010, STI-A1014, A110, KY1003 및 아테졸리루맵으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 바람직한 것은 아벨루맵, 두르발루맵 또는 아테졸리루맵이다.

[0313] 본 발명은 하기 도면 및 실시예에 의해 추가로 설명될 것이다. 그러나, 이들 실시예 및 도면은 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

도면의 간단한 설명

[0314] **도 1. 항-CD40.SARS-CoV-2 Gen2a, 2b, 2c 융합 단백질의 설계 및 물리적 특성.** A) 항-CD40.SARS-CoV-2 Gen2a, 2b, 2c, CD40.CoV2v, CD40.N2.RBDv, CD40.N2.RBDv-2, CD40.RBDvS4.N2, CD40.N2S1.RBDvS4 융합 단백질의 개략도. B) 쿠마시에 브릴리언트 블루 R250으로 염색된 환원 및 비-환원 SDS PAGE에 의해 단백질-A 정제된 항-CD40.SARS-CoV-2 Gen2a, 2b, 2c 융합 단백질의 3개의 상이한 배치의 분석. 분자량 마커는 양쪽 겔의 최후의 우측 레인에 도시된다(벤치마크 사전-염색된 단백질 래더; 180, 115, 82, 64, 49, 37, 26, 19, 15, 6kDa; 써모피셔(ThermoFisher)로부터).

도 2. A) 인간 CD40 및 B) 인간 IgG에 대한 항-CD40 Gen2a, Gen2b 및 Gen2c 융합 단백질의 결합. 표시된 작제물에 상응하는 융합 단백질을 물 농도에 의해 정규화하고, 희석 시리즈는 인간 CD40 엑토도메인 단백질(상부 패널) 또는 염소 항-인간 IgG 폴리클로날 혈청으로 코팅된 표면에 첨가하고, 결합을 가능하게 하도록 인큐베이팅하고, 세척한 다음, 호세라디쉬 퍼옥시다제(horseradish peroxidase; HRP)에 접합된 항-인간 IgG 시약과 함께 인큐베이팅하고, 이어서 세척하고, HRP 발색 기질로 발색한다.

도 3. SARS-CoV-2 감염된 회복기 공여자 PBMC 배양물에서 SARS-CoV-2-특이적 T 세포의 시험관내 확장을 통해 시험된 Gen2a, Gen2b 및 Gen2c 융합 단백질에서의 CD40-표적화된 SARS-CoV2pep 항원. SARS-CoV-2⁺ 공여자 환자 1 PBMC는 IL-2 및 항-CD40 Gen2a, Gen2b, Gen2c 융합 단백질(1nM 또는 10nM)로 9일 동안 배양하고, 이어서 SARS-CoV-2 N 및 S 영역에 특이적인 펩티드 풀로 자극하고, 이어서 세포내 사이토카인 염색(ICS)에 의해 분석했다. 1 = DMSO 자극; 2, 3, 4 = N 영역을 포함하는 펩티드 풀로 자극; 5, 6, 7 = RBD 영역을 포함하는 펩티드 풀로 자극; 8 = SEB 폴리클로날 자극; 9, 10 = Spep1 영역을 포함하는 펩티드 풀로 자극; 11, 12 = Spep4 영역을 포함하는 펩티드 풀로 자극. 막대 그래프는, 세포내 인터페론 γ (I+), 세포내 종양 괴사 인자 α (T+) 또는 이들 둘 다(I+T+)를 갖는 CD4⁺ T 세포의 %에 대한 누적 값을 나타낸다.

도 4: 다양한 H 및 L쇄 작제물 공-형질감염 실험의 상대적 발현의 CD40-결합 ELISA에 의한 평가의 예. ELISA 플레이트는 1 μ g/ml의 인간 CD40 엑토도메인 단백질로 코팅되었고, 결합된 항체의 검출은 항-인간 IgG-HRP 시약을 통해 수행되었다. CHO-S 형질감염 상층액은 희석되지 않은 상태에서 개시되었다(대조군 항-인간 CD40 12E12 hIgG4 항체 배치 PAB2220의 경우 1 μ g/ml 포인트에서). 작제물 명명법은 표 2에 상세히 설명되어 있다.

도 5: 항-CD40.Gen2 백신에 의해 유도된 COVID-19 회복기 환자의 다기능 CD4⁺ T 세포 반응. 13명의 COVID 환자로 부터의 PBMC는 0일차에 1nM의 항-CD40.Gen2a 백신, 또는 백신에 포함된 각 항원(RBD, S1, S4, N2)과 중첩하는 등몰량의 펩티드 풀에 의해 자극시켰다. IL-2로 8일간의 배양 후, 세포는 각각의 개별 펩티드 풀(1 μ g/ml) 또는 그렇지 않은(unstim.) 풀에 의해 재자극시켰다. 시험관내 T 세포 확장은 유세포 측정에 의해 분석되었다. 개별 CD4⁺ T 세포 반응(IFN γ , TNF α 및 IL-2의 합계) 및 백신으로 자극시킨 PBMC에 대한 평균값. 통계 분석에는 다중 비교의 일원 ANOVA 검정이 사용되었다. (ns, 유의하지 않음; * p<0,05; *** p<0,001; ****p<0,0001).

도 6: 프라이밍 주사 44일 후에 hu-마우스의 비장에서 hu-B 세포 내의 SARS-CoV-2 S 단백질-특이적 IgG 스위칭 인간 B-세포 빈도. A. 4개의 실험 그룹, 7 내지 9마리 동물/그룹을 포함하는 NSG 인간화(hu) 마우스에서의 백신 접종 전략의 개요. B. 면역화 44일 후의 Hu-마우스 비장 세포를 먼저 PE-SARS-CoV-2 S 단백질과 함께 4°C에서 1 시간 동안 인큐베이팅했다. 세척 단계 후, 항-마우스 CD45, 항-인간(h) CD45, 항-hCD19, 항-hCD20, 항-hIgG로 4°C에서 30분 동안 세포를 염색했다. 비장 세포에 대한 염색에는 생존율 마커도 포함되었다(LiveDead aqua). 세포를 FACS 완충액(PBS 1% FCS)으로 2회 세척하고, LSRII 유세포 분석기(BD Biosciences)에서 획득했다. 분석은

FlowJo v.10.7.1에서 수행되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예 1:

중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 팬데믹은 금세기에 인류에게 최대의 세계적 건강 위협으로 부상했다. 신속성, 전 세계적 확산 속도 및 관찰된 사망률의 증강에 의해, 공중 보건, 사회-경제적 및 과학적 문제가 발생한다. SARS-CoV-2는 경도의 상기도 질환(일반적 감기-유사 증상)과 때때로 중증의 하기도 질환, 및 다기관 부전 및 사망을 유도하는 폐외 증상과 유사한 임상 병리를 나타내는 호흡기 증후군을 유발할 수 있다.

치료제나 백신은 이용할 수 없다. 그러나, 바이러스가 모집단에 확립된 경우, SARS-CoV-2 백신은 이환율과 사망률을 감소시키는 데 필수적이다. 후보 백신의 개발을 가속화하기 위해, 즉시 사용가능한 백신 플랫폼의 사용은 출현 및 재등장하는 병원체에 대해 조정하고 적응시키는 것이 중요하다. 준비된 DC-표적화 백신 플랫폼 내에서 SARS-CoV-2에 대한 후보 백신을 출현 및 재등장 병원체에 맞게 조정하고 적응시켰다.

특정 DC 세포내 수용체에 대해 지시된 특정 인간화 모노클로날 항체(mAb)를 사용하여, 내인성 DC에 대한 표적 항원(공공, 지배적 또는 교차-반응성) 전달을 갖는 백신을 조정하는 플랫폼을 개발했다. 낮은 항원 용량에서도, 강력한 체액 및 세포 면역 반응을 개시하기 위해 항원-특이적 면역 반응의 항원 제시 및 활성화를 조장하는 것을 의도한다. HIV 또는 HPV를 표적화하는 백신의 1상 연구에서 임상 개발을 유도하는 시험관내 및 생체내 데이터의 대규모 세트를 생성했다[1-6]. 이전에, HIV T 세포 에피토프의 스트레치와 융합된 항-CD40 mAb가 인간[3], NHP[2] 또는 인간화 마우스[1]에서 폴리에피토프 T 세포 반응을 생성하는 것을 입증했다. 또한, HIV.Env gp140 과 융합된 항-CD40 백신은 Pox 백터와 조합되거나, DNA 또는 DREP HIV 백신의 부스트로서 사용되어, 강력하고 견고한 T 및 B 세포 반응을 유발했다[6](P Liljestrom/Y Levy, 개인 데이터). 이 DC-표적화 플랫폼은 전임상 단계에서 몇몇 감염증(에볼라, 플루, 클라미디아, TB 감염)에서 현재 검증되었으며, 금년 임상 1상 시험(HIV 예방 및 HPV와 관련된 두경부암)으로 진행될 예정이다.

온라인 소프트웨어(NetMHC-4.0 및 NetMHCII-2.3) 및 펩티드 결합 예측 소프트웨어에 의해 예측된 MHC-I 및 -II 에피토프를 맵핑하기 위해, 이러한 단백질의 아미노산 서열에 대한 인 실리코(in silico) 분석 덕분에, 백신 후보에 포함되는 특정 에피토프를 동정했다. B 세포 에피토프는 또한 온라인 소프트웨어(BepiPred-2.0 및 Discotop)를 사용하여 맵핑되었고, SARS-CoV-2 및 -CoV-1 사이에서 서열이 상동성인 에피토프가 풍부한 영역도 맵핑되었다.

SARS-CoV-2의 4개 구조 단백질(S, N, M 및 E)은 각각 NetMHC 4.0(<https://services.healthtech.dtu.dk/service.php?NetMHC-4.0>) 및 NetMHCII 2.3(<https://services.healthtech.dtu.dk/service.php?NetMHCII-2.3>), MHC 클래스-I 및 MHC 클래스-II/펩티드 결합 예측 소프트웨어를 사용하여 분석되었다.

선형 B 세포 에피토프는 BepiPred 2.0(<https://services.healthtech.dtu.dk/service.php?BepiPred-2.0>)을 사용하여 예측되었다.

80개 HLA-클래스 I(9-mer 펩티드용) 및 54개 HLA-클래스 II 분자(15-mer 펩티드용)를 T-세포 에피토프 예측에 사용했다.

기재된 SARS-CoV-1 T- 및 B-세포 에피토프가 수록되었고, SARS-CoV-2와의 상동성(%)과, 상이한 β-코로나바이러스 사이의 서열 보존이 연구되었다.

