

## Metodi e composizioni per le proteine spike chimeriche del coronavirus

US9884895B2

Stati Uniti

Scarica PDF

Trovare lo stato dell'arte

Simile

**Inventore:** [Ralph Barico](#), [Il signore anelli degli Sudhakar](#), [ragazzo giovane](#)

**Assegnatario attuale :** [Università della Carolina del Nord a Chapel Hill](#)

### Applicazioni in tutto il mondo

2015 [NOI LUI](#)

### Applicazione USA15/124.992 eventi

- 2015-03-20** Domanda presentata dall'Università della Carolina del Nord a Chapel Hill
- 2015-03-20** Priorità a US15/124,992
- 2016-10-18** Assegnato a THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL 
- 2017-04-06** Pubblicazione di US20170096455A1
- 17-05-2017** Assegnato a NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH), DIPARTIMENTO DELLA SALUTE E DEI SERVIZI UMANI DEGLI STATI UNITI (DHHS), GOVERNO DEGLI STATI UNITI 
- 2018-02-06** Domanda accolta
- 2018-02-06** Pubblicazione di US9884895B2
- Stato** attivo
- 2035-03-20** Scadenza prevista

**Informazioni:** [Citazioni di brevetti \(9\)](#), [Citazioni non brevettuali \(361\)](#), [Citato da \(49\)](#), [Eventi legali](#), [Documenti simili](#), [Priorità e applicazioni correlate](#)

**Collegamenti esterni:** [Ufficio Stampa dell'USPTO](#), [Centro](#)

[brevetti USPTO](#), [Assegnazione USPTO](#), [Spazionet](#), [Dossier globale](#), [Discutere](#)

## Astratto

La presente invenzione riguarda composizioni e metodi comprendenti una proteina spike chimerica del coronavirus.

## Immagini ( 19 )



## Classificazioni

■ **C07K14/005** Peptidi aventi più di 20 aminoacidi; Gastrine; Somatostatine; Melanotropine; Derivati di questi da virus

*Visualizza altre 15 classificazioni*

## Paesaggi

Scienze della vita e scienze della terra

Scienze mediche e sanitarie

Mostra altro

## Reclami (23)

Nascondi dipendente ^

Ciò che si sostiene è:

1. Una proteina spike chimerica del coronavirus comprendente, in orientamento dal terminale amminico a quello carbossilico:

a) una prima regione comprendente una porzione di un ectodominio della proteina spike del coronavirus che precede un dominio di legame del recettore della proteina spike del coronavirus (RBD) come

situato in una proteina spike del coronavirus non chimerica, di un primo coronavirus;

b) una seconda regione comprendente un dominio di legame del recettore della proteina spike del coronavirus (RBD) di un secondo coronavirus che è diverso dal primo coronavirus;

c) una terza regione comprendente una porzione di un dominio S1 della proteina spike del coronavirus come localizzato in una proteina spike del coronavirus non chimerica immediatamente a valle dell'RBD, contigua a una porzione di un dominio S2 della proteina spike del coronavirus come localizzato immediatamente a monte di un dominio della proteina di fusione in una proteina spike del coronavirus non chimerica, in cui detta terza regione è del detto primo coronavirus; e

d) una quarta regione comprendente una porzione di una proteina spike del coronavirus dall'inizio del dominio della proteina di fusione attraverso l'estremità carbossiterminale come localizzata in una proteina spike del coronavirus non chimerica di un terzo coronavirus che è diverso dal suddetto primo coronavirus e dal suddetto secondo coronavirus.

2. La proteina spike del coronavirus chimerico rivendicazione 1, in cui la proteina spike chimerica del coronavirus deriva dai coronavirus del sottogruppo 1a, dai coronavirus del sottogruppo 1b, dai coronavirus del sottogruppo 2a, dai coronavirus del sottogruppo 2b, dai coronavirus del sottogruppo 2c, dai coronavirus del sottogruppo 2d o dai coronavirus del sottogruppo 3.

3. Il coronavirus chimerico rivendicazione 2, derivati da coronavirus del sottogruppo 2b in cui detti primo, secondo e terzo coronavirus del sottogruppo 2b sono diversi l'uno dall'altro e in cui i coronavirus del sottogruppo 2b sono selezionati dal gruppo costituito da Bat SARS CoV (numero di accesso GenBank FJ211859), SARS CoV (numero di accesso GenBank FJ211860), BtSARS.HKU3.1 (numero di accesso GenBank DQ022305), BtSARS.HKU3.2 (numero di accesso GenBank DQ084199), BtSARS.HKU3.3 (numero di accesso GenBank DQ084200), BtSARS.Rm1 (numero di accesso GenBank DQ412043), BtCoV.279.2005 (numero di accesso GenBank DQ648857), BtSARS.Rf1 (numero di

accesso GenBank DQ412042), BtCoV.273.2005 (numero di accesso GenBank DQ648856), BtSARS.Rp3 (numero di accesso GenBank DQ071615), SARS CoV.A022 (numero di accesso GenBank AY686863), SARSCoV.CUHK-W1 (numero di accesso GenBank AY278554), SARSCoV.GD01 (numero di accesso GenBank AY278489), SARSCoV.HC.SZ.61.03 (numero di accesso GenBank AY515512), SARSCoV.SZ16 (numero di accesso GenBank AY304488), SARSCoV.Urbani (numero di accesso GenBank AY278741), SARSCoV.civet010 (numero di accesso GenBank AY572035) e SARSCoV.MA.15 (numero di accesso GenBank DQ497008).

4. La proteina spike del coronavirus del sottogruppo chimerico 2brivendicazione 3, in cui il primo coronavirus del sottogruppo 2b è Bat SARS CoV-HKU3 (numero di accesso GenBank FJ211859), il secondo coronavirus del sottogruppo 2b è SARSCoV.Urbani (numero di accesso GenBank AY278741.1) e il terzo coronavirus del sottogruppo 2b è BtCoV 279.2005 (DQ648857).

5. La proteina spike del coronavirus chimericorivendicazione 1, comprendente la sequenza di amminoacidi:

(SEQ ID N.: 1) 1 **MKILIFAFLA NLAKAQEGCG  
IISRKPQPKM AQVSSRRGV YYNDDIFRSD  
VLHLTQDYFL 61 PFDSNLTQYF SLNVSDRYT  
YFDNPILDFG DGVYFAATEK SNVIRGWIFG  
SSFNNTTQSA 121 VIVNNSTHII IRVCNFNLCK  
EPMYTVSRGT QQNAWVYQSA FNCTYDRVEK  
SFQLDTPPKT 181 GNFKDLREYV FKNRDGFLSV  
YQTYTAVNLP RGLPTGFSVL KPILKLPFGI  
NITSYRVVMA 241 MFSQTTSNFL PESAAYYVGN  
LKYSTFMLRF NENGTITDAV DCSQNPLAEL  
KCTIKNFNVD 301 KGIYQTSNFR VSPTQEVIRF  
PNITN LCPCFG EVFNATKFPS VYAWERKKIS  
NCVADYSVLY 361 La maggior parte delle  
persone non identificate può essere discriminata  
tra: 421 MGCVLAWNTR NIDATSTGNY  
NYKYRYLRHG KLRPFERDIS NVPFSPDGKP  
CTPPALNCYW 481 PLNDYGFYTT TGIGYQPYRV  
VVLS FELLNA PATVCGPKLS TDLVKNQCVN  
**FNFNGLKGTG 541 VLTSSSKRFQ SFQQFGRDTS  
DFTDSVRDPQ TLEILDISPQ SFGGVSVITP  
GTNASSEVAV 601 LYQDVNCTDV PTAIRADQLT  
PAWRVYSTGV NVFQTQAGCL IGAEHVNASY  
ECDIPIGAGI 661 CASYHTASVL RSTGQKSIVA  
YTMSLGAENS IAYANNSIAI PTNFSISVTT****

**EVMPVSMAKT 721 AVDCTMYICG DSLECSNLLL**  
**QYGSFCTQLN RALTGIAIEQ DKNTQEVFAQ**  
**VKQMYKTPAI 781 KDFGGFNFSQ ILPDPSKPTK**  
**RSFIEDLLFN KVTLADAGFM KQYGDCLGDV**  
**SARDLICAQK 841 FNGLTVLPPL LTDEMVAAY T**  
AALVSGTATA GWTFGAGSAL QIPFAMQMAY  
RFNGIGVTQN 901 VLYENQKQIA NQFNKAISQI  
QESLTTTSTA LGKLQDVVND NAQALNTLVK  
QLSSNFGAIS 961 SVLNDILSRL DKVEAEVQID  
RLITGRLQSL QTYVTQQLIR AAEIRASANL  
AATKMSECVL 1021 GQSKRVDFCG KGYHLMSFPQ  
AAPGHVVFLH VTYVPSQERN FTTAPAICHE  
GKAYFPREGV 1081 FVSNGTSWFI TQRNFYSPQI  
ITTDNTFVAG NCDVVIGIIN NTVYDPLQPE  
LDSFKEELDK 1141 YFKNHTSPDV DLGDISGINA  
SVVNIQKEID RLNEVAKNLN ESLIDLQELG  
KYEQYIKWPW 1201 1. Il codice QR indica che il  
codice QR è valido solo per il periodo di validità del  
codice QR .

6. Il coronavirus chimerico dirivendicazione 2,  
derivato da coronavirus del sottogruppo 2c in cui  
detti primo, secondo e terzo coronavirus del  
sottogruppo 2c sono diversi l'uno dall'altro e in  
cui i coronavirus del sottogruppo 2c sono  
selezionati dal gruppo costituito da coronavirus  
della sindrome respiratoria mediorientale isolato  
Riyadh\_2\_2012 (numero di accesso GenBank  
KF600652.1), coronavirus della sindrome  
respiratoria mediorientale isolato Al-  
Hasa\_18\_2013 (numero di accesso GenBank  
KF600651.1), coronavirus della sindrome  
respiratoria mediorientale isolato Al-  
Hasa\_17\_2013 (numero di accesso GenBank  
KF600647.1), coronavirus della sindrome  
respiratoria mediorientale isolato Al-  
Hasa\_15\_2013 (numero di accesso GenBank  
KF600645.1), coronavirus della sindrome  
respiratoria mediorientale isolato Al-  
Hasa\_16\_2013 (numero di accesso GenBank  
KF600644.1), coronavirus della sindrome  
respiratoria mediorientale isolato Al-  
Hasa\_21\_2013 (numero di accesso GenBank  
KF600634), isolato del coronavirus della  
sindrome respiratoria mediorientale Al-  
Hasa\_19\_2013 (numero di accesso GenBank  
KF600632), isolato del coronavirus della  
sindrome respiratoria mediorientale  
Buraidah\_1\_2013 (numero di accesso GenBank  
KF600630.1), isolato del coronavirus della  
sindrome respiratoria mediorientale Hafr-Al-  
Batin\_1\_2013 (numero di accesso GenBank

KF600628.1), isolato del coronavirus della  
sindrome respiratoria mediorientale Al-  
Hasa\_12\_2013 (numero di accesso GenBank  
KF600627.1), isolato del coronavirus della  
sindrome respiratoria mediorientale  
Bisha\_1\_2012 (numero di accesso GenBank  
KF600620.1), isolato del coronavirus della  
sindrome respiratoria mediorientale  
Riyadh\_3\_2013 (numero di accesso GenBank  
KF600613.1), isolato da coronavirus della  
sindrome respiratoria mediorientale  
Riyadh\_1\_2012 (numero di accesso GenBank  
KF600612.1), isolato da coronavirus della  
sindrome respiratoria mediorientale Al-  
Hasa\_3\_2013 (numero di accesso GenBank  
KF186565.1), isolato da coronavirus della  
sindrome respiratoria mediorientale Al-  
Hasa\_1\_2013 (numero di accesso GenBank  
KF186567.1), isolato da coronavirus della  
sindrome respiratoria mediorientale Al-  
Hasa\_2\_2013 (numero di accesso GenBank  
KF186566.1), isolato da coronavirus della  
sindrome respiratoria mediorientale Al-  
Hasa\_4\_2013 (numero di accesso GenBank  
KF186564.1), isolato da coronavirus della  
sindrome respiratoria mediorientale (numero di  
accesso GenBank KF192507.1), Betacoronavirus  
England 1-N1 (numero di accesso GenBank  
NC\_019843), MERS-CoV\_SA-N1 (numero di  
accesso GenBank KC667074), un isolato del  
coronavirus della sindrome respiratoria  
mediorientale con numero di accesso GenBank:  
KF600656.1, numero di accesso GenBank:  
KF600655.1, numero di accesso GenBank:  
KF600654.1, numero di accesso GenBank:  
KF600649.1, numero di accesso GenBank:  
KF600648.1, numero di accesso GenBank:  
KF600646.1, numero di accesso GenBank:  
KF600643.1, numero di accesso GenBank:  
KF600642.1, numero di accesso GenBank:  
KF600640.1, numero di accesso GenBank:  
KF600639.1, numero di accesso GenBank:  
KF600638.1, Numero di accesso GenBank:  
KF600637.1, Numero di accesso GenBank:  
KF600636.1, Numero di accesso GenBank:  
KF600635.1, Numero di accesso GenBank:  
KF600631.1, Numero di accesso GenBank:  
KF600626.1, Numero di accesso GenBank:  
KF600625.1, Numero di accesso GenBank:  
KF600624.1, Numero di accesso GenBank:  
KF600623.1, Numero di accesso GenBank:  
KF600622.1, Numero di accesso GenBank:

KF600621.1, Numero di accesso GenBank:  
KF600619.1, Numero di accesso GenBank:  
KF600618.1, Numero di accesso GenBank:  
KF600616.1, Numero di accesso GenBank:  
KF600615.1, Numero di accesso GenBank:  
KF600614.1, Numero di accesso GenBank:  
KF600641.1, Numero di accesso GenBank:  
KF600633.1, Numero di accesso GenBank:  
KF600629.1, o Numero di accesso GenBank:  
KF600617.1, Coronavirus Neoromicia/PML-  
PHE1/RSA/2011 Numero di accesso GenBank:  
KC869678.2, Bat Coronavirus  
Taper/CILKSA\_287/Bisha/Arabia  
Saudita/Numero di accesso GenBank:  
KF493885.1, Bat coronavirus  
Rhhhar/CII\_KSA\_003/Bisha/Arabia Saudita  
Arabia/Numero di accesso GenBank 2013:  
KF493888.1, Coronavirus da pipistrello  
Pikuh/CII\_KSA\_001/Riyadh/Arabia  
Saudita/Numero di accesso GenBank 2013:  
KF493887.1, Coronavirus da pipistrello  
Rhhhar/CII\_KSA\_002/Bisha/Arabia  
Saudita/Numero di accesso GenBank 2013:  
KF493886.1, Coronavirus da pipistrello  
Rhhhar/CII\_KSA\_004/Bisha/Arabia  
Saudita/Numero di accesso GenBank 2013:  
KF493884.1, BtCoV.HKU4.2 (Numero di accesso  
GenBank EF065506), BtCoV.HKU4.1 (Numero di  
accesso GenBank NC\_009019), BtCoV.HKU4.3  
(Numero di accesso GenBank EF065507),  
BtCoV.HKU4.4 (numero di accesso GenBank  
EF065508), BtCoV133.2005 (numero di accesso  
GenBank NC\_008315), BtCoV.HKU5.5 (numero di  
accesso GenBank EF065512); BtCoV.HKU5.1  
(numero di accesso GenBank NC\_009020),  
BtCoV.HKU5.2 (numero di accesso GenBank  
EF065510), BtCoV.HKU5.3 (numero di accesso  
GenBank EF065511), betacoronavirus umano 2c  
Jordan-N3/2012 (numero di accesso GenBank  
KC776174.11; betacoronavirus umano 2c  
EMC/2012 (numero di accesso GenBank  
JX869059.2) e un isolato di coronavirus di  
pipistrello Pipistrellus HKU5 con numero di  
accesso GenBank: KC522089.1, numero di  
accesso GenBank: KC522088.1, numero di  
accesso GenBank: KC522087.1, numero di  
accesso GenBank: KC522086.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522085.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522084.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522083.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522082.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522081.1, Numero di

accesso GenBank: KC522080.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522079.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522078.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522077.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522076.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522075.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522104.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522104.1, Accesso  
GenBank Italiano: No:KC522103.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522102.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522101.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522100.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522099.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522098.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522097.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522096.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522095.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522094.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522093.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522092.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522091.1, Numero di  
accesso GenBank Italiano: No:KC522090.1,  
Numero di accesso GenBank:KC522119.1  
Numero di accesso GenBank:KC522118.1  
Numero di accesso GenBank:KC522117.1  
Numero di accesso GenBank:KC522116.1  
Numero di accesso GenBank:KC522115.1  
Numero di accesso GenBank:KC522114.1  
Numero di accesso GenBank:KC522113.1  
Numero di accesso GenBank:KC522112.1  
Numero di accesso GenBank:KC522111.1  
Numero di accesso GenBank:KC522110.1  
Numero di accesso GenBank:KC522109.1  
Numero di accesso GenBank:KC522108.1,  
Numero di accesso GenBank:KC522107.1,  
Accesso GenBank N.:KC522106.1, N. di accesso  
GenBank:KC522105.1) Isolati del coronavirus  
HKU4 del pipistrello Pipistrellus (numero di  
accesso GenBank: KC522048.1, numero di  
accesso GenBank: KC522047.1, numero di  
accesso GenBank: KC522046.1, numero di  
accesso GenBank: KC522045.1, numero di  
accesso GenBank: KC522044.1, numero di  
accesso GenBank: KC522043.1, numero di  
accesso GenBank: KC522042.1, numero di  
accesso GenBank: KC522041.1, numero di  
accesso GenBank: KC522040.1 numero di  
accesso GenBank: KC522039.1, numero di  
accesso GenBank: KC522038.1, numero di  
accesso GenBank: KC522037.1, numero di  
accesso GenBank Italiano: No:KC522036.1,  
GenBank Numero di accesso:KC522048.1

GenBank Numero di accesso:KC522047.1,  
GenBank Numero di accesso:KC522046.1  
GenBank Numero di accesso:KC522045.1  
GenBank Numero di accesso:KC522044.1  
GenBank Numero di accesso:KC522043.1  
GenBank Numero di accesso:KC522042.1  
GenBank Numero di accesso:KC522041.1  
GenBank Numero di accesso:KC522040.1,  
GenBank Numero di accesso:KC522039.1  
GenBank Numero di accesso:KC522038.1  
GenBank Numero di accesso:KC522037.1  
GenBank Numero di accesso:KC522036.1,  
GenBank Numero di accesso Italiano:  
No:KC522061.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522060.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522059.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522058.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522057.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522056.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522055.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522054.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522053.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522052.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522051.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522050.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522049.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522074.1, Accesso GenBank  
Italiano: Numero:KC522073.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522072.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522071.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522070.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522069.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522068.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522067.1, Numero di  
accesso GenBank:KC522066.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522065.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522064.1, Numero di  
accesso GenBank:KC522063.1, o Numero di  
accesso GenBank:KC522062.1.1 Numero di  
accesso GenBank: KC522074.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522073.1 Numero di  
accesso GenBank: KC522072.1 Numero di  
accesso GenBank: KC522071.1 Numero di  
accesso GenBank: KC522070.1 Numero di  
accesso GenBank: KC522069.1 Numero di  
accesso GenBank: KC522068.1 Numero di  
accesso GenBank: KC522067.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522066.1 Numero di  
accesso GenBank: KC522065.1 Numero di  
accesso GenBank: KC522064.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522063.1 o Numero di  
accesso GenBank: KC522062.1.1 Numero di

accesso GenBank: KC522074.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522073.1 Numero di  
accesso GenBank: KC522072.1 Numero di  
accesso GenBank: KC522071.1 Numero di  
accesso GenBank: KC522070.1 Numero di  
accesso GenBank: KC522069.1 Numero di  
accesso GenBank: KC522068.1 Numero di  
accesso GenBank: KC522067.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522066.1 Numero di  
accesso GenBank: KC522065.1 Numero di  
accesso GenBank: KC522064.1, Numero di  
accesso GenBank: KC522063.1 o Numero di  
accesso GenBank: KC522062.1.

7. La proteina spike del coronavirus del  
sottogruppo chimerico 2c rivendicazione 6, in cui  
il primo coronavirus del sottogruppo 2c è BtCoV  
HKU4.2 (numero di accesso GenBank  
EF065506.1); il secondo coronavirus del  
sottogruppo 2c è MERS-CoV (numero di accesso  
GenBank JX869059.2) e il terzo coronavirus del  
sottogruppo 2c è BtCoV HKU5.5 (EF065512.1).

8. La proteina spike del coronavirus  
chimerico rivendicazione 1, comprendente la  
sequenza di amminoacidi:

(SEQ ID N.: 5) 1 **MTLLMCLLMS LLIFVRGCD**  
**QFVDMSPASN TSECLESQVD AA**  
**AFSKLMWP**  
**YPIDPSKVDG** 61 **IYPLGRTYS NITL**  
**AYTGLF**  
**PLQGDLSQY LYSVSHAVGH DGDPTK**  
**KAYIS**  
**NYSLLVNDFD** 121 **NGFVVRIGAA**  
**ANSTGTIVIS**  
**PSVNTKIKKA YPAFILGSSL TNSAGQ**  
**PLY**  
**ANYSLTIIPD** 181 **GCGTVLHAFY**  
**CILKPRTVNR**  
**CPSGTGYVSY FIYETVHND CQSTIN**  
**RNASL**  
**NSFKSFFDLV** 241 **NCTFFNSWDI**  
**TADEKWF**  
**WFG**  
**ITQDTQGVHL YSSRKGDLG GNMFR**  
**FATLP**  
**VYEGIKYYTV** 301 **IPRSFRSKAN**  
**KREAWAAFV**  
**YKLHQLTYLL DFSVDGYIRR AIDCG**  
**HDDL**  
**QLHCSYTSFE** 361 **VDTGVYSVSS**  
**E** EAKPSGSV  
EQAEGVECDF SPLLSGTPPQ VYNFK  
RLVFT  
NCNYNLTKLL 421 SQISPAAIAS  
NCYSSLILDY  
FSYPLSMKSD LSVSSAGPIS QFN  
YKQSFNS 481  
PTCLILATVP HNLTTITKPL KYSY  
INKCSR  
LLSDDRTEVP QLVNANQYSP CVS  
IVPSTVW 541  
EDGDYYRKQL SPLEGGGWL  
V ASGSTVAMTE  
QLQMGFGITV QYGTDTNSVC  
PKL **DLGDSL** 601  
**ITNRLGKCVD YSLYGV**  
**TGRG VFQNCTAVGV**  
**KQRFVYDSF DNLVGY**  
**SDD GNYCVRPCV** 661  
**SVPVSVIyDK STNLHATLFG**  
**SVACEHVTTM**  
**MSQFSRLTQS NLR**  
**RRDSNIP LQTAVGCVIG** 721  
**LSNNSLVSD CKLPLGQSLC**  
**AVPPVSTFRS**  
**YASQFLAV LNYTSP**  
**IVVT PINSSGFTAA** 781

**IPTNFSFSVT QEYIETSIQK VTDCKQYVC**  
**NGFTRCEKLL VEYGFCSKI NQALHGANLR 841**  
**QDESVYSLYS NIKTTSTQTL EYGLNGDFNL**  
**TLLQVPQIGG SSSYSRAIE DLLFDKVTIA 901**  
**DPGYMQGYDD CMKQGPQSAR DLICAQYVSG**  
**YKVLPLYDP NMEAAYTSSL LGSAGAGWT 961**  
**AGLSSFAAIP FAQSMFYRLN GVG** *ITQQVLS*  
*ENQKIIANKF NQALGAMQTG FTTTNLAFNK 1021*  
*VQDAVNANAM ALSKLAAELS NTFGAISSI*  
*SDILARLDTV EQEAQIDRLI NGRLTSLNAF 1081*  
*VAQQLVRTEA AARSAQLAQD KVNECVKSQS*  
*KRNGFCGTGT HIVSFAINAP NGLYFFHVGY 1141*  
*QPTSHVNATA AYGLCNTENP PKCIAPIDGY*  
*FVLNQTSTA RSSGDQHWYY TGSSFFHPEP 1201*  
*ITEANSKYVS MDVKFENLTN KLPPLLSNS*  
*TDLDFKDELE EFFKNVSSQG PNFQEISKIN 1261*  
*NON UTILIZZARE IL SOFTWARE PER OTTENERE*  
*UN RISULTATO CORRETTO 1321 ILCCTGCGTS*  
*CLGKLCNRC CDSYDEYEVE KIHVH .*

9. Una molecola di acido nucleico isolata che codifica la proteina spike del coronavirus chimerico rivendicazione 1.
10. Un vettore comprendente la molecola di acido nucleico isolata che codifica la proteina spike del coronavirus chimerico rivendicazione 1.
11. Una particella replicone dell'encefalite equina venezuelana (VRP) comprendente la molecola di acido nucleico isolata che codifica la proteina spike del coronavirus chimerico rivendicazione 1.
12. Una particella simile al virus (VLP) comprendente la proteina spike del coronavirus chimerico rivendicazione 1 e una proteina della matrice di qualsiasi virus in grado di formare una VLP.
13. Una particella di coronavirus comprendente la proteina spike chimerica del coronavirus rivendicazione 1.
14. Una popolazione di VLP rivendicazione 12.
15. Una composizione comprendente la proteina spike chimerica rivendicazione 1 in un supporto farmaceuticamente accettabile.
16. Una composizione comprendente la molecola di acido nucleico rivendicazione 9 in un supporto farmaceuticamente accettabile.

