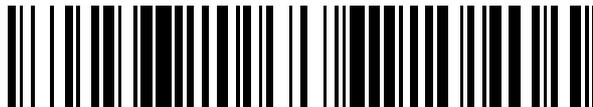


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 758**

51 Int. Cl.:

C12N 15/44 (2006.01)

C07K 14/11 (2006.01)

A61K 39/145 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2006 E 06769869 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 1871885**

54 Título: **Materiales y métodos para el control de enfermedades respiratorias en cánidos**

30 Prioridad:

21.04.2005 US 673443 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.05.2016

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH
FOUNDATION, INC. (33.3%)
223 Grinter Hall**

Gainesville, FL 32611, US;

**THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF
AMERICA AS REPRESENTED BY THE
SECRETARY OF THE DEPARTMENT OF HEALTH
AND HUMAN SERVICES (33.3%) y**

**CORNELL RESEARCH FOUNDATION, INC.
(33.3%)**

72 Inventor/es:

CRAWFORD, PATTI C.;

GIBBS, PAUL J.;

DUBOVI, EDWARD J.;

DONIS, RUBEN O.;

KATZ, JACQUELINE;

KLIMOV, ALEXANDER I. y

CASTLEMAN, WILLIAM L.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 570 758 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Materiales y métodos para el control de enfermedades respiratorias en cánidos**5 Antecedentes de la invención**

La "tos de las perreras" o traqueobronquitis infecciosa (TBI) es una infección respiratoria aguda, contagiosa en los perros que se caracteriza principalmente por tos (Ford *et al.*, 1998). La TBI canina se considera una de las enfermedades respiratorias infecciosas más prevalentes de perros en todo el mundo, y los brotes pueden alcanzar proporciones epidémicas cuando los perros se encuentran en entornos de alta densidad de población, tales como las perreras. La mayoría de los brotes se deben al contacto directo-a-perro perro o aerosolización de las secreciones respiratorias (Ford *et al.*, 1998). Los signos clínicos son causados por la infección con uno o una combinación de agentes bacterianos y virales que colonizan el epitelio del tracto respiratorio superior e inferior. El virus de la parainfluenza canina (CPiV) y las bacterias *Bordetella bronchiseptica* son los organismos más comunes aislados de los perros afectados, pero varios otros virus tales como el virus del moquillo canino (CDV) y los adenovirus caninos 1 y 2 (CAV-1, CAV-2), junto con bacterias, tales como *Streptococcus sp.*, *Pasteurella multocida* y *Escherichia coli*, pueden influir en el curso clínico y el resultado (Ford *et al.*, 1998). Si bien los brotes se presentan con mayor eficacia y rapidez en poblaciones de alta densidad con alta morbilidad, las infecciones respiratorias complicadas y la muerte no son comunes. Aunque se puede desarrollar una neumonía bacteriana secundaria que amenaza la vida, la mayoría de los casos de TBI son autolimitantes y se resuelven sin tratamiento alguno (Ford *et al.*, 1998).

En julio de 1992, una infección respiratoria que se presumió que era "tos de las perreras" se convirtió en epidémica en varios canódromos en Nueva Inglaterra, Florida, Virginia Occidental, Wisconsin, Kansas, Colorado, Oklahoma y Arizona. Según los veterinarios, la mayoría de los perros afectados tenían una tos leve que se resolvió, pero más de una docena de galgos desarrolló una neumonía hemorrágica aguda seguida de una muerte rápida (Greyhound Daily News, 1999).

A finales de 1998 hasta principios de 1999, se produjeron varios brotes de "tos de las perreras" en perreras de galgos de carreras en todo el país, lo que dio como resultado el cierre obligatorio de las pistas y la cuarentena de todos los galgos de carreras en los EE.UU. durante varias semanas (Greyhound Daily News, 1999). En una pista en la Florida (Palm Beach Kennel Club), la tos se registró en casi 40% de la población de perros en un solo día (Comunicación personal del Dr. William Duggar). Al igual que en el brote en 1992, la tos se resolvió en la mayoría de los galgos, pero 10 perros en Florida murieron a causa de un síndrome de neumonía hemorrágica no característica de "tos de las perreras" (Putnam, 1999).

En marzo y abril de 2003, se produjo otro brote de "tos de las perreras" en canódromos en el este de EE.UU. Se cree que el brote que se originó en las perreras de cuatro pistas en Florida y provocó la suspensión de las carreras y la cuarentena de los perros durante casi tres semanas. Casi 25% de los perros en la pista en West Palm Beach se vieron afectados, mientras que casi 50% de los 1400 perros en Derby Lane en San Petersburgo desarrollaron tos. Una vez más, la mayoría de los perros se recuperaron, pero varios perros murieron a causa de la infección respiratoria. El impacto económico estimado del brote respiratorio en la pista Derby Lane, solo fue de 2 millones de dólares.

No existen informes publicados que documenten la etiología o clinicopatología de las epidemias de la "tos de las perreras" en las perreras de galgos de carreras en 1992, 1998 a 1999 o 2003. La suposición ha sido que las infecciones se debieron a CPiV y/o *B. bronchiseptica*, las dos causas más comunes de tos de las perreras. Comunicaciones sin fundamento, tales como sitios web han atribuido las neumonías hemorrágicas fatales referidas en algunos de los perros con tos a la infección con *Streptococcus equi* subespecie *zoepidemicus* β -hemolítico, y se refieren al síndrome como "choque tóxico estreptocócico canino".

La transmisión del virus de una especie anfitriona a otra es una característica fundamental de la ecología y la epidemiología del virus de la influenza (Webster, 1998). Son posibles dos mecanismos básicos de transmisión entre especies de virus de la influenza (Webster *et al.*, 1992; Lipatov *et al.*, 2004). Una de ellas es la transferencia directa de un virus sin alteraciones significativas de una especie a otra. Los ejemplos de este mecanismo incluyen las recientes infecciones humanas con el subtipo H5N1 del virus de la influenza aviar (Subbarao *et al.*, 1998; Peiris *et al.*, 2004; Guan *et al.*, 2004) y, posiblemente, la pandemia de 1918, conocida como gripe española (Reid *et al.*, 2004). El segundo mecanismo es una consecuencia de la naturaleza segmentada del genoma de la influenza. La co-infección de un anfitrión con virus de diferentes especies puede dar como resultado la recombinación de los genes virales segmentados y la generación de un recombinante con la capacidad de infectar otras especies. Por ejemplo, nuevos virus generados por recombinación de genes entre los virus de la influenza aviar y humana dieron lugar a pandemias de influenza humana en 1957 y 1968 (Webster *et al.*, 1992; Lipatov *et al.*, 2004; Kawaoka *et al.*, 1989).

