



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2024-0110821  
(43) 공개일자 2024년07월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 39/215 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)  
C07K 14/005 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 39/215 (2013.01)  
A61P 31/14 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7018623
- (22) 출원일자(국제) 2022년11월03일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년06월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2022/080679
- (87) 국제공개번호 WO 2023/079001  
국제공개일자 2023년05월11일
- (30) 우선권주장  
63/275,015 2021년11월03일 미국(US)  
63/377,087 2022년09월26일 미국(US)

- (71) 출원인  
니코테 테라퓨틱스 에이에스에이  
노르웨이 엔-0349 오슬로 가우스타달렌 21  
어댑티브 바이오테크놀로지스 코포레이션  
미국, 워싱턴 98102, 시애틀, 스위트 200, 1551  
이스트레이크 애비뉴 이스트
- (72) 발명자  
에버트, 피터  
미국 94040 캘리포니아 마운틴 뷰 아파트먼트 125  
델 메디오 애비뉴 541  
프레드릭센, 아그네테  
노르웨이 2005 랠링겐 외브레 랠링스베크 82비  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
박장원

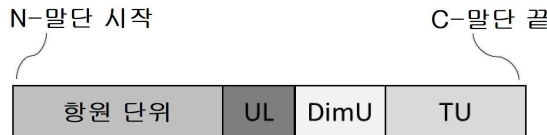
전체 청구항 수 : 총 57 항

(54) 발명의 명칭 SARS-CoV-2로 인한 질병의 예방적 및 치료적 처치에 사용하기 위한 면역원성 작제물 및 백신

**(57) 요약**

본 발명은 폴리뉴클레오타이드, 폴리펩타이드 및 다량체 단백질과 같은 면역원성 작제물, 항원 단위, 및 이러한 면역원성 작제물 또는 항원 단위를 포함하고, 중증 급성 호흡기 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)로 인한 질병의 예방적 및 치료적 처치에 유용한 약학적 조성물/백신, 및 상기 면역원성 작제물, 항원 단위 및 약학적 조성물/백신을 제조하고 사용하는 방법에 관한 것이다.

**대표도** - 도1b



(52) CPC특허분류

**C07K 14/005** (2013.01)

*C12N 2770/20022* (2013.01)

*C12N 2770/20034* (2013.01)

(72) 발명자

**클링거, 마크**

미국 94122 캘리포니아 샌프란시스코 5번 애비뉴  
#103 1580

**노르하임, 군스타인**

노르웨이 0492 오슬로 그레프센바이엔 106

**오스본, 에드워드**

미국 98103 워싱턴 시애틀 애쉬워쓰 애비뉴 엔  
3800

**세켈리아, 모니카**

노르웨이 0377 오슬로 얄스보르크바이엔 1아이

**스나이더, 토마스**

미국 94066 캘리포니아 샌브루노 베닝턴 드라이브  
2551

**스톱스루드, 엘리자베스**

노르웨이 0375 오슬로 스키펬바이엔 69

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

면역원성 작제물로서, 상기 작제물은: (i) 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 또는

(ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드인, 면역원성 작제물.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 뉴클레오타이드 서열은 항원 제시 세포를 표적화하는 표적화 단위를 인코딩하지 않고 다량체화 단위를 인코딩하는 폴리펩타이드인, 면역원성 작제물.

#### 청구항 3

청구항 1에 있어서, 작제물은:

(i) 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프상기 뉴클레오타이드 서열은 항원 제시 세포를 표적화하는 표적화 단위 및 다량체화 단위를 추가로 인코딩하는 것인 폴리펩타이드; 또는

(ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드; 또는

(iii) (ii)에 정의된 복수개의 폴리펩타이드로 구성된 다량체 단백질인, 면역원성 작제물.

#### 청구항 4

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프는 서열번호 1-77의 아미노산 서열을 갖는, 면역원성 작제물.

#### 청구항 5

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 항원 단위는 서열번호 78-96의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 T 세포 에피토프, 종기로는 여기서 항원 단위는 상기 T 세포 에피토프 모두를 추가로 포함하는, 면역원성 작제물.

#### 청구항 6

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 T 세포 에피토프는 서열번호 78-96의 아미노산 서열을 갖는, 면역원성 작제물.

#### 청구항 7

청구항 1 내지 4에 있어서, 항원 단위는 서열번호 97-160의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 T 세포 에피토프, 종기로는 여기서 항원 단위는 상기 모든 T 세포 에피토프를 추가로 포함하는, 면역원성 작제물.

#### 청구항 8

청구항 7에 있어서, 하나 이상의 T 세포 에피토프는 서열번호 97-160의 아미노산 서열을 갖는, 면역원성 작제물.

**청구항 9**

청구항 7 내지 8에 있어서, 항원 단위가 서열번호 97-160의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 T 세포 에피토프, 종기로는 상기 모든 T 세포 에피토프를 추가로 포함하는, 면역원성 작제물.

**청구항 10**

청구항 9에 있어서, 하나 이상의 T 세포 에피토프는 서열번호 97-160의 아미노산 서열을 갖는, 면역원성 작제물.

**청구항 11**

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, T 세포 에피토프의 일부 또는 전부는 단일의 별개의 에피토프로서 존재하고/존재하거나, T 세포 에피토프의 일부 또는 전부는 T 세포 에피토프의 그룹으로서 존재하며, 여기서 각 그룹은 적어도 2개의 T 세포 에피토프를 포함하는, 면역원성 작제물.

**청구항 12**

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, T 세포 에피토프의 일부 또는 전부는 T 세포 에피토프의 그룹으로서 존재하고, 여기서 각 그룹은 적어도 2개의 T 세포 에피토프를 포함하는, 면역원성 작제물.

**청구항 13**

청구항 12에 있어서, 적어도 2개의 T 세포 에피토프는 동일한 SARS-CoV-2 단백질, 종기로는 동일한 SARS-CoV-2 단백질의 동일한 부분으로부터 유래되는, 면역원성 작제물.

**청구항 14**

청구항 11 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 그룹 내의 T 세포 에피토프는 순차적으로 배열되고, 선택적으로 T 세포 에피토프 링커에 의해 분리되는, 면역원성 작제물.

**청구항 15**

청구항 11 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 그룹 내의 T 세포 에피토프는 정렬되어 에피토프가 유래된 자연 발생 단백질의 서열에 상응하는 아미노산의 연속 서열을 형성하는, 면역원성 작제물.

**청구항 16**

선행하는 청구항들 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 T 세포 에피토프는 그 에피토프가 유래된 자연 발생 단백질에서 상기 에피토프에 인접하는 아미노산 서열에 의해 인접해 있는, 면역원성 작제물.

**청구항 17**

청구항 16에 있어서, 하나 이상의 T 세포 에피토프는 에피토프의 N-말단 및/또는 C-말단 방향으로 아미노산 서열에 인접해 있는, 면역원성 작제물.

**청구항 18**

청구항 16 내지 17 중 어느 한 항에 있어서, 이러한 인접 서열은 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상을 포함하는 면역원성 작제물., 9개 이상 또는 10개 이상의 아미노산, 종기로는 1 내지 10개 아미노산, 예를 들어 2 내지 8개 아미노산 또는 3 내지 7개 아미노산 또는 4 내지 5개 아미노산을 포함하는, 면역원성 작제물.

**청구항 19**

선행하는 청구항들 중 어느 한 항에 있어서, T 세포 에피토프의 일부 또는 전부 및/또는 T 세포 에피토프 그룹의 일부 또는 전부는 T 세포 에피토프 링커, 종기로는 비면역원성이며 종기로는 유연한 링커인 T 세포 에피토프 링커에 의해 서로 분리되는, 면역원성 작제물.

**청구항 20**

선행하는 청구항들 중 어느 한 항에 있어서, 항원 단위는 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 73% 서열 동일성, 예컨대 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 75% 내지 80% 서열 동일성, 종기로는 적어도 81% 내지 85%, 더욱 종기로는 적어도 86% 내지 90% 또는 적어도 91% 내지 95%, 가장 종기로는 적어도 96% 내지 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 면역원성 작제물.

**청구항 21**

선행하는 청구항들 중 어느 한 항에 있어서, 항원 단위는 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 종기로는 여기서 항원 단위는 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 가지며, 더욱 종기로는 여기서 항원 단위는 서열번호 167의 아미노산 서열을 포함하거나 더더욱 종기로는 항원 단위는 서열번호 167의 아미노산 서열을 갖는, 면역원성 작제물.

**청구항 22**

선행하는 청구항들 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 단위는 항원 제시 세포 상의 표면 분자와 상호작용하는 모이어티이거나 이를 포함하고, 종기로는 표적화 단위는 인간 항원 제시 세포의 표면 분자와 상호작용하는 모이어티이거나 이를 포함하는, 면역원성 작제물.

**청구항 23**

청구항 22에 있어서, 표면 분자는 MHC, CD14, CD40, CLEC9A, 케모카인 수용체, 예컨대 CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8 및 XCR1 및 To11 유사 수용체, 예컨대 TLR-2, TLR-4 또는 TLR-5로 구성된 군으로부터 선택되고, 종기로는 여기서 표면 분자는 HLA; hCD14, hCD40, hCLEC9A, 인간 케모카인 수용체, 예컨대 hCCR1, hCCR3, hCCR4, hCCR5, hCCR6, hCCR7, hCCR8 및 hXCR1 및 To11 유사 수용체 예컨대 hTLR-2, hTLR-4 또는 hTLR-5로 구성된 군으로부터 선택되는, 면역원성 작제물.

**청구항 24**

선행하는 청구항들 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 단위는 가용성 CD40 리간드, 종기로는 인간 가용성 CD40 리간드, CCL4 및 이의 이소형, 종기로는 인간 CCL4 및 이의 이소형, CCL5, 종기로는 인간 CCL5, CCL19, 종기로는 인간 CCL19, CCL20, 종기로는 인간 CCL20, CCL21, 종기로는 인간 CCL21, 대식세포 염증성 단백질 알파(이의 이소형 포함), 예컨대 마우스 CCL3, 인간 CCL3, 인간 CCL3L1, 인간 CCL3L2 및 인간 CCL3L3, XCL1, 종기로는 인간 XCL1, XCL2, 종기로는 인간 XCL2, 플라젤린, 항-HLA-DP, 항-HLA-DR, 항-pan HLA 클래스 II, 항-CD40, 종기로는 항-인간 CD40, 항-TLR-2, 종기로는 항-인간 TLR-2, 항-TLR-4, 종기로는 항-인간 TLR-4, 항-TLR-5, 종기로는 항-인간 TLR-5 또는 항-CLEC9A, 종기로는 항-인간 CLEC9A를 포함하거나 이로 구성된 것인, 면역원성 작제물.

**청구항 25**

선행하는 청구항들 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 단위는 인간 MIP-1 $\alpha$  (LD78 $\beta$ , CCL3L1)를 포함하거나 이로 구성된 것인 면역원성 작제물.

**청구항 26**

선행하는 청구항들 중 어느 한 항에 있어서, 다량체화 단위는 이량체화 단위, 삼량체화 단위 및 사량체화 단위로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 다량체화 단위는 선택적으로 하나 이상의 공유결합을 형성하는 능력을 갖는 힌지 영역을 포함하는, 면역원성 작제물.

**청구항 27**

청구항 26에 있어서, 다량체화 단위는 인간 콜라겐 유래 삼량체화와 같은 삼량체화 단위, 예컨대 인간 콜라겐 유래 삼량체화 단위, 종기로는 인간 콜라겐 유래 XVIII 유래 삼량체화 도메인 및 인간 콜라겐 XV 유래 삼량체화 도메인 또는 T4 피브리틴의 C-말단 도메인으로 구성된 군으로부터 선택되는, 면역원성 작제물.

**청구항 28**

청구항 26에 있어서, 다량체화 단위는 p53으로부터 유래된 도메인인 사랑체화 단위인 면역원성 작제물.

**청구항 29**

선행하는 청구항들 중 어느 한 항에 있어서, 다량체화 단위는 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 능력을 갖는 힌지 영역, 종기로는 Ig 유래 힌지 영역, 예컨대 인간 Ig로부터 유래된 것, 예컨대 hIgG1 또는 hIgG2 또는 hIgG3 또는 hIgM으로부터 유래된 것인 면역원성 작제물.

**청구항 30**

청구항 26 및 29 중 어느 한 항에 있어서, 다량체화 단위는 이량체화 단위이고, 상기 이량체화 단위는 이량체화를 촉진하는 또 다른 도메인을 추가로 포함하는, 면역원성 작제물.

**청구항 31**

청구항 30에 있어서, 다른 도메인은 면역글로불린 도메인, 종기로는 면역글로불린 불변 도메인이고, 더욱 종기로는 IgG, 종기로는 IgG3, 더욱 종기로는 hIgG3으로부터 유래된 카르복시말단 C 도메인인, 면역원성 작제물.

**청구항 32**

청구항 30 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 이량체화 단위는 GGGSSGGGSG와 같은 글리신-세린 풍부 링커와 같은 이량체화 단위 링커를 추가로 포함하고, 종기로는 이량체화 단위 링커는 힌지 영역과 이량체화를 촉진하는 다른 도메인을 연결하는, 면역원성 작제물.

**청구항 33**

청구항 30 내지 32 중 어느 한 항에 있어서, 이량체화 단위는 힌지 엑손 h1 및 힌지 엑손 h4, 이량체화 단위 링커 및 인간 IgG3의 CH3 도메인을 포함하는, 면역원성 작제물.

**청구항 34**

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 작제물은 폴리뉴클레오타이드 (i)인, 면역원성 작제물.

**청구항 35**

청구항 34에 있어서, 폴리뉴클레오타이드는 신호 펩타이드를 추가로 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 면역원성 작제물.

**청구항 36**

청구항 35에 있어서, 신호 펩타이드는 표적화 단위의 천연 리더 서열인 면역원성 작제물

**청구항 37**

청구항 34 내지 36 중 어느 한 항에 있어서, 폴리뉴클레오타이드는 DNA 또는 RNA인 면역원성 작제물.

**청구항 38**

선행하는 청구항 들 중 어느 한 항에 있어서, 작제물은 서열번호 171, 172, 173, 174, 175, 176 및 177로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나 또는 2개의 이러한 폴리펩타이드로 구성된 단백질, 종기로는 서열번호 177의 아미노산을 갖는 폴리펩타이드 또는 2개의 이러한 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질인, 면역원성 작제물.

**청구항 39**

청구항 1 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, 작제물은 서열번호 178, 179, 180, 181, 182, 183 및 184로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 종기로는 종기로는 서열번호 184의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드

서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드인, 면역원성 작제물.

**청구항 40**

청구항 1 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, 작제물은 서열번호 185의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드인, 면역원성 작제물.

**청구항 41**

청구항 1 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, 작제물은 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인, 면역원성 작제물.

**청구항 42**

청구항 1 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, 작제물은 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166, 및 167로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드인, 면역원성 작제물.

**청구항 43**

선행하는 청구항들 중 어느 한 항에 정의된, 폴리뉴클레오타이드.

**청구항 44**

청구항 43에 따른 폴리뉴클레오타이드를 포함하는, 벡터.

**청구항 45**

청구항 44에 있어서, 벡터는: a) 청구항 43에 따른 폴리뉴클레오타이드 및 b) 하나 이상의 면역자극 화합물을 인코딩하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는 폴리시스트론 벡터인 벡터로서, 여기서 상기 벡터는 폴리뉴클레오타이드에 의해 인코딩된 폴리펩타이드와 하나 이상의 면역자극 화합물의 별도의 분자로서의 공동발현을 허용하는 것인, 벡터.

**청구항 46**

청구항 44 내지 45 중 어느 한 항에 있어서, 벡터는 DNA 벡터 및 RNA 벡터로 구성된 군으로부터 선택되고, 종기로는 DNA 플라스미드 및 DNA 바이러스 벡터, 예를 들어 아데노바이러스, 백시니아 바이러스, 아데노 관련 바이러스, 거대세포바이러스 및 센다이 바이러스로 구성된 군으로부터 선택되는 DNA 바이러스 벡터, 또는 종기로는 RNA 플라스미드 및 RNA 바이러스 벡터, 예를 들어 알파바이러스, 렌티바이러스, 몰로니 쥐 백혈병 바이러스 및 랩도바이러스로 구성된 군으로부터 선택되는 레트로바이러스 벡터인, 벡터.

**청구항 47**

청구항 44 내지 46 중 어느 한 항에 정의된 벡터를 제조하는 방법으로서, 상기 방법은:

- a) 시험관내에서 세포를 벡터로 형질감염 또는 형질도입하는 단계;
- b) 상기 세포를 배양하는 단계;
- c) 선택적으로 세포를 용해시켜 세포로부터 벡터를 방출시키는 단계; 및
- d) 벡터를 분리하고 선택적으로 정제하는 단계

를 포함하는, 방법.

**청구항 48**

청구항 43에 따른 폴리뉴클레오타이드 또는 청구항 44 내지 46 중 어느 한 항에 따른 벡터를 포함하는, 숙주 세포.

**청구항 49**

청구항 1 내지 42 중 어느 한 항에 정의된 핵산에 의해 인코딩된, 폴리펩타이드.

**청구항 50**

청구항 49에 따른 복수개의 폴리펩타이드로 구성된, 다량체 단백질.

**청구항 51**

청구항 50에 있어서, 청구항 49에 정의된 바와 같은 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질인, 다량체 단백질.

**청구항 52**

청구항 49에 따른 폴리펩타이드를 제조하는 방법으로서, 상기 방법은:

- a) 청구항 43에 따른 폴리뉴클레오타이드 또는 이러한 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터로 세포를 형질 감염 또는 형질도입시키는 단계;
- b) 세포를 배양하는 단계;
- c) 세포로부터 폴리펩타이드를 분리하는 단계; 및
- d) 선택적으로 단리된 폴리펩타이드를 정제하는 단계

를 포함하는, 방법.

**청구항 53**

청구항 50 내지 51 중 어느 한 항에 따른 다량체 단백질을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은:

- a) 청구항 43에 따른 폴리뉴클레오타이드 또는 이러한 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터로 세포를 형질 감염 또는 형질도입시키는 단계 ;
- b) 세포를 배양하는 단계;
- c) 세포로부터 다량체 단백질을 분리하는 단계; 및
- d) 선택적으로 단리된 다량체 단백질을 정제하는 단계

를 포함하는, 방법.

**청구항 54**

약제로서 사용하기 위한, 청구항 1 내지 42 중 어느 한 항에 따른 면역원성 작제물 또는 청구항 43에 따른 폴리뉴클레오타이드 또는 청구항 44 내지 46 중 어느 한 항에 따른 벡터 또는 청구항 49에 따른 폴리펩타이드 또는 청구항 50 내지 51 중 어느 한 항에 따른 다량체 단백질을 포함하는, 약학적 조성물 또는 백신.

**청구항 55**

청구항 1 내지 42 중 어느 한 항에 따른 면역원성 작제물 또는 청구항 43에 따른 폴리뉴클레오타이드 또는 청구항 43 내지 46 중 어느 한 항에 따른 벡터 또는 청구항 49에 따른 폴리펩타이드 또는 청구항 50 내지 51 중 어느 한 항에 따른 다량체 단백질 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 약학적 조성물 또는 백신.

**청구항 56**

청구항 55에 있어서, SARS-CoV-2에 의해 유발된 질병의 치료에 사용하기 위한 것으로서, 상기 치료는 예방적 처치 또는 치료적 처치인, 약학적 조성물 또는 백신.

**청구항 57**

SARS-CoV-2에 의해 유발된 질병을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 이전에 SARS-CoV-2 백신을 접종받은 대상자에게 청구항 55 또는 56에 따른 약학적 조성물 또는 백신을 투여하는 것을 포함하고, 상기 방법은 예방적 처치 또는 치료적 처치인, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 폴리뉴클레오타이드, 폴리펩타이드 및 다량체 단백질과 같은 면역원성 작제물, 항원 단위, 그리고 이러한 면역원성 작제물 또는 항원 단위를 포함하는 약학적 조성물/백신(이들은 중증 급성 호흡기 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)로 인한 질병의 예방 및 치료에 유용하다), 및 면역원성 작제물, 항원 단위 및 약학적 조성물/백신을 생산하고 사용하는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 코로나바이러스(CoV)는 인간을 포함한 광범위한 숙주에서 질병을 일으킬 수 있는 외피가 있는 양성 단일 가닥 RNA 바이러스이다. 4가지 계통(A-D)이 일반적으로 인식되며 길이가 약 30kb인 계통은 RNA 바이러스에서 발견되는 것들 중 가장 크며 4가지 주요 구조 단백질인 스파이크(S), 외피(E), 막(M) 및 뉴클레오패시드(N)를 비롯하여 20개가 넘는 추정 단백질을 인코딩한다. 인간의 계열성 CoV는 전 세계적인 풍토병이며 일반적으로 경미하고 자가 제한되는 호흡기 감염을 유발한다. 그러나 각각 SARS-CoV 및 MERS-CoV 감염에 기인한 2003년 중증급성호흡기증후군(SARS)과 2012년 중동호흡기증후군(MERS) 발생으로 인해 사망률이 높아졌다.

[0003] 2020년 1월 중국 우한에서 발생한 호흡기 질환의 발생은 WHO에 의해 보고되었으며, 나중에 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)로 명칭이 변경된 새로운 코로나바이러스에 의해 발생하는 것으로 밝혀졌다. SARS-CoV-2는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 바이러스 수용체 결합 도메인(RBD)과 인간 비인두, 폐 및 장 점막 표면에서 발견되는 안지오텐신 전환 효소 2(ACE2) 수용체의 상호 작용을 통해 세포로 들어간다. 이 바이러스로 인한 질병은 코로나바이러스 질병 2019(COVID-19)로 명명되었다. 결국, 이 새로운 바이러스 감염은 전 세계적으로 빠르게 확산되어 2020년 3월 세계보건기구(WHO)에서 처음으로 알려진 코로나바이러스 글로벌 팬데믹 선언으로 이어졌다. 2021년 9월까지 전 세계적으로 450만 명 이상의 사망자를 포함하여, 2억 1,800만 건 이상의 확인된 COVID-19 사례가 WHO에 보고되었다. COVID-19와 관련된 전파, 입원을 방지하고 중증도 및 사망을 줄이기 위해 2020년 초에 집중적인 백신 개발 노력이 시작되었다. SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 RBD 및 기타 기능적 도메인을 표적으로 하는 중화 항체는 면역력과 백신 효능을 달성하기 위한 주요 경로이다.

[0004] 관련 코로나바이러스에 대한 이전 경험과 스파이크 특이적 항체가 회복기 COVID-19 환자의 중화 항체의 대부분을 구성한다는 근거를 바탕으로 스파이크 기반 보호 면역을 유도하도록 백신 기술이 적용되었다. 따라서 승인된 많은 백신과 개발 중인 백신 후보는 스파이크 단백질과 그 변이체를 1차 항원으로 표적으로 삼고 있다. 임상 효능 시험에 참여한 여러 백신은 면역원성이 높고 안전하며 전염을 방지하고/또는 심각한 질병과 사망으로부터 보호하는 것으로 나타났다. 따라서 여러 개의 COVID-19 백신이 전 세계 다양한 관할권에서 사용이 승인되었으며, 2021년 9월까지 전 세계적으로 52억 회 이상의 COVID-19 백신이 투여되었다.

[0005] SARS-CoV-2에 대한 가장 성공적인 백신 플랫폼은 모두 스파이크 당단백질에 대한 면역 유도를 기반으로 하며, mRNA 플랫폼, 재조합 스파이크 단백질이 있는 바이러스 유사 입자 또는 아데노바이러스 벡터가 이에 포함된다(Khoury et al 2021). 이러한 전략은 SARS-COV-2에 대한 중화 항체 반응을 유도하는 데 성공적인 것으로 입증되었으며, 많은 연구에서 바이러스 중화 항체 수준과 증상이 있는 감염으로부터의 보호 사이의 상관 관계가 나타났다(Earle et al., 2021; Khoury et al., 2021). 따라서 중화 역가는 COVID-19에 대한 보호를 위한 잠재적인 대리 지표이다. 중화 항체는 관찰된 효능의 일부만을 설명하기 때문에 T 세포 반응과 효능 사이의 상관관계를 평가하기 위한 유사한 연구가 진행 중이며(Alter et al., 2021), 이는 T 세포 에피토프 기반 백신의 규제 승인을 가속화시킬 가능성이 있다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0006] 2021년 9월에 백신을 기반으로 팬데믹을 통제하기 위한 첫 번째 주요 난제는 시간이 지남에 따라 면역력이 약해지고 허가되거나 긴급 승인된 백신의 효능이 감소한다는 것이다. 연구에 따르면 백신과 SARS-CoV-2 감염에 의해 유도된 항체 수준은 감염 또는 백신접종 후 4-5개월이 지나면서 꾸준히 감소하여; 백신의 효능에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있다. 가장 최근 데이터에 따르면 유럽과 미국에서 사용이 승인된 예컨대 mRNA 백신 2회 용량을 접종한 후 보호 효과가 약해지고 있는 것으로 나타났다. 따라서 여러 정부에서는 고위험군에 대한 요법 완료 후

6-8개월이 지난 시점에서 부스트 접종(booster dose)을 권장하기로 결정하였다.

- [0007] 두 번째 주요 난제는 전염성 증가 및/또는 2020년 프로토타입 스파이크 기반 백신을 기반으로 한 백신에 의해 생성된 중화 항체에 대해 민감도 감소 가능성이 있는 SARS-CoV-2의 새로운 변종의 출현이다. 일부 획득된 돌연 변이(예컨대 스파이크의 D614G)로 인해 SARS-CoV-2 변종은 프로토타입 우한 변종에 비해 전염성이 증가하거나, 또는 심지어 백신접종이 완료된 개인에서 조차 백신 또는 질병에 의해 유도된 면역 반응을 탈출할 수 있었다(예컨대 스파이크의 E484K). 따라서 팬데믹은 여전히 진행 중이며 SARS-CoV-2 바이러스의 우려스러운 새로운 변종들이 계속해서 나타나고 있다; 현재 델타 변종은 가장 큰 전염 능력으로 전 세계적으로 지배적이며, 베타 변종은 백신 유도 항체에 대한 민감도가 가장 크게 감소하는 것으로 나타났다. 전염성이 높은 변종으로 인해, 인구 집단의 팬데믹을 통제하기 위해 더 높은 백신 커버리지가 필요하며 전 세계 백신 접근이 더욱 지연되고 있다. 특히 국제적으로 확산되고 있는 변종, 질병 심각도 증가와 관련되거나 중화 항체에 대한 민감도 감소를 나타내는 변종에 주의를 기울이면서 변종에 대한 면밀한 모니터링을 기반으로 보다 광범위한 보호 백신의 설계가 가능하다.
- [0008] 승인된 백신들이 팬데믹을 통제하는 데 큰 영향을 미쳤고, 백신의 스파이크 또는 RBD를 최신 변종으로 정기적으로 교체하는 것이 여전히 가능하지만, 진행 중인 전염병을 통제하고 현재 및 미래의 우려되는 변종에 대해 더 나은 보호를 제공하며 전 세계 백신 공급을 확보하기 위해서는, 여전히 광범위하게 보호하는 "범용(universal)" SARS-CoV-2 백신의 개발이 시급하다. 둘째, COVID-19 환자에 대한 치료는 시간이 지남에 따라 개선되었지만, 질병 진행 초기 단계에 사용할 수 있는 바이러스 특이적 치료제에 대한 필요성도 여전히 시급하다.
- [0009] T 세포 면역과 COVID-19에 대한 보호 사이의 가능한 상관관계에 대한 증거가 나타나기 시작하였다(Bertoletti et al., 2021; Meyers et al., 2021). CD8+ 세포독성 T 림프구(CTL)는 중화 항체가 접근할 수 없는 세포내 구획에서 바이러스 제거에 기여하고 바이러스에 감염된 세포를 제거하여 SARS-CoV-2 항체 반응을 지원한다. 또한 이들은 전염을 차단하는 역할을 할 수도 있다. 항원 특이적 CD4+ T 세포는 B 세포 및 CD8+ T 세포 생성, 기억 생성 지원 및 간접적이거나 직접적인 세포독성 활성을 지원한다.
- [0010] 따라서 현재의 스파이크 기반 백신에 포함된 것 이상으로 확장된 에피토프를 갖는, 특이적 T 세포 반응을 유도하는 범용 SARS-CoV-2 백신을 개발하는 것이 중요하다.
- [0011] 따라서, 본 발명은 해당 백신이 투여된 인간 개인에서 세포성 면역 반응(T 세포 반응)을 이끌어내는 선별된 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 백신에 관한 것이다. 따라서 이 백신은 SARS-CoV-2로 인한 질병의 예방적 및 치료적 처치에 유용하다.

**과제의 해결 수단**

- [0012] **개요**
- [0013] 첫 번째 측면에서, 본 개시내용은 면역원성 작제물에 관한 것으로, 상기 작제물은:
  - [0014] (i) 항원 제시 세포를 표적으로 하는 표적화 단위, 다량체화 단위 및 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 또는
  - [0015] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드; 또는
  - [0016] (iii) (ii)에 정의된 복수개의 폴리펩타이드로 구성된 다량체 단백질
- [0017] 이다.
- [0018] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 면역원성 작제물에 관한 것으로, 상기 작제물은:
  - [0019] (i) 항원 제시 세포를 표적으로 하는 표적화 단위, 이량체화 단위 및 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 또는
  - [0020] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드; 또는

- [0021] (iii) (ii)에 정의된 두 개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질
- [0022] 이다.
- [0023] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 정의된 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터에 관한 것이다.
- [0024] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 정의된 벡터 또는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 숙주 세포에 관한 것이다.
- [0025] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드에 관한 것이다.
- [0026] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 정의된 복수개의 폴리펩타이드로 구성된 다량체 단백질에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본원에 정의된 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질에 관한 것이다.
- [0027] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 약제로서 사용하기 위한 본원에 정의된 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 폴리펩타이드 또는 다량체 단백질에 관한 것이다.
- [0028] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 정의된 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 폴리펩타이드 또는 다량체 단백질, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물/백신에 관한 것이다.
- [0029] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 약학적 조성물/백신을 제조하는 방법 및, 약학적 조성물/백신을 SARS-CoV-2에 의해 유발되는 질병의 예방적 또는 치료적 처치를 필요로 하는 대상자에게 투여함으로써, SARS-CoV-2에 의해 유발되는 질병을 예방적 또는 치료적으로 치료하기 위한 용도에 관한 것이다.
- [0030] 이러한 작제물을 포함하는 면역원성 작제물 또는 약학적 조성물/백신은 일단 대상자에게 투여되면 신속하고 강력하며 지속적인 T 세포 반응을 유도할 것이므로 SARS-CoV-2로 인한 질병의 예방적 및 치료적 처치로서 유용하다.
- [0031] 일 구현예에서, 약학적 조성물/백신은 스파이크 단백질을 표적으로 하는 SARS-CoV-2 백신으로 이전에 예방접종을 받은 인간 개인에게 투여될 수 있다. 이러한 개인은 스파이크 단백질의 신규/미래 변종으로부터 충분히 보호되지 않을 수 있는데, 본 발명의 T 세포 백신은 이전 백신에 의해 유발되었을 수 있는 기존 스파이크 특이적 T 세포 반응을 부스트하여 SARS-CoV-2에 대한 개인의 면역 반응을 강화하고, 비스파이크 항원에 특이적인 추가 T 세포를 부가함으로써, 이전 백신에 의해 유발된 중화 반응 외에도 CD4+/CD8+ T 세포 면역을 전적으로 활용한다.
- [0032] 다른 구현예에서, 약학적 조성물/백신은 아직 SARS-CoV-2 백신으로 백신접종되지 않은 인간 개인에게 투여될 수 있으며, CD4+/CD8+ T 세포는 SARS-CoV-2 감염 동안 보호 면역을 제공한다.
- [0033] 본 발명의 면역원성 작제물은 백신바디 작제물, 즉 복수개의 폴리펩타이드(예컨대 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질)로 구성된 다량체 융합 단백질이며, 각 폴리펩타이드는 항원 제시 세포를 표적으로 하는 표적화 단위, 다량체화 단위 및 항원 단위로 구성되고, 대상자에게 투여된 후 항원 단위에 포함된 항원 또는 에피토프에 대한 면역 반응을 생성하는 데 효율적인 것으로 나타났다. 백신바디 작제물은 이전에 SARS-CoV-2 감염에 대한 백신으로 제안된 바 있다[예를 들어 PCT/EP2021/061602(그 내용은 본 문서에 참조로 포함되어 있음) 및 G. Norheim et al., bioRxiv 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.08.416875> 참조].
- [0034] 본 명세서에 개시된 작제물은 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어 DNA 플라스미드)의 형태로 대상자, 예를 들어 인간 개인에게 투여될 수 있다. 숙주 세포, 예를 들어 근육 세포에 투여된 후, 이량체화 단위와 같은 다량체화 단위로 인해 이량체와 같은 다량체 융합 단백질을 형성하는 폴리펩타이드가 발현된다.
- [0035] 본 발명의 면역원성 작제물은 백신, 즉 본 발명의 작제물과 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물에 사용될 수 있으며, 백신을 대상자, 즉 인간 개인에게 투여함으로써 SARS-CoV-2로 인해 발생하는 질병의 예방적 또는 치료적 처치에 사용된다.
- [0036] 본원에 기술된 항원 단위는 본 개시내용의 추가 측면이다. 따라서, 이러한 추가 측면에서, 본 개시내용은 (i) 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드; 또는 (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드에 관한 것이다.
- [0037] 이러한 항원 단위(폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 형태)는 그 자체로, 즉 표적화 단위 및 다량체화 단위

가 폴리뉴클레오타이드/폴리펩타이드에 존재하지 않은 채로, 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물/백신에 사용될 수 있다.

[0038] 그 자체로, 항원 단위는 이중 가닥 또는 단일 가닥의 게놈 DNA, cDNA 및 mRNA를 포함하는 DNA 또는 RNA와 같은, 본원에 기술된 폴리뉴클레오타이드의 형태로 사용될 수 있거나 폴리펩타이드의 형태로 사용될 수 있다.

[0039] 폴리뉴클레오타이드는 숙주 세포를 형질감염 또는 형질도입하는데 적합한 벡터에 포함될 수 있다. RNA로서, 항원 단위는 RNA의 안정성 및 번역 효능을 증가시키는 것으로 나타난 서열, 예를 들어 폴리(A) 꼬리를 함유하는 벡터에 포함될 수 있다. 벡터는 신호 펩타이드 또는 이의 단편을 인코딩하는 서열을 추가로 포함할 수 있다. RNA 또는 벡터는 본원에 기술된 바와 같이 제제화될 수 있는 RNA 백신으로 사용될 수 있다.

[0040] 대안적으로, 폴리펩타이드는 당업계에 공지된 바와 같이 제제화될 수 있는 펩타이드 백신으로서 사용될 수 있으며, 이러한 펩타이드 백신에 사용하기 위해 당업계에 공지된 약학적 담체 및 선택적으로 부형제 및/또는 보조제를 포함할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0041] 도 1은 폴리펩타이드이고 N-말단 시작 및 C-말단 끝을 갖는 것으로 기술된 본 발명의 면역원성 작제물을 보여준다. 폴리펩타이드의 단위/요소(여기서 항원 제시 세포(APC)를 표적으로 하는 표적화 단위(TU), 이량체화 단위(DimU) 및 항원 단위)는 항원 단위가 폴리펩타이드의 C-말단 끝에 위치하도록 폴리펩타이드에 배열될 수 있거나(도 1a) 또는, 폴리펩타이드의 N-말단 시작 부분에 위치하도록 배열될 수 있다(도 1b). 자세한 내용은 "면역원성 작제물"이라는 제목의 섹션에 제공된다.

도 2는 본 출원의 실시예 섹션에서 논의된 바와 같은 본 발명의 구현예인 VB10.CO2 작제물의 개략도를 보여준다.

도 3은 C57BL/6McpH1Tg(HLAA2.1)1Enge/J 형질전환 마우스에서 25  $\mu$ g의 VB10.CO2 DNA 플라스미드 1회 용량으로 유도된 T 세포 반응(PBS 음성 대조군에 대해 보정됨)을 보여준다. VB10.CO2 DNA 플라스미드 25  $\mu$ g 1회 용량으로 백신접종되고 2  $\mu$ g/mL 펩타이드/펩타이드 풀(각각의 작제물에 존재하는 에피토프 그룹 당 인간 HLA-A2.1 에피토프에 해당하는 펩타이드들로 구성됨)로 자극된 마우스(n=4)로부터 백신접종 후 14일에 수확하여 풀링된  $1 \times 10^6$  개의 비장세포 당 IFN- $\gamma$  양성 스팟의 총 개수.

도 4는 C57BL/6McpH1Tg(HLAA2.1)1Enge/J 형질전환 마우스에서 50  $\mu$ g의 VB10.CO2 DNA 플라스미드 1회 용량으로 유도된 T 세포 반응(PBS 음성 대조군에 대해 보정됨)을 보여준다. VB10.CO2 DNA 플라스미드 50  $\mu$ g 1회 용량으로 백신접종되고 4  $\mu$ g/mL 펩타이드/펩타이드 풀(각각의 작제물에 존재하는 에피토프 그룹 당 인간 HLA-A2.1 에피토프에 해당하는 펩타이드들로 구성됨)로 자극된 마우스(n=3)로부터 백신접종 후 14일에 수확하여 풀링된  $1 \times 10^6$  개의 비장세포 당 IFN- $\gamma$  양성 스팟의 총 개수.

도 5는 BALB/c 마우스에서 25  $\mu$ g의 VB10.CO2 DNA 플라스미드 1회 용량으로 유도된 T 세포 반응(PBS 음성 대조군에 대해 보정됨)을 보여준다. VB10.CO2 DNA 플라스미드 25  $\mu$ g으로 백신접종되고 2  $\mu$ g/mL 펩타이드 풀(각각의 작제물에 존재하는 모든 에피토프를 커버하는 중첩되는 15량체(15-mer) 펩타이드로 구성됨)로 자극된 마우스(n=3)로부터 백신접종 후 14일에 수확하여 풀링된  $1 \times 10^6$  개의 비장세포 당 IFN- $\gamma$  양성 스팟의 총 개수.

도 6은 C57BL/6 마우스에서 25  $\mu$ g의 VB10.CO2 DNA 플라스미드 1회 용량으로 유도된 T 세포 반응(PBS 음성 대조군에 대해 보정됨)을 보여준다. VB10.CO2 DNA 플라스미드 25  $\mu$ g으로 백신접종되고 2  $\mu$ g/mL 펩타이드 풀(각각의 작제물에 존재하는 모든 에피토프를 커버하는 중첩되는 15량체 펩타이드로 구성됨)로 자극된 마우스(n=3)로부터 백신접종 후 14일에 수확하여 풀링된  $1 \times 10^6$  개의 비장세포 당 IFN- $\gamma$  양성 스팟의 총 개수.

도 7은 C57BL/6 마우스에서 25  $\mu$ g의 VB2210 DNA 플라스미드 1회 용량으로 유도된 T 세포 반응(PBS 음성 대조군에 대해 보정됨)을 보여준다. VB2210 DNA 25  $\mu$ g으로 백신접종되고 4  $\mu$ g/mL 펩타이드/펩타이드 풀(작제물에 존재하는 에피토프 그룹 당 인간 HLA-A2.1 에피토프에 해당하는 펩타이드들로 구성됨)로 자극된 마우스(n=3)로부터 백신접종 후 14일에 수확하여 풀링된  $1 \times 10^6$  개의 비장세포 당 IFN- $\gamma$  양성 스팟의 총 개수.

도 8은 C57BL/6McpH1Tg(HLAA2.1)1Enge/J 형질전환 마우스에서 1회 또는 2회 용량의 1, 5 또는 25  $\mu$ g VB2210 DNA 플라스미드로 유도된 T 세포 반응(PBS 음성 대조군에 대해 보정됨)을 보여준다. 1회 또는 2회 용량의 1, 5 또는 25  $\mu$ g VB2210 DNA 플라스미드로 백신접종되고 2  $\mu$ g/mL 펩타이드 풀(작제물에 함유된 에피토프 그룹 당

모든 에피토프를 커버하는 중첩되는 15량체 펩타이드로 구성됨)로 자극된 마우스(n=4)로부터 1차 백신접종으로부터 14일 후 또는 2차 백신접종(제21일에 2차 백신접종)으로부터 14일 후에 수확된  $1 \times 10^6$  개의 비장세포 당 IFN- $\gamma$  양성 스팟의 총 개수. 데이터는 전체 응답  $\pm$  SEM의 평균으로 표시된다.

도 9는 C57BL/6Mcp1Tg(HLAA2.1)1Enge/J 형질전환 마우스에서 1회 또는 2회 용량의 1, 5 또는 25  $\mu$ g VB2210 DNA 플라스미드로 유도된 T 세포 반응(PBS 음성 대조군에 대해 보정됨)을 보여준다. 1회 또는 2회 용량의 1, 5 또는 25  $\mu$ g VB2210 DNA 플라스미드로 백신접종되고 4  $\mu$ g/ml 펩타이드 풀(특이적 인간 HLA-A2.1 에피토프를 커버하는 펩타이드들로 구성됨)로 자극된 마우스(n=4)로부터 수확된  $1 \times 10^6$  개의 비장세포 당 IFN- $\gamma$  양성 스팟의 총 개수. 비장세포는 단일 백신접종으로부터 14일 후 또는 2차 백신접종(제21일에 2차 백신접종)으로부터 14일 후에 수확되었다. 데이터는 전체 응답  $\pm$  SEM의 평균으로 표시된다.

도 10은 C57BL/6 야생형 마우스에서 VB2210 DNA 플라스미드 1, 5 또는 25  $\mu$ g을 1회 또는 2회 투여하여 유도된 T 세포 반응을 보여준다. 1회 또는 2회 용량의 1, 5 또는 25  $\mu$ g의 VB2210 DNA 플라스미드로 백신접종되고 4  $\mu$ g/ml 펩타이드 풀(작제물에 포함된 에피토프를 커버하는 펩타이드로 구성됨)로 자극된 마우스로부터 수확된  $1 \times 10^6$  개의 비장세포 당 IFN- $\gamma$  양성 스팟의 총 개수. 비장세포는 단일 용량 투여로부터 84일 후 또는 1차 용량 투여로부터 85일 후(2회 용량이 투여된 경우)에 수확되었다. 데이터는 전체 응답  $\pm$  SEM의 평균으로 표시된다.