17. Una composizione comprendente il vettore di rivendicazione 10 in un supporto farmaceuticamente accettabile.

18. Una composizione comprendente il VRP di rivendicazione 11 in un supporto farmaceuticamente accettabile.

19. Una composizione comprendente la popolazione di rivendicazione 14 in un supporto farmaceuticamente accettabile.

20. Un metodo per produrre una risposta immunitaria a un coronavirus in un soggetto, comprendente la somministrazione al soggetto di una quantità efficace della proteina spike chimerica del coronavirus di rivendicazione 1, producendo così una risposta immunitaria al coronavirus nel soggetto.

21. Un metodo per trattare un'infezione da coronavirus in un soggetto che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al soggetto di una quantità efficace della proteina spike chimerica del coronavirus di rivendicazione 1, curando così un'infezione da coronavirus nel soggetto.

22. Un metodo per prevenire una malattia o un disturbo causato da un'infezione da coronavirus in un soggetto, comprendente la somministrazione al soggetto di una quantità efficace della proteina spike chimerica del coronavirus di rivendicazione 1, prevenendo così una malattia o un disturbo causato da un'infezione da coronavirus nel soggetto.

23. Un metodo per proteggere un soggetto dagli effetti dell'infezione da coronavirus, comprendente la somministrazione al soggetto di una quantità efficace della proteina spike chimerica del coronavirus di rivendicazione 1, proteggendo così il soggetto dagli effetti dell'infezione da coronavirus.

## Descrizione

### DICHIARAZIONE DI PRIORITÀ

La presente domanda è una domanda di fase nazionale ai sensi del 35 USC §371 della domanda internazionale seriale n. PCT/US2015/021773, depositata il 20 marzo 2015, che rivendica il beneficio, ai sensi del 35

USC § 119(e), della domanda provvisoria statunitense seriale n. 61/968,279, depositata il 20 marzo 2014, il cui intero contenuto è incorporato nel presente documento per riferimento.

#### **DICHIARAZIONE DI SOSTEGNO FEDERALE**

Questa invenzione è stata realizzata con il supporto del governo ai sensi della Grant No. U54AI057157 assegnata dal National Institutes of Health. Il governo ha determinati diritti sull'invenzione.

#### **DICHIARAZIONE RIGUARDANTE LA PRESENTAZIONE ELETTRONICA DI UN ELENCO DI SEQUENZE**

Un Sequence Listing in formato testo ASCII, inviato ai sensi del 37 CFR § 1.821, intitolato 5470-672\_ST25.txt, di 90.897 byte di dimensione, generato il 9 dicembre 2016 e archiviato tramite EFS-Web, è fornito in luogo di una copia cartacea. Questo Sequence Listing è qui incorporato per riferimento nella specifica per le sue divulgazioni.

#### **CAMPO DELL'INVENZIONE**

La presente invenzione riguarda metodi e composizioni comprendenti una proteina spike chimerica del coronavirus per il trattamento e/o la prevenzione di una malattia o di un disturbo causato da un'infezione da coronavirus.

#### **BACKGROUND DELL'INVENZIONE**

Sono necessari approcci aggiornati per rispondere rapidamente alle nuove malattie emergenti, soprattutto all'inizio dell'epidemia, quando strategie di intervento tempestive della sanità pubblica possono limitare la mortalità e la diffusione dell'epidemia. In particolare, i coronavirus respiratori emergenti rappresentano una minaccia considerevole per la salute delle popolazioni globali e per l'economia. I coronavirus (CoV) costituiscono un gruppo di virus con involucro filogeneticamente diversi che codificano i genomi di RNA a filamento più grande e si replicano in modo efficiente nella maggior parte dei mammiferi. Le infezioni da CoV umano (HCoV-229E, OC43, NL63 e HKU1) in genere provocano malattie delle vie respiratorie superiori e inferiori da lievi a gravi. Il coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-

CoV) è emerso nel 2002-2003 causando la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) con una mortalità complessiva del 10% e fino al 50% di mortalità negli individui anziani. La sindrome respiratoria mediorientale da coronavirus (MERS-CoV) è emersa in Medio Oriente nell'aprile del 2012, manifestandosi come polmonite grave, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e insufficienza renale acuta. Il virus è ancora in circolazione e ha dimostrato di avere un tasso di mortalità di ~49%. Sono necessarie piattaforme per la generazione di reagenti e terapie per rilevare e controllare l'emergere di nuovi ceppi, soprattutto all'inizio di un'epidemia prima dello sviluppo di reagenti sierologici e terapie specifiche per tipo.

La presente invenzione supera le precedenti carenze del settore fornendo metodi e composizioni comprendenti una proteina spike chimerica del coronavirus per il trattamento e/o la prevenzione di malattie e disturbi causati dall'infezione da coronavirus.

## **SOMMARIO DELL'INVENZIONE**

In un aspetto, la presente invenzione fornisce una proteina spike chimerica del coronavirus comprendente, in orientamento dal terminale amminico a quello carbossilico: a) una prima regione comprendente una porzione di un ectodominio della proteina spike del coronavirus che precede il dominio di legame del recettore (RBD) come localizzato in una proteina spike del coronavirus non chimerica, di un primo coronavirus; b) una seconda regione comprendente un dominio di legame del recettore (RBD) della proteina spike del coronavirus di un secondo coronavirus che è diverso da detto primo coronavirus; c) una terza regione comprendente una porzione di un dominio S1 della proteina spike del coronavirus come localizzato in una proteina spike del coronavirus non chimerica immediatamente a valle dell'RBD, contigua a una porzione comprendente un dominio S2 della proteina spike del coronavirus come localizzato immediatamente a monte di un dominio di proteina di fusione in una proteina spike del coronavirus non chimerica, in cui detta terza regione è di detto primo coronavirus; e d) una quarta regione comprendente una porzione di una proteina spike del coronavirus dall'inizio del

dominio della proteina di fusione attraverso l'estremità carbossiterminale come localizzata in una proteina spike del coronavirus non chimerica di un terzo coronavirus che è diverso dal suddetto primo coronavirus e dal suddetto secondo coronavirus.

In ulteriori aspetti, la presente invenzione fornisce inoltre una molecola di acido nucleico isolata che codifica la proteina spike del coronavirus chimerico di questa invenzione, nonché un vettore comprendente la molecola di acido nucleico isolata. Sono inoltre fornite composizioni comprendenti le proteine spike del coronavirus chimerico, molecole di acido nucleico isolate e/o vettori di questa invenzione in un vettore farmaceuticamente accettabile.

In ulteriori aspetti, la presente invenzione fornisce un metodo per produrre una risposta immunitaria a un coronavirus in un soggetto, trattare un'infezione da coronavirus in un soggetto, prevenire una malattia o un disturbo causato dall'infezione da coronavirus in un soggetto e/o proteggere un soggetto dagli effetti dell'infezione da coronavirus, comprendente la somministrazione al soggetto di una quantità efficace della proteina spike chimerica del coronavirus, della molecola di acido nucleico isolata, del vettore e/o della composizione di questa invenzione, o qualsiasi combinazione di essi, producendo così una risposta immunitaria a un coronavirus nel soggetto, trattando un'infezione da coronavirus nel soggetto, prevenendo una malattia o un disturbo causato dall'infezione da coronavirus nel soggetto e/o proteggendo il soggetto dagli effetti dell'infezione da coronavirus.

In ulteriori aspetti, la presente invenzione fornisce un metodo per identificare una proteina spike del coronavirus da somministrare per suscitare una risposta immunitaria al coronavirus in un soggetto infetto da coronavirus e/o in un soggetto a rischio di infezione da coronavirus e/o in un soggetto per il quale è necessario o desiderato suscitare una risposta immunitaria a un coronavirus, comprendente: a) il contatto di un campione ottenuto da un soggetto infetto da coronavirus con un pannello di proteine comprendente: 1) una o più proteine spike chimeriche del coronavirus da unsottogruppo2c coronavirus, 2) una o più

proteine spike chimeriche del coronavirus da sottogruppo2b coronavirus, 3) una o più proteine spike da sottogruppo2a coronavirus, 4) una o più proteine spike chimeriche del coronavirus da sottogruppo2d coronavirus, 5) una o più proteine spike chimeriche del coronavirus da sottogruppo1a coronavirus, 6) una o più proteine spike chimeriche del coronavirus da sottogruppo1b coronavirus e 7) qualsiasi combinazione di (1) attraverso (6) di cui sopra, in condizioni in cui può formarsi un complesso antigene/anticorpo; e b) rilevamento della formazione di un complesso antigene/anticorpo, in cui il rilevamento della formazione del complesso antigene/anticorpo comprendente la/le proteina/e spike del coronavirus chimerico/i di uno qualsiasi di (1)-(6) identifica la presenza di anticorpi a una proteina spike del coronavirus che sta infettando il soggetto di (a), identificando così una proteina spike del coronavirus per la somministrazione al soggetto di (a) e/o a un soggetto infetto da un coronavirus e/o a un soggetto a rischio di infezione da coronavirus e/o a un soggetto per il quale è necessario o desiderato suscitare una risposta immunitaria a un coronavirus.

Viene inoltre fornito un metodo per identificare un anticorpo che neutralizza un coronavirus che infetta un soggetto, comprendente: a) l'isolamento di un coronavirus da un campione di un soggetto infetto da coronavirus e/o sospettato di essere infetto da coronavirus; b) la messa a contatto del coronavirus di (a) con un pannello di anticorpi comprendente: 1) un anticorpo reattivo con una proteina spike chimerica del coronavirus da sottogruppo2c coronavirus, 2) un anticorpo reattivo con una proteina spike chimerica del coronavirus da sottogruppo2b coronavirus, 3) un anticorpo reattivo con una proteina spike chimerica del coronavirus da sottogruppo2a coronavirus, 4) un anticorpo reattivo con una proteina spike chimerica del coronavirus da sottogruppo2d coronavirus, 5) un anticorpo reattivo con una proteina spike chimerica del coronavirus da sottogruppo1a coronavirus, 6) un anticorpo reattivo con una proteina spike chimerica del coronavirus da sottogruppo1b coronavirus e 7) qualsiasi combinazione di (1) attraverso (6) sopra, per formare rispettive composizioni coronavirus/anticorpo, ciascuna comprendente

un rispettivo anticorpo del pannello; c) mettendo a contatto ciascuna delle rispettive composizioni coronavirus/anticorpo di (b) con cellule suscettibili all'infezione da coronavirus in condizioni in cui può verificarsi l'infezione da coronavirus; e d) rilevando la presenza o l'assenza di infezione delle cellule, per cui l'assenza di rilevamento dell'infezione delle cellule messe a contatto con una qualsiasi delle composizioni coronavirus/anticorpo di (b) identifica l'anticorpo di quella composizione coronavirus/anticorpo come un anticorpo che neutralizza il coronavirus che infetta il soggetto.

Gli oggetti e gli aspetti precedenti e altri della presente invenzione sono spiegati in dettaglio nella specifica riportata di seguito.

### BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

FIGURA 1. Albero filogenetico dei coronavirus. L'antigene spike chimerico HKU3-Smix appartiene al sottogruppo 2b, e i componenti antigenici dell'antigene chimerico derivano da BtCoV HKU3S, SARS CoV S e BtCoV 279 S, tutti cerchiati. Gli altri antigeni S che rappresentano altri sottogruppi di CoV sono indicati in cerchi tratteggiati come controlli.

FIGURA 2. Progettazione dell'antigene spike chimerico. L'antigene spike chimerico HKU3-Smix ha componenti da HKU3 S, SARS CoV S RBD e BtCoV 279S. I residui amminoacidici specifici adottati da ciascuna delle proteine spike sono indicati nella figura. Il confine S1/S2 è indicato (761aa). Il dominio S2/Tm è indicato (1194aa). Il pannello superiore rappresenta l'organizzazione della proteina spike nello Spike SARS-CoV, che mostra la diffusione dell'epitopo neutralizzante attraverso vari domini della proteina spike SARS-CoV.

FIGURA 3. Reattività crociata degli antisieri all'antigene spike chimerico, con proteine spike di diversi CoV. Gli antisieri di topo all'antigene spike chimerico (HKU 3 S<sub>MIX</sub>), SARS S, BAT 1A S, HKU2.298 S, HKU 4.2 S e HKU9.4S sono stati analizzati per la loro reattività crociata con questi antigeni. Gli antisieri all'antigene spike chimerico riconoscono SARS S (pannello B) e viceversa (pannello A). Si noti che non vi è alcuna reattività crociata tra le proteine S di altri sottogruppi.

FIGURA 4. L'antigene chimerico HKU 3 S<sub>MIX</sub>

protegge dalla sfida letale di SARS CoV. Pannello A. Percentuale di perdita di peso di giovani topi Balb/C immunizzati con l'antigene chimerico HKU 3 S<sub>MIX</sub>, SARS S e HKU9.4S (controllo negativo) e sfidati con una dose letale di SARS CoV adattato al topo (MA15 virus). I topi immunizzati con l'antigene chimerico, SARS S, non mostrano perdita di peso. Pannello B. Titoli polmonari su Giorno 2 post infezione degli stessi gruppi di topi mostrati sopra. Si noti che non è stato rilevato alcun virus nei gruppi di topi vaccinati con HKU 3 S<sub>MIX</sub> e SARS S.

FIGURA 5. L'antigene chimerico HKU 3 S<sub>MIX</sub>

protegge dalla sfida eterologa letale di SARS CoV. Pannello A. Percentuale di perdita di peso di giovani topi Balb/C immunizzati con antigene spike chimerico HKU 3 S<sub>MIX</sub>, SARS S e HKU9.4S (controllo negativo) e sfidati con una dose letale di SARS CoV eterologo adattato al topo (virus GD03 MA). I topi immunizzati con antigene spike chimerico, SARS S non mostrano alcuna perdita di peso. Pannello B. Titoli polmonari su Giorno 2 post infezione degli stessi gruppi di topi mostrati sopra. La replicazione virale è ridotta al D2 e non viene rilevato alcun virus nei gruppi di topi vaccinati con HKU 3 S<sub>MIX</sub> e SARS S.

FIGURA 6. Schema del virus HKU2 con l'antigene chimerico HKU 3 S<sub>MIX</sub>. Pannello A. È mostrato il

virus HKU3 che ha l'antigene chimerico HKU 3 S<sub>MIX</sub>. Sono indicati i frame di lettura aperti.

Pannello B. Curva di crescita di Università di Hong Kong 3 virus con il chimerico antigene spike HKU3 S<sub>MIX</sub>. Il virus HKU3 che ha il chimerico antigene spike HKU3 S<sub>MIX</sub> cresce in modo simile al SARS CoV nelle cellule Vero.

FIGURA 7. Schema del BAT-SRBDMAv. Questo virus ha la struttura portante HKU3, con la proteina spike contenente una chimera di spike HKU3 e dominio di legame del recettore da spike 210aa di SARS-CoV. Questo virus è stato creato tramite passaggio seriale del virus genitore in topi Balb/C di 20 settimane, con conseguente fenotipo virulento. Sono indicate le mutazioni degli amminoacidi essenziali per l'adattamento

del topo e, per confronto, il SARS-CoV adattato al topo è mostrato con le mutazioni adattate al topo.

FIGURA 8. Chimericoantigene spike HKU3 S ma protegge contro la sfida letale con BAT-SRBD-Mav se confrontato. Pannelli A e B. Percentuale di perdita di peso dei giovani topi Balb/C immunizzati con antigene chimerico HKU3 S ma, SARS S, BtCoV 279 S e BtCoV HKU S e sottoposti a infezione con dose letale di BAT-SRBD-MAV eterologo adattato al topo. I topi immunizzati con l'antigene chimerico, SARS S, non mostrano perdita di peso, mentre si verifica una perdita di peso di circa il 3-5% con HKU3 S e BtCoV279 S. Pannello C. Titoli polmonari su Giorno 2 post infezione degli stessi gruppi di topi mostrati sopra. La replicazione virale è ridotta al D2 nel gruppo BtCoV 279 S e HKU3 S, ma nessun virus è rilevato nei gruppi di topi vaccinati con Università di Hong Kong 3 S SARS S. MIX e

FIGURA 9 Progettazione dell'antigene spike chimerico per sottogruppo 2c. L'antigene spike chimerico 2c ha componenti da HKU4.2 S, MERS-CoV S RBD e BtCoV 5.5S. Sono indicati i residui amminoacidici specifici adottati da ciascuna delle proteine spike. È indicato il confine S1/S2 (730aa). È indicato il dominio S2/Tm (~1190aa).

FIGURA 10 Caratterizzazione di VRP Piattaforma 3526. Pannello A. VEE3526 costruito di espressione proteica del replicone CoV S. I geni del capsido e della glicoproteina E del virus dell'encefalite equina venezuelana vengono sostituiti con il gene della proteina Spike del coronavirus S. Il capsido VEE e le glicoproteine E vengono forniti in costrutti separati. Quando le cellule vengono transfettate con tutti e tre i costrutti, si formano repliconi VEE che codificano per il CoV S. Pannello B. Titoli dei vaccini proteici S da tutti e tre i diversi rivestimenti determinati su cellule BHK mediante un test IFA. Pannello C. Western blot da esperimenti indipendenti che mostrano l'espressione della proteina SARS-CoV S dai vaccini VRP 3526 S e VRP 3000 S nelle cellule Vero. Il pannello inferiore indica l'actina.

FIGURA 11 I topi giovani adulti sono protetti da virus omologhi (MA15) ed eterologhi (MA15 GD03S) Sfida SARS-CoV con vaccino VRP 3526 S. Pannelli A e B. Percentuale di perdita di peso di giovani topi adulti immunizzati con i vaccini

indicati e sfidati rispettivamente con 105 pfu di rMA15 (omologo) e rMA15-GD03S (eterologo). Pannelli C e D. Titoli polmonari su infezione da 2 DPI determinati tramite saggio di placca su cellule Vero da esperimenti nei pannelli A e B rispettivamente. Le barre di errore indicano SEM. \* indica ( $p < 0,05$  nel test di Mann-Whitney).

FIGURA 12. I topi anziani sono protetti dalla sfida omologa (MA15) di SARS-CoV dal vaccino VRP 3526 S. Pannello A. Percentuale di perdita di peso di topi di un anno immunizzati con vaccini a base di proteina S da tre diversi strati e sfidati con 105 pfu di rMA15. Pannello B e C. Titoli polmonari su 2 DPI (pannello B) e 4 DPI (pannello C) determinati da cellule Vero di saggio di placca. Le barre di errore indicano SEM. Significatività come determinata dal test di Mann-Whitney ( $p < 0,05$ , indicato da asterisco).

FIGURA 13. VRP3526 provoca un'elevata risposta anticorpale negli animali giovani e anziani. Pannelli A e B. Risultati ELISA che mostrano titoli IgG per la proteina S, provocati nei topi giovani (pannello A) e nei topi anziani (pannello B) dai gruppi vaccinali indicati. Pannelli C e D. Potenziale di neutralizzazione (per SARS-CoV) degli anticorpi provocati dai gruppi vaccinali indicati nei topi giovani (pannello C) e nei topi anziani (pannello D), come misurato dal test PRNT<sub>50</sub>. Le barre di errore indicano SD.

FIGURA 14. Progettazione di un vaccino CoV basato su Spike chimerico. Pannello A. Albero filogenetico che mostra i coronavirus insottogruppo 2b. I cerchi rappresentano tre virus da cui specifiche regioni di proteine S vengono combinate per formare la spike chimerica. Pannello B. Western blot che mostrano che il siero elevato a Chimera S o SARS-CoV Urbani S riconosce la Spike chimerica a causa di epitopi sovrapposti. Pannello C. Progettazione dell'antigene Spike chimerico utilizzando porzioni di SARS-COV, BtCoV HKU3 e BtCoV279 Spike. La Chimera S contiene i seguenti epitopi dal terminale N: una porzione di ectodominio da BtCoV HKU3; una porzione di dominio di legame del recettore (RBD) da SARS-CoV; una regione da S1/S2 da BtCoV HKU3; seguita da una regione contenente S2/Tm da BtCoV279 Punta.

FIGURA 15. Il vaccino Chimera S protegge dall'infezione omologa ed eterologa di SARS-

CoV. Pannelli A e B. Percentuale di perdita di peso di giovani topi adulti immunizzati con vaccino basato sulla proteina S o Chimera S e sottoposti rispettivamente a  $10^5$  pfu di rMA15 (omologo) e rMA15-GD03S (eterologo). Pannelli C e D. Titoli polmonari su infezione da 2 DPI determinati mediante saggio di placca su cellule Vero da esperimenti nei pannelli A e B rispettivamente. Le barre di errore indicano SEM. \* indica ( $p < 0,05$  nel test di Mann-Whitney).

FIGURA 16 Generazione e adattamento nei topi di un virus zoonotico letale (BtCoV HKU3) da sottogruppo 2b. Pannello A. Schema del virus chimerico HKU3 (HKU3-SRBD-MA) contenente il dominio di legame del recettore (colore verde) della proteina SARS-CoV S. Sono indicati gli Open Reading Frame. L'asterisco indica la mutazione Y436H che migliora la replicazione nei topi. HKU3-SRBD-MA è stato sottoposto a passaggi seriali in topi BALB/c di 20 settimane (schema di seguito) a intervalli di 2 giorni per creare un virus di sfida letale. Pannello B. L'adattamento del topo porta a mutazioni in nsp5, Spike, Membrane e ORF7b. Le mutazioni sono indicate da lecca-lecca e la tabella mostra le mutazioni esatte dei nucleotidi e degli amminoacidi indicate nella tabella.

FIGURA 17. HKU-3-SRBD-MA<sub>v</sub> causa una grave malattia respiratoria nei topi Balb/c di 20 settimane che culmina nella letalità. Pannello A. Percentuale di perdita di peso nei topi Balb/c di 20 settimane infettati con  $10^5$  pfu di HKU3-SRBD-MA<sub>v</sub>, fino a 4 giorni dopo l'infezione. Si noti che i topi infetti perdono il 20% del loro peso corporeo 4 giorni dopo l'infezione. Pannello B. Titoli virali nei polmoni dei topi a Giorno 2 e 4 post infezione. Pannello C. Istopatologia delle sezioni polmonari colorate con H&E a giorno 4 PI che mostra vie aeree nude, manicotti perivascolari e formazione di membrane ialine (freccia nera), che sono marcatori di grave malattia polmonare.

FIGURA 18. Il vaccino Chimera S protegge i topi dalla sfida HKU3-SRBD-MA<sub>v</sub>. Pannello A. Percentuale di perdita di peso di topi Balb/C di 20 settimane immunizzati con SARS CoV S, BtCoV HKU3S, BtCoV 279S, Chimera S o

vaccinati in modo fittizio e sfidati con  $10^5$  pfu di HKU3-SRBD-MAV. Pannello B. Titoli polmonari su infezione da 2 DPI determinati mediante test della placca Vero Cellule. Le barre di errore indicano SEM. \* indica ( $p < 0,05$  nel test di Mann-Whitney).

#### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si basa sulla produzione e sullo sviluppo di una proteina spike chimerica del coronavirus che induce una risposta immunitaria neutralizzante al coronavirus, da utilizzare ad esempio nel trattamento e/o nella prevenzione di una malattia o di un disturbo causato dall'infezione da parte di diversi ceppi di coronavirus.

Pertanto, in un aspetto, la presente invenzione fornisce una proteina spike chimerica del coronavirus comprendente, in orientamento dal terminale amminico a quello carbossilico: a) una prima regione comprendente una porzione di un ectodominio della proteina spike del coronavirus che precede il dominio di legame del recettore (RBD) come localizzato in una proteina spike del coronavirus non chimerica, di un primo coronavirus; b) una seconda regione comprendente un dominio di legame del recettore della proteina spike del coronavirus (RBD) di un secondo coronavirus che è diverso da detto primo coronavirus; c) una terza regione comprendente una porzione di un dominio della proteina spike del coronavirus S1 come localizzato in una proteina spike del coronavirus non chimerica immediatamente a valle dell'RBD, contigua a una porzione comprendente un dominio della proteina spike del coronavirus S2 come localizzato immediatamente a monte di un dominio della proteina di fusione in una proteina spike del coronavirus non chimerica, in cui detta terza regione è di detto primo coronavirus; e d) una quarta regione comprendente una porzione di una proteina spike del coronavirus dall'inizio del dominio della proteina di fusione attraverso l'estremità carbossiterminale come localizzata in una proteina spike del coronavirus non chimerica di un terzo coronavirus che è diverso dal suddetto primo coronavirus e dal suddetto secondo coronavirus.

Con "orientamento dall'ammino-terminale al carbossi-terminale" si intende che le regioni della

proteina spike del coronavirus chimerico sono presenti da sinistra a destra nello stesso orientamento dell'ammino-terminale e del carbossi-terminale di una proteina. Questo termine intende descrivere solo l'orientamento e non significa che la prima regione come descritta nella proteina strutturale del coronavirus chimerico sia presente all'esatto ammino-terminale in tutte le realizzazioni, sebbene ciò potrebbe essere il caso in alcune realizzazioni. Analogamente, questo termine non significa che la quarta regione come descritta nella proteina strutturale del coronavirus chimerico sia presente all'esatto carbossi-terminale in tutte le realizzazioni, sebbene ciò potrebbe essere il caso in alcune realizzazioni.

Esempi rappresentativi e non limitanti di una proteina spike del coronavirus chimerico di questa invenzione sono mostrati in FIGURE 2 e 9, ognuno dei quali mostra uno schema di una proteina spike del coronavirus del sottogruppo b e di una proteina spike del coronavirus del sottogruppo c, rispettivamente, con le regioni descritte sopra mostrate nelle loro posizioni in una proteina spike del coronavirus non chimerica (ad esempio di tipo selvatico).