La mayoría de las transmisiones directas de virus de la influenza no alterados a partir de las especies anfitrionas naturales a una especie diferente son eventos terminales ya que no se produce la transmisión sostenida entre

individuos de la nueva especie. Son necesarias múltiples interacciones virus-anfitrión para la replicación y la transmisión horizontal y proporcionan una barrera formidable para la perpetuación de los virus de la influenza en el nuevo anfitrión (Webby *et al.*, 2004). Por lo tanto, el establecimiento de nuevos linajes específicos de un anfitrión del virus de la influenza es poco común y sólo se ha producido en aves de corral domésticas, cerdos, caballos y seres humanos (Webster *et al.*, 1992; Lipatov *et al.*, 2004).

Debido a la naturaleza grave de la infección por el virus de la influenza, sigue habiendo una necesidad de métodos para el diagnóstico, la prevención, y el tratamiento de la infección por el virus de la influenza.

10 **Breve resumen de la invención**

La presente invención se refiere entre otras cosas a un virus de la influenza aislado que es capaz de infectar un animal cánido, y una composición que comprende un inmunógeno del virus de la influenza A.

15 Específicamente, la invención se define mediante los siguientes ítems:

Ítem 1. Un virus de la influenza A canina aislado que es capaz de infectar un animal cánido, en donde el virus de la influenza comprende un polipéptido (HA) de hemaglutinina o un polinucleótido que codifica un polipéptido de HA, en donde el polipéptido de HA comprende:

- (a) la secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 16, 32, 33 o 34; o
- (b) una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 95% o más con la secuencia mostrada en los SEQ ID NO: 33 o 34, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una serina en la posición de aminoácido 82, una leucina en la posición de aminoácido 221, una treonina en la posición de aminoácido 327, y una treonina en la posición de aminoácido 482.

Ítem 2. El virus de la influenza, de acuerdo con el ítem 1, en donde el polipéptido de HA comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID NO: 16, 32, 33 o 34.

Ítem 3. El virus de la influenza, de acuerdo con el ítem 1, en donde el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 15 o el SEQ ID NO: 31, o una secuencia de nucleótidos que tiene una identidad de secuencia de 98% o más con el SEQ ID NO: 15 o el SEQ ID NO: 31.

Ítem 4. El virus de la influenza, de acuerdo con el ítem 1, en donde el polinucleótido codifica un polipéptido de HA que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34.

Ítem 5. El virus de la influenza, de acuerdo con el ítem 1, en donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34.

Ítem 6. El virus de la influenza, de acuerdo con el ítem 1, en donde el polinucleótido codifica un polipéptido de HA que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de más de 95% con el SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, y en donde el polipéptido de HA comprende una serina en la posición 82, una leucina en la posición 221, una treonina en la posición 327 y una treonina en la posición 482 de la secuencia de aminoácidos.

Ítem 7. El virus de la influenza, de acuerdo con el ítem 1, en donde el polipéptido de HA comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de más de 95% con el SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, y en donde el polipéptido de HA comprende una serina en la posición 82, una leucina en la posición 221, una treonina en la posición 327 y una treonina en la posición 482 de la secuencia de aminoácidos.

Ítem 8. El virus de la influenza, de acuerdo con el ítem 1, que comprende adicionalmente uno o más polinucleótidos, en donde uno o más polinucleótidos comprenden una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en los SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75 y 77.

Ítem 9. Un polinucleótido aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de hemaglutinina (HA), en donde el polipéptido de HA comprende:

- (a) la secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 16, 32, 33 o 34; o

(b) una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 95% o más con la secuencia mostrada en los SEQ ID NO: 33 o 34, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una serina en la posición de aminoácido 82, una leucina en la posición de aminoácido 221, una treonina en la posición de aminoácido 327, y una treonina en la posición de aminoácido 482.

5
Ítem 10. El polinucleótido de acuerdo con el ítem 9, en donde el polinucleótido codifica un polipéptido de HA que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID NO: 16, 32, 33 o 34.

10
Ítem 11. El polinucleótido de acuerdo con el ítem 9, en donde el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 15 o el SEQ ID NO: 31, o una secuencia de nucleótidos que tiene una identidad de secuencia de 98% o más con el SEQ ID NO: 15 o el SEQ ID NO: 31.

15
Ítem 12. El polinucleótido de acuerdo con el ítem 9, en donde el polinucleótido codifica un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o el polinucleótido codifica un polipéptido que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34.

20
Ítem 13. Un constructo de expresión de polinucleótido que comprende el polinucleótido de cualquiera de los ítems 9 a 12.

25
Ítem 14. El constructo de expresión de polinucleótido del ítem 13, en donde el constructo comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34.

30
Ítem 15. Un polipéptido aislado codificado por el polinucleótido de cualquiera de los ítems 9 a 12.

35
Ítem 16. El polipéptido de acuerdo con el ítem 15, en donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34.

40
Ítem 17. Una composición que comprende un inmunógeno del virus de la influenza de cualquiera de los ítems 1 a 8, que comprende adicionalmente opcionalmente un coadyuvante, en donde el inmunógeno es capaz de inducir una respuesta inmunológica contra un virus de la influenza que es capaz de infectar un animal cánido y en donde el inmunógeno comprende un polipéptido de hemaglutinina (HA), o un polinucleótido que codifica el polipéptido de HA, tal como se define en cualquiera de los ítems 1 a 8.

45
Ítem 18. La composición de acuerdo con el ítem 17, en donde el inmunógeno comprende virus completo libre de células, o una porción del mismo; un polinucleótido viral; una proteína viral; un polipéptido o péptido viral; una célula infectada por virus; un constructo basado en un vector viral recombinante; un virus reagrupado; o un ácido nucleico desnudo del virus.

50
Ítem 19. La composición de acuerdo con el ítem 17, en donde la composición comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34; o la composición comprende un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34.

55
Ítem 20. Una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 17 a 19, para uso en la inducción de una respuesta inmunológica en un animal contra el virus de la influenza de cualquiera de los ítems 1 a 3.

60
Ítem 21. La composición para su uso de acuerdo con el ítem 20, en donde la respuesta inmunológica es una respuesta inmunológica protectora que previene o inhibe la infección del animal por un virus de la influenza.

Ítem 22. La composición para su uso de acuerdo con el ítem 20, en donde el animal es un cánido.

Ítem 23. La composición para su uso de acuerdo con el ítem 22, en donde el animal es un cánido perro doméstico.

Ítem 24. La composición para su uso de acuerdo con el ítem 20, en donde la composición está en una forma que debe administrarse parenteralmente.

Ítem 25. La composición para su uso de acuerdo con el ítem 24, en donde la composición está en una forma que debe administrarse por vía subcutánea, intraperitoneal, o intramuscular.

5 Ítem 26. La composición para su uso de acuerdo con el ítem 20, en donde la composición está en una forma que debe administrarse por vía nasal o por vía oral.

10 Ítem 27. La composición para su uso de acuerdo con el ítem 20, en donde la composición comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34; o la composición comprende un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34.