예측된 B, CD8 및 CD4 SARS-CoV-2 에피토프의 클러스터를 포함하는 영역(및 특히 상이한 β-코로나바이러스 사이의 보존된 영역)과, 기재된 B, CD8 및 CD4 SARS-CoV-1 에피토프가 선택되었다.

NAb에 의해 표적화된 SARS-CoV-1의 서열은 특히 백신 영역에 포함되도록 선택되었다.

영역은 달케(Dahlke) 등에 의해 발표된 SARS-CoV-2의 B-세포 반응에 대한 최근 지도제작법을 고려하여 정의되었다.

또한, 영역은 기타 그룹에 의해 발표된 T- 및 B-세포 예측 에피토프에 따라 조정되었다[참조: Prachar M et al bioRxiv pre-print, Bojin F et al pre-print, Fast et al, [7-10]].

[0328] 상기에서 언급한 방법론을 기반으로, 하기의 목적 영역을 동정했다(표 1 참조).

표 1

백신의 설계에 사용할 수 있는 SARS-CoV-2 단백질의 동정된 목적 영역

	특성	백신 제안	
합계	길이(aa)	M1-110 M132-211 N78-206 N276-411 S125-250 S280-598 S680-1029 S1056-1209	1415
	β-코로나바이러스 사이의 보존된 영역의 수		8
	잠재적 SARS-CoV-2 CD8 T-세포 에피토프의 수(예측)/% 클래스-I 적용범위(A, B, C)		5485/100%
	공개된 잠재적 SARS-CoV-2 CD8 T-세포 에피토프의 %(예측)		74%
	인간 또는 동물 모델의 보호와 관련된 기재된 SARS-CoV-1 CD8 T-세포 에피토프의 수(기재된 합계)		13(28)
	잠재적 SARS-CoV CD4 T-세포 에피토프의 수(예측)/% 클래스-II HLA 적용범위(DR, DP, DQ)		7198/100%
	공개된 잠재적 SARS-CoV-2 CD4 T-세포 에피토프의 %(예측)		75%
	인간 또는 동물 모델의 보호와 관련된 기재된 SARS-CoV-1 CD4 T-세포 에피토프(기재된 합계)		11(36)
	잠재적 SARS-CoV-2 선형 B-세포 에피토프의 수(예측)		35
	공개된 잠재적 SARS-CoV-2 선형 B-세포 에피토프의 %(예측)		68%
	인간 또는 동물 모델에서 중화 활성화와 관련된 기재된 SARS-CoV-1 B-세포 에피토프(기재된 합계)		6(66)
	인간에서 기재된 SARS-CoV-2 선형 B-세포 에피토프		29

[0329]

[0330] 실시예 2

[0331] 방법:

[0332] 발현 벡터 및 단백질 정제 생산의 방법 및 CD40 결합 특이성을 포함하는 품질 보증은 기재된 바와 같다[1; 2; 3]. 단백질 발현은 TransIT[®]-CHO 형질감염 키트(Mirus)를 사용하여 일시적 CHO-S(차이니스 햄스터 난소 세포) 형질감염을 통해 수행되었다. 클로닝은, CHO-최적화 코돈을 사용하여, 다양한 조합으로 벡터에 연결하기에 편리한 제한 부위에 의해 전형적으로 결합된 다양한 SARS-CoV-2 항원 영역을 코딩하는 합성 DNA 카세트를 사용했다.

[0333] [1] Flamar AL., S. Zurawski, F. Scholz, I. Gayet, L. Ni, XH. Li, E. Klechevsky, J. Quinn, S. Oh, D. H. Kaplan, J. Banchereau and G. Zurawski. 2012. Noncovalent assembly of anti-Dendritic Cell antibodies and antigens for evoking immune responses in vitro and in vivo. *J. Immunol.* 189: 2645-55.

[0334] [2] Flamar AL., Y. Xue, S. M. Zurawski, M. Montes, B. King, L. Sloan, S. Oh, J. Banchereau, Y. Levy and G. Zurawski. 2013. Targeting concatenated HIV antigens to human CD40 expands a broad repertoire of multifunctional CD4+ and CD8+ T Cells. *AIDS.* 27: 2041-51.

[0335] [3] Zurawski G., X. Shen, S. Zurawaski, G. D. Tomaras, D. C. Montafiori, M. Roederer, G. Ferrari, C. Lacabartz, P. Klucar, Z. Wang, K. E. Foulds, SF. Kao, X. Yu, A. Sato, N. L. Yates, C. LaBranche, S. Stanfield-Oakley, K. Kibler, B. Jacobs, A. Salazar, S. Self, E. Fulp, R. Gottardo, L. Galmin, D. Weiss, A. Cristillo, G. Pantaleo and Y. Levy. 2017. Superiority in rhesus macaques of targeting HIV-1 Env gp140 to CD40 versus LOX-1 in combination with replication-competent NYVAC-KC for induction of Env-specific antibody and T Cell responses. *J. Virol.* 91: 1-20.

[0336] 결과:

[0337] 이전에 인간 DC-수용체의 패널: CD40, DCIR, 랑게린 및 LOX-1에 대한 신규 항원-제조항체의 조성물, 발현, 분비 및 사용 방법에 대한 특허를 받았다. DC-표적화 기술은 항-DC 수용체 모노클로날 항체 중쇄 및/또는 경쇄의 C-말단에 대한 병원체 항원의 직접적 융합의 조작을 기반으로 한다. 따라서, 선택된 CoV 항원 영역의 코딩 서열은, 사내-정의된 링커 펩티드가 산재하는, 중쇄 또는 경쇄 상의 연결된 항원 영역으로서 분자 클로닝에 의

해 융합된다.

[0338] 항-COVID-19 DC-표적화 백신 후보를 위한 발현 작제물은, 인간화 항-인간 CD40 12E12 IgG4 항체의 중쇄 또는 경쇄 C-말단에 유연한 링커 영역을 갖거나 갖지 않는 다양한 SARS-CoV-2 항원-코딩 영역 또는 영역 조합으로 조작되었다.

[0339] 중쇄 및 경쇄 발현 작제물은 Expi CHO-S 세포에 일시적으로 공-형질감염시키고, 이어서 ELISA에 의해 분비된 재조합 융합 항체 단백질의 발현에 대해 시험하여, hIgG4 수준 및/또는 인간 CD40 결합의 상대적 생산을 측정했다. ELISA 측정은 인간화 항-인간 CD40 12E12 IgG4 항체의 1 µg/ml 표준 곡선과 비교하여 등급화했다(도 4 참조). 이 초기 검정은 스케일업 백신 생산에 잠재적으로 유용한 범위에서 생성물을 생성한 작제물 조합을 결정하기 위한 것이었다. 이것은 표 2에 도시된 생산성 능력을 반영한다.

[0340] 표 2에 도시된 생성된 백신 후보의 품질은 (i) 환원 및 비환원 조건하에서 SDS-PAGE에 의해 분해되고 쿠마시에 블루로 염색된 rAbs. 항원 융합 단백질의 SDS-PAGE 분석에 의해 및/또는 (ii) 크기 배제 크로마토그래피 분석에 의해 평가되었다.

표 2

작제물의 생산성 능력

항-CD40 백신 후보			ELISA CD40 결합*	SDS PAGE 관찰**
명칭(존재하는 경우)	중쇄의 항원	경쇄의 항원		
CD40.CoV2 - Gen2a	RBD	f-Npep2-Spep1 _(C136S) -f2-Spep4	중	양호한 생산 (18 mgs), 호모이량체 QA-
Gen2b	f-Spep1 _(C136S) -f2-Spep4	f-Npep2-RBD	저	단편 (1.4 mgs), QA-
Gen2c	f-Npep2-Spep1 _(C136S) -f2-Spep4	RBD	중	양호, 여분 밴드가 보다 적음
CD40.CoV2v	RBD _{SA} var	f-Npep2-Spep1 _(C136S) -f2-Spep4	중	양호, 그러나 호모이량체 QA-
CD40.N2.RBDv	f-Npep2	RBD _{SA} var	고	양호 (13.7 mgs), QA+
CD40.N2.RBDv-2	RBD _{SA} var	f-Npep2	고	양호 (15 mgs) QA+
CD40.RBDvS4.N2	RBD _{SA} var-Spep4	f-Npep2	중	양호 (<1 mg) QA+
CD40.N2S1.RBDvS4	f-Npep2-Spep1 _(C136S)	RBD _{SA} var-Spep4	중	양호 (1.3 mg) QA+

[0341]

[0342] *ELISA CD40 결합 분비된 산물은 Expi CHO-S 세포로의 H 및 L쇄 발현 작제물의 시험 공-형질감염의 결과를 지칭한다. 데이터는 내부 검정 대조군 단백질(예: 1 µg/ml에서 항-CD40 12E12 mAb(예를 들면, 항-인간 CD40 12E12 hIgG4 항체 배치 PAB2220) 및/또는 사전에 정의된 발현 특성을 갖는 작제물, 도 4 참조)에 기초하여 없음, 저, 중 또는 고로서 광범위하게 분류되었다.

[0343] ** SDS PAGE 관찰은, 단백질 A 친화성 크로마토그래피에 의해 CHO-S 상청액으로부터 정제한 후에 환원 및/또는 비환원 SDS.PAGE로 평가된 바와 같이, 평가된 생산된 백신 후보의 품질을 지칭한다. 없음은 평가되지 않은 것을 지칭하며(일반적으로, 발현이 없거나 또는 낮거나, 또는 예를 들면 중간으로 확인되거나, 복제 또는 확장된 반복 형질감염 실험에서 실패했기 때문); 양호한 QA+는, 추가 저분자량 밴드로 표시되는 최소 분해뿐만 아니라, 항원 융합 부하와 일치하는 이동 위치에 H 및 L쇄 밴드를 갖고 2H+2L쇄 구조와 일치하는 충분히 균형잡힌 염색을 갖는 생성물을 지칭하고; 불량은 단독으로 또는 조합하여 다수의 문제를 지칭하고, 여기에는 추가의 저분자량 밴드로 표시되는 2H+2L쇄 구조 및/또는 분해와 일치하지 않는 생성물을 지칭하는 약한 멀티밴드 QA- 또는

단편화 불량이 포함되고; **호모이량체**는 일반적으로 일부 2H 생성물 및 2H + 2L 생성물과 일치하는 비환원 상의 추가 저분자량 밴드의 존재를 지칭한다.

