

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393043 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.06

(22) Дата подачи заявки
2022.04.27

(51) Int. Cl. C07K 16/10 (2006.01)
A61K 39/215 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
C07K 14/165 (2006.01)

(54) АНТИТЕЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19 И ПОЯВЛЯЮЩИХСЯ ВАРИАНТОВ

(31) 63/181,138

(32) 2021.04.28

(33) US

(86) PCT/US2022/026516

(87) WO 2022/232255 2022.11.03

(88) 2022.12.22

(71) Заявитель:

ПОПЕЧИТЕЛИ КОЛУМБИЙСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА В НЬЮ-ЙОРКЕ
(US)

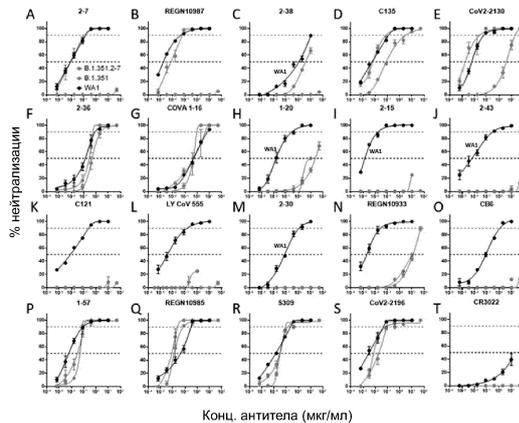
(72) Изобретатель:

Хо Дэвид Д., Хуан Яосин, Наир
Манож С. (US)

(74) Представитель:

Гольшко Н.Т. (RU)

(57) Объект, раскрытый в настоящем документе, относится к рекомбинантному шиповидному белку (S) из варианта В.1.351.2-7 вируса SARS-CoV-2, нуклеотидным последовательностям ДНК и РНК, кодирующим рекомбинантный шиповидный белок В.1.351.2-7 и сконструированным антителам, которые связывают шиповидный белок В.1.351.2-7 и нейтрализуют вирус В.1.351.2-7.



A1

202393043

202393043

A1

АНТИТЕЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19 И ПОЯВЛЯЮЩИХСЯ ВАРИАНТОВ

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество и приоритет предварительной заявки на патент США № 63/181138, поданной 28 апреля 2021 г., содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки.

[0002] Все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Описания этих публикаций включены в данный документ посредством ссылки в данный документ во всей их полноте.

[0003] Раскрытие настоящего патента содержит материал, защищенный авторскими правами. Владелец авторских прав не возражает против факсимильного воспроизведения кем-либо патентного документа или раскрытия патента в том виде, в котором он появляется в патентном файле или записях Управления по патентам и товарным знакам США, но в остальном оставляет за собой любые и все авторские права.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Коронавирусное заболевание 2019 (COVID-19) представляет собой инфекционное заболевание, вызываемое тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2). Заболевание поражает несколько органов тела, включая легкие. Существует острая необходимость в разработке терапевтических средств для лечения и профилактики COVID-19.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В определенных аспектах объект, раскрытый в настоящем документе, представляет собой сконструированное антитело или его функциональный фрагмент, причем антитело или его фрагмент селективно связывает по меньшей мере часть шиповидного белка SARS-CoV-2.

[0006] В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит первую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 4, и вторую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит первую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 6, и вторую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%,

комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 32, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 33.

[0011] В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 2, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 14, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 10, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 28, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 29. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 30, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 34, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 35.

[0012] В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок WA1 SARS-CoV-2 дикого типа. В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7, включающий SEQ ID NO: 1.

[0013] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует вариант вируса SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует вариант вируса SARS-CoV-2 B.1.351.2-7.

[0014] В некоторых аспектах объект, раскрытый в настоящем документе, обеспечивает способ лечения субъекта, имеющего вирусную инфекцию, или предотвращения развития вирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически

эффективного количества композиции, содержащей любое сконструированное моноклональное антитело, раскрытое в настоящем документе, причем антитело или его фрагмент селективно связывает по меньшей мере часть шиповидного белка SARS-CoV-2.

[0015] В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок WA1 SARS-CoV-2 дикого типа. В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7, включающий SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует вариант вируса SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует вариант вируса SARS-CoV-2 B.1.351.2-7.

[0016] В определенных аспектах объект, раскрытый в настоящем документе, представляет собой очищенный белок, содержащий по меньшей мере часть поверхностного белка SARS-CoV-2.

[0017] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть поверхностного белка SARS-CoV-2 представляет собой поверхностный белок варианта B.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления поверхностный белок варианта B.1.351.2-7 представляет собой шиповидный белок (S). В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок содержит аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок включает SEQ ID NO: 1.

[0018] В определенных аспектах объект изобретения, описанный в настоящем документе, представляет собой синтетическую последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую нуклеотидную последовательность, кодирующую шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7.

[0019] В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты представляет собой комплементарную дезоксирибонуклеиновую кислоту (кДНК), кодирующую шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7, содержащий SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты представляет собой матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК), кодирующую вариант шипового белка SARS-CoV-2 B.1.351.2-7, содержащий SEQ ID NO: 1. В некоторых

вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты кодирует шиповидный белок варианта В.1.351.2-7, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты кодирует шиповидный белок варианта В.1.351.2-7, содержащий SEQ ID NO: 1.

[0020] В определенных аспектах объект, раскрытый в настоящем документе, представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую очищенный шиповидный белок, кодируемый аминокислотной последовательностью, определенной в SEQ ID NO: 1, или ее частью, и носитель, причем композиция индуцирует иммунный ответ у нуждающегося в этом субъекта.

[0021] В определенных аспектах объект, раскрытый в настоящем документе, представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую: (i) последовательность синтетической нуклеиновой кислоты, содержащую нуклеотидную последовательность, кодирующую шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 В.1.351.2-7 или его часть; и (ii) носитель.

[0022] В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты представляет собой комплементарную дезоксирибонуклеиновую кислоту (кДНК), кодирующую шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 В.1.351.2-7, содержащий SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты представляет собой информационную рибонуклеиновую кислоту (мРНК), кодирующую шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 В.1.351.2-7, содержащий SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты кодирует шиповидный белок варианта В.1.351.2-7, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты кодирует шиповидный белок варианта В.1.351.2-7, содержащий SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит адъювант.

[0023] В определенных аспектах объект, раскрытый в настоящем документе, обеспечивает способ индукции иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту любой композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергается риску заражения вирусом SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет

собой штамм WA1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.351. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления способ включает схему введения композиции «прайм-бустер». В некоторых вариантах осуществления прайм и бустер включают одну и ту же композицию. В некоторых вариантах осуществления прайм и бустер включают разные композиции.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0024] Файл патента или заявки содержит по меньшей мере одну фигуру, изначально представленную в цвете. Чтобы соответствовать требованиям к патентным заявкам РСТ, многие из представленных в настоящем документе фигур представляют собой черно-белые изображения изначально представленный в цвете изображений.

[0025] На **фиг. 1А-Т** показана нейтрализация штамма вируса SARS-CoV-2 B.1.351, устойчивого к mAb 2-7 (B.1.351.2-7), с помощью моноклональных антител (mAb) к рецептор-связывающему домену (RBD) шиповидного белка (S) B.1.351.2-7. На **фиг. 1А** показана нейтрализация для mAb 2-7. На **фиг. 1В** показана нейтрализация для mAb REGN10987. На **фиг. 1С** показана нейтрализация для mAb 2-38. На **фиг. 1D** показана нейтрализация для mAb C135. На **фиг. 1Е** показана нейтрализация для mAb CoV2-2130. На **фиг. 1F** показана нейтрализация для mAb 2-36. На **фиг. 1G** показана нейтрализация для mAb COVA 1-16. На **фиг. 1H** показана нейтрализация для mAb 1-20. На **фиг. 1I** показана нейтрализация для mAb 2-15. На **фиг. 1J** показана нейтрализация для mAb 2-43. На **фиг. 1K** показана нейтрализация для mAb C121. На **фиг. 1L** показана нейтрализация для mAb LY CoV 555. На **фиг. 1M** показана нейтрализация для mAb 2-30. На **фиг. 1N** показана нейтрализация для mAb REGN10985. На **фиг. 1O** показана нейтрализация для mAb CB6. На **фиг. 1P** показана нейтрализация для mAb 1-57. На **фиг. 1Q** показана нейтрализация для mAb REGN10985. На **фиг. 1R** показана нейтрализация для mAb S309. На **фиг. 1S** показана нейтрализация для mAb CoV2-2196. На **фиг. 1T** показана нейтрализация для mAb CR3022.