15 Ítem 28. Una célula aislada, in vitro que comprende el virus de la influenza de cualquiera de los ítems 1 a 7 o el polinucleótido de cualquiera de los ítems 9 a 12.

Ítem 29. La célula de acuerdo con el ítem 28, en donde la célula es una célula animal de cánido.

20 Ítem 30. Una vacuna para uso en la inducción de una respuesta inmunológica en un animal cánido contra un virus de la influenza canina, en donde la vacuna comprende un virus de la influenza canina de los ítems 1 a 8, o un constructo de expresión de polinucleótido de cualquiera de los ítems 13 o 14, o un polipéptido de cualquiera de los ítems 15 o 16, o una composición de cualquiera de los ítems 17 a 19, o una composición para su uso de cualquiera de los ítems 20 a 27.

25 Ítem 31. La vacuna para su uso de acuerdo con el ítem 30, en donde el virus de la influenza comprende un polipéptido que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 18, 20, 22, 24, 26, 28 o 30.

30 Ítem 32. La vacuna para su uso de acuerdo con el ítem 30, en donde el virus de la influenza comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 18, 20, 22, 24, 26, 28 o 30, o que codifica un polipéptido que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 18, 20, 22, 24, 26, 28 o 30.

35 Ítem 33. La vacuna para su uso de acuerdo con el ítem 30, en donde el virus de la influenza comprende un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 17, 19, 21, 23, 25, 27 o 29, o que tiene una identidad de secuencia de 98% o más con la secuencia de nucleótidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 17, 19, 21, 23, 25, 27 o 29.

40 Ítem 34. La vacuna para su uso de acuerdo con el ítem 30, en donde el virus de la influenza está inactivado o atenuado.

45 Ítem 35. La vacuna para su uso de acuerdo con el ítem 30, en donde el virus de la influenza se proporciona en un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

50 El ítem 36. La vacuna para su uso de acuerdo con el ítem 30, en donde el virus de la influenza comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido de hemaglutinina (HA) que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de más de 95% con el SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, en donde el polipéptido de HA comprende una serina en la posición 82, una leucina en la posición 221, una treonina en la posición 327 y una treonina en la posición 482 de la secuencia de aminoácidos.

55 Ítem 37. La vacuna para su uso de acuerdo con el ítem 30, en donde el virus de la influenza comprende un polipéptido de hemaglutinina (HA) que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de más de 95% con el SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, en donde el polipéptido de HA comprende una serina en la posición 82, una leucina en la posición 221, una treonina en la posición 327 y una treonina en la posición 482 de la secuencia de aminoácidos.

60 Ítem 38. La vacuna para su uso de acuerdo con el ítem 30, en donde el virus de la influenza canina comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido de hemaglutinina (HA) que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID NO: 16, 32, 33 o 34.

Ítem 39. La vacuna para su uso de acuerdo con el ítem 30, en donde el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 15 o el SEQ ID NO: 31, o una secuencia de nucleótidos que tiene una identidad de secuencia de 98% o más con el SEQ ID NO: 15 o SEQ ID NO: 31.

5 Breve descripción de los dibujos

El archivo de patente o solicitud contiene al menos un dibujo ejecutado en color. Las copias de esta publicación de patente o solicitud patente con dibujos en color serán proporcionadas por la Oficina de Patentes bajo petición y pago de la tasa necesaria.

10 Las **Figuras 1A-1B** muestran las relaciones filogenéticas entre los genes de hemaglutinina. La **Figura 1A** muestra un árbol de genes de HA de productos aislados representativos caninos, humanos, aviares, porcinos, y equinos, incluyendo A/Budgerigar/Hokkaido/1/77 (H4) como grupo externo. La **Figura 1B** muestra un árbol de genes de HA del virus de la influenza canina con genes HA equinos contemporáneos y más antiguos, utilizando A/Duck/Ucrania/63 (H3) como grupo externo. Los árboles filogenéticos fueron inferidos a partir de las secuencias de nucleótidos mediante el método del vecino más próximo y se muestran valores de análisis Bootstrap $\geq 90\%$. La barra indica el número de cambios de nucleótidos por unidad de longitud de las ramas horizontales de los árboles.

15 Las **Figuras 2A-2B** muestran la detección inmunohistoquímica del antígeno H3 de la influenza en los pulmones. Se sondearon secciones de tejido pulmonar con un anticuerpo monoclonal de ratón contra hemaglutinina H3 y la unión se detectó por medio de reacción de inmunoperoxidasa (precipitado de color pardo). La **Figura 2A** muestra epitelio bronquial y un galgo con enfermedad espontánea. El antígeno viral H3 se detectó en el citoplasma de células epiteliales bronquiales y en los macrófagos en los lúmenes de las vías respiratorias y en los espacios alveolares. La **Figura 2B** muestra el epitelio bronquial de un perro 5 días después de la inoculación de A/canine/Florida/43/04 (H3N8). El antígeno viral H3 se detectó en el citoplasma de las células epiteliales bronquiales. Barra de escala, 66 μm .

20 La **Figura 3** muestra los cambios histológicos característicos en los bronquios de los galgos que murieron de neumonía hemorrágica asociada a la infección por virus de la influenza. Los tejidos se tiñeron con H & E. Panel superior: Bronquio normal con células epiteliales ciliadas, células mucosas, y células basales. Panel inferior: Bronquios de un galgo con influenza espontánea. Hay necrosis y la erosión de las células epiteliales ciliadas bronquiales. Barra de escala, 100 micras.

25 Las **Figuras 4A-4B** muestran las relaciones filogenéticas entre los genes de hemaglutinina H3. La **Figura 4A** muestra un árbol filogenético de los genes de HA del virus de la influenza canina con genes HA equinos contemporáneos y más antiguos. La **Figura 4B** muestra un árbol filogenético de la proteína HA del virus de la influenza canina con HA equina contemporánea y más antigua. Los árboles filogenéticos fueron inferidos a partir de secuencias genéticas o de ácido amino mediante el método del vecino más próximo y se muestran los valores análisis Bootstrap $\geq 80\%$. La barra indica el número de cambios de aminoácidos por unidad de longitud de las ramas horizontales de los árboles.

30 La **Figura 5** muestra la proteína H3 virus de la influenza en las células epiteliales de los bronquios y las glándulas bronquiales en los pulmones de perros que murieron de neumonía asociada a la infección por el virus de la influenza. Paneles superiores: Erosión de las células epiteliales bronquiales ciliadas en los bronquios. Los tejidos se tiñeron con H & E. Paneles inferiores: Proteína H3 de virus de la influenza en el citoplasma de células epiteliales de los bronquios (izquierda) y de la glándula bronquial (derecha). Los tejidos se tiñeron con un anticuerpo monoclonal para H3 de la influenza detectado mediante reacción de inmunoperoxidasa (precipitado de color pardo) y se contratiñeron con hematoxilina.