도 11은 1회 또는 2회 용량의 25  $\mu$ g VB2210 DNA 플라스미드로 백신접종된 C57BL/6Mcp1Tg(HLAA2.1)1Enge/J 형질전환 마우스로부터 얻은 하나 또는 두 가지의 사이토카인을 발현하는 CD8+ T 세포 집단을 보여준다. 1차 또는 2차 백신접종(제21일에 2차 백신접종) 후 14일 후에 비장세포를 수확하고 6  $\mu$ g/ml의 펩타이드 풀(작제물에 존재하는 여러HLA-A2.1 에피토프에 해당하는 이전에 수행된 ELISpot 분석에서 확인된 면역원성 펩타이드들로 구성됨)로 자극하였다. 자극된 세포에서 IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-17 및 FoxP3의 발현을 평가하기 위해 다색 염색에 이어 다중 매개변수 기능 분석을 수행하였다.

도 12는 건강한 지원자에서 2회 용량의 3 mg VB10.2210 DNA 플라스미드로 유도된 T 세포 반응(음성 대조군에 대해 보정됨)을 보여준다. 2회 용량의 3 mg VB10.2210 DNA 플라스미드로 백신접종되고 펩타이드 풀(VB10.2210에 존재하는 모든 에피토프를 커버하는 중첩되는 15량체 펩타이드로 구성됨)로 자극된 건강한 지원자(n=11)로부터 백신접종 전(기준선) 및 2회 백신접종 후(피크)의  $1 \times 10^6$  개의 비장세포 당 IFN- $\gamma$  양성 스팟의 총 개수 및 최소한의 펩타이드 선택이 도시된다. 박스 플롯은 중앙값을 나타낸다. 휘스커는 하위 25번째 백분위수(-1.5IQR)부터 상위 75번째 백분위수(+1.5IQR)까지 나타낸다. 도 12a는 스파이크 에피토프에 대한 T 세포 반응을 도시하고, 도 12b는 N, M, ORF1 /3/10 및 ORF7 에피토프에 대한 T 세포 반응의 합을 도시한다.

도 13은 건강한 지원자에서 2회 용량의 3 mg VB10.2210 DNA 플라스미드로 유도된 T 세포 반응(음성 대조군에 대해 보정됨)을 보여준다. 2회 용량의 3 mg VB10.2210 DNA 플라스미드로 백신접종되고 펩타이드 풀(VB10.2210에 존재하는 모든 에피토프를 커버하는 중첩되는 15량체 펩타이드로 구성됨)로 자극된 건강한 지원자(n=11)로부터 백신접종 전(기준선) 및 2회 백신접종 후(피크)의  $1 \times 10^6$  개의 비장세포 당 IFN- $\gamma$  양성 스팟의 총 개수 및 최소한의 펩타이드 선택이 도시된다. 도 13a는 스파이크 에피토프에 대한 T 세포 반응을 나타내고, 도 13b는 M 에피토프에 대한 T 세포 반응을 나타내며, 도 13c는 N 에피토프에 대한 T 세포 반응을 나타내고, 도 13d는 ORF1/3/10에 대한 T 세포 반응을 나타내며, 에피토프와 도 13e는 ORF7 에피토프에 대한 T 세포 반응을 나타낸다.

도 14는 2명의 서로 다른 참가자에게 3 mg VB10.2210 DNA 플라스미드를 2회 투여한 후 유도된 T 세포 반응(음성 대조군에 대해 보정됨)을 보여준다. 펩타이드 풀(VB10.2210에 존재하는 모든 에피토프를 커버하는 중첩되는 15량체 펩타이드로 구성됨)로 자극된 건강한 지원자로부터 1차 백신접종 전(제0일), 1차 백신접종(제21일) 후 및 2차 백신접종(제35일) 후의  $1 \times 10^6$  개의 비장세포 당 IFN- $\gamma$  양성 스팟의 총 개수 및 최소한의 펩타이드 선택이 도시된다(도 14a: 참가자 번호 4; 도 14b: 참가자 번호 9).

도 15는 2회 용량의 3 mg VB10.2210 DNA 플라스미드로 백신접종된 건강한 지원자의 다기능 백신 특이적 T 세포의 표현형을 보여준다. 1차 백신접종 전(기준선) 및 2회 백신접종 후(피크) PBMC를 표현형 마커(CD4, CD8) 및 사이토카인 생산(TNF- $\alpha$  및 IFN- $\gamma$ )에 대한 세포내 염색 전 16시간 동안 펩타이드 자극하고 유세포 측정법에 의해 다중 매개변수 분석을 실시하였다. 도 15a 및 15b는 각각 기준선 및 피크에서의 음성 대조군(펩타이드 풀에 상응하는 DMSO 농도를 갖는 세포 배지 내의 PBMC만)을 보여준다. 도 15c는 CD8+ T 세포 집단의 게이팅을 보여주고, 도 15d는 비스파이크 에피토프(M, N 및 ORF)로 자극된 CD8+ T 세포 집단의 TNF- $\alpha$  및 IFN- $\gamma$  발현을 보여준

다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0042] 폴리뉴클레오타이드, 폴리펩타이드 및 다량체 단백질은 본원에서 "면역원성 작제물" 또는 간단히 "작제물"로 표시된다. "면역원성 작제물"은 투여에 적합한 형태 및 면역 반응을 유발하는데 효과적인 양(즉, 면역학적 유효량)으로 대상자에게 투여될 때 면역 반응을 유발하는 것이다.
- [0043] "대상자"는 인간 개인이다. 대상자는 환자, 즉 치료가 필요한 SARS-CoV-2로 인한 질병을 앓고 있는 개인일 수 있다. "대상자"와 "개인"이라는 용어는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. "인간" 및 "h"라는 용어는 인간을 지칭하기 위해 본 명세서에서 호환적으로 사용된다.
- [0044] "치료"는 예방적 처치 또는 치료적 처치이다.
- [0045] "예방적 처치"는 SARS-CoV-2로 인한 질병의 징후 또는 증상을 나타내지 않거나 초기 징후 또는 증상만 나타내는 대상자에게 질병을 예방하거나 질병 발병 위험을 감소시킬 목적으로 투여되는 치료이다. 예방적 처치는 SARS-CoV-2로 인한 질병에 대한 예방적 처치법, 또는 질병의 추가 발병이나 악화를 억제하거나 감소시키는 치료법으로 기능한다. "예방적 처치", "예방(prophylaxis)" 및 "예방(prevention)"이라는 용어는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0046] "치료적 처치"는 SARS-CoV2 양성 판정을 받았거나 SARS-CoV-2로 인한 질병의 증상 또는 징후를 보이는 대상자에게 투여되는 치료법으로, 치료는 징후나 증상을 감소시키거나 제거할 목적으로 대상자에게 투여된다.
- [0047] "뉴클레오타이드 서열"은 뉴클레오타이드로 구성된 서열이다. 용어 "뉴클레오타이드 서열" 및 "핵산 서열"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0048] 여기에 사용된 섹션 제목은 정리 목적으로만 사용되며 설명된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 아니된다.
- [0049] 면역원성 작제물(Immunogenic construct)
- [0050] 본 발명의 면역원성 작제물은 N-말단 시작 및 C-말단 끝을 갖는 폴리펩타이드로 기술될 수 있다(도 1에 도시됨). 폴리펩타이드의 요소/단위(APC를 표적으로 하는 표적화 단위(TU), 도 1의 이량체화 단위(DimU)와 같은 다량체화 단위 및 항원 단위)는 항원 단위가 폴리펩타이드의 C-말단 끝(도 1a) 또는 폴리펩타이드의 N-말단 시작 부분(도 1b)에 위치하도록 폴리펩타이드에 배열될 수 있다. 항원 단위는 폴리펩타이드의 C-말단에 위치하는 것이 바람직하다.
- [0051] 항원 단위는 별개의 에피토프로 또는 하나 이상의 그룹으로 함께 그룹화된 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하며, 별개의 T 세포 에피토프들, 및/또는 T 세포 에피토프의 그룹 및/또는 그룹들 내의 T 세포 에피토프들을 분리하는 링커(T 세포 에피토프 링커)를 포함할 수 있다. 단위 링커(UL)는 다량체화 단위와 항원 단위를 연결할 수 있다. 전술한 단위와 요소의 순서와 방향성은 이량체 단백질과 폴리뉴클레오타이드에서 동일하다.
- [0052] 다음에서는 작제물의 다양한 단위와 요소에 대해 자세히 설명한다. 이들은 단위/요소를 인코딩하는 핵산 서열로서 폴리뉴클레오타이드에 존재하고, 아미노산 서열로서 폴리펩타이드 또는 다량체 단백질에 존재한다. 읽기의 용이함을 위해, 다음에서 작제물의 단위/요소는 주로 폴리펩타이드/다량체 단백질과 관련하여, 즉 아미노산 서열을 기준으로 설명된다.
- [0053] 항원 단위(Antigenic unit)
- [0054] 본 발명의 작제물에 존재하는 항원 단위는 SARS-CoV-2의 적어도 77개 T 세포 에피토프를 포함한다. 이들 77개의 T 세포 에피토프는 이들이 유래된 SARS-CoV-2 단백질에 따라 각각의 아미노산 서열 및 서열 동일성(서열번호)과 함께 아래 표 1에 나열되어 있다.

표 1

에피토프 번호 및 서열번호	서열	SARS-CoV-2 단백질	에피토프 번호 및 서열번호	서열	SARS-CoV-2 단백질
1	SRTLSEYKLGASQRVAGDS	M	40	STQFAFACPDGVKHYQLRA	ORF7a
2	PKEITVATSRTLSEYKLGGA	M	41	GNSPFHPLADNKFALTCFST	ORF7a
3	LRIAGHHLGRCDIKDLPKE	M	42	DNKFALTCFSTQFAFACPDG	ORF7a
4	GRCDIKDLPKEITVATSRT	M	43	DGVKHYQLRARSVSPKLF	ORF7a
5	TALTQHGKEDLKFRGQGV	N	44	TLATCELYHY	ORF7a
6	PNNTASWFTALTQHGKEDL	N	45	LILATCELY	ORF7a
7	SSPDDQIGYRRATRIRG	N	46	IILATCELY	ORF7a
8	QGVPIINSSPDDQIGYR	N	47	CELYHYQECV	ORF7a
9	EDLKFPRGQGVPIINSSP	N	48	YLCFLAFLL	ORF7b
10	VTPSGTWLTYTGAIKLDDK	N	49	SLIDFYLCFL	ORF7b
11	VTPSGTWLTY	N	50	MIELSLIDFY	ORF7b
12	TYTGAIKLDDKDPNFKDQV	N	51	LLFLVLM	ORF7b
13	TTPSGTWLTY	N	52	LIDFYLCFL	ORF7b
14	MEVTPSGTWL	N	53	IELSLIDFY	ORF7b
15	GMSRIGMEVTPSGTWLTYT	N	54	IDFYLCFLAF	ORF7b
16	GMEVTPSGTWL	N	55	FYLCFLAFLL	ORF7b
17	DQVILLNKHIDAYKTFPPT	N	56	FYLCFLAF	ORF7b
18	DDKDPNFKDQVILLNKHID	N	57	FLAFLLFLV	ORF7b
19	SPRWYFYFL	N	58	AFLFLVLI	ORF7b
20	LSPRWYFYFL	N	59	YINVFAPPF	ORF10
21	HTTDPNFLGRY	ORF1ab	60	NVFAFPFTIY	ORF10
22	SNEKQEILGTVSW	ORF1ab	61	NVFAFPFTI	ORF10
23	ILGTVSWNL	ORF1ab	62	MGYINVFAPF	ORF10
24	YFTSDYYQLY	ORF3a	63	INVFAPFTI	ORF10
25	VLHSYFTSDY	ORF3a	64	GYINVFAPPF	ORF10
26	SYFTSDYYQL	ORF3a	65	AFPFTIYSL	ORF10
27	YFLQSINFVR	ORF3a	66	VLPFNDGVYF	S
28	VYFLQSINFV	ORF3a	67	VLPFNDGVY	S
29	VYFLQSINF	ORF3a	68	LPFNDGVYFA	S
30	SINFVRIIMR	ORF3a	69	LPFNDGVYF	S
31	QSINFVRII	ORF3a	70	GVYFASTEK	S
32	LQSINFVRII	ORF3a	71	DGVYFASTEK	S
33	LQSINFVRI	ORF3a	72	QILPDPSPKRSFIEDLL	S
34	INFVRIIMR	ORF3a	73	PSKRSFIEDLLFNKVTLAD	S
35	GLEAPFLYLY	ORF3a	74	DFGGFNFSQILPDPSPSK	S
36	FLYLYALVYF	ORF3a	75	QYGDCLGDIAARDLICAKK	S
37	FLQSINFVRI	ORF3a	76	LADAGFIKQYGDCLGDIAA	S
38	FLQSINFVR	ORF3a	77	DLLFNKVTLADAGFIKQYG	S
39	YLYALVYFL	ORF3a			

[0055]

[0056]

항원 단위에 포함된 77개 T 세포 에피토프 각각은 상기 표 1에 나열된 아미노산 서열을 갖거나 상기 나열된 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 따라서, 항원 단위는 서열번호 1의 아미노산 서열(즉, SRTLSEYKLGASQRVAGDS) 또는 이에 대해 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 T 세포 에피토프 1 및 서열번호 2의 아미노산 서열(즉, PKEITVATSRTLSEYKLGGA) 또는 이에 대해 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 T 세포 에피토프 2 및 서열번호 3의 아미노산 서열(즉, LRIAGHHLGRCDIKDLPKE) 또는 이에 대해 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 T 세포 에피토프 3 등을 포함한다.

[0057]

일부 구현예에서, 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%, 예를 들어 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는다. 일부 다른 구현예에서, 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프는 서열번호 1-77의 아미노산 서열을 갖는다.

[0058]

일부 다른 구현예에서, 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프는 서열번호 1-77의 아미노산을 가지며, 여기서 상기 서열에서 6개 이하의 아미노산, 예를 들어 5개 이하, 4개 이하 아미노산, 3개 이하 아미노산, 2개 이하 아미노

산 또는 1개 이하의 아미노산이 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 비교하여 결실, 추가되거나 또는 다른 아미노산으로 치환된다. 일부 구현예에서, 8 내지 11개 아미노산 길이를 갖는 T 세포 에피토프의 경우, 3개 이하의 아미노산, 종기로는 2개 이하의 아미노산 또는 1개 이하의 아미노산이 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 비교하여 결실, 추가되거나, 다른 아미노산으로 치환된다. 일부 다른 구현예에서, 13 내지 14개 아미노산 길이를 갖는 T 세포 에피토프의 경우, 4개 이하의 아미노산, 종기로는 3개 이하의 아미노산, 2개 이하의 아미노산 또는 1개 이하의 아미노산이 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 비교하여 결실, 부가되거나 또는 다른 아미노산으로 치환된다. 또 다른 일부 구현예에서, 19 내지 20개 아미노산 길이를 갖는 T 세포 에피토프의 경우, 6개 이하의 아미노산, 종기로는 5개 이하, 4개 이하의 아미노산, 3개 이하의 아미노산, 2개 이하의 아미노산 또는 1개 이하의 아미노산이 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 비교하여, 결실, 부가되거나 또는 다른 아미노산으로 치환된다.

[0059] 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프 및 항원 단위에 포함되거나 포함될 수 있는 아래 표 2 및 3에 나열된 추가 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프들을, 다음 기준을 적용하여 COVID-19에서 확인된 T 세포 에피토프 풀에서 선택하였다:

[0060] ● 상기 T 세포 에피토프의 한 서브세트는 HLA 클래스 I 대립유전자에 결합하고, 다른 서브세트는 HLA 클래스 II 대립유전자에 결합한다. 종기로는, 항원 단위에 포함된 T 세포 에피토프 중 HLA 클래스 II 대립유전자보다 HLA 클래스 I 대립유전자에 결합하는 부분이 더 높은 것이 바람직하다. 일 구현예에서, T 세포 에피토프의 60% 이상, 예컨대 적어도 65% 또는 적어도 66% 또는 적어도 67% 또는 적어도 68% 또는 적어도 69% 또는 적어도 70% 또는 적어도 71% 또는 적어도 72% 또는 적어도 73% 또는 적어도 74% 또는 적어도 75%는 HLA 클래스 I 대립유전자에 결합한다.

[0061] ● T 세포 에피토프는 세계 인구의 평균 92%(서인도 제도의 경우 85%에서 유럽의 경우 99%까지)를 커버하는 다양한 HLA 클래스 I 및 클래스 II 대립유전자에 결합할 것으로 예상되므로, 본 발명의 작제물을 포함하는 백신은 전 세계적으로 치료 및 예방에 사용하기에 적합할 것이다.

[0062] ● T 세포 에피토프는 전 세계적으로 다양한 SARS CoV-2 균주 내에서 보존된 T 세포 에피토프이다. 전 세계 샘플 수집을 사용하여 계산된 SARS-CoV-2 계통 전반의 유전적 다양성을 설명할 때, 선택된 에피토프는 엔트로피가 낮은 지역에 위치한다.

[0063] 면역원성 작제물에 적어도 77개의 T 세포 에피토프를 포함시키면, 스파이크 표면 단백질의 주요 항체 에피토프에 돌연변이가 발생할 위험이 높아 중화가 손상되는 스파이크 단독 기반 백신에 비해 면역 회피 위험이 낮아진다.

[0064] 본 명세서에 개시된 T 세포 에피토프는 다양한 SARS-CoV-2 바이러스 구조 단백질, 즉 N(뉴클레오캡시드) 단백질, S(스파이크) 단백질 및 M(막) 단백질 및 다양한 SARS-CoV-2 바이러스 비-구조(non-structural) 단백질, 즉 즉 ORF1ab, ORF3a, ORF7a, ORF7b 및 ORF10으로부터 유래된다. 특정 SARS-CoV-2 단백질 내에서 T 세포 에피토프는 단백질의 동일한 부분(예컨대 동일한 서브단위) 또는 상기 단백질의 다른 부분에서 유래될 수 있다. 일 구현예에서, T 세포 에피토프는 특정 SARS-CoV-2 단백질의 상이한 부분으로부터 유래된다. 예를 들어, 표 1에 나열된 S 단백질로부터 유래된 12개의 T 세포 에피토프 중 6개의 T 세포 에피토프는 S1 서브단위(에피토프 66-71)에서 유래된 반면, 6개의 T 세포 에피토프는 S2 서브단위(에피토프 72-77)로부터 유래된 것이다.

[0065] 항원 단위에서, 일부 구현예에서, 본원에 개시된 T 세포 에피토프 중 일부 또는 전부는 에피토프가 유래되는 자연 발생 단백질에서 상기 에피토프에 인접한(flanking) 아미노산 서열, 예컨대 상기 에피토프에 N-말단, C-말단 또는 양자 모두의 방향으로 인접한 아미노산 서열에 인접한다. 이러한 인접 서열은 각각 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상 또는 10개 이상의 아미노산을 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 이러한 인접 서열은 1 내지 10개의 아미노산, 예를 들어 2 내지 8개의 아미노산 또는 3 내지 7개의 아미노산 또는 4 내지 5개의 아미노산을 포함한다.

[0066] 일부 구현예에서, 항원 단위는 적어도 77개의 T 세포 에피토프 모두를 포함하고, 선택적으로, 표 2 및 3에 나열된 것으로부터 선택된 하나 이상의 추가 T 세포 에피토프를, 단일의 개별 에피토프로서 포함하며, 이들은 T 세포 에피토프 링커에 의해 서로 분리될 수 있다.

[0067] 일부 다른 구현예에서, 항원 단위는 본원에 개시된 T 세포 에피토프 중 적어도 2개, 예를 들어 2 내지 20개의 에피토프, 종기로는 2 내지 15개의 에피토프, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개의 에피토프를 포함한다. 한 그룹 내에서 에피토프는 T 세포 에피토프 링커에 의해 서로 분리될 수 있다. 대안적으로, 에피토프 그룹들은 T 세포 에피토프 링커에 의해 서로 분리된다.

[0068] 좋기로는, 적어도 2개의 T 세포 에피토프는 동일한 SARS-CoV-2 단백질, 더욱 좋기로는 동일한 SARS-CoV-2 단백질의 동일한 부분에서 유래된다. 예를 들어, 항원 단위는 표 1에 나열된 M 단백질로부터 유래된 4개의 T 세포 에피토프를 포함하는 제1 그룹(에피토프 1-4), S1 서브단위로부터 유래된 6개의 T 세포 에피토프를 포함하는 제2 그룹(에피토프 66-71) 및 S2 서브단위로부터 유래된 6개의 T 세포 에피토프를 포함하는 제3 그룹(에피토프 72-77)를 포함할 수 있다. 제1, 제2 및 제3 그룹의 에피토프는 T 세포 에피토프 링커에 의해 서로 분리될 수 있고, 제1, 제2 및 제3 그룹은 T 세포 에피토프 링커에 의해 서로 분리될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 제3 그룹은 2개의 그룹, 즉: 3개의 T 세포 에피토프(72-74)를 포함하는 제3 그룹 및 3개의 T 세포 에피토프(75-77)를 포함하는 제4 그룹으로 나뉠 수 있다.

[0069] 일부 구현예에서, 그룹 내의 T 세포 에피토프는 순차적으로 배열된다. 일례로, M 단백질로부터 유래된 에피토프 1-4는 제1 그룹에서 에피토프 1-에피토프 2-에피토프 3-에피토프 4의 순서로 배열될 수 있다(또는 상기 4개의 에피토프의 임의의 다른 조합 또는 순열). 에피토프들은 T 세포 에피토프 링커에 의해 서로 분리될 수 있다.

[0070] 좋기로는, 한 그룹 내의 T 세포 에피토프들은 에피토프가 유래된 자연 발생 단백질의 서열에 상응하는 아미노산의 연속 서열을 형성하도록 정렬되며, 이로써 중복되는 서열은 연속 서열에서 한 번만 포함되므로 항원 단위에서도 한 번만 포함된다. 예를 들어, M 단백질의 에피토프 1-4가 정렬되고 결과적으로 정렬된 에피토프 서열(1-4)이 항원 단위에 하나의 그룹으로서 포함된다.

**에피토프 3 LRIAGHHLGRCDIKDLPKE**

**에피토프 4 GRCDIKDLPKEITVATSRT**

**에피토프 2 PKEITVATSRTLSSYYKLGA**

**에피토프 1 SRTLSSYYKLGASQRVAGDS**

[0071]

[0072] 결과적인 그룹의 서열:

[0073] LRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSSYYKLGASQRVAGDS

[0074] 또한, 이러한 전술한 그룹들은 그 그룹의 서열이 유래되는 자연 발생 단백질에서 상기 그룹의 서열에 인접한 아미노산 서열에 인접한 아미노산 서열, 예컨대 상기 그룹의 서열에 N-말단, C-말단 또는 양자 모두의 방향으로 인접한 아미노산 서열에 인접한다. 이러한 인접 서열은 각각 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상 또는 10개 이상의 아미노산을 포함할 수 있다. 바람직한 일 구현예에서, 이러한 인접 서열은 1 내지 10개의 아미노산, 예를 들어 2 내지 8개의 아미노산 또는 3 내지 7개의 아미노산 또는 4 내지 5개의 아미노산을 포함한다. 일례로서, M 단백질로부터 유래된 에피토프 1-4 그룹의 전술한 서열은 다음의 인접 아미노산(밑줄)을 포함할 수 있다:

[0075] HLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSSYYKLGASQRVAGDSG

[0076] 본 명세서에 개시된 T 세포 에피토프 중 적어도 2개의 정렬된 서열 및 선택적으로 인접 아미노산 서열을 포함하는 이러한 그룹의 결과적인 길이는 약 18개 아미노산 내지 약 80개 아미노산, 예를 들어 약 20개 아미노산 내지 약 70개 아미노산 또는 약 21개 아미노산 내지 약 67개 아미노산이다.

[0077] 또 다른 일부 구현예에서, 항원 단위는 하나 이상의 별개의 T 세포 에피토프(예를 들어 에피토프 21, 85 및/또는 119)의 형태로 본 명세서에 개시된 T 세포 에피토프 및 적어도 2개의 T 세포 에피토프, 좋기로는 동일한 SARS-CoV-2 단백질의 적어도 2개의 T 세포 에피토프, 더욱 좋기로는 동일한 SARS-CoV-2 단백질의 동일한 부분으로부터의 적어도 2개의 T 세포 에피토프를 포함하는 하나 이상의 그룹을 포함한다.

[0078] 일부 구현예에서, 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프 중 다음의 것들이 함께 그룹화된다: 에피토프 1-4; 5-9(다른 구현예에서, 이 그룹은 2개의 그룹, 즉: 에피토프 5-6을 갖는 제1 그룹과 에피토프 7-9를 갖는 제2 그룹으로 분할된다); 에피토프 10-18(다른 구현예에서, 이 그룹은 2개의 그룹, 즉: 에피토프 10-16을 갖는 제1 그룹과 에피토프 17-18을 갖는 제2 그룹으로 분할된다); 에피토프 19-20; 에피토프 22-23; 에피토프 24-26; 에피토프 27-39; 에피토프 40-43; 에피토프 44-47; 에피토프 48-58; 에피토프 59-65; 에피토프 66-71 및 에피토프 72-77 (다른 구현예에서, 이 그룹은 2개의 그룹, 즉: 에피토프 72-74를 갖는 제1 그룹과 에피토프 75-77을 갖는 제2 그룹으로 분할된다).

[0079] 일부 구현예에서, 항원 단위는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 수용체 결합 도메인(RBD)에서 유래된 T 세포 에피토프를 포함하지 않는다. 표 1에 나열된 77개 T 세포 에피토프 만을 포함하는 항원 단위 (또는 표 1에 나열된 77개의 T 세포 에피토프 및 RBD에서 유래되지 않은 다른 T 세포 에피토프, 예를 들어 표 3에 나열된 하나 이상의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프 만을 포함하는 항원 단위)는 RBD에서 유래된 T 세포 에피토프를 포함하지 않을 것이다.

[0080] 일부 다른 구현예에서, 항원 단위는 RBD로부터 유래된 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프, 종기로는 아미노산 서열 서열번호 78-96과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 표 2에 나열된 19개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프 중 하나 이상을 추가로 포함한다.

표 2

에피토프 번호 및 서열번호	서열	SARS-CoV-2 단백질
78	VIAWNSNNLDSKVGGNINY	S (RBD)
79	LPDDFTGCVIAWNSNNLDS	S (RBD)
80	NYNYLYRLF	S (RBD)
81	NYLYRLFRK	S (RBD)
82	LDSKVGGNINYLYRLFRKS	S (RBD)
83	ERDISTEIQAGSTPCNGV	S (RBD)
84	YNYLYRLFRKSNLKPFRD	S (RBD)
85	YFPLQSYGF	S (RBD)
86	VRFPNITNLCPFGEVFNAT	S (RBD)
87	VRFPNITNL	S (RBD)
88	VQPTESIVRF	S (RBD)
89	TESIVRFPNI	S (RBD)
90	RVQPTESIVRFPNITNLCP	S (RBD)
91	RFPNITNLCPF	S (RBD)
92	QPTESIVRF	S (RBD)
93	FPNITNLCPF	S (RBD)
94	YAWNRKRISNCVADYSVLY	S (RBD)
95	SNCVADYSVLYNSASFSTF	S (RBD)
96	NATRFASVYAWNRKRISNC	S (RBD)

[0081]

[0082] 일부 구현예에서, 항원 단위는 표 2에 나열된 19개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프 중 하나 이상을 포함하며, 여기서 에피토프는 서열번호 78-96의 아미노산 서열에 대해 적어도 73%, 예를 들어 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 표 2에 나열된 19개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프는 서열번호 78-96의 아미노산 서열을 갖는다.

[0083] 일부 다른 구현예에서, 표 2에 나열된 19개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프는 아미노산 서열번호 78-96을 가지며, 여기서 상기 서열에서 6개 이하의 아미노산, 예를 들어 5개 이하, 4개 이하 아미노산, 3개 이하 아미노산, 2개 이하 아미노산 또는 1개 이하 아미노산이 서열번호 78-96의 아미노산 서열과 비교하여 결실, 추가되거나 또는 다른 아미노산으로 치환된다. 일 구현예에서, 8 내지 11개 아미노산 길이를 갖는 T 세포 에피토프의 경우, 3개 이하의 아미노산, 종기로는 2개 이하의 아미노산 또는 1개 이하의 아미노산이 아미노산 서열 서열번호 78-96과 비교하여 결실, 부가되거나, 다른 아미노산으로 치환된다. 또 다른 구현예에서, 13 내지 14개 아미노산 길이를 갖는 T 세포 에피토프의 경우, 4개 이하의 아미노산, 종기로는 3개 이하의 아미노산, 2개 이하의 아미노산 또는 1개 이하의 아미노산이 아미노산 서열 서열번호 78-96과 비교하여 결실, 부가되거나 다른 아미노산으로 치환된다. 또 다른 구현예에서, 19 내지 20개 아미노산 길이를 갖는 T 세포 에피토프의 경우, 6개 이하의 아미노산, 종기로는 5개 이하, 4개 이하의 아미노산, 3개 이하의 아미노산, 2개 이하의 아미노산 또는 1개 이하의 아미노산이 아미노산 서열 서열번호 78-96과 비교하여 결실, 부가되거나 다른 아미노산으로 치환된다.

[0084] 일부 구현예에서, 항원 단위는 표 2에 나열된 19개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프 중 2개 이상을 포함한다. 또

다른 구현예에서, 항원 단위는 표 2에 나열된 T 세포 에피토프 중 2개 이상을 포함하고 다음 에피토프는 좋기로는 함께 그룹화된다: 에피토프 78-84(다른 구현예에서, 이 그룹은 두 그룹, 즉: 에피토프 78 및 79를 갖는 제1 그룹 그리고 에피토프 80-84를 갖는 제2 그룹으로 분할된다); 에피토프 86-96(다른 구현예에서, 이 그룹은 2개의 그룹, 즉: 에피토프 86-93을 갖는 제1 그룹과 에피토프 94-96을 갖는 제2 그룹으로 분할된다).

[0085] 또 다른 일부 구현예에서, 항원 단위는 표 2에 나열된 19개의 RBD 유래 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프 모두를 포함한다. 따라서, 본 발명에 따른 작제물의 항원 단위는 서열번호 1-96의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 96개의 SARS CoV-2 유래 SARS CoV-2 T 세포 에피토프를 포함한다.

[0086] 항원 단위가 표 2에 나열된 RBD 유래 T 세포 에피토프 중 하나 이상을 포함하는 본 발명의 면역원성 작제물을 포함하는 백신은, 좋기로는 RBD 항원 또는 이의 일부를 포함하는 백신, 좋기로는 PCT/EP2021/061602 및 G. Norheim et al., bioRxiv 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.08.416875>에 개시된 RBD 항원 또는 이의 일부를 포함하는 백신으로 이전에 백신접종된 바 있는 개인에게 부스터 백신으로서 투여되는 것이 바람직하다.

[0087] 일부 구현예에서, 항원은 서열번호 97-160의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는, 표 3에 나열된 64개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프 중 하나 이상을 추가로 포함한다.

표 3

에피토프 번호 및 서열번호	서열	SARS-CoV-2 단백질	에피토프 번호 및 서열번호	서열	SARS-CoV-2 단백질
97	SELVIGAVILRGHLRIAGH	M	129	LLYDANYFL	ORF3a
98	SELVIGAVIL	M	130	VQELYSPIFL	ORF7a
99	SELVIGAVI	M	131	VQELYSPIF	ORF7a
100	LNVPILHGILTRPILSESEL	M	132	QELYSPIFL	ORF7a
101	ILTRPILSESELVIGAVILR	M	133	LYSPIFLIV	ORF7a
102	FNPETNILLNVPLHGITILT	M	134	ELYSPIFLI	ORF7a
103	WPVTLACFVL	M	135	YSKWYIRVGARKSAPLIELC	ORF8
104	WLLWPVTLA	M	136	LCVDEAGSKSPIQYIDIGNY	ORF8
105	TLACFVLA AV	M	137	ARKSAPLIELCVDEAGSKSP	ORF8
106	LWPVTLACF	M	138	YYVGYLQPRTF	S
107	LWLLWPVTL	M	139	YLQPRTFLL	S
108	FLWLLWPVTL	M	140	YLQPRTFL	S
109	FLWLLWPVT	M	141	NLLQYGSFCTQLNRALTG	S
110	NRDVDIDFVNEFY	ORF1ab	142	FCTQLNRALTGLAVEQDKN	S
111	DTDFVNEFYAY	ORF1ab	143	CGDSTECSNLLQYGSFCT	S
112	KVPTDNYITTY	ORF1ab	144	LTGLAVEQDKNTQEVFAQV	S
113	ALRKVPIDNYITTY	ORF1ab	145	DKNTQEVFAQVKQIYKTPP	S
114	YTEKWESGVKDCVVLHSYF	ORF3a	146	AQVKQIYKTPPIKDFGGFN	S
115	EHDYQIGGYTEKWESGVKD	ORF3a	147	PLVSSQCVNLTTRTQLPPA	S
116	VKDCVVLHSYFTSDYYQLY	ORF3a	148	NLTTRTQLPPAYTNSFTRG	S
117	SYFTSDYYQLYSTQLSTDT	ORF3a	149	MFVFLVLLPLVSSQCVNLT	S
118	QLYSTQLSTDTGVEHVTF	ORF3a	150	TRGVVYYPDKVFRSSVLHST	S
119	ALSKGVHFV	ORF3a	151	PPAYTNSFTRGVVYYPDKVF	S
120	VEHVTFIY	ORF3a	152	KVFRSSVLHSTQDLFLPF	S
121	STDITGVEHVTFIY	ORF3a	153	YSSANNCTFEYVSQPFLMD	S
122	HVTFIYNK	ORF3a	154	VYSSANNCTF	S
123	GVEHVTFIY	ORF3a	155	SSANNCTFEY	S
124	YDANYFLCW	ORF3a	156	LMDLEGKQGNFKNLREFVF	S
125	PLLYDANYFL	ORF3a	157	FEYVSQPFLMDLEGKQGNF	S
126	NPLLYDANY	ORF3a	158	YFKIYSKHTPINLVRDLPO	S
127	LYDANYFLCW	ORF3a	159	GNFKNLREFVFNIDGYFK	S
128	LLYDANYFLC	ORF3a	160	FVFNIDGYFKIYSKHTPI	S

[0088] 표 3에 나열된 T 세포 에피토프 중 어느 것도 RBD에서 유래된 것이 아니다.

[0090] 일부 구현예에서, 항원 단위는 표 3에 나열된 64개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프 중 하나 이상을 포함하며, 여기서 에피토프는 서열번호 97-160의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성, 예를 들어 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도

92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 표 3에 나열된 64개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프는 서열번호 97-160의 아미노산 서열을 갖는다.

[0091] 일부 다른 구현예에서, 표 2에 나열된 64개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프는 서열번호 97-160의 아미노산을 가지며, 상기 서열에서 6개 이하의 아미노산, 예를 들어 5개 이하, 4개 이하 아미노산, 3개 이하 아미노산, 2개 이하 아미노산 또는 1개 이하 아미노산이 서열번호 97-160의 아미노산과 비교하여 결실, 부가되거나 또는 다른 아미노산으로 치환된다. 일 구현예에서, 8 내지 11개 아미노산 길이를 갖는 T 세포 에피토프의 경우, 3개 이하의 아미노산, 총기로는 2개 이하의 아미노산 또는 1개 이하의 아미노산이 서열번호 97-160의 아미노산 서열과 비교하여 결실, 추가되거나, 다른 아미노산으로 치환된다. 일부 다른 구현예에서, 13 내지 14개 아미노산 길이를 갖는 T 세포 에피토프의 경우, 4개 이하의 아미노산, 총기로는 3개 이하의 아미노산, 2개 이하의 아미노산 또는 1개 이하의 아미노산이 서열번호 97-160의 아미노산 서열과 비교하여 결실, 부가되거나 또는 다른 아미노산으로 치환된다. 또 다른 일부 구현예에서, 19 내지 20개 아미노산 길이를 갖는 T 세포 에피토프의 경우, 6개 이하의 아미노산, 총기로는 5개 이하, 4개 이하의 아미노산, 3개 이하의 아미노산, 2개 이하의 아미노산 또는 1개 이하의 아미노산이 서열번호 97-160의 아미노산 서열과 비교하여, 결실, 부가되거나 또는 다른 아미노산으로 치환된다.

[0092] 일부 다른 구현예에서, 항원 단위는 표 3에 나열된 T 세포 에피토프 중 2개 이상을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항원 단위는 표 3에 나열된 T 세포 에피토프 중 2개 이상을 포함하고 총기로는 다음 에피토프들이 함께 그룹화되는 것이 바람직하다: 에피토프 97-102; 에피토프 103-109; 에피토프 110-111; 에피토프 112-113; 에피토프 114-118 (일부 다른 구현예에서, 이 그룹은 2개의 그룹, 즉: 에피토프 114-115를 갖는 제1 그룹 및 에피토프 116-118를 갖는 제2 그룹으로 분할된다); 에피토프 120-123; 에피토프 124-129; 에피토프 130-134; 에피토프 135-137; 에피토프 138-140; 에피토프 141-146 (일부 다른 구현예에서, 이 그룹은 2개의 그룹, 즉: 에피토프 141-143을 갖는 제1 그룹 및 에피토프 144-146을 갖는 제2 그룹으로 분할된다); 에피토프 147-152 (일부 다른 구현예에서, 이 그룹은 2개의 그룹, 즉: 에피토프 147-149를 갖는 제1 그룹 및 에피토프 150-152를 갖는 제2 그룹으로 분할된다); 에피토프 153-160 (일부 다른 구현예에서, 이 그룹은 2개의 그룹, 즉: 에피토프 153-157을 갖는 제1 그룹 및 에피토프 158-160을 갖는 제2 그룹으로 분할된다).

[0093] 또 다른 일부 구현예에서, 표 1 및 표 3의 에피토프는 예를 들어 에피토프 24-26 및 114-118을 포함하는 하나의 그룹으로 함께 그룹화된다.

[0094] 또 다른 일부 구현예에서, 항원 단위는 표 3에 나열된 64개의 SARS-CoV-2 유래 T 세포 에피토프 모두를 포함한다. 따라서, 본 발명에 따른 작제물의 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열 및 97-160과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 141개의 SARS-CoV-2 유래 T 세포 에피토프를 포함한다. 일부 구현예에서, 앞서 언급한 항원 단위는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질의 수용체 결합 도메인(RBD)에서 유래된 T 세포 에피토프를 포함하지 않는다. 일부 다른 구현예에서, 상기 언급된 항원 단위는 표 2에 열거된 19개의 RBD 유래 T 세포 에피토프 중 하나 이상을 추가로 포함한다.

[0095] 또 다른 일부 구현예에서, 항원 단위는 표 3에 나열된 모든 SARS-CoV-2 유래 T 세포 에피토프와 표 2에 나열된 모든 RBD 유래 T 세포 에피토프를 포함한다. 본 발명은 아미노산 서열 서열번호 1-160과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 160개의 SARS CoV-2 유래 T 세포 에피토프를 포함한다.

[0096] 항원 단위의 추가 구현예

[0097] 일부 구현예에서, T 세포 에피토프 또는 T 세포 에피토프 그룹은 항원 단위에 무작위로 배열된다. 일부 다른 구현예에서, T 세포 에피토프는 가장 소수성인 T 세포 에피토프는 항원 단위의 중앙 또는 중앙부를 향해 위치하는 반면, 가장 친수성인 T 세포 에피토프는 항원 단위의 N-말단 및 C-말단 부분 또는 그 부분을 향해 위치한다. 또 다른 일부 구현예에서, 가장 소수성인 서열을 갖는 T 세포 에피토프 그룹은 항원 단위의 중앙 또는 중앙부를 향해 위치하는 반면, 가장 친수성인 서열을 갖는 T 세포 에피토프 그룹은 항원 단위의 N-말단 및 C-말단 부분 또는 그 부분을 향해 위치한다. 일부 구현예에서, 가장 소수성인 T 세포 에피토프 또는 T 세포 에피토프 그룹은 실질적으로 항원 단위의 중앙에 위치할 수 있고, 가장 친수성인 T 세포 에피토프 또는 T 세포 에피토프 그룹은 항원 단위의 N-말단 및 C-말단 부분을 향해 위치할 수 있다.

[0098] 항원 단위의 진정한 중앙 위치선정은 그 단위가 홀수의 T 세포 에피토프 또는 T 세포 에피토프 그룹을 포함하는 경우에만 가능하므로, 문맥상 "실질적으로"는 짝수 개의 T 세포 에피토프 또는 T 세포 에피토프 그룹을 포함하

는 항원 단위를 가리키며, 여기서 가장 소수성인 T 세포 에피토프는 가능한 한 중앙에 가깝게 위치한다.