[0026] На **фиг. 2А-J** показана нейтрализация штамма вируса SARS-CoV-2 B.1.351, устойчивого к mAb 2-7 (B.1.351.2-7), с помощью моноклональных антител к N-концевому домену (NTD) шиповидного белка B.1.351.2-7. На **фиг. 2А** показана нейтрализация для mAb 4A8. На **фиг. 2В** показана нейтрализация для mAb 4-8. На **фиг. 2С** показана нейтрализация для mAb 5-24. На **фиг. 2D** показана нейтрализация для mAb 1-68. На **фиг. 2Е** показана нейтрализация для mAb 1-87. На **фиг. 2F** показана нейтрализация для mAb 2-51. На **фиг. 2G** показана нейтрализация для mAb 2-17. На **фиг. 2H** показана нейтрализация для mAb 4-18. На **фиг. 2I** показана нейтрализация для mAb 4-19. На **фиг. 2J** показана нейтрализация для

mAb 5-7.

[0027] На **фиг. 3** показан диапазон эффективности нейтрализации (IC_{50} мкг/мл) моноклональных антител, специфичных к RBD шиповидного белка штаммов вируса SARS-CoV-2 WA1 (дикий тип), B.1.351 (бета-вариант) и B.1.351.2-7.

[0028] На **фиг. 4** показана эффективность нейтрализации (IC_{50} мкг/мл) моноклональных антител, специфичных к NTD шиповидного белка штаммов вируса WA1, B.1.351 и B.1.351.2-7.

[0029] На **фиг. 5** показано схематическое изображение мутаций вариантного штамма B.1.351.2-7.

[0030] на **фиг. 6** показана последовательность шиповидного белка B.1.351.2-7. Желтый цвет обозначает NTD. Зеленый шрифт обозначает RBD. Темно-синий шрифт обозначает домены S1/S2. Голубой шрифт обозначает домен FP. Оранжевый шрифт обозначает домен HR1. Коричневый шрифт обозначает домен HR2. Фиолетовый шрифт обозначает домен TM. Розовый шрифт обозначает домен CT.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0031] В определенных аспектах объект, раскрытый в настоящем документе, представляет собой сконструированное антитело или его функциональный фрагмент, причем антитело или его фрагмент селективно связывает по меньшей мере часть шиповидного белка SARS-CoV-2.

[0032] В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит первую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 4, и вторую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит первую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 6, и вторую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит первую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 8, и вторую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит первую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%

антитело или его фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 14, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 10, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 28, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 29. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 30, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 34, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 35.

[0038] В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок WA1 SARS-CoV-2 дикого типа. В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7, включающий SEQ ID NO: 1.

[0039] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует вариант вируса SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует вариант вируса SARS-CoV-2 B.1.351.2-7.

[0040] В некоторых аспектах объект, раскрытый в настоящем документе, обеспечивает способ лечения субъекта, имеющего вирусную инфекцию, или предотвращения развития вирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей любое сконструированное моноклональное антитело, раскрытое в настоящем документе, причем антитело или его фрагмент селективно связывает по меньшей мере часть шиповидного белка SARS-CoV-2.

[0041] В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок WA1 SARS-CoV-2 дикого типа. В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления

шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7, включающий SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует вариант вируса SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует вариант вируса SARS-CoV-2 B.1.351.2-7.

[0042] В определенных аспектах объект, раскрытый в настоящем документе, представляет собой очищенный белок, содержащий по меньшей мере часть поверхностного белка SARS-CoV-2.

[0043] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть поверхностного белка SARS-CoV-2 представляет собой поверхностный белок варианта B.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления поверхностный белок варианта B.1.351.2-7 представляет собой шиповидный белок (S). В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок содержит аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок включает SEQ ID NO: 1.

[0044] В определенных аспектах объект изобретения, описанный в настоящем документе, представляет собой синтетическую последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую нуклеотидную последовательность, кодирующую шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7.

[0045] В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты представляет собой комплементарную дезоксирибонуклеиновую кислоту (кДНК), кодирующую шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7, содержащий SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты представляет собой информационную рибонуклеиновую кислоту (мРНК), кодирующую шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7, содержащий SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты кодирует шиповидный белок варианта B.1.351.2-7, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты кодирует шиповидный белок варианта B.1.351.2-7, содержащий SEQ ID NO: 1.

[0046] В определенных аспектах объект, описанный в настоящем документе,

представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую очищенный шиповидный белок, кодируемый аминокислотной последовательностью, определенной в SEQ ID NO: 1 или ее частью, и носитель, причем композиция индуцирует иммунный ответ у нуждающегося в этом субъекта.

[0047] В определенных аспектах объект, раскрытый в настоящем документе, представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую: (i) последовательность синтетической нуклеиновой кислоты, содержащую нуклеотидную последовательность, кодирующую шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7 или его часть; и (ii) носитель.

[0048] В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты представляет собой комплементарную дезоксирибонуклеиновую кислоту (кДНК), кодирующую шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7, содержащий SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты представляет собой информационную рибонуклеиновую кислоту (мРНК), кодирующую шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7, содержащий SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты кодирует шиповидный белок варианта B.1.351.2-7, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты кодирует шиповидный белок варианта B.1.351.2-7, содержащий SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит адъювант.

[0049] В определенных аспектах объект, раскрытый в настоящем документе, обеспечивает способ индукции иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту любой композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергается риску заражения вирусом SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм WA1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.351. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления способ включает схему введения композиции «прайм-бустер». В некоторых вариантах осуществления прайм и бустер включают одну и ту же композицию. В некоторых вариантах осуществления прайм и бустер включают разные композиции.

[0050] В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в настоящем

документе, относится к моноклональным антителам (mAb), специфичным к SAR-CoV-2 дикого типа (WA1) и вариантным штаммам, включая, помимо прочего, SARS-CoV-2 B.1.351 или B.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления штамм вируса B.1.351.2-7 устойчив к нейтрализующему действию mAb 2-7. В ходе изучения новых вариантов COVID-19 было замечено, что нейтрализующая активность многих моноклональных антител, терапевтических моноклональных антител, разрешенных FDA для экстренного использования (EUA), и многих кандидатов на клиническую разработку, значительно зависит от пан-резистентного штамма вируса SARS-CoV-2, обозначенного как B.1.351.2-7. Этот устойчивый штамм вируса был идентифицирован с помощью отбора моноклональных антител 2-7 *in vitro*. Антитело 2-7 представляет собой рецептор-связывающий домен (RBD)-нейтрализующее моноклональное антитело, которое проявляет мощную нейтрализующую активность в отношении нескольких вариантов SARS-CoV-2, включая штамм B.1.351.

[0051] В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в настоящем документе, относится к выделению и секвенированию устойчивого варианта вируса B.1.351.2-7. Ключевые мутации в последовательности шиповидного белка включают H66R, V445G и делецию 677-681, как показано на фиг. 5. Будет проведен анализ нейтрализации псевдовируса, чтобы определить, какие именно точечные мутации или комбинация мутаций способствуют устойчивому фенотипу. В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в настоящем документе, относится к анализам нейтрализации вируса варианта B.1.351.2-7 с использованием панели моноклональных антител. В некоторых вариантах осуществления mAb специфичны в отношении RBD шиповидного белка варианта вируса B.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления mAb специфичны в отношении NTD шиповидного белка варианта вируса B.1.351.2-7. Сыворотки выздоравливающих и сыворотки вакцинированных будут использоваться для оценки потенциального воздействия этого устойчивого вируса на доступные в настоящее время способы лечения и вакцины.

