

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido recombinante, que comprende un fragmento antigénico de una glucoproteína Spike de coronavirus, dicho fragmento antigénico que comprende un dominio de unión al receptor (RBD) y, opcionalmente, un subdominio 1 de coronavirus (SD1).
2. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el fragmento antigénico comprende RBD-SD1.
3. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el SD1 comprende al menos una sustitución de un residuo de aminoácido no polar expuesto en la superficie con un residuo de aminoácido polar.
4. El polipéptido de la reivindicación 3, en donde el polipéptido comprende una sustitución de uno o más, dos o más, o tres aminoácidos en las posiciones 560, 562 o 569 con un residuo polar, en donde las sustituciones son relativas a una secuencia de referencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 1.
5. El polipéptido de la reivindicación 3, en donde el polipéptido comprende una sustitución de uno o más, dos o más, o tres sustituciones de aminoácidos L560Q, F562T, F562Y, o I569S, en relación con una secuencia de referencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 1.
6. El polipéptido de la reivindicación 3, en donde el polipéptido comprende una sustitución de uno o más, dos o más, o tres o más aminoácidos en las posiciones 544, 546, 560, 562, 564, 569, o 582 en relación con una secuencia de referencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 1.
7. El polipéptido de la reivindicación 3, en donde el polipéptido comprende una sustitución de uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más aminoácidos en las posiciones N544L, N544M, N544Q, L546V, L560Q, F562T, F562Y, Q564C, Q564L, Q564N, Q564W, I569S, o L582S en relación con una secuencia de referencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 1.

8. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende una sustitución de uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más aminoácidos en las posiciones 338, 358, 363, 365, 392, o 395 en relación con una secuencia de referencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 1.
9. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende una sustitución de uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más aminoácidos en las posiciones F338L, I358F, A363L, Y365F, Y365M, Y365W, F392W, o V395I en relación con una secuencia de referencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 1.
10. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende sustituciones de aminoácidos que comprenden:
 - F338L/Y365W;
 - F392W;
 - Y365F/V395I;
 - Y365F/ F392W /V395I;
 - F338L/A363L/Y365M; y/o
 - I358F/Y365F/V395I.
11. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende una sustitución de uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más aminoácidos en las posiciones 329, 348, 350, 367, 375, 402, 407, 410, 418, 429, 433, 435, 452, 464, 510, 512, 514, 517, 518, 519, 520, 522, 527 o 528 con respecto a una secuencia de referencia según la SEQ ID NO: 1.
12. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende una sustitución de uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más aminoácidos en las posiciones F329K, F329R, F329Y, A348P, V350L, V367F, F375Y, I402V, V407L, I410F, I418V, F429W, V433I, A435I, A435V, L452R, F464Y, P512Q, V510I, V512F, V512I, S514T, L517A, L517D, L517S, L517T, L518N, L518Q, L518V, H519D, H519G, H519R, H519S, H519T, A520C, A520D, A520G, A520H,

P521A, P521D, P521N, P521Q, P521S, A522G, A522I, P527N, K528I, K528Q, K528T, L518G o L518S en relación con una secuencia de referencia según la SEQ ID NO: 1.

13. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el segmento comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones 365, 395, 560, 562 y 569; y
una o más, dos o más, o tres o más sustituciones de aminoácidos en las posiciones 348, 402, 464, 514, 520, 526 y 527, las sustituciones de aminoácidos en relación con una secuencia de referencia según SEQ ID NO: 1.
14. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende las sustituciones de aminoácidos que comprenden:
A348P/Y365F/V395I/L560Q/F562Y/I569S;
Y365F/V395I/I402V/L560Q/F562Y/I569S;
Y365F/V395I/S514T/L560Q/F562Y/I569S;
Y365F/V395I/I402V/F464Y/L560Q/F562Y/I569S; y/o
Y365F/V395I/G526S/P527N/L560Q/F562Y/I569S.
15. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el segmento comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones 365, 395, 560, 562 y 569; y
una o más, dos o más, o tres o más sustituciones de aminoácidos en las posiciones 329, 517, 519, 520, y 544, las sustituciones de aminoácidos en relación con una secuencia de referencia según SEQ ID NO: 1.
16. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende las sustituciones de aminoácidos que comprenden:
Y365F/V395I/L560Q/F562Y/I569S;
Y365F/V395I/F329Y/L560Q/F562Y/I569S;
Y365F/V395I/L517T/H519S/L560Q/F562Y/I569S;
Y365F/V395I/L517T/H519S/A520G/L560Q/F562Y/I569S;
Y365F/V395I/L517T/H519S/N544L/L560Q/F562Y/I569S; y/o

Y365F/V395I/F329Y/L517T/H519S/L560Q/F562Y/I569S.

17. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el segmento comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones 365, 392, 395, 560, 562 y 569; y
una o más, dos o más, o tres o más sustituciones de aminoácidos en las posiciones 329, 517, 519, 520, y 544,
las sustituciones de aminoácidos en relación con una secuencia de referencia según SEQ ID NO: 1.
18. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende las sustituciones de aminoácidos que comprenden:
Y365F/F392W/V395I/L560Q/F562Y/I569S;
Y365F/F392W/V395I/F329Y/L560Q/F562Y/I569S;
Y365F/F392W/V395I/L517T/H519S/L560Q/F562Y/I569S;
Y365F/F392W/V395I/L517T/H519S/A520G/L560Q/F562Y/I569S;
Y365F/F392W/V395I/L517T/H519S/N544L/L560Q/F562Y/I569S; y/o
Y365F/F392W/V395I/F329Y/L517T/H519S/L560Q/F562Y/I569S.
19. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el segmento comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones 365, 395, 517, 519, 520, 560, 562, 564, y 569; y
una o más, dos o más, o tres o más sustituciones de aminoácidos en las posiciones 521, 544, y 546,
las sustituciones de aminoácidos en relación con una secuencia de referencia según SEQ ID NO: 1.
20. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende las sustituciones de aminoácidos que comprenden:
Y365F/V395I/L517T/H519G/A520C/Q564C/L560Q/F562Y/I569S; y/o
Y365F/V395I/L517S/H519R/A520H/P521Q/N544L/L546V/Q564W/F562T/L560Q/F562Y/I569S.

21. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el segmento comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones 365, 395, 517, 519, y 520; y
una o más, o dos o más sustituciones de aminoácidos en las posiciones 518 y 392,
las sustituciones de aminoácidos en relación con una secuencia de referencia según SEQ ID NO: 1.
22. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende las sustituciones de aminoácidos que comprenden:
Y365F/V395I/L517T/H519S/A520G;
Y365F/V395I/L517T/L518G/H519D/A520G;
Y365F/V395I/L517T/L518S/H519S/A520G;
Y365F/F392W/V395I/L517T/H519S/A520G;
Y365F/F392W/V395I/L517T/L518G/H519D/A520G; y/o
Y365F/F392W/V395I/L517T/L518S/H519S/A520G.
23. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el segmento comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones 329, 365, 395, 517, 519, 520, 560, 562, y 569; y
una o más, dos o más, o tres o más sustituciones de aminoácidos en las posiciones 392, 544, y 564,
las sustituciones de aminoácidos en relación con una secuencia de referencia según SEQ ID NO: 1.
24. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende las sustituciones de aminoácidos que comprenden:
Y365F/V395I/L517T/H519S/A520G/N544M/L560Q/F562Y/I569S/F329Y;
Y365F/V395I/L517T/H519S/A520G/N544Q/L560Q/F562Y/I569S/F329Y;
Y365F/V395I/L517T/H519S/A520G/Q564N/L560Q/F562Y/I569S/F329Y;
Y365F/F392W/V395I/L517T/H519S/A520G/N544M/L560Q/F5

62Y/I569S/F329Y;

Y365F/F392W/V395I/L517T/H519S/A520G/N544Q/L560Q/F5

62Y/I569S/F329Y; y/o

Y365F/F392W/V395I/L517T/H519S/A520G/Q564N/L560Q/F5

62Y/I569S/F329Y.

25. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende las sustituciones de aminoácidos que comprenden:

Y365F/V395I/L517T/H519S/A520G/N544M/L560Q/F562Y/I569S;

Y365F/V395I/L517T/H519S/A520G/N544Q/L560Q/F562Y/I569S;

Y365F/V395I/L517T/H519S/A520G/Q564N/L560Q/F562Y/I569S;

Y365F/F392W/V395I/L517T/H519S/A520G/N544M/L560Q/F562Y/I569S;

Y365F/F392W/V395I/L517T/H519S/A520G/N544Q/L560Q/F562Y/I569S; y/o

Y365F/F392W/V395I/L517T/H519S/A520G/Q564N/L560Q/F562Y/I569S.

26. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el segmento comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones 365, 395, 517, 519, 520, 521, 504, 560, 562, 569, y 329; y

una o más sustituciones de aminoácidos en las posiciones 392, las sustituciones de aminoácidos en relación con una secuencia de referencia según SEQ ID NO: 1

27. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende las sustituciones de aminoácidos que comprenden:

Y365F/V395I/L517T/H519G/P521A/A520C/Q564C/L560Q/F562Y/I569S/F329Y;

Y365F/V395I/L517T/H519G/P521N/A520C/Q564C/L560Q/F562Y/I569S/F329Y;

Y365F/F392W/V395I/L517T/H519G/P521A/A520C/Q564C/L5
60Q/F562Y/I569S/F329Y; y/o
Y365F/F392W/V395I/L517T/H519G/P521N/A520C/Q564C/L5
60Q/F562Y/I569S/F329Y.

28. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende una pluralidad de sustituciones de aminoácidos en las posiciones 329, 365, 395, 526, 527, 528, 560, 562 y 569.
29. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende las sustituciones de aminoácidos que comprenden:
F329Y/Y365F/V395I/G526S/P527N/K528T/L560Q/F562Y/I569
S; y/o
F329Y/Y365F/V395I/G526S/P527N/K528I/L560Q/F562Y/I569
S.
30. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende una secuencia polipeptídica al menos 80 %, al menos 81 %, al menos 82 %, al menos 83 %, al menos 84 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a una o más de las SEQ ID NO: 11-19.
31. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende una secuencia polipeptídica idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NO: 11-19.
32. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido se expresa a un nivel más alto que un polipéptido de referencia sin las sustituciones de aminoácidos, opcionalmente un polipéptido de referencia según las SEQ ID NO: 2 o 10.
33. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde dicho polipéptido expresado es más estable térmicamente o más antigénico que las SEQ ID NO: 2 o 10.

34. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende una secuencia polipeptídica al menos 80 %, al menos 81 %, al menos 82 %, al menos 83 %, al menos 84 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a las SEQ ID NO: 2-10.
35. Una nanoestructura proteica autoensamblable, que comprende:
 - un primer componente que comprende un polipéptido de coronavirus recombinante de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34; y
 - opcionalmente un segundo componente que comprende una segunda proteína.
36. La nanoestructura de proteína de la reivindicación 35, en donde el polipéptido de coronavirus recombinante comprende un segmento polipeptídico que tiene una secuencia de polipéptidos al menos 80 %, al menos 81 %, al menos 82 %, al menos 83 %, al menos 84 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a las SEQ ID NO: 11-19.
37. La nanoestructura de proteína de la reivindicación 35, en donde el polipéptido de coronavirus recombinante comprende una sustitución de uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más aminoácidos en relación con una secuencia de referencia según la SEQ ID NO: 1.
38. La nanoestructura de proteína de la reivindicación 35, en donde un componente polipeptídico de nanoestructura proteica y el polipéptido de coronavirus recombinante están acoplados de forma no covalente.
39. La nanoestructura de proteína de la reivindicación 35, en donde un componente polipeptídico de nanoestructura proteica y el polipéptido

de coronavirus recombinante están acoplados de forma covalente.

40. La nanoestructura de proteína de la reivindicación 39, en donde la nanoestructura proteica comprende una proteína de fusión, la proteína de fusión que comprende el polipéptido de coronavirus recombinante, un enlazador, un componente polipeptídico de nanoestructura proteica.
41. La nanoestructura de proteína de la reivindicación 39, en donde la nanoestructura proteica comprende una proteína de fusión, la proteína de fusión que comprende, en orden de extremo N a C, el polipéptido de coronavirus recombinante, un enlazador, y el componente polipeptídico de nanoestructura proteica.
42. La nanoestructura de proteína de la reivindicación 39, en donde el polipéptido de coronavirus recombinante comprende un segmento polipeptídico que tiene una secuencia de polipéptidos al menos 80 %, al menos 81 %, al menos 82 %, al menos 83 %, al menos 84 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a las SEQ ID NO: 11-19.
43. La nanoestructura de proteína de la reivindicación 40, en donde la proteína de fusión comprende un segmento polipeptídico que tiene una secuencia de polipéptidos al menos 80 %, al menos 81 %, al menos 82 %, al menos 83 %, al menos 84 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a las SEQ ID NO: 11-19.
44. La nanoestructura de proteína de la reivindicación 39, en donde el primer componente comprende I53-50A.
45. La nanoestructura de proteína de la reivindicación 35, en donde la

nanoestructura de proteína es

una nanoestructura de proteína I3-01/MI3; o

una nanoestructura de proteína I53-50AB;

46. La nanoestructura de proteína de la reivindicación 35, en donde la nanoestructura de proteína es

una nanoestructura de proteína ferritina;

una nanoestructura de proteína encapsulina;

una nanoestructura de proteína de cápside de bacteriófago CP3;

una nanoestructura de proteína de cápside de bacteriófago Q β ;

o

una nanoestructura de proteína de cápside de bacteriófago AP205.