- [0099] 대안적으로, T 세포 에피토프 또는 T 세포 에피토프 그룹은 친수성 T 세포 에피토프와 소수성 T 세포 에피토프 /T 세포 에피토프 그룹이 교대로 배열될 수 있다. 좋기로는, GC 풍부 T 세포 에피토프 또는 T 세포 에피토프 그룹은 GC 클러스터가 방지되는 방식으로 배열된다. 일부 구현예에서, GC 풍부 T 세포 에피토프 또는 T 세포 에피토프 그룹은 그들 사이에 적어도 하나의 비-GC 풍부 T 세포 에피토프/T 세포 에피토프 그룹이 존재하도록 배열된다.
- [0100] 항원 단위 내의 링커
- [0101] 일부 구현예에서, T 세포 에피토프 또는 T 세포 에피토프 그룹은 T 세포 에피토프 링커(이하 "링커"라고도 함)에 의해 서로 분리된다. T 세포 에피토프 링커 역시도 항원 단위의 N-말단 또는 C-말단에 포함될 수 있다.
- [0102] 일부 다른 구현예에서, T 세포 에피토프 링커는 비면역원성이도록 설계된다. T 세포 에피토프 링커는 강성(rigid) 링커일 수 있으며, 이는 이것이 연결하는 2개의 아미노산 서열이 실질적으로 서로에 대해 자유롭게 이동하는 것을 허용하지 않음을 의미한다. 대안적으로, 이는 유연한 링커, 즉 연결되는 두 개의 아미노산 서열이 실질적으로 서로에 대해 자유롭게 이동할 수 있게 하는 링커일 수 있다. 두 가지 유형의 링커 모두 유용하다.
- [0103] 일부 구현예에서, T 세포 에피토프 링커는 유연한 링커이며, 이는 항원 단위가 다수의 T 세포 에피토프를 포함하더라도 최적의 방식으로 T 세포 에피토프 또는 T 세포 에피토프 그룹을 면역계에 제시할 수 있게 한다.
- [0104] 일부 구현예에서, T 세포 에피토프 링커는 4 내지 40개의 아미노산, 예를 들어 35, 30, 25 또는 20개의 아미노산, 예를 들어 5 내지 20개의 아미노산 또는 5 내지 15개의 아미노산 또는 8 내지 20개의 아미노산 또는 8 내지 15개의 아미노산 10 내지 15개의 아미노산 또는 8 내지 12개의 아미노산으로 구성된 펩타이드이다. 일부 다른 구현예에서, T 세포 에피토프 링커는 10개의 아미노산으로 구성된다. 좋기로는, T 세포 에피토프 링커는 4 내지 20개의 아미노산, 예를 들어 5 내지 18개의 아미노산 또는 6 내지 15개의 아미노산 또는 7 내지 10개의 아미노산으로 구성된 펩타이드이다. 특히 바람직한 구현예에서, T 세포 에피토프 링커는 5 내지 7개의 아미노산 또는 8 내지 12개의 아미노산, 예컨대 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산으로 구성된다.
- [0105] 일 구현예에서, 항원 단위에 포함된 모든 T 세포 에피토프 링커는 동일하다. 그러나, T 세포 에피토프 또는 T 세포 에피토프 그룹 중 하나 이상이 링커와 유사한 서열을 포함하는 경우, 이웃하는 T 세포 에피토프 링커를 다른 서열의 링커로 대체하는 것이 유리할 수 있다. 또한, T 세포 에피토프/링커 접합부(junction)가 그 자체로 에피토프를 구성할 것으로 예측된다면, 다른 서열의 T 세포 에피토프 링커를 사용하는 것이 바람직하다. 또 다른 구현예에서, 항원 단위는 여러 개의 서로 다른 T 세포 에피토프 링커, 예를 들어 2, 3, 4 또는 5개의 서로 다른 T 세포 에피토프 링커를 포함한다.
- [0106] 일부 구현예에서, T 세포 에피토프 링커는 유연한 링커, 좋기로는 작은 비극성(예컨대 글리신, 알라닌 또는 류신) 또는 극성(예컨대 세린 또는 트레오닌) 아미노산을 포함하는 유연한 링커이다. 이러한 아미노산의 작은 크기는 유연성을 제공하고 연결된 아미노산 서열의 이동성을 허용한다. 세린 또는 트레오닌의 결합은 물 분자와 수소 결합을 형성함으로써 수용액에서 링커의 안정성을 유지할 수 있으므로 링커와 항원 사이의 불리한 상호 작용을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 유연한 링커는 세린(S) 및/또는 글리신(G) 풍부 링커, 즉 여러 개의 세린 및/또는 여러 개의 글리신 잔기를 포함하는 링커이다.
- [0107] 이하에서,  $m$ 은 1 내지 5의 정수, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 구현예에서,  $m$ 은 2이다.
- [0108] 좋기로는, T 세포 에피토프 링커는 세린(S) 및/또는 글리신(G) 풍부 링커, 즉 여러 세린 및/또는 여러 글리신 잔기를 포함하는 링커이다.
- [0109] 바람직한 예는 GGGGS (서열번호 186), GGGSS (서열번호 187), GGGSG (서열번호 188), GGS GG (서열번호 189), SGSSGS (서열번호 190) 또는 multiple variants thereof such as GGGSGGGGS (서열번호 191), (GGGS) $m$  (서열번호 192), (GGSS) $m$  (서열번호 193), (GSGG) $m$  (서열번호 194), (GGSG) $m$  (서열번호 195) 또는 (SGSSGS) $m$  (서열번호 196)이다.
- [0110] 또 다른 구현예에서, 세린 및/또는 글리신 풍부 링커는 적어도 1개의 류신(L) 잔기, 예를 들어 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개의 류신 잔기, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4개의 류신 잔기를 추가로 포함한다.
- [0111] 일부 구현예에서, T 세포 에피토프 링커는 LGGGS (서열번호 197), GLGGS (서열번호 198), GGLGS (서열번호 199), GGGLS (서열번호 200) 또는 GGGGL (서열번호 201)을 포함하거나 이로 구성된다. 일부 다른 구현예에서,



[0122] 이러한 데이터는 SARS-CoV-2 면역 반응과 관련된 공개 TCR 클론형을 식별하고 TCR 클론형을 SARS-CoV-2 에피토프/HLA에 기능적으로 매핑하기 위해 Adaptive의 면역SEQ<sup>®</sup> 분석을 사용하여 생성된 환자-대조군 비교 데이터와 결합되었다(Snyder et al., 2020). 가장 면역원성이 높은 SARS-CoV-2 RBD 유래 T 세포 에피토프 19개, 및 추가로 면역원성이 높은 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프 64개에 더해, 가장 면역원성이 높은 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프 77개가 확인되었다.

[0123] 이러한 에피토프의 보존은 이용 가능한 데이터베이스의 유전적 다양성 데이터를 사용하여 평가되었다. 이 분석 당시 총 700,000개의 SARS-CoV-2 서열이 입수 가능하였고 또한 고려되었다. 이에 더해, 보고된 모든 우려 변이체(<https://outbreak.info/>)를 각각 정의하는 보고된 모든 단일 염기 다형성(SNP)의 분포를 모든 160개 T 세포 에피토프에서 교차 검토하였다. 본 발명에 따른 모든 면역원성 작제물에 존재하는 77개의 T 세포 에피토프 중, 4개 및 3개의 에피토프만이 델타(B.1.617.2) 및 감마(P.1) 변이체를 각각 정의하는 일부 SNP를 포함하였다.

[0124] 선택된 T 세포 에피토프에 의한 HLA 다양성의 커버 범위를 평가하기 위해, MHC 클래스 I 결합 예측 도구 NetMHCpan v4.1([www.services.healthtech.dtu.dk/service.php?NetMHCpan-4.1](http://www.services.healthtech.dtu.dk/service.php?NetMHCpan-4.1))를 이용하여 전 세계적으로 가장 널리 퍼진 19개 HLA 대립유전자(표 4)에 대한 이들의 결합 친화도를 예측하였다.

**표 4**

[0125] 가장 널리 퍼진 HLA 대립유전자의 전 세계적인 빈도, 출처: 대립유전자 빈도 네트워크 데이터베이스([www.allelefrequency.net/](http://www.allelefrequency.net/))

HLA 대립유전자	전 세계적인 빈도
HLA-A02:01	0.19
HLA-A01:01	0.11
HLA-A24:02	0.10
HLA-A03:01	0.09
HLA-A11:01	0.07
HLA-B07:02	0.08
HLA-B07:02	0.08
HLA-B08:01	0.07
HLA-B35:01	0.06
HLA-B44:02	0.05
HLA-B51:01	0.05
HLA-B15:01	0.04
HLA-C04:01	0.13
HLA-C07:02	0.12
HLA-C07:01	0.12
HLA-C06:02	0.08
HLA-C03:01	0.07
HLA-C05:01	0.06
HLA-C02:02	0.04
HLA-C12:03	0.04

[0126] 선택된 T 세포 에피토프가 어떻게 전 세계 인구를 포괄하는지 추가 조사하기 위해 에피토프 면역 데이터베이스([www.tools.iedb.org/population/](http://www.tools.iedb.org/population/))의 인구 범위 도구를 사용하였다. 분석에 따르면, 포함된 96개 에피토프 세트는 전 세계 인구의 평균 92.2%에 대한 커버 범위를 보장한다(표 5).

**표 5**

[0127]

지리적 영역	예상 인구 커버 범위
중앙아프리카	92.61%
동 아프리카	88.88%
동아시아	93.42%
유럽	99.63%
북아프리카	95.35%
북아메리카	97.66%
동북아시아	90.57%
오세아니아	95.27%

남아프리카	88.18%
남아메리카	86.58%
남아시아	91.37%
동남아시아	90.52%
서남아시아	92.0%
서 아프리카	90.79%
서인도 제도	85.43%
평균	92.28%

- [0128] 예측된 HLA 에피토프 결합 접근법을 통해 인구 집단 범위를 평가하는 것 외에도 확인된 면역 우세 에피토프에 대한 가설화된 HLA 제한은 Adaptive의 MIRA 데이터에 대한 메타 분석을 사용하여 결정되었다(Snyder et al., 2020).
- [0129] 보다 구체적으로, 각 MIRA 실험 실행에서 SARS-CoV-2 게놈 전체의 에피토프에 반응하는 고유한 T 세포 계통의 수가 수백 명의 분석 대상 개인에서 정의되었다. 이러한 T 세포 관독 외에도 기증자 물질의 HLA 유형 지정이 4 자리 정밀도로 수행되었으며, 이는 항원 특이적 TCR의 증가된 수율과 상관관계가 있는 대립유전자를 검색하여 측정된 T 세포 반응의 추정 HLA 제한을 평가할 수 있게 하였다. 이 분석은 3명 이상의 기증자에 존재하는 각 HLA 대립유전자에 대한 다중 Wilcoxon 테스트를 사용하여 수행되었으며 각 연관성이 HLA 양성 대 음성 기증자 세트 사이의 중앙 TCR 반응에서 2배 농축을 나타내도록 요구함으로써 HLA 특이성을 더욱 강화하였다. HLA 연계 불균형에 대한 보정은 이루어지지 않았으며 Bonferroni 보정에서 살아남은 HLA 연관성만 보고되었다. 총 44개의 HLA 클래스 I 및 14개의 HLA 클래스 II 제한 에피토프가 이 접근법을 사용하여 확인되었다.
- [0130] SARS-CoV-2 감염과 관련된 공유 공개 T 세포 수용체를 식별하기 위해 수천 명의 개인으로 구성된 사례 통제 면역 서열 분석 코호트가 사용되었다. Fisher의 정확한 테스트를 사용하여 대조군이 아닌 사례에서 강화된 TCRb 서열을 나타내는 "강화된 서열(enhanced sequences)" 세트를 정의하였다. 이러한 강화된 서열은 널리 알려져 있고 SARS-CoV-2 특이적일 가능성이 높은 수용체로 구성되어야 하며 최근 또는 과거 감염을 모니터링하기 위한 도구로 함께 검증되었다(Dalai et al., 2021). 관심 후보 에피토프에 대한 추가 우선순위 지정으로, 이러한 강화된 서열과 MIRA 데이터 간의 중첩 분석을 수행하여 이러한 SARS-CoV-2 관련 수용체의 항원 특이성을 정확히 찾아냈다. 가장 많은 수의 중첩 강화된 서열을 갖는 에피토프는 HLA 유병률에 상응하는 고도로 공개적인 T 세포 반응을 생성하는 능력 때문에 본 발명의 면역원성 작제물 및 조성물에 포함되도록 우선순위를 매겼다. 따라서 본 발명에 따른 면역원성 작제물 및 조성물은 인간에서 강력한 T 세포 반응을 유도하는 것으로 검증된 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프의 독특한 대규모 세트를 포함한다.
- [0131] 여러 T 세포 백신 후보가 개발되어 다양한 마우스 모델에서 테스트되었다. 이들은 인간화 형질전환 마우스 HLA-DR 마우스(Meyers et al., 2021), HLA-A2.1 마우스(Gauttier et al., 2020) 및 CD34 마우스(Somogyi et al., 2020) 및 BALB/c 마우스 (Gritstone COVID-19 Vaccine Technical Information, 2021)에서 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프에 대한 특정 세포 면역을 유도할 수 있었다. 또한, 이러한 T 세포 백신 후보 중 일부는 임상 개발이 진행되었거나 시험 시작이 임박해있다. 이에 비해, 본 발명에 따른 면역원성 작제물 및 백신은 인간에서 강력한 T 세포 반응을 유도하는 것으로 이전에 검증된 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프들의 독특함 대규모 세트를 갖는다.
- [0132] 바람직한 항원 단위는 서열번호 161-167과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 것들이다.
- [0133] 따라서, 일 구현예에서, 항원 단위는 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0134] 바람직한 구현예에서, 항원 단위는 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성, 예를 들어 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0135] 다른 구현예에서, 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프는 서열번호 1-77의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0136] 더욱 바람직한 구현예에서, 항원 단위는 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

- [0137] 또 다른 더욱 바람직한 구현예에서, 항원 단위는 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성된다.
- [0138] 표적화 단위(Targeting unit)
- [0139] 본 발명의 작제물은 수지상 세포(DC) 및 이의 서브세트를 포함하는 항원 제시 세포(APC)를 표적화하는 표적화 단위를 포함한다.
- [0140] 본 명세서에 사용된 용어 "표적화 단위"는 CD4+ T 세포에 대한 MHC 클래스 II 제한 제시를 위해 또는 MHC 클래스 I 제한에 의해 CD8+ T 세포에 교차 제시를 제공하기 위해 본 명세서에 개시된 작제물을 항원 제시 세포에 전달하는 단위를 의미한다.
- [0141] 표적화 단위로 인해, 본 명세서에 개시된 작제물은 DC, 호중구 및 기타 면역 세포를 유인한다. 따라서, 작제물은 그 안에 포함된 항원 단위를 특정 세포에 표적화할 뿐만 아니라, 작제물을 포함하는 백신의 투여 부위에 특정 면역 세포를 모집함으로써 반응 증폭 효과(아주반트 효과)를 촉진할 것이다. 이 독특한 메커니즘은 임상 환경에서 매우 중요하다. 그 이유는 작제물이 백신의 형태로 대상자에게 투여될 수 있고 백신에 포함된 작제물이 아주반트 효과를 제공하기 때문에 백신이 어떠한 아주반트도 포함할 필요가 없기 때문이다.
- [0142] 표적화 단위는 APC 상에 발현된 표면 분자, 예를 들어 DC의 서브세트에서만 발현되는 분자에 본 발명의 작제물을 표적화하도록 설계된다.
- [0143] APC의 이러한 표면 분자의 예로는 HLA, 분화 클러스터 14 (CD14), 분화 클러스터 40 (CD40), CLEC9A, 케모카인 수용체 및 Toll 유사 수용체 (TLRs). 케모카인 수용체 include C-C 모티프 케모카인 수용체 1 (CCR1), C-C 모티프 케모카인 수용체 3 (CCR3), C-C 모티프 케모카인 수용체 4 (CCR4), C-C 모티프 케모카인 수용체 5 (CCR5), C-C 모티프 케모카인 수용체 6 (CCR6), C-C 모티프 케모카인 수용체 7 (CCR7), C-C 모티프 케모카인 수용체 8 (CCR8) 및 XCR1를 들 수 있다. Toll 유사 수용체에는 TLR-2, TLR-4 및 TLR-5가 포함된다. 일 구현예에서, 표적화 단위는 이들 표면 분자와 상호작용하는 모이어티이거나 이를 포함한다.
- [0144] 따라서, 일부 구현예에서, 표적화 단위는 종기로는 MHC/HLA, CD14, CD40, CLEC9A 또는 Toll-유사 수용체에 대한 특이성, 종기로는 인간 (h) CD14, hCD40, hCLEC9A 또는 인간 Toll 유사 수용체에 대한 특이성을 갖는 항체 가변 도메인(VL 및 VH)과 같은 항체-결합 영역을 포함하거나 이로 구성된다. 일부 다른 구현예에서, 표적화 단위는 합성 또는 천연 리간드를 포함하거나 이로 구성된다. 이의 예로는 가용성 CD40 리간드(CD40L), 종기로는 hCD40L, 케모카인과 같은 천연 리간드, 종기로는 이들의 인간 형태, 예컨대 C-C 모티프 리간드 5(CCL5 또는 RANTES)라고도 불리는 케모카인 리간드 5, 종기로는 hCCL5, 예를 들어 서열번호 43의 hCCL5, 마우스 CCL3(또는 MIP-1 $\alpha$ )을 포함하는 대식세포 염증성 단백질 알파 및 이의 이소형, 및 인간 이소형 hCCL3, hCCL3L1, hCCL3L2 및 hCCL3L3, 케모카인 리간드 4 (CCL4) 및 이의 이소형 CCL4L, 종기로는 hCCL4 및 hCCL4L, 케모카인 리간드 19 (CCL19), 종기로는 hCCL19, 케모카인 리간드 20 (CCL20), 종기로는 hCCL20, 케모카인 리간드 21 (CCL21), 종기로는 hCCL21, 케모카인 모티프 리간드 1 또는 2 (XCL1 또는 XCL2), 종기로는 hXCL1 또는 hXCL2, 및 박테리아 항원 예를 들어 플라젤린을 들 수 있다.
- [0145] 일부 구현예에서, 표적화 단위는 MHC 클래스 II 단백질에 대한 친화성을 갖는다. 따라서, 일부 구현예에서, 표적화 단위는 항-HLA-DP, 항HLA-DR 및 항편 HLA 클래스 II로 구성된 군으로부터 선택된 MHC 클래스 II 단백질에 대해 특이성을 갖는, 항체 가변 도메인(VL 및 VH)과 같은, 항체-결합 영역을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0146] 일부 다른 구현예에서, 표적화 단위는 CD14, CD40, TLR-2, TLR-4 및 TLR-5로 구성된 군으로부터 선택된 표면 분자에 대한 친화성을 갖고, 종기로는 hCD14, hCD40, hTLR-2, hTLR-4 및 hTLR-5로 구성된 군으로부터 선택된 표면 분자에 대한 친화성을 갖는다. 따라서, 일부 구현예에서, 표적화 단위는 항-CD14, 항-CD40, 항-TLR-2, 항-TLR-4 또는 항-TLR-5와 같이, CD14, CD40, TLR-2, TLR-4 또는 TLR-5에 특이성을 갖는, 종기로는 항-hCD14, 항-hCD40, 항-hTLR-2, 항-hTLR-4 또는 항-hTLR-5와 같이, hCD14, hCD40, hTLR-2, hTLR-4 또는 hTLR-5에 대한 특이성을 갖는 항체 가변 도메인(VL 및 VH)과 같은 항체-결합 영역을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0147] 또 다른 일부 구현예에서, 표적화 단위는 hTLR-5와 같은 TLR-5에 친화성을 갖는 플라젤린을 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 일부 구현예에서, 표적화 단위는 CLEC9A에 대한 특이성을 갖는 항체-결합 영역, 예컨대 항-CLEC9A 또는 이의 변이체, 예컨대 항-CLEC9A Fv를 포함하거나 이로 구성되거나, 표적화 단위는 CLEC9 리간드, 예를 들어, 서열번호 274의 핵산 서열 또는 상기 핵산 서열에 의해 인코딩된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 CLEC9 리간드를 포함하거나 이로 구성된다. 바람직한 구현예에서, 표적화 단위는 hCLEC9A에 대한 특이성

을 갖는 항체-결합 영역, 예컨대 항-hCLEC9A 또는 이의 변이체, 예컨대 항-hCLEC9A Fv를 포함하거나 이로 구성되거나 표적화 단위는 인간 CLEC9 리간드를 포함하거나 이로 구성된다.

- [0148] 좋기로는, 표적화 단위는 CCR1, CCR3, CCR5 및 CCR7로부터 선택된 케모카인 수용체, 더욱 좋기로는 CCR1, CCR3 및 CCR5로부터 선택된 케모카인 수용체에 대한 친화성을 갖는다. 추가의 바람직한 구현예에서, 표적화 단위는 hCCR1, hCCR3, hCCR5 및 hCCR7로부터 선택된 케모카인 수용체, 더욱 좋기로는 hCCR1, hCCR3 및 hCCR5로부터 선택된 케모카인 수용체에 대한 친화성을 갖는다.
- [0149] 일부 구현예에서, 표적화 단위는 케모카인 수용체 CCR7, 좋기로는 인간 케모카인 수용체 CCR7에 대한 친화성을 갖는다. 일부 다른 구현예에서, 표적화 단위는 CCL19, 예컨대 서열번호 275의 뉴클레오타이드 서열 또는 상기 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 CCL19, 또는 CCL21, 예컨대 CCL19 또는 CCL21의 인간 형태를 포함하거나 이로 구성된다.
- [0150] 좋기로는, 표적화 단위는 APC의 세포 표면에서 발현되는 CCR1, CCR3 및 CCR5를 비롯한 동족 수용체에 결합하는, 케모카인 인간 대식세포 염증성 단백질 알파(인간 MIP-1 $\alpha$  (hMIP-1 $\alpha$ ) 변이체, LD78 $\beta$  또는 CCL3L1로도 지칭됨)를 포함하거나 이로 구성된다. 표적화 단위가 동족 수용체에 결합하면 다량체 단백질이 APC로 내재화되고 단백질이 MHC 분자에 로드된 소단백질로 분해되며 CD4+ 및 CD8+ T 세포에 제시되어 특정 면역 반응을 유도하는 작은 펩타이드로 분해된다. 일단 자극을 받고 활성화된 CD4+ T 세포의 도움으로 CD8+ T 세포는 동일한 항원을 발현하는 세포(예컨대 동일한 항원을 발현하는 암세포)를 표적으로 삼아 죽일 것이다.
- [0151] 바람직한 일 구현예에서, 표적화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 24-93과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0152] 추가의 바람직한 구현예에서, 표적화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 24-93과 적어도 85%의 서열 동일성, 예컨대 적어도 86% 또는 적어도 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 표적화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 26 내지 93을 포함하거나 서열번호 168의 아미노산 서열 24 내지 93을 포함한다.
- [0153] 더욱 바람직한 구현예에서, 표적화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 24-93과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다.
- [0154] 추가의 바람직한 구현예에서, 표적화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 24-93과 적어도 85%의 서열 동일성, 예컨대 적어도 86% 또는 적어도 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 표적화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 26 내지 93을 갖거나 서열번호 168의 아미노산 서열 24 내지 93을 갖는다.
- [0155] 다른 구현예에서, 표적화 단위는 항-pan HLA 클래스 II를 포함하거나 이를 포함한다.
- [0156] 바람직한 일 구현예에서, 표적화 단위는 서열번호 169의 아미노산 서열 20-260과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0157] 추가의 바람직한 구현예에서, 표적화 단위는 서열번호 169의 아미노산 서열 20-260에 대해 적어도 85% 서열 동일성, 예컨대 적어도 86% 또는 적어도 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 더욱 바람직한 구현예에서, 표적화 단위는 서열번호 169의 아미노산 서열 20-260을 갖는다.
- [0158] 더욱 바람직한 구현예에서, 표적화 단위는 서열번호 169의 아미노산 서열 20-260과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다.
- [0159] 추가의 바람직한 구현예에서, 표적화 단위는 서열번호 169의 아미노산 서열 20-260과 적어도 85%의 서열 동일성, 예컨대 적어도 86% 또는 적어도 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 표적화 단위는 서열번호 169의 아미노산 서열 20-260으로 구성된다.
- [0160] 다량체화 단위/이량체화 단위
- [0161] 본 발명의 작제물은 이량체화 단위와 같은 다량체화 단위를 포함한다.
- [0162] 본 명세서에 사용된 용어 "다량체화 단위"는 항원 단위와 표적화 단위를 연결하는 것 외에도 복수개, 예컨대 2

개, 3개, 4개 이상의 폴리펩타이드를 예컨대 이량체 단백질, 삼량체 단백질 또는 사량체 단백질과 같은 다량체 단백질로 다량체화를 촉진하거나/이들을 연결하는 것을 용이하게 해주는, 항원 단위와 표적화 단위 사이의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열을 지칭한다. 더욱이, 다량체화 단위는 또한 다량체 단백질에 유연성을 제공하여 표적화 단위가 APC의 표면 분자에 최적으로 결합할 수 있도록 한다(표면 분자가 가변 거리에 위치하더라도). 다량체화 단위는 이러한 요건 중 하나 이상을 충족하는 임의의 단위일 수 있다.

- [0163] 세 개 이상의 폴리펩타이드의 다량체화를 촉진하거나/이들을 연결하는 다량체화 단위
- [0164] 일부 구현예에서, 다량체화 단위는 예컨대 인간 콜라겐 XVIII 유래 삼량체화 도메인과 같은 인간 콜라겐 유래 삼량체화 도메인(예를 들어 A. Alvarez-Cienfuegos et al., Sci Rep 6, 28643 (2016) 참조) 또는 인간 콜라겐 XV 유래 삼량체화 도메인과 같은 콜라겐-유래 삼량체화 단위이다. 따라서, 일부 구현예에서, 다량체화 단위는 서열번호 276의 핵산 서열, 또는 상기 핵산 서열에 의해 인코딩된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 삼량체화 단위이다. 일부 다른 구현예에서, 삼량체화 단위는 T4 피브리틴의 C-말단 도메인이다. 따라서, 일부 구현예에서, 다량체화 단위는 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 삼량체화 단위이다. 일부 구현예에서, 삼량체화 단위는 하기 기재된 바와 같은 힌지 영역을 추가로 포함한다.
- [0165] 일부 다른 구현예에서, 다량체화 단위는 p53으로부터 유래된 도메인과 같은 사량체화 단위이며, 선택적으로 아래에 기술된 힌지 영역을 추가로 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 다량체화 단위는 서열번호 278의 핵산 서열, 또는 상기 핵산 서열에 의해 인코딩된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 사량체화 단위이며, 선택적으로 하기 기재된 바와 같은 힌지 영역을 추가로 포함한다.
- [0166] 이량체화 단위
- [0167] 본 명세서에 사용된 용어 "이량체화 단위"는 항원 단위와 표적화 단위 사이의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열을 의미한다. 항원 단위와 표적화 단위를 연결하는 것 외에도, 이량체화 단위는 두 개의 폴리펩타이드를 이량체 단백질로 이량체화/결합시키는 것을 촉진한다. 이량체화 단위는 또한 이량체 단백질에 유연성을 제공하여 표적화 단위가 APC의 표면 분자에 최적으로 결합할 수 있도록 한다(표면 분자가 가변 거리에 위치하더라도). 이량체화 단위는 이러한 요구 사항을 충족하는 모든 단위일 수 있다.
- [0168] 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 작제물은 힌지 영역을 포함하는 이량체화 단위를 포함한다. 일부 다른 구현예에서, 이량체화 단위는 힌지 영역 및 이량체화를 촉진하는 또 다른 도메인을 포함한다. 또 다른 일부 구현예에서, 이량체화 단위는 힌지 영역, 이량체화 단위 링커 및 이량체화를 촉진하는 또 다른 도메인을 포함하며, 여기서 이량체화 단위 링커는 힌지 영역을 이량체화를 촉진하는 다른 도메인에 연결한다. 일부 구현예에서, 이량체화 단위 링커는 글리신-세린 풍부 링커, 종기로는 GGGSSGGGSG(서열번호 259)이다. 즉, 이량체화 단위는 글리신-세린 풍부 이량체화 단위 링커를 포함하고, 종기로는 이량체화 단위 링커 GGGSSGGGSG를 포함한다.
- [0169] 용어 "힌지 영역"은 두 개의 폴리펩타이드를 연결하는 데 기여하는, 즉 이량체 단백질의 형성을 촉진하는 이량체화 단위에 포함된 아미노산 서열을 의미한다. 또한, 힌지 영역은 유연한 스페이서 역할을 하여 이량체 단백질의 두 표적화 단위가 APC의 두 표면 분자에 동시에 결합할 수 있도록 한다(비록 이 표면 분자들이 가변적인 거리에 위치하더라도). 세 개 이상의 폴리펩타이드의 다량체화를 촉진하거나/이들을 연결하는 다량체화 단위의 맥락에서, 용어 "힌지 영역"은 세 개 이상의 폴리펩타이드, 예를 들어 3개 또는 4개 폴리펩타이드 및/또는 유연한 스페이서 역할을 하여 다량체 단백질의 다중 표적화 단위가 APC의 복수개의 표면 분자에 동시에 결합할 수 있도록 한다. 이는 비록 이들 표면 분자들이 가변적인 거리에 위치하더라도 마찬가지이다.
- [0170] 힌지 영역은 Ig 유래, 예컨대 IgG 유래, 예를 들어 IgG1 또는 IgG2 또는 IgG3, 예컨대 hIg 유래, 예컨대 인간 IgG 유래, 예를 들어 hIgG1 또는 hIgG2 또는 hIgG3일 수 있다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은 IgM, 예컨대 인간 IgM으로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은 서열번호 279의 뉴클레오타이드 서열 또는 상기 핵산 서열에 의해 인코딩된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다. 힌지 영역은 공유 결합(들), 예를 들어 시스템인 사이의 이황화 결합(들)의 형성을 통해 이량체화에 기여할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 힌지 영역은 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 능력을 갖는다. 종기로는, 공유 결합은 이황화 결합이다.
- [0171] 일부 구현예에서, 이량체화 단위는 힌지 엑손 h1 및 힌지 엑손 h4(인간 힌지 영역 1 및 인간 힌지 영역 4), 종기로는 IgG3의 힌지 엑손 h1 및 힌지 엑손 h4, 더욱 종기로는 서열번호 168의 아미노산 서열 94-120과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 IgG3의 힌지 엑손 h1 및 힌지 엑손 h4를 포함하거나 이로 구성된다.
- [0172] 바람직한 구현예에서, 이량체화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 94-120과 적어도 85% 서열 동일성, 예컨

대 적어도 86%, 예컨대 적어도 87%, 예컨대 적어도 88%, 예컨대 적어도 89%, 예컨대 적어도 90%, 예컨대 적어도 91%, 예컨대 적어도 92%, 예컨대 적어도 93%, 예컨대 적어도 94%, 예컨대 적어도 95%, 예컨대 적어도 96%, 예컨대 적어도 97%, 예컨대 적어도 98% 또는 예컨대 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 힌지 엑손 h1 및 힌지 엑손 h4를 포함하거나 이로 구성된다.

- [0173] 바람직한 구현예에서, 이량체화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 94-120을 갖는 힌지 엑손 h1 및 힌지 엑손 h4를 포함하거나 이로 구성된다.
- [0174] 바람직한 구현예에서, 이량체화 단위는 최대 4개, 예컨대 최대 3개, 예컨대 최대 2개 또는 예컨대 최대 1개의 아미노산이 치환, 결실 또는 삽입된 것을 제외하고, 서열번호 168의 아미노산 서열 94-120을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0175] 바람직한 일 구현예에서, 이량체화 단위는 서열번호 280의 핵산 서열과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0176] 추가의 바람직한 구현예에서, 이량체화 유닛은 서열번호 280의 핵산 서열과 적어도 85%, 예컨대 적어도 86% 또는 적어도 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0177] 추가의 바람직한 구현예에서, 이량체화 유닛은 서열번호 280의 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0178] 일부 다른 구현예에서, 이량체화 단위는 이량체화를 촉진하는 또 다른 도메인을 포함하며, 상기 다른 도메인은 CH1 도메인, CH2 도메인 또는 카르복시말단 C 도메인(즉, CH3 도메인)과 같은 면역글로불린 불변 도메인(C 도메인)과 같은 면역글로불린 도메인, 또는 이러한 C 도메인과 실질적으로 동일한 서열 또는 그의 변이체이다. 좋기로는, 이량체화를 촉진하는 다른 도메인은 인간 IgG3과 같은 IgG로부터 유래된 카르복시말단 C 도메인이다. 더욱 좋기로는, 이량체화를 촉진하는 다른 도메인은 인간 IgG3과 같은 IgG3으로부터 유래된 카르복시말단 C 도메인이다.
- [0179] 일부 구현예에서, 이량체화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 131-237과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 IgG3으로부터 유래된 카르복시말단 C 도메인을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0180] 바람직한 구현예에서, 이량체화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 131-237과 적어도 85% 서열 동일성, 예컨대 적어도 86%, 예컨대 적어도 87%, 예컨대 적어도 88%, 예컨대 적어도 89%, 예컨대 적어도 90%, 예컨대 적어도 91%, 예컨대 적어도 92%, 예컨대 적어도 93%, 예컨대 적어도 94%, 예컨대 적어도 95%, 예컨대 적어도 96%, 예컨대 적어도 97%, 예컨대 적어도 98% 또는 예컨대 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 IgG3으로부터 유래된 카르복시말단 C 도메인을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0181] 바람직한 구현예에서, 이량체화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 131-237을 갖는 IgG3으로부터 유래된 카르복시말단 C 도메인을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0182] 바람직한 일 구현예에서, 이량체화 단위는 최대 16개의 아미노산, 예를 들어 최대 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개의 아미노산이 치환, 결실 또는 삽입된 것을 제외하고 서열번호 168의 아미노산 서열 131-237을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0183] 바람직한 일 구현예에서, 이량체화 유닛은 서열번호 281의 핵산 서열과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0184] 추가의 바람직한 구현예에서, 이량체화 유닛은 서열번호 281의 핵산 서열과 적어도 85% 서열 동일성, 예컨대 적어도 86% 또는 적어도 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된다. 추가의 바람직한 구현예에서, 이량체화 유닛은 서열번호 281의 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0185] 면역글로불린 도메인은 비공유(non-covalent) 상호작용, 예를 들어 소수성 상호작용을 통해 이량체화에 기여한다. 따라서, 일 구현예에서, 면역글로불린 도메인은 비공유 상호작용을 통해 이량체를 형성하는 능력을 갖는다. 좋기로는, 비공유 상호작용은 소수성 상호작용이다.
- [0186] 이량체화 단위가 CH3 도메인을 포함하는 경우 CH2 도메인을 포함하지 않는 것이 바람직하고 그 반대도 마찬가지이다.

- [0187] 바람직한 구현예에서, 이량체화 단위는 힌지 엑손 h1, 힌지 엑손 h4, 이량체화 단위 링커 및 인간 IgG3의 CH3 도메인을 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 이량체화 단위는 힌지 엑손 h1, 힌지 엑손 h4, 이량체화 단위 링커 및 인간 IgG3의 CH3 도메인으로 구성된 폴리펩타이드를 포함한다.
- [0188] 또 다른 바람직한 구현예에서, 이량체화 단위는 힌지 엑손 h1, 힌지 엑손 h4, 이량체화 단위 링커 및 인간 IgG3의 CH3 도메인으로 구성된 폴리펩타이드로 구성된다.
- [0189] 일부 구현예에서, 이량체화 단위 링커는 글리신-세린 풍부 링커, 종기로는 GGGSSGGGSG이다. 즉, 이량체화 단위는 글리신-세린 풍부 이량체화 단위 링커, 종기로는 이량체화 단위 링커 GGGSSGGGSG를 포함한다.
- [0190] 일부 구현예에서, 이량체화 단위는 서열번호 168의 94-237의 아미노산 서열과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0191] 바람직한 구현예에서, 이량체화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 94-237과 적어도 85% 서열 동일성, 예컨대 적어도 86%, 예컨대 적어도 87%, 예컨대 적어도 88%, 예컨대 적어도 89%, 예컨대 적어도 90%, 예컨대 적어도 91%, 예컨대 적어도 92%, 예컨대 적어도 93%, 예컨대 적어도 94%, 예컨대 적어도 95%, 예컨대 적어도 96%, 예컨대 적어도 97%, 예컨대 적어도 98% 또는 예컨대 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0192] 더욱 바람직한 구현예에서, 이량체화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 94-237과 적어도 80% 서열 동일성, 예컨대 적어도 85%, 예컨대 적어도 86%, 예컨대 적어도 87%, 예컨대 적어도 88%, 예컨대 적어도 89%, 예컨대 적어도 90%, 예컨대 적어도 91%, 예컨대 적어도 92%, 예컨대 적어도 93%, 예컨대 적어도 94%, 예컨대 적어도 95%, 예컨대 적어도 96%, 예컨대 적어도 97%, 예컨대 적어도 98% 또는 예컨대 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다.
- [0193] 더더욱 바람직한 구현예에서, 이량체화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 94-237로 구성된다.
- [0194] 바람직한 일 구현예에서, 이량체화 단위는 최대 28개의 아미노산, 예컨대 최대 25, 20, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개의 아미노산이 치환, 결실 또는 삽입된 것을 제외하고는 서열번호 168의 아미노산 서열 94-237을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0195] 바람직한 일 구현예에서, 이량체화 유닛은 서열번호 282의 핵산 서열과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0196] 추가의 바람직한 구현예에서, 이량체화 유닛은 서열번호 282의 핵산 서열과 적어도 85% 서열 동일성, 예컨대 적어도 86% 또는 적어도 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된다. 추가의 바람직한 구현예에서, 이량체화 유닛은 서열번호 282의 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0197] 단위 링커
- [0198] 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 작제물은 단위 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 단위는 단위 링커에 의해 표적화 단위 또는 다량체화 단위에 연결된다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 개시된 작제물은 항원 단위를 표적화 단위 또는 다량체화 단위에 연결하는 단위 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 단위 링커는 비면역원성 링커 및/또는 유연한 링커 또는 강성 링커이다.
- [0199] 단위 링커는 제1 핵산 서열의 구축을 용이하게 하기 위해 제한 부위를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 단위 링커는 GLGGL(서열번호 214) 또는 GLSGL(서열번호 283)이다. 일부 다른 구현예에서, 단위 링커는 GGGGS (SEQ ID NO: 186), GGGSGGGGS (SEQ ID NO: 191), (GGGGS)<sub>m</sub> (SEQ ID NO: 192), EAAAK (SEQ ID NO: 284), (EAAAK)<sub>m</sub> (SEQ ID NO: 265), (EAAAK)<sub>m</sub>GS (SEQ ID NO: 285), (EAAK)<sub>m</sub>GS (SEQ ID NO: 286), GPSRLEEELRRRLTEPG (SEQ ID NO: 287), AAY 또는 HEYGAEALERAG (SEQ ID NO: 288)를 포함하거나 이로 구성된다, m은 1 내지 5의 정수, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 구현예에서, m은 2이다.
- [0200] 신호 펩타이드
- [0201] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 작제물은 신호 펩타이드를 추가로 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드이다. 신호 펩타이드는 폴리펩타이드 내 표적화 단위의 방향에 따라 표적화 단위의 N 말단 끝 또는 표적화 단위의 C 말단 끝에 위치한다(도 1). 신호 펩타이드는 폴리뉴클레오타이드로 형질감염된 세포로부터 폴리뉴클레오타이드에 포함된 핵산에 의해 인코딩된 폴리펩타이드의 분비를 허용하도록 설계된다. 종기로는, 신호 펩타이드는 본 명세서에 기술된 임의의 표적화 단위의 N-말단에 자연적으로 존재하는 것이다(천연 리

더 서열이라고도 함).

- [0202] 임의의 적합한 신호 펩타이드가 사용될 수 있다. 적합한 펩타이드의 예로는 Ig VH 신호 펩타이드, 종기로는 인간 Ig VH 신호 펩타이드, 인간 TPA 신호 펩타이드(예컨대 서열번호 170) 및 인간 MIP1- $\alpha$  신호 펩타이드를 들 수 있다.
- [0203] 바람직한 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 인간 MIP1- $\alpha$  신호 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 종기로는 인간 MIP1- $\alpha$  표적화 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0204] 추가의 바람직한 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 적어도 서열번호 168의 아미노산 서열 1-23에 대해 적어도 85% 서열 동일성, 예컨대 적어도 86%, 예컨대 적어도 87%, 예컨대 적어도 88%, 예컨대 적어도 89%, 예컨대 적어도 90%, 예컨대 적어도 91%, 예컨대 적어도 92%, 예컨대 적어도 93%, 예컨대 적어도 94%, 예컨대 적어도 95%, 예컨대 적어도 96%, 예컨대 적어도 97%, 예컨대 적어도 98% 또는 예컨대 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 신호 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0205] 또 다른 바람직한 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 168의 아미노산 서열 1-23을 포함하는 신호 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0206] 더욱 바람직한 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 168의 아미노산 서열 1-23에 대해 적어도 80% 서열 동일성, 종기로는 적어도 85%, 예컨대 적어도 86%, 예컨대 적어도 87%, 예컨대 적어도 88%, 예컨대 적어도 89%, 예컨대 적어도 90%, 예컨대 적어도 91%, 예컨대 적어도 92%, 예컨대 적어도 93%, 예컨대 적어도 94%, 예컨대 적어도 95%, 예컨대 적어도 96%, 예컨대 적어도 97%, 예컨대 적어도 98% 또는 예컨대 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된 신호 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0207] 또 다른 바람직한 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 168의 아미노산 서열 1-23을 갖는 신호 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0208] 또 다른 바람직한 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 Ig VH 신호 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 종기로는 항-Pan HLA 클래스 II 표적화 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0209] 추가의 바람직한 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 169의 아미노산 서열 1-19에 대해 적어도 85% 서열 동일성, 예컨대 적어도 86%, 예컨대 적어도 87%, 예컨대 적어도 88%, 예컨대 적어도 89%, 예컨대 적어도 90%, 예컨대 적어도 91%, 예컨대 적어도 92%, 예컨대 적어도 93%, 예컨대 적어도 94%, 예컨대 적어도 95%, 예컨대 적어도 96%, 예컨대 적어도 97%, 예컨대 적어도 98% 또는 예컨대 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 신호 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0210] 또 다른 바람직한 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 169의 아미노산 서열 1-19를 포함하는 신호 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0211] 더욱 바람직한 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 169의 아미노산 서열 1-19에 대해 적어도 80% 서열 동일성, 종기로는 적어도 85%, 예컨대 적어도 86%, 예컨대 적어도 87%, 예컨대 적어도 88%, 예컨대 적어도 89%, 예컨대 적어도 90%, 예컨대 적어도 91%, 예컨대 적어도 92%, 예컨대 적어도 93%, 예컨대 적어도 94%, 예컨대 적어도 95%, 예컨대 적어도 96%, 예컨대 적어도 97%, 예컨대 적어도 98% 또는 예컨대 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된 신호 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0212] 또 다른 바람직한 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 169의 아미노산 서열 1-19를 갖는 신호 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0213] 바람직한 면역원성 작제물
- [0214] 바람직한 면역원성 작제물은 다음 단위를 포함하는 작제물이다:
- [0215] 표적화 단위:
- [0216] 표적화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 24-93과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0217] 추가의 바람직한 구현예에서, 표적화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 24-93과 적어도 85%의 서열 동일성, 예컨대 적어도 86% 또는 적어도 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 표적화 단위는 서열번호 168

의 아미노산 서열 24-93을 포함하거나 서열번호 168의 아미노산 서열 26-93을 포함한다.