[0052] Поскольку вирус B.1.351.2-7 обладает пан-резистентностью к большинству нейтрализующих антител и нынешним терапевтическим антителам EUA, на эффективность существующих способов лечения и вакцин против COVID-19 могут серьезно повлиять появление новых вариантов, имеющих схожие последовательности с пан-резистентным штаммом вируса, раскрытым в настоящем документе. В одном варианте осуществления объект, раскрытый в настоящем документе, относится к разработке вакцин-кандидатов для инокуляции субъектов против штамма B.1.351.2-7. В одном варианте осуществления

объект, раскрытый в настоящем документе, относится к терапевтическим средствам на основе выделенных антител, эффективных против штамма, устойчивого к B.1.351.2-7. В одном варианте осуществления объект, раскрытый в настоящем документе, относится к профилактике и лечению будущих вспышек COVID-19, вызванных устойчивыми вариантами SARS-CoV-2. В одном варианте осуществления объект, раскрытый в настоящем документе, относится к разработке вакцин против новых вариантов SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в настоящем документе, относится к разработке белка-приманки для выделения нейтрализующих антител, которые проявляют сильную и/или перекрестную реактивность против штамма, устойчивого к B.1.351.2-7, и будущему пан-резистентному варианту SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления белок-приманка создан из по меньшей мере части белка вирусной частицы B.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в настоящем документе, относится к обнаружению вариантов вируса.

[0053] Более ранние пассажи будут секвенированы и выделены вирусные последовательности, устойчивые к текущим нейтрализующим антителам. Ключевые мутации, способствующие устойчивому фенотипу, будут идентифицированы путем нейтрализации псевдовируса. Нейтрализация дополнительной панели антител (как RBD, так и NTD), сывороток выздоравливающих и сывороток вакцинированных будет проводиться для оценки потенциального воздействия этого устойчивого вируса на лекарственные средства и вакцины. Шпилечный тример будет создан на основе устойчивой вирусной последовательности для структурной характеристики и для иммунизации в системе гуманизированных мышей или других животных моделях, известных в данной области техники, для создания следующего поколения нейтрализующих антител в качестве терапевтических средств.

[0054] SEQ ID NO: 1 представляет собой аминокислотную последовательность полноразмерного шиповидного белка варианта B.1.351.2-7:

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFS
 NVTWFRAIHVSGTNGTKRFANPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
 NNATNVVIKVFCEQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMD
 LEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRGLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
 LHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCT
 LKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNKRKRISNCVA
 DYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGNIADYN
 YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKGGGNYNLYRFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCN

GVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYPYR VVVL SFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCV
 NFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITP
 GTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGNSNVFQTRAGCLIGAEHVNN
 SYECDIPGAGICASYQTRRARSVASQSIIAYTMSLGVENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEI
 LPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE VFAQV
 KQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAAR
 DLICAQKFENGLTVLPLL TDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRF
 NGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSL SSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQ
 LSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAA
 TKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICH D
 GKAHFPREGV FVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPE
 LDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELG
 KYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEP
 VLKGVKLVHYT*

[0055] В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в настоящем документе, относится к очищенному шиповидному белку варианта В.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления вектор, кодирующий шиповидный белок варианта В.1.351.2-7, вводят в популяцию бактерий. В некоторых вариантах осуществления белок получают в культуре бактерий, содержащей популяцию бактерий, трансформированных вектором, кодирующим шиповидный белок варианта В.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления белок очищают из бактериальной культуры. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит основную цепь вектора и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит каркас вектора и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления каркас вектора представляет собой любой каркас, используемый в данной области техники для векторов экспрессии. В некоторых вариантах осуществления белок очищают с помощью аффинной хроматографии. В некоторых вариантах осуществления белок очищают с использованием любого подходящего метода, известного в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления очищенный шиповидный белок варианта В.1.351.2-7 представляет собой рекомбинантный белок.

[0056] Последовательности моноклональных антител к шиповидному белку варианту SARS-CoV-2 В.1.351.2-7

[0057] Подчеркнутые и выделенные курсивом аминокислоты в следующих SEQ ID NOS представляют собой соответствующие определяющие комплементарность области (CDR).

[0058] Последовательность mAb 2-7

[0059] SEQ ID NO: 2 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 2-7, которое специфически распознает RBD.

SQITLKESGPTLVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGVGVGWWIRQPPGKALEWLALIYWDDDKR
YPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDATATYYCAHHKIERIFDYWGQGLVTVSS
AS

[0060] SEQ ID NO: 3 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 2-7, которое специфически распознает RBD.

QSALAQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTTSSVTFGGGTKLTVL

[0061] Последовательность mAb 2-38

[0062] SEQ ID NO: 4 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 2-38.

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSSISSSSSIYYIA
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRAGWELRLDAFDIWGQGMVTV
SS

[0063] SEQ ID NO: 5 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 2-38.

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCOGDSLRSSYASWYQQKPGQAPILVIYDKNNRPSGIPDRFS
GSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGILFGGGTKLTVL

[0064] Последовательность mAb 2-36

[0065] SEQ ID NO: 6 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 2-36, которое специфически распознает RBD.

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSVSSSNYYWSWIRQPPGKGLEWIGYMYSGSTKY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREEVYYDRSGYYASDGFDIWGQG
TMVTVSS

[0066] SEQ ID NO: 7 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 2-36, которое специфически распознает RBD.

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAIGIPDRF
SGSGSGTDFTLISRLEPEDFAVYYCQOYGSSPQTFGQGTKVEIK

[0067] Последовательность mAb 1-20

[0068] SEQ ID NO: 8 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела

номер 1-20, которое специфически распознает RBD.

EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGLTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTFYA
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLFYYGMDVWGQGTTVTVSS

[0069] SEQ ID NO: 9 представляет собой переменную область легкой цепи антитела номер 1-20, которое специфически распознает RBD.

DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCCRASOGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLOSGVPSRFS
 GSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPCFGPGTKVDIK

[0070] Последовательность mAb 2-15

[0071] SEQ ID NO: 10 представляет собой переменную область тяжелой цепи антитела номер 2-15.

QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSKASGYTFYMHVWRQAPGQGLEWMGWINPISDGT
NYAOKFQGWVTMTRDTSISTVYMELSLRSDDTAVYYCARGGSRCSGGNCYGWAYDAF
DIWGQGTMITVSS

[0072] SEQ ID NO: 11 представляет собой переменную область легкой цепи антитела номер 2-15.

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNFVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGVS
 NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADCYCSSYTSSSTFVFGTGTKVTVL

[0073] Последовательность mAb 2-43

[0074] SEQ ID NO: 12 представляет собой переменную область тяжелой цепи антитела номер 2-43, которое распознает эпитоп, отличный от RBD или NTD.

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFYMHVWRQAPGQGLEWMGWINPNSGG
TNYAOKFQGRVTMTRDTSITAYMELRRLRSDDTAVYYCARGLGVGCSGGNCYLDYIYM
 DVWGKGTITVTVSS

[0075] SEQ ID NO: 13 представляет собой переменную область легкой цепи антитела номер 2-43, которое распознает эпитоп, отличный от RBD или NTD.

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGVS
 NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEGDYYCSSYTSSSTWVFGGGTKLTVL

[0076] Последовательность mAb 1-57

[0077] SEQ ID NO: 14 представляет собой переменную область тяжелой цепи антитела номер 1-57, которое специфически распознает RBD.

EVHLLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGRTRNKANSY
TTEYAASVKGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARVHRWAYCINGVCFGAYS
YWGQGTITVTVSS

[0078] SEQ ID NO: 15 представляет собой переменную область легкой цепи антитела

номер 1-57, которое специфически распознает RBD.

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQOYGSSTFGQGTKLEIK

[0079] Последовательность mAb 2-30

[0080] SEQ ID NO: 16 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 2-30, которое специфически распознает RBD.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVAAISYDGNNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSILYGGGMDVWGQGTTVTVS
S

[0081] SEQ ID NO: 17 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 2-30, которое специфически распознает RBD.

DIQLTQSPSSLASVGDRVTITCCRASOGISSYLAWYQQKPGQAPKLLIYAAASTLOSGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK

[0082] Последовательность mAb 4-8

[0083] SEQ ID NO: 18 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 4-8.

QVQLVQSGAEVKKAGSSVKVCKASGGTFSSHITWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANY
AOKFOGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASLOTVDTAIEKYYGMDVWGQGT
TVTVSS

[0084] SEQ ID NO: 19 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 4-8

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDNKRPSGIPERF
SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAIFGGGKTLTVL

[0085] Последовательность mAb 5-24

[0086] SEQ ID NO: 20 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 5-24, которое специфически распознает NTD.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGLTFSSYVMHWVRQAPGKGLDWVGVIWYDGSKK
YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPRDYDFWSGYDYYYGLD
VWGQGTTVTVSS

[0087] SEQ ID NO: 21 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 5-24, которое специфически распознает NTD.

EIVLTQSPGILSLSPGERATLSCCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQOYGSGALIFGGGKVEIK

[0088] Последовательность mAb 1-68

[0089] SEQ ID NO: 22 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 1-68, которое специфически распознает NTD.

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLLIELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDAET
IYAQKFQGRVTMTEDTSTDTA YMELSSLRSEDTAVYYCATGWAVAGSSDVWYYGGMDV
 WGQGTTVTVSS

[0090] SEQ ID NO: 23 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 1-68, которое специфически распознает NTD.

QSALTQPPSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGSYNRVSWYQPPGTAPKLMYEVSNRPSGVDP
 RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTYVFGTGTKVTVL

[0091] Последовательность mAb 1-87

[0092] SEQ ID NO: 24 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 1-87, которое специфически распознает NTD.

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLLIELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDAET
IYAQKFQGRVTMTEDTSTDTA YMELSSLRSEDTAVYYCATGLAVIGPPPSTYYGGMDVW
 GQGTTVTVSS

[0093] SEQ ID NO: 25 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 1-87, которое специфически распознает NTD.

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSSDVGGYNYVSWYQHHPGKAPKLMYDVSKRPSGV
 NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTYVFGTGTKVTVL

[0094] Последовательность mAb 2-51

[0095] SEQ ID NO: 26 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 2-51.

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLLIELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDVET
IYAQKFQGRVTMTEDTSTDTA YMELSSLRSEDTAVYYCATGWAYKSTWYFGYWGQGT
 LTVTVSS

[0096] SEQ ID NO: 27 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 2-51.

QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHHPGKAPKLMYEVSKRPSGV
 DRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSRMGFGGGTKLTVL

[0097] Последовательность mAb 2-17

[0098] SEQ ID NO: 28 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 2-17, которое распознает эпитоп, отличный от RBD или NTD.

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGNIPIFGTAN
YAQKFQGRVTITADESTTA YMELSSLRSEDTAVYYCARGVGYRGVIPLNWFDPWGQGT

VVTVSS

[0099] SEQ ID NO: 29 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 2-17, которое распознает эпитоп, отличный от RBD или NTD.

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSDLAWYQHKPGQAPRLLIYGASTRATGIPVRF
SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQOYNNWPPFTFGGGTKVEIK

[0100] Последовательность mAb 4-18

[0101] SEQ ID NO: 30 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 4-18, которое специфически распознает NTD.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNK
HYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSGYNYGYSWFDPWGQGT
LVTVSS

[0102] SEQ ID NO: 31 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 4-18, которое специфически распознает NTD.

SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSADALAKQYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDSERPSGIPERFS
GSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSTDNSGTYPNWFFGGGTKLTVL

[0103] Последовательность mAb 4-19

[0104] SEQ ID NO: 32 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 4-19, которое распознает эпитоп, отличный от RBD или NTD.

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISNYYWSWIRQSPGKGLEWIGYIYSGSTNYNPSL
KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSAKHWLAPPGDYIYMDVWGKGTTV
TVSS

[0105] SEQ ID NO: 33 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 4-19, которое распознает эпитоп, отличный от RBD или NTD.

DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASOGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLOSGVPSRFS
GSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQOLNSYLTFGGGKVEIK

[0106] Последовательность mAb 5-7

[0107] SEQ ID NO: 34 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 5-7, которое специфически распознает NTD.

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTSYMHWVRQAPGQGLEWMGVINPSGGST
SYAEKFRGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARDREPHSDSSGYWDSLKYYYY
YALDVWGQGTTVTVSS

[0108] SEQ ID NO: 35 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 5-7, которое специфически распознает NTD.

AIQLTQSPSSLASVGDRVTITCRASOGISSYLAWYQQKPGKAPELLIYAASTLOSGVPSRFS

GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLNTYPTFGPGTKVDIK

[0109] В некоторых вариантах осуществления объект, описанный в настоящем документе, описывает выделение, характеристику и последовательности активных моноклональных антител (mAb) против SARS-CoV-2 и их вариантов, включая вариант B.1.351.2-7. mAb могут быть выделены из образцов крови пациентов с COVID-19, и как только из этих образцов будут получены последовательности антител, mAb можно будет синтезировать *in vitro*.

[0110] Описанные в настоящем документе моноклональные антитела, нейтрализующие SARS-CoV-2, можно использовать для лечения субъектов, инфицированных SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе mAb снижают вирусную нагрузку SARS-CoV-2 у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе моноклональные антитела снижают тяжесть заболевания у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе моноклональные антитела улучшают клинический исход COVID-19 у нуждающихся в этом субъектов. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе моноклональные антитела можно использовать в качестве профилактики для предотвращения заражения SARS-CoV-2 субъектов и отдельных лиц с высоким риском.

Последовательность процесса идентификации эффективных моноклональных антител к COVID-19, раскрытых в настоящем документе

[0111] 1. Образцы плазмы пациентов с COVID-19 были выделены и оценены на способность потенциальных антител, содержащихся в этих образцах плазмы, нейтрализовать SARS-CoV-2 и его варианты *in vitro*.

[0112] 2. Мононуклеарные клетки периферической крови (PMBC) были выделены от пациентов, чтобы выделить отдельные В-клетки, содержащие последовательности mAb, которые могут быть ответственны за сильную противовирусную активность плазмы. Последовательности антител были выделены из этих одиночных В-клеток с помощью высокопроизводительного секвенирования.

[0113] 3. Гены из отдельных В-клеток, кодирующие эти последовательности mAb, были синтезированы и клонированы в векторы экспрессии. mAb экспрессировали *in vitro* и очищали для последующего анализа и характеристики.

[0114] 4. Затем продуцированные *in vitro* и очищенные моноклональные антитела были протестированы на их способность нейтрализовать инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 или его вариантом.

[0115] В некоторых вариантах осуществления описанное в настоящем документе mAb можно использовать для лечения и/или профилактики COVID-19. В некоторых вариантах осуществления mAb можно использовать для диагностики воздействия COVID-19 на субъекта. В некоторых вариантах осуществления моноклональные антитела, описанные в настоящем документе, можно использовать в лабораторных исследованиях и разработках.

[0116] Иммуноглобулины или антитела представляют собой Y-образные белки, состоящие из двух идентичных аминокислотных последовательностей легких цепей (LC) и двух идентичных аминокислотных последовательностей тяжелых цепей (HC). Легкая и тяжелая цепи связываются друг с другом, образуя интактный гетеродимер иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления HC и LC гетеродимера связаны дисульфидными связями. В некоторых вариантах осуществления две HC гетеротетрамера связаны дисульфидными мостиками. Человеческие LC могут относиться к одному из двух функционально схожих классов: κ или λ . Оба класса LC имеют два домена: константный домен (CL) и переменный домен (VL). HC человеческих антител могут быть одного из пяти изотипов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM. IgA, IgD и IgG имеют три константных (C) и один переменный (V) домены. IgE и IgM имеют один переменный и четыре константных домена. Изотипы IgA и IgM имеют дополнительную J-цепь, которая позволяет образовывать димеры и пентамеры соответственно.

[0117] Молекула антитела имеет три функциональных компонента: два антигенсвязывающих домена фрагмента (Fab) и кристаллизующийся фрагмент (Fc), причем два Fab связаны с Fc шарнирной областью, что обеспечивает Fab большую степень гибкости по сравнению с Fc. В моноклональных антителах каждый из Fab имеет идентичные антигенсвязывающие сайты для связывания со специфическим антигеном-мишенью. Fv-область Fab состоит из пары переменных доменов (переменной тяжелой (VH) и переменной легкой (VL)) переменной области тяжелой цепи (HC) и легкой цепи (LC). В некоторых вариантах осуществления домены тяжелой и легкой цепей имеют длину приблизительно 110 аминокислотных остатков. Fv-домены структуры иммуноглобулина, взаимодействующие с антигеном-мишенью, находятся на N-концах HC и LC. Fab-области молекулы иммуноглобулина образуются путем спаривания VL и константной легкой (CL) LC с VH и первой константной тяжелой области (CH1) HC. Спаривание VL и VH образует антигенсвязывающий сайт.