35 Las **Figuras 6A-6D** muestran gráficas de amplificación de genes de H3 y de la Matriz (**Figura 6A** y **Figura 6B**) obtenidas a partir de la amplificación de patrones de ARN transcritos *in vitro* diluidos seriadamente 10 veces. Las curvas patrón de genes de H3 y de la Matriz (**Figura 6C** y **Figura 6D**) construidas trazando el logaritmo de las concentraciones de ARN contra el ciclo umbral (C_t) se obtuvieron a partir de cada dilución.

40 La **Figura 7** muestra la sensibilidad de Directigen Flu A sometiendo a ensayo reservas de virus diluidas seriadamente 10 veces, incluyendo A/Wyoming/3/2003 y A/canine/FL/242/2003. El triángulo de color púrpura indica resultado positivo.

55 Breve descripción de las secuencias

El **SEQ ID NO: 1** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Florida/43/04) que codifica una proteína PB2.

El **SEQ ID NO: 2** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 1.

60 El **SEQ ID NO: 3** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Florida/43/04) que codifica una proteína PB1.

El **SEQ ID NO: 4** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 3.

ES 2 570 758 T3

El **SEQ ID NO: 5** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Florida/43/04) que codifica una proteína PA.

5 El **SEQ ID NO: 6** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 5.

El **SEQ ID NO: 7** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Florida/43/04) que codifica una proteína NS.

10 El **SEQ ID NO: 8** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 7.

El **SEQ ID NO: 9** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Florida/43/04) que codifica una proteína NP.

15 El **SEQ ID NO: 10** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 9.

El **SEQ ID NO: 11** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Florida/43/04) que codifica una proteína NA.

20 El **SEQ ID NO: 12** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 11.

El **SEQ ID NO: 13** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Florida/43/04) que codifica una proteína MA.

25 El **SEQ ID NO: 14** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 13.

El **SEQ ID NO: 15** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Florida/43/04) que codifica una proteína HA.

30 El **SEQ ID NO: 16** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 15.

El **SEQ ID NO: 17** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (FL/242/03) que codifica una proteína PB2.

35 El **SEQ ID NO: 18** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 17.

El **SEQ ID NO: 19** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (FL/242/03) que codifica una proteína PB1.

40 El **SEQ ID NO: 20** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 19.

El **SEQ ID NO: 21** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (FL/242/03) que codifica una proteína PA.

45 El **SEQ ID NO: 22** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 21.

El **SEQ ID NO: 23** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (FL/242/03) que codifica una proteína NS.

50 El **SEQ ID NO: 24** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 23.

El **SEQ ID NO: 25** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (FL/242/03) que codifica una proteína NP.

55 El **SEQ ID NO: 26** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 25.

El **SEQ ID NO: 27** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (FL/242/03) que codifica una proteína NA.

60 El **SEQ ID NO: 28** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 27.

El **SEQ ID NO: 29** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (FL/242/03) que codifica una proteína MA.

El **SEQ ID NO: 30** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 29.

El **SEQ ID NO: 31** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (FL/242/03) que codifica una proteína HA.

5 El **SEQ ID NO: 32** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 31.

El **SEQ ID NO: 33** es la forma madura de la proteína HA se muestra en el SEQ ID NO: 16 en donde se ha eliminado la secuencia señal de 16 aminoácidos N-terminal.

10 El **SEQ ID NO: 34** es la forma madura de la proteína HA se muestra en el SEQ ID NO: 32 en donde se ha eliminado la secuencia señal de 16 aminoácidos N-terminal.

El **SEQ ID NO: 35** es un oligonucleótido.

15 El **SEQ ID NO: 36** es un oligonucleótido.

El **SEQ ID NO: 37** es un oligonucleótido.

El **SEQ ID NO: 38** es un oligonucleótido.

20 El **SEQ ID NO: 39** es un oligonucleótido.

El **SEQ ID NO: 41** es un oligonucleótido.

25 El **SEQ ID NO: 42** es un oligonucleótido.

El **SEQ ID NO: 43** es un oligonucleótido.

30 El **SEQ ID NO: 44** es un oligonucleótido.

El **SEQ ID NO: 45** es un oligonucleótido.

El **SEQ ID NO: 46** es un oligonucleótido.

35 El **SEQ ID NO: 47** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Miami/2005) que codifica una proteína PB2.

El **SEQ ID NO: 48** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 47.

40 El **SEQ ID NO: 49** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Miami/2005) que codifica una proteína PB1.

El **SEQ ID NO: 50** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 49.

45 El **SEQ ID NO: 51** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Miami/2005) que codifica una proteína de PA.

El **SEQ ID NO: 52** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 51.

50 El **SEQ ID NO: 53** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Miami/2005) que codifica una proteína NS.

El **SEQ ID NO: 54** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 53.

55 El **SEQ ID NO: 55** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Miami/2005) que codifica una proteína NP.

El **SEQ ID NO: 56** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 55.

60 El **SEQ ID NO: 57** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Miami/2005) que codifica una proteína NA.

El **SEQ ID NO: 58** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 57.

El **SEQ ID NO: 59** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Miami/2005) que codifica una proteína MA.

5 El **SEQ ID NO: 60** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 59.

El **SEQ ID NO: 61** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Miami/2005) que codifica una proteína HA.

10 El **SEQ ID NO: 62** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 61.

El **SEQ ID NO: 63** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Jacksonville/2005) que codifica una proteína PB2.

15 El **SEQ ID NO: 64** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 63.

El **SEQ ID NO: 65** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Jacksonville/2005) que codifica una proteína PB1.

20 El **SEQ ID NO: 66** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 65.

El **SEQ ID NO: 67** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Jacksonville/2005) que codifica una proteína de PA.

25 El **SEQ ID NO: 68** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 67.

El **SEQ ID NO: 69** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Jacksonville/2005) que codifica una proteína NS.

30 El **SEQ ID NO: 70** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 69.

El **SEQ ID NO: 71** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Jacksonville/2005) que codifica una proteína NP.

35 El **SEQ ID NO: 72** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 71.

El **SEQ ID NO: 73** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Jacksonville/2005) que codifica una proteína NA.

40 El **SEQ ID NO: 74** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 73.

El **SEQ ID NO: 75** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Jacksonville/2005) que codifica una proteína MA.

45 El **SEQ ID NO: 76** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 75.

El **SEQ ID NO: 77** es una secuencia de nucleótidos de un virus de la influenza canina (Jacksonville/2005) que codifica una proteína HA.

50 El **SEQ ID NO: 78** es la secuencia de aminoácidos codificada por el SEQ ID NO: 77.

El **SEQ ID NO: 79** es un oligonucleótido.

El **SEQ ID NO: 80** es un oligonucleótido.

55 El **SEQ ID NO: 81** es un oligonucleótido.

El **SEQ ID NO: 82** es un oligonucleótido.