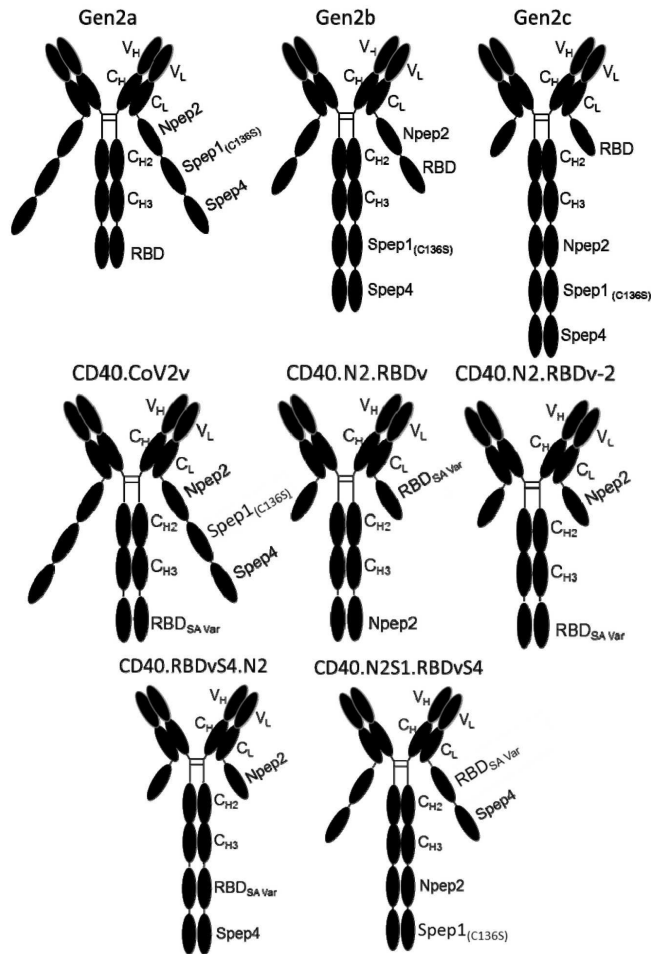
- [0344] 특히, 하기와 같이 최고의 생산성과 품질을 갖는 8개 작제물을 생성했다(도 1):
- [0345] - 중쇄(hAnti-CD40VH3-LV-hIgG4H) 상에 1개 펩티드(ViralSARS-CoV-2 스파이크-RBD) 및 경쇄(hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK) 상에 3개 펩티드(ViralSARS-CoV-2 Npep2, Spep1, Spep4)를 갖는 Anti-CD40.COVID-19 작제물 "Gen2a"
- [0346] - 중쇄(hAnti-CD40VH3-LV-hIgG4H) 상에 2개 펩티드(ViralSARS-CoV-2 Spep1, Spep4) 및 경쇄(hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK) 상에 2개 펩티드(ViralSARS-CoV-2 Npep2, 스파이크-RBD)를 갖는 Anti-CD40.COVID-19 작제물 "Gen2b"
- [0347] - 중쇄(hAnti-CD40VH3-LV-hIgG4H) 상에 3개 펩티드(ViralSARS-CoV-2 Npep2, Spep1, Spep4) 및 경쇄(hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK) 상에 1개 펩티드(ViralSARS-CoV-2 Spike-RBD)를 갖는 Anti-CD40.COVID-19 작제물 "Gen2c"
- [0348] - 중쇄(hAnti-CD40VH3-LV-hIgG4H) 상에 1개 펩티드(ViralSARS-CoV-2 스파이크-RBD_{SA VAR}) 및 경쇄(hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK) 상에 3개 펩티드(ViralSARS-CoV-2 Npep2, Spep1_{C136S}, Spep4)를 갖는 Anti-CD40.COVID-19 작제물 "CD40.CoV2v"
- [0349] - 중쇄(hAnti-CD40VH3-LV-hIgG4H) 상에 1개 펩티드(ViralSARS-CoV-2 Npep2) 및 경쇄(hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK) 상에 1개 펩티드(ViralSARS-CoV-2 스파이크-RBD_{SA VAR})를 갖는 Anti-CD40.COVID-19 작제물 "CD40.N2.RBDv"
- [0350] - 중쇄(hAnti-CD40VH3-LV-hIgG4H) 상에 1개 펩티드(ViralSARS-CoV-2 스파이크-RBD_{SA VAR}) 및 경쇄(hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK) 상에 1개 펩티드(ViralSARS-CoV-2 Npep2)를 갖는 Anti-CD40.COVID-19 작제물 "CD40.N2.RBDv-2"
- [0351] - 중쇄(hAnti-CD40VH3-LV-hIgG4H) 상에 2개 펩티드(ViralSARS-CoV-2 스파이크-RBD_{SA VAR}, Spep4) 및 경쇄(hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK) 상에 1개 펩티드(ViralSARS-CoV-2 Npep2)를 갖는 Anti-CD40.COVID-19 작제물 "CD40.RBDvS4.N2"
- [0352] - 중쇄(hAnti-CD40VH3-LV-hIgG4H) 상에 2개 펩티드(ViralSARS-CoV-2 Npep2, Spep1_{C136S}) 및 경쇄(hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK) 상에 2개 펩티드(ViralSARS-CoV-2 Spike-RBD_{SA VAR}, Spep4)를 갖는 Anti-CD40.COVID-19 작제물 "CD40.N2S1.RBDvS4"
- [0353] 항-CD40 Gen2a, Gen2b 및 Gen2c 융합 단백질이 인간 CD40에 결합한다는 것을 확인했다(도 2). 이어서, Gen2a, Gen2b 및 Gen2c 융합 단백질의 CD40 표적화 SARS-CoV2 pep 항원은 SARS-CoV-2 감염 회복기 공여자 PBMC 배양에서 SARS-CoV-2-특이적 T 세포의 시험관내 확장을 통해 시험했다(도 3).
- [0354] 도 5에서, 항-CD40.Gen2a 백신이 COVID-19 회복기 환자의 PBMC에서 다기능 CD4+ T 세포 반응을 유발했음을 나타낸다.
- [0355] 도 6A에 기재된 프로토콜에 따라, 동종 또는 이종 프라임/부스트 백신접종 전략으로 제공된 항-CD40 Gen2a 백신의 면역원성을 연구했다. 결과는 도 6B에 도시되어 있다. 백신이 S-특이적 IgG+ hu-B 세포를 유발한다는 것을 보여준다(도 6B). 흥미롭게도, 애주번트의 첨가는 S-특이적 IgG+ hu-B 세포를 유도하는 데 필요하지 않다는 것을 보여준다(도 6B).
- [0356] **참고문헌:**
- [0357] 본 출원 전체에 걸쳐, 다양한 참고문헌이 본 발명이 속하는 최신 기술을 설명한다. 이들 참고문헌의 개시는 본 개시에 참조에 의해 편입된다.
- [0358] 1. Cheng L, Wang Q, Li G, Banga R, Ma J, Yu H, et al. TLR3 agonist and CD40-targeting vaccination induces immune responses and reduces HIV-1 reservoirs. J Clin Invest. 2018;128(10):4387-96. doi: 10.1172/JCI99005.
- [0359] 2. Flamar AL, Bonhabau H, Zurawski S, Lacabartz C, Montes M, Richert L, et al. HIV-1 T cell epitopes targeted to Rhesus macaque CD40 and DCIR: A comparative study of prototype dendritic cell targeting therapeutic vaccine candidates. PLoS One. 2018;13(11):e0207794. doi: 10.1371/journal.pone.0207794.
- [0360] 3. Flamar AL, Xue Y, Zurawski SM, Montes M, King B, Sloan L, et al. Targeting concatenated HIV

antigens to human CD40 expands a broad repertoire of multifunctional CD4+ and CD8+ T cells. *AIDS*. 2013;27(13):2041-51. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283624305.

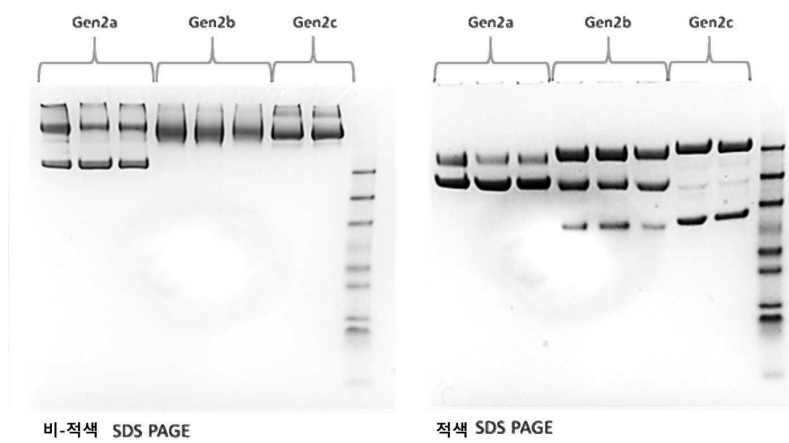
- [0361] 4. Flamar AL, Zurawski S, Scholz F, Gayet I, Ni L, Li XH, et al. Noncovalent assembly of anti-dendritic cell antibodies and antigens for evoking immune responses in vitro and in vivo. *J Immunol*. 2012;189(5):2645-55. doi: 10.4049/jimmunol.1102390.
- [0362] 5. Yin W, Duluc D, Joo H, Xue Y, Gu C, Wang Z, et al. Therapeutic HPV Cancer Vaccine Targeted to CD40 Elicits Effective CD8+ T-cell Immunity. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(10):823-34. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0128.
- [0363] 6. Zurawski G, Shen X, Zurawski S, Tomaras GD, Montefiori DC, Roederer M, et al. Superiority in Rhesus Macaques of Targeting HIV-1 Env gp140 to CD40 versus LOX-1 in Combination with Replication-Competent NYVAC-KC for Induction of Env-Specific Antibody and T Cell Responses. *J Virol*. 2017;91(9). doi: 10.1128/JVI.01596-16.
- [0364] 7. Baruah V, Bose S. Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020;92(5):495-500. doi: 10.1002/jmv.25698.
- [0365] 8. Lee CH, Koohy H. In silico identification of vaccine targets for 2019-nCoV. *F1000Res*. 2020;9:145. doi: 10.12688/f1000research.22507.2.
- [0366] 9. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses*. 2020;12(3). doi: 10.3390/v12030254.
- [0367] 10. Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, Scheuermann RH, Peters B, Sette A. A Sequence Homology and Bioinformatic Approach Can Predict Candidate Targets for Immune Responses to SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe*. 2020;27(4):671-80 e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.03.002.