[0118] Полипептидная область, соединяющая области Fab и Fc, называется шарнирной областью. Шарнирная область функционально обеспечивает Fab большую степень конформационной гибкости по сравнению с Fc. Шарнир антитела можно разделить на три

области: верхний шарнир, основной шарнир и нижний шарнир, каждый из которых имеет различную функциональную роль. Верхний шарнир позволяет перемещать и вращать Fab. Центральный шарнир ядра содержит различное количество остатков цистеина в зависимости от подтипа IgG, которые образуют дисульфидные связи, стабилизирующие ассоциацию двух тяжелых цепей. Нижний шарнир, позволяющий перемещать Fc относительно Fab.

ПРИМЕР 1 – Нейтрализующие антитела против SARS-CoV-2 и его вариантов

[0119] На **фиг. 1А-Т** показана нейтрализация 2-7 устойчивого штамма вируса В.1.351 (В.1.351.2-7) моноклональными антителами к рецептор-связывающему домену (RBD) шиповидного белка В.1.351.2-7. На **фиг. 1А** показана нейтрализация для mAb 2-7. На **фиг. 1В** показана нейтрализация для mAb REGN10987. На **фиг. 1С** показана нейтрализация для mAb 2-38. На **фиг. 1D** показана нейтрализация для mAb С135. На **фиг. 1Е** показана нейтрализация для mAb CoV2-2130. На **фиг. 1F** показана нейтрализация для mAb 2-36. На **фиг. 1G** показана нейтрализация для mAb COVA 1-16. На **фиг. 1H** показана нейтрализация для mAb 1-20. На **фиг. 1I** показана нейтрализация для mAb 2-15. На **фиг. 1J** показана нейтрализация для mAb 2-43. На **фиг. 1K** показана нейтрализация для mAb С121. На **фиг. 1L** показана нейтрализация для mAb LY CoV 555. На **фиг. 1M** показана нейтрализация для mAb 2-30. На **фиг. 1N** показана нейтрализация для mAb REGN10985. На **фиг. 1O** показана нейтрализация для mAb CB6. На **фиг. 1P** показана нейтрализация для mAb 1-57. На **фиг. 1Q** показана нейтрализация для mAb REGN10985. На **фиг. 1R** показана нейтрализация для mAb S309. На **фиг. 1S** показана нейтрализация для mAb CoV2-2196. На **фиг. 1T** показана нейтрализация для mAb CR3022. Также показаны кривые нейтрализации вируса SARS-CoV-2 дикого типа и варианта вируса В.1.351.

[0120] На **фиг. 2А-J** показана нейтрализация 2-7-резистентного штамма вируса В.1.351 (В.1.351.2-7) моноклональными антителами (mAb) к N-концевому домену (NTD) шиповидного белка В.1.351.2-7. На **фиг. 1А** показана нейтрализация для mAb 4A8. На **фиг. 1В** показана нейтрализация для mAb 4-8. На **фиг. 1С** показана нейтрализация для mAb 5-24. На **фиг. 1D** показана нейтрализация для mAb 1-68. На **фиг. 1Е** показана нейтрализация для mAb 1-87. На **фиг. 1F** показана нейтрализация для mAb 2-51. На **фиг. 1G** показана нейтрализация для mAb 2-17. На **фиг. 1H** показана нейтрализация для mAb 4-18. На **фиг. 1I** показана нейтрализация для mAb 4-19. На **фиг. 1J** показана нейтрализация для mAb 5-7. Также показаны кривые нейтрализации вируса SARS-CoV-2 дикого типа и варианта вируса В.1.351.

[0121] На **фиг. 3** показан диапазон активности (IC_{50} мкг/мл) моноклональных антител

RBD к вирусным штаммам WA1, B.1.351 и B.1.351.2-7.

[0122] На **фиг. 4** показана нейтрализация (IC_{50} мкг/мл) моноклональных антител NTD к вирусным штаммам WA1, B.1.351 и B.1.351.2-7.

[0123] На **фиг. 5** показано схематическое изображение мутаций варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7. На **фиг. 5** также показаны ключевые различия в последовательности шиповидного белка от штамма WA1 до штамма B.1.351 и штамма B.1.351.2-7. В NTD последовательности шиповидного белка для штамма B.1.351.2-7 аминокислоты L241, L242 и A243 удалены, а R66 заменяет H66. В RBD последовательности шиповидного белка для штамма B.1.351.2-7 аминокислота G445 заменяет V445 по сравнению со штаммом B.1.351. В доменах S1/S2 последовательности шиповидного белка для штамма B.1.351.2-7 аминокислоты 677-681 удалены, а G614 заменяет D614 по сравнению со штаммом WA1.

[0124] На **фиг. 6** показана последовательность шиповидного белка B.1.351.2-7. Желтый цвет обозначает NTD. Зеленый шрифт обозначает RBD. Темно-синий шрифт обозначает домены S1/S2. Голубой шрифт обозначает домен FP. Оранжевый шрифт обозначает домен HR1. Коричневый шрифт обозначает домен HR2. Фиолетовый шрифт обозначает домен TM. Розовый шрифт обозначает домен CT. Метку каждого домена можно найти рядом с соответствующей аминокислотной последовательностью. Последовательность для домена FP находится в центре соответствующей строки.

ПРИМЕР 2 – Вакцина на основе ДНК против B.1.351.2-7

[0125] В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в настоящем документе, относится к вакцине, которая индуцирует иммунный ответ против коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). В некоторых вариантах осуществления вакцину вводят в качестве профилактики против вируса SARS-CoV-2, который может проникать в чувствительные организмы-хозяева и вызывать у них заболевание. В некоторых вариантах осуществления вакцину вводят для лечения заболеваний, вызванных инфекцией. В некоторых вариантах осуществления вакцина содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую по меньшей мере часть шиповидного белка SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта B.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления вакцина содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую по меньшей мере часть аминокислотной последовательности, определенной в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления вакцина содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую аминокислотную последовательность, которая на 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%

идентична аминокислотной последовательности, определенной в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления вакцина содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую аминокислотную последовательность, определенную в SEQ ID NO: 1.

[0126] В некоторых вариантах осуществления животные-хозяева, у которых описанная в настоящем документе вакцина может индуцировать иммунный ответ против SARS-CoV-2, включают, помимо прочего, млекопитающих или птиц, например, людей, собак, кошек, свиней, лошадей, кур, уток, индеек, хорьков и т.п.

[0127] Описанная в настоящем документе вакцина может дополнительно содержать, помимо прочего, по меньшей мере один компонент, выбранный из группы, состоящей из растворителя, адъюванта и/или эксципиента. Растворитель может включать физиологический раствор или дистиллированную воду. Адъювант может включать неполные или полные адъюванты Фрейнда, гели гидроксида алюминия, а также растительные и минеральные масла. Эксципиенты могут включать фосфат алюминия, гидроксид алюминия или сульфат алюминия-калия. В некоторых вариантах осуществления вакцина, раскрытая в настоящем документе, содержит по меньшей мере одно вещество, используемое при приготовлении вакцины, которое хорошо известно специалистам в данной области.

[0128] В некоторых вариантах осуществления композиция вакцины, описанная в настоящем документе, адаптирована для введения в зависимости от массы тела субъекта, возраста, тяжести симптомов или других физических характеристик. В некоторых вариантах осуществления вакцину, описанную в настоящем документе, можно приготовить в виде пероральных или парентеральных составов. В некоторых вариантах осуществления вакцину можно вводить внутривенно, внутримышечно, внутрибрюшинно, интраназально или эпидурально. В некоторых вариантах осуществления вакцину вводят любым подходящим способом, известным в данной области техники.

[0129] В некоторых вариантах осуществления объект, описанный в настоящем документе, относится к способу профилактики или лечения инфекций SARS-CoV-2 или варианта SARS-CoV-2 путем введения вакцины, описанной в настоящем документе, одному или более субъектам. Такие инфекции могут привести к появлению симптомов или заболевания COVID-19 у субъектов. Термин «субъект», используемый в настоящем документе, относится к любому животному, включая человека, который уже был инфицирован или может быть инфицирован вирусом SARS-CoV-2 или его вариантом. В некоторых вариантах осуществления варианты SARS-CoV-2 содержат по меньшей мере

одну аминокислотную мутацию в последовательности, кодирующей шиповидный белок SARS-CoV-2, по сравнению с SARS-CoV-1 дикого типа. В некоторых вариантах осуществления вакцину, описанную в настоящем документе, можно вводить отдельно или в комбинации с любым агентом для лечения COVID-19. В некоторых вариантах осуществления вакцину можно вводить с любыми агентами, используемыми в данной области техники для лечения инфекций.