La proteina spike chimerica del coronavirus di questa invenzione può essere prodotta combinando domini o porzioni di proteine spike del coronavirus come descritto sopra da sottogruppo 1a coronavirus, sottogruppo 1b coronavirus, sottogruppo 2a coronavirus, sottogruppo 2b coronavirus, sottogruppo 2c coronavirus, o sottogruppo 2d coronavirus. Come esempio non limitativo, la presente invenzione fornisce un sottogruppo chimerico 2b proteina spike del coronavirus comprendente, in orientamento dal terminale amminico a quello carbossilico: a) una prima regione comprendente gli amminoacidi 1-325 di una proteina spike di un primo sottogruppo 2b coronavirus; b) una seconda regione comprendente gli amminoacidi 322-500 di una proteina spike di un secondo sottogruppo 2b coronavirus; c) una terza regione comprendente gli amminoacidi 488-842 di una proteina spike di un primo sottogruppo 2b coronavirus; e) una quarta regione comprendente gli amminoacidi 842-1241 di una proteina spike di un terzo sottogruppo 2b coronavirus. La sequenza amminoacidica della

proteina spike del coronavirus chimerico di questo esempio è mostrata di seguito, con queste quattro regioni identificate (prima e terza regione da dettaprimo sottogruppo2b coronavirus mostrato in grassetto; seconda regione da dettosecondo sottogruppo2b coronavirus mostrato con sottolineatura; e quarta regione da dettoterzo sottogruppo2b coronavirus mostrato in corsivo).

(SEQ ID N.: 1)

1 **MKILIFAFLA NLAKAQEGCG IISRKQPQKM**  
1 **AQVSSRRGV YYNDDIFRSD VLHLTQDYFL**

61 **PFDSNLTQYF SLNVDSDRYT YFDNPILDFG**  
1 **DGVYFAATEK SNVIRGWIFG SSFDNTTQSA**

12 **VIVNNSTHII IRVCNFNLC EPMYTVSRGT**  
1 **QQNAWVYQSA FNCTYDRVEK**  
1 **SFQLDTPKT**

18 **GNFKDLREYV FKNRDGFLSV YQTYTAVNLP**  
1 **RGLPTGFSVL KPILKLPFGI NITSYRVVMA**

24 **MFSQTTSNFL PESAAYYVGN**  
1 **LKYSTFMLRF NENGTITDAV DCSQNPLAEL**  
1 **KCTIKNFNVD**

30 **KGIYQTSNFR VSPTQEVIRF PNITN** LCPFGL  
1 EVFNATKFPS VYAWERKKIS NCVADYSVLY

36 La maggior parte delle persone non  
1 identificate può essere discriminata tra:

42 MGCVLAWNTR NIDATSTGNY  
1 NYKYRYLRHG KLRPFERDIS NVPFSPDGKP  
1 CTPPALNCYW

48 PLNDYGFYTT TGIGYQPYRV VVLS **FELLNA**  
1 **PATVCGPKLS TDLVKNQCVN**  
1 **FNFNGLKGTG**

54 **VITSSSKRFQ SFQQFGRDTS DFTDSVRDPQ**  
1 **TLEILDISP C SFGGVSVITP GTNASSEVAV**

60 **LYQDVNCTDV PTAIRADQLT**  
1 **PAWRVYSTGV** NVFQTQAGCL  
1 IGAEHVNASY ECDIPIGAGI

66 **CASYHTASVL RSTGQKSIVA YTMSLGAENS**  
1 **IAYANNSIAI PTNFSISVTT EVMPVMAKT**

72 **AVDCTMYICG DSLECSNLLL QYGSFCTQLN**  
1 **RALTGIAIEQ DKNTQEVFAQ VKQMYKTPAI**

78 **KDFGGFNFSQ ILPDPSKPTK RSFIEDLLFN**  
1 **KVTLADAGFM KQYGDCLGDV**  
1 **SARDLICAQK**

84 **FNGLTVLPPL LTDEMVAAY** T AALVSGTATA  
1 GWTFGAGSAL QIPFAMQMAY RFNGIGVTQN  
90 VLYENQKQIA NQFNKAISQI QESLTTTSTA  
1 LGKLQDVVND NAQALNTLVK QLSSNFGAIS  
96 SVLNDILSRL DKVEAEVQID RLITGRLQSL  
1 QTYVTQQLIR AAEIRASANL AATKMSECVL  
10 GQSKRVDFCG KGYHLMSFPQ AAPGHVVFLH  
21 VTYVPSQERN FTTAPAICHE GKAYFPREGV  
10 FVSNGTSWFI TQRNFYSPQI ITDNTFVAG  
81 NCDVVIGIIN NTVYDPLQPE LDSFKEELDK  
11 YFKNHTSPDV DLGDISGINA SVVNIQKEID  
41 RLNEVAKNLN ESLIDLQELG KYEQYIKWPW  
12 YVWLGFIAGL IAIVMVTILL CCMTSCCSCL  
01 KGACSCGSCC KFEDEDSEPV LKGVKLHYT

La proteina spike del coronavirus chimerico  
esemplare mostrata sopra è stata prodotta dai  
seguenti tresottogruppo2b coronavirus:

Proteina spike del pipistrello SARS CoV-HKU3  
(numero di accesso GenBank® ACJ60694.1)  
(primo coronavirus) (SEQ ID NO:2)

1 MKILIFAFLA NLAKAQEGCG IISRKPOPKM  
AQVSSRRGV YYNDDIFRSD VLHLTQDYFL

61 PFDSNLQYF SLNVSDRYT YFDNPILDFG  
DGVYFAATEK SNVIRGWIFG SSFDNTTQSA

12 VIVNNSTHII IRVCNFNLC EPMYTVSRGT  
1 QQNAWVYQSA FNCTYDRVEK  
1 SFQLDTPKT

18 GNFKDLREYV FKNRDGFLSV YQTYTAVNLP  
1 RGLPTGFSVL KPILKLPFGI NITSYRVVMA

24 MFSQTTSNFL PESAAYVGN  
1 LKYSTFMLRF NENGTITDAV DCSQNPLAEL  
1 KCTIKNFNVD

30 KGIYQTSNFR VSPTQEVIRF PNITN RCPFD  
1 KVFNATRFPN VYAWERTKIS DCVADYTVLY

36 NSTSFSTFKC YGVSPSKLID LCFTSVYADT  
1 FLIRSSEVRQ VAPGETGVIA DYNKLPDDF

42 TGCVIAWNTA KHDTGNYYYYR SHRKTKLKPF  
1 ERDLSSDGN GVYTLSTYDF NPNVPVAYQA

48 TRVVVLS FEL LNAPATVCGP KLSTELVKNQ  
1 CVNFFNGLK GTGVLTSSSK RFQSFQFGR

54 DTSDFTDSVR DPQLEILDI SPCSFGGVSV  
1 ITPGTNASSE VAVLYQDVNC TDVPTAIRAD

60 QLTPAMRVYS TGVNVFQTOA  
1 GCLIGAEHVN ASYECDIPIG AGICASYHTA  
1 SVLRSTGQKS

66 IVAYTMSLGA ENSIAYANNS IAIPNFSIS  
1 VTTEVMPVSM AKTAVDCTMY  
1 ICGDSLECSN

72 LLLQYGSFCT QLNRAITGIA IEQDKNTQEV  
1 FAQVKQMYKT PAIKDFGGFN FSQILPDPK

78 PTKRSFIEDL LFNKVTLADA GFMKQYGDCL  
1 GDVSARDLIC AQKFNGLTVL PPLLTDEMVA

84 AY TAALVSGT ATAGWTFGAG AALQIPFAMQ  
1 MAYRFNGIGV TQNVLYENQK LIANQFNSAI

90 GKIQUESLSST ASALGKLQDV VNQNAQALNT  
1 LVKQLSSNFG AISSVLNDIL SRLDKVEAEV

96 QIDRLITGRL QSLQTYVTQQ LIRAAEIRAS  
1 ANLAATKMSE CVLGQSKRVD  
1 FCGKGYHLMS

10 FPQSAPHGVV FLHVTVVPSQ EKNFTTAPAI  
21 CHEGKAYFPR EGVFVSNGTS WFITQRNFYS

10 PQLITTDNTF VSGNCDVVIG IINNTVYDPL  
81 QPELDSFKEE LDKYFKNHTS PDVDLGDISG

11 INASVVNIQK EIDRLNEVAK NLNESLIDLQ  
41 ELGKYEQYIK WPWYVWLGFI AGLIAIVMVT  
12 ILLCCMTSCC SCLKGACSCG SCCKFDEDDS  
01 EPVLKGVKLH YT

Proteina spike SARS CoV Urbani (Accesso n.  
AAP13441.1) (secondo coronavirus) (SEQ ID  
NO:3)

1 MFIFLLFLTL TSGSDLDRCT TFDDVQAPNY  
1 TQHTSSMRGV YYPDEIFRSD TLYLTQDLFL

61 PFYSNVTGFH TINHTFGNPV IPFKDGIYFA  
1 ATEKSNVVRG WVFGSTMNNK SQSVIIINNS

12 TNVVIRACNF ELCDNPFFAV SKPMGTQTHT  
1 MIFDNAFNCT FEYISDAFSL DVSEKSGNFK

18 HLREFVFNK DGFLYVYKGY QPIDVVRDLP  
1 SGFNTLKPIF KLPLGINITN FRAILTAFSP

24 AQDIWGTSAAYFVGYLKPT TFMLKYDENG  
1 TITDAVDCSQ NPLAELKCSV KSFEIDKGIY

30 QTSNFRVVPS GDVVRFPNIT N **LCPFGEVFN**  
1 **ATKFPSVYAW ERKKISNCVA DYSVLYNSTF**

36 **FSTFKCYGVS ATKLNLCFS NVYADSFVVK**  
1 **GDDVRQIAPG QTGVIADYNY KLPDDFMGCV**

42 **UTILIZZO DI LAWNNTRNIDA TSTGNINYKY**  
1 **RYLRHGKLRP FERDISNVPF SPDGKPTPP**  
1 **ALNCYWPLND**

48 **YGFYTTTGIG YQPYRVVLS**  
1 FELLNAPATV CGPKLSTDLI KNQCVNFNFN  
1 GLTGTGVLTP

54 SSKRFQPFQQ FGRDVSDFTD SVRDPKTSEI  
1 LDISPCSFEGG VSVITPGTNA SSEVAVLYQD

60 VNCTDVSTAI HADQLTPAWR  
1 IYSTGNNVFQ TQAGCLIGAE HVDTSYECDI  
1 PIGAGICASY

66 HTVSLLRSTS QKSIVAYTMS LGADSSIAYS  
1 NNTIAIPTNF SISITTEVMP VSMAKTSVDC

72 NMYICGDSTE CANLLLQYGS FCTQLNRALS  
1 GIAAEQDRNT REVFAQVKQM YKTPTLKYFG

78 GFNFSQILPD PLKPTKRSFI EDLLFNKVTL  
1 ADAGFMKQYG ECLGDINARD LICAQKFNGL

84 TVLPPLTDD MIAAYTAALV SGTATAGWTF  
1 GAGAALQIPF AMQMAYRFNG IGVTQNVLYE

90 NQKQIANQFN KAISQIQESL TTTSTALGKL  
1 QDVVNQNAQA LNTLVKQLSS NFGAISSVLN

96 DILSRDKVE AEVQIDRLIT GRLQSLQTYV  
1 TQQLIRAAEI RASANLAATK MSECVLGQSK

10 RVDFCGKGYH LMSFPQAAPH  
21 GVVFLHVTYV PSQERNFTTA PAICHEGKAY  
1 FPREGVVFVN

10 DIFFERENZE TRA I NUMERI DI CLASSE E DI  
81 CLASSE

11 HTSPDVLGD ISGINASVVN IQKEIDRLNE  
41 VAKNLNESLI DLQELGKYEQ YIKWPWYVWL  
12 GFIAGLIAIV MVTILLCCMT SCCSCLKGAC  
01 SCGSCCKFDE DDSEPVLKGV KLHYT

SARS CoV-2Proteina spike 279/2005 (numero di  
accesso ABG47069) (terzo coronavirus) (SEQ ID  
NO:4)

1 MKVLIFALLF SLAKAQEGCG IISRKPQPKM  
EKVSSRRGV YYNDDIFRSD VLHLTQDYFL

61 PFDSNLTQYF SLNIDSNKYT YFDNPILDFG  
DGVYFAATEK SNVIRGWIFG SSFDNTTQSA

12 IIVNNSTHII IRVCNPNLCK EPMYTVSKGT  
1 QSSWVYQSA FNCTYDRVEK  
1 SFQLDTAPKT

18 GNFKDLREYV FKNRDGFLSV YQTYTAVNLP  
1 RGFPAGFSVL RPILKLPFGI NITSYRVVMT

24 MFSQFNSNFL PESAAYYVGN LKYTTFMLSF  
1 NENGTITDAV DCSQNPLAEL KCTIKNFNVS

30 KGIYQTSNFR VTPTQEVVRF PNITNRCPFD  
1 KVFNASRFPN VYAWERTKIS DCVADYTVLY

36 NSTSFSTFKC YGVSPSKLID LCFTSVYADT  
1 FLIRSSEVRQ VAPGETGVIA DYNKLPDDF

42 TGCVIAWNTA QQDQGQYYR SYRKEKLPKF  
1 ERDLSSDENG VYTLSTYDFY PSIPVEYQAT

48 RVVLSFELL NAPATVCGPK LSTQLVKNQC  
1 VNFNFNGLRG TGVLTSSKR FQSFQFGRD

54 TSDFTDSVRD PQTLEILDIS PCSFGGVSVI  
1 TPGTNASSEV AVLYQDVNCT DVPTSIHADQ

60 LTPAWRVYST GVNVFQTQAG  
1 CLIGAEHVNA SYECDIPIGA GICASYHTAS  
1 VLRSTGQKSI

66 VAYTMSLGAE NSIAYANNSI AIPTNFSISV  
1 TTEVMPVSIA KTSVDCTMYI CGDSLECSNL

72 LLQYGSFCTQ LNRALTGIAI EQDKNTQEVF  
1 AQVKQMYKTP AIKDFGGFNF SQILPDPSKP

78 TKRSFIEDLL FNKVTADAG FMKQYGECLG  
1 DISARDLICA QKFNGLTVLP PLLTDEMIAA

84 Y TAALVSGTA TAGWTFGAGS  
1 ALQIPFAMQM AYRFNGIGVT QNVLYENQKQ  
1 IANQFNKAIS

90 QIQESLTTTTS TALGKLQDVV  
1 NDNAQALNTL VKQLSSNFGA ISSVLNDILS  
1 RLDEVEAEVQ

96 IDRLITGRLO SLQTYVTQQL IRAAEIRASA  
1 NLAATKMSEC VLGQSKRVDF  
CGKGYHLMSF

10 PQAAPHGVVF LHVTVPSQE RNFTTAPAIC  
21 HEGKAYFPRE GVFVSNGT SW FITQRNFYSP

10 QIITDNTFV AGNCDV VIGI INNTVYDPLQ  
81 PELDSFKEEL DKYFKNHTSP DVDLGDISGI

11 NASVVNIQKE IDRLNEVAKN LNESLIDLQE  
41 LGKYEQYIKW PWYVWLG FIA GLIAIVMTI

12 LLCCMTSCCS CLKGACSCGS  
01 CCKFDEDDSE PVLKGVKLHY T

È da intendersi che questo esempio non intende essere limitativo e nessuno di questi tresottogruppo1 coronavirus 2b possono essere combinati con qualsiasi altro sottogruppo2b coronavirus in qualsiasi combinazione di primo coronavirus, secondo coronavirus e terzo coronavirus, a condizione che siano tutti diversi l'uno dall'altro.

Inoltre, la lunghezza dei residui amminoacidici delle rispettive regioni del sottogruppo chimerico La proteina spike del coronavirus 2b può variare. Ad esempio, la prima regione può comprendere aminoacido1 attraverso l'aminoacido 320,aminoacido1 attraverso l'aminoacido 321,aminoacido1 attraverso l'aminoacido 322,aminoacido1 attraverso l'aminoacido 323,aminoacido1 attraverso l'aminoacido 324,aminoacido1 attraverso l'aminoacido 325,aminoacido1 attraverso aminoacido326,aminoacido1 attraverso l'aminoacido 327,aminoacido1 attraverso l'aminoacido 328,aminoacido1 attraverso l'aminoacido 329 aminoacido1 attraverso l'aminoacido 330 di sottogruppo2b proteina spike del coronavirus, che è il primo coronavirus La numerazione degli amminoacidi si basa sulla numerazione dei residui di amminoacidi in sottogruppo Proteina spike del coronavirus 2b, di cui nel presente documento vengono forniti esempi rappresentativi.

Per la seconda regione del sottogruppo chimerico 2b proteina spike del coronavirus di questa invenzione, l'estremità amminica della seconda regione può iniziare a aminoacido 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329 o 330 di sottogruppo2b

proteina spike del coronavirus ed essere contigui attraverso aminoacido 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524 o 525 di unsottogruppo 2b Proteina spike del coronavirus di un secondo coronavirus diverso dal primo coronavirus.

Per la terza regione del sottogruppo chimerico 2b proteina spike del coronavirus di questa invenzione, l'estremità amminica della terza regione può iniziare all'amminoacido 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509 o 510 di unsottogruppo 2b proteina spike del coronavirus ed essere contigui attraverso gli amminoacidi 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849 o 850 di unsottogruppo Proteina spike del coronavirus 2b. Come notato sopra, la terza regione della proteina spike del coronavirus chimerico proviene dal coronavirus che è il primo coronavirus.

Per la quarta regione del sottogruppo chimerico 2b proteina spike del coronavirus di questa invenzione, l'estremità amminica della quarta regione può iniziare all'amminoacido 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849 o 850 di unsottogruppo 2b proteina spike del coronavirus ed essere contigua attraverso l'amminoacido 1225, 1226, 1227, 1228, 1229, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1240, 1241, 1242 o l'amminoacido finale al termine carbossilico di unsottogruppo Proteina spike del coronavirus 2b. Come notato sopra, la quarta regione della proteina spike del coronavirus chimerico proviene da un terzo coronavirus che è diverso dal primo coronavirus e dal secondo coronavirus utilizzato per produrre la proteina spike del coronavirus chimerico.

A titolo di ulteriore esempio non limitativo, la presente invenzione fornisce unsottogruppo chimerico 2c proteina spike del coronavirus comprendente, in orientamento dal terminale amminico a quello carbossilico: a) una prima regione comprendente gli amminoacidi 1-371 di

una proteina spike di unprimo sottogruppo2c coronavirus; b) una seconda regione comprendente gli amminoacidi 367-588 di una proteina spike di unsecondo sottogruppo2c coronavirus; c) una terza regione comprendente gli amminoacidi 594-983 della proteina spike di dettoprimo sottogruppo2c coronavirus; e) una quarta regione comprendente gli amminoacidi 986-1357 di una proteina spike di unterzo sottogruppo2c coronavirus. La sequenza amminoacidica della proteina spike del coronavirus chimerico di questo esempio è mostrata di seguito, con queste quattro regioni identificate (prima e terza regione da dettaprimo sottogruppo2c coronavirus mostrato in grassetto; seconda regione da dettosecondo sottogruppo2c coronavirus mostrato con sottolineatura; e quarta regione da dettoterzo sottogruppo2c coronavirus mostrato in corsivo).

(SEQ ID N.: 5)

**MTLLMCLLMS LLIFVRGCD**  
1 **QFVDMSPASN TSECLESQVD**  
**AAAFSKLMWP YPIDPSKVDG**

61 **IYPLGRTYS NITLAYTGLF PLQDGLGSQY**  
**LYSVSHAVGH DGDPTKAYIS NYSLLVNDFD**

12 **NGFVVRIGAA ANSTGTIVIS PSVNTKIKKA**  
1 **YPAFILGSSL TNSAGQPLY ANYSLTIIPD**

18 **GCGTVLHAFY CILKPRTVNR CPSGTGYVSY**  
1 **FIYETVHNDQ QSTINRNASL NSFKSFFDLV**

24 **NCTFFNSWDI TADETKEWFG ITQDTQGVHL**  
1 **YSSRKGDLYG GNMFRFATLP VYEGIKYYTV**

30 **IPRSFRSKAN KREAWAAFVY YKLHQLTYLL**  
1 **DFSVDGYIRR AIDCGHDDLQ QLHCSYTSFE**

36 **VDTGVYSVSS E EAKPSGSVV**  
1 **EQAEGVECDF SPLLSGTPPO VYNFKRLVFT**  
**NCNYNLTKLL**

42 **SQISPAAIAS NCYSSLILDY FSYPLSMKSD**  
1 **LSVSSAGPIS QFNYKQSFNS**

48 **PTCLILATVP HNLTTITKPL KYSYINKCSR**  
1 **LLSDDRTEVP QLVNANQYSP CVSIVPSTVW**

54 **EDGDYYRKQL SPLEGGGWLV**  
1 **ASGSTVAMTE QLQMGFGITV**  
**QYGTDTNSVC PKL DLGDSL**

60 **ITNRLGKCV D YSLYGV TGRG**  
1 **VFQNCTAVGV KQRFVYDSF**  
**DNLVGYYSDD GNYYCVRPCV**

66 **SVPVSVIYDK STNLHATLFG SVACEHVTTM**  
1 **MSQFSRLTQS NLRRRDSNIP LQTAVGCVIG**

72 **LSNNSLVVSD CKLPLGQSLC AVPPVSTFRS**  
1 **YSASQFQLAV LNYTSPIVVT PINSSGFTAA**

78 **IPTNFSFSVT QEYIETSIQK VTVDCCKQYVC**  
1 **NGFTRCEKLL VEYGQFCSKI NQALHGANLR**

84 **QDESVYSLYS NIKTTSTQTL EYGLNGDFNL**  
1 **TLLQVPQIGG SSSSYRSAIE DLLFDKVTIA**

**DPGYMQGYDD CMKQGPQSAR**  
90 **DLICAQYVSG YKVLPLYDP NMEAAYTSSL**  
1 **LGSAGAGWT**

96 **AGLSSFAAIP FAQSMFYRLN GVG** *ITQQVLS*  
1 *ENQKIIANKF NQALGAMQTG FTTTNLAFNK*

10 *VQDAVNANAM ALSKLAAELS NTFGAISSSI*  
21 *SDILARLDTV EQEAQIDRLI NGRLTSLNAF*

10 *VAQQLVRTEA AARSAQLAQD KVNECVKSQS*  
81 *KRNGFCGTGT HIVSFAINAP NGLYFFHVG Y*

11 *QPTSHVNATA AYGLCNTENP PKCIAPIDGY*  
41 *FVLNQTTSTA RSSGDQHWYY TGSSFFHPEP*

12 *ITEANSKYVS MDVKFENLTN KLPPPLLSNS*  
01 *TDLDFKDELE EFFKNVSSQG PNFQEISKIN*

12 *NON UTILIZZARE IL SOFTWARE PER*  
61 *OTTENERE UN RISULTATO CORRETTO*

13 *ICCCTGCGTS CLGKLCNRC CDSYDEYEVE*  
21 *KIHVH*

La proteina spike del coronavirus chimerico  
esemplare mostrata sopra è stata prodotta dai  
seguenti [tresottogruppo2c coronavirus](#):

Proteina spike HKU4-2 del Bat CoV (numero di  
accesso ABN10848.1) (SEQ ID NO:6)

MTLLMCLLMS LLIFVRGCD  
1 QFVDMSPASN TSECLESQVD  
AAAFSKLMWP YPIDPSKVDG

61 IYPLGRTYS NITLAYTGLF PLOGDLGSQY  
LYSVSHAVGH DGDPTKAYIS NYSLLVND

12 NGFVVRIGAA ANSTGTIVIS PSVNTKIKKA  
1 YPAFILGSSL TNSAGQPLY ANYSLTIIPD

18 GCGTVLHAFY CILKPRTVNR CPSGTGYVSY  
1 FIYETVHNDQ QSTINRNASL NSFKSFFDLV

24 NCTFFNSWDI TADETKEWFG ITQDTQGVHL  
1 YSSRKGDLYG GNMFRFATLP VYEGIKYYTV

30 IPRSFRSKAN KREAWAAFVY YKLHQLTYLL  
1 DFSVDGYIRR AIDCGHDDLQ LHCSTYSFE

36 VDTGVYSVSS Y EASATGTFI EQPNATECDF  
1 SPMLTGVPQ VYNFKRLVFS NCNYNLTKLL

42 SLFAVDEFSC NGISPDIAAR GCYSTLTVDY  
1 FAYPLSMKSY IRPGSAGNIP LYNKQSFAN

48 PTCRVMASVL ANVTITKPHA YGYISKCSRL  
1 TGANQDVETP LYINPGEYSI CRDFSPGGFS

54 : ...  
1

60 ITNRLGKCVD YSLYGVTRG  
VFQNTAVGV KQRFVYDSF  
1 DNLVGYYSDD GNYYCVRPCV

66 SVPVSVIYDK STNLHATLFG SVACEHVTTM  
1 MSQFSRLTQS NLRRRDSNIP LQTAVGCVIG

72 LSNNSLVSD CKLPLGQSLC AVPPVSTFRS  
1 YSASQFQLAV LNYTSPIVVT PINSSGFTAA

78 IPTNFSFSVT QEYIETSIQK VTVDCQYVC  
1 NGFTRCEKLL VEYGFCSKI NQALHGANLR

84 QDESVYSLYS NIKTTSTQTL EYGLNGDFNL  
1 TLLQVPQIGG SSSYSRAIE DLLFDKVTIA

90 DPGYMQGYDD CMKQGPQSAR  
DLICAQYVSG YKVLPLYDP NMEAAYTSSL  
1 LGSAGAGWT

96 AGLSSFAAIP FAQSMFYRLN GVG ITQQVLS  
1 ENQKLIANKF NQALGAMQTG FTTSNLAFSK

10 VQDAVNANAQ ALSKLAELS NTFGAISSSI  
21 SDILARLDTV EQDAQIDRLI NGRLTSLNAF

10 VSQQLVRSET AARSAQLASD KVNECVKSQS  
81 KRNGFCGSGT HIVSFVVNAP NGFYFFHVG Y

11 VPTNYTNVTA AYGLCNNNNP PLCIAPIDGY  
41 FITNQTTTYS VDTEWYYTGS SFYKPEPITQ

12 ANSRVSSDV KFDKLENNLP PPLENSTDV  
01 DFKDELEEFF KNVTSHGPNF AEISKINTTL  
  
12 LDLSDEMAML QEVVKQLNDS YIDLKELGNY  
61 TYYNKWPWYV WLGFIAGLVA LLLCVFFLLC  
  
13 CTGCGTSCLG KMKCKNCCDS YEEYDVEKIH  
21 VH

Proteina spike MERS-CoV (numero di accesso  
GenBank AFS88936.1) (SEQ ID NO:7)