도면

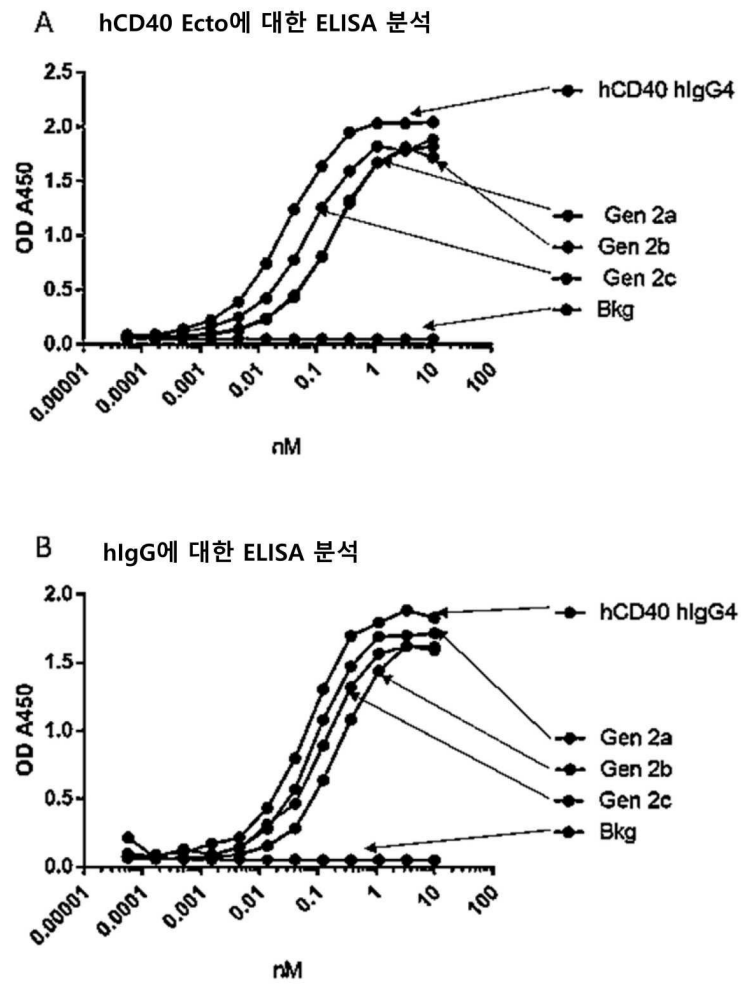
도면1a



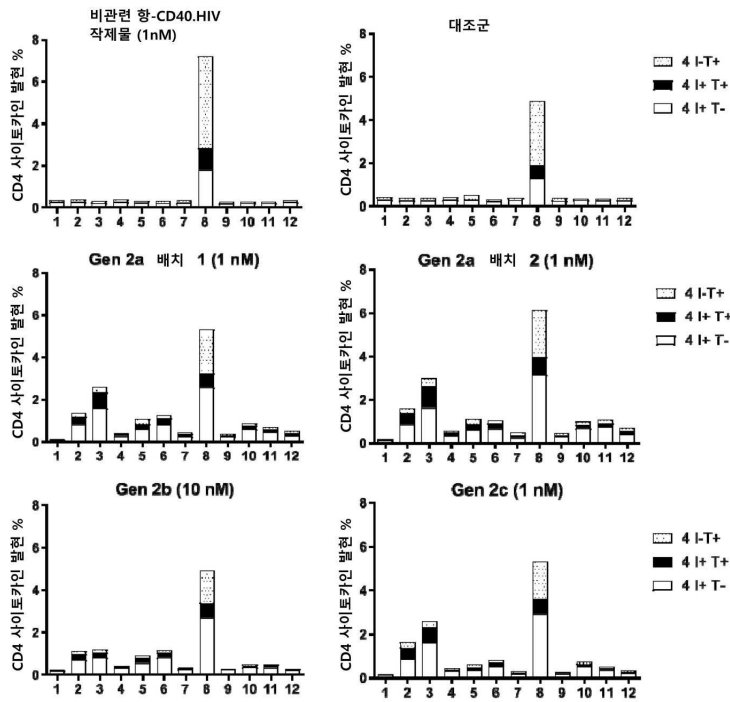
도면1b



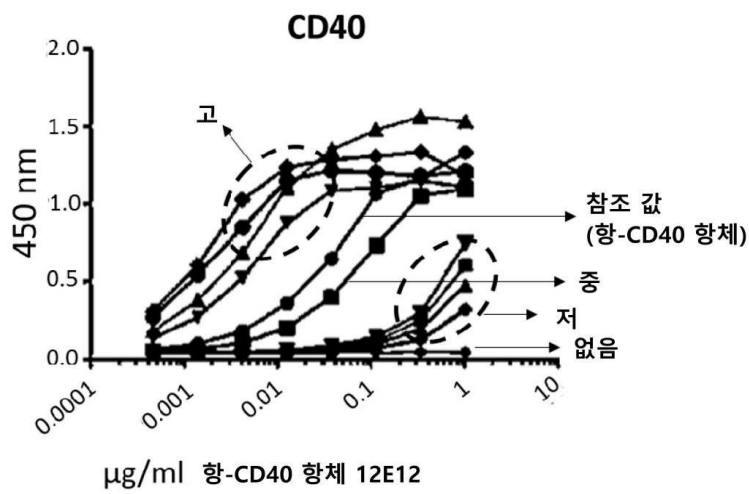
도면2



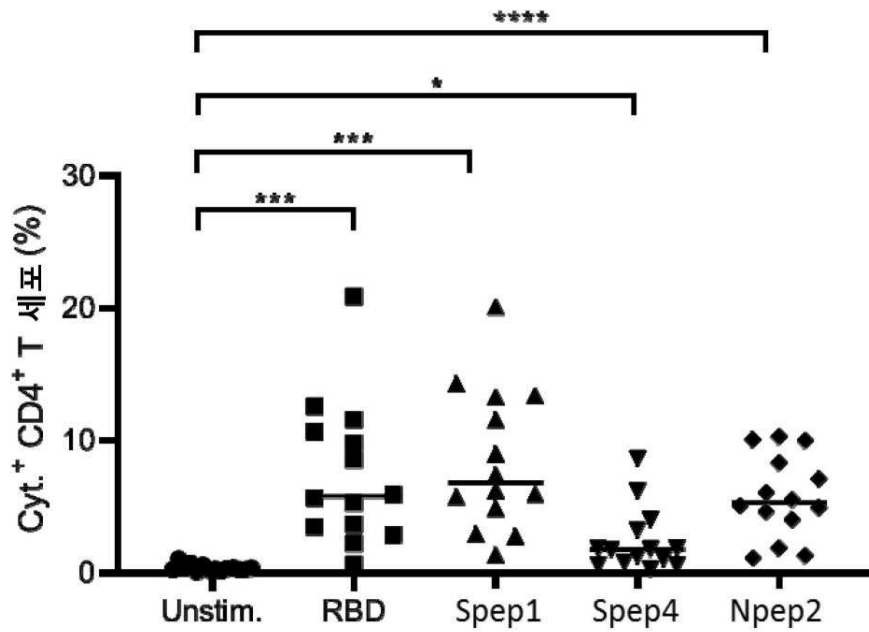
도면3



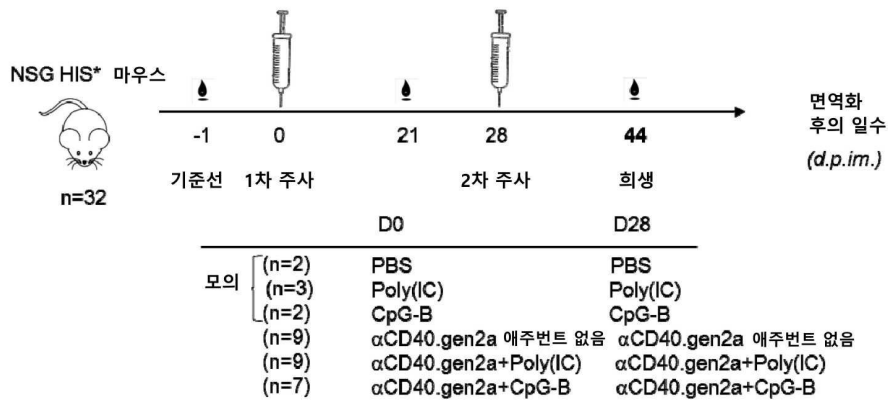
도면4



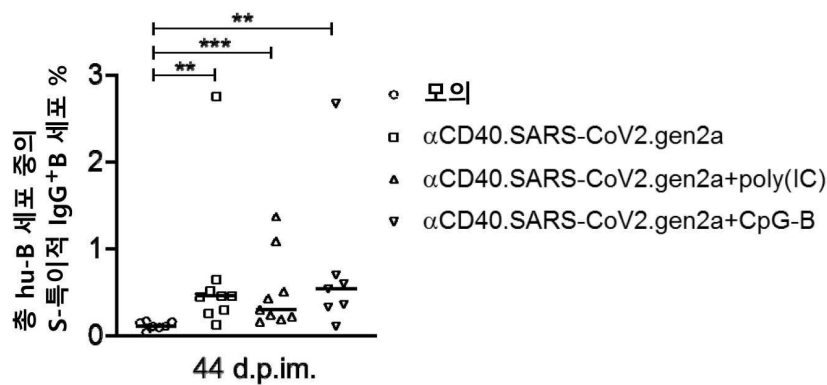
도면5



도면6



도 6A



도 6B

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Inserm

<120> SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 (SARS-COV-2)

POLYPEPTIDES AND USES THEREOF FOR VACCINE PURPOSES

<130> BIO20270 LEVY / MC

<160> 63

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 222

<212> PRT

<213> SARS-Cov-2

<400> 1

Met Ala Asp Ser Asn Gly Thr Ile Thr Val Glu Glu Leu Lys Lys Leu

1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Asn Leu Val Ile Gly Phe Leu Phe Leu Thr Trp Ile

20 25 30

Cys Leu Leu Gln Phe Ala Tyr Ala Asn Arg Asn Arg Phe Leu Tyr Ile

35 40 45

Ile Lys Leu Ile Phe Leu Trp Leu Leu Trp Pro Val Thr Leu Ala Cys

50 55 60

Phe Val Leu Ala Ala Val Tyr Arg Ile Asn Trp Ile Thr Gly Gly Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asn Pro Glu Thr Asn Ile Leu Leu Asn Val Pro Leu His Gly Thr Ile