[0130] В настоящем документе термин «профилактика» относится к любому действию, которое ингибирует инфицирование SARS-CoV-2 или его вариантным штаммом или задерживает развитие или снижает тяжесть заболевания, вызванного инфекцией, посредством введения описанной в настоящем документе вакцины.

[0131] В настоящем документе термин «лечение» относится к любому действию, при котором симптомы, вызванные инфекцией SARS-CoV-2 или его вариантным штаммом, уменьшаются или изменяются с пользой посредством введения описанной в настоящем документе вакцины.

[0132] В некоторых вариантах осуществления вакцину, описанную в настоящем документе, вводят как отдельный терапевтический агент или вводят в комбинации с другими терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления вакцину можно вводить последовательно или одновременно с традиционным терапевтическим агентом. В некоторых вариантах осуществления вакцину можно вводить однократно или многократно.

[0133] В одном варианте осуществления объект, раскрытый в настоящем документе, относится к созданию и проверке вакцины против варианта B.1.351.2-7 вируса SARS-CoV-2 или других новых вариантов SARS-CoV-2. В одном варианте осуществления вакцина основана на нуклеотидной последовательности ДНК, кодирующей по меньшей мере часть шиповидного белка B.1.351.2-7 (SEQ ID NO: 1).

[0134] В одном варианте осуществления вакцина на основе ДНК против B.1.351.2-7 вводит генно-инженерную плазмиду, содержащую последовательность ДНК, кодирующую по меньшей мере часть шиповидного белка B.1.351.2-7 (SEQ ID NO: 1), нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления вакцина содержит последовательность нуклеиновой кислоты ДНК, кодирующую по меньшей мере часть шиповидного белка SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта B.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления вакцина содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую по меньшей мере часть аминокислотной последовательности,

определенной в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления вакцина содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую аминокислотную последовательность, которая на 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична аминокислотной последовательности, определенной в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления вакцина содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую аминокислотную последовательность, определенную в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляют посредством инъекции. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляют посредством назального спрея. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляется с помощью любого подходящего способа, известного в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления вакцинация предназначена для предотвращения распространения варианта В.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления вакцинация предназначена для лечения субъекта, у которого получен положительный результат теста на В.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергался воздействию В.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдаются симптомы COVID-19. В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностирован COVID-19.

[0135] После прививки субъекту вакциной на основе ДНК, описанной в настоящем документе, клетки субъекта непосредственно продуцируют шиповидный белок В.1.351.2-7 или, по меньшей мере, его часть, кодируемую ДНК. Это вызывает защитную иммунологическую реакцию в системах субъекта. Когда вакцинированный субъект инфицирован вирусом В.1.351.2-7, можно избежать тяжелого заболевания. В некоторых вариантах осуществления вакцинированный субъект, инфицированный В.1.351.2-7, не проявляет симптомов заболевания или имеет очень легкие симптомы. В некоторых вариантах осуществления вакцинированный субъект не передает вирус другим субъектам. В некоторых вариантах осуществления ДНК-вакцина может индуцировать широкий спектр типов иммунного ответа.

[0136] В некоторых вариантах осуществления схема вакцинации включает одно или более мероприятий по введению ДНК В.1.351.2-7 субъекту. В некоторых вариантах осуществления мероприятий по введению разделены во времени. В некоторых вариантах осуществления за первоначальной вакцинацией следует по меньшей мере одна бустерная инъекция в течение месяца после первоначальной вакцинации. В некоторых вариантах осуществления первоначальная вакцина и бустерные инъекции основаны на одной и той же последовательности ДНК шиповидного белка В.1.351.2-7, кодирующей по меньшей мере часть шиповидного белка В.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления

первоначальная вакцина и бустерные инъекции основаны на разных последовательностях ДНК шиповидного белка В.1.351.2-7, каждая кодирует по меньшей мере часть шиповидного белка В.1.351.2-7.

ПРИМЕР 3 – РНК-вакцина против В.1.351.2-7

[0137] В некоторых вариантах осуществления вакцина, описанная в настоящем документе, основана на нуклеотидной последовательности мРНК, кодирующей по меньшей мере часть шиповидного белка В.1.351.2-7 (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления вакцина содержит нуклеиновую кислоту мРНК, кодирующую по меньшей мере часть шиповидного белка SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта В.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления вакцина содержит нуклеиновую кислоту мРНК, кодирующую по меньшей мере часть аминокислоты, определенной в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления вакцина содержит нуклеиновую кислоту мРНК, кодирующую аминокислотную последовательность, которая на 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична аминокислотной последовательности, определенной в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления вакцина содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую аминокислотную последовательность, определенную в SEQ ID NO: 1.

[0138] Цепь мРНК, введенная субъекту, проникает в клетки организма, и клетки используют генетическую информацию, закодированную мРНК, для продуцирования шиповидного белка В.1.351.2-7 или его кодируемой части. Затем иммунная система субъекта учится распознавать белок. РНК-вакцины можно доставлять различными способами, включая, помимо прочего, инъекции в кожу с помощью иглы-шприца или без иглы; путем инъекции в кровь, мышцу, лимфатический узел или непосредственно в органы; или через назальный спрей.

[0139] В некоторых вариантах осуществления схема вакцинации включает одно или более мероприятий доставки РНК В.1.351.2-7, причем мероприятия разделены во времени. В некоторых вариантах осуществления за первоначальной вакцинацией следует по меньшей мере одна бустерная инъекция в течение месяца после первоначальной вакцинации. В некоторых вариантах осуществления первоначальная вакцина и бустерные инъекции основаны на одной и той же последовательности РНК В.1.351.2-7, кодирующей по меньшей мере часть шиповидного белка В.1.351.2-7. В некоторых вариантах осуществления первоначальная вакцина и бустерные инъекции основаны на разных последовательностях РНК В.1.351.2-7, каждая кодирует по меньшей мере часть

шиповидного белка В.1.351.2-7.

Формула изобретения

1. Сконструированное антитело или его функциональный фрагмент, причем антитело или его фрагмент, селективно связывает по меньшей мере часть шиповидного белка SARS-CoV-2.
2. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или фрагмент содержит первую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 4, и вторую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 5.
3. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или фрагмент содержит первую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 6, и вторую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 7.
4. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или фрагмент содержит первую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 8, и вторую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 9.
5. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или фрагмент содержит первую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 12, и вторую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 13.
6. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или фрагмент содержит первую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 16, и вторую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 17.
7. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или фрагмент содержит первую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 18, и вторую аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%

27. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 12, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 13.
28. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 16, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 17.
29. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 18, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 19.
30. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 20, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 21.
31. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 22, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 23.
32. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 24, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 25.
33. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 26, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 27.
34. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 32, и определяющие комплементарность области (CDR) с SEQ ID NO: 33.
35. Антитело или фрагмент по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок SARS-CoV-2 WA1 дикого типа.
36. Антитело или фрагмент по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.
37. Антитело, или фрагмент, по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7.
38. Антитело, или фрагмент, по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 B.1.351.2-7, включающий SEQ ID NO: 1.