1 MIHSVFLLMF LLTPTESYVD VGPDSVKASAC  
IEVDIQQTFF DKTWPRPIDV SKADGIIYPQ

61 GRTYSNITIT YQGLFPYQGD HGDMYVYSAG  
HATGTTTPQKL FVANYSQDVK QFANGFVVRI

12 GAAANSTGTV IISPSTSATI RKIYPAFMLG  
1 SSVGNFSDGK MGRFFNHTLV LLPDGCCTLL

18 RAFYCILEPR SGNHCPAGNS YTSFATYHTP  
1 ATDCSDGNYN RNASLNSFKE  
1 YFNLRNCTFM

24 YTYNITEDEI LEWFGITQTA QGVHLFSSRY  
1 VDLYGGNMFQ FATLPVYDTI KYYSIIPHSI

30 RSIQSDRKAW AAFYVYKLPQ LTFLLDFSVD  
1 GYIRRAIDCG FNDLSQLHCS YESFDVESGV

36 YSVSSF **EAKP SGSVVEQAEG VECDFSPLLS**  
1 **GTPPQVYNFK RLVFTNCNYN LTKLLSLFSV**

42 **NDFTCSQISP AAASNCYSS LILDYFSYPL**  
1 **SMKSDLSVSS AGPISQFNK QSFSNPTCLI**

48 **LATVPHNLT ITKPLKYSYI NKCSRLLSDD**  
1 **RTEVPQLVNA NQYSPCVSIV**  
1 **PSTVWEDGDY**

54 **YRKQLSPLEG GGWLVASGST**  
1 **VAMMEQLQMG FGITVOYGTD TNSVCPKL**  
1 EF ANDTKIASQL

60 GNCVEYSLYG VSGRQVFQNC  
1 TAVGVRQQR → ...

66 VIYDKETKTH ATLFQSVACE HISSTMSQYS  
1 RSTRSMLKRR DSTYGPLQTP VGCVLGLVNS

72 SLFVEDCKLP LGQSLCALPD TPSTLTPRSV  
1 RSVPGEMRLA SIAFNHPIQV DQLNSSFYKL

78 SIPTNFSFVG TQEYIQTIIQ KVTVDCKQYV  
1 CNGFQKCEQL LREYGQFCSK INQALHGANL

84 RQDDSSVRNLF ASVKSSQSSP IIPGFGGDFN  
1 LTLLEPVSIS TGSRSARSAI EDLLFDKVTI

90 ADPGYMQGYD DCMQQGPASA  
1 RDLICAQYVA GYKVLPLMD VNMEAAYTSS  
1 LLGSIAGVGW

96 TAGLSSFAAI PFAQSIFYRL NGVGITQQVL  
1 SENQKLIANK FNQALGAMQT GFTTTNEAFQ

10 KVQDAVNNNA QALSKLASEL SNTFGAISAS  
21 IGDIIQLRDV LEQDAQIDRL INGRLLTLNA

10 FVAQQLVRSE SAALSAQLAK DKVNECVKAQ  
81 SKRSGFCGQG THIVSFVVNA PNGLYFMHVG

11 YYPSNHIEVV SAYGLCDAAN PTNCIAPVNG  
41 YFIKTNNTRI VDEWSYTGSS FYAPEPITSL  
  
12 NTKYVAPQVT YQNISTNLPP PLLGNSTGID  
01 FQDELDEFFK NVSTSIPNFG SLTQINTTLL  
  
12 DLTYEMLSLQ QVVKALNESY IDLKELGNYT  
61 YYNKWPWYIW LGFIAGLVAL ALCVFFILCC  
  
13 TGC GTNCGK LKCNRCDDRY EEYDLEPHKV  
21 HVH

Proteina spike HKU5-5 del Bat CoV (numero di  
accesso GenBank ABN10902.1) (SEQ ID NO:8)

1 MIRSVLVLMC SLTFIGNRTS CQSVDIGTPV  
TGSCLR SQVR PEYFDIVHNT WPMPIDTSKA  
  
61 EGVYIPNGKS YSNISLTYTG LYPKAKDLGK  
QYLFSDGHSA PNQLNDLFVS NYSAQVESFD  
  
12 DGFVVRIGAA SNKTGTTVIS QTTFKPIKKI  
1 YPGFMLGHAV GNYTPTNITG RYLNHTLVIL  
  
18 PDGCGTLVHA FYCILQPRQT ANCPGASSFT  
1 SVTLWDTPAT DCAPSGVYNS LANLNAFKLY  
  
24 FDLINCTFRY NYTITEDENA EWFGITQDTQ  
1 GVHLYSSRKE NVFRNNMFHF ATLPVYQKIL  
  
30 YYTVIPRSIR SPFNDRKAWA AFYIYKLHPL  
1 TYLLNFDVEG YITKAVDCGY DDFAQLQCSY  
  
36 ENFDVETGVY SVSSFEASPR GEFIEQATTQ  
1 ECDFTPMLTG TPPPIYDFKR LVFTNCNYNL  
  
42 TKLLSLFQVS EFSCHQVSPS SLATGCYSSL  
1 TVDYFAYSTD MSSYLQPGSA GEIVQFNYKQ  
  
48 DFSNPTCRVL ATVPTNLTTI TKSSNYVHLT  
1 ECKSTAYGK NYLYNAPGGY TPCLSLASRG  
  
54 FTTNRQSHSL ELPDGYLVTG GSVYPVNGNL  
1 QMAFIISVQY GTDTNSVCPM QALRNDSIE  
  
60 DKLDVCVEYS LHGITGRGVF  
1 HNCTSVGLRN Il codice QRVYDTFDN è  
1 LVGYHSDNGN?  
  
66 PVSVIYDKAS NSHATLFGSV ACSHVTTMMS  
1 QFSRMTKTNL PARTTPGPLQ TTVGCAMGFI  
  
72 NSSMVVDECQ LPLGQSLCAI PPTTSTRFRR  
1 ATSIPDVFQI ATLNFTSPLT LAPINSTGFV  
  
78 VAVPTNFTFG VTQEFIETTI QKITVDCKQY  
1 VCNGFKKCED LLKEYGQFCS KINQALHGAN  
  
84 LRQDESIANL FSSIKTQNTQ PLQAGLNGDF  
1 NLTMLQIPQV TTGERKYRST IEDLLFNKVT

IADPGGYMQGY DECMQQGPQS  
90 ARDLICAQYV AGYKVLPLY DPYMEAAYS  
1 SLLGSIAGAS

96 WTAGLSSFAA IPFAQSIFYR LNGVG ITQQV  
1 LSNQKIIAN KFNQALGAMQ TGFTTTNLAF

NKVQDAVNAN AMALSKLAAE  
10 LSNTFGAISS SISDILARLD TVEQEAQIDR  
21 LINGRLTSLN

AFVAQQLVRT EAAARSAQLA  
10 QDKVNECVKS QSKRNGFCGT GTHIVSAIN  
81 APNGLYFFHV

GYQPTSHVNA TAAYGLCNTE NPPKCIAPID  
11 GYFVLNQTTS TARSSGDQHW  
41 YYTGSSFFHP

12 EPITEANSKY VSMDVEEENL TNKLPPPLLS  
01 NSTDLDKDE LEEFFKNVSS QGPNFQEISK

12 INTLLNLNT ELMVLSEVVK QLNESYIDLK  
61 ELGNYTFYQK WPWYIWLGI AGLVALALCV

13 FFILCCTGCG TSCLGKLCN RCCDSYDEYE  
21 VEKIHVH

È da intendersi che questo esempio non intende essere limitativo e nessuno di questi tresottogruppo2c i coronavirus possono essere combinati con qualsiasi altro sottogruppo2c coronavirus in qualsiasi combinazione di primo coronavirus, secondo coronavirus e terzo coronavirus, a condizione che siano tutti diversi l'uno dall'altro.

Inoltre, la lunghezza dei residui amminoacidici delle rispettive regioni dell'sottogruppo chimerico2c La proteina spike del coronavirus può variare. Ad esempio, la prima regione può comprendere amminoacido1 attraverso l'amminoacido 365,amminoacido1 attraverso l'amminoacido 366,amminoacido1 attraverso l'amminoacido 367,amminoacido1 attraverso l'amminoacido 368,amminoacido1 attraverso l'amminoacido 369,amminoacido1 attraverso l'amminoacido 370,amminoacido1 attraverso amminoacido371,amminoacido1 attraverso l'amminoacido 372,amminoacido1 attraverso l'amminoacido 373,amminoacido1 attraverso l'amminoacido 374 oamminoacido1 attraverso l'amminoacido 375 di sottogruppo2c proteina spike del coronavirus, che è il primo coronavirus La numerazione degli amminoacidi si basa sulla numerazione dei residui di amminoacidi in sottogruppo2c

proteina spike del coronavirus, di cui nel presente documento vengono forniti esempi rappresentativi.

Per la seconda regione del sottogruppo chimerico2c proteina spike del coronavirus di questa invenzione, l'estremità amminica della seconda regione può iniziare all'amminoacido 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374 o 375 di un sottogruppo 2c proteina spike del coronavirus ed essere contigui attraverso l'amminoacido 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599 o 600 di un sottogruppo 2c proteina spike del coronavirus di un secondo coronavirus diverso dal primo coronavirus.

Per la terza regione del sottogruppo chimerico2c proteina spike del coronavirus di questa invenzione, l'estremità amminica della terza regione può iniziare all'amminoacido 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599 o 600 di un sottogruppo 2c proteina spike del coronavirus ed essere contigui attraverso l'amminoacido 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999 o 1000 di un sottogruppo 2c proteina spike del coronavirus. Come notato sopra, la terza regione della proteina spike chimerica del coronavirus proviene dal sottogruppo 2c coronavirus, ovvero il primo coronavirus.

Per la quarta regione del sottogruppo chimerico2c proteina spike del coronavirus di questa invenzione, l'estremità amminica della quarta regione può iniziare all'amminoacido 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999 o 1000 di un sottogruppo 2c proteina spike del coronavirus ed essere contigui attraverso l'amminoacido 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, 1360, 1361, 1362, 1363, 1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370 o l'amminoacido finale al termine carbossilico di un sottogruppo 2c proteina spike del coronavirus. Come notato sopra, la quarta regione della proteina spike chimerica del coronavirus proviene da un terzo sottogruppo 2c coronavirus

diverso dal primo sottogruppo 2c coronavirus e il secondo sottogruppo 2c coronavirus utilizzato per produrre questa proteina spike chimerica del coronavirus.

Sebbene gli esempi sopra esposti descrivano una proteina spike chimerica prodotta da sottogruppo 2b coronavirus e una proteina spike chimerica prodotta da sottogruppo 2c coronavirus, si deve intendere che una proteina spike chimerica del coronavirus di questa invenzione può essere realizzata da qualsiasi combinazione di tre diversi coronavirus da qualsiasi sottogruppo, incluso sottogruppo 1a, sottogruppo 1 ter, sottogruppo 2a, sottogruppo 2d e sottogruppo 3 oltre a sottogruppo 2b e sottogruppo 2c. La stessa disposizione della prima, seconda, terza e quarta regione come descritto sopra sarebbe applicabile a una proteina spike del coronavirus chimerico di qualsiasi sottogruppo e la stessa variabilità per quanto riguarda gli amminoacidi che definiscono l'inizio e la fine di ciascuna di queste quattro regioni sarebbe applicabile a una proteina spike del coronavirus chimerico di qualsiasi sottogruppo.

Inoltre, le proteine spike chimeriche del coronavirus prodotte dai rispettivi sottogruppi di coronavirus 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 2d e 3 possono essere inclusi nei metodi e nelle composizioni della presente invenzione in qualsiasi combinazione e/o in qualsiasi rapporto l'uno rispetto all'altro, come sarebbe ben compreso da un esperto del settore.

Esempi non limitanti di sottogruppi coronavirus 2b che possono essere utilizzati per produrre la proteina spike del coronavirus chimerico di questa invenzione includono Bat SARS CoV (numero di accesso GenBank FJ211859), SARS CoV (numero di accesso GenBank FJ211860), BtSARS.HKU3.1 (numero di accesso GenBank DQ022305), BtSARS.HKU3.2 (numero di accesso GenBank DQ084199), BtSARS.HKU3.3 (numero di accesso GenBank DQ084200), BtSARS.Rm1 (numero di accesso GenBank DQ412043), BtCoV.279.2005 (numero di accesso GenBank DQ648857), BtSARS.Rf1 (numero di accesso GenBank DQ412042), BtCoV.273.2005 (numero di accesso GenBank DQ648856), BtSARS.Rp3 (numero di accesso GenBank DQ071615), SARS CoV.A022 (numero di accesso GenBank

AY686863), SARSCoV.CUHK-W1 (numero di accesso GenBank AY278554), SARSCoV.GD01 (numero di accesso GenBank AY278489), SARSCoV.HC.SZ.61.03 (numero di accesso GenBank AY515512), SARSCoV.SZ16 (numero di accesso GenBank AY304488), SARSCoV.Urbani (numero di accesso GenBank AY278741), SARSCoV.civet010 (numero di accesso GenBank AY572035) e SARSCoV.MA.15 (numero di accesso GenBank DQ497008), Rs SHC014 (numero di accesso GenBank® KC881005), Rs3367 (numero di accesso GenBank® KC881006), WiV1 S (numero di accesso GenBank® KC881007) nonché qualsiasi altro sottogruppo Coronavirus di tipo 2b attualmente noto (ad esempio, come quello reperibile nel database GenBank®) o identificato in seguito, e qualsiasi combinazione di essi.

Esempi non limitanti di sottogruppi coronavirus 2c che possono essere utilizzati per produrre la proteina capsida chimerica del coronavirus di questa invenzione includono: coronavirus isolato della sindrome respiratoria mediorientale Riyadh\_2\_2012 (numero di accesso GenBank KF600652.1), coronavirus isolato della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa\_18\_2013 (numero di accesso GenBank KF600651.1), coronavirus isolato della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa\_17\_2013 (numero di accesso GenBank KF600647.1), coronavirus isolato della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa\_15\_2013 (numero di accesso GenBank KF600645.1), coronavirus isolato della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa\_16\_2013 (numero di accesso GenBank KF600644.1), coronavirus isolato della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa\_21\_2013 (numero di accesso GenBank KF600634), sindrome respiratoria mediorientale coronavirus isolato Al-Hasa\_19\_2013 (numero di accesso GenBank KF600632), sindrome respiratoria mediorientale coronavirus isolato Buraidah\_1\_2013 (numero di accesso GenBank KF600630.1), sindrome respiratoria mediorientale coronavirus isolato Hafr-Al-Batin\_1\_2013 (numero di accesso GenBank KF600628.1), sindrome respiratoria mediorientale coronavirus isolato Al-Hasa\_12\_2013 (numero di accesso GenBank KF600627.1), sindrome respiratoria mediorientale coronavirus isolato Bisha\_1\_2012 (numero di accesso GenBank KF600620.1),

sindrome respiratoria mediorientale coronavirus  
isolato Riyadh\_3\_2013 (numero di accesso  
GenBank KF600613.1), sindrome respiratoria  
mediorientale coronavirus isolato Riyadh\_1\_2012  
(numero di accesso GenBank KF600612.1),  
isolato coronavirus sindrome respiratoria  
mediorientale Al-Hasa\_3\_2013 (numero di  
accesso GenBank KF186565.1), isolato  
coronavirus sindrome respiratoria mediorientale  
Al-Hasa\_1\_2013 (numero di accesso GenBank  
KF186567.1), isolato coronavirus sindrome  
respiratoria mediorientale Al-Hasa\_2\_2013  
(numero di accesso GenBank KF186566.1),  
isolato coronavirus sindrome respiratoria  
mediorientale Al-Hasa\_4\_2013 (numero di  
accesso GenBank KF186564.1), isolato  
coronavirus sindrome respiratoria mediorientale  
(numero di accesso GenBank KF192507.1),  
Betacoronavirus Inghilterra 1-N1 (numero di  
accesso GenBank NC\_019843), MERS-CoV\_SA-  
N1 (GenBank Numero di accesso KC667074), a  
seguito di isolati del coronavirus della sindrome  
respiratoria mediorientale (numero di accesso  
GenBank: KF600656.1, numero di accesso  
GenBank: KF600655.1, numero di accesso  
GenBank: KF600654.1, numero di accesso  
GenBank: KF600649.1, numero di accesso  
GenBank: KF600648.1, numero di accesso  
GenBank: KF600646.1, numero di accesso  
GenBank: KF600643.1, numero di accesso  
GenBank: KF600642.1, numero di accesso  
GenBank: KF600640.1, numero di accesso  
GenBank: KF600639.1, numero di accesso  
GenBank: KF600638.1, numero di accesso  
GenBank: KF600637.1, GenBank Numero di  
accesso: KF600636.1, Numero di accesso  
GenBank: KF600635.1, Numero di accesso  
GenBank: KF600631.1, Numero di accesso  
GenBank: KF600626.1, Numero di accesso  
GenBank: KF600625.1, Numero di accesso  
GenBank: KF600624.1, Numero di accesso  
GenBank: KF600623.1, Numero di accesso  
GenBank: KF600622.1, Numero di accesso  
GenBank: KF600621.1, Numero di accesso  
GenBank: KF600619.1, Numero di accesso  
GenBank: KF600618.1, Numero di accesso  
GenBank: KF600616.1, Numero di accesso  
GenBank: KF600615.1, Numero di accesso  
GenBank: KF600614.1, Numero di accesso  
GenBank: KF600641.1, Numero di accesso  
GenBank: KF600633.1, Numero di accesso  
GenBank: KF600629.1, Numero di accesso

GenBank: KF600617.1), Coronavirus  
Neoromicia/PML-PHE1/RSA/2011 Numero di  
accesso GenBank: KC869678.2, Coronavirus da  
pipistrello Taper/CII\_KSA\_287/Bisha/Arabia  
Saudita/Numero di accesso GenBank:  
KF493885.1, Coronavirus da pipistrello  
Rhhar/CII\_KSA\_003/Bisha/Arabia Saudita/2013  
Numero di accesso GenBank: KF493888.1,  
Coronavirus da pipistrello  
Pikuh/CII\_KSA\_001/Riyadh/Arabia Saudita/2013  
GenBank Numero di accesso: KF493887.1,  
Coronavirus del pipistrello  
Rhhar/CII\_KSA\_002/Bisha/Arabia Saudita/2013  
Numero di accesso GenBank: KF493886.1,  
Coronavirus del pipistrello  
Rhhar/CII\_KSA\_004/Bisha/Arabia Saudita/2013  
Numero di accesso GenBank: KF493884.1,  
BtCoV.HKU4.2 (numero di accesso GenBank  
EF065506), BtCoV.HKU4.1 (numero di accesso  
GenBank NC\_009019), BtCoV.HKU4.3 (numero di  
accesso GenBank EF065507), BtCoV.HKU4.4  
(numero di accesso GenBank EF065508), BtCoV  
133.2005 (numero di accesso GenBank NC  
008315), BtCoV.HKU5.5 (numero di accesso  
GenBank EF065512); BtCoV.HKU5.1 (numero di  
accesso GenBank NC\_009020), BtCoV.HKU5.2  
(numero di accesso GenBank EF065510),  
BtCoV.HKU5.3 (numero di accesso GenBank  
EF065511),betacoronavirus umano2c Jordan-  
N3/2012 (numero di accesso GenBank  
KC776174.1;betacoronavirus umano2c  
EMC/2012 (numero di accesso GenBank  
JX869059.2), isolati di coronavirus del pipistrello  
Pipistrellus HKU5 (numero di accesso GenBank:  
KC522089.1, numero di accesso GenBank:  
KC522088.1, numero di accesso GenBank:  
KC522087.1, numero di accesso GenBank:  
KC522086.1, numero di accesso GenBank:  
KC522085.1, numero di accesso GenBank:  
KC522084.1, numero di accesso GenBank:  
KC522083.1, numero di accesso GenBank:  
KC522082.1, numero di accesso GenBank:  
KC522081.1, numero di accesso GenBank:  
KC522080.1, numero di accesso GenBank:  
KC522079.1, Numero di accesso GenBank:  
KC522078.1, Numero di accesso GenBank:  
KC522077.1, Numero di accesso GenBank:  
KC522076.1, Numero di accesso GenBank:  
KC522075.1, Numero di accesso GenBank:  
KC522104.1, Numero di accesso GenBank:  
KC522104.1, Numero di accesso GenBank:  
KC522103.1, Numero di accesso GenBank:

KC522102.1, Numero di accesso GenBank:  
KC522101.1, Numero di accesso GenBank:  
KC522100.1, Numero di accesso GenBank:  
KC522099.1, Numero di accesso GenBank:  
KC522098.1, Numero di accesso GenBank:  
KC522097.1, Numero di accesso GenBank  
Italiano: No:KC522096.1, Numero di accesso  
GenBank:KC522095.1, Numero di accesso  
GenBank:KC522094.1, Numero di accesso  
GenBank:KC522093.1, Numero di accesso  
GenBank:KC522092.1, Numero di accesso  
GenBank:KC522091.1, Numero di accesso  
GenBank:KC522090.1, Numero di accesso  
GenBank:KC522119.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522118.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522117.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522116.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522115.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522114.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522113.1 Numero di accesso  
GenBank Italiano: No:KC522112.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522111.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522110.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522109.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522108.1, Numero di  
accesso GenBank:KC522107.1, Numero di  
accesso GenBank:KC522106.1, Numero di  
accesso GenBank:KC522105.1) Isolati di  
coronavirus del pipistrello Pipistrellus HKU4  
(Numero di accesso GenBank:KC522048.1,  
Numero di accesso GenBank:KC522047.1,  
Numero di accesso GenBank:KC522046.1,  
Numero di accesso GenBank:KC522045.1,  
Numero di accesso GenBank:KC522044.1,  
Numero di accesso GenBank Italiano:  
No:KC522043.1, Numero di accesso  
GenBank:KC522042.1, Numero di accesso  
GenBank:KC522041.1, Numero di accesso  
GenBank:KC522040.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522039.1, Numero di accesso  
GenBank:KC522038.1, Numero di accesso  
GenBank:KC522037.1, Numero di accesso  
GenBank:KC522036.1, Numero di accesso  
GenBank:KC522048.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522047.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522046.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522045.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522044.1 Numero di accesso  
GenBank:KC522043.1 Numero di accesso  
GenBank Italiano: No:KC522042.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522041.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522040.1, Numero di

accesso GenBank:KC522039.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522038.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522037.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522036.1, Numero di  
accesso GenBank:KC522061.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522060.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522059.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522058.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522057.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522056.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522055.1 Numero di  
accesso GenBank Numero:KC522054.1 Numero  
di accesso GenBank:KC522053.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522052.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522051.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522050.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522049.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522074.1, Numero di  
accesso GenBank:KC522073.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522072.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522071.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522070.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522069.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522068.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522067.1, Numero di  
accesso GenBank:KC522066.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522065.1 Numero di  
accesso GenBank:KC522064.1, Numero di  
accesso GenBank:KC522063.1 o Numero di  
accesso GenBank:KC522062.1, nonché qualsiasi  
altro coronavirus del sottogruppo 2b attualmente  
noto (ad esempio, come può essere trovato nel  
database GenBank®) o successivamente  
identificato, e qualsiasi combinazione di essi.

Esempi non limitanti di asottogruppo1a  
coronavirus di questa invenzione include  
FCov.FIPV.79.1146.VR.2202 (numero di accesso  
GenBank NV\_007025), virus della gastroenterite  
trasmissibile (TGEV) (numero di accesso  
GenBank NC\_002306; numero di accesso  
GenBank Q811789.2; numero di accesso  
GenBank DQ811786.2; numero di accesso  
GenBank DQ811788.1; numero di accesso  
GenBank DQ811785.1; numero di accesso  
GenBank X52157.1; numero di accesso GenBank  
AJ011482.1; numero di accesso GenBank  
KC962433.1; numero di accesso GenBank  
AJ271965.2; numero di accesso GenBank  
JQ693060.1; numero di accesso GenBank N.  
KC609371.1; N. accesso GenBank JQ693060.1;  
N. accesso GenBank JQ693059.1; N. accesso

GenBank JQ693058.1; N. accesso GenBank JQ693057.1; N. accesso GenBank JQ693052.1; N. accesso GenBank JQ693051.1; N. accesso GenBank JQ693050.1), virus della sindrome riproduttiva e respiratoria suina (PRRSV) (N. accesso GenBank NC\_001961.1; N. accesso GenBank DQ811787), nonché qualsiasi altro sottogruppo 1a coronavirus attualmente noto (ad esempio, come quello reperibile nel database GenBank®) o identificato in seguito, e qualsiasi combinazione di essi.