115 120 125

Leu Thr Arg Pro Leu Leu Glu Ser Glu Leu Val Ile Gly Ala Val Ile

130 135 140

Leu Arg Gly His Leu Arg Ile Ala Gly His His Leu Gly Arg Cys Asp

145 150 155 160

Ile Lys Asp Leu Pro Lys Glu Ile Thr Val Ala Thr Ser Arg Thr Leu

 165 170 175

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

 180 185 190

Phe Ala Ala Tyr Ser Arg Tyr Arg Ile Gly Asn Tyr Lys Leu Asn Thr

 195 200 205

Asp His Ser Ser Ser Ser Asp Asn Ile Ala Leu Leu Val Gln

 210 215 220

<210> 2

<211> 419

<212> PRT

<213> SARS-Cov-2

<400> 2

Met Ser Asp Asn Gly Pro Gln Asn Gln Arg Asn Ala Pro Arg Ile Thr

1 5 10 15

Phe Gly Gly Pro Ser Asp Ser Thr Gly Ser Asn Gln Asn Gly Glu Arg

 20 25 30

Ser Gly Ala Arg Ser Lys Gln Arg Arg Pro Gln Gly Leu Pro Asn Asn

 35 40 45

Thr Ala Ser Trp Phe Thr Ala Leu Thr Gln His Gly Lys Glu Asp Leu

 50 55 60

Lys Phe Pro Arg Gly Gln Gly Val Pro Ile Asn Thr Asn Ser Ser Pro

65 70 75 80

Asp Asp Gln Ile Gly Tyr Tyr Arg Arg Ala Thr Arg Arg Ile Arg Gly

 85 90 95

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

 100 105 110

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

 115 120 125

Gly Ile Ile Trp Val Ala Thr Glu Gly Ala Leu Asn Thr Pro Lys Asp

130 135 140
 His Ile Gly Thr Arg Asn Pro Ala Asn Asn Ala Ala Ile Val Leu Gln
 145 150 155 160
 Leu Pro Gln Gly Thr Thr Leu Pro Lys Gly Phe Tyr Ala Glu Gly Ser
 165 170 175
 Arg Gly Gly Ser Gln Ala Ser Ser Arg Ser Ser Ser Arg Ser Arg Asn

 180 185 190
 Ser Ser Arg Asn Ser Thr Pro Gly Ser Ser Arg Gly Thr Ser Pro Ala
 195 200 205
 Arg Met Ala Gly Asn Gly Gly Asp Ala Ala Leu Ala Leu Leu Leu Leu
 210 215 220
 Asp Arg Leu Asn Gln Leu Glu Ser Lys Met Ser Gly Lys Gly Gln Gln
 225 230 235 240
 Gln Gln Gly Gln Thr Val Thr Lys Lys Ser Ala Ala Glu Ala Ser Lys

 245 250 255
 Lys Pro Arg Gln Lys Arg Thr Ala Thr Lys Ala Tyr Asn Val Thr Gln
 260 265 270
 Ala Phe Gly Arg Arg Gly Pro Glu Gln Thr Gln Gly Asn Phe Gly Asp
 275 280 285
 Gln Glu Leu Ile Arg Gln Gly Thr Asp Tyr Lys His Trp Pro Gln Ile
 290 295 300
 Ala Gln Phe Ala Pro Ser Ala Ser Ala Phe Phe Gly Met Ser Arg Ile

 305 310 315 320
 Gly Met Glu Val Thr Pro Ser Gly Thr Trp Leu Thr Tyr Thr Gly Ala
 325 330 335
 Ile Lys Leu Asp Asp Lys Asp Pro Asn Phe Lys Asp Gln Val Ile Leu
 340 345 350
 Leu Asn Lys His Ile Asp Ala Tyr Lys Thr Phe Pro Pro Thr Glu Pro
 355 360 365
 Lys Lys Asp Lys Lys Lys Lys Ala Asp Glu Thr Gln Ala Leu Pro Gln

 370 375 380

Arg Gln Lys Lys Gln Gln Thr Val Thr Leu Leu Pro Ala Ala Asp Leu
 385 390 395 400
 Asp Asp Phe Ser Lys Gln Leu Gln Gln Ser Met Ser Ser Ala Asp Ser
 405 410 415
 Thr Gln Ala

<210> 3

<211> 1273

<212> PRT

<213> SARS-Cov-2

<400> 3

Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
 1 5 10 15

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
 20 25 30
 Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
 35 40 45
 His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
 50 55 60
 Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp
 65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
 85 90 95
 Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
 100 105 110
 Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
 115 120 125
 Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
 130 135 140

Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
 145 150 155 160
 Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu

165 170 175
 Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
 180 185 190
 Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
 195 200 205

 Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
 210 215 220
 Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
 225 230 235 240
 Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
 245 250 255
 Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
 260 265 270

 Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
 275 280 285
 Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
 290 295 300
 Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
 325 330 335

 Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
 340 345 350
 Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
 355 360 365
 Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
 370 375 380
 Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
 385 390 395 400

 Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
 405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
 420 425 430
 Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
 435 440 445
 Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
 450 455 460

 Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
 465 470 475 480
 Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly
 485 490 495
 Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val
 500 505 510
 Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
 515 520 525

 Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
 530 535 540
 Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
 545 550 555 560
 Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
 565 570 575
 Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
 580 585 590

 Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
 595 600 605
 Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
 610 615 620
 His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
 625 630 635 640
 Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
 645 650 655

 Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala

				660				665				670			
Ser	Tyr	Gln	Thr	Gln	Thr	Asn	Ser	Pro	Arg	Arg	Ala	Arg	Ser	Val	Ala
675				680				685							
Ser	Gln	Ser	Ile	Ile	Ala	Tyr	Thr	Met	Ser	Leu	Gly	Ala	Glu	Asn	Ser
690				695				700							
Val	Ala	Tyr	Ser	Asn	Asn	Ser	Ile	Ala	Ile	Pro	Thr	Asn	Phe	Thr	Ile
705				710				715				720			
Ser	Val	Thr	Thr	Glu	Ile	Leu	Pro	Val	Ser	Met	Thr	Lys	Thr	Ser	Val
725				730				735							
Asp	Cys	Thr	Met	Tyr	Ile	Cys	Gly	Asp	Ser	Thr	Glu	Cys	Ser	Asn	Leu
740				745				750							
Leu	Leu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Phe	Cys	Thr	Gln	Leu	Asn	Arg	Ala	Leu	Thr
755				760				765							
Gly	Ile	Ala	Val	Glu	Gln	Asp	Lys	Asn	Thr	Gln	Glu	Val	Phe	Ala	Gln
770				775				780							
Val	Lys	Gln	Ile	Tyr	Lys	Thr	Pro	Pro	Ile	Lys	Asp	Phe	Gly	Gly	Phe
785				790				795				800			
Asn	Phe	Ser	Gln	Ile	Leu	Pro	Asp	Pro	Ser	Lys	Pro	Ser	Lys	Arg	Ser
805				810				815							
Phe	Ile	Glu	Asp	Leu	Leu	Phe	Asn	Lys	Val	Thr	Leu	Ala	Asp	Ala	Gly
820				825				830							
Phe	Ile	Lys	Gln	Tyr	Gly	Asp	Cys	Leu	Gly	Asp	Ile	Ala	Ala	Arg	Asp
835				840				845							
Leu	Ile	Cys	Ala	Gln	Lys	Phe	Asn	Gly	Leu	Thr	Val	Leu	Pro	Pro	Leu
850				855				860							
Leu	Thr	Asp	Glu	Met	Ile	Ala	Gln	Tyr	Thr	Ser	Ala	Leu	Leu	Ala	Gly
865				870				875				880			
Thr	Ile	Thr	Ser	Gly	Trp	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Leu	Gln	Ile
885				890				895							
Pro	Phe	Ala	Met	Gln	Met	Ala	Tyr	Arg	Phe	Asn	Gly	Ile	Gly	Val	Thr
900				905				910							

Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn

915 920 925

Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala

930 935 940

Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn

945 950 955 960

Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val

965 970 975

Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Lys Val Glu Ala Glu Val Gln

980 985 990

Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val

995 1000 1005

Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn

1010 1015 1020

Leu Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys

1025 1030 1035

Arg Val Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro

1040 1045 1050

Gln Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val

1055 1060 1065

Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His

1070 1075 1080

Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn

1085 1090 1095

Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln

1100 1105 1110

Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val

1115 1120 1125

Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro

1130 1135 1140

Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn

1145 1150 1155
 His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn
 1160 1165 1170
 Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu
 1175 1180 1185
 Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu
 1190 1195 1200
 Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Ile Trp Leu
 1205 1210 1215

 Gly Phe Ile Ala Gly Leu Ile Ala Ile Val Met Val Thr Ile Met
 1220 1225 1230
 Leu Cys Cys Met Thr Ser Cys Cys Ser Cys Leu Lys Gly Cys Cys
 1235 1240 1245
 Ser Cys Gly Ser Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu Pro
 1250 1255 1260
 Val Leu Lys Gly Val Lys Leu His Tyr Thr
 1265 1270
 <210> 4
 <211> 149
 <212> PRT

 <213> Artificial
 <220><223> CD40L binding domain
 <400> 4
 Met Gln Lys Gly Asp Gln Asn Pro Gln Ile Ala Ala His Val Ile Ser
 1 5 10 15
 Glu Ala Ser Ser Lys Thr Thr Ser Val Leu Gln Trp Ala Glu Lys Gly
 20 25 30
 Tyr Tyr Thr Met Ser Asn Asn Leu Val Thr Leu Glu Asn Gly Lys Gln
 35 40 45
 Leu Thr Val Lys Arg Gln Gly Leu Tyr Tyr Ile Tyr Ala Gln Val Thr
 50 55 60

Phe Cys Ser Asn Arg Glu Ala Ser Ser Gln Ala Pro Phe Ile Ala Ser
 65 70 75 80
 Leu Cys Leu Lys Ser Pro Gly Arg Phe Glu Arg Ile Leu Leu Arg Ala
 85 90 95
 Ala Asn Thr His Ser Ser Ala Lys Pro Cys Gly Gln Gln Ser Ile His
 100 105 110
 Leu Gly Gly Val Phe Glu Leu Gln Pro Gly Ala Ser Val Phe Val Asn
 115 120 125
 Val Thr Asp Pro Ser Gln Val Ser His Gly Thr Gly Phe Thr Ser Phe
 130 135 140
 Gly Leu Leu Lys Leu
 145
 <210> 5
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Npep2-Spep1-f2-Spep4 polyepitope polypeptide
 <400> 5
 Arg Arg Gly Pro Glu Gln Thr Gln Gly Asn Phe Gly Asp Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 Ile Arg Gln Gly Thr Asp Tyr Lys His Trp Pro Gln Ile Ala Gln Phe
 20 25 30
 Ala Pro Ser Ala Ser Ala Phe Phe Gly Met Ser Arg Ile Gly Met Glu
 35 40 45
 Val Thr Pro Ser Gly Thr Trp Leu Thr Tyr Thr Gly Ala Ile Lys Leu
 50 55 60
 Asp Asp Lys Asp Pro Asn Phe Lys Asp Gln Val Ile Leu Leu Asn Lys
 65 70 75 80
 His Ile Asp Ala Tyr Lys Thr Phe Pro Pro Thr Glu Pro Lys Lys Asp
 85 90 95
 Lys Lys Lys Lys Ala Asp Glu Thr Gln Ala Leu Pro Gln Arg Gln Lys
 100 105 110