- [0218] 더욱 바람직한 구현예에서, 표적화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 24-93과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다.
- [0219] 추가의 바람직한 구현예에서, 표적화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 24-93과 적어도 85%의 서열 동일성, 예컨대 적어도 86% 또는 적어도 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 표적화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 24-93으로 구성되거나 서열번호 168의 아미노산 서열 26-93으로 구성된다.
- [0220] *이량체화 단위:*
- [0221] 이량체화 단위는 서열번호 168의 94-237의 아미노산 서열과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0222] 바람직한 구현예에서, 이량체화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 94-237과 적어도 85% 서열 동일성, 예컨대 적어도 86%, 예컨대 적어도 87%, 예컨대 적어도 88%, 예컨대 적어도 89%, 예컨대 적어도 90%, 예컨대 적어도 91%, 예컨대 적어도 92%, 예컨대 적어도 93%, 예컨대 적어도 94%, 예컨대 적어도 95%, 예컨대 적어도 96%, 예컨대 적어도 97%, 예컨대 적어도 98% 또는 예컨대 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 더 더욱 바람직한 구현예에서, 이량체화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 94-237을 포함한다.
- [0223] 더욱 바람직한 구현예에서, 이량체화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 94-237과 적어도 80% 서열 동일성, 예컨대 적어도 85%, 예컨대 적어도 86%, 예컨대 적어도 87%, 예컨대 적어도 88%, 예컨대 적어도 89%, 예컨대 적어도 90%, 예컨대 적어도 91%, 예컨대 적어도 92%, 예컨대 적어도 93%, 예컨대 적어도 94%, 예컨대 적어도 95%, 예컨대 적어도 96%, 예컨대 적어도 97%, 예컨대 적어도 98% 또는 예컨대 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다.
- [0224] 더더욱 바람직한 구현예에서, 이량체화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 94-237로 구성된다.
- [0225] *항원 단위*
- [0226] 다음 구현예는 면역원성 작제물에 포함되거나, 그 자체; 즉, 표적화 단위 및 다량체화 단위, 예를 들어 이량체화 단위가 존재하지 않는(약학적 조성물에서 예방적 또는 치료적 용도를 위함) 항원 단위의 바람직한 구현예이다.
- [0227] 항원 단위는 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택되는 서열과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0228] 바람직한 구현예에서, 항원 단위는 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 85% 서열 동일성, 예컨대 적어도 86% 또는 적어도 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0229] 더욱 바람직한 구현예에서, 항원 단위는 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0230] 또 다른 구현예에서, 항원 단위는 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택되는 서열과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다.
- [0231] 바람직한 구현예에서, 항원 단위는 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 85% 서열 동일성, 예컨대 적어도 86% 또는 적어도 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된다.
- [0232] 더욱 바람직한 구현예에서, 항원 단위는 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0233] 가장 바람직한 구현예에서, 면역원성 작제물은 서열번호 171, 172, 173, 174, 175, 176 및 177로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드 또는 이러한 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질이다. 또 다른 가장 바람직한 구현예에서, 면역원성 작제물은 서열번호 178, 179, 180, 181, 182, 183 및 184로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드이다.

- [0234] 추가의 가장 바람직한 구현예에서, 면역원성 작제물은 서열번호 177의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드 또는 이러한 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질이다. 또 다른 가장 바람직한 구현예에서, 면역원성 작제물은 서열번호 184의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드이다. 또 다른 가장 바람직한 구현예에서, 면역원성 작제물은 서열번호 185의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드이다.
- [0235] 서열 동일성(Sequence identity)
- [0236] 서열 동일성은 다음과 같이 결정될 수 있다: 높은 수준의 서열 동일성은 제2 서열이 제1 서열로부터 유래될 가능성을 나타낸다. 아미노산 서열 동일성은 두 개의 정렬된 서열 사이에 동일한 아미노산 서열을 요구한다. 따라서, 참조 서열과 70% 아미노산 동일성을 공유하는 후보 서열은 정렬 후, 후보 서열의 아미노산 중 70%가 참조 서열의 상응하는 아미노산과 동일할 것을 요구한다. 동일성은 ClustalW 컴퓨터 정렬 프로그램(Higgins D., Thompson J., Gibson T., Thompson J.D., Higgins D.G., Gibson T.J., 1994. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res.* 22:4673-4680), 및 여기에 제안된 기본 매개변수와 같은 컴퓨터 분석의 도움을 받아 구할 수 있다. 기본 설정으로 이 프로그램을 사용하면 쿼리의 성숙한(생물 활성) 부분과 참조 폴리펩타이드가 정렬된다. 완전히 보존된 잔기의 수를 계산하고 참조 폴리펩타이드의 길이로 나눈다. 그렇게 함으로써, 쿼리 서열의 일부를 형성하는 임의의 태그 또는 융합 단백질 서열은 정렬 및 서열 동일성의 후속 결정에서 무시된다.
- [0237] ClustalW 알고리즘은 유사하게 뉴클레오타이드 서열을 정렬하는 데 사용될 수 있다. 서열 동일성은 아미노산 서열에 대해 지시된 것과 유사한 방식으로 계산될 수 있다.
- [0238] 서열 비교에 사용되는 또 다른 바람직한 수학적 알고리즘은 Myers and Miller, CABIOS(1989)의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 FASTA 서열 정렬 소프트웨어 패키지(Pearson WR, *Methods Mol Biol*, 2000, 132:185-219)의 일부인 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 통합되어 있다. Align은 전역 정렬을 기반으로 서열 동일성을 계산한다. Align0은 시퀀스 끝의 공백에 대해 페널티를 적용하지 않는다. 아미노산 서열을 비교하기 위해 ALIGN 및 Align0 프로그램을 활용할 때 간격 개방/확장 페널티가 -12/-2인 BLOSUM50 치환 매트릭스를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0239] 폴리뉴클레오타이드
- [0240] 본 발명의 작제물은 본원에 기술된 폴리뉴클레오타이드의 형태일 수 있다.
- [0241] 본 발명의 추가 측면은 항원 제시 세포를 표적으로 하는 표적화 단위, 다량체화 단위, 예를 들어 이량체화 단위 및 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드이며, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함한다.
- [0242] 본 발명의 또 다른 추가 측면은 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드이며, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함한다.
- [0243] 폴리뉴클레오타이드는 이중 가닥 또는 단일 가닥의 게놈 DNA, cDNA 및 mRNA를 포함하는 DNA 또는 RNA일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 DNA이다.
- [0244] 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 인간 코돈 최적화된다.
- [0245] 벡터
- [0246] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기술된 폴리뉴클레오타이드는 벡터에 포함된다.
- [0247] 따라서, 본 개시내용의 추가 측면은 항원 제시 세포를 표적으로 하는 표적화 단위, 다량체화 단위, 예를 들어 이량체화 단위 및 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함한다.
- [0248] 본 발명의 또 다른 추가 측면은 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아

미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함한다.

- [0249] 벡터는 DNA 또는 RNA와 같은 외래 핵산 서열을, 이들이 발현되는 세포(시험관내 또는 생체내) 내로 전달하는데 적합한 임의의 분자, 즉 발현 벡터일 수 있다.
- [0250] 일부 구현예에서, 벡터는 DNA 플라스미드와 같은 DNA 벡터 또는 아데노바이러스, 백시니아 바이러스, 아데노 관련 바이러스, 거대세포바이러스 및 센다이 바이러스로 구성된 군으로부터 선택되는 DNA 바이러스 벡터와 같은 DNA 바이러스 벡터이다.
- [0251] 일부 다른 구현예에서, 벡터는 RNA 플라스미드와 같은 RNA 벡터 또는 레트로바이러스 벡터, 예를 들어 알파바이러스, 렌티바이러스, 몰로니 쥐 백혈병 바이러스 및 랩도바이러스로 구성된 군으로부터 선택되는 레트로바이러스 벡터와 같은 RNA 바이러스 벡터이다.
- [0252] 바람직한 구현예에서, 벡터는 DNA 플라스미드이고 폴리뉴클레오타이드는 DNA이다.
- [0253] 폴리시스트론 벡터
- [0254] 일부 구현예에서, 상기 기술된 벡터는 본원에 개시된 폴리펩타이드 또는 항원 단위의 발현 및 이에 더해, 하나 이상의 면역자극 화합물의 발현을 별도의 분자로서 허용하는 폴리시스트론 벡터이다.
- [0255] 본 개시내용의 추가 측면은:
- [0256] (A) 항원 제시 세포를 표적으로 하는 표적화 단위, 이량체화 단위와 같은 다량체화 단위 및 항원 단위를 포함하는 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 및
- [0257] (B) 하나 이상의 면역자극 화합물을 인코딩하는 하나 이상의 핵산 서열
- [0258] 을 포함하는 벡터로서,
- [0259] 여기서 상기 벡터는 별도의 분자로서 하나 이상의 면역자극 화합물과 폴리펩타이드의 공동발현을 허용한다.
- [0260] 본 개시내용의 또 다른 측면은:
- [0261] (A) 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 및
- [0262] (B) 하나 이상의 면역자극 화합물을 인코딩하는 하나 이상의 핵산 서열
- [0263] 을 포함하는 벡터로서,
- [0264] 여기서 상기 벡터는 별도의 분자로서 하나 이상의 면역자극 화합물과 폴리펩타이드의 공동발현을 허용한다.
- [0265] 표적화 단위, 다량체화 단위, 예컨대 이량체화 단위 및 항원 단위를 포함하는 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드와 하나 이상의 면역자극 화합물을 인코딩하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는 폴리시스트론 벡터로서, 여기서 상기 벡터가 별도의 분자로서 하나 이상의 면역자극 화합물과 폴리펩타이드의 공동발현을 허용하는 폴리시스트론 벡터는 출원인에 의해 PCT/EP2022/062665에 개시되어 있으며, 그 개시내용은 본원에 참고로 통합된다.
- [0266] 폴리시스트론 벡터는 DNA 또는 RNA와 같은 외래 핵산 서열을 이들이 발현되는 세포(시험관내 또는 생체내) 내로 전달하는데 적합한 임의의 분자, 즉 발현 벡터일 수 있다.
- [0267] 일부 구현예에서, 폴리시스트론 벡터는 DNA 플라스미드와 같은 DNA 벡터 또는 아데노바이러스, 백시니아 바이러스, 아데노 관련 바이러스, 거대세포바이러스 및 센다이 바이러스로 구성된 군으로부터 선택되는 DNA 바이러스 벡터와 같은 DNA 바이러스 벡터이다.
- [0268] 일부 다른 구현예에서, 폴리시스트론 벡터는 RNA 플라스미드와 같은 RNA 벡터 또는 레트로바이러스 벡터와 같은 RNA 바이러스 벡터, 예를 들어 알파바이러스, 렌티바이러스, 몰로니 쥐 백혈병 바이러스 및 랩도바이러스로 구성된 군으로부터 선택되는 레트로바이러스 벡터이다.
- [0269] 바람직한 구현예에서, 벡터는 폴리시스트론 DNA 플라스미드이다. 본 개시내용의 폴리시스트론 벡터는 플라스미

드, 예를 들어 DNA 플라스미드(즉, 폴리시스트론 DNA 플라스미드)를 논의하는 것으로 예시될 것이지만, 이의 논의는 다른 폴리시스트론 벡터, 예를 들어 바이러스 벡터에도 적용되는 것으로 이해된다.

- [0270] 폴리시스트론 플라스미드는 당업계에 공지되어 있으므로, 당업자는 본 개시내용의 폴리시스트론 플라스미드를 설계하고 구축할 수 있다.
- [0271] 바람직한 구현예에서, 본 개시내용의 폴리시스트론 플라스미드는 하나 이상의 공동발현 요소, 즉 플라스미드로부터 폴리펩타이드/항원 단위 및 하나 이상의 면역자극 화합물이 별도의 분자로서 공동발현되는 것을 허용하는 핵산 서열을 포함한다.
- [0272] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 폴리시스트론 플라스미드는 폴리펩타이드/항원 단위 및 하나 이상의 면역자극 화합물이 단일 전사체 상에서 전사되지만 독립적으로 번역되게 하는 공동발현 요소를 포함한다. 따라서 공동발현 요소가 존재하면 별도의 번역 산물들이 최종적으로 생산된다.
- [0273] 일부 구현예에서, 이러한 공동발현 요소는 IRES 요소(internal ribosome entry site; 내부 리보솜 진입 부위)이다. 다른 구현예에서, 이러한 공동발현 요소는 2A 자가 절단 펩타이드(2A 펩타이드)이다. 두 공동발현 요소 모두 해당 분야에 알려져 있다. 두 개 이상의 면역자극 화합물이 본 개시내용의 폴리시스트론 플라스미드로부터 발현되는 경우, IRES 요소 및/또는 2A 펩타이드는 플라스미드 내, 예를 들어 면역자극 화합물을 인코딩하는 각각의 핵산 서열의 상류에 존재할 필요가 있다.
- [0274] 다른 구현예에서, 폴리시스트론 플라스미드는 폴리펩타이드/항원 단위 및 하나 이상의 면역자극 화합물을 별도의 전사체로 전사시켜 별도의 전사 산물을 결과시키고, 이에 따라 단백질이 분리되도록 하는 공동발현 요소를 포함한다.
- [0275] 일부 구현예에서, 이러한 공동발현 요소는 양방향 프로모터이다. 다른 구현예에서, 이러한 공동발현 요소는 다양한 프로모터이다. 즉, 폴리시스트론 플라스미드는 폴리펩타이드 또는 하나 이상의 면역자극 화합물을 인코딩하는 핵산 서열 각각에 대한 프로모터를 포함한다. 두 공동발현 요소 모두 해당 분야에 알려져 있다.
- [0276] 상기 기재된 공동발현 요소는 임의의 방식으로 조합될 수 있으며, 즉, 본 개시내용의 폴리시스트론 플라스미드는 이러한 동일 또는 상이한 공동발현 요소 중 하나 또는 여러 개를 포함할 수 있다.
- [0277] 면역자극 화합물
- [0278] 본 개시내용의 폴리시스트론 플라스미드는 하나 이상의 면역자극 화합물을 인코딩하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함한다. 본 개시내용의 일부 구현예에서, 면역자극 화합물은 APC를 자극하는 화합물이고, 자극은 예를 들어 APC의 유인, 활성화, 성숙 및/또는 증식을 초래한다.
- [0279] 첫 번째 구현예에서, 면역자극 화합물은 APC를 유인하는 것, 좋기로는 APC 상의 다음 표면 분자와 상호작용할 수 있는 것이다: CCR1 (C-C 모티프 케모카인 수용체 1), CCR3 (C-C 모티프 케모카인 수용체 3), CCR4 (C-C 모티프 케모카인 수용체 4), CCR5 (C-C 모티프 케모카인 수용체 5), CCR6 (C-C 모티프 케모카인 수용체 6), CCR7 (C 모티프 케모카인 수용체 7), CCR8 (C 모티프 케모카인 수용체 8) 또는 XCR1 (X-C 모티프 케모카인 수용체 1).
- [0280] 다른 구현예에서, 면역자극 화합물은 CCL4, CCL5, CCL19, CCL20, CCL21, XCL1 또는 XCL2로 구성된 목록으로부터 선택된다.
- [0281] 두 번째 구현예에서, 면역자극 화합물은 APC의 활성화 및/또는 성숙을 촉진하는 것이다. 일부 구현예에서, 면역자극 화합물은 APC 상의 다음 표면 분자와 상호작용할 수 있다: CD40(분화 클러스터 40), CD137(4-1BB), CD27, ICOSL(CD275) 또는 RANK를 포함하는 TNF 수용체 슈퍼패밀리의 수용체.
- [0282] 이러한 면역자극 화합물은 CD40L (CD40 리간드, CD154), CD137L (4-1BBL, 4-1BB 리간드), CD70, ICOS (CD278) 또는 RANKL로 구성된 목록에서 선택될 수 있다.
- [0283] 다른 구현예에서, 면역자극 화합물은 IL-2, IL-10, IL-12, TNF α 및 IFN γ로부터 선택된 사이토카인이다. 다른 구현예에서, 면역자극 화합물은 TLR 수용체를 통해 활성화하는 MyD88 및 TRIF와 같은 면역 신호전달 분자일 수 있다.
- [0284] 다른 구현예에서, 면역자극 화합물은 예를 들어 RIG-1 및 MDA-5와 같은 바이러스 감염 센서일 수 있다.
- [0285] 다른 구현예에서, 면역자극 화합물은 APC 상의 패턴 인식 수용체, 예를 들어 TLR2, TLR4 또는 TLR5를 비롯한

To11-유사 수용체와 상호작용할 수 있다.

- [0286] 이러한 면역자극 화합물은 플라젤린과 같은 병원체 관련 분자 패턴(PAMP), 또는 HMGB1, HSP(열충격 단백질), 칼렉티쿨린 및 아넥신 A1과 같은 단백질 손상 관련 분자 패턴(DAMP)으로 구성된 목록에서 선택될 수 있다. PAMP/DAMP에는 본 발명의 DNA 플라스미드에 핵산 서열로 포함될 수 있고 번역 후 변형에 의해 도입된 작용기를 포함할 수 있는 기능성 단백질로 발현될 수 있는 것들이 포함된다. 앞서 언급한 분자들은 이번에는 APC 상의 다음의 수용체들, 즉: RAGE, TLR4, TLR9 및 TIM-3(HMGB1의 경우), FPR(Annexin A1의 경우), SREC1, LOX1 및 CD91(HSP의 경우)을 활성화시킨다.
- [0287] 세 번째 구현예에서, 면역자극 화합물은 APC의 성장 및/또는 확장을 촉진하는 것이다. 일부 구현예에서, 면역자극 화합물은 APC 상의 다음 표면 분자와 상호작용할 수 있다: GM-CSF-수용체(과립구-대식세포 콜로니-자극 인자 수용체, CD116), FLT-3R(티로신 키나제 3과 같은 FM, CD135), IL-15R 또는 IL-4R.
- [0288] 다른 구현예에서, 면역자극 화합물은 GM-CSF(과립구-대식세포 콜로니-자극 인자), FLT-3L, IL-15 또는 IL-4와 같은 성장 인자이다.
- [0289] 일부 구현예에서, 폴리시스트론 벡터는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 면역자극 화합물을 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 폴리시스트론 벡터는 2 내지 6개의 면역자극 화합물, 즉 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6개의 서로 다른 면역자극 화합물을 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 면역자극 화합물은 동일하거나 상이할 수 있으며, 상이한 것이 좋다.
- [0290] 바람직한 구현예에서, 상이한 면역자극 화합물들은 또한 면역계를 다양한 수준으로 자극하고 이로써 본 발명의 작제물의 치료 또는 예방 효과를 최대화하기 위해, APC에 다르게 영향을 미친다.
- [0291] 예를 들어, 폴리시스트론 벡터는 2개의 서로 다른 면역자극 화합물을 인코딩하는 핵산을 포함하는데, 그 첫 번째 것은 DC(예컨대 FLT-3L)의 성장을 촉진하는 면역자극 화합물이고 두 번째 것은 DC의 활성화를 촉진하는 면역자극 화합물이다(예컨대 CD40L).
- [0292] 벡터 및 숙주 세포의 생산
- [0293] 본 명세서에 개시된 벡터는 일반적으로 본 명세서에 개시된 폴리펩타이드/항원 단위의 발현 및 다수의 이러한 폴리펩타이드로 구성된 다량체 단백질의 형성, 예를 들어 폴리펩타이드가 발현되는 경우, 이러한 폴리펩타이드 중 2개로 구성된 이량체 단백질의 형성을 위해 숙주 세포를 형질감염시키는 데 적합하다.
- [0294] 따라서, 본 개시내용의 추가 측면은 항원 제시 세포를 표적화하는 표적화 단위, 다량체화 단위, 예컨대 이량체화 단위 및 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 포함하는 숙주 세포이며, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함한다.
- [0295] 따라서, 본 개시내용의 또 다른 측면은 항원 제시 세포를 표적화하는 표적화 단위, 이량체화 단위와 같은 다량체화 단위 및 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 포함하는 숙주 세포이며, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는, 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함한다.
- [0296] 일부 구현예에서, 벡터를 포함하는 숙주 세포는 세포 배양 세포, 예를 들어 박테리아 세포이고, 벡터에 의해 인코딩된 폴리펩타이드/항원 단위는 시험관내에서 발현된다. 일부 다른 구현예에서, 본 발명의 벡터를 포함하는 숙주 세포는 대상의 세포이고, 벡터에 의해 인코딩된 폴리펩타이드/항원 단위는 상기 대상체에 대한 벡터 투여의 결과로 상기 대상체에서, 즉 생체내에서 발현된다. 시험관내 형질감염에 적합한 숙주 세포에는 원핵생물 세포, 효모 세포, 곤충 세포 또는 고등 진핵생물 세포가 포함된다. 생체내 형질감염에 적합한 숙주 세포는 예를 들어 인간 근육 세포이다.
- [0297] 일부 구현예에서, 벡터는 전술한 다양한 단위, 특히 항원 단위의 쉬운 교환을 허용한다. 일부 구현예에서, 벡터는 pUMVC4a 벡터 또는 NTC9385R 벡터 백본을 포함하는 벡터이다. 항원 단위는 SfiI 제한 효소 카세트에 의해 제한되는 항원 단위 카세트로 교환될 수 있으며, 여기서 5' 부위는 GLGGL(서열번호 214) 또는 GLSGL(서열번호 283) 단위 링커를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 통합되고 3' 부위는 벡터의 정지 코돈 뒤에 포함된다.
- [0298] 벡터, 예를 들어 DNA 및 RNA 플라스미드 또는 바이러스 벡터와 같은 발현 벡터의 조작 및 생산 방법은 잘 알려져 있으며, 당업자는 이러한 공지된 방법을 사용하여 본원에 개시된 벡터를 조작/생산할 수 있을 것이다. 또한

다양한 상업 제조업체가 벡터 디자인 및 생산을 위한 서비스를 제공한다.

[0299] 한 측면에서, 본 개시내용은 다음을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 생산하는 방법에 관한 것이다. 항원 제시 세포를 표적화하는 표적화 단위, 다량체화 단위, 예컨대 이량체화 단위, 및 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 제조하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하며, 이 방법은 다음 단계들을 포함한다:

- [0300] a) 시험관내에서 세포를 벡터로 형질감염시키는 단계;
- [0301] b) 상기 세포를 배양하는 단계;
- [0302] c) 선택적으로, 세포를 용해시켜 세포로부터 벡터를 방출시키는 단계; 및
- [0303] d) 벡터를 분리하고 선택적으로 정제하는 단계.

[0304] 추가 측면에서, 본 개시내용은 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 제조하는 방법에 관한 것으로, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하며, 이 방법은 다음 단계들을 포함한다:

- [0305] a) 시험관내에서 세포를 벡터로 형질감염시키는 단계;
- [0306] b) 상기 세포를 배양하는 단계;
- [0307] c) 선택적으로, 세포를 용해시켜 세포로부터 벡터를 방출시키는 단계;
- [0308] d) 벡터를 분리하고 선택적으로 정제하는 단계.

[0309] 폴리펩타이드 / 항원 단위

[0310] 본 발명의 작제물은 본원에 기술된 폴리뉴클레오타이드에 포함된 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드의 형태일 수 있다.

[0311] 본 발명의 추가 측면은 다음을 포함하는 폴리펩타이드다: 항원 제시 세포를 표적으로 하는 표적화 단위, 다량체화 단위, 예컨대 이량체화 단위 및 항원 단위를 포함하는 폴리펩타이드에 관한 것으로, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함한다.

[0312] 폴리펩타이드는 예를 들어, 그러한 폴리펩타이드를 포함하는 백신과 같은 약학적 조성물의 생산을 위해 시험관내에서 발현될 수 있다. 대안적으로, 폴리펩타이드는 본원에 기술된 폴리뉴클레오타이드를 대상체에 투여한 결과로서 생체내에서 발현될 수 있다.

[0313] 추가 측면에서, 본 개시내용은 항원 단위에 관한 것으로, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함한다.

[0314] 항원 단위는 이러한 항원 단위를 포함하는 백신과 같은 약학적 조성물의 생산을 위해 시험관내에서 발현될 수 있다. 항원 단위는 예를 들어 항원 단위가 발현되도록 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로 세포를 형질감염 또는 형질도입하고, 세포를 배양하고, 세포로부터 항원 단위를 분리하고 (이는 항원 단위가 세포에서 배지로 분비되는 경우, 항원 단위를 세포 배지의 세포로부터 분리하는 것을 의미할 수 있음) 선택적으로 항원 단위를 정제함으로써, 시험관내에서 제조될 수 있다.

[0315] 따라서, 본 발명의 추가 측면은 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 항원 단위를 제조하는 방법으로서, 이 방법은 다음을 포함한다:

- [0316] a) 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로 세포를 형질감염 또는 형질도입시키는 단계;
- [0317] b) 세포를 배양하는 단계;

- [0318] c) 세포로부터 항원 단위를 분리하는 단계; 및
- [0319] d) 선택적으로 항원 단위를 정제하는 단계.
- [0320] 대안적으로, 항원 단위는 본원에 기술된 바와 같은 항원 단위를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 대상자에게 투여한 결과로서 생체내에서 발현될 수 있다.
- [0321] 다량체 단백질/이량체 단백질
- [0322] 본 발명의 추가 측면은 복수개의 폴리펩타이드로 구성된 다량체 단백질로서, 이들 각각은 항원 제시 세포를 표적으로 하는 표적화 단위, 다량체화 단위 및 항원 단위를 포함하며, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함한다.
- [0323] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 각각 표적화 단위, 이량체화 단위 및 항원 단위를 포함하는 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질에 관한 것이며, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함한다.
- [0324] 다량체 단백질은 동종다량체 또는 이종다량체일 수 있다. 예를 들어, 다량체 단백질이 이량체 단백질인 경우, 상기 이량체 단백질은 동종이량체, 즉 (동일한 단위/요소를 포함하는) 2개의 동일한 폴리펩타이드 분자에 의해 형성된 이량체 단백질일 수 있다. 대안적으로, 상기 이량체 단백질은 2개의 서로 다른 폴리펩타이드에 의해 형성된 이종이량체일 수 있으며, 여기서 예를 들어 폴리펩타이드 1과 2는 동일한 표적화 단위 및 이량체화 단위를 포함하지만 각각은 서로 다른 항원 단위를 포함한다. 이종다량체 단백질은 2개의 서로 다른 벡터(하나는 폴리펩타이드 1을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터이고 다른 하나는 폴리펩타이드 1과는 다른 폴리펩타이드 2를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터임)로 세포를 공동 형질감염시킨 후 폴리펩타이드가 발현되고 이종다량체 단백질이 형성된 후에 이종다량체 단백질을 분리함으로써 생산될 수 있다. 항원 단위에 포함되는 T 세포 에피토프의 수가 항원 단위의 크기 상한을 초과하는 경우 이종다량체 단백질이 관련될 수 있다. 다량체 단백질은 동종다량체 단백질인 것이 바람직하다.
- [0325] 다량체/이량체 단백질은 시험관내에서 폴리펩타이드의 발현에 의해, 예를 들어 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로 세포를 형질감염 또는 형질도입시켜 폴리펩타이드를 발현하고 다량체 단백질/이량체 단백질을 형성하며, 세포를 배양하고, 세포로부터 다량체 단백질/이량체 단백질을 분리하고(단백질이 세포로부터 배지로 분비되는 경우, 이는 세포 배지 내 세포로부터 단백질을 분리하는 것을 의미할 수 있음), 선택적으로 단백질을 정제함으로써 제조될 수 있다.
- [0326] 따라서, 본 발명의 추가 측면은 복수개의 폴리펩타이드로 구성된 다량체 단백질을 제조하는 방법이며; 이들 복수개의 폴리펩타이드 각각은 항원 제시 세포를 표적으로 하는 표적화 단위, 다량체화 단위 및 항원 단위를 포함하며, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하며, 상기 방법은 다음을 포함한다:
- [0327] a) 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로 세포를 형질감염 또는 형질도입시키는 단계;
- [0328] b) 세포를 배양하는 단계;
- [0329] c) 세포로부터 다량체 단백질을 분리하는 단계; 및
- [0330] d) 선택적으로 다량체 단백질을 정제하는 단계.
- [0331] 일부 구현예에서, 방법은 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질을 제조하는 방법으로서; 여기서 각각의 폴리펩타이드는 항원 제시 세포를 표적으로 하는 표적화 단위, 이량체화 단위 및 항원 단위를 포함하되, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하며, 상기 방법은 다음을 포함한다:
- [0332] a) 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로 세포를 형질감염 또는 형질도입시키는 단계;
- [0333] b) 세포를 배양하는 단계;
- [0334] c) 세포로부터 이량체 단백질을 분리하는 단계; 및

- [0335] d) 선택적으로 이량체 단백질을 정제하는 단계.
- [0336] 폴리펩타이드/다량체 단백질의 분리 및 선택적인 정제는 침전, 차별적 가용화 및 크로마토그래피를 비롯한 당업계에서 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다.
- [0337] 폴리뉴클레오타이드는 형질감염용 플라스미드 또는 형질도입용 벡터에 포함될 수 있다.
- [0338] 전술한 다량체/이량체 단백질은 SARS-CoV-2로 인한 질병의 예방적 또는 치료적 처치를 위한 단백질 백신의 활성 성분으로 사용될 수 있다.
- [0339] 약제
- [0340] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 작제물(즉, 폴리뉴클레오타이드, 폴리펩타이드/다량체 단백질), 항원 단위 및 벡터는 약제로 사용하기 위한 것이다.
- [0341] 약학적 조성물 및 백신
- [0342] 본 발명의 작제물은 예컨대 폴리뉴클레오타이드, 벡터 또는 다량체 단백질의 형태의 작제물, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물의 형태, 예컨대 백신 형태로 대상자에게 투여될 수 있다.
- [0343] 대안적으로, 본원에 기술된 항원 단위는 항원 단위, 예를 들어 폴리뉴클레오타이드, 벡터 또는 폴리펩타이드의 형태, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물의 형태, 예컨대 백신 형태로 대상자에게 투여될 수 있다.
- [0344] 본 명세서에 사용된 "백신"은 본 명세서에 개시된 작제물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물이며, 백신에 전형적인 부형제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0345] 본 발명의 추가 측면은 약학적으로 허용되는 담체 및
- [0346] (i) 항원 제시 세포를 표적화하는 표적화 단위, 다량체화 단위, 예컨대 이량체화 단위 및 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리펩타이드; 또는
- [0347] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드; 또는
- [0348] (iii) (ii)에 정의된 복수개의 폴리펩타이드로 구성된 다량체 단백질, 예를 들어 (ii)에 정의된 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질을 포함하는 백신이다.
- [0349] 을 포함하는 백신이다.
- [0350] 본 발명의 추가 측면은 약학적으로 허용되는 담체 및
- [0351] (i) 항원 제시 세포를 표적화하는 표적화 단위, 다량체화 단위, 예컨대 이량체화 단위 및 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리펩타이드; 또는
- [0352] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드; 또는
- [0353] (iii) (ii)에 정의된 복수개의 폴리펩타이드로 구성된 다량체 단백질, 예를 들어 (ii)에 정의된 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질을 포함하는 약학적 조성물이다.
- [0354] 을 포함하는 약학적 조성물이다.
- [0355] 본 발명의 추가 측면은 약학적으로 허용되는 담체 및
- [0356] (i) 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리펩타이드; 또는
- [0357] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드
- [0358] 를 포함하는 백신이다.

- [0359] 본 발명의 추가 측면은 약학적으로 허용되는 담체 및
- [0360] (i) 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열; 또는
- [0361] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드
- [0362] 를 포함하는 약학적 조성물이다.
- [0363] 적합한 약학적으로 허용되는 담체에는 식염수, 완충 식염수, 예컨대 PBS, 포도당, 물, 글리세롤, 에탄올, 수성 완충액, 예컨대 등장성 수성 완충액 또는 티로드 완충액(Tyrode's buffer), 및 이들의 조합이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0364] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용되는 담체는 수성 완충제이다. 일부 다른 구현예에서, 수성 완충액은 티로드 완충액, 예를 들어 140 mM NaCl, 6 mM KCl, 3 mM CaCl<sub>2</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에 탄설피온산(Hepes) pH 7.4 및 10 mM 포도당을 포함하는 티로드 완충액이다. 약학적 조성물 또는 백신은 보조제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0365] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 다량체 단백질 또는 폴리펩타이드를 포함하는 백신은 비제한적인 예로서, 폴리-ICLC, 1018 ISS, 알루미늄 염, 앰플리박스, AS 15, BCG, CP-870,893, CpG7909, CyaA, dSLIM, GM-CSF, IC30, IC31, 이미퀴모드, ImuFact EV1 P321, IS 패치, ISS, ISCOMATRIX, 주블문, LipoVac, MF59, 모노포스포릴 지질 A, 몬타나이드 IMS 1312, 몬타나이드 ISA 206, 몬타나이드 ISA 50V, 몬타나이드 ISA- 51, OK-432, OM-174, OM-197-MP-EC, ONTAK, PLGA 마이크로입자, 레시퀴모드, SRL172, 비로숨 및 기타 바이러스 유사 입자, YF-17D, VEGF 트랩, R848, 베타-글루칸, Pam3Cys, Aquila의 QS21 자극제, 바디메잔 및/또는 AsA404(DMXAA)를 포함하는 약학적으로 허용되는 아주반트를 추가로 포함한다.
- [0366] 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터를 포함하는 약학적 조성물/백신의 경우, 이들 약학적 조성물/백신은 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터로 세포의 형질감염/형질도입을 촉진하는 분자, 예를 들어 대상자의 근육 세포의 형질감염을 촉진하는 하나 이상의 형질감염제를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드용 형질감염제는 당업계에 공지되어 있으며 DNA 또는 RNA와 같은 음전하를 띠는 분자와 상호작용하여 양전하를 띠는 형질감염제-DNA 또는 형질감염제-RNA 복합체를 형성하는 양전하를 띠는 분자들이 여기에 포함된다. 이러한 복합체는 음전하를 띠는 세포막과 상호작용하여 복합체의 흡수를 가능케 하고, 따라서 DNA 또는 RNA를 세포 내로 전달할 수 있다.
- [0367] 폴리뉴클레오타이드가 RNA, 예를 들어 mRNA인 경우, RNA는 지질, 나노입자, 미셀, 리포플렉스 나노입자 (입자를 전신 투여, 특히 정맥내 투여에 적합하게 만드는 직경을 갖는 입자, 일반적으로 직경이 1000 나노미터 미만이고, 다양한 지질의 조합으로 구성된 입자) 또는 리포솜(특히 정맥 투여용)으로 제형화될 수 있다. 일 구현예에서, 리포플렉스 나노입자 또는 리포솜은 RNA를 캡슐화하는 다중층(multilamellar) 구조를 형성하는 하나 이상의 지질을 포함하며, 상기 하나 이상의 지질은 적어도 하나의 양이온성 지질과 적어도 하나의 헬퍼 지질을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 지질은 (R)-N,N,N-트리메틸-2,3-디올레일옥시-1-프로판아미늄 클로라이드(DOTMA) 및 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올-2,3-디올레일옥시-1-프로판아미늄 클로라이드(DOTMA)를 포함한다. 아민(DOPE). mRNA 분자는 또한 적합한 주입 완충액에서 네이키드 mRNA 분자로 제형화될 수 있다.
- [0368] 일부 특정 구현예에서, 약학적 조성물/백신은 폴리(에틸렌 옥사이드) 및 폴리프로필렌 옥사이드의 블록을 포함하는 약학적으로 허용되는 양친매성 블록 코폴리머를 포함한다.
- [0369] 본 명세서에 사용된 "양친매성 블록 코폴리머"는 폴리(에틸렌 옥사이드)("PEO") 블록 및 폴리(프로필렌 옥사이드)("PPO") 블록을 포함하거나 이로 구성된 선형 또는 분지형 코폴리머이다. 유용한 PEO-PPO 양친매성 블록 코폴리머의 전형적인 예는 일반 구조식 PEO-PPO-PEO(폴록사머), PPO PEO PPO, (PEO PPO)-4ED(폴록사민) 및 (PPO PEO)-4ED(역방향 폴록사민)을 가지며, 여기서 "ED"는 에틸렌디아민일기이다.
- [0370] "폴록사머"는 PEO의 한 블록에 결합된 폴리(프로필렌 산화물)의 한 블록에 결합된 폴리(에틸렌 산화물)의 한 블록, 즉 식 E0a-POb-E0a의 구조로 구성된 선형 양친매성 블록 코폴리머로서, 여기서 E0는 에틸렌 옥사이드, PO는 프로필렌 옥사이드, a는 2~130의 정수, b는 15~67의 정수이다. 폴록사머는 일반적으로 3자리 식별자를 사용하여 명명되는데, 첫 번째 2 자리에 100을 곱하면 PPO 함량의 대략적인 분자 질량이 되고, 마지막 숫자에 10을 곱하면 PEO 함량의 대략적인 백분율을 나타낸다. 예를 들어, "폴록사머 188"은 분자량 약 1800(b는 약 31 PPO에 해당)의 PPO 블록과 약 80%(w/w)의 PEO(약 82에 해당)를 포함하는 폴리머를 의미한다. 그러나 인들 값은 어느 정

도 달라지는 것으로 알려져 있으며, 연구 등급 Lutrol® F68 및 임상 등급 Kolliphor® P188과 같은 상용 제품 (생산자의 데이터 시트에 따르면 둘 다 Poloxamer 188임)은 분자량에 큰 변동을 나타내고(7,680에서 9,510 사이) 이들 특정 제품에 제공된 a와 b의 값은 각각 대략 79와 28인 것으로 나타난다. 이는 블록 코폴리머의 이질적인 특성을 반영하며, 이는 a와 b의 값이 최종 제제에서 발견되는 평균임을 의미한다.

- [0371] "폴록사민" 또는 "순차적 폴록사민"(Tetronic®이라는 상표명으로 시판됨)은 4개의 PEO-PPO 암(arms)이 PEO-PPO-암에 포함된 유리 OH기와 에틸렌디아민 모이어티의 일차 아민기 사이의 결합을 통해 중앙 에틸렌디아민 잔기에 연결된 구조를 갖는 X자 형 블록-코폴리머이다. 역방향 폴록사민은 마찬가지로 4개의 PEO-PPO 암이 PEO-PPO-암에 포함된 유리 OH기와 에틸렌디아민 모이어티의 일차 아민기 사이의 결합을 통해 중앙 에틸렌디아민 모이어티에 연결된 구조를 갖는 X자 형 블록-코폴리머이다.
- [0372] 바람직한 양친매성 블록 코폴리머는 폴록사머 또는 폴록사민이다. 폴록사머 407 및 188, 특히 폴록사머 188이 바람직하다. 바람직한 폴록사민은 식 (PEO-PPO)<sub>4</sub>-ED의 순차적 폴록사민이다. 특히 바람직한 폴록사민은 각각 등록상표 Tetronic® 904, 704 및 304로 시판되는 것들이다. 이들 폴록사민의 특성은 다음과 같다: Tetronic® 904는 총 평균 분자량이 6700이고 PPO 단위의 총 평균 중량은 4020이며 PEO 백분율은 약 40%이다. Tetronic® 704는 총 평균 분자량이 5500이고 PPO 단위의 총 평균 중량이 3300이며 PEO 백분율이 약 40%이다. Tetronic® 304는 총 평균 분자량이 1650이고 PPO 단위의 총 평균 중량이 990이며 PEO 백분율이 약 40%이다.
- [0373] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 양친매성 블록 코폴리머를 0.2% w/v 내지 20% w/v, 예를 들어 0.2% w/v 내지 18% w/v, 0.2% w/v 내지 16% w/v, 0.2% w/v 내지 14% w/v, 0.2% w/v 내지 12% w/v, 0.2% w/v 내지 10% w/v, 0.2% w/v 내지 8% w/v, 0.2% w/v 내지 6% w/v, 0.2% w/v 내지 4% w/v, 0.4% w/v 내지 18% w/v, 0.6% w/v 내지 18% w/v, 0.8% w/v 내지 18% w/v, 1% w/v 내지 18% w/v, 2% w/v 내지 18% w/v, 1% w/v 내지 5% w/v, 또는 2% w/v 내지 4% w/v의 양으로 포함한다. 0.5% w/v 내지 5% w/v 범위의 양이 특히 바람직하다. 일부 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 양친매성 블록 코폴리머를 2% w/v 내지 5% w/v, 예컨대 약 3% w/v의 양으로 포함한다.
- [0374] 약학적 조성물/백신은 예를 들어 피내 또는 근육내 주사를 위한 주사용 액체 제제와 같이 대상자에게 투여하기에 적합한 임의의 방식으로 제제화될 수 있다.
- [0375] 약학적 조성물/백신은 피내, 근육내 또는 피하 주사, 또는 비강내 또는 경구와 같은 점막 또는 상피 적용과 같이 대상자에게 투여하기에 적합한 임의의 방식으로 투여될 수 있다.
- [0376] 바람직한 구현예에서, 약학적 조성물/백신은 예를 들어 백터에 포함된 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 근육내 또는 피내 주사에 의해 투여된다.
- [0377] 본 발명의 약학적 조성물/백신은 전형적으로 0.1 내지 10 mg 범위, 예를 들어 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 또는 1 mg 또는 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mg의 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 본 발명의 백신은 전형적으로 5 µg 내지 5 mg 범위의 폴리펩타이드/다량체 단백질을 포함한다.
- [0378] 폴리뉴클레오타이드/폴리펩타이드/이량체 단백질의 양은 약학적 조성물/백신이 예방적 처치 또는 치료적 처치를 위해 투여되는지 여부, 감염된 개인의 질병 중증도, 연령, 체중, 성별, 병력과 같은 매개변수 및 기존 상태에 따라 달라질 수 있다.
- [0379] 약학적 조성물/백신의 제조 방법
- [0380] 본 발명에 따른 약학적 조성물/백신을 제조하기 위한 적합한 방법은 본원에 참조 통합된 WO 2004/076489A1, WO 2011/161244A1, WO 2013/092875A1 및 WO 2017/118695A1에 개시되어 있으며, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 폴리펩타이드 또는 다량체 단백질을 이들 문헌에 기술된 방법으로 처리하고 이들을 본원의 이전 섹션에 기술된 것과 같은 약학적으로 허용되는 담체 및 선택적으로 추가의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합하는 단계를 포함한다.
- [0381] 바람직한 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 폴리펩타이드 또는 다량체 단백질은 상기 약학적으로 허용되는 담체에 용해된다.
- [0382] 치료
- [0383] 본 발명의 약학적 조성물/백신은 SARS-CoV-2에 의해 유발된 질병을 치료하는 데 사용될 수 있으며, 이러한 치료는 예방적 목적 또는 치료 목적일 수 있다.
- [0384] 약학적 조성물/백신은 그러한 백신으로 백신접종되거나/이러한 약학적 조성물로 투여된 개인에서 면역보호 반응

(예방적 처치를 위한) 또는 면역치료 반응(치료학적 치료를 위한)을 유도하도록 투여된다. 이러한 반응은 일회 백신접종/투여 또는 복수회 백신접종/투여(예컨대 초기 백신접종 및 적절한 시간 간격으로 한 번 또는 여러 번의 부스터 백신접종)에 의해 유도된다.