Esempi non limitanti di sottogruppo 1b coronavirus di questa invenzione includono BtCoV.1A.AFCD62 (numero di accesso GenBank NC\_010437), BtCoV.1B.AFCD307 (numero di accesso GenBank NC\_010436), BtCoV.HKU8.AFCD77 (numero di accesso GenBank NC\_010438), BtCoV.512.2005 (numero di accesso GenBank DQ648858), virus della diarrea epidemica suina PEDV.CV777 (numero di accesso GenBank NC\_003436, numero di accesso GenBank DQ355224.1, numero di accesso GenBank DQ355223.1, numero di accesso GenBank DQ355221.1, numero di accesso GenBank JN601062.1, GenBank Numero di accesso N601061.1, numero di accesso GenBank JN601060.1, numero di accesso GenBank JN601059.1, numero di accesso GenBank JN601058.1, numero di accesso GenBank JN601057.1, numero di accesso GenBank JN601056.1, numero di accesso GenBank JN601055.1, numero di accesso GenBank JN601054.1, numero di accesso GenBank JN601053.1, numero di accesso GenBank JN601052.1, numero di accesso GenBank JN400902.1, numero di accesso GenBank JN547395.1, numero di accesso GenBank FJ687473.1, numero di accesso GenBank FJ687472.1, numero di accesso GenBank FJ687471.1, numero di accesso GenBank FJ687470.1, numero di accesso GenBank FJ687469.1, numero di accesso GenBank FJ687468.1, numero di accesso GenBank FJ687467.1, numero di accesso GenBank FJ687466.1, numero di accesso GenBank FJ687465.1, numero di accesso GenBank FJ687464.1, numero di accesso GenBank FJ687463.1, numero di accesso GenBank FJ687462.1, numero di accesso GenBank FJ687461.1, numero di accesso GenBank FJ687460.1, numero di

accesso GenBank FJ687459.1, Numero di  
accesso GenBank FJ687458.1, Numero di  
accesso GenBank FJ687457.1, Numero di  
accesso GenBank FJ687456.1, Numero di  
accesso GenBank FJ687455.1, Numero di  
accesso GenBank FJ687454.1, Numero di  
accesso GenBank FJ687453 Numero di accesso  
GenBank FJ687452.1, Numero di accesso  
GenBank FJ687451.1, Numero di accesso  
GenBank FJ687450.1, Numero di accesso  
GenBank FJ687449.1, Numero di accesso  
GenBank AF500215.1, Numero di accesso  
GenBank KF476061.1, Numero di accesso  
GenBank KF476060.1, Numero di accesso  
GenBank KF476059.1, numero di accesso  
GenBank KF476058.1, numero di accesso  
GenBank KF476057.1, numero di accesso  
GenBank KF476056.1, numero di accesso  
GenBank KF476055.1, numero di accesso  
GenBank KF476054.1, numero di accesso  
GenBank KF476053.1, numero di accesso  
GenBank KF476052.1, numero di accesso  
GenBank KF476051.1, numero di accesso  
GenBank KF476050.1, numero di accesso  
GenBank KF476049.1, numero di accesso  
GenBank KF476048.1, numero di accesso  
GenBank KF177258.1, numero di accesso  
GenBank KF177257.1, GenBank numero di  
accesso KF177256.1, GenBank numero di  
accesso KF177255.1), HCoV.229E (GenBank  
numero di accesso NC\_002645),  
HCoV.NL63.Amsterdam.I (GenBank numero di  
accesso NC\_005831), BtCoV.HKU2.HK.298.2006  
(GenBank numero di accesso EF203066),  
BtCoV.HKU2.HK.33.2006 (GenBank numero di  
accesso EF203067), BtCoV.HKU2.HK.46.2006  
(GenBank numero di accesso EF203065),  
BtCoV.HKU2.GD.430.2006 (GenBank numero di  
accesso EF203064), nonché qualsiasi altro  
sottogruppo1b coronavirus attualmente noto (ad  
esempio, come quello reperibile nel database  
GenBank®) o identificato in seguito, e qualsiasi  
combinazione di essi.

Esempi non limitanti di sottogruppo2a  
coronavirus di questa invenzione includono  
HCoV.HKU1.C.N5 (numero di accesso GenBank  
DQ339101), MHV.A59 (numero di accesso  
GenBank NC 001846), PHEV.VW572 (numero di  
accesso GenBank NC 007732),  
HCoV.OC43.ATCC.VR.759 (numero di accesso  
GenBank NC\_005147), coronavirus enterico

bovino (BCoV.ENT) (numero di accesso GenBank NC\_003045), così come qualsiasi altro sottogruppo2a coronavirus attualmente noto (ad esempio, come quello reperibile nel database GenBank®) o identificato in seguito, e qualsiasi combinazione di essi.

Esempi non limitanti di sottogruppo 2° coronavirus di questa invenzione include BtCoV.HKU9.2 (numero di accesso GenBank EF065514), BtCoV.HKU9.1 (numero di accesso GenBank NC\_009021), BtCoV.HKU9.3 (numero di accesso GenBank EF065515), BtCoV.HKU9.4 (numero di accesso GenBank EF065516), così come qualsiasi altro sottogruppo2° coronavirus attualmente noto (ad esempio, come quello reperibile nel database GenBank®) o identificato in seguito, e qualsiasi combinazione di essi.

Esempi non limitanti di sottogruppo3 coronavirus di questa invenzione includono esempi non limitanti di sottogruppo3 coronavirus di questa invenzione includono IBV.Beaudette.IBV.p65 (numero di accesso GenBank DQ001339), così come qualsiasi altro sottogruppo3 coronavirus attualmente noti (ad esempio, come quelli reperibili nel database GenBank®) o identificati in seguito, e qualsiasi combinazione di essi.

La presente invenzione fornisce inoltre una molecola di acido nucleico isolata che codifica la proteina spike del coronavirus chimerico di questa invenzione. In alcune realizzazioni, una molecola di acido nucleico di questa invenzione può essere un cDNA. Viene inoltre fornito un vettore (ad esempio, un vettore virale o batterico), un plasmide o un altro costrutto di acido nucleico comprendente la molecola di acido nucleico isolata di questa invenzione.

Nel presente documento è inoltre fornita una particella replicone dell'encefalite equina venezuelana (VRP) comprendente la molecola di acido nucleico isolata che codifica la proteina spike del coronavirus chimerico di questa invenzione.

Inoltre, la presente invenzione riguarda una particella simile a un virus (VLP) comprendente la proteina spike del coronavirus chimerico di una qualsiasi delle presenti invenzioni e una proteina di matrice di un qualsiasi virus in grado di formare una VLP.

La presente invenzione riguarda anche una particella di coronavirus comprendente la proteina spike chimerica del coronavirus oggetto della presente invenzione.

Sono inoltre fornite cellule (ad esempio cellule isolate) comprendenti i vettori, le molecole di acido nucleico, le VLP, le VRP e/o le particelle di coronavirus dell'invenzione.

Nel presente documento è inoltre fornita una popolazione di una qualsiasi delle VLP, VRP e particelle di coronavirus della presente invenzione, nonché una popolazione di particelle virali utilizzate come vettori virali che codificano la proteina spike chimerica del coronavirus della presente invenzione.

Le proteine spike chimeriche del coronavirus oggetto della presente invenzione possono essere prodotte come proteine ricombinanti, ad esempio in un sistema cellulare eucariotico per la produzione di proteine ricombinanti.

L'invenzione fornisce anche composizioni immunogeniche comprendenti le cellule, i vettori, le molecole di acido nucleico, le VLP, le VRP, le particelle di coronavirus e/o le popolazioni dell'invenzione. La composizione può inoltre comprendere un vettore farmaceuticamente accettabile.

La presente invenzione fornisce inoltre un metodo per produrre una risposta immunitaria a un coronavirus in un soggetto, comprendente la somministrazione al soggetto di una quantità efficace di una proteina spike chimerica del coronavirus, una molecola di acido nucleico, un vettore, un VRP, un VLP, una particella di coronavirus, una popolazione e/o una composizione della presente invenzione, inclusa qualsiasi combinazione di essi, producendo così una risposta immunitaria a un coronavirus nel soggetto.

In ulteriori forme di realizzazione, la presente invenzione fornisce un metodo per trattare un'infezione da coronavirus in un soggetto che ne abbia bisogno, comprendente la somministrazione al soggetto di una quantità efficace di una proteina spike chimerica del coronavirus, una molecola di acido nucleico, un vettore, un VRP, un VLP, una particella di coronavirus, una popolazione e/o una

composizione della presente invenzione, inclusa qualsiasi combinazione di essi, trattando così un'infezione da coronavirus nel soggetto.

Inoltre, nel presente documento è fornito un metodo per prevenire una malattia o un disturbo causato da un'infezione da coronavirus in un soggetto, comprendente la somministrazione al soggetto di una quantità efficace di una proteina spike chimerica del coronavirus, una molecola di acido nucleico, un vettore, un VRP, un VLP, una particella di coronavirus, una popolazione e/o una composizione di questa invenzione, inclusa qualsiasi combinazione di essi, prevenendo così una malattia o un disturbo causato da un'infezione da coronavirus nel soggetto.

Inoltre, la presente invenzione fornisce un metodo per proteggere un soggetto dagli effetti dell'infezione da coronavirus, comprendente la somministrazione al soggetto di una quantità efficace di una proteina spike chimerica del coronavirus, una molecola di acido nucleico, un vettore, un VRP, un VLP, una particella di coronavirus, una popolazione e/o una composizione della presente invenzione, inclusa qualsiasi combinazione di essi, proteggendo così il soggetto dagli effetti dell'infezione da coronavirus.

Le proteine spike chimeriche del coronavirus di questa invenzione possono essere utilizzate per immunizzare un soggetto contro l'infezione da un coronavirus di nuova apparizione, nonché per curare un soggetto infetto da un coronavirus di nuova apparizione. Ad esempio, sottogruppo chimerico Le proteine spike del coronavirus 2b di questa invenzione possono essere utilizzate per immunizzare e/o trattare l'infezione da ceppi virali simili al SARS CoV dei pipistrelli, come Rs SHC014 (numero di accesso GenBank® KC881005), Rs3367 (numero di accesso GenBank® KC881006) e/o WiV1 S (numero di accesso GenBank® KC881007).

In ulteriori forme di realizzazione, la presente invenzione fornisce un metodo per identificare una proteina spike del coronavirus da somministrare per suscitare una risposta immunitaria al coronavirus in un soggetto infettato da un coronavirus e/o in un soggetto a rischio di infezione da coronavirus e/o in un soggetto per il quale è necessario o desiderato

suscitare una risposta immunitaria a un coronavirus, comprendente: a) il contatto di un campione ottenuto da un soggetto infettato da un coronavirus con un pannello di proteine comprendente: 1) una o più proteine spike del coronavirus chimeriche da un coronavirus del sottogruppo 2c, 2) una o più proteine spike del coronavirus chimeriche da un coronavirus del sottogruppo 2b, 3) una o più proteine spike del coronavirus del sottogruppo 2a, 4) una o più proteine spike del coronavirus chimeriche da un coronavirus del sottogruppo 2d, 5) una o più proteine spike del coronavirus chimeriche da un coronavirus del sottogruppo 1a, 6) una o più proteine spike del coronavirus chimeriche da un coronavirus del sottogruppo 1b, 7) una o più proteine spike del coronavirus chimeriche da un coronavirus del sottogruppo 3 e 8) qualsiasi combinazione di (1) attraverso (7) di cui sopra, in condizioni in cui può formarsi un complesso antigene/anticorpo; e b) rilevamento della formazione di un complesso antigene/anticorpo, in cui il rilevamento della formazione del complesso antigene/anticorpo comprendente la/le proteina/e spike del coronavirus chimerico di uno qualsiasi di (1)-(6) identifica la presenza di anticorpi a una proteina spike del coronavirus che sta infettando il soggetto di (a), identificando così una proteina spike del coronavirus per la somministrazione al soggetto di (a) e/o a un soggetto infetto da un coronavirus e/o a un soggetto a rischio di infezione da coronavirus e/o a un soggetto per il quale è necessario o desiderato suscitare una risposta immunitaria a un coronavirus.

In alcune forme di realizzazione, il metodo sopra esposto può comprendere ulteriormente la fase di somministrazione della proteina spike del coronavirus identificata secondo il metodo al soggetto di (a) e/o a un soggetto a rischio di infezione da coronavirus e/o a un soggetto infetto da coronavirus e/o a un soggetto per il quale è necessario o desiderato suscitare una risposta immunitaria a un coronavirus.

La presente invenzione riguarda anche un metodo per identificare un anticorpo che neutralizza un coronavirus che infetta un soggetto, comprendente: a) l'isolamento di un coronavirus da un campione di un soggetto infetto da coronavirus e/o sospettato di essere infetto da coronavirus; b) mettendo a contatto il

coronavirus di (a) con un pannello di anticorpi comprendente: 1) un anticorpo reattivo con una proteina spike del coronavirus chimerico da un coronavirus del sottogruppo 2c, 2) un anticorpo reattivo con una proteina spike del coronavirus chimerico da un coronavirus del sottogruppo 2b, 3) un anticorpo reattivo con una proteina spike del coronavirus chimerico da un coronavirus del sottogruppo 2a, 4) un anticorpo reattivo con una proteina spike del coronavirus chimerico da un coronavirus del sottogruppo 2d, 5) un anticorpo reattivo con una proteina spike del coronavirus chimerico da un coronavirus del sottogruppo 1a, 6) un anticorpo reattivo con una proteina spike del coronavirus chimerico da un coronavirus del sottogruppo 1b, 7) un anticorpo reattivo con una proteina spike del coronavirus chimerico da un coronavirus del sottogruppo 3 e 8) qualsiasi combinazione di (1) attraverso (7) sopra, per formare rispettive composizioni coronavirus/anticorpo, ciascuna comprendente un rispettivo anticorpo del pannello; c) mettendo a contatto ciascuna delle rispettive composizioni coronavirus/anticorpi di (b) con cellule suscettibili all'infezione da coronavirus in condizioni in cui può verificarsi l'infezione da coronavirus; e d) rilevando la presenza o l'assenza di infezione delle cellule, per cui l'assenza di rilevamento di infezione delle cellule messe a contatto con una qualsiasi delle composizioni coronavirus/anticorpi di (b) identifica l'anticorpo di quella composizione coronavirus/anticorpi come un anticorpo che neutralizza il coronavirus che infetta il soggetto.

In alcune forme di realizzazione, il metodo sopra esposto può comprendere ulteriormente la fase di somministrazione dell'anticorpo identificato secondo il metodo al soggetto di (a) e/o a un soggetto infetto da coronavirus e/o a un soggetto a rischio di infezione da coronavirus e/o a un soggetto per il quale è necessario o desiderato suscitare una risposta immunitaria a un coronavirus.

Come usato nel presente documento, "a" o "an" o "the" possono significare uno o più di uno. Ad esempio, "a" cell può significare una cella o una pluralità di celle.

Inoltre, come utilizzato nel presente documento, "e/o" si riferisce e comprende tutte le possibili combinazioni di uno o più degli elementi elencati

associati, nonché la mancanza di combinazioni quando interpretato in alternativa ("o").

Inoltre, il termine "circa", come utilizzato nel presente documento quando si fa riferimento a un valore misurabile come una quantità di un composto o agente di questa invenzione, dose, tempo, temperatura e simili, intende comprendere variazioni di  $\pm 20\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 1\%$ ,  $\pm 0,5\%$  o persino  $\pm 0,1\%$  della quantità specificata.

Come qui utilizzata, la frase di transizione "costituito essenzialmente da" significa che l'ambito di una rivendicazione deve essere interpretato in modo da comprendere i materiali o le fasi specificate recitate nella rivendicazione, "e quelle che non influenzano materialmente le caratteristiche di base e innovative" dell'invenzione rivendicata. Vedere, *In re Herz*, 537 F.2d 549, 551-52, 190 USPQ 461, 463 (CCPA 1976) (enfasi nell'originale); vedere anche MPEP §2111.03.

Un "campione" o "campione biologico" della presente invenzione può essere qualsiasi materiale biologico, come un fluido biologico, un estratto da una cellula, una matrice extracellulare isolata da una cellula, una cellula (in soluzione o legata a un supporto solido), un tessuto, un omogeneizzato di tessuto e simili, come ben noto nell'arte.

Nei metodi di questa invenzione in cui viene rilevata la formazione di un complesso antigene/anticorpo, è possibile impiegare una varietà di analisi per tale rilevazione. Ad esempio, è possibile utilizzare vari immunoassaggi per rilevare anticorpi o proteine (antigeni) di questa invenzione. Tali immunoassaggi in genere comportano la misurazione della formazione di complessi antigene/anticorpo tra una proteina o un peptide (vale a dire, un antigene) e il suo anticorpo specifico.

Gli immunoassay dell'invenzione possono essere competitivi o non competitivi ed entrambi i tipi di saggi sono ben noti e ben sviluppati nell'arte. Nei saggi di legame competitivo, l'antigene o l'anticorpo compete con un antigene o un anticorpo marcato in modo rilevabile per il legame specifico a un sito di cattura legato a una superficie solida. La concentrazione dell'antigene o dell'anticorpo marcato legato all'agente di cattura è inversamente proporzionale alla

quantità di antigene o anticorpo libero presente nel campione.

I test non competitivi di questa invenzione possono essere, ad esempio, test sandwich, in cui, ad esempio, l'antigene è legato tra due anticorpi. Uno degli anticorpi è utilizzato come agente di cattura ed è legato a una superficie solida. L'altro anticorpo è marcato e viene utilizzato per misurare o rilevare il complesso antigene/anticorpo risultante, ad esempio, tramite mezzi visivi o strumentali. È possibile utilizzare un certo numero di combinazioni di anticorpo e anticorpo marcato, come è ben noto nell'arte. In alcune realizzazioni, il complesso antigene/anticorpo può essere rilevato da altre proteine in grado di legare specificamente regioni costanti di immunoglobulina umana, come la proteina A, la proteina L o la proteina G. Queste proteine sono normali costituenti delle pareti cellulari dei batteri streptococcici. Esse mostrano una forte reattività non immunogenica con regioni costanti di immunoglobulina da una varietà di specie. (Vedi, ad esempio, Kronval et al. *J. Immunol.* 111:1401-1406 (1973); Akerstrom et al. *J. Immunol.* 135:2589-2542 (1985)).

In alcune realizzazioni, i saggi non competitivi non devono essere saggi sandwich. Ad esempio, gli anticorpi o gli antigeni nel campione possono essere legati direttamente alla superficie solida. La presenza di anticorpi o antigeni nel campione può quindi essere rilevata utilizzando rispettivamente l'antigene o l'anticorpo marcato.

In alcune realizzazioni, anticorpi e/o proteine possono essere coniugati o altrimenti legati o connessi (ad esempio, in modo covalente o non covalente) a un supporto solido (ad esempio, perlina, piastra, vetrino, capsula, membrana o pozzetto) in conformità con tecniche note. Gli anticorpi possono anche essere coniugati o altrimenti legati o connessi a gruppi rilevabili

come radioetichette (ad esempio, <sup>35</sup>S, <sup>125</sup>I, <sup>32</sup>P, <sup>13</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>131</sup>I), etichette enzimatiche (ad esempio, perossidasi di rafano, fosfatasi alcalina), perle d'oro, etichette chemiluminescenti, ligandi (ad esempio, biotina) e/o etichette fluorescenti (ad esempio, fluoresceina) in conformità con tecniche note.

Una varietà di polimeri organici e inorganici, sia naturali che sintetici, possono essere utilizzati come materiale per la superficie solida. Esempi non limitativi di polimeri includono polietilene, polipropilene, poli(4-metilbutene), polistirene, polimetacrilato, poli(etilene tereftalato), rayon, nylon, poli(vinilbutirrato), polivinilidene difluoruro (PVDF), siliconi, poliformaldeide, cellulosa, acetato di cellulosa, nitrocellulosa e simili. Altri materiali che possono essere utilizzati includono, ma non sono limitati a, carta, vetro, ceramica, metallo, metalloidi, materiali semiconduttori, cementi e simili. Inoltre, possono essere utilizzate sostanze che formano gel, come proteine (ad esempio, gelatine), lipopolisaccaridi, silicati, agarosio e poliacrilammidi. Sono adatti anche polimeri che formano diverse fasi acquose, come destrani, polialchilenglicoli o tensioattivi, come fosfolipidi, sali di alchilammonio a catena lunga (12-24 atomi di carbonio) e simili. Quando la superficie solida è porosa, possono essere impiegate varie dimensioni dei pori a seconda della natura del sistema.

È possibile utilizzare una varietà di sistemi di immunoanalisi, inclusi, ma non limitati a, radioimmunoanalisi (RIA), analisi immunoenzimatiche (ELISA), immunoanalisi enzimatiche (EIA), analisi "sandwich", reazioni di precipitazione per diffusione su gel, analisi di immunodiffusione, analisi di agglutinazione, analisi di immunofluorescenza, analisi di ordinamento cellulare attivato dalla fluorescenza (FACS), analisi immunoistochimiche, immunoanalisi della proteina A, immunoanalisi della proteina G, immunoanalisi della proteina L, analisi della biotina/avidina, analisi della biotina/streptavidina, analisi di immunoelettroforesi, reazioni di precipitazione/flocculazione, immunoblot (Western blot; dot/slot blot); analisi di immunodiffusione; immunoanalisi dei liposomi, analisi di chemiluminescenza, screening di librerie, array di espressione, immunoprecipitazione, analisi di legame competitivo e colorazione immunoistochimica. Questi e altri test sono descritti, tra gli altri, in Hampton et al. (*Serological Methods, a Laboratory Manual*, APS Press, St Paul, Minn. (1990)) e Maddox et al. (*J. Exp. Med.* 158:1211-1216 (1993)); l'intero contenuto è incorporato nel

presente documento tramite riferimento per gli insegnamenti diretti ai test immunoenzimatici).

I metodi di questa invenzione possono anche essere eseguiti utilizzando una varietà di sistemi in fase solida, come descritto nel brevetto statunitense n. 5.879.881, nonché in un sistema a flusso laterale a striscia secca (ad esempio, un sistema "dipstick"), come descritto, ad esempio, nella pubblicazione di brevetto statunitense n. 20030073147, l'intero contenuto di ciascuno dei quali è incorporato per riferimento nel presente documento.

Le forme di realizzazione della presente invenzione includono anticorpi monoclonali prodotti da cellule B isolate da un soggetto di questa invenzione che ha prodotto una risposta immunitaria contro la proteina spike del coronavirus chimerico di questa invenzione, in cui detti anticorpi monoclonali sono specifici per gli epitopi presenti sulla proteina spike del coronavirus chimerico. Tali anticorpi monoclonali possono essere specifici per un epitopo in una qualsiasi delle prime, seconde, terze o quarte regioni della proteina spike del coronavirus chimerico di questa invenzione come descritto nel presente documento.

Il termine "anticorpo" o "anticorpi" come qui utilizzato si riferisce a tutti i tipi di immunoglobuline, tra cui IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. L'anticorpo può essere monoclonale o policlonale e può essere di qualsiasi specie di origine, tra cui, ad esempio, topo, ratto, coniglio, cavallo, capra, pecora o umano, oppure può essere un anticorpo chimerico o umanizzato. Vedere, ad esempio, Walker et al., *Molec. Immunol.* 26:403-11 (1989). Gli anticorpi possono essere anticorpi monoclonali ricombinanti prodotti secondo i metodi divulgati nel brevetto statunitense n. 4.474.893 o nel brevetto statunitense n. 4.816.567. Gli anticorpi possono anche essere costruiti chimicamente secondo il metodo divulgato nel brevetto statunitense n. 4.676.980. L'anticorpo può inoltre essere un anticorpo a catena singola o un anticorpo bispecifico. L'anticorpo può anche essere umanizzato per essere somministrato a un soggetto umano.

I frammenti di anticorpi inclusi nell'ambito della presente invenzione includono, ad esempio,

frammenti Fab, F(ab')<sub>2</sub> e Fc e i frammenti corrispondenti ottenuti da anticorpi diversi da IgG. Tali frammenti possono essere prodotti mediante tecniche note. Ad esempio, i frammenti F(ab')<sub>2</sub> possono essere prodotti mediante digestione con pepsina della molecola di anticorpo e i frammenti Fab possono essere generati mediante riduzione dei ponti disolfuro dei frammenti F(ab')<sub>2</sub>. In alternativa, è possibile costruire librerie di espressione Fab per consentire un'identificazione rapida e semplice di frammenti Fab monoclonali con la specificità desiderata (Huse et al., (1989) *Science* 254:1275-1281).

Gli anticorpi monoclonali possono essere prodotti in una linea cellulare di ibridoma secondo la tecnica di Kohler e Milstein, (1975) *Nature* 265:495-97. Ad esempio, una soluzione contenente l'antigene appropriato può essere iniettata in un topo e, dopo un tempo sufficiente, il topo viene sacrificato e si ottengono cellule della milza. Le cellule della milza vengono quindi immortalate fondendole con cellule di mieloma o con cellule di linfoma, in genere in presenza di polietilenglicole, per produrre cellule di ibridoma. Le cellule di ibridoma vengono quindi coltivate in un mezzo adatto e il supernatante viene sottoposto a screening per anticorpi monoclonali aventi la specificità desiderata. I frammenti Fab monoclonali possono essere prodotti in cellule batteriche come *E. coli* mediante tecniche ricombinanti note agli esperti del settore. Vedere, ad esempio, W. Huse, (1989) *Science* 246:1275-81.