60 El **SEQ ID NO: 83** es un oligonucleótido.

El **SEQ ID NO: 84** es un oligonucleótido.

El **SEQ ID NO: 85** es un oligonucleótido.

El SEQ ID NO: 86 es un oligonucleótido.

El SEQ ID NO: 87 es un oligonucleótido.

5 El SEQ ID NO: 88 es un oligonucleótido.

Descripción detallada de la invención

10 La descripción sujeto se refiere al virus de la influenza aislado que es capaz de infectar cánidos y causar una enfermedad respiratoria. Un virus de la influenza puede comprender un polinucleótido que codifica una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 33, 34, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, o 78, o un fragmento funcional y/o inmunogénico o variante del mismo. El polinucleótido puede comprender la secuencia de nucleótidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, o 77, o un fragmento o variante del mismo. Un virus de la influenza de la presente descripción puede ser un subtipo H3. El virus puede ser aislado de perros infectados y cultivado en células o huevos de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria. El virus de la influenza de la invención es un virus de la influenza A.

20 La descripción sujeto también se refiere a polinucleótidos que comprenden la totalidad o parte de un gen o genes o un segmento genómico de un virus de la influenza de la presente invención. Un polinucleótido de la descripción puede comprender un gen de la hemaglutinina (HA), un gen de la neuraminidasa (NA), un gen de la nucleoproteína (NP), un gen de la proteína de la matriz (MA o M), un gen de la proteína polimerasa básica (PB), un gen de la proteína polimerasa ácida (PA), un gen de la proteína no estructural (NS) de la influenza, o un fragmento funcional o variante de cualquiera de estos genes. Un polinucleótido de la descripción puede comprender el gen de la hemaglutinina (HA), o un fragmento funcional o variante del mismo. El gen de la HA puede codificar una proteína hemaglutinina que tiene uno o más de los siguientes: una serina en la posición 83; una leucina en la posición 222; una treonina en la posición 328; y/o una treonina en la posición 483, en comparación con la secuencia de aminoácidos de la secuencia consenso de H3 equina. El gen de la HA puede codificar un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos mostrada en los SEQ ID NO: 16, 32, 62, o 78, o un fragmento funcional y/o inmunogénico o variante del mismo. El gen de HA puede comprender una secuencia de nucleótidos mostrada en los SEQ ID NO: 15, 31, 61, o 77.

35 Un polinucleótido de la descripción puede codificar un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 33, 34, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, o 78, o un fragmento funcional y/o inmunogénico o variante del mismo. El polinucleótido que codifica la secuencia de aminoácidos mostrada en los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 33, 34, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, o 78, puede comprender la secuencia de nucleótidos mostrada en los SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, o 77, respectivamente, o una secuencia que codifica un fragmento o variante funcional y/o inmunogénica de cualquiera de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 33, 34, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, o 78. Por lo tanto, la descripción sujeto se refiere a secuencias de polinucleótidos que comprenden la secuencia de nucleótidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, o 77, o un fragmento o variante, incluyendo una variante degenerada, de cualquiera de los SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, o 77. Un polinucleótido de la descripción puede comprender: Los nucleótidos 1 a 2271 del SEQ ID NO: 3; Los nucleótidos 1-2148 del SEQ ID NO: 5; Los nucleótidos 1-657 del SEQ ID NO: 7; Los nucleótidos 1-1494 del SEQ ID NO: 9; Los nucleótidos 1-1410 del SEQ ID NO: 11; Los nucleótidos 1-756 del SEQ ID NO: 13; Los nucleótidos 1-1695 del SEQ ID NO: 15; Los nucleótidos 1-2271 del SEQ ID NO: 19; Los nucleótidos 1-2148 del SEQ ID NO: 21; Los nucleótidos 1-657 del SEQ ID NO: 23; Los nucleótidos 1-1494 del SEQ ID NO: 25; Los nucleótidos 1-756 del SEQ ID NO: 29; Los nucleótidos 1-1695 del SEQ ID NO: 31; Los nucleótidos 1-2277 del SEQ ID NO: 47; Los nucleótidos 1-2271 del SEQ ID NO: 49; Los nucleótidos 1-2148 del SEQ ID NO: 51; Los nucleótidos 1-690 del SEQ ID NO: 53; Los nucleótidos 1-1494 del SEQ ID NO: 55; Los nucleótidos 1-1410 del SEQ ID NO: 57; Los nucleótidos 1-756 del SEQ ID NO: 59; Los nucleótidos 1-1695 del SEQ ID NO: 61; Los nucleótidos 1-2277 del SEQ ID NO: 63; Los nucleótidos 1-2271 del SEQ ID NO: 65; Los nucleótidos 1-2148 del SEQ ID NO: 67; Los nucleótidos 1-690 del SEQ ID NO: 69; Los nucleótidos 1-1494 del SEQ ID NO: 71; Los nucleótidos 1-1410 del SEQ ID NO: 73; Los nucleótidos 1-756 del SEQ ID NO: 75; y los nucleótidos 1-1695 del SEQ ID NO: 77. Las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos de las secuencias de polinucleótidos y de polipéptidos virales contempladas dentro del alcance de la presente descripción también se han depositado en GenBank con los Núm. de acceso DQ124147 a DQ124161 y DQ124190.

La invención sujeto también se refiere a polipéptidos codificados por polinucleótidos de un virus de la influenza de la presente invención. La descripción sujeto también se refiere a fragmentos funcionales y/o inmunogénicos y variantes

de los polipéptidos sujeto. Los polipéptidos contemplados incluyen la proteína HA, la proteína NA, la proteína NS, la nucleoproteína, la proteína polimerasa básica, la proteína polimerasa ácida, y la proteína de la matriz de un virus de la influenza de la invención. Un polipéptido de la descripción puede tener una secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 33, 34, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, o 78, o un fragmento funcional y/o inmunogénico o variante del mismo.

La descripción sujeto también se refiere a constructos de expresión de polinucleótidos que comprenden una secuencia de polinucleótidos de la presente invención. Un constructo de expresión de la descripción puede comprender una secuencia de polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 33, 34, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, o 78, o un fragmento funcional y/o inmunogénico o variante del mismo. El polinucleótido que codifica la secuencia de aminoácidos mostrada en los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 33, 34, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, o 78 puede comprender la secuencia de nucleótidos mostrada en los SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, o 77, respectivamente, o una secuencia que codifica un fragmento funcional y/o inmunogénico o variante de cualquiera de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 33, 34, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, o 78. Por lo tanto, la descripción sujeto se refiere a constructos de expresión que comprenden una secuencia de polinucleótidos que comprende la secuencia de nucleótidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, o 77, o un fragmento o variante, incluyendo una variante degenerada, de cualquiera de los SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, o 77. Un constructo de expresión de la presente descripción puede proporcionar la expresión en exceso de un polinucleótido conectado operablemente de la invención.