- [0385] 추가 측면에서, 본 발명은 SARS-CoV-2에 의해 유발된 질병을 앓고 있거나 이러한 질병의 예방이 필요한 대상자를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 약학적으로 허용되는 담체 및 다음 성분들을 포함하는 약학적 조성물/백신을 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0386] (i) 항원 제시 세포를 표적으로 하는 표적화 단위, 다량체화 단위 및 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 또는
- [0387] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드; 또는
- [0388] (iii) (ii)에 정의된 복수개의 폴리펩타이드로 구성된 다량체 단백질.
- [0389] 일부 구현예에서, 다량체화 단위는 이량체화 단위이고, 다량체 단백질은 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질이다.
- [0390] 또한, 본 개시내용은 SARS-CoV-2에 의해 유발된 질병을 앓고 있거나 그러한 질병의 예방이 필요한 대상자를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 약학적으로 허용되는 담체 및 다음 성분들을 포함하는 약학적 조성물/백신을 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0391] (i) 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 또는
- [0392] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드.
- [0393] 또한 SARS-CoV-2에 의해 유발된 질병의 예방적 또는 치료적 처치에 사용하기 위한 약학적 조성물/백신이 본 명세서에 개시되며, 상기 약학적 조성물/백신은 약학적으로 허용되는 담체 및 다음 성분들을 포함한다:
- [0394] (i) 항원 제시 세포를 표적으로 하는 표적화 단위, 다량체화 단위 및 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 또는
- [0395] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드; 또는
- [0396] (iii) (ii)에 정의된 복수개의 폴리펩타이드로 구성된 다량체 단백질.
- [0397] 일부 구현예에서, 다량체화 단위는 이량체화 단위이고, 다량체 단백질은 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질이다.
- [0398] 추가로, SARS-CoV-2에 의해 유발된 질병의 예방적 또는 치료적 처치에 사용하기 위한 약학적 조성물/백신이 본 명세서에 개시되며, 상기 약학적 조성물/백신은 약학적으로 허용되는 담체 및 다음 성분들을 포함한다:
- [0399] (i) 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 또는
- [0400] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드.
- [0401] 또한, 본 명세서에는 대상자에서 SARS-CoV-2에 의해 유발된 질병의 예방적 또는 치료적 처치에 사용하기 위한 약학적 조성물/백신을 제조하기 위한,
- [0402] (i) 항원 제시 세포를 표적으로 하는 표적화 단위, 다량체화 단위 및 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드의 용도; 또는

- [0403] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드 용도; 또는
- [0404] (iii) (ii)에 정의된 복수개의 폴리펩타이드로 구성된 다량체 단백질의 용도가 개시되며, 여기서 약학적 조성물/백신은 약학적으로 허용되는 담체를 포함하고, 상기 약학적 조성물/백신은 상기 대상자에게 투여된다.
- [0405] 일부 구현예에서, 다량체화 단위는 이량체화 단위이고, 다량체 단백질은 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질이다.
- [0406] 또한, 본 명세서에는 대상자에서 SARS-CoV-2에 의해 유발된 질병의 예방적 또는 치료적 처치에 사용하기 위한 약학적 조성물/백신을 제조하기 위한,
- [0407] (i) 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드의 용도; 또는
- [0408] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드 용도가 개시되며, 여기서 약학적 조성물/백신은 약학적으로 허용되는 담체를 포함하고, 상기 약학적 조성물/백신은 상기 대상자에게 투여된다.
- [0409] 또한, 본 명세서에는 SARS-CoV-2에 의해 유발되는 질병을 갖거나 또는 이러한 질병의 예방을 필요로 하는 대상자를 치료하기 위한, 약학적으로 허용되는 담체 및 다음 성분을 포함하는 약학적 조성물/백신의 용도가 개시된다:
- [0410] (i) 항원 제시 세포를 표적으로 하는 표적화 단위, 다량체화 단위 및 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 또는
- [0411] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드; 또는
- [0412] (iii) (ii)에 정의된 복수개의 폴리펩타이드로 구성된 다량체 단백질.
- [0413] 일부 구현예에서, 다량체화 단위는 이량체화 단위이고, 다량체 단백질은 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질이다.
- [0414] 또한, 본 명세서에는 SARS-CoV-2에 의해 유발되는 질병을 갖거나 또는 이러한 질병의 예방을 필요로 하는 대상자를 치료하기 위한, 약학적으로 허용되는 담체 및 다음 성분을 포함하는 약학적 조성물/백신의 용도가 개시된다:
- [0415] (i) 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 또는
- [0416] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드.
- [0417] 또한, SARS-CoV-2에 의해 유발되는 질병의 예방적 처치적 치료에 사용시, 약학적으로 허용되는 담체 및:
- [0418] (i) 항원 제시 세포를 표적으로 하는 표적화 단위, 다량체화 단위 및 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 또는
- [0419] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드; 또는
- [0420] (iii) (ii)에 정의된 복수개의 폴리펩타이드로 이루어진 다량체 단백질을 포함하는 약학적 조성물/백신이 개시된다.
- [0421] 일부 구현예에서, 다량체화 단위는 이량체화 단위이고, 다량체 단백질은 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질이다.
- [0422] 또한, SARS-CoV-2에 의해 유발되는 질병의 예방적 처치적 치료에 사용시, 약학적으로 허용되는 담체 및:
- [0423] (i) 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서

열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 또는

- [0424] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드를 포함하는 약학적 조성물/백신이 개시된다.
- [0425] 또한, 본 명세서에는 SARS-CoV-2에 의해 유발되는 질병의 치료적 또는 예방적 처치를 위한, 약학적으로 허용되는 담체 및 다음 성분을 포함하는 약학적 조성물/백신의 용도가 개시된다:
- [0426] (i) 항원 제시 세포를 표적으로 하는 표적화 단위, 다량체화 단위 및 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 또는
- [0427] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드; 또는
- [0428] (iii) (ii)에 정의된 복수개의 폴리펩타이드로 구성된 다량체 단백질.
- [0429] 일부 구현예에서, 다량체화 단위는 이량체화 단위이고, 다량체 단백질은 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질이다.
- [0430] 또한, 본 명세서에는 SARS-CoV-2에 의해 유발되는 질병의 치료적 또는 예방적 처치를 위한, 약학적으로 허용되는 담체 및 다음 성분을 포함하는 약학적 조성물/백신의 용도가 개시된다:
- [0431] (i) 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 또는
- [0432] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드.
- [0433] 또한, 본 명세서에는 SARS-CoV-2에 걸려있거나 이의 예방을 필요로 하는 대상자에게 약학적으로 허용되는 담체 및 다음 성분을 포함하는 약제를 투여함으로써 SARS-CoV-2에 의해 유발되는 질병을 치료 또는 예방하기 위한, 약제가 개시된다:
- [0434] (i) 항원 제시 세포를 표적으로 하는 표적화 단위, 다량체화 단위 및 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 또는
- [0435] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드; 또는
- [0436] (iii) (ii)에 정의된 복수개의 폴리펩타이드로 구성된 다량체 단백질.
- [0437] 일부 구현예에서, 다량체화 단위는 이량체화 단위이고, 다량체 단백질은 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질이다.
- [0438] 또한, 본 명세서에는 SARS-CoV-2에 걸려있거나 이의 예방을 필요로 하는 대상자에게 약학적으로 허용되는 담체 및 다음 성분을 포함하는 약제를 투여함으로써 SARS-CoV-2에 의해 유발되는 질병을 치료 또는 예방하기 위한, 약제가 개시된다:
- [0439] (i) 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 또는
- [0440] (ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드.
- [0441] 위에 개시된 방법 및 용도의 일부 구현예에서, 약학적 조성물/백신/약제는 벡터에 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0442] 본 명세서에 개시된 약학적 조성물/백신/약제의 치료/사용 방법에서, 상기 약학적 조성물/백신/약제는 종기로는 치료학적 유효량 또는 예방학적 유효량으로 투여된다. 이러한 양은 1회 투여, 즉 1회 용량으로 투여되거나, 수회 투여, 즉 반복 투여, 즉 일련의 용량으로, 예를 들어 며칠, 몇 주 또는 몇 달에 걸쳐 투여될 수 있다.

- [0443] 투여되는 실제 용량은 치료가 예방적 처치인지 치료적 처치인지 여부, 대상자의 연령, 체중, 성별, 병력, 기존 상태 및 일반적인 상태, 치료할 질병의 중증도 및 의료 전문가의 판단에 따라 달라질 수 있다. .
- [0444] 본 명세서에 개시된 약학적 조성물/백신/약제의 치료/사용 방법에서, 상기 약학적 조성물/백신/약제는 본 명세서에 기술된 방식, 예를 들어 "약제 조성물/백신" 섹션에 기술된 방식으로 투여될 수 있다.
- [0445] 본 명세서에 개시된 약학적 조성물/백신/약제의 치료/사용 방법은 환자의 치료를 감독하는 임상가의 방법이 효과적이며 치료가 필요하다고 판단하는 한 계속될 수 있다.
- [0446] **실시예**
- [0447] 전술한 설명은 당업자가 본 발명을 실시하기에 충분한 것으로 간주된다. 다음 실시예는 단지 설명의 목적으로만 제공되며 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 의도는 없다. 실제로, 본 명세서에 도시되고 설명된 것 외에 본 발명의 다양한 변형은 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이며 첨부된 청구범위의 범위 내에 속할 것이다.
- [0448] 실시예 1
- [0449] *본 발명에 따른 DNA 면역원성 작제물의 설계 및 생산*
- [0450] 7개의 DNA 플라스미드 작제물(다음에서는 집합적으로 VB10.COV2라고도 함)이 설계, 생산 및 테스트되었다. 모든 작제물은 인간 MIP-1 $\alpha$  (hMIP-1 $\alpha$ ) 표적화 단위(신호 펩타이드 포함), IgG3의 힌지 엑손 1 및 4와 인간 IgG3의 CH3 도메인(신호 펩타이드, 표적화)을 포함하는 이량체화 단위를 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 서열번호 168의 아미노산 서열을 갖는 단위 및 이량체화 단위) 및 표 1에 나열된 서열번호 1-77의 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS CoV2 T 세포 에피토프를 포함하는 항원 단위를 포함한다.
- [0451] 각 구성의 세부사항은 다음과 같다.
- [0452] VB2193은 서열번호 1-160의 아미노산 서열을 갖는 160개의 T 세포 에피토프를 포함하는 서열번호 161의 항원 단위를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하며, 여기서 에피토프 또는 에피토프 그룹은 GGGGSGGGGS T 세포 에피토프 링커에 의해 서로 분리되어 있다. VB2193은 서열번호 178의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다.
- [0453] VB2194는 서열번호 1-160의 아미노산 서열을 갖는 160개의 T 세포 에피토프를 포함하는 서열번호 162의 항원 단위를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하며, 여기서 에피토프 또는 에피토프 그룹은 GGGGSGGGGS T 세포 에피토프 링커에 의해 서로 분리되어 있다. VB2194는 서열번호 179의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다.
- [0454] VB2196은 서열번호 1-77 및 97-160의 아미노산 서열을 갖는 141개의 T 세포 에피토프를 포함하는 서열번호 163의 항원 단위를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하며, 여기서 에피토프 또는 에피토프의 그룹은 GGGGSGGGGS T 세포 에피토프 링커에 의해 서로 분리되어 있다. VB2196은 서열번호 180의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다.
- [0455] VB2197은 서열번호 1-96의 아미노산 서열을 갖는 96개의 T 세포 에피토프를 포함하는 서열번호 164의 항원 단위를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하며, 여기서 에피토프 또는 에피토프 그룹은 GGGGSGGGGS T 세포 에피토프 링커에 의해 서로 분리되어 있다. VB2197은 서열번호 181의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다.
- [0456] VB2207은 서열번호 1-77 및 97-160의 아미노산 서열을 갖는 141개의 T 세포 에피토프를 포함하는 서열번호 165의 항원 단위를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하며, 여기서 에피토프 또는 에피토프 그룹은 SGSSGS 또는 GGSGG T 세포 에피토프 링커에 의해 서로 분리되어 있다. VB2207은 서열번호 182의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다.
- [0457] VB2208은 서열번호 1-77 및 97-160의 아미노산 서열을 갖는 141개의 T 세포 에피토프를 포함하는 서열번호 166의 항원 단위를 인코딩하는 핵산을 포함하며, 여기서 에피토프 또는 에피토프 그룹은 SGSSGS 또는 GGSGG T 세포 에피토프 링커에 의해 서로 분리되어 있다. VB2208은 서열번호 183의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다.
- [0458] VB2210은 서열번호 1-196의 아미노산 서열을 갖는 96개 T 세포 에피토프를 포함하는 서열번호 167의 항원 단위

를 인코딩하는 핵산을 포함하며, 여기서 에피토프 또는 에피토프 그룹은 GGSGG 및 SGSSGS T 세포 에피토프 링커에 의해 분리된다. VB2210은 서열번호 184의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다. VB2210은 서열번호 185의 핵산 서열을 포함한다.

[0459] 모든 작제물은 Genscript(860 Centennial Ave., Piscataway, NJ 08854, USA)에서 주문하고 앞서 언급한 신호 펩타이드, 표적화 단위 및 이량체화 단위 및 단위 링커(GLGGL)의 서열을 포함하며 각각의 항원 단위를 편리하게 교환할 수 있는 제한 부위를 포함하는 발현 벡터 pUMVC4a에 클로닝하였다.

[0460] 실시예 2

[0461] **VB10.COVID DNA 플라스미드로 HEK 293 세포를 형질감염시킨 후 생성된 VB10.COVID 단백질의 특성화**

[0462] **목적:**

[0463] 연구의 목적은 다양한 VB10.COVID DNA 플라스미드로 포유동물 세포를 일시적으로 시험관내 형질감염 후 VB10.COVID 단백질을 특성화하는 것이었다. 세포 상등액 내 기능적 VB10.COVID 단백질의 존재는 인간 MIP-1 $\alpha$ (표적화 단위) 및 인간 IgG3 CH3-도메인(포획 항체로서 이량체화 단위)에 결합하는 항체에 의한 ELISA 분석을 통해 확인되었다.

[0464] **방법/재료:**

[0465] VB10.COVID DNA 플라스미드로 HEK293 세포의 일시적인 형질감염:

[0466] HEK293 세포는 ATCC에서 구입하여 VB10.COVID DNA로 일시적으로 형질감염시켰다. 간단히 말하면,  $2 \times 10^5$  개 세포/웰을 10% FBS 성장 배지가 포함된 24웰 조직 배양 플레이트에 플레이팅하고 제조업체(Invitrogen by Life Technologies)가 제안한 조건 하에서 Lipofectamine® 2000 시약을 사용하여 1  $\mu$ g VB10.COVID DNA 플라스미드로 형질감염시켰다. 그런 다음 형질감염된 세포를 5% CO<sub>2</sub>와 함께 37°C에서 최대 6일 동안 유지하고 VB10.COVID 단백질의 특성화를 위해 세포 상등액을 수확하였다.

[0467] **hMIP-1 $\alpha$  및 hIgG3에 결합하는 모노클로날 항체를 사용한 ELISA:**

[0468] HEK293 세포에서 생산되어 세포 상등액으로 분비되는 VB10.COVID 단백질의 양을 확인하기 위해 ELISA를 수행하였다. 간략하게 설명하면, MaxiSorp Nunc-면역 플레이트를 100  $\mu$ l/웰의 1x PBS 중 1  $\mu$ g/ml의 항인간 IgG3 CH3(MCA878G, BioRad)로 코팅하고 플레이트를 4°C에서 밤새 배양하였다. 미세역가 웰은 1x PBS에 200  $\mu$ l/웰 4% BSA를 첨가하여 차단되었다. VB10.COVID 단백질을 함유하는 형질감염된 HEK293 세포로부터의 세포 상등액 100  $\mu$ l를 플레이트에 첨가하였다. 항체 검출을 위해, 비오티닐화된 항-인간 MIP-1 $\alpha$ 를 첨가하고 배양하였다. 그런 다음, strep-HRP(1:3000)를 첨가하고 배양하였다. 달리 명시하지 않는 한 모든 배양물은 37°C에서 1시간 동안 수행한 후 PBS-Tween으로 3회 세척하였다. 그 후, 100  $\mu$ l/웰의 TMB 용액을 첨가하고 100  $\mu$ l/웰의 1 M HCl을 첨가한 후 5-15분 후에 발색이 중단되었다. 450 nm에서의 광학 밀도는 자동화된 플레이트 판독기(Thermo Scientific Multiscan GO)에서 측정되었다.

[0469] **결과:**

[0470] 기능성 VB10.COVID 단백질의 성공적인 발현 및 분비가 모든 작제물에서 관찰되었다. 모든 VB10.COVID 단백질의 형태적 정확성은 ELISA에서 hMIP-1 $\alpha$  및 인간 IgG3의 CH3 도메인을 검출하는 항체에 대한 결합에 의해 확인되었다.

[0471] 실시예 3

[0472] **이러한 작제물을 이용한 백신접종에 의해 VB10.COVID DNA 플라스미드에 포함된 T 세포 에피토프에 특이적인 IFN- $\gamma$  T 세포 반응의 유도**

[0473] **목적:**

[0474] 연구의 목적은 이러한 작제물로 백신을 접종한 마우스에서 VB10.COVID DNA에 포함된 T 세포 에피토프에 대한 세포성 면역 반응(T 세포 반응)을 평가하는 것이었다.

[0475] **방법/재료:**

[0476] 일반 연구 설계:

[0477] 암컷 16주령 BALB/c와 10주령 C57BL/6 마우스는 Janvier Labs(프랑스)에서 구입하였고, 6~9주령 C57BL/6-Mcph1Tg(HLA-A2.1)1Enge/J 마우스는 Jackson Laboratory(미국)에서 구입하였다. 후자는 Tg(HLA-A2.1)1Enge 이 식유전자를 보유하는 동형접합성 마우스이다. 이들 마우스는 비장, 골수 및 흉선 세포에서 상당한 양의 인간 HLA-A2.1 클래스 I 분자를 발현한다. 이 형질전환 모델은 VB10.COVID DNA 작제물에 포함된 인간 HLA-A2.1 T 세포 에피토프에 대한 반응을 구체적으로 평가하는 데 사용되었는데, 이는 마우스 MHC 클래스 I 및 II를 발현하는 다른 마우스 모델들은 작제물에 포함된 인간 T 세포 에피토프에 최적으로 반응하지 않기 때문이다. 모든 동물은 오슬로 대학교(노르웨이 오슬로)의 Domus Medica 동물 시설에 수용되었다. 모든 동물 프로토콜은 노르웨이 식품 안전청(노르웨이 오슬로)의 승인을 받았다. 백신접종 전에 마우스를 마취시키고 제모하였다. 연구를 위해 마우스들에게 제0일 및 부스트 요법을 위해 제21일에 1, 5, 25 또는 50 µg DNA의 용량으로 VB10.COVID를 i.m. 투여하였다(표 6의 백신접종 일정 참조). VB10.COVID DNA 플라스미드를 바늘 주사(각 다리의 멸균 PBS에 포함된 25 µl 용액)에 의해 전경골근에 투여하고 이어서 110-450V의 3세트 펄스로 구성된 AgilePulse 생체내 전기천공(BTX, 미국)을 실시하였다. PBS(비히클 단독)를 투여한 마우스를 각 실험에 음성 대조군으로 포함시켰다. 제14일 또는 제35일에 비장을 수집하였다.

표 6

[0478]

백신접종 일정			
용량	백신접종일	종료	마우스 모델
1 µg	제0일	제14일	C57BL/6Mcph1Tg(HLAA2.1)1Enge/J
1 µg	제0일 및 제21일	제35일	C57BL/6Mcph1Tg(HLAA2.1)1Enge/J
5 µg	제0일	제14일	C57BL/6Mcph1Tg(HLAA2.1)1Enge/J
5 µg	제0일 및 제21일	제35일	C57BL/6Mcph1Tg(HLAA2.1)1Enge/J
25 µg	제0일	제14일	C57BL/6Mcph1Tg(HLAA2.1)1Enge/J, C57BL/6, BALB/c
25 µg	제0일 및 제21일	제35일	C57BL/6Mcph1Tg(HLAA2.1)1Enge/J
50 µg	제0일	제14일	C57BL/6Mcph1Tg(HLAA2.1)1Enge/J

[0479]

IFN-γ ELISpot 검정:

[0480]

IFN-γ ELISpot 분석은 VB10.COVID DNA 플라스미드로 백신접종된 마우스의 신선한 비장세포에서 수행되었다. 동물은 제14일과 제35일에 희생되었고, 비장은 무균적으로 수확되었다. 비장을 으깨고, 세포 현탁액을 1x ACK 완충액과 함께 배양하고, 세척하고, 세포 농도가  $6 \times 10^5$  개 세포가 되도록 재현탁시켰다. 또한, 세포를 3중으로 플레이트팅하고( $6 \times 10^5$  세포/웰) 다음과 같이 펩타이드 또는 펩타이드 풀의 PBS 용액으로 24시간 동안 자극하였다: 인간 HLA2-2.1 클래스 I 분자를 발현하는 형질전환 C57BL/6Mcph1Tg(HLAA2.1)1Enge/J 마우스의 비장세포에서 수행된 분석의 경우, 자극은 a) 개별 T 세포 에피토프로서 또는 에피토프 그룹 내 유일한 HLA-A2.1 에피토프로서, 각각의 작제물에 포함된 HLA-A2.1 에피토프에 상응하는 개별 펩타이드를 사용하거나, 또는 b) 각각의 작제물에 존재하는 에피토프 그룹에 포함된 HLA-A2.1 에피토프에 상응하는 펩타이드 풀(이러한 그룹은 2 이상의 HLA-A2.1 에피토프를 포함함)을 사용하여 수행되었다. 야생형 BALB/c 마우스 또는 야생형 C57BL/6 마우스의 비장세포에서 수행된 분석의 경우, 각각의 작제물에 존재하는 모든 에피토프/에피토프 그룹을 커버하는 중첩 15량체 펩타이드로 구성된 펩타이드 풀을 사용하여 자극을 수행하였다.

[0481]

PBS/펩타이드 자극 없음을 음성 대조군으로 사용하였다. 자극된 비장세포는 IFN-γ ELISpot Plus 키트(Mabtech AB, 스웨덴)를 사용하여 IFN-γ 반응에 대해 분석되었다. 스팟 형성 세포는 Cellular Technology의 CTL ELISpot 리더인 ImmunoSpot 5.0.3에서 측정되었다.

[0482]

결과:

[0483]

인간 HLA2-2.1 클래스 I 분자를 발현하는 형질전환 C57BL/6Mcph1Tg(HLAA2.1)1Enge/J 마우스에 4가지 다양한 VB10.COVID DNA 작제물(VB2193, VB2194, VB2197 및 VB2210) 25 µg을 1회 용량으로 백신접종하였다. 전술한 펩타이드/펩타이드 풀을 사용하여 백신접종 후 14일에 IFN-ELISpot 분석을 실시한 결과, 작제물들이 그러한 작제물에 존재하는 인간 HLA.A2.1 에피토프에 대해 형질전환 마우스에서 특이적으로 신속하고 강력한 T 세포 반응을 유도한다는 것이 입증되었다(도 3).

[0484]

또 다른 실험에서는 형질전환 C57BL/6Mcph1Tg(HLAA2.1)1Enge/J 마우스에 7개의 VB10.COVID 작제물 각각 50 µg을 1회 용량으로 백신접종하고 IFN-γ ELISpot 분석을 앞 문단에 설명된 같이 수행하였다. 그 결과 VB10.COVID

작제물 7개 모두가 형질전환 마우스에서 인간 HLA-A2.1 분자에 특이적인 T 세포 에피토프에 대해 신속하고 강력한 T 세포 반응을 유도한 것으로 나타났으며(도 4), VB2197, VB2207 및 VB2210에 유도된 반응은 다른 4개 작제물보다 약 2배 더 강력하였다.

[0485] 7개의 모든 VB10.COVID 작제물은 각 작제물 25  $\mu\text{g}$ 의 1회 용량으로 백신접종된 야생형 BALB/c 마우스에서도 테스트되었다. 백신접종 후 14일째의 이 실험에 대한 ELISpot 검정에서, 비장세포의 자극에 사용된 펩타이드 풀은 각각의 작제물에 포함된 모든 에피토프/에피토프 그룹을 커버하는 중첩 15량체 펩타이드로 구성되었다. 결과는 모든 7개의 VB10.COVID 작제물이 야생형 마우스 모델에서도 신속하고 강력한 T 세포 반응을 유도할 수 있음을 보여주었다(도 5). VB2193, VB2194, VB2197 및 VB2210은 이 마우스 모델에서 다른 3개의 작제물보다 더 강한 반응을 유도하였다.

[0486] 25  $\mu\text{g}$  VB2210 작제물의 1회 용량도 C57BL/6 야생형 마우스 모델의 백신접종에 사용되었다. 백신접종 후 14일, 작제물에 포함된 모든 에피토프/에피토프 그룹을 커버하는 중첩된 15량체 펩타이드로 구성된 펩타이드 풀을 사용한 ELISpot 분석에서 결과는 VB2210이 강력한 특정 T 세포 반응을 유도한 것으로 나타났다(도 6). 반응의 강도는 두 가지 야생형 마우스 모델인 BALB/c(도 6, 3163 SFU/10<sup>6</sup> 세포)와 C57BL/6(도 7, 7414 SFU/10<sup>6</sup> 세포) 사이에서 달랐는데, 이는 서로 구별되는 MHC 일대체형(haplotypes)을 발현하는 두 마우스 계통의 유전적 배경이 다르기 때문에 예측되었던 것이다. VB2210으로 백신접종된 C57BL/6 야생형 마우스의 비장세포를 사용하여 인간 HLA-A2.1 에피토프에 해당하는 펩타이드와 펩타이드로 구성된 펩타이드 풀을 사용하여 ELISpot 분석을 수행하자 T 세포 반응이 더 낮았는데(도 7), 이는 VB2210의 HLA-A2.1 특이적 에피토프 수가, VB2210 작제물에 존재하는 모든 에피토프/에피토프 그룹을 커버하는 15량체 중첩 펩타이드 풀로 분석을 수행할 때 자극에 사용된 총 96개 에피토프 수에 비해 낮기 때문이다.

[0487] 종합하면, VB10.COVID 작제물 중 25 또는 50  $\mu\text{g}$ 의 단일 용량을 사용한 백신접종은 백신접종 14일 후 3개 마우스 모델의 여러 에피토프에 걸쳐 강력하고 일관된 특정 T 세포 반응을 유도하였다.

[0488] 또한, 1, 5, 25  $\mu\text{g}$ 의 세 가지 용량 수준에서 VB2210에 의해 유도된 반응을 C57BL/6Mcp1Tg(HLAA2.1)1Enge/J 형질전환 마우스에서 1회 또는 2회 용량 요법으로 평가하였다. 2차 접종(부스트 접종)은 1차 접종 후 21일 뒤에 실시되었다. 작제물에 포함된 SARS-CoV-2의 특정 T 세포 에피토프에 대한 세포 반응을 1차 백신접종 후 14일(1회 용량만 투여한 경우) 또는 부스트 백신접종 후 14일(2회 용량을 접종한 경우)에 개별 마우스의 비장세포에서 평가하였다. 모든 에피토프/에피토프 그룹을 커버하는 중첩된 15량체 펩타이드로 구성된 펩타이드 풀(도 8) 또는 작제물에 포함된 인간 HLA-A2.1 에피토프에 해당하는 펩타이드로 구성된 펩타이드 및 펩타이드 풀(도 9)을 ELISpot 분석에 사용하였다. 결과는 더 낮은 용량과 비교하여 25  $\mu\text{g}$ 의 VB2210에 의해 더 강한 반응이 유도되는 것으로 나타나 용량 의존적 면역 반응을 보여주었다(용량 반응). 이러한 결과는 또한 21일차의 2차 백신접종이 T 세포 반응을 상당히 강화하여 부스팅의 중요한 역할을 드러냈다는 것을 추가로 보여주었다(도 8 및 9). 역시 예상한대로, 전체적인 T 세포 반응은 분석에 VB2210 작제물에 존재하는 모든 에피토프/에피토프 그룹을 포괄하는 15량체 중첩 펩타이드 풀로 자극을 수행할 때(도 8)와 비교하여 인간 HLA-A2.1 에피토프에 해당하는 펩타이드를 사용할 때(도 9) 더 낫다.

[0489] C57BL/6 야생형 마우스에서 1회 또는 2회 용량 요법으로 1, 5, 25  $\mu\text{g}$ 의 세 가지 용량 수준의 VB2210에 의해 유도된 반응도 평가하였다. 2차 접종(부스트 접종)은 1차 접종 후 21일 뒤에 실시되었다. 작제물에 포함된 SARS-CoV-2의 특이적 T 세포 에피토프에 대한 세포 반응은 백신접종 후 84일(1회 용량만 투여한 경우) 또는 백신접종 후 85일(2회 용량을 투여한 경우)에 개별 마우스의 비장세포에서 평가되었다. 작제물에 포함된 다중 에피토프/에피토프 그룹을 커버하는 중첩되는 15량체 펩타이드/펩타이드로 구성된 선택된 펩타이드 풀을 ELISpot 분석에 사용하였다. 도 10에 표시된 결과는 5 또는 25  $\mu\text{g}$ 의 단일 용량의 VB2210이 오래 지속되는 T 세포 반응을 유도했음을 보여준다. 21일차에 부스트 백신접종을 하면 5 또는 25  $\mu\text{g}$  용량으로 유발되는 면역력이 증가하였다. 백신접종 후 최대 12주까지 검출된 지속적인 T 세포 면역은 확립된 면역학적 기억을 나타낸다.

[0490] 실시예 4

[0491] **형질전환 HLA-A2.1 마우스에서 VB2210 DNA 작제물에 포함된 T 세포 에피토프에 특이적인 다기능 CD8+ 세포의 유도**

[0492] **유세포 분석을 위한 세포 자극 및 염색:**

[0493] C57BL/6Mcp1Tg(HLAA2.1)1Enge/J 형질전환 마우스에 VB2210 25  $\mu\text{g}$ 을 1회 또는 2회 용량(21일차에 부스트 백신접종)으로 백신접종하였다. 백신접종된 마우스의 비장세포는 단일 및 부스트 백신접종 후 각각 14일 후에 수확

하여 그룹(n=4)으로 모으고 작제물에 존재하는 다중 HLA-A2.1 에피토프에 상응하는 이전에 수행된 ELISpot 분석에서 확인된 면역원성 펩타이드로 구성된 6 μg/mL의 펩타이드 풀로 자극하였다. 자극된 세포를 TNF-α, IFN-γ, IL-4, IL-17, IL-2 및 FoxP3의 표현형 및 세포내 발현에 대해 염색하고, 유세포 분석법을 통해 다중 매개변수 기능 분석을 추가로 실시하였다.

**[0494] 결과:**

T 세포의 유세포 측정 분석은 VB2210의 T 세포 에피토프에 특이적인 CD8+ 반응을 보여주었다(도 11). 특이적 CD8+ T 세포 집단은 2차 백신 투여 후 전체 비장세포 집단의 1.3%에서 3%로 증가했는데, 이는 21일차 부스트 백신접종의 강력한 효과를 나타낸다. CD8+ 특이적 T 세포는 IFN-γ 또는 IFN-γ와 TNF-α의 조합의 생산에 의해 지배되었는데 이는 전염증성 반응에 전형적인 사이토카인 프로파일로서 VB2210이 SARS-CoV-2에 특이적인 세포 독성 T 세포 반응을 유도할 수 있음을 시사한다.

**[0496] 결론:**

테이터는 모든 VB10.COVID DNA 작제물이 3가지 다른 마우스 모델에서 빠르고 강력하며 VB2210의 경우 용량 의존적 T 세포 반응을 유도했음을 보여준다. 이러한 일관되게 강한 T 세포 반응은 테스트된 VB10.COVID 작제물이 다양한 MHC/HLA 일배체형에 걸쳐 T 세포 반응을 유도하는 능력을 나타낸다. 또한, 유세포 측정법 분석에서는 다기능 T 세포 반응이 CD8+ 및 전염증성 프로파일 쪽으로 치우쳐 있는 것으로 나타났다. 따라서 모든 작제물은 SARS-CoV2 바이러스로 인한 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 유망한 T 세포 백신 후보이다.

**[0498] 실시예 5**

**[0499] 인간을 대상으로 한 VB10.2210 DNA 플라스미드를 이용한 임상 시험**

**[0500]** 안전성, 반응성 및 면역원성을 확인하기 위해 인간을 대상으로 1/2상 공개 라벨, 용량 증량 임상 시험이 수행되었다.

**[0501]** 임상시험에 참여하기 최소 8주 전에 승인된 Covid-19 백신인 Comirnaty(Pfizer/BioNTech) 또는 Spikevax(Moderna)를 2회 이상 접종한 34명의 건강한 지원자(18-60세)가 3개 용량 수준 코호트 그룹에 등록되었다. Comirnaty와 Spikevax는 지질 나노입자로 캡슐화된 mRNA로 구성되어 있으며, 백신접종 시 mRNA를 세포 내로 전달하여 전장 SARS-CoV2 스파이크 단백질의 일시적인 발현을 지시한다(두 개의 점 돌연변이를 사용하여 단백질을 선호하는 융합 전 형태로 고정함).

**[0502]** 참가자들은 제0일과 제21일(부스터)에 0.3, 1 또는 3 mg의 VB10.2210 DNA 플라스미드(여기에 언급된 DNA 플라스미드 VB2210과 동일함)의 두 가지 용량으로 근육내 백신접종을 받았다.

**[0503]** 생체의 IFN-γ ELISpot 분석 및 유세포 측정법에 의한 생체의 세포내 염색을 수행하였다.

**[0504] 생체의 IFN-γ ELISpot 검정:**

**[0505]** IFN-γ ELISpot 분석은 제조업체의 지침(Mabtech AB, 스웨덴)에 따라 VB10.2210 플라스미드로 백신접종된 참가자의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서 수행되었다. 바이러스 단백질 S, N, M, ORF7 및 ORF1/3/10의 VB10.2210에 포함된 에피토프를 커버하는 5개 펩타이드 풀을 사용하여 자극을 수행하였다. 최소한의 펩타이드 선택에 더하여 VB10.2210에 존재하는 모든 에피토프를 커버하는 중첩된 15량체 펩타이드로 구성된 펩타이드 풀을 사용하였다. 펩타이드 풀에 사용된 DMSO 농도(< 0.5% DMSO)에 해당하는 DMSO 농도를 갖는 세포 배지 내의 PBMC만을 음성 대조군으로 사용하였다. 인간 IFN-γ ELISpot Plus 키트(Mabtech AB, 스웨덴)를 사용하여 자극된 PBMC를 IFN-γ 반응에 대해 분석하였다. 스팟 형성 세포는 스웨덴 Mabtech AB의 IRIS ELISpot 리더로 측정되었다.

**[0506] 생체의 세포내 염색(ICS) 유세포 분석**

**[0507]** VB10.2210 백신접종 참가자의 PBMC는 ELISpot의 경우와 같이 3개의 펩타이드 풀(M+N, ORF 및 S)로 나누어진 해당 펩타이드로 자극되었다. 표현형 마커(CD4 및 CD8), TNF-α 및 IFN-γ에 대한 세포내 염색 전에 PBMC를 16시간 동안 펩타이드 자극하고 유세포 분석을 통해 다중 매개변수 분석을 실시하였다.

**[0508] 결과:**

**[0509] 안전성:**

**[0510]** VB10.2210은 용량 제한 부작용 없이 최고 용량인 3 mg까지 안전하고 내약성이 뛰어났다. 치명적이거나 심각한 부작용이나 특별한 관심을 끄는 부작용은 관찰되거나 보고되지 않았다. 국소 반응은 주로 가벼운 주사 부위 반

응(통증, 압통 및 타박상)이었다. 전신 반응은 주로 경증 또는 중등도였으며 지속 기간이 짧았다. 두 번째 투여 이후 부작용이나 반응성이 증가하는 징후는 없었다.

[0511] 세포 면역원성:

[0512] VB10.2210은 Sars-CoV-2 스파이크 단백질에 대한 T 세포 반응을 증폭시키고 7개의 비-스�파이크 Sars-CoV2 단백질(M, N, ORF1ab, ORF3a, ORF7a, ORF7b 및 ORF10) 모두의 에피토프에 대해 새로운 T 세포 반응을 유도하였다. 반응은 용량 의존적이었고 가장 높은 용량(3 mg)을 투여받은 그룹에서 가장 높고 가장 광범위한 반응이 관찰되었다(도 12 및 13).

[0513] 3 mg VB10.2210으로 백신접종된 82%(11명 중 9명)의 참가자는 적어도 1개의 펩타이드 풀(표 7)에 반응했고 참가자는 모든 펩타이드 풀에 대한 반응을 보였으며(표 8), 이는 선택된 에피토프가 이 연구 집단에서 무차별적(promiscuous)임을 입증한다. 2명의 참가자가 모든 펩타이드 풀에 응답하였다. "반응자(responder)"는 백신접종 후 샘플(28일 또는 35일)에서 기준선(백신접종 전) 대비 IFN- $\gamma$  ISFU/10<sup>6</sup> PBMC의  $\geq 2$ 배 증가의 생체외 ELISpot 반응을 나타내는 것으로 정의되었다.

표 7

펩타이드 풀 수에 대한 반응	면역원성을 평가할 수 있는 3 mg 용량 그룹의 반응자 수(%)(n=11)
0 (어떤 펩타이드 풀에도 반응하지 않음)	2 (18%)
1	2 (18%)
2	3 (28%)
3	1 (9%)
4	1 (9%)
5	2 (18%)

표 8

펩타이드 풀	3 mg 용량 그룹에서 반응자 비율(%)
스�파이크(S)	16%
멤브레인(M)	20%
뉴클레오캡시드(N)	16%
ORF1/3/10	24%
ORF7	27%

[0516] 참가자들은 1차 백신접종 후 강력한 T 세포 반응을 보였으며 두 번째 백신접종 후 T 세포 반응이 더욱 강화되었다(도 14). T 세포 반응은 IFN- $\gamma$  및 TNF- $\alpha$ 를 발현하는 CD8+ T 세포에 의해 지배되었다(도 15).

[0517] 결론:

[0518] 이러한 데이터는 건강한 지원자에게 VB10.2210 DNA 플라스미드를 백신접종한 결과 CD8+ T 세포 반응이 지배적인 광범위한 T 세포 반응이 발생했음을 보여준다. 백신은 양호한 안전성 프로필을 보이며 내약성이 뛰어났다.