Gli anticorpi possono essere ottenuti anche mediante tecniche di "phage display" note nel settore oppure immunizzando un ospite eterologo con una cellula contenente un epitopo di interesse.

"Nidovirus" come utilizzato nel presente documento si riferisce ai virus nell'ordine Nidovirales, comprese le famiglie Coronaviridae e Arteriviridae. Tutti i virus nell'ordine Nidovirales condividono la caratteristica unica di sintetizzare un set nidificato di mRNA subgenomici multipli. Vedere M. Lai e K. Holmes, *Coronaviridae : The Viruses and Their Replication*, in *Fields Virology*, ed pag. 1163, (4a . 2001). Esempi particolari di

Coronaviridae includono, ma non sono limitati a, torovirus e coronavirus.

"Coronavirus" come utilizzato nel presente documento si riferisce a un genere della famiglia Coronaviridae, famiglia a sua volta classificata nell'ordine Nidovirales. I coronavirus sono virus a RNA grandi, avvolti e a filamento positivo. Hanno i genomi più grandi di tutti i virus a RNA e si replicano tramite un meccanismo unico che determina un'elevata frequenza di ricombinazione. I coronavirus includono i gruppi antigenici I, II e III. Esempi non limitativi di coronavirus includono il coronavirus SARS, il coronavirus MERS, il virus della gastroenterite trasmissibile (TGEV), il coronavirus respiratorio umano, il coronavirus respiratorio suino, il coronavirus canino, il coronavirus enterico felino, il virus della peritonite infettiva felina, il coronavirus del coniglio, il virus dell'epatite murina, il virus della sialodacrioadenite, il virus dell'encefalomielite emoagglutinante suina, il coronavirus bovino, il virus della bronchite infettiva aviaria e il coronavirus del tacchino, nonché chimere di uno qualsiasi dei precedenti. Vedi Lai e Holmes "Coronaviridae: i virus e la loro replicazione" in Fields *Virology*, (4a<sup>ed</sup> . 2001).

Una "cellula permissiva al nidovirus" o "cellula permissiva al coronavirus" come utilizzata nel presente documento può essere qualsiasi cellula in cui un coronavirus può almeno replicarsi, comprese sia le cellule naturali che quelle ricombinanti. In alcune realizzazioni, la cellula permissiva è anche una cellula che il nidovirus o il coronavirus può infettare. La cellula permissiva può essere una cellula che è stata modificata con mezzi ricombinanti per produrre un recettore di superficie cellulare per il nidovirus o il coronavirus.

Una molecola di acido nucleico "isolata" è una molecola sintetizzata chimicamente (ad esempio, derivata dalla trascrizione inversa) o separata da altre molecole di acido nucleico presenti nella fonte naturale della molecola di acido nucleico. Preferibilmente, una molecola di acido nucleico "isolata" è priva di sequenze (preferibilmente sequenze di codifica proteica) che affiancano naturalmente l'acido nucleico (ad esempio, sequenze situate alle estremità 5' e 3' dell'acido nucleico) nel DNA genomico

dell'organismo da cui deriva l'acido nucleico. Ad esempio, in varie forme di realizzazione, la molecola di acido nucleico isolata può contenere meno di circa 5 kB, 4 kB, 3 kB, 2 kB, 1 kB, 0,5 kB o 0,1 kB di sequenze nucleotidiche che affiancano naturalmente la molecola di acido nucleico nel DNA genomico della cellula da cui deriva l'acido nucleico. Inoltre, una molecola di acido nucleico "isolata", come una molecola di cDNA, può essere sostanzialmente priva di altro materiale cellulare o di terreno di coltura quando prodotta mediante tecniche ricombinanti, o sostanzialmente priva di precursori chimici o altre sostanze chimiche quando sintetizzata chimicamente. (ad esempio, come descritto in Sambrook et al., eds., "Molecular Cloning: A Laboratory Manual," 2a ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989).

In particolari forme di realizzazione, un acido nucleico di questa invenzione ha almeno circa il 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o più di omologia di sequenza di acido nucleico con le sequenze specificamente divulgate nel presente documento. Il termine "omologia" come utilizzato nel presente documento si riferisce a un grado di similarità tra due o più sequenze. Può esserci omologia parziale o omologia completa (vale a dire identità). Una sequenza parzialmente omologa che inibisce almeno parzialmente una sequenza identica dall'ibridazione con un acido nucleico bersaglio è indicata utilizzando il termine funzionale "sostanzialmente omologa". L'inibizione dell'ibridazione con la sequenza bersaglio può essere esaminata utilizzando un test di ibridazione (Southern o Northern blot, ibridazione in soluzione e simili) in condizioni di bassa stringenza. Una sequenza sostanzialmente omologa o una sonda di ibridazione competerà per e inibirà il legame di una sequenza completamente omologa con la sequenza bersaglio in condizioni di bassa stringenza. Ciò non significa che le condizioni di bassa stringenza siano tali da consentire il legame non specifico; le condizioni di bassa stringenza richiedono che il legame di due sequenze tra loro sia un'interazione specifica (vale a dire selettiva). L'assenza di legame non specifico può essere testata mediante l'uso di una seconda sequenza target, che non ha nemmeno un grado parziale di

complementarietà (ad esempio, meno di circa il 30% di identità). In assenza di legame non specifico, la sonda non si ibriderà alla seconda sequenza target non complementare.

In alternativa, in particolari forme di realizzazione, gli acidi nucleici che codificano un cDNA di un coronavirus che si ibridano nelle condizioni descritte nel presente documento al complemento delle sequenze specificamente divulgate nel presente documento possono anche essere utilizzati secondo la presente invenzione. Il termine "ibridazione" come utilizzato nel presente documento si riferisce a qualsiasi processo mediante il quale un primo filamento di acido nucleico si lega a un secondo filamento di acido nucleico tramite appaiamento di basi.

Il termine "stringente" come qui utilizzato si riferisce alle condizioni di ibridazione che sono comunemente intese nell'arte per definire le merci della procedura di ibridazione. Le condizioni di ibridazione ad alta stringenza che consentiranno a sequenze nucleotidiche omologhe di ibridarsi a una sequenza nucleotidica come qui indicato sono ben note nell'arte. Come un esempio, l'ibridazione di tali sequenze alle molecole di acido nucleico qui divulgate può essere eseguita in formammide al 25%, 5×SSC, soluzione di Denhardt al 5× e solfato di destrano al 5% a 42° C, con condizioni di lavaggio al 25% di formammide, 5×SSC e 0,1% di SDS a 42° C, per consentire l'ibridazione di sequenze di circa il 60% di omologia. Un altro esempio include condizioni di ibridazione di 6×SSC, 0,1% SDS a circa 45° C, seguite da condizioni di lavaggio di 0,2×SSC, 0,1% SDS a 50-65° C. Un altro esempio di condizioni stringenti è rappresentato da una stringenza di lavaggio di 0,3 M NaCl, 0,03 M citrato di sodio, 0,1% SDS a 60-70° C utilizzando un test di ibridazione standard (vedere SAMBROOK et al., EDS., MOLECULAR CLONING: AMANUALE DI LABORATORIO 2a ed. (Cold Spring Harbor, NY 1989, il cui intero contenuto è qui incorporato mediante riferimento).

Gli acidi nucleici, le proteine, i peptidi, i virus, i vettori, le particelle, gli anticorpi e le popolazioni di questa invenzione sono destinati all'uso come agenti terapeutici e reagenti immunologici, ad esempio, come antigeni, immunogeni, vaccini

e/o veicoli di somministrazione di acidi nucleici. Pertanto, in varie forme di realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione comprendente l'acido nucleico, il virus, il vettore, la particella, l'anticorpo e/o la popolazione di questa invenzione in un vettore farmaceuticamente accettabile. Le composizioni descritte nel presente documento possono essere formulate per l'uso come reagenti (ad esempio, per produrre anticorpi) e/o per la somministrazione in un vettore farmaceutico in conformità con tecniche note. Vedere, ad esempio, Remington, *The Science And Practice of Pharmacy* (ultima edizione).

Nelle forme di realizzazione di questa invenzione in cui una proteina spike chimerica del coronavirus viene somministrata, rilasciata e/o introdotta in un soggetto, ad esempio, per suscitare o indurre una risposta immunitaria, la proteina può essere somministrata, rilasciata e/o introdotta nel soggetto come una proteina presente in un coronavirus inattivato (ad esempio, inattivato tramite irradiazione UV o trattamento con formalina). La proteina o il frammento attivo della stessa di questa invenzione può essere somministrato, rilasciato e/o introdotto nel soggetto secondo qualsiasi metodo ora noto o successivamente identificato per la somministrazione, l'introduzione e/o il rilascio della proteina o del frammento attivo della stessa, come sarebbe ben noto a un esperto del settore. Esempi non limitativi includono la somministrazione della proteina o del frammento con un inibitore della proteasi o un altro agente per proteggerlo dalla degradazione e/o con una frazione di polialchilenglicole (ad esempio, polietilenglicole).

In alcune realizzazioni, la proteina coronavirus o il suo frammento attivo può essere somministrata a un soggetto come una molecola di acido nucleico, che può essere una molecola di acido nucleico nuda o una molecola di acido nucleico presente in un vettore (ad esempio, un vettore di somministrazione, che in alcune realizzazioni può essere un VRP). Gli acidi nucleici e i vettori di questa invenzione possono essere somministrati per via orale, intranasale, parenterale (ad esempio, per via endovenosa), mediante iniezione intramuscolare, mediante iniezione intraperitoneale, transdermica, extracorporea, topica o simili. Nei metodi

descritti nel presente documento che includono la somministrazione e l'assorbimento di DNA esogeno nelle cellule di un soggetto (ad esempio, trasduzione o trasfezione genica), gli acidi nucleici della presente invenzione possono essere sotto forma di DNA nudo o gli acidi nucleici possono essere in un vettore per la somministrazione degli acidi nucleici alle cellule per l'espressione dei polipeptidi e/o frammenti di questa invenzione. Il vettore può essere una preparazione disponibile in commercio o può essere costruito in laboratorio secondo metodi ben noti nell'arte.

La somministrazione dell'acido nucleico o del vettore alle cellule può avvenire tramite diversi meccanismi, tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, vettori ricombinanti, tra cui vettori batterici, virali e fungini, agenti di somministrazione liposomiale, nanoparticelle e meccanismi correlati ai geni.

Come esempio, la somministrazione può avvenire tramite un liposoma, utilizzando preparazioni liposomiche disponibili in commercio come LIPOFECTIN, LIPOFECTAMINE (GIBCO-BRL, Inc., Gaithersburg, Md.), SUPERFECT (Qiagen, Inc. Hilden, Germania) e TRANSFECTAM (Promega Biotec, Inc., Madison, Wis.), nonché altri liposomi sviluppati secondo procedure standard nell'arte. Inoltre, l'acido nucleico o il vettore di questa invenzione può essere somministrato in vivo tramite elettroporazione, la cui tecnologia è disponibile da Genetronics, Inc. (San Diego, California) nonché tramite una macchina SONOPORATION (ImaRx Pharmaceutical Corp., Tucson, Ariz.).

Come esempio, la somministrazione del vettore può avvenire tramite un sistema virale, come un sistema di vettori retrovirali, che può confezionare un genoma retrovirale ricombinante. Il retrovirus ricombinante può quindi essere utilizzato per infettare e quindi somministrare alle cellule infette l'acido nucleico che codifica il polipeptide e/o il frammento di questa invenzione. Il metodo esatto per introdurre l'acido nucleico esogeno nelle cellule dei mammiferi non è, ovviamente, limitato all'uso di vettori retrovirali. Altre tecniche sono ampiamente disponibili per questa procedura, tra cui l'uso di vettori adenovirali, vettori alfavirali (ad esempio, VRP), vettori virali adeno-associati

(AAV), vettori lentivirali, vettori retrovirali pseudotipizzati e vettori virali del vaccino, nonché qualsiasi altro vettore virale ora noto o sviluppato in futuro. Possono anche essere utilizzate tecniche di trasduzione fisica, come la somministrazione di liposomi e meccanismi di endocitosi mediati da recettori e altri. Questa invenzione può essere utilizzata insieme a uno qualsiasi di questi o altri metodi di trasferimento genico comunemente utilizzati.

Se vengono impiegati metodi ex vivo, le cellule o i tessuti possono essere rimossi e mantenuti all'esterno del corpo secondo protocolli standard ben noti nell'arte. Gli acidi nucleici e i vettori di questa invenzione possono essere introdotti nelle cellule tramite qualsiasi meccanismo di trasferimento genico, come, ad esempio, somministrazione genica mediata da virus, somministrazione genica mediata da fosfato di calcio, elettroporazione, microiniezione o proteoliposomi. Le cellule trasdotte possono quindi essere infuse (ad esempio, in un vettore farmaceuticamente accettabile) o trapiantate nuovamente nel soggetto secondo metodi standard per il tipo di cellula o tessuto. Sono noti metodi standard per il trapianto o l'infusione di varie cellule in un soggetto.

La somministrazione parenterale dei peptidi, polipeptidi, acidi nucleici e/o vettori della presente invenzione, se utilizzata, è generalmente caratterizzata da iniezione. Gli iniettabili possono essere preparati in forme convenzionali, sia come soluzioni liquide o sospensioni, forme solide adatte per la soluzione di sospensione in liquido prima dell'iniezione, o come emulsioni. Come utilizzato nel presente documento, "somministrazione parenterale" include vie intradermiche, intranasale, sottocutanea, intramuscolare, intraperitoneale, endovenosa e intratracheale, nonché un sistema a rilascio lento o a rilascio prolungato tale da mantenere un dosaggio costante. Vedere, ad esempio, il brevetto statunitense n. 3.610.795, che è incorporato per riferimento nel presente documento nella sua interezza.

Nella fabbricazione di una composizione farmaceutica secondo le forme di realizzazione della presente invenzione, la composizione di questa invenzione è tipicamente miscelata con, tra l'altro, un vettore farmaceuticamente

accettabile. Con "vettore farmaceuticamente accettabile" si intende un vettore che è compatibile con altri ingredienti nella composizione farmaceutica e che non è dannoso o deleterio per il soggetto. Un componente "farmaceuticamente accettabile" come un sale, un vettore, un eccipiente o un diluente di una composizione secondo la presente invenzione è un componente che (i) è compatibile con gli altri ingredienti della composizione in quanto può essere combinato con le composizioni della presente invenzione senza rendere la composizione inadatta allo scopo previsto e (ii) è adatto all'uso con soggetti come previsto nel presente documento senza effetti collaterali avversi indebiti (come tossicità, irritazione e risposta allergica). Gli effetti collaterali sono "indebiti" quando il loro rischio supera il beneficio fornito dalla composizione. Esempi non limitativi di componenti farmaceuticamente accettabili includono, senza limitazioni, uno qualsiasi dei vettori farmaceutici standard come soluzioni saline tamponate con fosfato, acqua, emulsioni come emulsione olio/acqua, microemulsioni e vari tipi di agenti bagnanti. Un vettore farmaceuticamente accettabile può comprendere, consistere essenzialmente di o consistere di uno o più componenti sintetici (ad esempio, componenti che non si trovano naturalmente in natura), come sono noti nell'arte.

Il trasportatore può essere un solido o un liquido, o entrambi, ed è preferibilmente formulato con la composizione di questa invenzione come una formulazione monodose. Le composizioni farmaceutiche sono preparate con una qualsiasi delle tecniche note della farmacia, tra cui, ma non solo, la miscelazione dei componenti, includendo facoltativamente uno o più ingredienti accessori. I trasportatori farmaceuticamente accettabili esemplificativi includono, ma non sono limitati a, acqua sterile apirogena e soluzione salina fisiologica sterile apirogena. Tali trasportatori possono inoltre includere proteine (ad esempio, albumina sierica) e zucchero (saccarosio, sorbitolo, glucosio, ecc.)

Le composizioni farmaceutiche di questa invenzione includono quelle adatte per somministrazione orale, rettale, topica, inalatoria (ad esempio, tramite aerosol), buccale (ad esempio, sublinguale), vaginale, parenterale (ad esempio, sottocutanea, intramuscolare,

intradermica, intraarticolare, intrapleurica, intraperitoneale, intracerebrale, intraarteriosa o endovenosa), topica (ad esempio, sia superfici cutanee che mucose, comprese le superfici delle vie aeree) e transdermica. Le composizioni qui contenute possono anche essere somministrate tramite un metodo di scarificazione cutanea o transdermica tramite un cerotto o un liquido. Le composizioni possono essere somministrate sottocutaneamente sotto forma di un materiale biodegradabile che rilascia le composizioni nel corso di un periodo di tempo. La via più adatta in ogni caso specifico dipenderà, come è ben noto nell'arte, da fattori quali la specie, l'età, il sesso e le condizioni generali del soggetto, la natura e la gravità della condizione trattata e/o la natura della particolare composizione (ad esempio, dosaggio, formulazione) che viene somministrata.

Un oggetto della presente invenzione è qualsiasi animale in grado di produrre una risposta immunitaria contro un coronavirus. Un oggetto della presente invenzione può anche essere qualsiasi animale suscettibile all'infezione da coronavirus e/o suscettibile a malattie o disturbi causati dall'infezione da coronavirus. Un oggetto della presente invenzione può essere un mammifero e in particolari forme di realizzazione è un essere umano, che può essere un neonato, un bambino, un adulto o un anziano. Un "soggetto a rischio di infezione da coronavirus" o un "soggetto a rischio di infezione da coronavirus" è qualsiasi soggetto che può essere o è stato esposto a un coronavirus.

Come utilizzato nel presente documento, una "quantità efficace" si riferisce a una quantità di un composto o di una composizione sufficiente a produrre un effetto desiderato, che può essere un effetto terapeutico, profilattico e/o benefico.

Pertanto, la presente invenzione fornisce un metodo per indurre o suscitare una risposta immunitaria in un soggetto, comprendente la somministrazione al soggetto di una quantità efficace di un virus, vettore, particella, popolazione e/o composizione della presente invenzione.

La presente invenzione fornisce inoltre un metodo per trattare e/o prevenire un'infezione da coronavirus in un soggetto, comprendente la

somministrazione al soggetto di una quantità efficace di un virus, vettore, particella, popolazione e/o composizione della presente invenzione.

Inoltre, come qui utilizzati, i termini "trattare", "trattare" e "trattamento" includono qualsiasi tipo di meccanismo, azione o attività che determini un cambiamento nello stato medico di un soggetto, incluso un miglioramento delle condizioni del soggetto (ad esempio, cambiamento o miglioramento di uno o più sintomi e/o parametri clinici), ritardo nella progressione della condizione, ritardo dell'insorgenza di una malattia o patologia, ecc.

Un esempio non limitante di una quantità efficace di un virus o di una particella virale (ad esempio, VRP) di questa invenzione è da circa  $10^4$  a circa  $10^{10}$ , preferibilmente da circa  $10^5$  a circa  $10^9$ , e in particolare da circa  $10^6$  a circa  $10^8$  unità infettive (UI, come misurato tramite saggio di immunofluorescenza indiretta), o particelle virali, per dose, che possono essere somministrate a un soggetto, a seconda dell'età, della specie e/o delle condizioni del soggetto in cura. Per i vaccini subunitari (ad esempio, antigeni purificati) può essere utilizzato un intervallo di dose da circa 1 a circa 100 microgrammi. Come sarebbe ben noto a un esperto del settore, il dosaggio ottimale dovrebbe essere determinato per qualsiasi antigene o vaccino dato, ad esempio, in base al metodo di produzione e alla risposta immunitaria risultante.

Ad esempio, se l'acido nucleico di questa invenzione viene somministrato alle cellule di un soggetto in un vettore adenovirus, il dosaggio per la somministrazione di adenovirus agli esseri

umani può variare da circa  $10^7$  a  $10^9$  unità formanti placca (pfu) per iniezione, ma può arrivare fino a  $10^{12}$ ,  $10^{15}$  e/o  $10^{20}$  pfu per iniezione. Idealmente, un soggetto riceverà una singola iniezione. Se sono necessarie iniezioni aggiuntive, possono essere ripetute a intervalli giornalieri/settimanali/mensili per un periodo indefinito e/o fino a quando non è stata stabilita l'efficacia del trattamento. Come stabilito nel

presente documento, l'efficacia del trattamento può essere determinata valutando i sintomi e i parametri clinici descritti nel presente documento e/o rilevando una risposta immunologica desiderata.

La quantità esatta di acido nucleico o vettore richiesta varierà da soggetto a soggetto, a seconda della specie, dell'età, del peso e delle condizioni generali del soggetto, del particolare acido nucleico o vettore utilizzato, della sua modalità di somministrazione e simili. Pertanto, non è possibile specificare una quantità esatta per ogni acido nucleico o vettore. Tuttavia, una quantità appropriata può essere determinata da una persona con abilità ordinaria nell'arte utilizzando solo la sperimentazione di routine dati gli insegnamenti qui contenuti.

Per la somministrazione di siero o anticorpi, a titolo di esempio non limitativo, è possibile utilizzare un intervallo di dosaggio compreso tra circa 20 e circa 40 unità internazionali/chilogrammo, sebbene sia ben chiaro che il dosaggio ottimale per la somministrazione a un soggetto della presente invenzione debba essere determinato, ad esempio, in base al metodo di produzione e alla risposta immunitaria risultante.

In alcune forme di realizzazione della presente invenzione, le composizioni possono essere somministrate con un adiuvante. Come utilizzato nel presente documento, "adiuvante" descrive una sostanza, che può essere qualsiasi sostanza immunomodulante in grado di essere combinata con il vaccino polipeptidico o con acido nucleico per potenziare, migliorare o altrimenti modulare una risposta immunitaria in un soggetto senza effetti deleteri sul soggetto.

Esempi non limitativi di adiuvanti che possono essere utilizzati nel vaccino della presente invenzione includono il sistema adiuvante RIBI (Ribi Inc., Hamilton, Mont.), allume, gel minerali come gel di idrossido di alluminio, emulsioni olio in acqua, emulsioni acqua in olio come, ad esempio, adiuvanti completi e incompleti di Freund, copolimero a blocchi (CytRx, Atlanta Ga.), QS-21 (Cambridge Biotech Inc., Cambridge Mass.), SAF-M (Chiron, Emeryville Calif.), adiuvante AMPHIGEN™, saponina, Quil A o altra frazione di saponina, monofosforil lipide A e

adiuvante lipidamina avridina. Esempi non limitativi di emulsioni olio in acqua utili nel vaccino dell'invenzione includono SEAM62 modificato e CUCITURA1/2 formulazioni. SEAM62 modificato è un'emulsione olio in acqua contenente il 5% (v/v) di squalene (Sigma), l'1% (v/v) di detergente SPAN™ 85 (ICI Surfactants), lo 0,7% (v/v) TWEEN™ 80 detergenti (Tensioattivi ICI), etanolo al 2,5% (v/v), 200 µg/ml Quil A, 100 µg/ml di colesterolo e 0,5% (v/v) di lecitina modificata CUCITURA1/2 è un'emulsione olio in acqua composta da squalene al 5% (v/v), detergente SPAN™ 85 all'1% (v/v), detergente SPAN™ 85 allo 0,7% (v/v) Preadolescente 80 detergente, 2,5% (v/v) di etanolo, 100 µg/ml di Quil A e 50 µg/ml di colesterolo. Altri agenti immunomodulatori che possono essere inclusi nel vaccino includono, ad esempio, una o più interleuchine, interferoni o altre citochine note.

In alcune realizzazioni, i vettori repliconi VEE possono essere utilizzati per esprimere i geni strutturali del coronavirus nella produzione di vaccini combinati. Le cellule dendritiche, che sono cellule professionali che presentano l'antigene e potenti induttori delle risposte delle cellule T agli antigeni virali, sono i bersagli preferiti dell'infezione da particelle repliconi VEE e VEE, mentre il coronavirus SARS colpisce le superfici mucose del tratto respiratorio e gastrointestinale. Poiché gli RNA repliconi VEE e coronavirus interagiscono sinergicamente, sono realizzabili sistemi vaccinali a due vettori che possono determinare una maggiore immunogenicità rispetto a uno dei due vettori da solo. I vaccini combinati prime-boost (ad esempio, immunizzazione con DNA e vettori del virus del vaiolo) hanno notevolmente migliorato la risposta immunitaria (in particolare le risposte cellulari) contro gli antigeni del papillomavirus bersaglio e del lentivirus rispetto ai regimi di immunizzazione singola (Chen et al. (2000) *Vaccine* 18:2015-2022; Gonzalo et al. (1999) *Vaccine* 17:887-892; Hanke et al. (1998) *Vaccine* 16:439-445; Pancholi et al. (2000). *J. Infect. Dis.* 182:18-27). L'utilizzo di diversi vettori virali ricombinanti (influenza e vaiolo) per il prime e il boost può anche migliorare sinergicamente la risposta immunitaria, a volte di un ordine di grandezza o più (Gonzalo, et al. (1999) *Vaccine* 17:887-892). Pertanto, la presente invenzione fornisce anche metodi per combinare diversi

vettori virali ricombinanti (ad esempio, VEE e coronavirus) in protocolli di prime boost.