39. Антитело или фрагмент по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что антитело нейтрализует вирус SARS-CoV-2.
40. Антитело, или фрагмент, по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что антитело нейтрализует вариант вируса SARS-CoV-2 В.1.351.
41. Антитело, или фрагмент, по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что антитело нейтрализует вариант вируса SARS-CoV-2 В.1.351.2-7.
42. Способ лечения субъекта, имеющего вирусную инфекцию, или профилактики развития вирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей сконструированное моноклональное антитело или фрагмент по любому из пп. 1-34, отличающийся тем, что антитело или фрагмент, селективно связывает по меньшей мере часть шиповидного белка SARS-CoV-2.
43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок SARS-CoV-2 WA1 дикого типа.
44. Способ по п. 42, отличающийся тем, что шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 В.1.351.
45. Способ по п. 42, отличающийся тем, что шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 В.1.351.2-7.
46. Способ по п. 42, отличающийся тем, что шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 В.1.351.2-7, включающий SEQ ID NO: 1.
47. Способ по п. 42, отличающийся тем, что антитело нейтрализует вирус SARS-CoV-2.
48. Способ по п. 42, отличающийся тем, что антитело нейтрализует вариант вируса SARS-CoV-2 В.1.351.
49. Способ по п. 42, отличающийся тем, что антитело нейтрализует вариант вируса SARS-CoV-2 В.1.351.2-7.
50. Очищенный белок, причем белок содержит по меньшей мере часть поверхностного белка SARS-CoV-2.
51. Белок по п. 50, отличающийся тем, что по меньшей мере часть поверхностного белка SARS-CoV-2 представляет собой вариант поверхностного белка В.1.351.2-7.
52. Белок по п. 51, отличающийся тем, что вариант поверхностного белка В.1.351.2-7 представляет собой шиповидный белок (S).
53. Белок по п. 52, отличающийся тем, что шиповидный белок содержит аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 1.
54. Белок по п. 52, отличающийся тем, что шиповидный белок включает SEQ ID NO: 1.

55. Последовательность синтетической нуклеиновой кислоты, содержащая нуклеотидную последовательность, кодирующую шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 В.1.351.2-7.
56. Нуклеиновая кислота по п. 55, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты представляет собой комплементарную дезоксирибонуклеиновую кислоту (кДНК), кодирующую шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 В.1.351.2-7, включающий SEQ ID NO: 1.
57. Нуклеиновая кислота по п. 55, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты представляет собой информационную рибонуклеиновую кислоту (иРНК), кодирующую шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 В.1.351.2-7, включающий SEQ ID NO: 1.
58. Нуклеиновая кислота по п. 55, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты кодирует шиповидный белок варианта В.1.351.2-7, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 1.
59. Нуклеиновая кислота по п. 55, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты кодирует шиповидный белок варианта В.1.351.2-7, включающий SEQ ID NO: 1.
60. Фармацевтическая композиция, содержащая очищенный шиповидный белок, кодируемый аминокислотной последовательностью, определенной в SEQ ID NO: 1 или ее частью, и носитель, причем композиция индуцирует иммунный ответ у нуждающегося в этом субъекта.
61. Фармацевтическая композиция, содержащая:
- (i) последовательность синтетической нуклеиновой кислоты, содержащую нуклеотидную последовательность, кодирующую шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 В.1.351.2-7, или его часть; и
 - (ii) носитель.
62. Композиция по п. 61, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты представляет собой комплементарную дезоксирибонуклеиновую кислоту (кДНК), кодирующую шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 В.1.351.2-7, включающий SEQ ID NO: 1.
63. Композиция по п. 61, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты представляет собой информационную рибонуклеиновую кислоту (иРНК), кодирующую шиповидный белок варианта SARS-CoV-2 В.1.351.2-7, включающий SEQ ID NO: 1.
64. Композиция по п. 61, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты кодирует шиповидный белок варианта В.1.351.2-7, содержащий аминокислотную

последовательность, имеющую 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с SEQ ID NO: 1.

65. Композиция по п. 61, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты кодирует шиповидный белок варианта В.1.351.2-7, включающий SEQ ID NO: 1.

66. Композиция по любому из пп. 61-65, дополнительно содержащая адъювант.

67. Способ индукции иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту композиции по любому из пп. 61-62.

68. Способ по п. 67, отличающийся тем, что субъект подвержен риску заражения вирусом SARS-CoV-2.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм WA1.

70. Способ по п. 68, отличающийся тем, что вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм В.1.351.

71. Способ по п. 68, отличающийся тем, что вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм В.1.351.2-7.

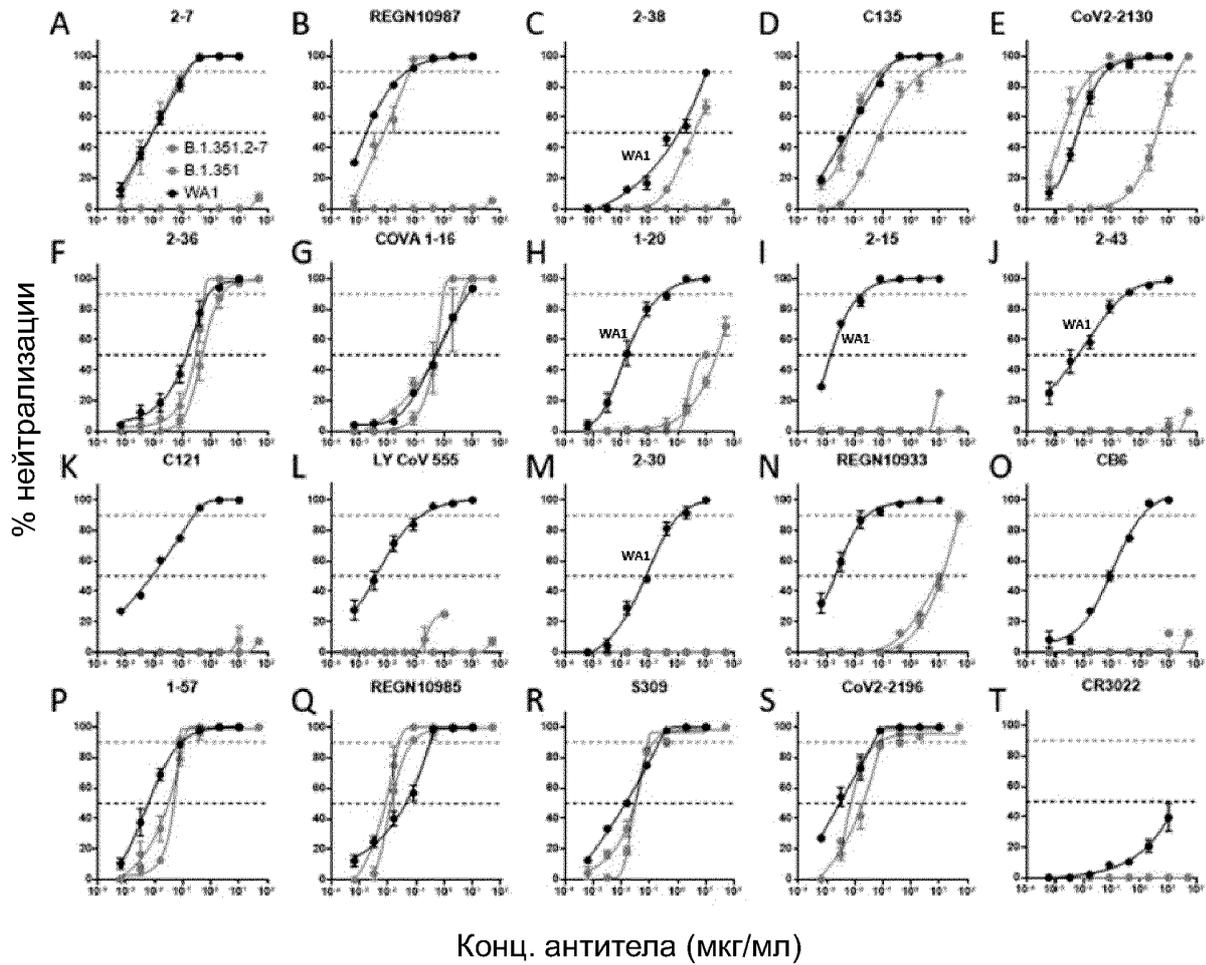
72. Способ по п. 67, включающий схему введения композиции «прайм-бустер».

73. Способ по п. 69, отличающийся тем, что прайм и бустер содержат одну и ту же композицию.