[0519] 서열 스캐닝

서열

서열번호 161

VB2193 의 항원 단위

SEHDYQIGGYTEKWESGVKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEHVTFPI  
GGGSGGGGSLPNNTASWFTALTQHGKEDLKFPRGQGVPIINTNSSPDDQIGYY  
RRATRRIRGGSSGGGSSGGGHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKL  
GASQRVAGDSGGGSSGGGSSGSTQLSTDTGVEHVTFPIYKIVDEPEGGGGSG  
GGGSDGKMKDLSRWYFYLLGTGPEAGGGGSGGGGSGVEGFNCYFPLQSYGF  
QPTNGVGGGGSGGGGSKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGSSGGGSSGGG  
FGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPE  
GGGSGGGGSAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGSSGGGSSGGGPSIISNEKQ  
EILGTVSWNLREMLAHGGSGGGGSGGEGNSPFHPLADNKFALTCFSTQFAFAC  
PDGVKHVYQLRARSVSPKLFIFGGGGSGGGGSMFVFLVLLPLVSSQCVNLTRT  
QLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFSSGGGGSGGGGKKRWQ  
LALSKGVHFCNLLLLSGGGGSGGGGFIRQEEVQELYSPIFLIVAAIVFIGGGGS  
GGGGSYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAYRINWGGGGSGGGGSMIELSLIDFY  
LCFLAFLFLVLIIMLIIFWFSSGGGGSGGGGLLLVAAGLEAPFLYLYALVYFLQ  
SINFVRIIMRLWLCWKGGGGSGGGGSMGYINVFAFPFTIYSLLLCRMNGGGGS  
GGGSSFNPETNILLNVPLHGTILTRPILLESELVIGAVILRGHLRIAGHHGGGGS  
GGGSIILFLALITLATCELYHYQECVRGTTVGGGGSGGGGSKDFGGFNFSQIL  
PDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFGGGGS  
GGGSMMLAKALRKVPTDNYITTYPGQQLGSGGGGSGGGQTSNFRVQPTESIV  
RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKGG  
GGSGGGGSFYKWKYIRVGARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQYIDIGNYSGGGGSG  
GGGAFEYYHTTDPFLGRYMSALNNGGGGSGGGGSMESFRVYSSANNCTFEY  
VSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGSSGG  
GSSGGGICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQI  
YKTPPIKDFGGFNFGGGGSGGGGSCLYRNRDVTDFVNEFYAYLRKHFGGGG  
SGGGGSKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDIST  
EIYQAGSTPCNGVEGGGGSGGGGSKCRSKNPLLYDANYFLCWHTNCYD

[0520]

서열번호 162

VB2194 의 항원 단위

SEHDYQIGGYTEKWESGVKDCVVLHSYFTSGGGGSGGGGNLDSKVGGNYNY  
 LYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGGGSGGGGSWKCRSKNPLL  
 YDANYFLCWHTNCDYGGGSGGGGSHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSR  
 TLSYYKLGASQRVAGDSGSSGGGSSGGGKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGG  
 NYNYLSGGGSGGGGDGKMKDLSRWYFYLLGTGPEAGGSGGGSGGQGN  
 FKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGSSGGGSSGGGVEGFNCYFPL  
 QSYGFQPTNGVGGGSGGGGSGFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPN  
 FKDQVIGGGSGGGGSFYKWKYIRVGARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQYIDIGN  
 YSGGGSGGGGLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTTEGGGSGGGGSQT  
 SNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRSGGGSGGGGMLAKALRKVPTD  
 NYITTPGQGLGSGGGSGGGPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL  
 PFFSSGGGSGGGGKDFGGFNFSQILPDPKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGG  
 GSGGGSIILFLALITLATCELYHYQECVRGTTVGGGSGGGGSKKRWQLALS  
 KGVHFVCNLLLLSGGGSGGGGMGYINVFAPFTIYSLLLCRMNGGGGSGGG  
 GLLLLVAAGLEAPFLYLYALVYFLQSFVRIIMRLWLCWKGGGSGGGGSMI  
 ELSLIDFYLCFLAFLFLVLIMLIIFWFSSGGGSGGGGYIIKLIFLWLLWPVTLA  
 CFVLAAYRINWGGGSGGGGSGFIRQEEVQELYSPIFLIVAAIVFIGGGSGGG  
 GSMFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVGGGSGGGGSSFNPE  
 TNILLNVPLHGTILTRPILLESELVIGAVILRGHLRIAGHHGGGSGGGGSEGNP  
 FHPLADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHVYQLRARSVSPKLFIGGGSGGGGS  
 EDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFGGGSGGGGSPSISNE  
 KQEILGTVSWNLREMLAHSGGGSGGGGALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIY  
 KTPPIKDFGGFNFGGGSGGGGAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGSSGGG  
 SSGGGLPNNTASWFTALTQHGKEDLKFPRGQVPGGGSGGGGSKRFDNPVL  
 PFNDGVYFASTEKSNIIRGSSGGGSSGGGFNATRFASVYAWNRKRISNCVADY  
 SVLYNSASFSTFKGGGSGGGGSAFEYYHTTDPFSLGRYMSALNGGGSGGG  
 GSMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKGGGSGG  
 GGSSTQLSTDTGVEHVTFEYVYKIVDEPEGGGSGGGGSCLYRNRDVTDFVN  
 EFYAYLRKHFGGGSGGGGSGVKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEH  
 VTFFIGGGSGGGGSGICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTSG  
 GGGSGGGGKEDLKFPRGQVPIINTNSSPDDQIGYYRRATTRIRGG

[0521]

서열번호 163

VB2196 의 항원 단위

SEHDYQIGGYTEKWESGVKDCVVLHSYFTSGGGGSGGGGICGDSTECSNLLL  
 QYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTGSGGGGSGGGGVKDCVVLHSYFTSDYYQ  
 LYSTQLSTDTGVEHVTFFIGGGGSGGGGSCLYRNRDVTDFVNEFYAYLRKHF  
 GGGGSGGGGSDGKMKDLSRWYFYLLGTGPEAGGSGGGGSGGQGNFKNLRE  
 FVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGSSGGGSSGGGFGMSRIGMEVTPSGTW  
 LTYTGAIKLDDKDPNFKDQVIGGGGSGGGGSFYKWKYIRVGARKSAPLIELCV  
 DEAGSKSPIQYIDIGNYSGGGGSGGGGLPNNTASWFTALTQHGKEDLKFPRGQ  
 GVPGGGSGGGGSALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFGGG  
 GSGGGGSPSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHSGGGGSGGGGKDFGGFNFSQIL  
 PDPSPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGGGGSGGGGSEGNPSPFHPLADNKFALTCF  
 STQFAFACPDGVKHVYQLRARSVSPKLFIGGGGSGGGGSSFNPETNILLNVPLH  
 GTILTRPILLESELVIGAVILRGHLRIAGHHGGGGSGGGGSMFVFLVLLPLVSSQ  
 CVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVGGGGSGGGGSFIRQEEVQELYSPIFLIVAAIVF  
 IGGGGSGGGGSYIILFLWLLWPVTLACFVLAAYRINWGGGGSGGGGSMIE  
 LSLIDFYLCFLAFLFLVLMILIFWFSSGGGGSGGGGLLLVAAGLEAPFLYLYA  
 LVYFLQSFVRIIMRLWLCWKGGGGSGGGGSMGYINVFAPFTIYSLLLCRM  
 NGGGGSGGGGSKRWQLALSKGVHFVCNLLLLSGGGGSGGGGIIIFLALITLA  
 TCELYHYQECVRGTTVGGGGSGGGGSEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDI  
 AARDLICAQKFGGGGSGGGGSPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL  
 PFFSSGGGGSGGGGMLAKALRKVPTDNYITTYPGQGLGGGSGGGGSGAGAAA  
 YYVGYLQPRTFLLKYNENGSSGGGSSGGGLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYK  
 TFPPTTEGGGGSGGGGSKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGSSGGGSSGGGA  
 FEYYHTDPSFLGRYMSALNGGGGSGGGGSMSEFRVYSSANNCTFEYVSQPF  
 LMDLEGKQGNFKNLREFVFKGGGGSGGGGSSSTQLSTDTGVEHVTFIYNKIVD  
 EPEGGGGSGGGGSHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRV  
 AGDSGSSGGGSSGGGWKCRSKNPLLYDANYFLCWHTNCYDGGGGSGGGGSK  
 EDLKFPRGQGVPIINTNSSPDDQIGYYRRATRIRGG

[0522]

서열번호 164

VB2197 의 항원 단위

GVKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSSGGGGSGGGGKLPDDFTGCVIAWNSNN  
 LDSKVGNYNYLYRFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGGGGSGGGG  
 SDGKMKDLSRWYFYLLGTGPEAGGGGSGGGGSGVEGFNCYFPLQSYGFQPTN  
 GVGGGGSGGGGSGFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLN  
 KHIDAYKTFPPTTEGGGGSGGGGSPSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHSGGGG  
 GSGGEGNSPFHPLADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHVYQLRARSVSPKLF  
 GGGGSGGGGSMGYINVFAPFTIYSLLLCRMNGGGGSGGGGSMIELSLIDFY  
 CFLAFLFLVLMILIFWFSSGGGGSGGGGLLLVAAGLEAPFLYLYALVYFLQSI  
 NFVRIIMRLWLCWKGGGGSGGGGSIIFLALITLATCELYHYQECVRGTTVGG  
 GSGGGGSKDFGGFNFSQILPDPSPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGD  
 LGDIAARDLICAQKFGGGGSGGGGSSQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEV  
 NATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKGGGGSGGGGSKRFDNP  
 VLPFNDGVYFASTEKSNIIRGSSGGGSSGGGAFEYYHTDPSFLGRYMSALNG  
 GGGSGGGGSHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDS  
 GSSGGGSSGGGLPNNTASWFTALTQHGKEDLKFPRGQGVPIINTNSSPDDQIGY  
 YRRATRIRGG

[0523]

서열번호 165

VB2207의 항원 단위

MSFNPETNILLNVPLHGTILTRPLLESELVIGAVILRGHLRIAGHHSGSSGSKDF  
GGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICA  
QKFSGSSGSSTQLSTDTGVEHVTFEYVVSQPFLLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGS  
GSSGSAFEYYHTTDPDFLGRYMSALNSGSSGSLLLVAAGLEAPFLYLYALVYF  
LQSINFVRIIMRLWLCWKSGSSGSFIRQEEVQELYSPIFLIVAAIVFISGSSGSSEH  
DYQIGGYTEKWESGVKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEHVTFEYVVSQPFLLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGS  
GGYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAYVRINWGGSGGCLYRNRDVTDFVNEF  
YAYLRKHFGGSGGKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGSGSSGSFYKWIYR  
VGARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQYIDIGNYGGSGGMIELSLIDFYLCFLAFLFLFL  
VLIMLIIFWFSGGSGGICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ  
EVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSGSSGSHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATS  
RTLSYYKLGASQRVAGDSGGGSGGDGKMKDLSRWYFYLLGTGPEAGGSGG  
PSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHGGSGGWKCRSKNPLLYDANYFLCWHTN  
CYDGGSGGKKRWQLALSKGVHFVCNLLLLSGSSGSMALAKALRKVPTDNYITT  
YPGQGLSGSSGSMGYINVFAPFTIYSLLLCRMNGGSGGMFVFLVLLPLVSSQC  
VNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSGGSGGAGA  
AAYYVGYLQPRFTLLKYNENGGSGGEGNSPFHPLADNKFALTCFSTQFAFA  
CPDGVKHVYQLRARSVSPKLFIGGSGGFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLD  
DKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTESGSSGSIIIFLALITLATCELYHYQECV  
RGTTVSGSSGSLPNTASWFTALTQHGKEDLKFPRGQGVPIINTNSSPDDQIGY  
YRRATRRIRGGSGSSGS

[0524]

서열번호 166

VB2208의 항원 단위

MCLYRNRDVTDFVNEFYAYLRKHFGSSGSKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSF  
IEDLLFNKVTLADASGSSGSAFEYYHTTDPDFLGRYMSALNGGSGGEDLLFNK  
VTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFGGSGGICGDSTECNLLLQYGSFC  
TQLNRALTGIAVEQDKNTGGSGGDGKMKDLSRWYFYLLGTGPEAGGSGGK  
RFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGSGSSGMESEFRVYSSANNCTFEYVVSQPF  
LMDLEGKQGNFKNLREFVFKSGSSGSMIELSLIDFYLCFLAFLFLFLVLIMLIIFW  
FSSGSSGSFIRQEEVQELYSPIFLIVAAIVFISGSSGSKKRWQLALSKGVHFVCN  
LLLLSGSSGSIIIFLALITLATCELYHYQECV  
RGTTVGGSGGMFVFLVLLPLVSSQ  
CVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVGGSGGSFNPETNILLNVPLHGTILTRPLLESEL  
VIGAVILRGHLRIAGHHGGSGGMLAKALRKVPTDNYITTYPGQGLSGSSGSL  
LVAAGLEAPFLYLYALVYFLQSINFVRIIMRLWLCWKGGSGGLDDKDPNFKD  
QVILLNKHIDAYKTFPPTEGGSGGYIILKIFLWLLWPVTLACFVLAAYVRINWS  
GSSGSQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGS  
GSSGSPAYTNS  
FTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSSGSSGSKDCVVLHSYFTSDYYQL  
YSTQLSTDTGVEHVTFEYVVSQPFLLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGS  
GGGAGAAAYYVGYLQPRFTLLKYNENGGSGSSGSFYKWIYR  
VG  
ARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQYIDIGNYGGSGGWKCRSKNPLLYDANYFLCW  
HTNCYDGGSGGMGYINVFAPFTIYSLLLCRMNSGSSGSLPNTASWFTALTQ  
HGKEDLKFPRGQGVPGGSGGFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNF  
KDQVISGSSGSEGNPFHPLADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHVYQLRARSV  
SPKLFIGGSGGSEHDYQIGGYTEKWESGVKDCVVLHSYFTSGSSGSKEDLKFP  
RGQGVPIINTNSSPDDQIGYRRATRRIRGGGSGGSTQLSTDTGVEHVTFEYVVSQPFLLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGS  
GGHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAG  
DSGGGSGGPSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHSGSSGS

[0525]

**서열번호 167**

VB2210 의 항원 단위

MFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVIGGSGGQTSNFRVQP  
 TESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRSGSSGSMGYINVFAFPFTIYSLLLCRMNGGS  
 GGFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKSGSSGSNLDKVG  
 NNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEYQAGSTPCNGVESGSSGSVEGFNCYFPLQ  
 SYGFQPTNGVGGSGGLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTESGSSGSGVK  
 DCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSSGSSGSEGNPSPFHPLADNKFALTCFSTQFAFA  
 CPDGVKHHVYQLRARSVSPKLFISGSSGSDGKMKDLSPRWYFYLLGTGPEASGS  
 SGSMIELSLIDFYLCFLAFLFLVLIIMLIIFWFSGGSGGAFEYHYHTTDPDFLGRY  
 MSALNSGSSGSKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYYLGGSGGKRFDPNV  
 LPFNDGVYFASTSKSNIIRGGGSGGLLLVAAGLEAPFLYLYALVYFLQSFVRI  
 IMRLWLCWKGSGGEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIARDLCAQKFG  
 GSGGIIIFLALITLATCELYHYQECVRGTTVSGSSGSHLRIAGHHLGRCDIKDLP  
 KEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGGGSGGLPNNTASWFTALTQHGKEDL  
 KFPRGQGVPGGSGGKDFGGFNFSQILPDPSPKPSKRSFIEDLLFNKVTLADASGS  
 SGSKEDLKFPRGQGVPIINTSSPDDQIGYYRRATRRIRGGSGSSGSPSISNEKQ  
 EILGTVSWNLREMLAHGGSGG

**서열번호 168**

인간 MIP1- $\alpha$  (CCL3L1)(아미노산 1-23), 인간 MIP1- $\alpha$  (CCL3L1)(아미노산 24-93), IgG3 의 힌지 엑손 h1(아미노산 94-105), IgG3 의 힌지 엑손 h4(아미노산 106-120), 이량체화 단위 링커(아미노산 121-130), IgG3 의 인간 CH3 도메인(아미노산 131-237) 및 단위 링커(238-242)의 신호 펩타이드의 아미노산 서열:

M<sup>1</sup>QVSTAALAVLLCTMALCNQVLS<sup>23</sup>A<sup>24</sup>PLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFIA  
 YFETSSQCSKPSVIFLTKRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSA<sup>93</sup>E<sup>94</sup>LKTPLGDT  
 THT<sup>105</sup>E<sup>106</sup>PKSCDTPPPCPRCP<sup>120</sup>G<sup>121</sup>GGSSGGGSG<sup>130</sup>G<sup>131</sup>QPREPQVYTLPPSREE  
 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPMMLDSGFFLYSKL  
 TVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFQKSLSLSPGK<sup>237</sup>GLGGL<sup>242</sup>

**서열번호 169**

Ig VH 신호 펩타이드 (아미노산 1-19), 항-pan HLA 클래스 II VL (아미노산 20-127), 링커 (아미노산 128-142) 및 항-pan HLA 클래스 II VH (아미노산 143-260)를 갖는 항-pan HLA 클래스 II 의 아미노산 서열:

M<sup>1</sup>NFGLRLIFLVLTLLKGVQC<sup>19</sup>D<sup>20</sup>IQMTQTSSLSASLGDRVTISCSASQDINNYL  
 NWFYQQKPDGTVKLLIYYTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIATYY  
 CQQYSKFPRTFGGGTKLEIKR<sup>127</sup>G<sup>128</sup>GGSGGGGSGGGGS<sup>142</sup>Q<sup>143</sup>IQLVQSGPEL  
 KKPGETVKISCKASGYTFINYGMNWVKQTPGKGLKWMGWINTYSGEPTYPD  
 DFKGRFAFSLETSASTAYLQLNNLKNEDMATYFCARGDYYPFDNWGQGTTL  
 TVSS<sup>260</sup>

[0526]

[0527]

서열번호 170

인간 TPA 신호 펩타이드의 아미노산 서열:

MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSP

서열번호 171

APLAADTPTACCFSTSRQIPQNFADYFETSSQCCKPSVIFLTKRGRQVCADPS  
 EEVWQKYVSDLELSAELKTPLGDTTHTEPKSCDTPPPCPRCPGGGSSGGGSSGG  
 QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTT  
 PPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK  
 GLGGLSEHDYQIGGYTEKWESEVVKDCVVLHSHYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVE  
 HVTFFIGGGGSSGGGSLPNTASWFTALTQHGKEDLKFPRGQGVPIINTNSSPD  
 DQIGYYRRATRRIRGGSSGGGSSGGGHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRT  
 LSYYKLGASQRVAGDSGGGSSGGGSSGSTQLSTDTGVEHVTFFIYNKIVDEPE  
 GGGGSSGGGSDGKMKDLSRWYFYLLGTGPEAGGGGSSGGGSSVEGFNCYFP  
 LQSYGFQPTNGVGGGSSGGGSSKRFDPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGSSGG  
 GSSGGGFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYK  
 TFPPTTEGGGSSGGGSSAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGSSGGGSSGGGPSI  
 ISNEKQEILGTVSWNLREMLAHGGSSGGGSSGGEGNSPFHPLADNKFALTCFST  
 QFAFACPDGVKHVYQLRARSVSPKFIGGGGSSGGGSSMFVFLVLLPLVSSQCV  
 NLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSSGGGSSGGG  
 KKRWQLALSKGVHFCNLLLLSGGGGSSGGGSSGFFIRQEEVQELYSPIFLVAAIVF  
 IGGGSSGGGSSYIILKIFLWLLWPVTLACFVLAAYRINWGGGSSGGGSSMIE  
 LSLIDFYLCFLAFLFLVLMILHIFWFSSGGGSSGGGSSGGLLLVAAGLEAPFLYLYA  
 LVYFLQSFVRIIMRLWLCWKGGGSSGGGSSMGYINVFAPFTIYSLLLCRM  
 NGGGSSGGGSSFNPETNILLNVPLHGTILTRPILLESELVIGAVILRGHLRIAGH  
 HGGGSSGGGSSIILFLALITLATCELYHYQECVRGTTVGGGSSGGGSSKDFGG  
 FNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQK  
 FGGGSSGGGSSMLAKALRKVPTDNYITTPGQQLGSSGGGSSGGGQTSNFRVQ  
 PTEIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFS  
 TFKGGGSSGGGSSFYKWKYIRVGARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQYIDIGNYSG  
 GGGSSGGGSAFEYYHTTDPSTFLGRYMSALNNGGGSSGGGSSMESEFRVYSSAN  
 NCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQ  
 GSSGGGSSGGGICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA  
 QVKQIYKTPPIKDFGGFNFGGGGSSGGGSSCLYRNRDVDTDFVNEFYAYLRKH  
 FGGGSSGGGSSKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKP  
 ERDISTEIYQAGSTPCNGVEGGGSSGGGSSWKCRSKNPLLYDANYFLCWHTN  
 CYD

[0528]

[0529]

서열번호 172

APLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFIA DYFETSSQCCKPSVIFLTKRGRQVCADPS  
 EEVWQKYVSDLELSAELKTPLGDTTHTEPKSCDTPPPCPRCPGGGSSGGGSSGG  
 QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTT  
 PPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK  
 GLGGLSEHDYQIGGYTEKWESGVKDCVVLHSYFTSGGGGSGGGGNLDSKVG  
 GNYNLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGGGSGGGGSSWKCERS  
 KNPLLYDANYFLCWHTNICYDGGGSGGGGSHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEIT  
 VATSRTL SYYKLGASQRVAGDSGSSGGGSSGGGKLPDDFTGCVIAWNSNNLD  
 SKVGGNYNLSGGGSGGGGDGKMKDLSRWYFYLTGPEAGGSGGGGSS  
 GGQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGSSGGGSSGGGVEGF  
 NCYFPLQSYGFQPTNGVGGGSGGGGSGFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKL  
 DDKDPNFKDQVIGGGSGGGGSGFYKWIYIRVGARKSAPLIELCVDEAGSKSPI  
 QYIDIGNYSGGGSGGGGLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPTEGGGGSG  
 GGGSQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRSGGGGSGGGGMLAKAL  
 RKVPTDNYITTPGQGLGSGGGSGGGPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHS  
 TQDLFLPFSSGGGSGGGGKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLA  
 DAGGGGSGGGGSII LFLALITLATELYHYQECVRGTTVGGGGSGGGGSKKR  
 WQLALSKGVHFCNLLLLSGGGSGGGGMGYINVFAPFTIYSLLLCRMNGG  
 GSGGGGSLLLVAAGLEAPFLYLYALVYFLQSINFVRIIMRLWLCWKGGGGS  
 GGGGSMIELSLIDFYLCFLAFLFLVLIMLIIFWFSSGGGSGGGGYI IKLIFLWL  
 LWPVTLACFVLAAYRINWGGGSGGGGSGFIRQEEVQELYSPIFLIVAAIVFIG  
 GGGSGGGGSMFVFLVLLPLVSSQCVNL TTRTQLPPAYTNSFTRGVGGGGSGG  
 GGSSFNPETNILLNVPLHGTILTRP LLESELVIGAVILRGHLRIAGHHGGGGSGG  
 GGSEGNSPFHPLADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHVYQLRARSVSPKLFIGG  
 GSGGGGSEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFGGGGSGG  
 GGSPSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHSGGGSGGGGALTGIAVEQDKNTQE  
 VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFGGGGSGGGGSSAGAAAYYVGYLQPRIFLLKY  
 NENGSSGGGSSGGGLPNNTASWFTALTQH GKEDLKFPRGQGVPGGGGSGGG  
 GSKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGSSGGGSSGGGFNATRFASVYAWNR  
 KRISNCVADYSVLYNSASFSTFKGGGSGGGGSAFEYYHTTDP SFLGRYMSAL  
 NGGGSGGGGSMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFV  
 FKGGGSGGGGSSSTQLSTDTGVEHV TFFIYNKIVDEPEGGGGSGGGGSCLYRN  
 RDVDIDFVNEFYAYLRKHFGGGGSGGGGSGVKDCVVLHSYFTSDYYQLYST  
 QLSTDTGVEHV TFFIGGGSGGGGSGICGDSTEC SNLLLQYGSFCTQLNRALTGI  
 AVEQDKNTSGGGGSGGGGKEDLKFPRGQVPINTNSSPDDQIGYYRRATRIR  
 GG

[0530]

서열번호 173

APLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFADYFETSSQCCKPSVIFLTKRGRQVCADPS  
 EEVVQKYVSDLELSAELKTPLGDTTHTEPKSCDTPPPCPRCPGGGSSGGGSGG  
 QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTT  
 PPMLSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK  
 GLGGLSEHDYQIGGYTEKWESGVKDCVVLHSYFTSGGGGSGGGGICGDSTEC  
 SNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTGSGGGGSGGGGVKDCVVLHSYFT  
 SDYYQLYSTQLSTDTGVEHVTFFIGGGGSGGGGSCLYRNRDVDTDFVNEFYA  
 YLRKHFGGGGSGGGGSDGKMKDLSRWYFYLLGTGPEAGGSGGGGSGGQG  
 NFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGSSGGGSSGGGFGMSRIGME  
 VTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVIGGGGSGGGGSFYKWKYIRVGARKS  
 APLIELCVDEAGSKSPIQYIDIGNYSGGGGSGGGGLPNNTASWFTALTQHGKE  
 DLKFPRGQGVPGGGGSGGGGSALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDF  
 GGFNFGGGGSGGGGSPSISNEKQEILGTVSWNLREMLAHSGGGGSGGGGKDF  
 GGFNFSQILPDPKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGGGGSGGGGSEGNSPFHPLA  
 DNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHVYQLRARSVSPKLFIGGGGSGGGGSSFNPE  
 TNILLNVPLHGTLTRPILLESELVIGAVILRGHLRIAGHHGGGGSGGGGSMFVFL  
 VLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVGGGGSGGGGSFIRQEEVQELYSP  
 IFLIVAAIVFIGGGGSGGGGSYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAYRINWGGGGG  
 GGGGSMIELSLIDFYLCFLAFLFLVLMILIFWFSSGGGGSGGGGLLLVAAGLE  
 APFLYLYALVYFLQSINFVRIIMRLWLCWKGGGGSGGGGSMGYINVFAFPFTI  
 YSLLCRMNGGGGSGGGGSKKRWQLALSCKGVHFVCNLLLLSGGGGSGGGGII  
 LFLALITLATCELYHYQECVRGTTVGGGGSGGGGSEDLLFNKVTLADAGFIKQ  
 YGDCLGDIAARDLCAQKFGGGGSGGGGSPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVL  
 HSTQDLFLPFSSGGGGSGGGGMLAKALRKVPTDNYITTYPGQLGGGGSGGG  
 GSGAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGSSGGGSSGGGLDDKDPNFKDQVILL  
 NKHIDAYKTFPPTTEGGGGSGGGGSKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGSSG  
 GGSSGGGAFFEYHTTDPFSLGRYMSALNGGGGSGGGGMESEFRVYSSANNC  
 TFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKGGGGSGGGGSSTQLSTDTGVEHV  
 TFFIYNKIVDEPEGGGGSGGGGSHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSY  
 YKLGASQRVAGDSGSSGGGSGGGGWKCRSKNPLLYDANYFLCWHTNCYDGG  
 GGSGGGGSKEDLKFPGRGQVPINTNSSPDDQIGYYRRATTRIRGG

[0531]

서열번호 174

APLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFADYFETSSQCCKPSVIFLTKRGRQVCADPS  
 EEVWQKYVSDLELSAELKTPLGDTTHTEPKSCDTPPPCPRCPGGGSSGGGSGG  
 QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTT  
 PPMLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK  
 GLGGLGVKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSSGGGGSGGGGKLPDDFTGCVIA  
 WNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGGG  
 GSGGGGSDGKMKDLSRWYFYLLGTGPEAGGGGSGGGGSVEGFNCYFPLQS  
 YGFQPTNGVGGGGSGGGGSGFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFK  
 DQVILLNKHIDAYKTFPPTTEGGGGSGGGGSPSIISNEKQEILGTVSWNLREMLA  
 HGGSGGGGSGGEGNSPFHPLADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHVYQLRARS  
 VSPKFIGGGGSGGGGSMGYINVFAPFTIYSLLLCRMNGGGGSGGGGSMIELS  
 LIDFYLCFLAFLFLVLMILIFWFSGGGGSGGGGGLLLVAAGLEAPFLYLYALV  
 YFLQSINFVRIIMRLWLCWKGGGGSGGGGSIIIFLALITLATCELYHYQECVRG  
 TTVGGGGSGGGGSKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIK  
 QYGDCLGDIARDLCAQKFGGGGGSGGGGSQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCP  
 FGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKGGGGSGGGGSK  
 RFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGSSGGGSSGGGAFEYYHTTDPDFLGRYMS  
 ALNGGGGSGGGGSHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSSYYKLGASQRV  
 AGDSGSSGGGSSGGGLPNNTASWFTALTQHGKEDLKFPRGQGVPIINTNSSPDD  
 QIGYYRRATRRIRGG

[0532]

서열번호 175

APLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFADYFETSSQCCKPSVIFLTKRGRQVCADPS  
 EEVWQKYVSDLELSAELKTPLGDTTHTEPKSCDTPPPCPRCPGGGSSGGGSGG  
 QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTT  
 PPMLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK  
 GLGGLMSFNPETNILLNVPLHGTILTRPILLESELVIGAVILRGHLRIAGHHS  
 GSKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAR  
 DLICAQKFSGSSGSSSTQLSTDTGVEHVTFIYNKIVDEPESGSSGSMESFRVYS  
 SANNC TFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVR  
 DLPQGGSSGSAFEYYHTTDPDFLGRYMSALNSGSSGSLLLVAAGLEAPFLYL  
 YALVYFLQSINFVRIIMRLWLCWKS GSSGSFIRQEEVQELYSPIFLIVAAIVFISG  
 SSGSSEHDYQIGGYTEKWEKGVKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEH  
 VTFFIGGSGGYIILKIFLWLLWPVTLACFVLA AVYRINWGGSGGCLYRNRD  
 TDFVNEFYAYLRKHFGGSGGKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGSSGSSGF  
 YSKWYIRVGARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQYIDIGNYGGSGGMIELSLIDFYLC  
 FLAFLFLVLMILIFWFSGGSGGICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGI  
 EQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSGSSGSHLRIAGHHLGRCDIKDLP  
 KEITVATSRTLSSYYKLGASQRVAGDSGGGSGGDGKMKDLSRWYFYLLGTGP  
 EAGGSGGSPSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHGGSGGWKCRSKNPLLYDANYF  
 LCWHTNICYDGGSGGKKRWQLALSKGVHFVCNLLLSSGSSGSM LAKALRKVP  
 TDNYITTPGQGLSGSSGSMGYINVFAPFTIYSLLLCRMNGGSGGMFVFLVLL  
 PLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSGG  
 SGGAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGGGSGGEGNSPFHPLADNKFALTCFS  
 TQFAFACPDGVKHVYQLRARSVSPKFIGGSGGFGMSRIGMEVTPSGTWLTYT  
 GAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTESGSSGSIIIFLALITLATCELYH  
 YQECVRGTTVSGSSGSLPNNTASWFTALTQHGKEDLKFPRGQGVPIINTNSSPD  
 DQIGYYRRATRRIRGGSGSSGS

[0533]

서열번호 176

APLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFADYFETSSQCCKPSVIFLTKRGRQVCADPS  
 EEWVQKYVSDLELSAELKTPLGDTTHTEPKSCDTPPPCPRCPGGSSGGSSGG  
 QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTT  
 PPMLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK  
 GLGGLMCLYRNRDVTDFVNEFYAYLRKHFSGSSGSKDFGGFNFSQILPDPSK  
 PSKRSFIEDLLFNKVTLADASGSSGSAFEYYHTTDPFSLGRYMSALNGGSGGED  
 LLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFGGSGGICGDSTECNLLLQ  
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTGGSGGDGKMKDLSPRWYFYLLGTGPEAG  
 GSGGKRFDPVLPFNDGVYFASTTEKSNIIRGSGSSGSMESEFRVYSSANNCTFE  
 YVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKSGSSGSMIELSLIDFYLCFLAFLFLVLI  
 MLIIWFSSGSSGSFIRQEEVQELYSPIFLIVAAIVFISGSSGSKKRWQLALSKGV  
 HFVCNLLLLSGSSGSIIILFALITLATCELYHYQECVRGTTVGGSGGMFVFLVL  
 LPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVGGSGGSFNPETNILLNVPLHGILTR  
 PLLESELVIGAVILRGLRRIAGHHGGSGGMLAKALRKVPTDNYITTYPGQGLS  
 GSSGSLLLVAAGLEAPFLYLYALVYFLQSFVRIIMRLWLCWKGGSGGLDDK  
 DPNFKDQVILLNKHIDAYKTFFPTEGGSGGYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLA  
 AVYRINWSGSSGSQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGGSSGS  
 PPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFSSGSSGSGVKDCVVLHSYF  
 TSDYYQLYSTQLSTDTGVEHVTFFISGSSGSALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQI  
 YKTPPIKDFGGFNFGGSGGAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGGSSGSFYK  
 WYIRVGARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQYIDIGNYGGSGGWKCRSKNPLLYDA  
 NYFLCWHTNCYDGGSGGMGYINVFAPFTIYSLLLCRMNSGSSGSLPNNTAS  
 WFTALTQHGKEDLKFPRGQGVPGGSGGFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKL  
 DDKDPNFKDQVISGSSGSEGNLSPFHPLADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHVY  
 QLRARSVSPKLFIGGSGGSEHDYQIGGYTEKWESGVKDCVVLHSYFTSGSSGS  
 KEDLKFPRGQGVPIINTNSSPDDQIGYYRRATTRIRGGGGSGGSTQLSTDTGVE  
 HVTFFIYNKIVDEPEGGSGGHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKL  
 GASQRVAGDSGGGSGGSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHSGSSGS

[0534]

서열번호 177

APLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFADYFETSSQCSKPSVIFLTKRGRQVCADPS  
EEVWQKYVSDLELSAELKTPLGDTTHTPEPKSCDTPPPCPRCPGGGSSGGGSGG  
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTT  
PPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK  
GLGGLMFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVIGGSGGQTSN  
FRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRSGSSGSMGYINVFAPFTIYSLLLCRM  
NGGSGGFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKSGSSGSNLDS  
KVGGNYNLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVESGSSGSVEGFNCY  
FPLQSYGFQPTNGVGGSGGLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTESGSSGS  
GVKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSSGSSGSEGNSPFHPLADNKFALTCFSTQF  
AFACPDGVKHHVYQLRARSVSPKLFISGSSGSDGKMKDLSRWYFYLYLGTGPE  
ASGSSGSMIELSLIDFYLCFLAFLFLVLIIMLIIFWFSGGSGGAFEYHTTDPSTL  
GRYMSALNSGSSGSKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNLYLGGSGGKRF  
DNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGGGSGGLLLVAAGLEAPFLYLYALVYFLQSI  
NFVRIIMRLWLCWKGSSGGEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICA  
QKFGGSGGIIILFLALITLATCELYHYQECVRGTTVSGSSGSHLRIAGHHLGRCDI  
KDLPEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGGGSGGLPNNTASWFTALTQHG  
KEDLKFRGQGVPGGSGGKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLAD  
ASGSSGSKEDLKFRGQGVPIINTNSSPDDQIGYYRRATTRIRGGSGSSGSPSIISN  
EKQEILGTVSWNLREMLAHGGSGG

[0535]

서열번호 178

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLSAPLAADTPTACCFSTYTSRQIPQNFADYFE  
 TSSQCSKPSVIFLTKRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSAELKTPLGDTTHTTEP  
 KSCDTPPPCPRCPGGGSSGGGSGGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  
 GFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIF  
 SC SVMHEALHNRFTQKSLSLSPGKGLGGLSEHDYQIGGYTEKWESGVKDCVV  
 LHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEHVTFFIGGGGSGGGGSLPNNTASWFTALT  
 QHGKEDLKFPRGQGVPIINTNSSPDDQIGYYRRATRIRGGSSGGGSSGGGHLRI  
 AGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGGGSSGGGSSGST  
 QLSTDTGVEHVTFFIYNKIVDEPEGGGGSGGGGSDGKMKDLSRWYFYLLGT  
 GPEAGGGGSGGGGSGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGGGGSGGGGSKRFDNPV  
 LPFNDGVYFASTEKSNIIRGSSGGGSSGGGFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIK  
 LDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPTEGGGGSGGGGSAGAAAYVGYLQP  
 RTFLLYKYNENGSSGGGSSGGGSPSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHGGSSGGG  
 SGEGNSPFHPLADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHVYQLRARSVSPKFIGG  
 GSGGGGSMFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRS  
 SVLHSTQDLFLPFSSGGGGSGGGGKKRWQLALSKGVHFVCNLLLLSGGGGS  
 GGGGFIRQEEVQELYSPIFLIVAAIVFIGGGGSGGGGSYIILIFLWLLWPVTLAC  
 FVLAAYRINWGGGGSGGGGSMIELSLIDFYLCFLAFLFLVLMILIFWFSSGG  
 GSGGGGLLLVAAGLEAPFLYLYALVYFLQSFVRIIMRLWLCWKGGGGSG  
 GGGSMGYINVFAFPFTIYSLLLCRMNGGGGSGGGGSSFNPETNILLNVPLHGTI  
 LTRP LLESELVIGAVILRGHLRIAGHHGGGGSGGGGSIIIFLALITLATCELYHY  
 QECVRGTTVGGGGSGGGGSKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLA  
 DAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFGGGGSGGGGSM LAKALRKVPTDNYIT  
 TYPGQGLGSGGGGSGGGQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV  
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKGGGGSGGGGSFYKWKYIRVGARKS  
 APLIELCVDEAGSKSPIQYIDIGNYSGGGGSGGGGAFEYYHTTDP SFLGRYMSA  
 LNGGGGSGGGGSMESFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREF  
 VFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGSSGGGSSGGGICGDSTECNLLLQYGSF  
 CTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFGGGGSGGGGS  
 CLYRNRDVTDFVNEFYAYLRKHFGGGGSGGGGSKLPDDFTGCVIAWNSNN  
 LDSKVGGNYNLYRFLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGGGGSGGGG  
 SWKCRSKNPLLYDANYFLCWHTNCYD

[0536]

서열번호 179

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLSAPLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFADYFE  
 TSSQCSKPSVIFLTRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSAELKTPLGDTTHTEP  
 KSCDTPPPCPRCPGGGSSGGGSGGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  
 GFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIF  
 SCSVMHEALHNRFTQKSLSPGKGLGGLSEHDYQIGGYTEKWESGVKDCVV  
 LHSYFTSGGGGSGGGGNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQAG  
 STPCNGVEGGGSGGGGSSWKCRSKNPLLYDANYFLCWHTNCYDGGGSGGG  
 GGSHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGSSGGG  
 SSGGGKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLSGGGSGGGGGDGKMKDL  
 SPRWYFYYLGTGPEAGSGGGGSGGQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI  
 NLVRDLPQGS SGGGSSGGGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGGGSGGGGSFG  
 MSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVIGGGGSGGGGSFYKWI  
 RVGARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQYIDIGNYSGGGGSGGGGLDDKDPNFKDQ  
 VILLNKHIDAYKTFPTEGGGSGGGGSQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGE  
 VFNATRSGGGGSGGGMLAKALRKVPTDNYITTPGQGLGSGGGGSGGGPPA  
 YTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSSGGGSGGGGKDFGGFNFSQI  
 LPDPSKPSKRSEFIEDLLFNKVTLADAGGGGSGGGSSILFLALITLATCELYHYQ  
 ECVRGTTVGGGSGGGGSKKRWQLALS KGVHFVCNLLLLSGGGGSGGGGM  
 GYINVFAPFTIYSLLLCRMNGGGGSGGGGSLLLVAAGLEAPFLYLYALVYFL  
 QSINFVRIIMRLWLCWKGGGSGGGGSMIELSLIDFYLCFLAFLFLVIMLIIF  
 WFSSGGGSGGGGYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAYRINWGGGSGGGGS  
 FIRQEEVQELYSPIFLVAAIVFIGGGGSGGGGSMFVFLVLLPLVSSQCVNLTR  
 TQLPPAYTNSFTRGVGGGSGGGGSSFNPETNILLNVPLHGTILTRP LLESELVI  
 GAVILRGHLRIAGHHGGGSGGGGSEGNSPFHPLADNKFALTCFSTQFAFACP  
 DGVKHVYQLRARSVSPKLFIGGGGSGGGGSEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDC  
 LGDIAARDLCAQKFGGGGSGGGGSPSISNEKQEILGTVSWNLREMLAHSGGG  
 GSGGGGALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFGGGGSGGGGS  
 AGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGSSGGGSSGGGLPNNTASWFTALTQHGK  
 EDLKFRGQGVPGGGGSGGGGSKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGSSGG  
 GSSGGGFNATRFASVYAWNKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKGGGSGGGG  
 SAFEYYHTTDP SFLGRYMSALNGGGGSGGGGSMESEFRVYSSANNCTFEYVS  
 QPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKGGGSGGGGSSTQLSTDTGVEHVTFEYIN  
 IVDEPEGGGGSGGGGSCLYRNRDVTDFVNEFYAYLRKHFGGGGSGGGGSGV  
 KDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEHVTFEYINFGGGGSGGGGSICGDSTEC  
 SNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTSGGGGSGGGGKEDLKFRGQGVPI  
 NTNSSPDDQIGYYRRATRIRGG

[0537]

서열번호 180

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLSAPLAADTPTACCFSTYTSRQIPQNFADYFE  
 TSSQCSKPSVIFLTKRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSAELKTPLGDTTHTTEP  
 KSCDTPPPPCRPGGGSSGGGSGGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  
 GFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIF  
 SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGKGLGGLSEHDYQIGGYTEKWESGVKDCVV  
 LHSYFTSGGGGSGGGGICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNT  
 GSGGGGSGGGGVKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEHVTFFIGGGGS  
 GGGGSCLYRNRDVTDFVNEFYAYLRKHFSGGGGSGGGGSDGKMKDLSRW  
 YFYLLGTGPEAGGSGGGGSGGQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVR  
 DLPQSSGGGSSGGGFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVIG  
 GGGSGGGGSFYKWKYIRVGARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQYIDIGNYSGGGGS  
 GGGGLPNTASWFTALTQHGKEDLKFPRGQVPGGGGSGGGGSALTGIAVEQ  
 DKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFGGGGSGGGGSPSISNEKQEILGTVS  
 WNLREMLAHSGGGSGGGGKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTL  
 ADAGGGGSGGGGSEGNPFHPLADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHVYQLRA  
 RSVSPKFIGGGGSGGGGSSFNPETNILLNVPLHGTILTRPILLESELVIGAVILRG  
 HLRIAGHHGGGSGGGGSMFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRG  
 VGGGSGGGGSFIRQEEVQELYSPIFLIVAAIVFIGGGGSGGGGSYIILKIFLWLL  
 WPVTLACFVLAAYVRINWGGGSGGGGSMIELSLIDFYLCFLAFLFLVLI  
 IFWFSSGGGSGGGGLLLVAAGLEAPFLYLYALVYFLQSINFRIMRLWLCW  
 KGGGSGGGGSMGYINVFAPFTIYSLLLCRMNGGGGSGGGGSKKRWQLALS  
 KGVHFVCNLLLLSGGGGSGGGGIIIFLALITLATELYHYQECVRGTTVGGGG  
 SGGGSEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFGGGGSGGGG  
 SPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSSGGGSGGGGMLAKAL  
 RKVPTDNYITTPGQGLGGGSGGGGSGAGAAAYYVGYLQPRTEFLKYNENG  
 SGGGSSGGGLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEGGGGSGGGGSKRFDN  
 PVLPFNDGVYFASTEKSNIRGSSGGGSSGGGAFEYYHTTDPFLGRYMSALNG  
 GGGSGGGGSMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFK  
 GGGGSGGGGSSTQLSTDTGVEHVTFIYNKIVDEPEGGGGSGGGGSHLRIAGH  
 HLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGSSGGGSSGGGWKCRS  
 KNPLLYDANYFLCWHTNCYDGGGSGGGGSKEDLKFPRGQVPIINTNSSPDD  
 QIGYYRRATTRIRGG

[0538]

서열번호 181

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLSAPLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFADYFE  
 TSSQCSKPSVIFLTRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSAELKTPLGDTTHTPEP  
 KSCDTPPPCPRCPGGGSSGGGSGGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  
 GFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIF  
 SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGKGLGGLGVKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQ  
 LSSGGGSGGGGKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFRKSNLKP  
 FERDISTEIQAGSTPCNGVEGGGSGGGGSDGKMKDLSRWYFYLLGTGPE  
 AGGGGSGGGGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGGGSGGGGSGFGMSRIGMEV  
 TPGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTTEGGGSGGGGS  
 PSISNEKQEILGTVSWNLREMLAHGGSGGGGSGGEGNSPFHPLADNKFALTCF  
 STQFAFACPDGVKHVYQLRARSVSPKFIGGGGSGGGGSMGYINVFAFPFTIYS  
 LLLCRMNGGGGSGGGGSMIELSLIDFYLCFLAFLFLVLIMLIIFWFSSGGGGSG  
 GGGLLLVAAGLEAPFLYLYALVYFLQSFVRIIMRLWLCWKGGGGSGGGGSI  
 ILFLALITLATCELYHYQECVRGTTVGGGGSGGGGSKDFGGFNFSQILPDPSKP  
 SKRSFIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFGGGGSGGGGS  
 QTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSV  
 LYNASFSFTKGGGGSGGGGSKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGSSGGGS  
 SGGGAFFEYHTTDPFSLGRYMSALNNGGGGSGGGGSHLRIAGHHLGRCDIKDL  
 PKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGSSGGGSSGGGLPNNTASWFTALTQH  
 GKEDLKFPRGQGVPIINTSSPDDQIGYYRRATRRIRGG

[0539]

서열번호 182

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLSAPLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFADYFE  
 TSSQCSKPSVIFLTRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSAELKTPLGDTTHTPEP  
 KSCDTPPPCPRCPGGGSSGGGSGGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  
 GFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIF  
 SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGKGLGGLMSFNPETNILLNVPLHGTILTRPLL  
 ESELVIGAVILRGHLRIAGHHSGSSGSKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLF  
 NKVTADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFGSSGSSTQLSTDTGVEHVTFE  
 IYNKIVDEPESGSSGMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFNKCLR  
 EFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGSSSGSAFEYHTTDPFSLGRYMSA  
 LNSGSSGSLLLVAAGLEAPFLYLYALVYFLQSFVRIIMRLWLCWKS GSSGSFI  
 RQEEVQELYSPIFLIVAAIVFISGSSGSSEHDYQIGGYTEKWESGVKDCVVLHSY  
 FTSDYYQLYSTQLSTDTGVEHVTFEFIGSGGYIILKIFLWLLWPVTLACFVLA  
 VYRINWGGSGGCLYRNRDVTDFVNEFYAYLRKHFGGSGGKRFDNPVLPFN  
 DGVYFASTEKSNIIRGSSGSFYKWKYIRVGARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQY  
 IDIGNYGGSGMIELSLIDFYLCFLAFLFLVLIMLIIFWFSSGGSGGICGDSTEC  
 NLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFS  
 GSSGSHLRIAGHHLGRCDIKDLPEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGGGS  
 GGDGKMKDLSRWYFYLLGTGPEAGGSGGSPSISNEKQEILGTVSWNLREML  
 AHGGSGGWKCRSKNPLLYDANYFLCWHTNCYDGGSGGKKRWQLALS KGVH  
 FVCNLLLLSGSSGMLAKALRKVPTDNYITTPGQGLSGSSGSMGYINVFAFP  
 TIYSLLLCRMNGGSGGMFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVY  
 YPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSGGSGGAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENG  
 GSGGEGNSPFHPLADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHVYQLRARSVSPKLF  
 GSGGFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKT  
 FPPTESGSSGSILFLALITLATCELYHYQECVRGTTVSGSSGSLPNNTASWFTAL  
 TQHGKEDLKFPRGQGVPIINTSSPDDQIGYYRRATRRIRGGSGSSGS