## Esempi

### **Un vaccino multivalente che offre una protezione più ampia contro i nuovi coronavirus umani**

Le particelle di replicone (VRP) basate sul virus dell'encefalite equina venezuelana (VEEV) sono state utilizzate con successo come piattaforme vettoriali per fornire una varietà di antigeni. Tuttavia, il requisito di proteine VEEV di tipo selvatico per il confezionamento limita la loro produzione al contenimento di livello di laboratorio di sicurezza biologica 3 (BSL3) e il rischio di generazione di VEEV di tipo selvatico tramite ricombinazione impone un rischio elevato per l'uso di queste VRP negli esseri umani. Per aggirare questo problema, abbiamo costruito le VRP utilizzando ceppo VEEV attenuato 3526, che può essere confezionato secondo il livello di sicurezza biologica di laboratorio 2 (BSL2). Utilizzando la proteina Spike (S) della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus (SARS-CoV) come antigene modello, mostriamo che il VRP La piattaforma vaccinale 3526 (VRP 3526 S) è ugualmente efficace nella produzione di antigeni, nell'induzione di anticorpi e nella protezione di topi giovani e anziani dalla letale malattia SARS causata da ceppi omologhi ed eterologhi di SARS-CoV.

Il SARS-CoV ha avuto origine da un pool di virus eterologhi circolanti nei pipistrelli, confondendo la progettazione del vaccino e della terapia in caso di future epidemie. Per affrontare questo problema, VRP È stata utilizzata la piattaforma 3526 e una proteina S chimerica sinteticamente progettata contenente diverse regioni di proteine S di BtCoV HKU3, SARS CoV S e BtCoV 279 S è stata costruita nello scheletro V3526 (Chimera S). Chimera S è stata espressa in modo efficiente ed è stata riconosciuta dal siero policlonale per SARS-CoV. Chimera S è stata anche efficace nel proteggere i topi dalla malattia SARS indotta da diversi ceppi divergenti di SARS CoV appartenenti a sottogruppo 2b. Un virus HKU3 letale zoonotico da sottogruppo 2b (HKU3-SRBD-MAV) è stato quindi creato dove il dominio di legame del recettore (RBD) da HKU3 Spike è stato sostituito da SARS-CoV RBD. Il passaggio seriale di questo virus nei topi ha causato gravi

malattie delle vie aeree e letalità. Il vaccino Chimera S e il vaccino SARS-CoV S hanno avuto successo nell'indurre una protezione completa dalla perdita di peso e dalla replicazione virale causata da HKU3-SRBD-MAv, mentre BtCoV 279 S e BtCoV HKU3 Ha ottenuto una protezione parziale.

Nel complesso, questi studi descrivono la generazione di una piattaforma VRP sicura che può essere prodotta secondo BSL2 e dimostrano anche una strategia per ampliare l'efficacia del vaccino per i pool epidemici e zoonotici strettamente correlati che potrebbero emergere in futuro.

I risultati come mostrato in FIGURE 10-18 dimostrare: 1) la generazione di un VRP3526 piattaforma che può essere preparata secondo BSL2; 2) che il VRPLa piattaforma 3526 è efficace nei modelli giovani e anziani della malattia SARS; 3) la generazione di un vaccino proteico chimerico S specifico per sottogruppo per i coronavirus; 4) la creazione di un virus zoonotico letale specifico per sottogruppo (HKU3-SRBD-MAv) rappresentativo di un virus che potrebbe emergere nella popolazione umana in futuro; 5) la generazione di un vaccino Chimera S efficace nella protezione da ceppi divergenti di SARS CoV letale e HKU3-SRBD-MAv; 6) che un design del vaccino Chimeric Spike può essere applicato efficacemente ai coronavirus di altri sottogruppi; e 7) che il VRPLa piattaforma 3526 e il vaccino spike chimerico possono essere ampiamente applicabili ad altri virus zoonotici che potrebbero insorgere negli esseri umani.

Tutte le pubblicazioni, le domande di brevetto, i brevetti e gli altri riferimenti citati nel presente documento sono incorporati per riferimento nella loro interezza per gli insegnamenti pertinenti alla frase e/o al paragrafo in cui il riferimento è presentato.

L'invenzione è descritta dalle seguenti rivendicazioni, con equivalenti delle rivendicazioni da includere in esse.

## Citazioni di brevetti (9)

Numero di pubblicazione	Data di priorità	
-------------------------	------------------	--

US3610795A	1968-10-17	1
Stati Uniti4474893A	1981-07-01	1
Stati Uniti4676980A	1985-09-23	1
Stati Uniti4816567A	1983-04-08	1
Numero di parte: WO1993023422A1	1992-05-08	1
US5879881A	1985-04-04	1
US20030073147A1	2001-07-03	2
Numero di parte: WO2005002500A2	2003-04-14	2
Codice articolo: WO2005081716A2	2003-11-24	2
Citazioni da famiglia a famiglia		

\* Citato dall'esaminatore, † Citato da terzi

Citazioni non brevettuali (361)



Titolo
Agnihothram et al. "Valutazione delle relazioni sierologiche e antigeniche tra il coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale e altri coronavirus per sviluppare piattaforme vaccinali per la risposta rapida ai coronavirus emergenti" <i>The Journal of Infectious Diseases</i> 209:995-1006 (2014).
Akerström et al. "Proteina G: un potente strumento per il legame e il rilevamento di anticorpi monoclonali e policlonali", <i>J Immunol</i> 1985; 135:2589-2592.
Chen et al. "Il potenziamento con vaccino ricombinante aumenta le frequenze dei precursori delle cellule T specifiche per HPV-16 E7 dei vaccini a DNA che esprimono HPV-16 E7", <i>Vaccine</i> , 18(19):2015-2022, 3 aprile 2000 (solo abstract).
Numero di accesso GenBank, KF600635.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-8d-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.
Numero di accesso GenBank, KF600635.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-8d-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.
Numero di accesso GenBank AAP13441.1, "Proteina S [SARS coronavirus Urbani]", NCBI, 2 pagine, 25 luglio 2016.
Numero di accesso GenBank ABG47069, "Proteina Spike [Bat CoV 279/2005]", NCBI, 2 pagine, 19 luglio 2006.
Numero di accesso GenBank ABN10848.1, "Spike glycoprotein [Bat coronavirus HKU4-2]", NCBI, 2 pagine, 7 febbraio 2007.
Numero di accesso GenBank ABN10902.1, "Spike glycoprotein [Bat coronavirus HKU5-5]", NCBI, 2 pagine, 7 febbraio 2007.
Numero di accesso GenBank ACJ60694.1, "Spike glycoprotein [coronavirus ricombinante]", NCBI, 2 pagine, 26 luglio 2016.
Numero di accesso GenBank AF500215.1, "Gene della proteina spike del virus della diarrea epidemica suina (Spk1), cds completo", NCBI, 3 pagine, 23 agosto 2005.
Numero di accesso GenBank AFS88936.1, "Proteina S [Betacoronavirus umano 2c EMC/2012]", NCBI, 2 pagine, 4 dicembre 2012.
Numero di accesso GenBank AJ011482.1, "Minigenoma del virus della gastroenterite trasmissibile suina", NCBI, 5 pagine, 14 novembre 2006.

Numero di accesso GenBank AJ271965.2, "Genoma completo del virus della gastroenterite trasmissibile, RNA genomico", NCBI, 13 pagine, 15 aprile 2005.

Numero di accesso GenBank AY278489, "SARS coronavirus GD01, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 1 settembre 2009.

Numero di accesso GenBank AY278554, "SARS coronavirus CUHK-W1, genoma completo", NCBI, 14 pagine, 31 luglio 2003.

Numero di accesso GenBank AY278741, "SARS coronavirus Urbani, genoma completo", NCBI 14 pagine, 25 luglio 2016.

Numero di accesso Genbank AY304488, "SARS coronavirus SZ16, genoma completo", NCBI 8 pagine, 5 novembre 2003.

Numero di accesso GenBank AY515512, "SARS coronavirus HC/SZ/61/03, genoma completo", NCBI, 8 pagine, 1° gennaio 2005.

Numero di accesso GenBank AY572035, "SARS coronavirus civet010, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 1 dicembre 2005.

Numero di accesso GenBank AY686863, "SARS coronavirus A022, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 21 luglio 2006.

Numero di accesso GenBank DQ001339, "Virus della bronchite infettiva aviaria isolato IBV-p65, genoma completo", NCBI, 11 pagine, 17 ottobre 2005.

Numero di accesso GenBank DQ022305, "Bat SARS coronavirus HKU3-1, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 25 ottobre 2005.

Numero di accesso GenBank DQ071615, "Bat SARS coronavirus Rp3, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 25 gennaio 2006.

Numero di accesso GenBank DQ084199, "Bat SARS coronavirus HKU3-2, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 28 settembre 2005.

Numero di accesso GenBank DQ084200, "Bat SARS coronavirus HKU3-3, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 28 settembre 2005.

Numero di accesso GenBank DQ339101, "Ceppo HKU1 del coronavirus umano N5P8 genotipo A/B ricombinante, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 30 giugno 2006.

Numero di accesso GenBank DQ355221.1, "Gene della proteina nucleocapside (N) del ceppo CV777 del virus della diarrea epidemica suina, cds completi", NCBI, 2 pagine, 1 febbraio 2006.

Numero di accesso GenBank DQ355223.1, "Gene della proteina nucleocapside (N) del ceppo S del virus della

diarrea epidemica suina, cds completi", NCBI, 2 pagine, 1 febbraio 2006.

Numero di accesso GenBank DQ355224.1, "Gene della proteina nucleocapside (N) del ceppo CH/S del virus della diarrea epidemica suina, cds completi", NCBI, 2 pagine, 1 febbraio 2006.

Numero di accesso GenBank DQ412042, "Bat SARS coronavirus Rf1, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 13 luglio 2016.

Numero di accesso GenBank DQ412043, "Bat SARS coronavirus Rm1, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 13 luglio 2006.

Numero di accesso GenBank DQ497008, "Ceppo MA-15 del coronavirus SARS, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 20 marzo 2007.

Numero di accesso GenBank DQ648856, "Coronavirus del pipistrello (BtCoV/273/2005), genoma completo", NCBI, 11 pagine, 19 luglio 2006.

Numero di accesso GenBank DQ648857, "Coronavirus del pipistrello (BtCoV/279/2005), genoma completo", NCBI, 11 pagine, 19 luglio 2006.

Numero di accesso GenBank DQ648858, "Geni del coronavirus del pipistrello (BtCoV/512/2005) ORF1, proteina spike, ORF3 putativo, proteina dell'involucro, proteina della matrice e proteina del nucleocapside, cds completi", NCBI, 11 pagine, 19 luglio 2006.

Numero di accesso GenBank DQ811785.1, "TGEV Miller M6, genoma completo", NCBI, 11 pagine, 14 luglio 2016.

Numero di accesso GenBank DQ811786.2, "TGEV Miller M60, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 29 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank DQ811787, "PRCV ISU-1, genoma completo", NCBI, 11 pagine, 14 luglio 2016.

Numero di accesso GenBank DQ811788.1, "TGEV Purdue P115, genoma completo", NCBI, 11 pagine, 14 luglio 2016.

Numero di accesso GenBank DQ811789.2, "TGEV virulento Purdue, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 29 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank EF065506, "Bat coronavirus HKU4-2, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 7 febbraio 2007.

Numero di accesso GenBank EF065507, "Bat coronavirus HKU4-3, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 7 febbraio 2007.

Numero di accesso GenBank EF065508, "Bat coronavirus HKU4-4, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 7 febbraio 2007.

Numero di accesso GenBank EF065510, "Bat coronavirus HKU5-2, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 7 febbraio 2007.

Numero di accesso GenBank EF065511, "Bat coronavirus HKU5-3, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 7 febbraio 2007.

Numero di accesso GenBank EF065512, "Bat coronavirus HKU5-5, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 7 febbraio 2007.

Numero di accesso GenBank EF065514, "Bat coronavirus HKU9-2, genoma completo", NCBI, 11 pagine, 7 febbraio 2007.

Numero di accesso GenBank EF065515, "Bat coronavirus HKU9-3, genoma completo", NCBI, 11 pagine, 7 febbraio 2007.

Numero di accesso GenBank EF065516, "Bat coronavirus HKU9-4, genoma completo", NCBI, 11 pagine, 7 febbraio 2007.

Numero di accesso GenBank EF203064, "Ceppo HKU2/GD/430/2006 del coronavirus del pipistrello, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 9 ottobre 2007.

Numero di accesso GenBank EF203065, "Ceppo HKU2/HK/46/2006 del coronavirus del pipistrello, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 9 ottobre 2007.

Numero di accesso GenBank EF203066, "Ceppo HKU2/HK/298/2006 del coronavirus del pipistrello, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 9 ottobre 2007.

Numero di accesso GenBank EF203067.1, "Ceppo HKU2/HK/33/2006 del coronavirus del pipistrello, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 9 ottobre 2007.

Numero di accesso GenBank FJ211859, "Clone di coronavirus ricombinante Bat SARS-CoV, sequenza completa", NCBI, 11 pagine, 26 luglio 2016.

Numero di accesso GenBank FJ211860, "Gene della glicoproteina spike Bat-SRBD del clone ricombinante del coronavirus, cds completi", NCBI, 3 pagine, 31 dicembre 2008.

Numero di accesso GenBank FJ687449.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) BI976, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687450.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) BI981, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687451.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) BI1108, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687452.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) M1595, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687453, "Gene della proteina di membrana (M) dell'isolato del virus della diarrea epidemica suina e1642, cds completo", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687454.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) e1697, cds completo", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687455.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina M1763 gene della proteina di membrana (M), cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687456.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) M2227, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687457.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina M2366 gene della proteina di membrana (M), cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687458.1, "Gene della proteina di membrana (M) del virus della diarrea epidemica suina isolato V25010, cds completo", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687459.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) MF78, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687460.1, "Gene della proteina di membrana (M) BIF118 del virus della diarrea epidemica suina, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687461.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) VF131, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687462.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) PFF188, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687463.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) CPF193, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687464.1, "Gene della proteina di membrana (M) BIF256 del virus della diarrea epidemica suina, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687465.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) CPF259, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687466.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) PFF285, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687467.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) CPF299, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687468.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) PFF381, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687469.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) PFF513, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687470.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) PFF514, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687471.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) CPF531, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687472.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) PFF1051, cds completi", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank FJ687473.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina di membrana (M) CPF1074, cds completo", NCBI, 2 pagine, 6 aprile 2011.

Numero di accesso GenBank JN400902.1, "Gene della glicoproteina di membrana (M) del virus della diarrea epidemica suina ceppo CH/HBQX/10, cds completo", NCBI, 3 pagine, 3 aprile 2013.

Numero di accesso GenBank JN547395.1, "Gene proteico non strutturale del ceppo CH/HBQX/10 del virus della diarrea epidemica suina, cds completo", NCBI, 2 pagine, 3 aprile 2013.

Numero di accesso GenBank JN601052.1, "Ceppo CH/HNZZ/2011 del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina N (N), cds completo", NCBI, 2 pagine, 3 giugno 2013.

Numero di accesso GenBank JN601053.1, "Ceppo CH/BJYQ-1/2011 del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina N (N), cds completo", NCBI, 2 pagine, 3 giugno 2013.

Numero di accesso GenBank JN601054.1, "Ceppo del virus della diarrea epidemica suina CH/BJYQ-2/2011 Gene della proteina N (N), cds completo", NCBI, 2 pagine, 3 giugno 2013.

Numero di accesso GenBank JN601055.1, "Ceppo CH/FJND/2011 del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina N (N), cds completo", NCBI, 2 pagine, 3 giugno 2013.

Numero di accesso GenBank JN601056.1, "Ceppo CH/GDQY-1/2011 del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina N (N), cds completo", NCBI, 2 pagine, 3 giugno 2013.

Numero di accesso GenBank JN601057.1, "Ceppo CH/GDQY-1/2011 del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina N (N), cds completo", NCBI, 2 pagine, 3 giugno 2013.

Numero di accesso GenBank JN601058.1, "Ceppo CH/GDQY-3/2011 del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina N (N), cds completo", NCBI, 2 pagine, 3 giugno 2013.

Numero di accesso GenBank JN601059.1, "Ceppo CH/HLJHG/2011 del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina N (N), cds completo", NCBI, 2 pagine, 3 giugno 2013.

Numero di accesso GenBank JN601060.1, "Ceppo CH/SDRZ-1/2011 del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina N (N), cds completo", NCBI, 2 pagine, 3 giugno 2013.

Numero di accesso GenBank JN601061.1, "Ceppo CH/SDRZ-2/2011 del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina N (N), cds completo", NCBI, 2 pagine, 3 giugno 2013.

Numero di accesso GenBank JN601062.1, "Ceppo CH/GXNN/2011 del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina N (N), cds completo", NCBI, 2 pagine, 3 giugno 2013.

Numero di accesso GenBank JQ693050.1, "Isolato del virus della gastroenterite trasmissibile DAE spike glycoprotein (S) gene, cds completo", NCBI, 3 pagine, 22 marzo 2013.

Numero di accesso GenBank JQ693051.1, "Isolato del virus della gastroenterite trasmissibile, gene della glicoproteina spike (S) KT2, cds completo", NCBI, 3 pagine, 22 marzo 2013.

Numero di accesso GenBank JQ693052.1, "Isolato del virus della gastroenterite trasmissibile, gene della glicoproteina spike (S) KT3, cds completo", NCBI, 3 pagine, 22 marzo 2013.

Numero di accesso GenBank JQ693057.1, "Gene della proteina nucleocapside (N) del virus della gastroenterite trasmissibile isolato 133, cds completo", NCBI, 2 pagine, 22 marzo 2013.

Numero di accesso GenBank JQ693058.1, "Gene della proteina nucleocapside (N) del virus della gastroenterite trasmissibile isolato DAE, cds completi", NCBI, 2 pagine, 22 marzo 2013.

Numero di accesso GenBank JQ693059.1, "Isolato del virus della gastroenterite trasmissibile, gene della proteina nucleocapside KT2 (N), cds completi", NCBI, 2 pagine, 22 marzo 2013.

Numero di accesso GenBank JQ693060.1, "Isolato del virus della gastroenterite trasmissibile, gene della proteina nucleocapside KT3 (N), cds completi", NCBI, 2 pagine, 22 marzo 2013.

Numero di accesso GenBank JX869059.2, "Betacoronavirus umano 2c EMC/2012, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 4 dicembre 2012.

Numero di accesso GenBank KC522036.1, "Isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris 2R gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522037.1, "Gene della RNA polimerasi RNA-dipendente 3R del coronavirus del pipistrello Tylonycteris HKU4 isolato, cds parziale", pagine NCBI2, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522038.1, "Isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, gene della RNA polimerasi RNA-dipendente 4R, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522039.1, "Isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, gene della RNA polimerasi RNA-dipendente 5R, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522040.1, "Isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris 6R gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522041.1, "Isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris 7R gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522042.1, "Isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, gene della RNA polimerasi RNA-dipendente 8R, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522043.1, "Isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris 9R gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522044.1, "Isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris 10R gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522045.1, "Isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris 11R gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522046.1, "Isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris 12R gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522047.1, "Isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris 14R gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522048.1, "Isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris 15R gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522049.1, "Gene della glicoproteina spike 2S isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522050.1, "Gene della glicoproteina spike 3S isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522051.1, "Gene della glicoproteina spike 4S isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522052.1, "Gene della glicoproteina spike 5S isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522053.1, "Gene della glicoproteina spike 6S isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522054.1, "Gene della glicoproteina spike 7S isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522055.1, "Gene della glicoproteina spike 8S isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522056.1, "Gene della glicoproteina spike 9S isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522057.1, "Isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, gene della glicoproteina spike 10S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522058.1, "Isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, gene della glicoproteina spike 11S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522059.1, "Isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, gene della glicoproteina spike 12S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522060.1, "Isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, gene della glicoproteina spike 14S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522061.1, "Isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, gene della glicoproteina spike 15S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522062.1, "Gene della proteina nucleocapside 2N isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522063.1, "Gene della proteina nucleocapside 3N isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522064.1, "Gene della proteina nucleocapside 4N isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522065.1, "Gene della proteina nucleocapside 5N isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522066.1, "Gene della proteina nucleocapside 6N isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522067.1, "Gene della proteina nucleocapside 7N isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522068.1, "Gene della proteina nucleocapside 8N dell'isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522069.1, "Gene della proteina nucleocapside 9N isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522070.1, "Gene della proteina nucleocapside 10N isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522071.1, "Gene della proteina nucleocapside 11N isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522072.1, "Gene della proteina nucleocapside 12N isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522073.1, "Gene della proteina nucleocapside 14N isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522074.1, "Gene della proteina nucleocapside 15N dell'isolato HKU4 del coronavirus del pipistrello Tylonycteris, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522075.1, "Isolato del coronavirus del pipistrello Pipistrellus HKU5 16R gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522076.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus 17R gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522077.1, "Isolato del coronavirus del pipistrello Pipistrellus HKU5 18R gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522078.1, "Isolato del coronavirus del pipistrello Pipistrellus HKU5 19R gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522079.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus 20R gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522080.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus 21R gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522081.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della RNA polimerasi RNA-dipendente 22R, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522082.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della RNA polimerasi RNA-dipendente 24R, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522083.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus 26R gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522084.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della RNA polimerasi RNA-dipendente 27R, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522085.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della RNA polimerasi RNA-dipendente 28R, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522086.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus 30R gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522087.1, "Isolato 31R del coronavirus del pipistrello Pipistrellus HKU5 gene della RNA polimerasi RNA-dipendente, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522088.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della RNA polimerasi RNA-dipendente 32R, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522089.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della RNA polimerasi RNA-dipendente 33R, cds parziale", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522090.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della glicoproteina spike 16S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522091.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della glicoproteina spike 17S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522092.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della glicoproteina spike 18S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522093.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della glicoproteina spike 19S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522094.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della glicoproteina spike 20S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522095.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della glicoproteina spike 21S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522096.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della glicoproteina spike 22S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522097.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della glicoproteina spike 24S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522098.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della glicoproteina spike 26S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522099.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della glicoproteina spike 27S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522100.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della glicoproteina spike 28S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522101.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della glicoproteina spike 30S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522102.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della glicoproteina spike 31S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522103.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della glicoproteina spike 32S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522104.1, "Isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, gene della glicoproteina spike 33S, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522105.1, "Gene della proteina nucleocapside 16N isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, cds completi", NCBI, 3 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522106.1, "Gene della proteina nucleocapside 17N isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522107.1, "Gene della proteina nucleocapside 18N isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522108.1, "Gene della proteina nucleocapside 19N isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522109.1, "Gene della proteina nucleocapside 20N isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522110.1, "Gene della proteina nucleocapside 21N isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522111.1, "Gene della proteina nucleocapside 22N isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522112.1, "Gene della proteina nucleocapside 24N isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522113.1, "Gene della proteina nucleocapside 26N isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522114.1, "Gene della proteina nucleocapside 27N isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522115.1, "Gene della proteina nucleocapside 28N dell'isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522116.1, "Gene della proteina nucleocapside 30N isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522117.1, "Gene della proteina nucleocapside 31N isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522118.1, "Gene della proteina nucleocapside 32N isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC522119.1, "Gene della proteina nucleocapside 33N isolato HKU5 del coronavirus del pipistrello Pipistrellus, cds completi", NCBI, 2 pagine, 15 luglio 2013.

Numero di accesso GenBank KC609371.1, "Isolato del virus della gastroenterite trasmissibile, proteina spike ZH, mRNA, cds completi", NCBI, 3 pagine, 21 maggio 2013.

Numero di accesso GenBank KC667074, "Betacoronavirus umano 2c Inghilterra-Qatar/2012, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 30 aprile 2013.

Numero di accesso GenBank KC776174.1, "Betacoronavirus umano 2c Jordan-N3/2012, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 25 marzo 2013.

Numero di accesso GenBank KC869678.2, "Coronavirus Neoromicia/PML-PHE1/RSA/2011 gene della RNA polimerasi RNA-dipendente (ORF1b), cds parziali", NCBI, 2 pagine, 27 agosto 2013.

Numero di accesso GenBank KC881005, "Coronavirus simile alla SARS dei pipistrelli RsSHC014, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 22 novembre 2013.

Numero di accesso GenBank KC881006, coronavirus simile alla SARS Rs3367 del pipistrello, genoma completo, NCBI, 13 pagine, 22 novembre 2013.

Numero di accesso GenBank KC881007, "Gene della proteina spike (S) del coronavirus simile alla SARS dei

pipistrelli, cds completi", NCBI, 3 pagine, 22 novembre 2013.

Numero di accesso GenBank KC962433.1, "Virus della gastroenterite trasmissibile isolato TGEV-HX, genoma completo", NCBI, 11 pagine, 1 aprile 2015.

Numero di accesso GenBank KF177255.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina spike (S) JY6C, cds completi", NCBI, 3 pagine, 18 settembre 2013.

Numero di accesso GenBank KF177256.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina spike (S) JY7C, cds completi", NCBI, 3 pagine, 18 settembre 2013.

Numero di accesso GenBank KF177257.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina spike (S) YJ3F, cds completi", NCBI, 3 pagine, 18 settembre 2013.

Numero di accesso GenBank KF177258.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina spike (S) YJ7C, cds completi", NCBI, 3 pagine, 18 settembre 2013.

Numero di accesso GenBank KF186564.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-4-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF186564.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-4-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF186565.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-3-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF186565.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-3-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF186566.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-2-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF186566.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-2-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF186567.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-1-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF186567.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-

Hasa-1-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF192507.1, "Sindrome respiratoria mediorientale da coronavirus, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF476048.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina ORF3 CHYF-01 (ORF3), cds completi", NCBI, 2 pagine, 5 maggio 2014.

Numero di accesso GenBank KF476049.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina ORF3 CHXY-02 (ORF3), cds completi", NCBI, 2 pagine, 5 maggio 2014.