Los constructos de expresión de la descripción generalmente incluyen elementos reguladores que son funcionales en la célula anfitriona deseada en la que se va a expresar el constructo de expresión. Así, un experto normal en la técnica puede seleccionar los elementos reguladores para su uso en, por ejemplo, células anfitrionas humanas, células anfitrionas de mamífero, células anfitrionas de insecto, células anfitrionas de levadura, células anfitrionas bacterianas y células anfitrionas vegetales. Los elementos reguladores pueden ser los que son funcionales en células caninas. Los elementos reguladores incluyen promotores, secuencias de terminación de la transcripción, secuencias de terminación de la traducción, potenciadores y elementos de poliadenilación. Según se utiliza en la presente memoria, el término "constructo de expresión" se refiere a una combinación de secuencias de ácidos nucleicos que proporciona la transcripción de una secuencia de ácido nucleico conectada operablemente. Según se utiliza en la presente memoria, el término "conectada operablemente" se refiere a una yuxtaposición de los componentes descritos en donde los componentes están en una relación que les permite funcionar de la manera pretendida. En general, los componentes unidos operativamente están en relación contigua.

Un constructo de expresión de la descripción puede comprender una secuencia promotora conectada operablemente a una secuencia de polinucleótido que codifica un polipéptido de la invención. Los promotores se pueden incorporar a un polinucleótido utilizando mecanismos convencionales conocidos en la técnica. Se pueden utilizar múltiples copias de promotores o promotores múltiples en un constructo de expresión de la descripción. Un promotor se puede colocar aproximadamente a la misma distancia del sitio de inicio de la transcripción en el constructo de expresión, en el que se encuentra desde el sitio de inicio de la transcripción en su entorno genético natural. Se permite cierta variación en esta distancia sin disminución sustancial en la actividad del promotor. Un sitio de inicio de la transcripción está típicamente incluido en el constructo de expresión. Preferiblemente, el promotor asociado con un constructo de expresión de la descripción proporciona la expresión en exceso de un polinucleótido conectado operablemente de la descripción.

Los promotores para su uso con un constructo de expresión de la descripción en células eucariotas pueden ser de origen viral o celular. Los promotores virales incluyen, pero no se limitan a, promotores de genes de citomegalovirus (CMV), promotores tempranos o tardíos SV40, o promotores de genes de virus del sarcoma de Rous (RSV). Los promotores de origen celular incluyen, pero no se limitan a, promotor del gen de la desmina y promotor del gen de la actina. Los promotores adecuados para su uso con un constructo de expresión de la descripción en células de levadura incluyen, pero no se limitan a, promotor de la 3-fosfoglicerato quinasa, promotor de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, promotor de la metalotioneína, promotor de la alcohol deshidrogenasa-2, y promotor de la hexoquinasa.

Si el constructo de expresión se va a proporcionar en, o introducir dentro de una célula vegetal, se pueden utilizar promotores virales vegetales, tales como, por ejemplo, un virus del mosaico de la coliflor (CaMV) 35S (incluyendo el promotor 35S de CaMV mejorado (véase, por ejemplo la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.106.739 y An, 1997)) o un promotor 19S de CaMV. Otros promotores que pueden ser utilizados para los constructos de expresión en plantas incluyen, por ejemplo, el promotor prolifera, el promotor Ap3, promotores de choque térmico, el promotor T-DNA 1' o 2' de *A. tumefaciens*, el promotor de la poligalacturonasa, el promotor de la chalcona sintasa A (CHS-A)

de petunia, el promotor PR-1 de tabaco, el promotor de la ubiquitina, el promotor de la actina, el promotor del gen ALCA, el promotor pin2 (Xu *et al.*, 1993), el promotor WiPI de maíz, el promotor del gen trpA de maíz (Patente de los Estados Unidos Núm. 5.625.136), el promotor del gen CDPK de maíz, y también se puede utilizar el promotor de RUBISCO SSU (Patente de los Estados Unidos Núm. 5.034.322). Los promotores específicos de la raíz, tales como cualquiera de las secuencias promotoras descritas en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.455.760 o la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.696.623, o en las solicitudes de patente de los Estados Unidos publicadas Núm. 20040078841; 20040067506; 20040019934; 20030177536; 20030084486; o 20040123349, se pueden utilizar con un constructo de expresión de la descripción. También se contemplan promotores constitutivos (tales como el promotor de CaMV, ubiquitina, actina o NOS), los promotores regulados por el desarrollo, y promotores inducibles (tales como los promotores que pueden ser inducidos por calor, luz, hormonas, o productos químicos) para su uso con constructos de expresión de polinucleótidos de la descripción. También se pueden utilizar promotores específicos de tejido, por ejemplo promotores específicos de la fruta, tales como el promotor E8 de tomate (número de acceso: AF515784; Good *et al.* (1994)). También se pueden utilizar promotores específicos de semillas tales como el promotor de un gen de β -faseolina (por ejemplo, de la judía de riñón) o un gen de la glicina (por ejemplo, de la soja), y otros.

Para la expresión en sistemas procarióticos, un constructo de expresión de la descripción puede comprender promotores tales como, por ejemplo, el promotor de la fosfatasa alcalina, el promotor de triptófano (trp), el promotor de P_L lambda, el promotor de β -lactamasa, promotor de lactosa, promotor de phoA, el promotor T3, promotor T7, o el promotor tac (de Boer *et al.*, 1983).

Los constructos de expresión de la descripción puede contener opcionalmente una secuencia de terminación de la transcripción, una secuencia de terminación de la traducción, una secuencia que codifica un péptido señal, y/o elementos potenciadores. Las regiones de terminación de la transcripción se pueden obtener típicamente a partir de la región 3' no traducida de una secuencia de genes eucariotas o virales. Las secuencias de terminación de la transcripción pueden ser situadas aguas abajo de una secuencia codificante para proporcionar la terminación eficaz. Una secuencia de péptido señal es una secuencia corta de aminoácidos generalmente presente en el extremo amino de una proteína que es responsable de la reubicación de un polipéptido maduro conectado operablemente a una amplia gama de destinos celulares después de la traducción, que van desde un compartimiento de orgánulo específico a sitios de acción de proteínas y al entorno extracelular. Se contempla el direccionamiento de productos génicos a un destino celular y/o extracelular a través del uso de una secuencia de péptido de señal conectada operablemente para su uso con los polipéptidos de la invención. Los potenciadores clásicos son elementos que actúan en cis que aumentan la transcripción de genes y también se pueden incluir en el constructo de expresión. Los elementos potenciadores clásicos son conocidos en la técnica, e incluyen, pero no se limitan a, el elemento potenciador 35S de CaMV, el elemento potenciador del promotor temprano de citomegalovirus (CMV), y el elemento potenciador de SV40. Los elementos potenciadores mediados por intrones que mejoran la expresión de genes también son conocidos en la técnica. Estos elementos deben estar presentes dentro de la región transcrita y son dependientes de la orientación.