[0540]

서열번호 183

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLSAPLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFADYFE  
 TSSQCSKPSVIFLTKRGRQVCADPSEEVWQKYVSDLELSAELKTPLGDTTHTEP  
 KSCDTPPPCPRCPGGGSSGGGSGGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  
 GFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIF  
 SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGKGLGGLMCLYRNRDVDTDFVNEFYAYLRK  
 HFSGSSGSKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADASGSSGSAFEY  
 YHTTDPSTLGRYMSALNGGSGGEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARD  
 LICAQKFGGSGGICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTGGSG  
 GDGKMKDLSRWYFYLLGTGPEAGGSGGKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSN  
 IRGSGSSGSMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKS  
 GSSGSMIELSLIDFYLCFLAFLFLVLIIMLIFWFSSGSSGSFIRQEEVQELYSPIFL  
 IVAAIVFISGSSGSKRWQLALSKGVHFCNLLLLSGSSGSIIIFLALITLATCEL  
 YHYQECVRGTTVGGSGGMFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGV  
 GGSGGSFNPETNILLNVPLHGTILTRPLLESELVIGAVILRGHLRIAGHHGGSGG  
 MLAKALRKVPTDNYITYPGQGLSGSSGSLLLVAAGLEAPFLYLYALVYFLQS  
 INFVRIIMRLWLCWKGSGGLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTGGSG  
 GYIILIFLWLLWPVTLACFVLAAYRINWSGSSGSQGNFKNLREFVFKNIDGY  
 FKIYSKHTPINLVRDLPQSGSSGSPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQD  
 LFLPFSSGSSGSKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEHVTFEISGSSG  
 SALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFGGSGGAGAAAYYVG  
 YLQPRTFLLKYNENGSFYSKYIRVVGARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQY  
 IDIGNYGGSGGWKCRSKNPLYDANYFLCWHTNCYDGGSGGMGYINVFAPF  
 TIYSLLLCRMNSGSSGSLPNTASWFTALTQHGKEDLKFPRGQGVPPGGSGGFG  
 MSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVISGSSGSEGNSPFHPLADN  
 KFALTCFSTQFAFACPDGVKHVYQLRARSVSPKLFIGGSGGSEHDYQIGGYTE  
 KWESGVKDCVVLHSYFTSGSSGSKEDLKFPRGQGVPIINTNSSPDDQIGYYRA  
 TRRIRGGGGSGGSTQLSTDTGVEHVTFEYINKIVDEPEGGSGGHLRIAGHHLGR  
 CDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGGGSGGSPSISNEKQEILGTVS  
 WNLREMLAHSGSSGS

[0541]

서열번호 184

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLSAPLAADTPTACCFSTSRQIPQNFADYFE
TSSQCSKPSVIFLTRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSAELKTPLGDTTHTEP
KSCDTPPPCCPRCPGGGSSGGGSGGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIF
SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGKGLGGLMFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAI
KLDDKDPNFKDQVIGGSGGQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRSR
SSGSMGYINVFAPFTIYSLLLCRMNGGSGGFNATRFASVYAWNRKRISNCVA
DYSVLYNSASFSTFKSGSSGSNLDKSKVGGNYNYLYRFRKSNLKPFERDISTEI
YQAGSTPCNGVESGSSGSVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGGSGGLDDKDPNF
KDQVILLNKHIDAYKTFPPTESGSSGSGVKDCVVLHYSYFTSDYYQLYSTQLSSG
SSGSEGNPSFHPLADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHVYQLRARSVSPKLFISG
SSGSDGKMKDLSRWYFYFLGTGPEASGSSGSMIELSLIDFYLCFLAFLFLVLI
MLIIFWFSGGSGGAFFEYHTDPSFLGRYMSALNSGSSGSKLPDDFTGCVIAW
NSNNLDSKVGGNYNYLGGSGGKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGGGSG
GLLLVAAGLEAPFLYLYALVYFLQSFVRIIMRLWLCWKGGSGGEDLLFNKV
TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFGGSGGIIIFLALITLATCELYHYQE
CVRGTTVSGSSGSHLRIAGHHLGRCDIKDLPEITVATSRTLSYYKLGASQRVA
GDSGGGSGGLPNNTASWFTALTQHGKEDLKFPRGQGVPGGSGGKDFGGFNFS
QILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADASGSSGSKEDLKFPRGQGVPIINTNSSPD
DQIGYYRRATRRIRGGSGSSGSPSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHGGSGG

[0542]

서열번호 185

[0543]

VB2210의 뉴클레오타이드 서열

[0544]

ATGCAGGTCTCCACTGCTGCCCTTGCCGTCCTCTGCAACCAGGTCCTCTGCAACCAGTCTGCTGCTGACACGCCGACCGCCTGC
TGCTTACAGCTACACCTCCCGACAGATTCACAGAATTTATAGCTGACTACTTTGAGACGAGCAGCCAGTGTCCAAGCCAGTGTATCTTCTAACCAG
AGAGCCGGCAGGTCTGTGCTGACCCAGTGAGGAGTGGGTCCAGAAATACGTCAGTGACCTGGAGCTGAGTGGCAGCTCAAACCCACTTGGTGACACA
ACTCACACAGAGCCAAATCTTGTGACACCTCCCCGTGCCAAGGTGCCAGGCGGTGGAAGCAGCGGAGGTGGAAGTGAGGACAGCCCCGAGAACCA
CAGGTGTACACCCTGCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGGCTAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAGCGGCAGCCGAGAACAACTACAACACCACGCTCCCATGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG
AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACATCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCCTTACGCGAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGC
CTCGGTGGCCTGATGTTCCGCATGTACGGATAGGTATGGAAGTACGCGAGTGAACATGGCTAACTTATACTGGGGCCATAAACTTGATGACAAGGAT
CCCAATTTAAGGACCAAGTGATCGGGCAGCGGTGGACAGACCTCCAACCTCAGAGTGAACCAACAGAGTCTATCGTTAGGTTCCCTAACATTACTAAC
CTATGTCCTTTGGAGAGGTGTTCAACGCTACACGCTCGGGAAGTTCTGGCAGTATGGGATATTAACGCTTTCGCTTTTCCGTTACGATCTATAGCCTA
TTGCTCTGTAGGATGAACGGTGGTTCGGGTGGCTTAAACGCGACAGATTCCGCTCGGTCTATGCATGGAACCGTAAACGCATCTCTAACTGCGTTCAGAT
TATAGTGTGCTTACAACAGCGCTCCTTACGTACCTTTAAGTCGGCAGCTCAGGAGCAACCTCGACAGTAAAGTAGGTGTAATTATAACTACCTGTAT
CGCTTATCCGCAAGAGTAATCTCAAGCCGTTGAGCGAGACATATCCAGGAAATCTACCAAGCTGGGTCTACCCCATGTAATGGCGTAGAATCAGGCTCT
TCAGGTTCCGTCGAAGGATCAATTGTTACTTTCCTTTACAAAGCTATGGATTCCAGCCAACAAACGGGTGGGCGGTAGTGAGGGCTAGACGACAAAGAC
CCTAATTTCAAAGATCAGGTGATACTCCTCAACAAGCACATTGATGCCTACAAGACCTTTCCACCAACCGAGAGTGGGTCGTCGGGTTCCGGCGTAAAAGAT
TGCGTCGTGTACATTCTTACTTACGTCGACTACTACCAGTTGACTCGACTCAGCTTAGTAGCGGTTCTCCGGCAGTGAAGGTAACCGCCCTTTCAC
CCTTAGCCGACAATAAATTCGATTAACCTGTTTTAGTACTCAATTTGCGTTCGCGTGTCCAGACGGAGTGAACATGTGTATCAGTTACGGCAAGAAGT
GTCTCTCTAAACTATTATCTCAGGATCATCCGGAGCGATGGCAAAATGAAGGACTTGTAGTCCAGCTGGTACTTCTACTATTTGGGCACAGGACCAGAA
GCATCGGGGAGTTACAGGTCATGATCGAACTCAGTCTTATCGATTTCTATCTATGTTTTCTCGCCTTCTTCTATTTCTAGTCTAATCATGCTCATCATC
TTTTGGTTCTCCGGCGGTTACAGCGGAGCATTGAATACTATCATAACCGACCCATCGTTCCTAGCCGGTATATGAGCGCACTAACAGTGGCTCGTCC
GGGTCAAACCTGACACTTACCCGGTGCATCGCCTGGAACCTTAATAACCTGGATAGCAAAGTGGAGGCAATTAACAATTACTTAGCGGGTCT
GGCGGAAACGGTTTGACAATCCGTCGTCATCAATGATGGAGTGATTTCCGCTAGTACAGAAAAGTCCAATATCATAGGGGCGGCGGAAGTGGCGGT
CTGCTCTTAGTGGCGCTGGATTAGAAGCGCGTCTTATATCTGTATGCCCTGTTATTTCTGTCAGTCAATCAACTTTGTGGGATTATTATGCGGCTG
TGGTTGTGTTGGAAGGGAGGTCGGGTGGAGAAGACCTGCTTTTCAATAAGGTGACCTTAGCTGATGCGGGTTTCATTAAGCAGTACGGCGATTGTCTGGC
GACATTGCAGCTAGGGATCTCATCTGTGCGCAAAAGTTGGAGGCTCCGGAGGAATTATCCTCTTCTGCCCCTTATCACACTTGCCACATGCGAGCTGTAC

[0545]

CACTATCAGGAATGCGTGCAGGCACTACAGTGTCCGGTAGCTCTGGATCACATCTGAGAATCGCTGGCCACCCTTGGGACGCTGCGATATCAAGGACCTA  
 CCTAAAGAGATCACCGTGGCTACCTCACGTACCCTCTCATACTACAACTGGGGCTAGCCAGAGAGTTGCCGGGACAGCGGAGGTGGATCGGGAGGCCTA  
 CCCAATAATACCGCTTCATGGTTTACAGCACTGACACAGCATGGGAAAGAGGACCTCAAATTCACGAGGCCAAGGGGTGCCAGGAGGGTCAGGAGGTAAA  
 GACTTCGGAGGGTTAACTTTAGTCAGATTTTACCCGATCTAGTAAGCCAAGCAAACGCTCTTTCATCGAAGATCTGCTATTTAACAAAGGTTACACTGGCT  
 GACGCTTCGGGATCAAGCGGGAGTAAGGAGGATCTTAAGTTTCTCGCGGACAGGGTGTGCCGATAAATACCAATAGCTCCCCAGACGATCAGATCGGATAT  
 TACAGGCGCGGACGAGGAGAATTCGGGGCGGCTCGGGCTTAGCGGCTCACCATCTATTATCAGCAATGAGAAACAGGAGATTCTGGGAACAGTTTCTTGG  
 AACTTGCCTGAAATGCTGGCTCATGGCGGATCTGGTGGGTAA

[0546]

**구현예**

[0547]

1. 면역원성 작제물로서, 상기 작제물은:

[0548]

(i) 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는 것인 폴리뉴클레오타이드; 또는

[0549]

(ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드이고,

[0550]

종기로는 상기 뉴클레오타이드 서열은 항원 제시 세포를 표적화하는 표적화 단위를 인코딩하지 않고 다량체화 단위를 인코딩하는 폴리펩타이드인, 면역원성 작제물.

[0551]

2. 구현예 1에 있어서, 작제물은:

[0552]

(i) 항원 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로서, 여기서 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프상기 뉴클레오타이드 서열은 항원 제시 세포를 표적화하는 표적화 단위 및 다량체화 단위를 추가로 인코딩하는 것인 폴리펩타이드; 또는

[0553]

(ii) (i)에 정의된 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드; 또는

[0554]

(iii) (ii)에 정의된 복수개의 폴리펩타이드로 구성된 다량체 단백질

[0555]

인, 면역원성 작제물.

[0556]

3. 구현예 2에 있어서, 다량체화 단위는 이량체화 단위이고, 다량체 단백질은 (ii)에 정의된 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질인, 면역원성 작제물.

[0557]

4. 선행하는 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 항원 단위는 서열번호 1-77의 아미노산 서열과 적어도 75% 내지 80%, 종기로는 적어도 81% 내지 85%, 더욱 종기로는 적어도 86% 내지 90% 또는 적어도 91% 내지 95%, 가장 종기로는 적어도 96% 내지 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 적어도 77개의 SARS-CoV-2 T 세포 에피토프를 포함하는, 면역원성 작제물.

[0558]

5. 선행하는 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 77개의 SARS-CoV-2 T 세포에피토프는 서열번호 1-77의 아미노산 서열을 갖는, 면역원성 작제물.

[0559]

6. 선행하는 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 항원 단위는 서열번호 78-96의 아미노산 서열과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 T 세포 에피토프, 종기로는 상기 T 세포 에피토프 모두를 추가로 포함하는, 면역원성 작제물.

[0560]

7. 구현예 6에 있어서, 하나 이상의 T 세포 에피토프는 서열번호 78-96의 아미노산 서열과 적어도 75% 내지 80%, 종기로는 적어도 81% 내지 85%, 더욱 종기로는 적어도 86% 내지 90% 또는 적어도 91% 내지 95%, 가장 종기로는 적어도 96% 내지 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는, 면역원성 작제물.

[0561]

8. 구현예 6에 있어서, 하나 이상의 T 세포 에피토프는 서열번호 78-96의 아미노산 서열을 갖는, 면역원성 작제물

[0562]

9. 구현예 1 내지 5에 있어서, 항원 단위는 서열번호 97-160의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 T 세포 에피토프, 종기로는 상기 모든 T 세포 에피토프를 추가로 포함하는, 면역원성 작제물.

[0563]

10. 구현예 9에 있어서, 하나 이상의 T 세포 에피토프는 서열번호 97-160의 아미노산 서열과 적어도 75% 내지

80%, 좋기로는 적어도 81% 내지 85%, 더욱 좋기로는 적어도 86% 내지 90% 또는 적어도 91% 내지 95%, 가장 좋기로는 적어도 96% 내지 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는, 면역원성 작제물.

- [0564] 11. 구현예 9에 있어서, 하나 이상의 T 세포 에피토프는 서열번호 97-160의 아미노산 서열을 갖는, 면역원성 작제물.
- [0565] 12. 구현예 6 내지 8에 있어서, 항원 단위가 서열번호 97-160의 아미노산 서열과 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 T 세포 에피토프, 좋기로는 상기 모든 T 세포 에피토프를 추가로 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0566] 13. 구현예 12에 있어서, 하나 이상의 T 세포 에피토프는 아미노산 서열 서열번호 97-160에 대해 적어도 75% 내지 80%, 좋기로는 81% 내지 85%, 더욱 좋기로는 적어도 86% 내지 90% 또는 적어도 91% 내지 95%, 가장 좋기로는 적어도 96% 내지 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는, 면역원성 작제물.
- [0567] 14. 구현예 12에 있어서, 하나 이상의 T 세포 에피토프는 서열번호 97-160의 아미노산 서열을 갖는, 면역원성 작제물.
- [0568] 15. 선행하는 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, T 세포 에피토프의 일부 또는 전부는 단일의 별개의 에피토프로 존재하는, 면역원성 작제물.
- [0569] 16. 구현예 15에 있어서, 하나 이상의 T 세포 에피토프는 그 에피토프가 유래된 자연 발생 단백질에서 상기 에피토프에 인접하는 아미노산 서열에 의해 인접해 있는, 면역원성 작제물.
- [0570] 17. 구현예 16에 있어서, 하나 이상의 T 세포 에피토프는 에피토프의 N-말단 및/또는 C-말단 방향으로 아미노산 서열에 인접해 있는, 면역원성 작제물.
- [0571] 18. 구현예 16 내지 17 중 어느 한 구현예에 있어서, 이러한 인접 서열은 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상 또는 10개 이상의 아미노산, 좋기로는 1 내지 10개 아미노산, 예를 들어 2 내지 8개 아미노산 또는 3 내지 7개 아미노산 또는 4 내지 5개 아미노산을 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0572] 19. 구현예 1 내지 14 중 어느 한 구현예에 있어서, T 세포 에피토프의 일부 또는 전부는 T 세포 에피토프의 그룹으로 존재하고, 여기서 각 그룹은 적어도 2개의 T 세포 에피토프를 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0573] 20. 구현예 19에 있어서, 각 그룹은 2 내지 20개의 T 세포 에피토프, 좋기로는 2 내지 15개의 T 세포 에피토프, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 8, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 T 세포 에피토프를 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0574] 21. 구현예 19 내지 20 중 어느 한 구현예에 있어서, 적어도 2개의 T 세포 에피토프는 동일한 SARS-CoV-2 단백질, 좋기로는 동일한 SARS-CoV-2 단백질의 동일한 부분으로부터 유래되는, 면역원성 작제물.
- [0575] 22. 구현예 19 내지 21 중 어느 한 구현예에 있어서, 그룹 내의 T 세포 에피토프는 순차적으로 배열되고, 선택적으로 T 세포 에피토프 링커에 의해 분리되는, 면역원성 작제물.
- [0576] 23. 구현예 19 내지 22 중 어느 한 구현예에 있어서, 그룹 내의 T 세포 에피토프s는 정렬되어 그 에피토프가 유래된 자연 발생 단백질의 서열에 상응하는 아미노산의 연속 서열을 형성하는, 면역원성 작제물.
- [0577] 24. 구현예 19 내지 23 중 어느 한 구현예에 있어서, T 세포 에피토프 그룹 중 하나 이상은 그 T 세포 에피토프 그룹이 유래된 자연 발생 단백질 내 그룹에 인접한 아미노산 서열에 인접해 있는, 면역원성 작제물.
- [0578] 25. 구현예 24에 있어서, T 세포 에피토프 그룹 중 하나 이상은 그 에피토프 그룹의 N-말단 및/또는 C-말단 방향으로 아미노산 서열에 인접해 있는, 면역원성 작제물.
- [0579] 26. 구현예 24 내지 25 중 어느 한 구현예에 있어서, 이러한 인접 서열은 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상 또는 10개 이상의 아미노산, 좋기로는 1 내지 10개 아미노산, 예를 들어 2 내지 8개 아미노산 또는 3 내지 7개 아미노산 또는 4 내지 5개 아미노산을 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0580] 27. 구현예 24 내지 26 중 어느 한 구현예에 있어서, 에피토프 그룹 및 인접 서열의 결과적인 길이는 약 18개 아미노산 내지 약 80개 아미노산, 예를 들어 18개 아미노산 내지 80개 아미노산인, 면역원성 작제물.

- [0581] 28. 구현예 1 내지 14 중 어느 한 구현예에 있어서, T 세포 에피토프 중 일부는 단일의 별개의 에피토프로 존재하고, 다른 일부는 T 세포 에피토프의 그룹으로 존재하며, 여기서 각 그룹은 적어도 2개의 T 세포 에피토프를 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0582] 29. 구현예 28에 있어서, 각 그룹은 2 내지 20개의 T 세포 에피토프, 종기로는 2 내지 15개의 T 세포 에피토프, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 8, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 T 세포 에피토프를 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0583] 30. 구현예 28 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 적어도 2개의 T 세포 에피토프는 동일한 SARS-CoV-2 단백질, 종기로는 동일한 SARS-CoV-2 단백질의 동일한 부분으로부터 유래되는, 면역원성 작제물.
- [0584] 31. 구현예 27 내지 30 중 어느 한 구현예에 있어서, 그룹 내의 T 세포 에피토프는 순차적으로 배열되는, 면역원성 작제물.
- [0585] 32. 구현예 28 내지 31 중 어느 한 구현예에 있어서, 그룹 내의 T 세포 에피토프는 정렬되어 에피토프가 유래된 자연 발생 단백질의 서열에 상응하는 아미노산의 연속 서열을 형성하는, 면역원성 작제물.
- [0586] 33. 구현예 28 내지 32 중 어느 한 구현예에 있어서, 하나 이상의 T 세포 에피토프 및/또는 하나 이상의 T 세포 에피토프 그룹은 그 에피토프 또는 에피토프 그룹이 유래된 자연발생적인 단백질의 상기 에피토프 또는 에피토프 그룹에 인접한 것인, 면역원성 작제물.
- [0587] 34. 구현예 33에 있어서, 하나 이상의 T 세포 에피토프 및/또는 하나 이상의 T 세포 에피토프 그룹은 N-말단 및/또는 C 방향의 아미노산 서열에 인접한 것인, 면역원성 작제물.
- [0588] 35. 구현예 33 내지 34 중 어느 한 구현예에 있어서, 이러한 인접 서열은 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상 또는 10개 이상의 아미노산, 종기로는 1 내지 10개 아미노산, 예를 들어 2 내지 8개 아미노산 또는 3 내지 7개 아미노산 또는 4 내지 5개 아미노산을 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0589] 36. 구현예 33 내지 35 중 어느 한 구현예에 있어서, 에피토프 그룹과 인접 서열의 결과 길이는 약 18개 아미노산 내지 약 80개 아미노산, 예를 들어 18개 아미노산 내지 80개 아미노산인, 면역원성 작제물.
- [0590] 37. 선행하는 구현예들 중 어느 한 구현예에 있어서, 하기 T 세포 에피토프들, 즉: 서열번호 1-4의 에피토프, 서열번호 5-9의 에피토프, 서열번호 5-9의 에피토프 : 10-18, 서열번호 19-20인 에피토프, 서열번호 22-23인 에피토프, 서열번호 24-26인 에피토프, 서열번호 27-39인 에피토프, 서열번호 40-43의 에피토프, 서열번호 44-47의 에피토프, 서열번호 48-58의 에피토프, 서열번호 59-65의 에피토프, 서열번호 59-65의 에피토프 66-71 및 서열번호 72-77의 에피토프, 또는 상기 언급된 서열번호와 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 상기 언급된 T 세포 에피토프들은 함께 그룹화되는, 면역원성 작제물.
- [0591] 38. 구현예 37에 있어서, 서열번호 5-9를 갖는 T 세포 에피토프를 포함하는 그룹은 2개의 그룹으로 분할되고, 여기서 제1 그룹은 서열번호 5-6을 갖는 T 세포 에피토프를 포함하고 제2 그룹은 서열번호 7-9를 갖는 T 세포 에피토프 또는 상기 언급된 SEQ ID NO와 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 앞서 언급된 T 세포 에피토프를 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0592] 39. 구현예 37 내지 38 중 어느 한 구현예에 있어서, 서열번호 10-18을 갖는 T 세포 에피토프를 포함하는 그룹은 2개의 그룹으로 분할되고, 여기서 제1 그룹은 서열번호 10-16을 갖는 T 세포 에피토프를 포함하고 제2 그룹은 서열번호 17-18을 갖는 T 세포 에피토프 또는 상기 언급된 SEQ ID NO와 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 앞서 언급된 T 세포 에피토프를 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0593] 40. 구현예 37 내지 39 중 어느 한 구현예에 있어서, 서열번호 72-77을 갖는 T 세포 에피토프를 포함하는 그룹은 2개의 그룹으로 분할되고, 여기서 제1 그룹은 서열번호 72-74를 갖는 T 세포 에피토프를 포함하고 제2 그룹은 서열번호 75-77을 갖는 T 세포 에피토프 또는 상기 언급된 SEQ ID NO와 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 앞서 언급된 T 세포 에피토프를 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0594] 41. 구현예 37 내지 40 중 어느 한 구현예에 있어서, 항원 단위는 서열번호 97-160 또는 서열번호 97-160과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 T 세포 에피토프의 하나 이상의 그룹을 추가로 포함하고, 여기서 다음 T 세포 에피토프들, 즉: 서열번호 97-102의 에피토프, 서열번호 103-109의 에피토프, 서열번호 110-111의 에피토프, 서열번호 112-113인 에피토프, 서열번호 114-118인 에피토프, 서열번호 120-123인 에피토프

프, 서열번호 124-129인 에피토프, 서열번호 124-129인 에피토프 130-134, 서열번호 135-137인 에피토프, 서열번호 138-140인 에피토프, 서열번호 141-146인 에피토프, 서열번호 147-152인 에피토프, 서열번호 153-160인 에피토프, 또는 상기 언급된 서열번호와 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 상기 언급된 T 세포 에피토프들은 함께 그룹화되는, 면역원성 작제물.

- [0595] 42. 구현예 41에 있어서, 서열번호 114-118을 갖는 T 세포 에피토프를 포함하는 그룹은 2개의 그룹으로 분할되고, 여기서 제1 그룹은 서열번호 114-115를 갖는 T 세포 에피토프를 포함하고 제2 그룹은 서열번호 116-118을 갖는 T 세포 에피토프 또는 상기 언급된 서열번호와 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 앞서 언급된 T 세포 에피토프를 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0596] 43. 구현예 41 내지 42 중 어느 한 구현예에 있어서, 서열번호 141-146을 갖는 T 세포 에피토프를 포함하는 그룹은 2개의 그룹으로 분할되고, 여기서 제1 그룹은 서열번호 141-146을 갖는 T 세포 에피토프를 포함하고 제2 그룹은 서열번호 144-146을 갖는 T 세포 에피토프 또는 상기 언급된 서열번호와 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 앞서 언급된 T 세포 에피토프를 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0597] 44. 구현예 41 내지 43 중 어느 한 구현예에 있어서, 서열번호 147-152를 갖는 T 세포 에피토프를 포함하는 그룹은 2개의 그룹으로 분할되고, 여기서 제1 그룹은 서열번호 147-149를 갖는 T 세포 에피토프를 포함하고 제2 그룹은 서열번호 150-152를 갖는 T 세포 에피토프 또는 상기 언급된 서열번호와 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 앞서 언급된 T 세포 에피토프를 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0598] 45. 구현예 41 내지 44 중 어느 한 구현예에 있어서, 서열번호 153-160을 갖는 T 세포 에피토프를 포함하는 그룹은 2개의 그룹으로 분할되고, 여기서 제1 그룹은 서열번호 153-157을 갖는 T 세포 에피토프를 포함하고 제2 그룹은 서열번호 158-160을 갖는 T 세포 에피토프 또는 상기 언급된 서열번호와 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 앞서 언급된 T 세포 에피토프를 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0599] 46. 구현예 37 내지 45 중 어느 한 구현예에 있어서, 항원 단위는 서열번호 78-96 또는 서열번호 78-96과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 T 세포 에피토프의 하나 이상의 그룹을 추가로 포함하고, 여기서 다음의 T 세포 에피토프, 즉: 서열번호 78-84의 에피토프 및 서열번호 86-96의 에피토프, 또는 전술한 서열번호와 적어도 73%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 전술한 T 세포 에피토프와 서로 그룹화되는, 면역원성 작제물.
- [0600] 47. 구현예 46에 있어서, 서열번호 78-84를 갖는 T 세포 에피토프를 포함하는 그룹은 2개의 그룹으로 분할되고, 여기서 제1 그룹은 서열번호 78-79를 갖는 T 세포 에피토프를 포함하고 제2 그룹은 서열번호 80-84를 갖는 T 세포 에피토프 또는 상기 언급된 서열번호와 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 앞서 언급된 T 세포 에피토프를 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0601] 48. 구현예 46 내지 47 중 어느 한 구현예에 있어서, 서열번호 86-96을 갖는 T 세포 에피토프를 포함하는 그룹은 2개의 그룹으로 분할되고, 여기서 제1 그룹은 서열번호 86-93을 갖는 T 세포 에피토프를 포함하고 제2 그룹은 서열번호 94-96을 갖는 T 세포 에피토프 또는 상기 언급된 서열번호와 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 앞서 언급된 T 세포 에피토프를 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0602] 49. 구현예 37 내지 48 중 어느 한 구현예에 있어서, 항원 단위는 서열번호 21 또는 서열번호 21과 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 T 세포 에피토프를 단일의 별개의 에피토프로서 추가로 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0603] 50. 구현예 49에 있어서, 항원 단위는 단일의 별개의 에피토프로서 하기 T 세포 에피토프 중 하나 이상을 추가로 포함하는 것인 면역원성 작제물: 서열번호 85의 T 세포 에피토프 및 서열번호 119의 T 세포, 또는 서열번호 85 및 119와 각각 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 전술한 T 세포 에피토프.
- [0604] 51. 선행하는 구현예들 중 어느 한 구현예에 있어서, T 세포 에피토프의 일부 또는 전부 및/또는 T 세포 에피토프 그룹의 일부 또는 전부는 T 세포 에피토프 링커에 의해 서로 분리되는, 면역원성 작제물.
- [0605] 52. 구현예 51에 있어서, T 세포 에피토프 링커는 비면역원성이며 좋기로는 유연한 것인 면역원성 작제물.
- [0606] 53. 구현예 51 내지 52 중 어느 한 구현예에 있어서, 항원 단위에 포함된 모든 T 세포 에피토프 링커는 동일한 것인 면역원성 작제물.
- [0607] 54. 현예 51 내지 53 중 어느 한 구현예에 있어서, T 세포 에피토프 링커는 세린 및/또는 글리신-풍부 링커인,

면역원성 작제물.

- [0608] 55. 구현예 51 내지 54 중 어느 한 구현예에 있어서, T 세포 에피토프 링커는 하나 이상의 류신 잔기를 추가로 포함하는 세린 및/또는 글리신 풍부 링커인 면역원성 작제물.
- [0609] 56. 선행하는 구현예들 중 어느 한 구현예에 있어서, 항원 단위는 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 73% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0610] 57. 구현예 56에 있어서, 항원 단위는 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 75% 내지 80% 서열 동일성, 종기로는 적어도 81% 내지 85%, 더욱 종기로는 적어도 86% 내지 90% 또는 적어도 91% 내지 95%, 가장 종기로는 적어도 96% 내지 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0611] 58. 구현예 56에 있어서, 항원 단위는 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 종기로는 여기서 항원 단위는 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 가지며, 더욱 종기로는 여기서 항원 단위는 서열번호 167의 아미노산 서열을 포함하거나 더더욱 종기로는 항원 단위는 서열번호 167의 아미노산 서열을 갖는, 면역원성 작제물.
- [0612] 59. 선행하는 구현예들 중 어느 한 구현예에 있어서, 표적화 단위는 항원 제시 세포 상의 표면 분자와 상호작용하는 모이어티이거나 이를 포함하고, 종기로는 표적화 단위는 인간 항원 제시 세포의 표면 분자와 상호작용하는 모이어티이거나 이를 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0613] 60. 구현예 59에 있어서, 표면 분자는 MHC, CD14, CD40, CLEC9A, 케모카인 수용체, 예컨대 CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8 및 XCR1 및 To11 유사 수용체, 예컨대 TLR-2, TLR-4 또는 TLR-5로 구성된 군으로부터 선택되고, 종기로는 여기서 표면 분자는 HLA; hCD14, hCD40, hCLEC9A, 인간 케모카인 수용체, 예컨대 hCCR1, hCCR3, hCCR4, hCCR5, hCCR6, hCCR7, hCCR8 및 hXCR1 및 To11 유사 수용체 예컨대 hTLR-2, hTLR-4 또는 hTLR-5로 구성된 군으로부터 선택되는, 면역원성 작제물.
- [0614] 61. 구현예 59 내지 60 중 어느 한 구현예에 있어서, 표적화 단위는 가용성 CD40 리간드, 종기로는 인간 가용성 CD40 리간드, CCL4 및 이의 이소형, 종기로는 인간 CCL4 및 이의 이소형, CCL5, 종기로는 인간 CCL5, CCL19, 종기로는 인간 CCL19, CCL20, 종기로는 인간 CCL20, CCL21, 종기로는 인간 CCL21, 대식세포 염증성 단백질 알파 (이의 이소형 포함), 예컨대 마우스 CCL3, 인간 CCL3, 인간 CCL3L1, 인간 CCL3L2 및 인간 CCL3L3, XCL1, 종기로는 인간 XCL1, XCL2, 종기로는 인간 XCL2, 플라젤린, 항-HLA-DP, 항-HLA-DR, 항-pan HLA 클래스 II, 항-CD40, 종기로는 항-인간 CD40, 항-TLR-2, 종기로는 항-인간 TLR-2, 항-TLR-4, 종기로는 항-인간 TLR-4, 항-TLR-5, 종기로는 항-인간 TLR-5 또는 항-CLEC9A, 종기로는 항-인간 CLEC9A을 포함하거나 이로 구성된 것인, 면역원성 작제물.
- [0615] 62. 구현예 61에 있어서, 표적화 단위는 인간 MIP-1 α (LD78β, CCL3L1)를 포함하거나 이로 구성된 것인 면역원성 작제물.
- [0616] 63. 구현예 62에 있어서, 표적화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 24-93과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 예를 들어 아미노산 서열 26-93을 포함하거나 또는 서열번호 168의 아미노산 서열 28-93을 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0617] 64. 구현예 63에 있어서, 표적화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 24-93과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 예를 들어 서열번호 168의 아미노산 서열 26-93로 구성되거나 또는 서열번호 168의 아미노산 서열 28-93으로 구성된 것인 면역원성 작제물.
- [0618] 65. 구현예 64에 있어서, 표적화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 24-93으로 구성되거나 서열번호 168의 아미노산 서열 26-93으로 구성된 것인 면역원성 작제물.
- [0619] 66. 구현예 61에 있어서, 표적화 단위는 서열번호 169의 아미노산 서열 20-260과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 예를 들어 서열번호 169의 아미노산 서열 20-260을 포함하는, 면역원성 작제물. .
- [0620] 67. 구현예 66에 있어서, 표적화 단위는 서열번호 169의 아미노산 서열 20-260과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 예를 들어 서열번호 169의 아미노산 서열 20-260로 구성되는, 면역원성 작제물.
- [0621] 68. 구현예 67에 있어서, 표적화 단위는 서열번호 169의 아미노산 서열 20-260으로 구성된 것인 면역원성 작제

물.

- [0622] 69. 구현예 2 내지 68 중 어느 한 구현예에 있어서, 다량체화 단위는 이량체화 단위, 삼량체화 단위 및 사량체화 단위로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 다량체화 단위는 선택적으로 하나 이상의 공유결합을 형성하는 능력을 갖는 힌지 영역을 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0623] 70. 구현예 69에 있어서, 다량체화 단위는 인간 콜라겐 유래 삼량체화 또는 T4 피브리틴의 C-말단 도메인과 같은 삼량체화 단위인 면역원성 작제물.
- [0624] 71. 구현예 70에 있어서, 다량체화 단위는 인간 콜라겐 유래 삼량체화 단위, 종기로는 인간 콜라겐 유래 XVIII 유래 삼량체화 도메인 및 인간 콜라겐 XV 유래 삼량체화 도메인으로 구성된 군으로부터 선택되는, 면역원성 작제물.
- [0625] 72. 구현예 69에 있어서, 다량체화 단위는 p53으로부터 유래된 도메인인 사량체화 단위인 면역원성 작제물.
- [0626] 73. 구현예 69 내지 72 중 어느 한 구현예에 있어서, 다량체화 단위는 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 능력을 갖는 힌지 영역을 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0627] 74. 구현예 69 내지 73 중 어느 한 구현예에 있어서, 힌지 영역은 Ig 유래, 예컨대 인간 Ig로부터 유래된 것, 예컨대 hIgG1 또는 hIgG2 또는 hIgG3 또는 hIgM으로부터 유래된 것인 면역원성 작제물.
- [0628] 75. 구현예 69 및 73 내지 74 중 어느 한 구현예에 있어서, 다량체화 단위는 이량체화 단위이고, 상기 이량체화 단위는 이량체화를 촉진하는 또 다른 도메인을 추가로 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0629] 76. 구현예 75에 있어서, 다른 도메인은 면역글로불린 도메인, 종기로는 면역글로불린 불변 도메인인 면역원성 작제물.
- [0630] 77. 구현예 75 내지 76 중 어느 한 구현예에 있어서, 다른 도메인은 IgG, 종기로는 IgG3, 더욱 종기로는 hIgG3 으로부터 유래된 카르복시말단 C 도메인인 면역원성 작제물.
- [0631] 78. 구현예 75 내지 77 중 어느 한 구현예에 있어서, 이량체화 단위는 GGGSSGGSG와 같은 글리신-세린 풍부 링커와 같은 이량체화 단위 링커를 추가로 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0632] 79. 구현예 78에 있어서, 이량체화 단위 링커는 힌지 영역과 이량체화를 촉진하는 다른 도메인을 연결하는, 면역원성 작제물.
- [0633] 80. 구현예 75 내지 79 중 어느 한 구현예에 있어서, 이량체화 단위는 힌지 엑손 h1 및 힌지 엑손 h4, 이량체화 단위 링커 및 인간 IgG3의 CH3 도메인을 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0634] 81. 구현예 80에 있어서, 이량체화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 94-237과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0635] 82. 구현예 81에 있어서, 이량체화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 94-237과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로 구성된 것인 면역원성 작제물.
- [0636] 83. 구현예 82에 있어서, 이량체화 단위는 서열번호 168의 아미노산 서열 94-237로 구성된 것인 면역원성 작제물.
- [0637] 84. 선행하는 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 작제물은 폴리뉴클레오타이드 (i)이고, 종기로는 상기 폴리뉴클레오타이드는 신호 펩타이드를 추가로 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 면역원성 작제물.
- [0638] 85. 구현예 84에 있어서, 신호 펩타이드는 표적화 단위의 천연 리더 서열인 면역원성 작제물.
- [0639] 86. 구현예 85에 있어서, 신호 펩타이드는 Ig VH 신호 펩타이드, 인간 TPA 신호 펩타이드 또는 인간 MIP1- $\alpha$  (CCL3L1) 신호 펩타이드이고, 여기서 종기로는 상기 폴리뉴클레오타이드는 인간 MIP-1 $\alpha$  (LD78 $\beta$ , CCL3L1)를 포함하거나 이로 이루어진 표적화 단위를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 신호 펩타이드는 인간 MIP1- $\alpha$  (CCL3L1) 신호 펩타이드인, 면역원성 작제물.
- [0640] 87. 구현예 84 내지 86 중 어느 한 구현예에 있어서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 168의 아미노산 서열 24-93과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 예컨대 서열번호 168의 아미노산 서열 26-93을 포함하거나 서열번호 168의 아미노산 서열 28-93을 포함하는 표적화 단위를 인코딩하고 추가로 서열번호 168의 아미노산 서열 1-23과 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 신호 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드

서열을 포함하는, 번역원성 작제물.