Numero di accesso GenBank KF476050.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina ORF3 (ORF3) CHQX-02, cds completi", NCBI, 2 pagine, 5 maggio 2014.

Numero di accesso GenBank KF476051.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina CHKF-01, gene della proteina ORF3 (ORF3), cds completi", NCBI, 2 pagine, 5 maggio 2014.

Numero di accesso GenBank KF476052.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina CHXIP-01, gene della proteina ORF3 (ORF3), cds completi", NCBI, 2 pagine, 5 maggio 2014.

Numero di accesso GenBank KF476053.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina ORF3 CHLY-09 (ORF3), cds completi", NCBI, 2 pagine, 5 maggio 2014.

Numero di accesso GenBank KF476054.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina CHFCH-01, gene della proteina ORF3 (ORF3), cds completi", NCBI, 2 pagine, 5 maggio 2014.

Numero di accesso GenBank KF476055.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina ORF3 CHLH (ORF3), cds completi", NCBI, 2 pagine, 5 maggio 2014.

Numero di accesso GenBank KF476056.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina CHFH, gene della proteina ORF3 putativa (ORF3), cds completi", NCBI, 2 pagine, 5 maggio 2014.

Numero di accesso GenBank KF476057.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina ORF3 CHLSHAN (ORF3), cds completi", NCBI, 2 pagine, 5 maggio 2014.

Numero di accesso GenBank KF476058.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina CHXIP-03, gene della proteina ORF3 putativa (ORF3), cds completi", NCBI, 2 pagine, 5 maggio 2014.

Numero di accesso GenBank KF476059.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina

ORF3 CHJCH (ORF3), cds completi", NCBI, 2 pagine, 5 maggio 2014.

Numero di accesso GenBank KF476060.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina CHZHZ-04, gene della proteina ORF3 putativo (ORF3), cds completi", NCBI, 2 pagine, 5 maggio 2014.

Numero di accesso GenBank KF476061.1, "Isolato del virus della diarrea epidemica suina, gene della proteina ORF3 CHHEB (ORF3), cds completi", NCBI, 2 pagine, 5 maggio 2014.

Numero di accesso GenBank KF493884.1, "Bat coronavirus Rhhar/CII-KSA-004/Bisha/Arabia Saudita/2013 gene della RNA polimerasi diretta dall'RNA, cds parziale", NCBI, 1 pagina, 14 novembre 2013.

Numero di accesso GenBank KF493884.1, "Bat coronavirus Rhhar/CII-KSA-004/Bisha/Arabia Saudita/2013 gene della RNA polimerasi diretta dall'RNA, cds parziali", NCBI, 1 pagina, 14 novembre 2013.

Numero di accesso GenBank KF493885.1, "Bat Coronavirus Taper/CII-KDS-287/Bisha/Arabia Saudita/2012 gene della RNA polimerasi diretta da RNA, cds parziale", NCBI, 1 pagina, 14 novembre 2013.

Numero di accesso GenBank KF493885.1, "Bat Coronavirus Taper/CII-KDS-287/Bisha/Arabia Saudita/2012 gene della RNA polimerasi diretta dall'RNA, cds parziale", NCBI, 1 pagina, 14 novembre 2013.

Numero di accesso GenBank KF493886.1, "Bat coronavirus Rhhar/CII-KSA-002/Bisha/Arabia Saudita/2013 gene della RNA polimerasi diretta dall'RNA, cds parziale", NCBI, 1 pagina, 14 novembre 2013.

Numero di accesso GenBank KF493886.1, "Bat coronavirus Rhhar/CII-KSA-002/Bisha/Arabia Saudita/2013 gene della RNA polimerasi diretta dall'RNA, cds parziali", NCBI, 1 pagina, 14 novembre 2013.

Numero di accesso GenBank KF493887.1, "Bat coronavirus Pikuh/CII-KSA-001/Riyadh/Arabia Saudita/2013 gene della RNA polimerasi diretta dall'RNA, cds parziale", NCBI, 1 pagina, 14 novembre 2013.

Numero di accesso GenBank KF493887.1, "Bat coronavirus Pikuh/CII-KSA-001/Riyadh/Arabia Saudita/2013 gene della RNA polimerasi diretta dall'RNA, cds parziale", NCBI, 1 pagina, 14 novembre 2013.

Numero di accesso GenBank KF493888.1, "Bat coronavirus Rhhar/CII-KSA-003/Bisha/Arabia Saudita/2013 gene della RNA polimerasi diretta dall'RNA, cds parziale", NCBI, 1 pagina, 14 novembre 2013.

Numero di accesso GenBank KF493888.1, "Bat coronavirus Rhhar/CII-KSA-003/Bisha/Arabia Saudita/2013 gene della RNA polimerasi diretta dall'RNA, cds parziali", NCBI, 1 pagina, 14 novembre 2013.

Numero di accesso GenBank KF600612.1, "Isolato del coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Riyadh-1-2012, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600612.1, "Isolato del coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Riyadh-1-2012, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600613.1, "Isolato del coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Riyadh-3-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600613.1, "Isolato del coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Riyadh-3-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600614.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-10e-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600614.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-10e-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600615.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-14a-2013, genoma parziale", NCBI, 4 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600615.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-14a-2013, genoma parziale", NCBI, 4 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600616.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-13b-2013, genoma parziale", NCBI, 3 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600616.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-13b-2013, genoma parziale", NCBI, 3 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600617.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-22a-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600617.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-22a-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600618.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-8a-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600618.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-8a-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600619.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-22d-2013, genoma parziale", NCBI, 3 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600619.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-22d-2013, genoma parziale", NCBI, 3 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600620.1, "Isolato del coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Bisha-1-2012, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600620.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Bisha-1-2012, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600621.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-22f-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600621.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-22f-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600622.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-9d-2013, genoma parziale", NCBI, 3 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600622.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-9d-2013, genoma parziale", NCBI, 3 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600623.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-7b-2013, genoma parziale", NCBI, 5 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600623.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-7b-2013, genoma parziale", NCBI, 5 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600624.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-10c-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600624.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-10c-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600625.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-22b-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600625.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-22b-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600626.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-8c-2013, genoma parziale", NCBI, 5 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600626.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-8c-2013, genoma parziale", NCBI, 5 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600627.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-12-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600627.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-12-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600628.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Hafr-Al-Batin-1-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600628.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Hafr-Al-Batin-1-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600629.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-11a-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600629.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-11a-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600630.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Buraidah-1-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600630.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Buraidah-1-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600631.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-22e-2013, genoma parziale", NCBI, 3 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600631.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-22e-2013, genoma parziale", NCBI, 3 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600632, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-19-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600632, "Isolato del coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-19-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600633.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-22c-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600633.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-22c-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600634, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-21-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600634, "Isolato del coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-21-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600636.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-11c-2013, genoma parziale", NCBI, 7 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600636.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-11c-2013, genoma parziale", NCBI, 7 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600637.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-13c-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600637.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-13c-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600638.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-8b-2013, genoma parziale", NCBI, 3 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600638.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-8b-2013, genoma parziale", NCBI, 3 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600639.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-9e-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600639.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-9e-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600640.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-13e-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600640.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-13e-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600641.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-10d-2013, genoma parziale", NCBI, 1 pagina, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600641.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-10d-2013, genoma parziale", NCBI, 1 pagina, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600642.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-10b-2013, genoma parziale", NCBI, 3 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600642.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-10b-2013, genoma parziale", NCBI, 3 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600643.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-14b-2013, genoma parziale", NCBI, 7 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600643.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-14b-2013, genoma parziale", NCBI, 7 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600644.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-16-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600644.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-16-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600645.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-15-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600645.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-15-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600646.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-11b-2013, genoma parziale", NCBI, 4 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600646.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-11b-2013, genoma parziale", NCBI, 4 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600647.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-17-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600647.1, "Isolato del coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-17-2013, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600648.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-9a-2013, genoma parziale", NCBI, 3 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600648.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-9a-2013, genoma parziale", NCBI, 3 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600649.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-9c-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600649.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-9c-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600651.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600652.1, "Isolato del coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Riyadh-2-2012, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600652.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Riyadh-2-2012, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600654.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-9b-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600654.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-9b-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600655.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-7a-2013, genoma parziale", NCBI, 8 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600655.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-7a-2013, genoma parziale", NCBI, 8 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600656.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-13d-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank KF600656.1, "Isolato di coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale Al-Hasa-13d-2013, genoma parziale", NCBI, 2 pagine, 24 luglio 2014.

Numero di accesso GenBank NC-001846, "Ceppo mutante del virus dell'epatite nel topo MHV-A59 C12, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 29 marzo 2016.

Numero di accesso GenBank NC-001846, "Ceppo mutante del virus dell'epatite nel topo MHV-A59 C12, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 29 marzo 2016.

Numero di accesso GenBank NC-001961.1, "Virus della sindrome respiratoria e riproduttiva suina, genoma completo", NCBI, 11 pagine, 2 novembre 2012.

Numero di accesso GenBank NC-001961.1, "Virus della sindrome respiratoria e riproduttiva suina, genoma completo", NCBI, 11 pagine, 2 novembre 2012.

Numero di accesso GenBank NC-002306, "Virus della peritonite infettiva felina, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 13 dicembre 2013.

Numero di accesso GenBank NC-002306, "Virus della peritonite infettiva felina, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 13 dicembre 2013.

Numero di accesso GenBank NC-002645, "Coronavirus umano 229E, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 28 aprile 2010.

Numero di accesso GenBank NC-002645, "Coronavirus umano 229E, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 28 aprile 2010.

Numero di accesso GenBank NC-003045, "Coronavirus bovino, genoma completo", NCBI, 16 pagine, 10 febbraio 2015.

Numero di accesso GenBank NC-003045, "Coronavirus bovino, genoma completo", NCBI, 16 pagine, 10 febbraio 2015.

Numero di accesso GenBank NC-003436, "Virus della diarrea epidemica suina, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 10 febbraio 2015.

Numero di accesso GenBank NC-003436, "Virus della diarrea epidemica suina, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 10 febbraio 2015.

Numero di accesso GenBank NC-005147, "Coronavirus umano OC43, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 13 dicembre 2013.

Numero di accesso GenBank NC-005147, "Coronavirus umano OC43, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 13 dicembre 2013.

Numero di accesso GenBank NC-005831, "Coronavirus umano NL63, genoma completo", NCBI, 11 pagine, 29 marzo 2016.

Numero di accesso GenBank NC-005831, "Coronavirus umano NL63, genoma completo", NCBI, 11 pagine, 29 marzo 2016.

Numero di accesso GenBank NC-007025, "Coronavirus felino, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 1 dicembre 2009.

Numero di accesso GenBank NC-007025, "Coronavirus felino, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 1 dicembre 2009.

Numero di accesso GenBank NC-007732, "Virus dell'encefalomielite emoagglutinante suina, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 1 dicembre 2009.

Numero di accesso GenBank NC-007732, "Virus dell'encefalomielite emoagglutinante suina, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 1 dicembre 2009.

Numero di accesso GenBank NC-008315, "Coronavirus del pipistrello (BtCoV/133/2005), genoma completo", NCBI, 12 pagine, 22 maggio 2007.

Numero di accesso GenBank NC-008315, "Coronavirus del pipistrello (BtCoV/133/2005), genoma completo", NCBI, 12 pagine, 22 maggio 2007.

Numero di accesso GenBank NC-009019, "Bat coronavirus HKU4-1, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 28 marzo 2016.

Numero di accesso GenBank NC-009019, "Bat coronavirus HKU4-1, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 28 marzo 2016.

Numero di accesso GenBank NC-009020, "Bat coronavirus HKU5-1, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 28 marzo 2016.

Numero di accesso GenBank NC-009020, "Bat coronavirus HKU5-1, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 28 marzo 2016.

Numero di accesso GenBank NC-009021, "Bat coronavirus HKU9-1, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 8 dicembre 2008.

Numero di accesso GenBank NC-009021, "Coronavirus del pipistrello HKU9-1, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 8 dicembre 2008.

Numero di accesso GenBank NC-010436, "Bat coronavirus 1B, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 23 aprile 2008.

Numero di accesso GenBank NC-010436, "Bat coronavirus 1B, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 23 aprile 2008.

Numero di accesso GenBank NC-010437, "Bat coronavirus 1A, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 28 marzo 2016.

Numero di accesso GenBank NC-010437, "Bat coronavirus 1A, genoma completo", NCBI, 12 pagine, 28 marzo 2016.

Numero di accesso GenBank NC-010438, "Bat coronavirus HKU8, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 28 marzo 2016.

Numero di accesso GenBank NC-010438, "Bat coronavirus HKU8, genoma completo", NCBI, 13 pagine, 28 marzo 2016.

Numero di accesso GenBank NC-019843, "Sindrome respiratoria mediorientale da coronavirus, genoma completo", NCBI, 16 pagine, 9 settembre 2014.

Numero di accesso GenBank NC-019843, "Sindrome respiratoria mediorientale da coronavirus, genoma completo", NCBI, 16 pagine, 9 settembre 2014.

Numero di accesso GenBank X52157.1, "Coronavirus TGEV mRNA per nucleoproteina, regione 5'", NCBI, 1 pagina, 26 luglio 2016.

Gonzalo et al. "Risposta potenziata delle cellule T CD8+ all'HIV-1 env mediante immunizzazione combinata con ricombinanti del virus dell'influenza e del vaccino", *Vaccine*, 17(7-8):887-892, 26 febbraio 1999 (solo abstract).

Hanke et al. "Miglioramento dell'induzione delle cellule T specifiche del peptide ristretto da MHC di classe I mediante un regime vaccinale di primer DNA/boost MVA", *Vaccine*, 16(5):439-445, marzo 1998 (solo abstract).

Huse et al. "Generazione di una vasta libreria combinatoria del repertorio delle immunoglobuline nel fago lambda", *Science*, 8 dicembre 1989, vol. 246, numero 4935, pp. 1275-1281 (solo abstract).

Rapporto preliminare internazionale sulla brevettabilità corrispondente alla domanda internazionale n. PCT/US2015/021773; datato 29 settembre 2016; 8 pagine.

Rapporto di ricerca internazionale e parere scritto dell'autorità di ricerca internazionale corrispondente alla domanda di brevetto internazionale n. PCT/US2015/021773 (12 pagine) (datato 10 giugno 2015).

Kohler e Milstein, "Colture continue di cellule fuse che secernono anticorpi di specificità predefinita", *Nature*, vol. 256:494-497, 7 agosto 1975.

Kronvall et al. "Un componente di superficie negli streptococchi di gruppo A, C e G con reattività non immunitaria per l'immunoglobulina G", *J. Immunol.* 111:1401-1406 (1973).

Maddox et al. "Livelli sierici elevati nella gravidanza umana di una molecola immunochimicamente simile alla proteina basica maggiore dei granuli eosinofili", *J. Exp. Med.* 158:1211-1226 (ottobre 1983).

Pancholi et al. "DNA Prime-Canarypox Boost con geni del virus dell'epatite C policistronico (HCV) genera potenti

risposte immunitarie alle proteine strutturali e non strutturali dell'HCV", J. Infect. Dis. 182:18-27, 2000.

Walker et al. "Interazione degli anticorpi chimerici IgG umani con i recettori umani FcRI e FcRII: requisiti per l'interazione cellula ospite-cellula bersaglio mediata da anticorpi", Molec. Immunol. Apr. 1989; 26(4):403-411 (solo abstract).

\* Citato dall'esaminatore, † Citato da terzi

## Citato da (49)

Numero di pubblicazione	Data di priorità
<a href="#">US10806784B1</a>	2018-11-27
<a href="#">WO2021194826A3</a> *	2020-03-24
Codice articolo: <a href="#">KR20220047442A</a>	2020-10-08
<a href="#">US11951174B2</a>	2021-01-20
Citazioni da famiglia a famiglia	
<a href="#">US9950282B2</a>	2012-03-15
<a href="#">US10704021B2</a>	2012-03-15
<a href="#">US9458450B2</a>	2012-03-15
<a href="#">US9745548B2</a>	2012-03-15
<a href="#">US10689609B2</a>	2012-03-15

US9752113B2	2012-03-15
US10967298B2	2012-03-15
US10322949B2	2012-03-15
US10737953B2	2012-04-20
US9745569B2	2013-09-13
WO2015105955A1	2014-01-08
US11103575B2	2014-02-28
US9744483B2	2014-07-02
US11377651B2	2016-10-19
US11708572B2	2015-04-29
US11021699B2	2015-04-29
US11474085B2	2015-07-28
US11459540B2	2015-07-28

MA52645B1 *	2015-10-22
US11085035B2	2016-05-03
US11214789B2	2016-05-03
KR20190127655A	2016-10-19
EP3541419B1 *	18-11-2016
Codice articolo: CN106905434B *	2017-02-28
Italiano:	2017-03-03
BR112020009889A2	2017-12-14
US1166644B2	2018-09-04
Italiano:	2019-05-10
Codice articolo: CN112300251B *	2020-02-24
Codice CN116113431A *	2020-04-01
PE20221893A1 *	2020-04-02

---

GB202004974D0 \* 2020-04-03

---

WO2021203044A2 \* 2020-04-03

---

EP4135847A4 \* 2020-04-17

---

Codice articolo: RU2723008C9 \* 2020-05-19

---

Numero di parte: WO2021243813A1 \* 2020-05-31

---

IL298425A 2020-06-03

---

---

Numero di parte: WO2021254270A1 \* 2020-06-15

---

EP4196160A2 \* 2020-08-17

---

WO2022093895A1 \* 2020-10-27

---

Codice articolo: CN112920278B \* 2021-02-18

---

Codice articolo: WO2022215036A1 \* 2021-04-08

---

Italiano: \* 2021-04-30

---

Codice articolo: RU2754930C1 \* 2021-07-05

---

US20250026793A1 \* 2021-10-21

---

\* Citato dall'esaminatore, † Citato da terzi, ‡ Citazione da famiglia a famiglia

Documenti simili



Publicazione	Data di pubblicazione	Titolo
<a href="#">US9884895B2</a>	2018-02-06	Metodi e composizioni per le proteine chimeriche del coronavirus
<a href="#">US20160238601A1</a>	18/08/2016	Metodi e composizioni per la diagnosi e la terapia del coronavirus
<a href="#">Laude e altri</a>	1990	Biologia molecolare del virus della gastroenterite trasmissibile
<a href="#">US20240018191A1</a>	2024-01-18	Composizioni proteiche e metodi di uso del coronavirus chimerico
<a href="#">Codice articolo: AU695527B2</a>	13-08-1998	Vaccini contro il virus respiratorio sinciziale dell'acido nucleico
<a href="#">Italiano:</a>	2004-12-15	Vaccino contro il virus respiratorio sinciziale dell'acido nucleico
<a href="#">Codice articolo: CN115515627A</a>	23-12-2022	Vaccino SA CoV-2
<a href="#">US20230018080A1</a>	2023-01-19	Metodi e composizioni per il virus dengue ricombinanti e sviluppo di vaccini e diagnosi
<a href="#">US10772953B2</a>	2020-09-15	Proteine ectodominanti spike ricombinanti, composizioni per i vettori, kit e metodi per l'immunizzazione contro il virus della broncopolmonite acuta
<a href="#">US20210371468A1</a>	2021-12-02	Metodi e composizioni per i vaccini e

		diagnosi de norovirus
<a href="#">Codice articolo: AU624863B2</a>	1992-06-25	Virus vacci ricombinar la prevenzi della malat causata da flavivirus
<a href="#">Codice CN103476788A</a>	25-12-2013	Peptidi immunoge del virus chikunguny
<a href="#">Numero di modello: JP4750024B2</a>	2011-08-17	Vettori che esprimono immunoge SARS, composizio contenenti vettori o pr di espressi degli stess metodi e ar per la loro produzione utilizzo
<a href="#">US9975923B2</a>	2018-05-22	Metodi e composizio gli epitopi c blocco del norovirus
<a href="#">Ou et al.</a>	1992	Analisi deg epitopi dell cellule T e I della protei capside de della rosoli mediante l' peptidi sint
<a href="#">US20070053878A1</a>	2007-03-08	Sars
<a href="#">Thavorasak e altri</a>	2022	Migliorame dell'epitopc proteina sp del PEDV
<a href="#">Heinz e altri</a>	1982	Anticorpi monoclon glicoprotei strutturale virus dell'encefa trasmessa zecche

<a href="#">CA2296089A1</a>	28-01-1999	Vaccini con acido nucleico che codificano la proteina G del virus respiratorio sinciziale
<a href="#">Kwon e altri</a>	1998	Gli isolati di campo del virus della gastroenterite trasmissibile differiscono a livello molecolare dai ceppi virulenti attenuati di Miller e Purdy dai coronavirus respiratori
<a href="#">US20070092936A1</a>	2007-04-26	Sindrome respiratoria acuta grave
<a href="#">Codice articolo: CN117679501A</a>	2024-03-12	Vaccino contro il virus Borna relativo alla preparazione di preparazioni
<a href="#">Codice CN102905725B</a>	2016-01-20	Per il vaccino marcatore della peste suina classica
<a href="#">Codice articolo: CN116782927A</a>	2023-09-19	Metodi e composizioni per rafforzare l'immunità contro i coronavirus
<a href="#">Codice articolo: CN115887634B</a>	2023-08-01	Vaccino subunitario bivalente contro la bronchite infettiva del maiale e la sua applicazione

## Priorità e applicazioni correlate

### Applicazioni prioritarie (1)

Applicazione	Data di priorità	Data di deposito	T
<a href="#">USA15/124,992</a>	2014-03-20	2015-03-20	M C F F S C

**Applicazioni che rivendicano la priorità (3)**

Applicazione	Data di deposito	Titolo
Stati Uniti201461968279P	2014-03-20	
<a href="#">PCT/US2015/021773</a>	2015-03-20	Metodi e composiz per le proteine spike chimerich del coronavir
<a href="#">USA15/124,992</a>	2015-03-20	Metodi e composiz per le proteine spike chimerich del coronavir

**Eventi Legali**

Data	Codice	Titolo
2016-10-18	COME	Assegnazione
17-05-2017	COME	Assegnazione

2018-01-17	STCF	Informazioni sullo stato: concessi
2018-07-24	CC	Certificato di correzione
2021-07-21	MAFP	Pagamento della quota di manute

## Concetti ▲

estratto a macchina

[↓ Scaricamento](#)

Tabella dei filtri ▼

Nome	
■ Glicoproteina Spike del Coronavirus	titolo, affermazioni, abstract, descrizio
■ miscela	titolo, affermazioni, abstract, descrizio
■ metodo	titolo, affermazioni, abstract, descrizio
■ Coronavirus	reclami, descrizio
■ acidi nucleici	reclami, descrizio
■ acidi nucleici	reclami, descrizio
■ acidi nucleici	reclami, descrizio
■ coronavirus della SARS	reclami, descrizio
■ vettore	reclami, descrizio
■ Virus	reclami, descrizio
■ Coronavirus correlato alla sindrome respiratoria mediorientale	reclami, descrizio

■ Infezioni da Coronaviridae	reclami, descrizione
■ Proteina Spike	reclami, descrizione
■ risposta immunitaria	reclami, descrizione
■ Proteina S	reclami, descrizione
■ malattie, disturbi, segni e sintomi	reclami, descrizione
■ particella	reclami, descrizione
■ Sindrome respiratoria acuta grave	reclami, descrizione
■ trasportatore di droga	reclami, descrizione
■ gruppo amminico primario	reclami, descrizione
■ legame	reclami, descrizione
■ malattia	reclami, descrizione
■ recettori	reclami, descrizione
■ recettori	reclami, descrizione
■ regione c-terminale	reclami, descrizione
■ effetti	reclami, descrizione
■ disturbo	reclami, descrizione
■ proteine di fusione	reclami, descrizione
■ proteine di fusione	reclami, descrizione
■ gruppo di amminoacidi alfa	reclami, descrizione
■ gruppo carbossilico	reclami, descrizione
■ produzione a monte	reclami, descrizione
■ Pipistrello Coronavirus Rhhar/CII_KSA_004/Bisha/Arabia Saudita/2013	reclami, descrizione
■ Coronavirus dei pipistrelli	reclami, descrizione
■ Pipistrello coronavirus Pihuh/CII_KSA_001/Riad/Arabia Saudita/2013	reclami, descrizione
■ Coronavirus del pipistrello Rhhar/CII_KSA_002/Bisha/Arabia Saudita/2013	reclami, descrizione

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Coronavirus del pipistrello Rhhar/CII_KSA_003/Bisha/Arabia Saudita/2013</li> </ul>	reclami, descriz
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Betacoronavirus</li> </ul>	reclami, descriz
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ CoronavirusNeoromicia/PML-PHE1/RSA/2011</li> </ul>	reclami, descriz
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Encefalite equina venezuelana</li> </ul>	reclami, descriz
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Granulina</li> </ul>	reclami, descriz
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Betacoronavirus umano 2c EMC/2012</li> </ul>	reclami, descriz
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Betacoronavirus umano 2c Jordan-N3/2012</li> </ul>	reclami, descriz
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sindrome respiratoria mediorientale</li> </ul>	reclami, descriz
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pipistrello</li> </ul>	reclami, descriz
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pipistrellus pipistrello coronavirus HKU5</li> </ul>	reclami, descriz
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Domini S1</li> </ul>	reclami, descriz
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Domini S1</li> </ul>	reclami, descriz
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Coronavirus del pipistrello Tylonycteris HKU4</li> </ul>	reclami, descriz
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Encefalomielite equina venezuelana</li> </ul>	reclami, descriz
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Encefalite equina venezuelana</li> </ul>	reclami, descriz
<a href="#">Mostra tutti i concetti dalla sezione descrizione</a>	

Dati forniti da IFI CLAIMS Patent Services