También se pueden incluir en el constructo de expresión secuencias de ADN que dirigen la poliadenilación del ARNm transcrito a partir del constructo de expresión, e incluyen, pero no se limitan a, una octopina sintasa o la señal de la nopalina sintasa.

Los constructos de expresión también pueden incluir uno o más genes marcadores seleccionables dominantes, incluyendo, por ejemplo, genes que codifican resistencia a los antibióticos y/o resistencia a herbicidas para seleccionar células transformadas. Los genes de resistencia a antibióticos pueden proporcionar resistencia a uno o más de los siguientes antibióticos: higromicina, kanamicina, bleomicina, G418, estreptomina, paromomicina, neomicina, y espectinomicina. La resistencia a la kanamicina puede ser proporcionada por la neomicina fosfotransferasa (NPT II). Los genes de resistencia a herbicidas pueden proporcionar resistencia a la fosfotricina acetiltransferasa o al glifosato. Otros marcadores utilizados para el escrutinio de la transformación de células incluyen, pero no se limitan a, genes que codifican β -glucuronidasa (GUS), β -galactosidasa, luciferasa, nopalina sintasa, cloranfenicol acetiltransferasa (CAT), proteína verde fluorescente (GFP), o GFP potenciada (Yang *et al.*, 1996).

La descripción sujeto también se refiere a vectores polinucleotídicos que comprenden una secuencia de polinucleótidos de la invención que codifica un polipéptido de la invención. Se pueden incluir sitios de enzimas de restricción únicos en los extremos 5' y 3' de un constructo de expresión o polinucleótido de la descripción para permitir la inserción en un vector polinucleotídico. Según se utiliza en la presente memoria, el término "vector" se refiere a cualquier elemento genético, incluyendo, por ejemplo, plásmidos, cósmidos, cromosomas, fagos, virus, y similares, que es susceptible de replicación cuando se asocia con los elementos de control apropiados y que puede transferir secuencias de polinucleótidos entre células. Los vectores contienen una secuencia de nucleótidos que permite que el vector se replique en una célula anfitriona seleccionada. Una serie de vectores están disponibles para la expresión y/o clonación, e incluyen, pero no se limitan a, pBR322, la serie pUC, la serie M13, serie pGEM, y vectores pBluescript (Stratagene, La Jolla, CA y Promega, Madison, WI).

La descripción sujeto también se refiere a sondas de oligonucleótidos y cebadores, tales como cebadores de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que pueden hibridarse a una secuencia codificante o no codificante de un polinucleótido de la presente invención. Las sondas de oligonucleótidos de la descripción se pueden utilizar en métodos para detectar secuencias de ácido nucleico del virus de la influenza. Los cebadores de oligonucleótidos de la descripción se pueden utilizar en métodos de PCR y otros métodos que implican la amplificación del ácido nucleico. Una sonda o cebador de la descripción pueden hibridarse a un polinucleótido de la invención en condiciones rigurosas. Las sondas y cebadores de la descripción pueden comprender opcionalmente una etiqueta o molécula indicadora detectable, tal como moléculas fluorescentes, enzimas, radicales radiactivos, y similares. Las sondas y cebadores de la descripción pueden tener cualquier longitud adecuada para el método o análisis en el que se estén empleando. Típicamente, se describen sondas y cebadores de la descripción tendrán de 10 a 500 o más nucleótidos de longitud. Las sondas y cebadores que tienen de 10 a 20, de 21 a 30, de 31 a 40, de 41 a 50, de 51 a 60, de 61 a 70, de 71 a 80, de 81 a 90, de 91 a 100, o 101 o más nucleótidos de longitud. Las sondas y cebadores pueden tener cualquiera de 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30 nucleótidos de longitud. Las sondas y cebadores de la descripción pueden tener una identidad de secuencia de nucleótidos completa (100%) con la secuencia de polinucleótidos, o la identidad de secuencia puede ser menor de 100%. Por ejemplo, la identidad de secuencia entre una sonda o cebador y una secuencia puede ser de 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70% o cualquier otro porcentaje de identidad de secuencia siempre que la sonda o cebador pueda hibridar en condiciones rigurosas con una secuencia de nucleótidos de un polinucleótido de la descripción. Las sondas y los cebadores de la descripción ilustrados incluyen aquellos que tienen la secuencia de nucleótidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, y SEQ ID NO: 46, o un fragmento funcional o variante de cualquiera de los SEQ ID NO: 35-46.

Según se utiliza en la presente memoria, los términos "ácido nucleico", "polinucleótido" y "oligonucleótido" se refieren a un desoxirribonucleótido, ribonucleótido, o a un polímero de desoxirribonucleótido y ribonucleótido mixto en forma mono- o bicatenaria, y a menos que se limite de otro modo, abarcarían análogos conocidos de nucleótidos naturales que pueden funcionar de manera similar a la de los nucleótidos de origen natural. Las secuencias de polinucleótidos incluyen la secuencia de la cadena de ADN que se puede transcribir a ARN y la cadena de ARN que se puede traducir a proteína. También se contempla la secuencia complementaria de cualquier ácido nucleico, polinucleótido, u oligonucleótido de la presente descripción. Las secuencias de polinucleótidos también incluyen ambas secuencias completas, así como secuencias más cortas derivadas de las secuencias completas. La descripción sujeto también abarca los polinucleótidos que son complementarios en secuencia a los polinucleótidos descritos en la presente memoria. Los polinucleótidos y los polipéptidos de la descripción se pueden proporcionar en forma purificada o aislada.

Debido a la degeneración del código genético, una variedad de diferentes secuencias de polinucleótidos puede codificar un polipéptido de la presente descripción. Una tabla que muestra todos los posibles codones de triplete (y donde U también es sinónimo de T) y el aminoácido codificado por cada codón es descrita por Lewin (1985). Además, se encuentra dentro del conocimiento práctico de un experto en la técnica crear secuencias de polinucleótidos alternativas que codifican los mismos, o esencialmente los mismos, polipéptidos de la descripción sujeto. Estas secuencias de polinucleótidos variantes y alternativas degeneradas están dentro del alcance de la descripción sujeto. En la presente memoria, las referencias a "esencialmente la misma" secuencia se refieren a secuencias que codifican sustituciones, deleciones, adiciones o inserciones de aminoácidos que no alteran materialmente la actividad funcional y/o inmunogénica del polipéptido codificado por los polinucleótidos de la presente descripción.