- [0641] 88. 선행하는 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 작제물은 폴리뉴클레오타이드인 번역원성 작제물.
- [0642] 89. 구현예 88에 있어서, 폴리뉴클레오타이드는 구현예 1 내지 87 중 어느 한 구현예에 정의된 뉴클레오타이드 서열인 번역원성 작제물.
- [0643] 90. 구현예 88 내지 89 중 어느 한 구현예에 있어서, 폴리뉴클레오타이드는 DNA 또는 RNA인 번역원성 작제물.
- [0644] 91. 구현예 1 내지 90, 124, 125 및 127 중 어느 한 구현예에 정의된 폴리뉴클레오타이드.
- [0645] 92. 구현예 91에 따른 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터.
- [0646] 93. 구현예 92에 있어서, 벡터는: a) 구현예 91에 따른 폴리뉴클레오타이드 및 b) 하나 이상의 번역자극 화합물을 인코딩하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는 폴리스스트론 벡터인 벡터로서, 여기서 상기 벡터는 폴리뉴클레오타이드에 의해 인코딩된 폴리펩타이드와 하나 이상의 번역자극 화합물의 별도의 분자로서의 공동발현을 허용하는 것인, 벡터.
- [0647] 94. 구현예 93에 있어서, 벡터는 하나 이상의 공동발현 요소, 예컨대 IRES 요소, 2A 펩타이드, 프로모터 및 양방향 프로모터로 구성된 군으로부터 선택되는 공동발현 요소를 포함하는 벡터.
- [0648] 95. 구현예 92 또는 93 중 어느 한 구현예에 있어서, 하나 이상의 번역자극 화합물은 APC를 자극하는 화합물이고, 자극은 APC의 유인, 활성화, 성숙 및/또는 증식을 초래하는 것인 벡터.
- [0649] 96. 구현예 92 내지 94 중 어느 한 구현예에 있어서, 벡터는 DNA 벡터 및 RNA 벡터로 구성된 군으로부터 선택되는 벡터.
- [0650] 97. 구현예 96에 있어서, 벡터는 DNA 벡터, 예컨대 DNA 플라스미드 또는 DNA 바이러스, 예를 들어 아데노바이러스, 백시니아 바이러스, 아데노 관련 바이러스, 거대세포바이러스 및 센다이 바이러스로 구성된 군으로부터 선택되는 DNA 바이러스 벡터인 벡터.
- [0651] 98. 구현예 96에 있어서, 벡터는 RNA 벡터, 예컨대 RNA 플라스미드 또는 RNA 바이러스, 예를 들어 알파바이러스, 렌티바이러스, 몰로니 쥐 백혈병 바이러스 및 랩도바이러스로 구성된 군으로부터 선택되는 레트로바이러스 벡터와 레트로바이러스 벡터인, 벡터.
- [0652] 99. 구현예 92 내지 98 중 어느 한 구현예에 정의된 벡터를 제조하는 방법으로서, 상기 방법은:
  - [0653] a) 시험관내에서 세포를 벡터로 형질감염 또는 형질도입하는 단계;
  - [0654] b) 상기 세포를 배양하는 단계;
  - [0655] c) 선택적으로 세포를 용해시켜 세포로부터 벡터를 방출시키는 단계; 및
  - [0656] d) 벡터를 분리하고 선택적으로 정제하는 단계
 를 포함하는 방법.
- [0657] 100. 구현예 91에 따른 폴리뉴클레오타이드 또는 구현예 92 내지 98 중 어느 한 구현예에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.
- [0658] 101. 구현예 1 내지 83 중 어느 한 구현예에 정의된 핵산에 의해 인코딩되고 구현예 123 및 126에 정의된 바와 같은 폴리펩타이드.
- [0659] 102. 구현예 101에 따른 복수개의 폴리펩타이드로 구성된 다량체 단백질.
- [0660] 103. 구현예 102에 있어서, 동종이량체 단백질 또는 이종이량체 단백질, 종기로는 동종이량체 단백질과 같이, 청구항 101에 정의된 바와 같은 2개의 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질인 다량체 단백질.
- [0661] 104. 구현예 101에 따른 폴리펩타이드를 제조하는 방법으로서, 상기 방법은:
  - [0662] a) 청구항 91에 따른 폴리뉴클레오타이드 또는 이러한 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터로 세포를 형질감염 또는 형질도입시키는 단계;
  - [0663] b) 세포를 배양하는 단계;

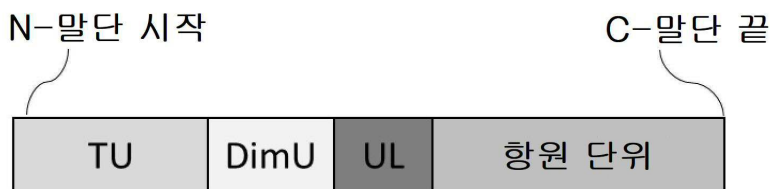
- [0665] c) 세포로부터 폴리펩타이드를 분리하는 단계; 및
- [0666] d) 선택적으로 단리된 폴리펩타이드를 정제하는 단계
- [0667] 를 포함하는, 방법.
- [0668] 105. 구현예 102 내지 103 중 어느 한 구현예에 따른 다량체 단백질을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0669] a) 청구항 91에 따른 폴리뉴클레오타이드 또는 이러한 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터로 세포를 형질 감염 또는 형질도입시키는 단계 ;
- [0670] b) 세포를 배양하는 단계;
- [0671] c) 세포로부터 다량체 단백질을 분리하는 단계; 및
- [0672] d) 선택적으로 단리된 다량체 단백질을 정제하는 단계
- [0673] 를 포함하는, 방법.
- [0674] 106. 약제로서 사용하기 위한, 구현예 1 내지 90 및 123 내지 127 중 어느 한 구현예에 따른 면역원성 작제물 또는 구현예 91에 따른 폴리뉴클레오타이드 또는 구현예 92 내지 98 중 어느 한 구현예에 따른 벡터 또는 구현예 101에 따른 폴리펩타이드 또는 구현예 102 내지 103 중 어느 한 구현예에 따른 다량체 단백질.
- [0675] 107. 구현예 1 내지 90 및 123 내지 127 중 어느 한 구현예에 따른 면역원성 작제물 또는 구현예 91에 따른 폴리뉴클레오타이드 또는 구현예 92 내지 98 중 어느 한 구현예에 따른 벡터 또는 구현예 101에 따른 폴리펩타이드 또는 구현예 102 내지 103 중 어느 한 구현예에 따른 다량체 단백질 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 약학적 조성물 또는 백신.
- [0676] 108. 구현예 107에 있어서, 약학적으로 허용되는 담체 및 구현예 92 내지 98 중 어느 한 구현예에 따른 벡터를 포함하는, 약학적 조성물 또는 백신.
- [0677] 109. 구현예 107 내지 108 중 어느 한 구현예에 있어서, 약학적으로 허용되는 담체는 식염수, 완충 식염수, 예컨대 PBS, 텍스트로스, 물, 글리세롤, 에탄올, 수성 완충액, 예컨대 예컨대 등장성 수성 완충액 또는 티로드 완충액(Tyrod's buffer), 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물 또는 백신.
- [0678]
- [0679] 110. 구현예 107 내지 109 중 어느 한 구현예에 있어서, 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터에 의한 세포의 형질감염을 촉진하는 분자를 추가로 포함하는 약학적 조성물 또는 백신.
- [0680] 111. 구현예 107 내지 110 중 어느 한 구현예에 있어서, 약학적 조성물 또는 백신은
- [0681] 폴리(에틸렌 옥사이드) 및 폴리프로필렌 옥사이드의 블록을 포함하는 약학적으로 허용되는 양친매성 블록 코폴리머를 포함하되, 예를 들어 상기 약학적으로 허용되는 양친매성 블록 코폴리머를 0.2% w/v 내지 20% w/v의 양으로 포함하는 것인, 약학적 조성물 또는 백신.
- [0682] 112. 구현예 107 및 109 내지 110 중 어느 한 구현예에 있어서, 조성물 또는 백신은 폴리펩타이드 또는 다량체 단백질을 5 µg 내지 5 mg 범위로 포함하는 것인 약학적 조성물 또는 백신.
- [0683] 113. 구현예 107 내지 111 중 어느 한 구현예에 있어서, 조성물 또는 백신은 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터를 0.1 내지 10 mg, 예를 들어 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 또는 1 mg 또는 예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mg 범위의 양으로 포함하는 것인, 약학적 조성물 또는 백신.
- [0684] 114. 구현예 107 내지 113 중 어느 한 구현예에 있어서, SARS-CoV-2에 의해 유발된 질병의 치료에 사용하기 위한 것인, 약학적 조성물 또는 백신.
- [0685] 115. 구현예 114에 있어서, 치료는 예방적 처치인 약학적 조성물 또는 백신.
- [0686] 116. 구현예 114에 있어서, 치료는 치료적 처치인, 약학적 조성물 또는 백신.
- [0687] 117. SARS-CoV-2에 의해 유발된 질병을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 구현예 107 내지 113 중 어느 한 구현예에 따른 약학적 조성물 또는 백신을 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0688] 118. 구현예 117에 있어서, 상기 대상자는 이러한 질병의 예방을 필요로 하고, 상기 방법은 예방적 처치인, 방

법.

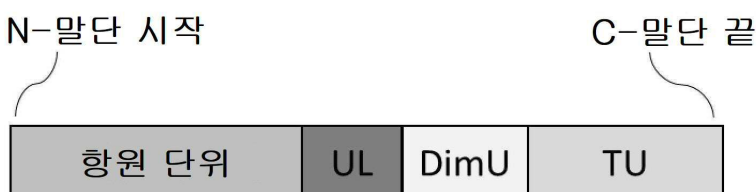
- [0689] 119. 구현예 117에 있어서, 상기 대상자는 이러한 질병을 앓고 있고, 상기 방법은 치료적 처치인, 방법.
- [0690] 120. SARS-CoV-2에 의해 유발된 질병을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 이전에 SARS-CoV-2 백신을 접종받은 대상자에게 구현예 107 내지 113 중 어느 한 구현예에 따른 약학적 조성물 또는 백신을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0691] 121. 구현예 120에 있어서, 상기 방법은 예방적 처치인 방법.
- [0692] 122. 구현예 120에 있어서, 상기 방법은 치료적 처치법인 방법.
- [0693] 123. 구현예 1 내지 90 중 어느 한 구현예에 있어서, 작제물은 서열번호 171, 172, 173, 174, 175, 176 및 177로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 또는 2개의 이러한 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질, 종기로는 서열번호 177의 아미노산을 갖는 폴리펩타이드 또는 2개의 이러한 폴리펩타이드로 구성된 이량체 단백질인, 면역원성 작제물.
- [0694] 124. 구현예 1 내지 90 중 어느 한 구현예에 있어서, 작제물은 서열번호 178, 179, 180, 181, 182, 183 및 184로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 종기로는 서열번호 184의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드인, 면역원성 작제물.
- [0695] 125. 구현예 1 내지 90 중 어느 한 구현예에 있어서, 작제물은 서열번호 185의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드인, 면역원성 작제물.
- [0696] 126. 구현예 1 내지 90 중 어느 한 구현예에 있어서, 작제물은 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166 및 167로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인, 면역원성 작제물.
- [0697] 127. 구현예 1 내지 90 중 어느 한 구현예에 있어서, 작제물은 서열번호 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드를 포함하는 폴리뉴클레오타이드인, 면역원성 작제물.
- [0698] 128. 구현예 123 내지 127 중 어느 한 구현예에 따른 면역원성 작제물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물/백신.
- [0699] 129. 구현예 128에 있어서, 구현예 125의 면역원성 작제물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 백신을 포함하는, 약학적 조성물/백신

**도면**

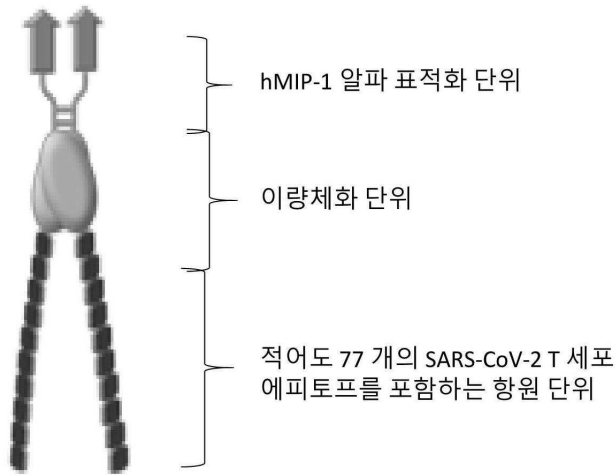
**도면1a**



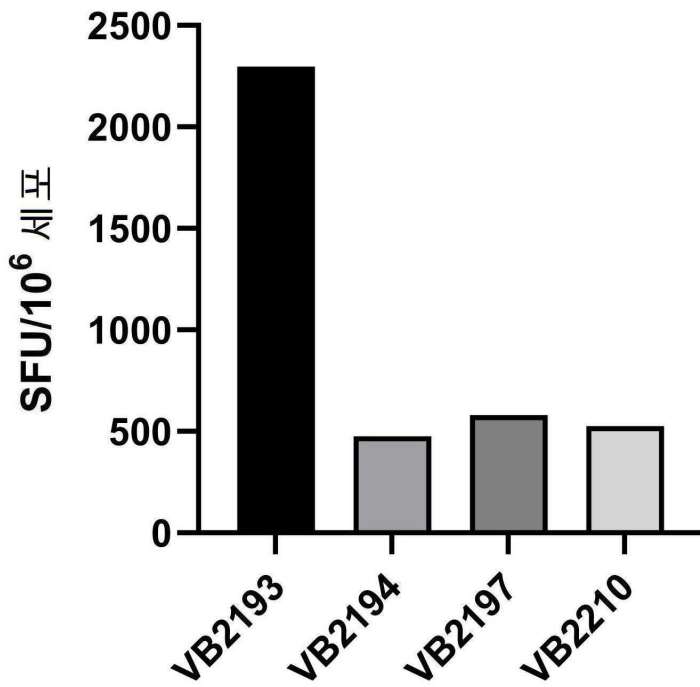
**도면1b**



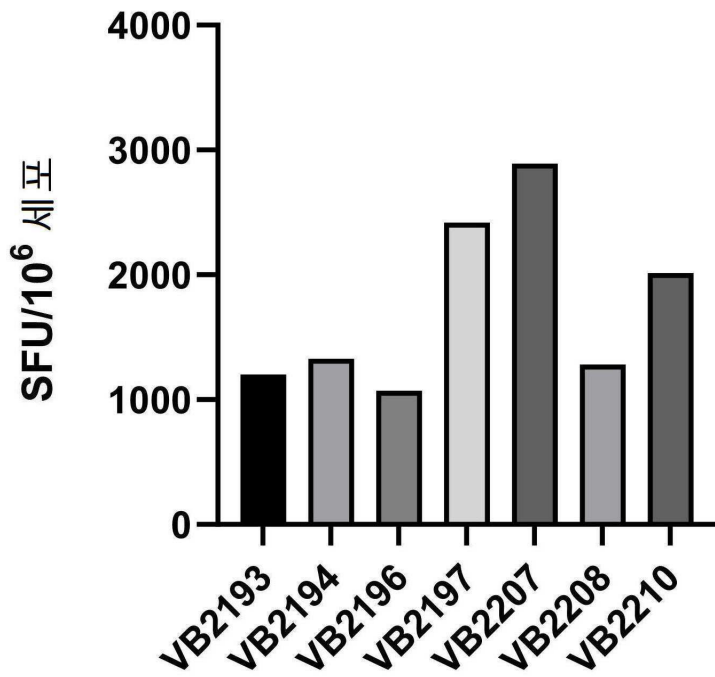
도면2



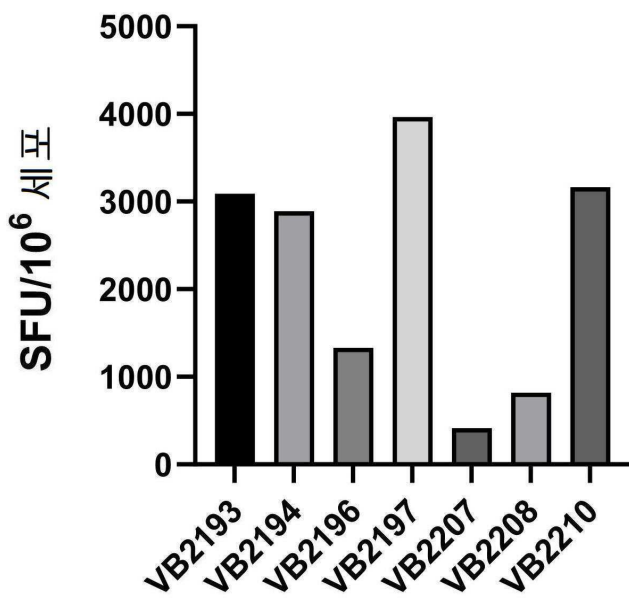
도면3



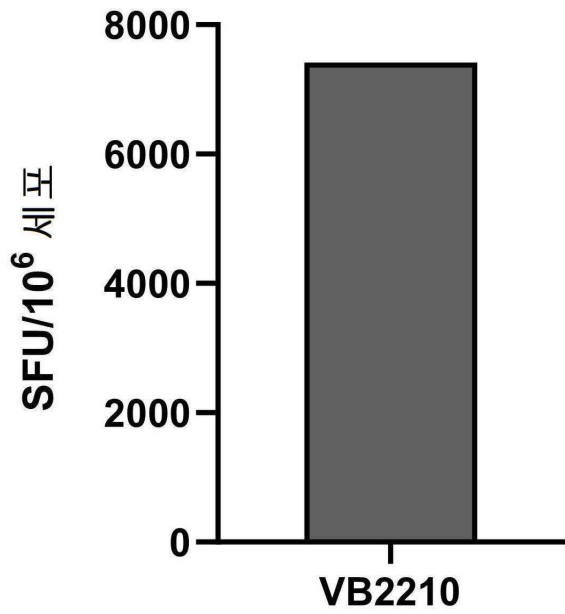
도면4



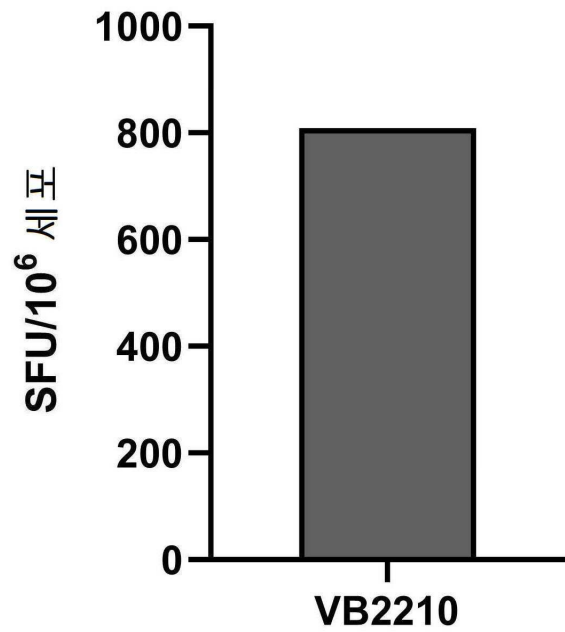
도면5



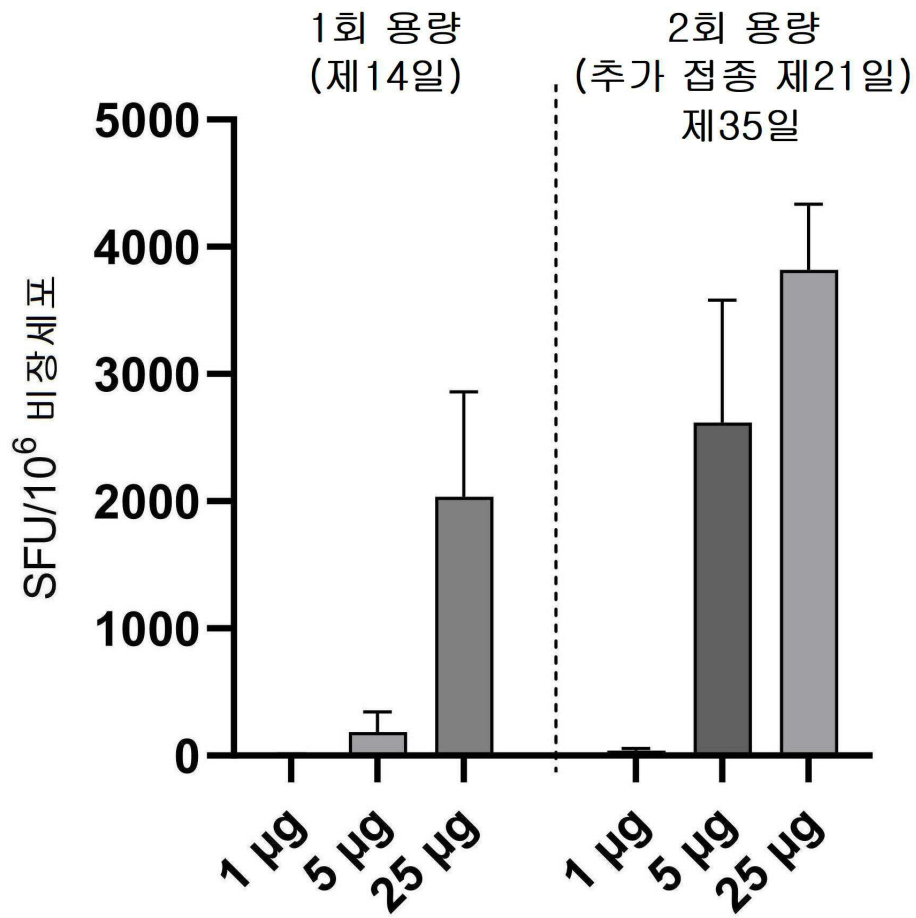
도면6



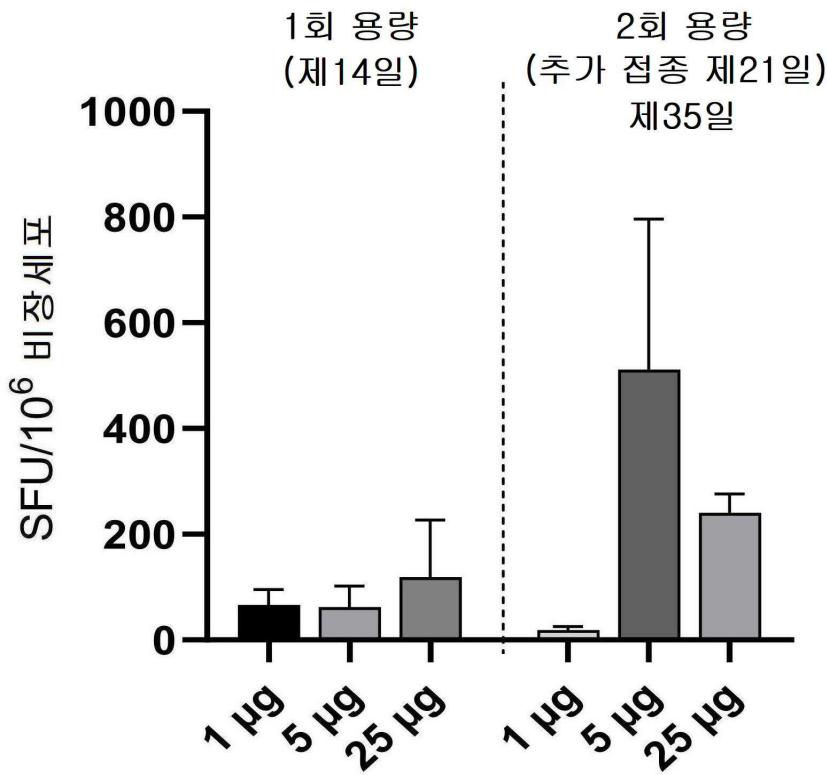
도면7



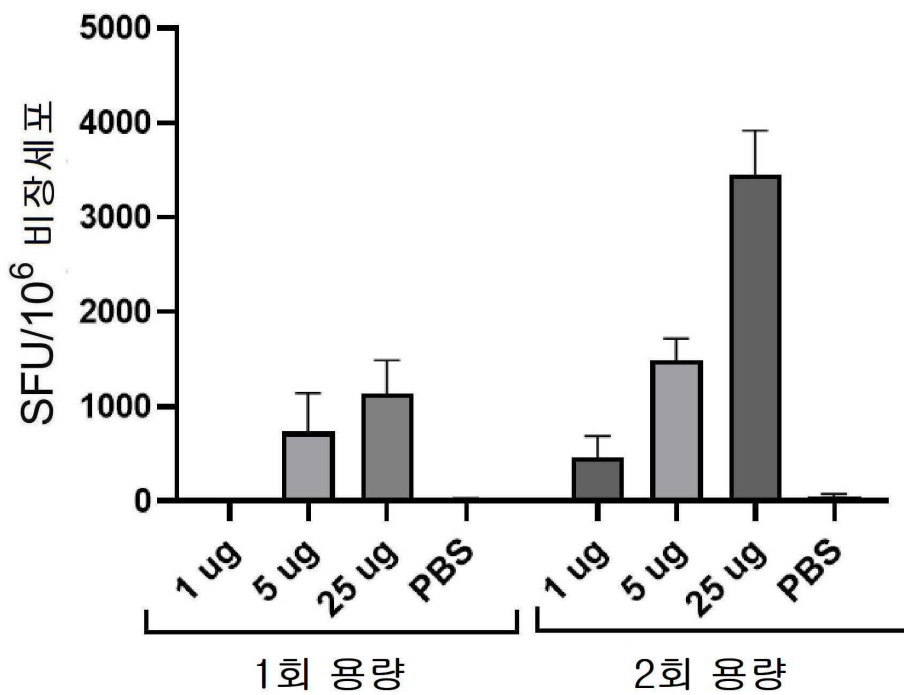
도면8



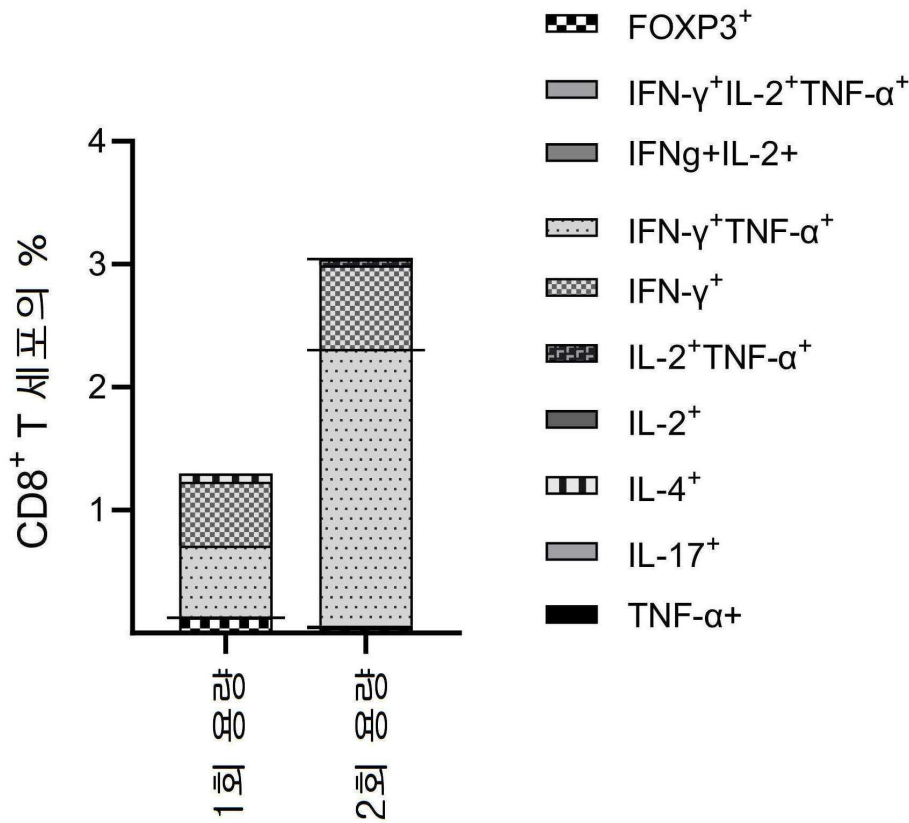
도면9



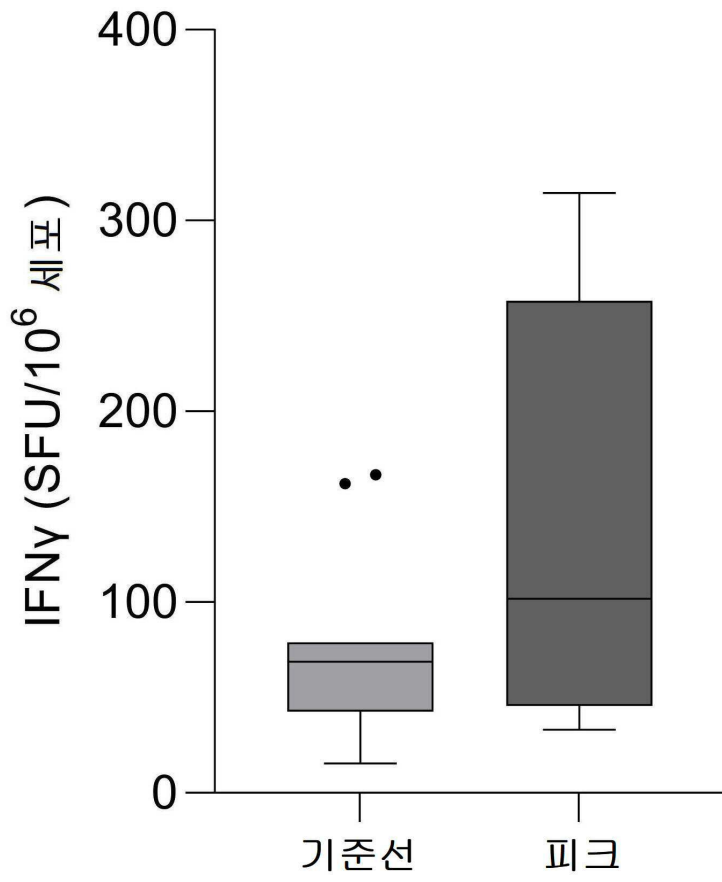
도면10



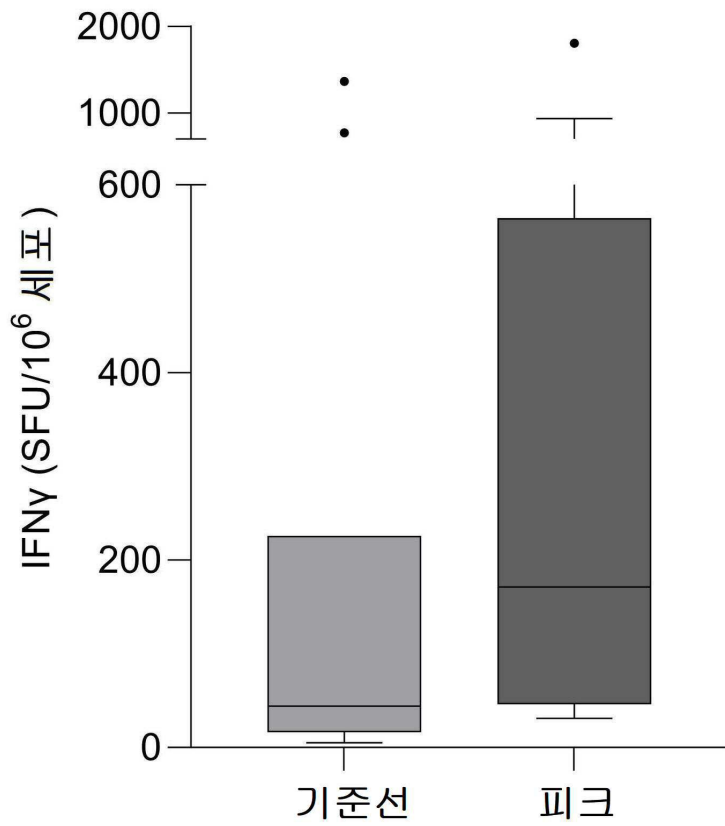
도면11



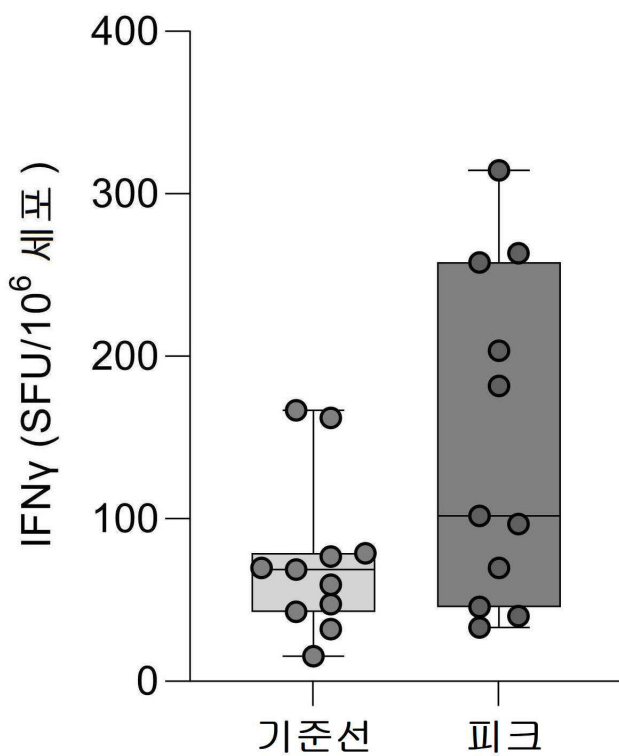
도면12a



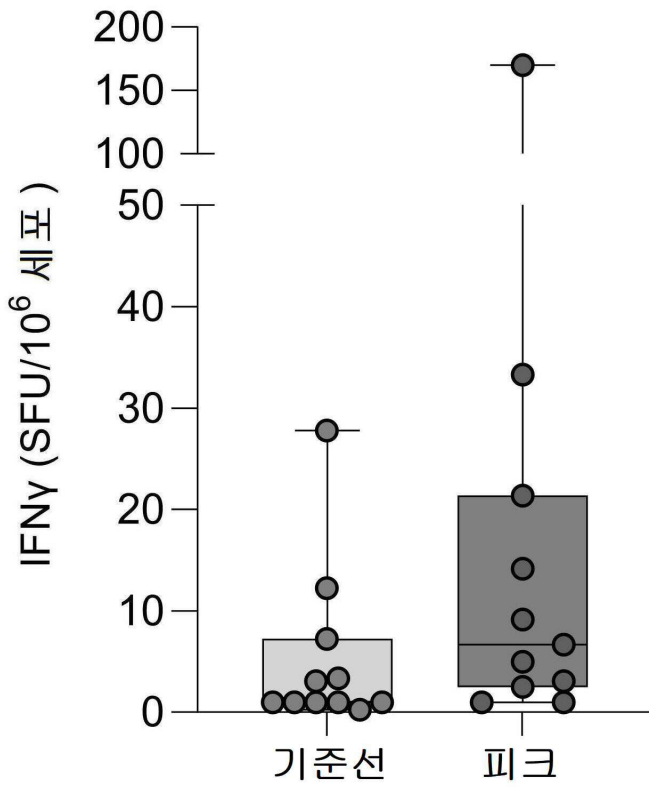
도면12b



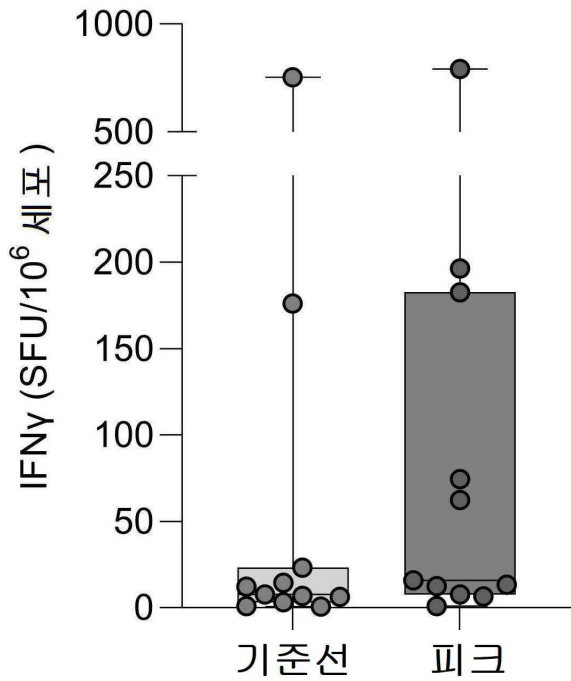
도면13a



도면13b

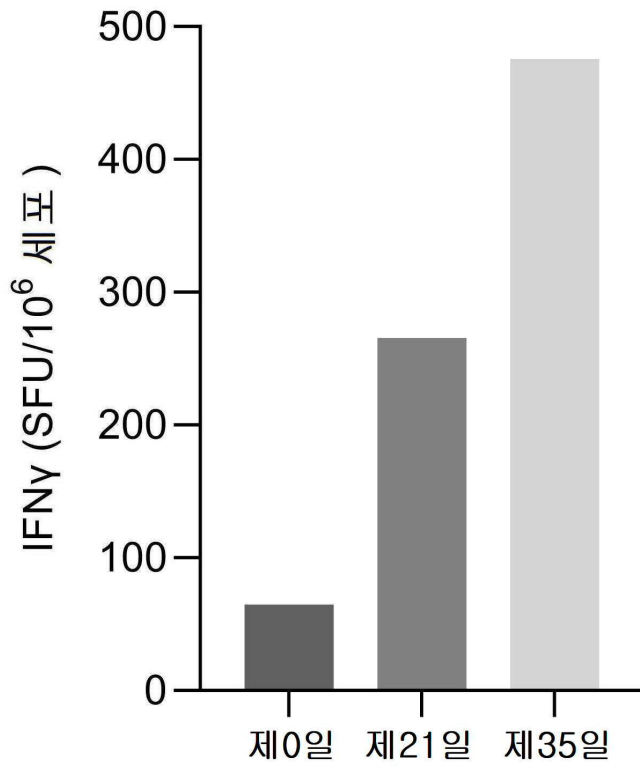


도면13c

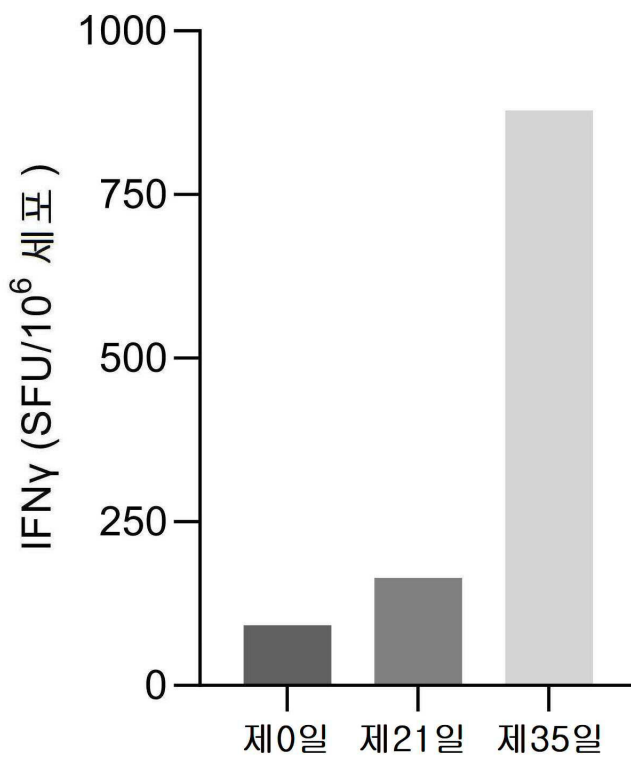




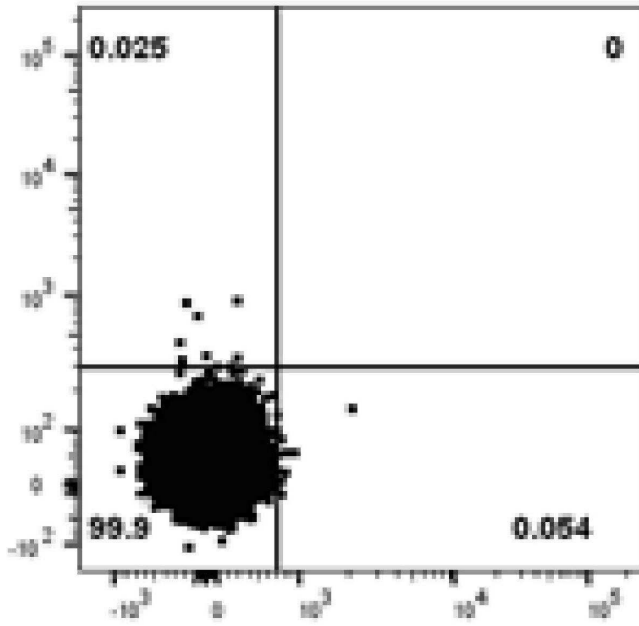
도면14a



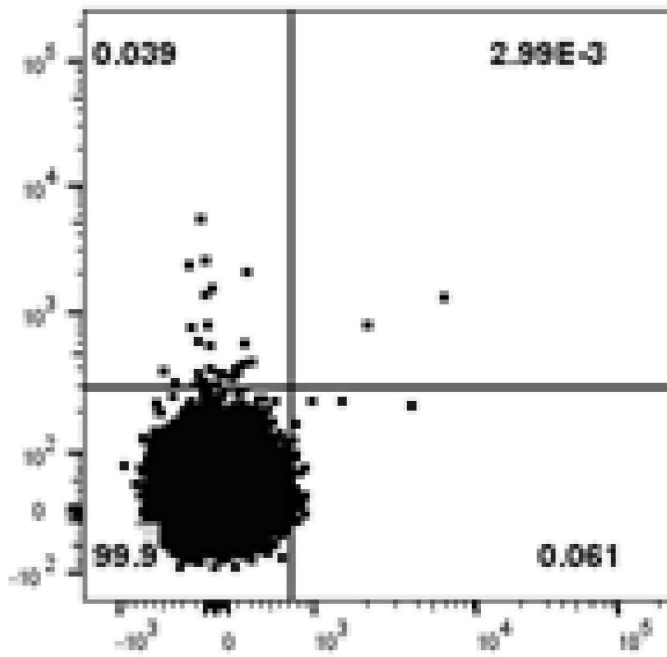
도면14b



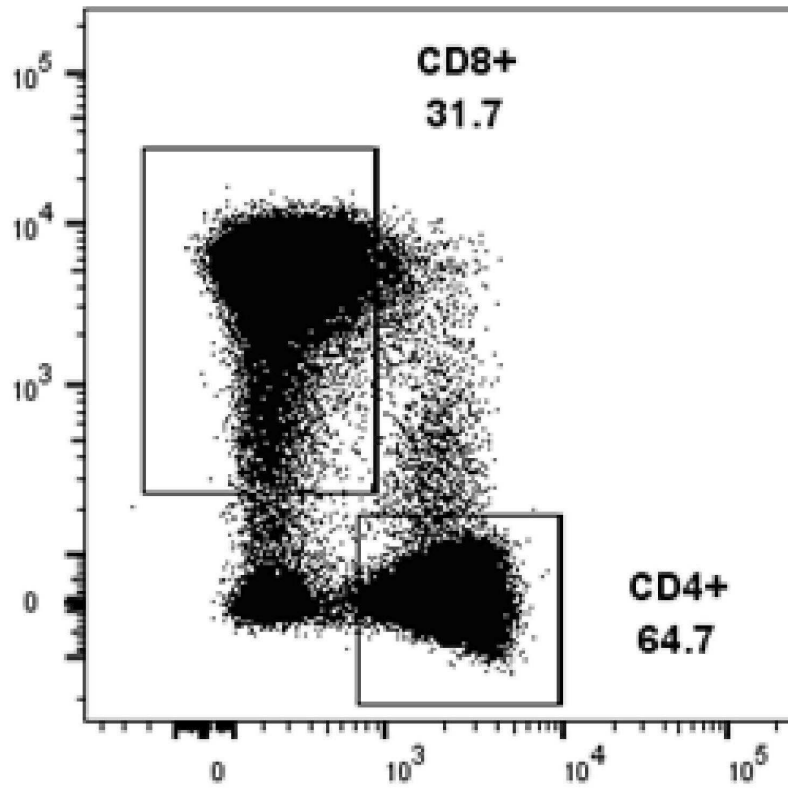
도면15a



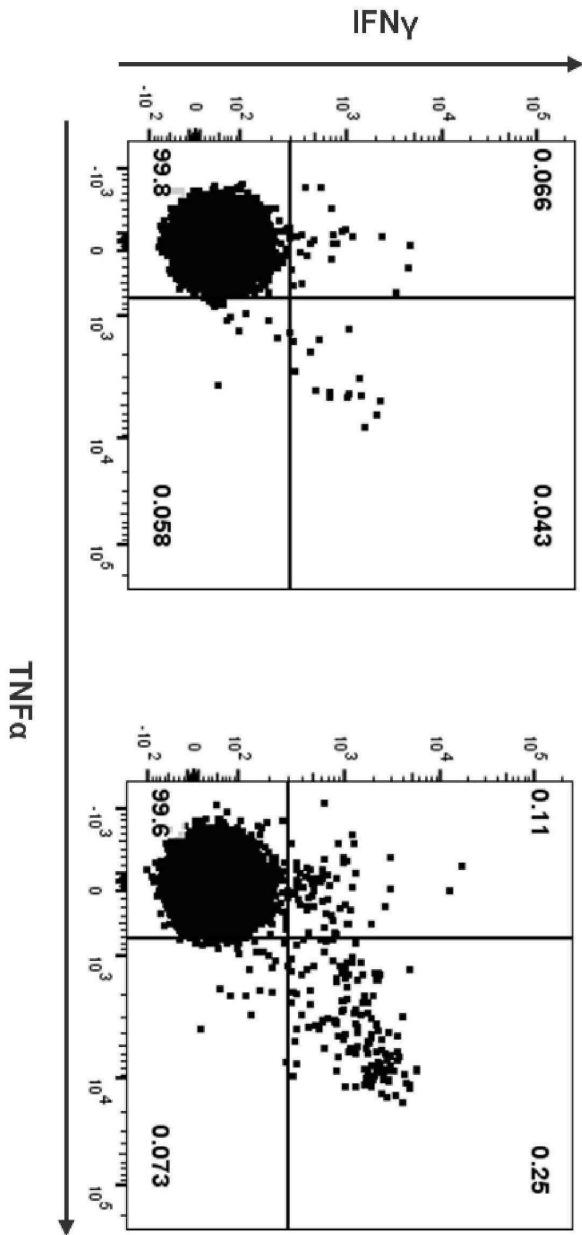
도면15b



도면15c



도면15d



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.