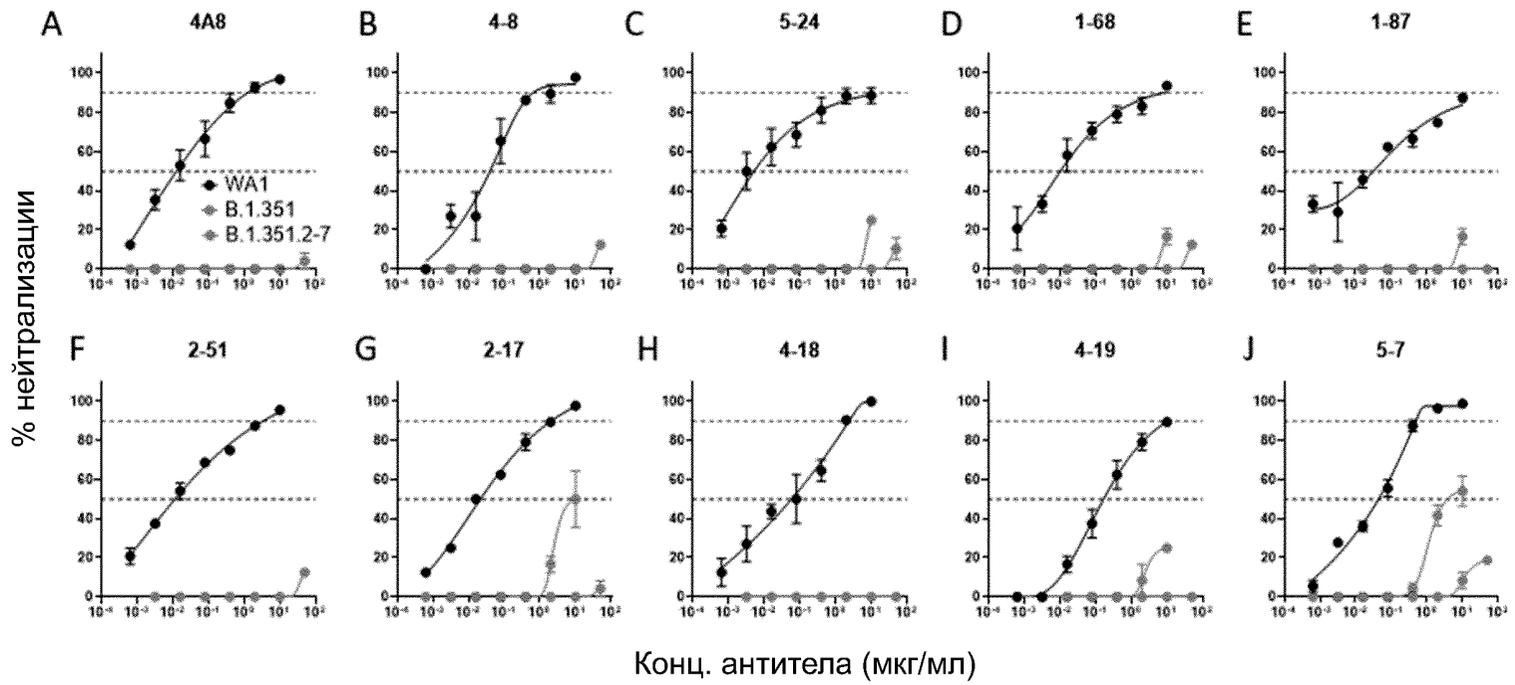
74. Способ по п. 69, отличающийся тем, что прайм и бустер содержат разные композиции.

Антитела для лечения и профилактики COVID-19
и появляющихся вариантов

1/6



Фиг. 1А-Т



Фиг. 2А-Ж

Антитела для лечения и профилактики COVID-19
и появляющихся вариантов

3/6

mAb	IC50 (мкг/мл)		
	<u>WA1</u>	<u>B.1.351</u>	<u>B.1.351.2-7</u>
2-7	0.009	0.008	>100
REGN10987	0.002	0.007	>100
2-38	1.104	3.863	>100
C135	0.006	0.006	0.082
Cov2-2130	0.006	0.002	3.903
2-36	0.136	0.285	0.49
COVA1-16	0.487	0.429	0.533
1-20	0.015	10.002	24.259
2-15	0.001	>100	>100
2-43	0.006	>100	>100
C121	0.008	>100	>100
LY CoV555	0.004	>100	>100
2-30	0.074	>100	>100
REGN10933	0.002	10.288	12.417
CB6	0.08	>100	>100
1-57	0.006	0.031	0.049
REGN10985	0.042	0.008	0.013
S309	0.014	0.031	0.031
COv2-2196	0.003	0.019	0.007
CR3022	19.09	н/д	>100

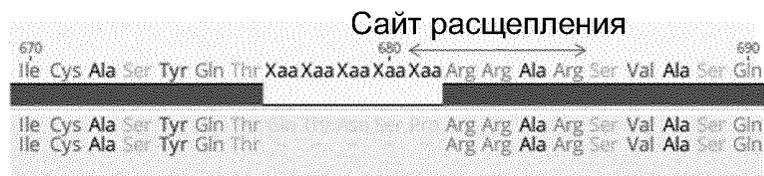
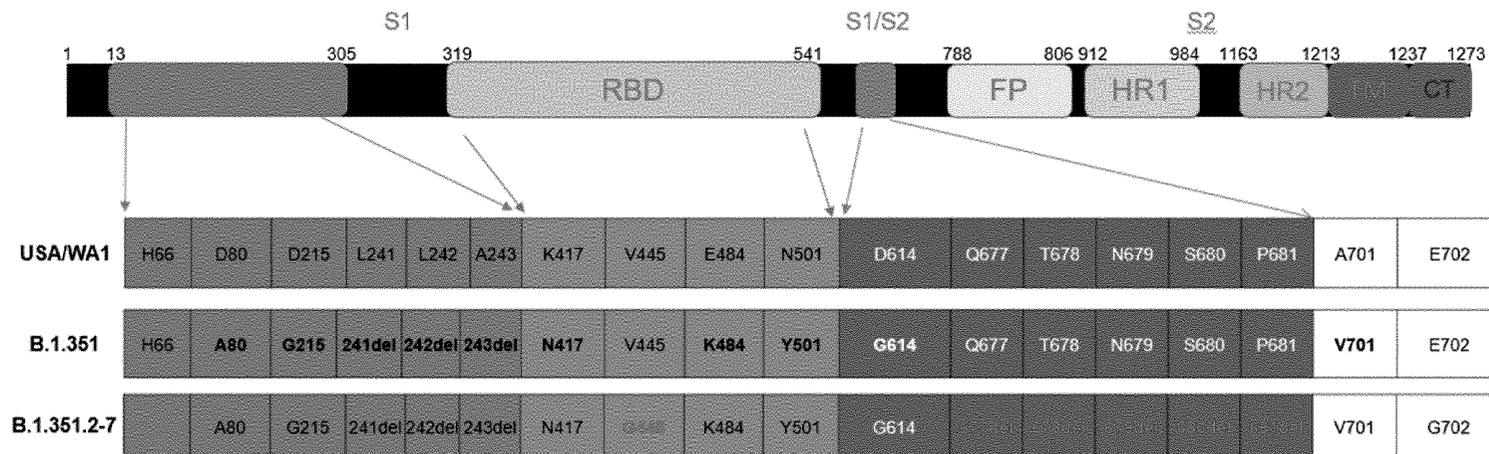
Фиг. 3

Антитела для лечения и профилактики COVID-19
и появляющихся вариантов

4/6

mAb	IC50 (мкг/мл)		
	<u>WA1</u>	<u>B.1.351</u>	<u>B.1.351.2-7</u>
4A8	0.013	>100	>100
4-8	0.04	>100	>100
5-24	0.005	>100	>100
1-68	0.01	>100	>100
1-87	0.031	>100	>100
2-51	0.011	н/д	>100
2-17	0.022	10.004	>100
4-18	0.058	>100	>100
4-19	0.168	>100	>100
5-7	0.044	3.733	>100

Фиг. 4



QTNSPRRAR

Фиг. 5

>B.1.351.2-7

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFRAIHVSGTNGTKRFANPV
 LPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVFCEFOFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNC
 NTD TFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRGLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLHRSYLTPG
 DSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNL
 CPFGEVFNATRFASVYAWNRRKRSNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGNI
 RBD ADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKGGGNYNYLRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVKGFNCYFPLOS YGFQPTY
 GVGYPYRVVVLSEFLLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNEFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEI
 LDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIG
 S1/S2 AGICASYQTRRARSVASQSI IAYTMSLGVENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLO
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTOEVEA QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQII PDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYG FP
 DCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTONVLYENOK
 HR1 LIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRIDKVEAEVQIDRLITGRLQSL
 QTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTVVPAQEKNETTAPAICHGDKA
 HFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVI GIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS
 HR2 GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWFWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSC
 CKFEDEDDSEPV LKGVKLHYT*

TM CT

6/6

Антигены для лечения и профилактики COVID-19
 и появляющиеся варианты

Фиг. 6