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

355 360 365
 Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp Ser Phe Lys
 370 375 380
 Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro Asp Val Asp
 385 390 395 400
 Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys

405 410 415
 Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu
 420 425 430
 Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr
 435 440

<210> 6

<211> 306

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Spep1-f2-Spep4

<400> 6

Asn Val Val Ile Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Ser Asn Asp Pro Phe
 1 5 10 15

Leu Gly Val Tyr Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu
 20 25 30
 Phe Arg Val Tyr Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser
 35 40 45
 Gln Pro Phe Leu Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn
 50 55 60
 Leu Arg Glu Phe Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr
 65 70 75 80

Ser Lys His Thr Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe
 85 90 95
 Ser Ala Leu Glu Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr
 100 105 110
 Arg Phe Gln Thr Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Arg Pro

115 120 125
 Thr Ser Thr Pro Ala Asp Ser Ser Thr Ile Thr Pro Thr Ala Thr Pro
 130 135 140

 Thr Ala Thr Pro Thr Ile Lys Gly Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu
 145 150 155 160
 His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro
 165 170 175
 Ala Ile Cys His Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe
 180 185 190
 Val Ser Asn Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu
 195 200 205

 Pro Gln Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp
 210 215 220
 Val Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His
 245 250 255
 Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser
 260 265 270

 Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys
 275 280 285
 Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu
 290 295 300
 Gln Tyr
 305
 <210> 7
 <211> 361
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Npep2-RBD
 <400> 7
 Arg Arg Gly Pro Glu Gln Thr Gln Gly Asn Phe Gly Asp Gln Glu Leu

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

 20 25 30
 Ala Pro Ser Ala Ser Ala Phe Phe Gly Met Ser Arg Ile Gly Met Glu
 35 40 45
 Val Thr Pro Ser Gly Thr Trp Leu Thr Tyr Thr Gly Ala Ile Lys Leu
 50 55 60
 Asp Asp Lys Asp Pro Asn Phe Lys Asp Gln Val Ile Leu Leu Asn Lys
 65 70 75 80
 His Ile Asp Ala Tyr Lys Thr Phe Pro Pro Thr Glu Pro Lys Lys Asp

 85 90 95
 Lys Lys Lys Lys Ala Asp Glu Thr Gln Ala Leu Pro Gln Arg Gln Lys
 100 105 110
 Lys Gln Gln Thr Val Thr Leu Leu Pro Ala Ala Asp Leu Asp Asp Phe
 115 120 125
 Ser Lys Gln Leu Gln Gln Ser Met Ala Ser Arg Val Gln Pro Thr Glu
 130 135 140
 Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu

 145 150 155 160
 Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys
 165 170 175
 Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala
 180 185 190
 Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn
 195 200 205
 Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly

 210 215 220
 Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys Ile Ala Asp
 225 230 235 240
 Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp
 245 250 255

Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu

260

265

270

Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp Ile

275

280

285

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

290

295

300

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

305

310

315

320

Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe Glu

325

330

335

Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr Asn

340

345

350

Leu Val Lys Asn Lys Ser Val Asn Phe

355

360

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> H-CDR1

<400> 8

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Tyr

1

5

10

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> H-CDR2

<400> 9

Tyr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> H-CDR3

<400> 10

Arg Gly Leu Pro Phe His Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 11

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> L-CDR1

<400> 11

Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> L-CDR2

<400> 12

Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> L-CDR3

<400> 13

Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> H-CDR1

<400> 14

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> H-CDR2

<400> 15

Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Ala Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 16

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> H-CDR3

<400> 16

Glu Asp Tyr Val Tyr

1 5

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> L-CDR1

<400> 17

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 18

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> L-CDR2

<400> 18

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> L-CDR3

<400> 19

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> H-CDR1

<400> 20

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Val Leu His

1 5 10

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> H-CDR2

<400> 21

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 22

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> H-CDR3

<400> 22

Gly Tyr Pro Ala Tyr Ser Gly Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> L-CDR1

<400> 23

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> L-CDR2

<400> 24

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> L-CDR3

<400> 25

His His Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 26

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH domain

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ala His Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Ala Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Asp Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser Ala Ser

115

<210> 27

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL domain

<400> 27

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 100 105

<210> 28

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH domain

<400> 28

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

35 40 45
 Gly Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Ala Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asp Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110
 Ser Ser Ala Ser
 115

<210> 29

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL domain

<400> 29

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Val Leu His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Pro Ala Tyr Ser Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120

<210> 30

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL domain

<400> 30

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys His His Gly Asn Thr Leu Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 100

<210> 31

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH domain

<400> 31

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30
 Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
 35 40 45

Met Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Phe Tyr Tyr Gly Tyr Ser Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120

<210> 32

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL domain

<400> 32

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys

100

<210> 33

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> VH domain

<400> 33

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asp Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Asn Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Asp Gln Pro Leu Gly Tyr Cys Thr Asn Gly Val Cys Ser Tyr
 100 105 110
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120 125

<210> 34

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL domain

<400> 34

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Tyr Ser Trp
 20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
 35 40 45
Tyr Thr Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

 50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ile Phe Pro Leu
 85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 100

<210> 35

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH domain

<400> 35

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Gly Leu Pro Phe His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120

<210> 36

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL domain

<400> 36

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 100

<210> 37

<211> 81

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH domain

<400> 37

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 1 5 10 15
 Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

 20 25 30
 Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Tyr Asn Glu Asn Phe
 35 40 45
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
 50 55 60
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 65 70 75 80
 Ala

<210> 38

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL domain

<400> 38

Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly
 1 5 10 15
 Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys
 20 25 30

Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg

35

40

45

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asn Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg

50

55

60

Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Phe Cys Ser

65

70

75

<210> 39

<211> 82

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH domain

<400> 39

Ser Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp

1

5

10

15

Tyr Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp

20

25

30

Ile Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Tyr Asn Glu Asn

35

40

45

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala

50

55

60

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe

65

70

75

80

Cys Ala

<210> 40

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL domain

<400> 40

Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn

1

5

10

15

Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly Leu
20 25 30
Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Val Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
35 40 45
Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln
50 55 60

Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala
65 70

<210> 41

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> heavy chain

<400> 41

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

35 40 45
Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Pro Phe Tyr Tyr Ser Asn Tyr Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly

100 105 110
Gln Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser
115 120 125
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Gly Thr Thr Gly Ser Ser Val
130 135 140

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

 165 170 175
 Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr
 180 185 190
 Ser Asn Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 200 205
 Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Val Pro Ile
 210 215 220
 Thr Gln Asn Pro Cys Pro Pro Leu Lys Glu Cys Pro Pro Cys Ala Asp

 225 230 235 240
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp
 245 250 255
 Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp
 260 265 270
 Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Ala Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn
 275 280 285
 Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn

 290 295 300
 Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp
 305 310 315 320
 Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Arg Ala Leu Pro
 325 330 335
 Ser Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala
 340 345 350
 Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys

 355 360 365
 Glu Phe Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile
 370 375 380
 Ala Val Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn

385 390 395 400
 Thr Ala Thr Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys
 405 410 415
 Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys

 420 425 430
 Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Thr Ile
 435 440 445
 Ser Arg Ser Leu Gly Lys Ala Ser
 450 455
 <210> 42
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> light chain
 <400> 42
 Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

 85 90 95
 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
 100 105 110
 Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn

130 135 140
Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn

145 150 155 160
Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser

165 170 175
Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr

180 185 190
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe

195 200 205
Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210

> 43

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> linker

<400> 43

Gln Thr Pro Thr Asn Thr Ile Ser Val Thr Pro Thr Asn Asn Ser Thr

1 5 10 15

Pro Thr Asn Asn Ser Asn Pro Lys Pro Asn Pro

20 25

<210> 44

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> linker

<400> 44

Ser Ser Val Ser Pro Thr Thr Ser Val His Pro Thr Pro Thr Ser Val

1 5 10 15

Pro Pro Thr Pro Thr Lys Ser Ser Pro

20 25

<210> 45

<211> 25
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> linker
 <400> 45
 Pro Thr Ser Thr Pro Ala Asp Ser Ser Thr Ile Thr Pro Thr Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Thr Ala Thr Pro Thr Ile Lys Gly
 20 25

<210> 46
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> linker
 <400> 46
 Thr Val Thr Pro Thr Ala Thr Ala Thr Pro Ser Ala Ile Val Thr Thr
 1 5 10 15
 Ile Thr Pro Thr Ala Thr Thr Lys Pro
 20 25

<210> 47
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> linker
 <400> 47
 Thr Asn Gly Ser Ile Thr Val Ala Ala Thr Ala Pro Thr Val Thr Pro
 1 5 10 15
 Thr Val Asn Ala Thr Pro Ser Ala Ala
 20 25
 <210> 48
 <211> 671
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220><223> heavy chain fused to antigens

<400> 48

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Leu Pro Phe His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser
 435 440 445

 Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn
 450 455 460
 Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val
 465 470 475 480

Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser
 485 490 495
 Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val
 500 505 510

 Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp
 515 520 525
 Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln
 530 535 540
 Thr Gly Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr
 545 550 555 560
 Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly
 565 570 575

 Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys
 580 585 590
 Pro Phe Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr
 595 600 605
 Pro Cys Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser
 610 615 620
 Tyr Gly Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val
 625 630 635 640

 Val Val Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly
 645 650 655
 Pro Lys Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Ser Val Asn Phe
 660 665 670

 <210> 49
 <211> 687
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> light chain fused to antigens
 <400> 49
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ala Ser Thr Asn Gly Ser Ile Thr Val Ala

210 215 220

Ala Thr Ala Pro Thr Val Thr Pro Thr Val Asn Ala Thr Pro Ser Ala

225 230 235 240

Ala Ala Ser Arg Arg Gly Pro Glu Gln Thr Gln Gly Asn Phe Gly Asp

245 250 255

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

260 265 270
 Ala Gln Phe Ala Pro Ser Ala Ser Ala Phe Phe Gly Met Ser Arg Ile

 275 280 285
 Gly Met Glu Val Thr Pro Ser Gly Thr Trp Leu Thr Tyr Thr Gly Ala
 290 295 300
 Ile Lys Leu Asp Asp Lys Asp Pro Asn Phe Lys Asp Gln Val Ile Leu
 305 310 315 320
 Leu Asn Lys His Ile Asp Ala Tyr Lys Thr Phe Pro Pro Thr Glu Pro
 325 330 335
 Lys Lys Asp Lys Lys Lys Lys Ala Asp Glu Thr Gln Ala Leu Pro Gln

 340 345 350
 Arg Gln Lys Lys Gln Gln Thr Val Thr Leu Leu Pro Ala Ala Asp Leu
 355 360 365
 Asp Asp Phe Ser Lys Gln Leu Gln Gln Ser Met Ala Arg Asn Val Val
 370 375 380
 Ile Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Ser Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val
 385 390 395 400
 Tyr Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val