47. La nanoestructura de proteína de la reivindicación 45, en donde el polipéptido recombinante comprende un segmento polipeptídico que tiene una secuencia de polipéptidos al menos 80 %, al menos 81 %, al menos 82 %, al menos 83 %, al menos 84 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a las SEQ ID NO: 11-19.

48. La nanoestructura de proteína de la reivindicación 35, en donde el componente polipeptídico de nanoestructura proteica comprende un segmento polipeptídico que tiene una secuencia de polipéptidos al menos 80 %, al menos 81 %, al menos 82 %, al menos 83 %, al menos 84 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a las SEQ ID NO: 20-21.

49. La nanoestructura de proteína de la reivindicación 35, en donde la

nanoestructura de proteína comprende un segundo componente polipeptídico.

50. La nanopartícula de la reivindicación 48, en donde el segundo polipéptido componente es I53-50B.
51. La nanoestructura de proteína de la reivindicación 49, en donde el segundo componente polipeptídico comprende un segmento polipeptídico que tiene una secuencia de polipéptidos al menos 80 %, al menos 81 %, al menos 82 %, al menos 83 %, al menos 84 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la SEQ ID NO: 22.
52. Las nanoestructuras de proteína de la reivindicación 35, en donde el enlazador comprende entre 8 y 24 residuos de aminoácidos.
53. Las nanoestructuras de proteínas de la reivindicación 35, en donde el enlazador se selecciona del grupo que consiste en:
GGSGSGSGSGSGSGSGS;
SGGGSGSGSGSGSGSGS;
EPEGSGSGSGSGSGSGSGS;
YGGSGSGSGSGSGSGSGS; y
SGGGSGSGSGSGSGSGSGSGSGS.
54. Las nanoestructuras de proteína de la reivindicación 35, en donde el polipéptido recombinante comprende un segmento polipeptídico que tiene una secuencia de polipéptidos al menos 80 %, al menos 81 %, al menos 82 %, al menos 83 %, al menos 84 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica mostrada en la Tabla 18.

55. Un polinucleótido que codifica el polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o la nanoestructura de proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 54.
56. El polinucleótido de la reivindicación 55, en donde el polinucleótido es ARNm.
57. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, la nanoestructura de proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 54, o el polinucleótido de una cualquiera de la reivindicación 55 a 56.
58. Una vacuna que comprende el polipéptido de una cualquiera de las modalidades 1 a 34, la nanoestructura de proteína de una cualquiera de las modalidades 35 a 54, o el polinucleótido de una cualquiera de la modalidad 55 a 56.
59. La vacuna de la reivindicación 58, que comprende además un adyuvante.
60. La vacuna de la reivindicación 59, en donde el adyuvante comprende escualeno.
61. La vacuna de una cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, en donde la vacuna es una vacuna bivalente.
62. La vacuna de la reivindicación 61, en donde la vacuna bivalente comprende el polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o la nanoestructura de proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 54.
63. Un método para prevenir la enfermedad por coronavirus en un sujeto que lo necesita, comprende administrar al sujeto el polipéptido de una cualquiera de las reivindicación 1 a 34, la nanoestructura proteica de una cualquiera de las reivindicación 35 a 54, el polinucleótido de una cualquiera de las reivindicación 55 a 56, el componente farmacéutico de una cualquiera de la modalidad 57, la vacuna de una cualquiera de las reivindicación 58 a 62.
64. Un método para inmunizar a un sujeto que lo necesita contra una

infección por coronavirus, el método que comprende administrar al sujeto la vacuna de una cualquiera de las reivindicación 58 a 62.

65. Un kit que comprende el polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, la nanoestructura proteica de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 54, el polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 55 a 56, el componente farmacéutico de una cualquiera de la reivindicación 57, la vacuna de una cualquiera de las reivindicaciones 58 a 62, e instrucciones para el uso de los mismos.