 405 410 415
 Tyr Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe
 420 425 430
 Leu Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu
 435 440 445
 Phe Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His
 450 455 460
 Thr Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu

 465 470 475 480
 Glu Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln
 485 490 495
 Thr Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Arg Pro Thr Ser Thr
 500 505 510

Pro Ala Asp Ser Ser Thr Ile Thr Pro Thr Ala Thr Pro Thr Ala Thr
515 520 525

Pro Thr Ile Lys Gly Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr
530 535 540

Tyr Val Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys
545 550 555 560

His Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
565 570 575

Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile
580 585 590

Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
595 600 605

Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp
610 615 620

Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro
625 630 635 640

Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn
645 650 655

Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn
660 665 670

Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr
675 680 685

<210> 50
<211> 783
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> heavy chain fused to antigens
<400> 50

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Tyr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Arg Arg Gly Leu Pro Phe His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Thr Pro Thr Asn Thr Ile Ser Val Thr Pro Thr Asn Asn Ser Thr
450 455 460

Pro Thr Asn Asn Ser Asn Pro Lys Pro Asn Pro Ala Arg Asn Val Val
465 470 475 480

Ile Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Ser Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val
485 490 495

Tyr Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val
500 505 510

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

515 520 525
 Leu Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu
 530 535 540

 Phe Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His
 545 550 555 560
 Thr Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu
 565 570 575
 Glu Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln
 580 585 590
 Thr Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Arg Pro Thr Ser Thr
 595 600 605

 Pro Ala Asp Ser Ser Thr Ile Thr Pro Thr Ala Thr Pro Thr Ala Thr
 610 615 620
 Pro Thr Ile Lys Gly Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr
 625 630 635 640
 Tyr Val Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys
 645 650 655
 His Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn
 660 665 670

 Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile
 675 680 685
 Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile
 690 695 700
 Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp
 705 710 715 720
 Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro
 725 730 735

 Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn
 740 745 750
 Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn
 755 760 765

Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr

770

775

780

<210> 51

<211> 604

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> light chain fused to antigens

<400> 51

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr

20

25

30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Val Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro Pro

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100

105

110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115

120

125

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

130

135

140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145

150

155

160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165

170

175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180

185

190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ala Ser Thr Asn Gly Ser Ile Thr Val Ala

210 215 220

Ala Thr Ala Pro Thr Val Thr Pro Thr Val Asn Ala Thr Pro Ser Ala

225 230 235 240

Ala Ala Ser Arg Arg Gly Pro Glu Gln Thr Gln Gly Asn Phe Gly Asp

245 250 255

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

260 265 270

Ala Gln Phe Ala Pro Ser Ala Ser Ala Phe Phe Gly Met Ser Arg Ile

275 280 285

Gly Met Glu Val Thr Pro Ser Gly Thr Trp Leu Thr Tyr Thr Gly Ala

290 295 300

Ile Lys Leu Asp Asp Lys Asp Pro Asn Phe Lys Asp Gln Val Ile Leu

305 310 315 320

Leu Asn Lys His Ile Asp Ala Tyr Lys Thr Phe Pro Pro Thr Glu Pro

325 330 335

Lys Lys Asp Lys Lys Lys Lys Ala Asp Glu Thr Gln Ala Leu Pro Gln

340 345 350

Arg Gln Lys Lys Gln Gln Thr Val Thr Leu Leu Pro Ala Ala Asp Leu

355 360 365

Asp Asp Phe Ser Lys Gln Leu Gln Gln Ser Met Ala Ser Arg Val Gln

370 375 380

Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro

385 390 395 400

Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp

405 410 415

Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr

420 425 430

Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr

435 440 445
Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val

450 455 460
Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys
465 470 475 480

Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val
485 490 495

Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr
500 505 510

Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu

515 520 525
Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn

530 535 540
Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe

545 550 555 560
Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu

565 570 575
Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys

580 585 590
Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Ser Val Asn Phe

595 600

<210> 52

<211> 919

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> heavy chain fused to antigens

<400> 52

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

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

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Tyr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Arg Arg Gly Leu Pro Phe His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser
 435 440 445
 Thr Asn Gly Ser Ile Thr Val Ala Ala Thr Ala Pro Thr Val Thr Pro
 450 455 460
 Thr Val Asn Ala Thr Pro Ser Ala Ala Ala Ser Arg Arg Gly Pro Glu
 465 470 475 480

 Gln Thr Gln Gly Asn Phe Gly Asp Gln Glu Leu Ile Arg Gln Gly Thr
 485 490 495
 Asp Tyr Lys His Trp Pro Gln Ile Ala Gln Phe Ala Pro Ser Ala Ser
 500 505 510
 Ala Phe Phe Gly Met Ser Arg Ile Gly Met Glu Val Thr Pro Ser Gly
 515 520 525

Thr Trp Leu Thr Tyr Thr Gly Ala Ile Lys Leu Asp Asp Lys Asp Pro
530 535 540

Asn Phe Lys Asp Gln Val Ile Leu Leu Asn Lys His Ile Asp Ala Tyr
545 550 555 560

Lys Thr Phe Pro Pro Thr Glu Pro Lys Lys Asp Lys Lys Lys Lys Ala
565 570 575

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

Thr Leu Leu Pro Ala Ala Asp Leu Asp Asp Phe Ser Lys Gln Leu Gln
595 600 605

Gln Ser Met Ala Arg Asn Val Val Ile Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe
610 615 620

Ser Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser
625 630 635 640

Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr
645 650 655

Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln
660 665 670

Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly
675 680 685

Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp
690 695 700

Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile
705 710 715 720

Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu Leu Ala Leu His Arg Ser
725 730 735

Tyr Leu Thr Arg Pro Thr Ser Thr Pro Ala Asp Ser Ser Thr Ile Thr
740 745 750

Pro Thr Ala Thr Pro Thr Ala Thr Pro Thr Ile Lys Gly Ala Pro His
755 760 765

Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln Glu Lys Asn

770 775 780
Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys Ala His Phe Pro
785 790 795 800

Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln
805 810 815
Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val
820 825 830
Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr
835 840 845
Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys
850 855 860

Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser
865 870 875 880
Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu
885 890 895
Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu
900 905 910
Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr
915

<210> 53

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> light chain fused to antigens

<400> 53

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro Pro

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100

105

110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115

120

125

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

130

135

140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145

150

155

160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165

170

175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180

185

190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195

200

205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ala Ser Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile

210

215

220

Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe

225

230

235

240

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

245

250

255

Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe

260

265

270

Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu

275

280

285

Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu

290 295 300
Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys Ile Ala Asp Tyr Asn

305 310 315 320
Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser

325 330 335
Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg

340 345 350
Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp Ile Ser Thr

355 360 365
Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn Gly Val Glu Gly Phe

370 375 380
Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro Thr Asn Gly

385 390 395 400
Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe Glu Leu Leu

405 410 415
His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr Asn Leu Val

420 425 430
Lys Asn Lys Ser Val Asn Phe

435

<210> 54

<211> 671

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> hAnti-CD40VH3-LV-hIgGK-C-ViralSARS-CoV-2-Spike-RBDC221S variant

(South Africa mutations 20H/501Y.V2)

<400> 54

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

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

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Ala Tyr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Gly Leu Pro Phe His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe

 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290

295

300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305

310

315

320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325

330

335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340

345

350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355

360

365

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

370

375

380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385

390

395

400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405

410

415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420

425

430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser

435

440

445

Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn

450

455

460

Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val

465

470

475

480

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

485

490

495

Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val

500

505

510

Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp

515

520

525

Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln

530 535 540
Thr Gly Asn Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr

545 550 555 560
Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly

565 570 575
Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys

580 585 590
Pro Phe Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr

595 600 605
Pro Cys Asn Gly Val Lys Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser

610 615 620
Tyr Gly Phe Gln Pro Thr Tyr Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val

625 630 635 640
Val Val Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly

645 650 655
Pro Lys Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Ser Val Asn Phe

660 665 670

<210> 55

<211> 687

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK-C-f4-ViralSARS-Cov-2-Npep2-Spep1C12S-f2-Sp
ep4

<400> 55

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ala Ser Thr Asn Gly Ser Ile Thr Val Ala
 210 215 220
 Ala Thr Ala Pro Thr Val Thr Pro Thr Val Asn Ala Thr Pro Ser Ala
 225 230 235 240
 Ala Ala Ser Arg Arg Gly Pro Glu Gln Thr Gln Gly Asn Phe Gly Asp

 245 250 255
 Gln Glu Leu Ile Arg Gln Gly Thr Asp Tyr Lys His Trp Pro Gln Ile
 260 265 270
 Ala Gln Phe Ala Pro Ser Ala Ser Ala Phe Phe Gly Met Ser Arg Ile
 275 280 285
 Gly Met Glu Val Thr Pro Ser Gly Thr Trp Leu Thr Tyr Thr Gly Ala
 290 295 300

Ile Lys Leu Asp Asp Lys Asp Pro Asn Phe Lys Asp Gln Val Ile Leu

305 310 315 320

Leu Asn Lys His Ile Asp Ala Tyr Lys Thr Phe Pro Pro Thr Glu Pro

325 330 335

Lys Lys Asp Lys Lys Lys Lys Ala Asp Glu Thr Gln Ala Leu Pro Gln

340 345 350

Arg Gln Lys Lys Gln Gln Thr Val Thr Leu Leu Pro Ala Ala Asp Leu

355 360 365

Asp Asp Phe Ser Lys Gln Leu Gln Gln Ser Met Ala Arg Asn Val Val

370 375 380

Ile Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Ser Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val

385 390 395 400

Tyr Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val

405 410 415

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

420 425 430

Leu Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu

435 440 445

Phe Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His

450 455 460

Thr Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu

465 470 475 480

Glu Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln

485 490 495

Thr Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Arg Pro Thr Ser Thr

500 505 510

Pro Ala Asp Ser Ser Thr Ile Thr Pro Thr Ala Thr Pro Thr Ala Thr

515 520 525

Pro Thr Ile Lys Gly Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr

530 535 540

Tyr Val Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys

545 550 555 560
His Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn

565 570 575
Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile

580 585 590
Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile

595 600 605
Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp

610 615 620
Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro

625 630 635 640
Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn

645 650 655
Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn

660 665 670
Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr

675 680 685

<210> 56

<211> 611

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hAnti-CD40VH3-LV-hIgG4H-C-f4-ViralSARS-Cov-2-Npep2

<400> 56

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val

50

55

60

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

305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser

 435 440 445
 Thr Asn Gly Ser Ile Thr Val Ala Ala Thr Ala Pro Thr Val Thr Pro
 450 455 460
 Thr Val Asn Ala Thr Pro Ser Ala Ala Ala Ser Arg Arg Gly Pro Glu
 465 470 475 480
 Gln Thr Gln Gly Asn Phe Gly Asp Gln Glu Leu Ile Arg Gln Gly Thr
 485 490 495
 Asp Tyr Lys His Trp Pro Gln Ile Ala Gln Phe Ala Pro Ser Ala Ser

 500 505 510
 Ala Phe Phe Gly Met Ser Arg Ile Gly Met Glu Val Thr Pro Ser Gly
 515 520 525
 Thr Trp Leu Thr Tyr Thr Gly Ala Ile Lys Leu Asp Asp Lys Asp Pro
 530 535 540
 Asn Phe Lys Asp Gln Val Ile Leu Leu Asn Lys His Ile Asp Ala Tyr
 545 550 555 560

Lys Thr Phe Pro Pro Thr Glu Pro Lys Lys Asp Lys Lys Lys Lys Ala

565 570 575

Asp Glu Thr Gln Ala Leu Pro Gln Arg Gln Lys Lys Gln Gln Thr Val

580 585 590

Thr Leu Leu Pro Ala Ala Asp Leu Asp Asp Phe Ser Lys Gln Leu Gln

595 600 605

Gln Ser Met

610

<210> 57

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK-C-ViralSARS-CoV-2-Spike-RBDC221S SA var

<400> 57

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ala Ser Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile
 210 215 220
 Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe
 225 230 235 240
 Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile
 245 250 255

 Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe
 260 265 270
 Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu
 275 280 285
 Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu
 290 295 300
 Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Asn Ile Ala Asp Tyr Asn
 305 310 315 320

 Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser
 325 330 335
 Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg
 340 345 350
 Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp Ile Ser Thr
 355 360 365
 Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn Gly Val Lys Gly Phe
 370 375 380

Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro Thr Tyr Gly
 385 390 395 400
 Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe Glu Leu Leu
 405 410 415
 His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr Asn Leu Val
 420 425 430
 Lys Asn Lys Ser Val Asn Phe
 435
 <210> 58
 <211> 379
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> polyepitope polypeptide RBDSA VAR -Spep4
 <400> 58
 Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn
 1 5 10 15
 Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val
 20 25 30
 Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser
 35 40 45
 Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val

 50 55 60
 Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp
 65 70 75 80
 Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln
 85 90 95
 Thr Gly Asn Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr
 100 105 110
 Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly

 115 120 125
 Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys
 130 135 140

Pro Phe Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr
145 150 155 160
Pro Cys Asn Gly Val Lys Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser
165 170 175
Tyr Gly Phe Gln Pro Thr Tyr Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val
180 185 190
Val Val Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly
195 200 205
Pro Lys Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Ser Val Asn Phe Ala
210 215 220
Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
225 230 235 240
Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys
245 250 255
Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His Trp
260 265 270
Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr Thr Asp
275 280 285
Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly Ile Val Asn
290 295 300
Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu
305 310 315 320
Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu
325 330 335
Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu
340 345 350
Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile
355 360 365
Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr
370 375

<210> 59

<211> 827

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hAnti-CD40VH3-LV-hIgG4H-C-ViralSARS-CoV-2-RBDC221S SA var-Spep4

<400> 59

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Leu Pro Phe His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser
 435 440 445
 Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn
 450 455 460

Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val
 465 470 475 480
 Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser
 485 490 495

 Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val
 500 505 510
 Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp
 515 520 525
 Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln
 530 535 540
 Thr Gly Asn Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr
 545 550 555 560

 Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly
 565 570 575
 Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys
 580 585 590
 Pro Phe Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr
 595 600 605
 Pro Cys Asn Gly Val Lys Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser
 610 615 620

 Tyr Gly Phe Gln Pro Thr Tyr Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val
 625 630 635 640
 Val Val Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly
 645 650 655
 Pro Lys Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Ser Val Asn Phe Ala
 660 665 670
 Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala
 675 680 685

 Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys
 690 695 700
 Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His Trp

705 710 715 720
Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr Thr Asp
 725 730 735
Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly Ile Val Asn
 740 745 750

Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu
 755 760 765
Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu
 770 775 780
Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu
785 790 795 800
Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile
 805 810 815

Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Tyr
 820 825

<210> 60

<211> 379

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK-C-f4-ViralSARS-CoV-2-Npep2

<400> 60

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Val Lys Leu Leu Ile

 35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro Pro

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ala Ser Thr Asn Gly Ser Ile Thr Val Ala

210 215 220
Ala Thr Ala Pro Thr Val Thr Pro Thr Val Asn Ala Thr Pro Ser Ala

225 230 235 240
Ala Ala Ser Arg Arg Gly Pro Glu Gln Thr Gln Gly Asn Phe Gly Asp

245 250 255
Gln Glu Leu Ile Arg Gln Gly Thr Asp Tyr Lys His Trp Pro Gln Ile

260 265 270
Ala Gln Phe Ala Pro Ser Ala Ser Ala Phe Phe Gly Met Ser Arg Ile

275 280 285
Gly Met Glu Val Thr Pro Ser Gly Thr Trp Leu Thr Tyr Thr Gly Ala

290 295 300
Ile Lys Leu Asp Asp Lys Asp Pro Asn Phe Lys Asp Gln Val Ile Leu

305 310 315 320
Leu Asn Lys His Ile Asp Ala Tyr Lys Thr Phe Pro Pro Thr Glu Pro

325 330 335

Lys Lys Asp Lys Lys Lys Lys Ala Asp Glu Thr Gln Ala Leu Pro Gln
340 345 350

Arg Gln Lys Lys Gln Gln Thr Val Thr Leu Leu Pro Ala Ala Asp Leu
355 360 365

Asp Asp Phe Ser Lys Gln Leu Gln Gln Ser Met
370 375

<210> 61
<211> 263
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> polyepitope polypeptide Npep2-Spep1
<400> 61

Arg Arg Gly Pro Glu Gln Thr Gln Gly Asn Phe Gly Asp Gln Glu Leu
1 5 10 15

Ile Arg Gln Gly Thr Asp Tyr Lys His Trp Pro Gln Ile Ala Gln Phe
20 25 30

Ala Pro Ser Ala Ser Ala Phe Phe Gly Met Ser Arg Ile Gly Met Glu
35 40 45

Val Thr Pro Ser Gly Thr Trp Leu Thr Tyr Thr Gly Ala Ile Lys Leu
50 55 60

Asp Asp Lys Asp Pro Asn Phe Lys Asp Gln Val Ile Leu Leu Asn Lys
65 70 75 80

His Ile Asp Ala Tyr Lys Thr Phe Pro Pro Thr Glu Pro Lys Lys Asp
85 90 95

Lys Lys Lys Lys Ala Asp Glu Thr Gln Ala Leu Pro Gln Arg Gln Lys
100 105 110

Lys Gln Gln Thr Val Thr Leu Leu Pro Ala Ala Asp Leu Asp Asp Phe
115 120 125

Ser Lys Gln Leu Gln Gln Ser Met Ala Ser Asn Val Val Ile Lys Val
130 135 140

Cys Glu Phe Gln Phe Ser Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr His

145 150 155 160

Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser Ser

165 170 175

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

180 185 190

Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val Phe

195 200 205

Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro Ile

210 215 220

Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro Leu

225 230 235 240

Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu Leu

245 250 255

Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu

260

<210> 62

<211> 738

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hAnti-CD40VH3-LV-hIgG4H-C-f4-ViralSARS-CoV-2-Npep2-Spep1C12S

<400> 62

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser
 435 440 445
 Thr Asn Gly Ser Ile Thr Val Ala Ala Thr Ala Pro Thr Val Thr Pro

 450 455 460
 Thr Val Asn Ala Thr Pro Ser Ala Ala Ala Ser Arg Arg Gly Pro Glu
 465 470 475 480
 Gln Thr Gln Gly Asn Phe Gly Asp Gln Glu Leu Ile Arg Gln Gly Thr
 485 490 495
 Asp Tyr Lys His Trp Pro Gln Ile Ala Gln Phe Ala Pro Ser Ala Ser
 500 505 510
 Ala Phe Phe Gly Met Ser Arg Ile Gly Met Glu Val Thr Pro Ser Gly

 515 520 525
 Thr Trp Leu Thr Tyr Thr Gly Ala Ile Lys Leu Asp Asp Lys Asp Pro
 530 535 540
 Asn Phe Lys Asp Gln Val Ile Leu Leu Asn Lys His Ile Asp Ala Tyr
 545 550 555 560
 Lys Thr Phe Pro Pro Thr Glu Pro Lys Lys Asp Lys Lys Lys Lys Ala
 565 570 575

Asp Glu Thr Gln Ala Leu Pro Gln Arg Gln Lys Lys Gln Gln Thr Val

580 585 590
 Thr Leu Leu Pro Ala Ala Asp Leu Asp Asp Phe Ser Lys Gln Leu Gln
 595 600 605
 Gln Ser Met Ala Ser Asn Val Val Ile Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe
 610 615 620
 Ser Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser
 625 630 635 640
 Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr

645 650 655
 Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln
 660 665 670
 Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly
 675 680 685
 Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp
 690 695 700
 Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile

705 710 715 720
 Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr Leu Leu Ala Leu His Arg Ser
 725 730 735
 Tyr Leu

<210> 63

<211> 595

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hAnti-CD40VK2-LV-hIgGK-C-ViralSARS-CoV-2-RBDC221S SA var-Spep4

<400> 63

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr

20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro Pro

 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ala Ser Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile

 210 215 220
 Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe
 225 230 235 240
 Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile
 245 250 255
 Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe
 260 265 270

Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu

275 280 285

Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu

290 295 300

Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Asn Ile Ala Asp Tyr Asn

305 310 315 320

Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser

325 330 335

Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg

340 345 350

Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp Ile Ser Thr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe Glu Leu Leu

405 410 415

His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr Asn Leu Val

420 425 430

Lys Asn Lys Ser Val Asn Phe Ala Ser Ala Pro His Gly Val Val Phe

435 440 445

Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln Glu Lys Asn Phe Thr Thr Ala

450 455 460

Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys Ala His Phe Pro Arg Glu Gly Val

465 470 475 480

Phe Val Ser Asn Gly Thr His Trp Phe Val Thr Gln Arg Asn Phe Tyr

485 490 495

Glu Pro Gln Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr Phe Val Ser Gly Asn Cys

500 505 510

Asp Val Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr Val Tyr Asp Pro Leu Gln

515 520 525
 Pro Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu Asp Lys Tyr Phe Lys Asn

 530 535 540
 His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp Ile Ser Gly Ile Asn Ala
 545 550 555 560
 Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp Arg Leu Asn Glu Val Ala
 565 570 575
 Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu Gln Glu Leu Gly Lys Tyr
 580 585 590
 Glu Gln Tyr
 595