La descripción sujeto también se refiere a variantes de los polinucleótidos de la presente descripción que codifican polipéptidos de la invención. Las secuencias variantes incluyen aquellas secuencias en donde uno o más nucleótidos de la secuencia han sido sustituidos, eliminados, y/o insertados. Los nucleótidos que pueden ser sustituidos por nucleótidos naturales de ADN tienen un radical de base que puede incluir, pero no se limita a, inosina, 5-fluorouracilo, 5-bromouracilo, hipoxantina, 1-metilguanina, 5-metilcitosina, y bases tritiladas. El radical de azúcar del nucleótido en una secuencia también puede ser modificado e incluye, pero no se limita a, arabinosa, xilulosa, y hexosa. Además, las bases de adenina, citosina, guanina, timina, y uracilo de los nucleótidos se pueden modificar con grupos acetilo, metilo, y/o tio. Las secuencias que contienen sustituciones, deleciones y/o inserciones de nucleótidos se pueden preparar y someter a ensayo utilizando mecanismos convencionales conocidos en la técnica.

En la presente descripción también se contempla la sustitución de aminoácidos distintos de los ilustrados específicamente o presentes de forma natural en un polipéptido de la invención. Por ejemplo, los aminoácidos no naturales pueden ser sustituidos por aminoácidos de un polipéptido, siempre que el polipéptido que tiene los aminoácidos sustituidos conserve sustancialmente la misma actividad funcional que el polipéptido en el que no se han sustituido los aminoácidos. Los ejemplos de los aminoácidos no naturales incluyen, pero no se limitan a, ornitina, citrulina, hidroxiprolina, homoserina, fenilglicina, taurina, yodotirosina, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido α -aminoisobutírico, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminobutírico, ácido γ -aminobutírico, ácido ϵ -aminohexanoico, ácido

6-aminohexanoico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 3-aminopropiónico, norleucina, norvalina, sarcosina, homocitrulina, ácido cisteico, τ -butilglicina, τ -butilalanina, fenilglicina, ciclohexilalanina, β -alanina, fluoro-aminoácidos, aminoácidos de diseño tales como β -metilaminoácidos, C-metilaminoácidos, N-metilaminoácidos, y análogos de aminoácidos en general. Los aminoácidos no naturales también incluyen aminoácidos que tienen grupos laterales derivatizados. Además, cualquiera de los aminoácidos en la proteína puede ser de la forma D (dextrógira) o de la forma L (levógira). Las variantes alélicas de una secuencia de proteína de un polipéptido de la presente invención también están abarcadas por la descripción.

Los aminoácidos pueden ser clasificados generalmente en las siguientes clases: no polares, polares sin carga, alcalinos y ácidos. Las sustituciones conservativas mediante las cuales un polipéptido de la presente invención que tiene un aminoácido de una clase es reemplazado por otro aminoácido de la misma clase se encuentran dentro del alcance de la descripción sujeto siempre y cuando el polipéptido que tiene la sustitución aún conserve sustancialmente la misma actividad funcional que el polipéptido que no tiene la sustitución. En la presente descripción se contemplan los polinucleótidos que codifican un polipéptido que tiene una o más sustituciones de aminoácidos en la secuencia. La Tabla 11 siguiente proporciona una lista de ejemplos de aminoácidos pertenecientes a cada clase. Las abreviaturas de aminoácidos de una sola letra se definen en la Tabla 12.

Los fragmentos y variantes de polipéptidos del virus de la influenza de la presente descripción se pueden generar utilizando métodos convencionales conocidos en la técnica y someter a ensayo para determinar la presencia de función o inmunogenicidad utilizando mecanismos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, para someter a ensayo fragmentos y/o variantes de un polipéptido de neuraminidasa de la descripción, se puede someter a ensayo la actividad enzimática. Por lo tanto, un experto normal en la técnica puede preparar y someter a ensayo fácilmente fragmentos y variantes de un polipéptido de la descripción y de determinar si el fragmento o variante conserva la actividad con respecto a un polipéptido completo o no variante.

Los polinucleótidos y polipéptidos contemplados dentro del alcance de la presente descripción también se pueden definir en términos de identidad más concreta y/o intervalos de similitud con las secuencias de la descripción específicamente ilustradas en la presente memoria. La identidad de secuencia típicamente será mayor de 60%, preferiblemente mayor de 75%, más preferiblemente mayor de 80%, incluso más preferiblemente mayor de 90%, y puede ser mayor de 95%. La identidad y/o similitud de una secuencia puede ser de 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, o 99% en comparación con una secuencia ilustrada en la presente memoria. A menos que se especifique lo contrario, según se utiliza en la presente memoria el porcentaje de identidad de secuencia y/o similitud de dos secuencias se puede determinar utilizando el algoritmo de Karlin y Altschul (1990), modificado como en Karlin y Altschul (1993). Tal algoritmo se incorpora en los programas NBLAST y XBLAST de Altschul *et al.* (1990). Se pueden realizar búsquedas BLAST con el programa NBLAST, puntuación = 100, longitud de palabra = 12, para obtener secuencias con el porcentaje de identidad de secuencia deseado. Para obtener alineamientos con huecos con fines de comparación, se puede utilizar Gapped BLAST como describen Altschul *et al.* (1997). Cuando se utilizan los programas BLAST y Gapped BLAST, se pueden utilizar los parámetros por defecto de los programas respectivos (NBLAST y XBLAST). Véase el sitio web del NCBI/NIH.

La descripción sujeto también contempla aquellas moléculas de polinucleótidos que tienen secuencias que son suficientemente homólogas con las secuencias de polinucleótidos ilustradas en la presente memoria de manera que permitan la hibridación con esa secuencia en condiciones rigurosas convencionales y métodos convencionales (Maniatis *et al.*, 1982). Según se utiliza en la presente memoria, condiciones "rigurosas" para la hibridación se refiere a condiciones en las que la hibridación se lleva a cabo típicamente durante la noche a 20-25°C por debajo de la temperatura de fusión (T_m) del híbrido de ADN en 6x SSPE, 5x solución de Denhardt, SDS al 0,1%, 0,1 mg/mL de ADN desnaturalizado. La temperatura de fusión, T_m , se describe mediante la siguiente fórmula (Beltz *et al.*, 1983):

$$T_m = 81,5^\circ\text{C} + 16,6 \text{ Log} [\text{Na}^+] + 0,41 (\%G+C) - 0,61 (\% \text{ formamida}) - 600 / \text{longitud del dúplex en pares de bases.}$$

Los lavados se llevan a cabo típicamente como sigue:

- (1) Dos veces a temperatura ambiente durante 15 minutos en 1x SSPE, SDS al 0,1% (lavado de baja rigurosidad).
- (2) Una vez a $T_m - 20$ C durante 15 minutos en 0,2x SSPE, SDS al 0,1% (lavado de rigurosidad moderada).

La descripción sujeto también se refiere a proteínas virales y péptidos codificados por los genes de un virus de la influenza de la presente descripción. La proteína viral puede ser una proteína HA madura. La proteína HA madura puede comprender uno o más de los siguientes: una serina en la posición 82; una leucina en la posición 221; una treonina en la posición 327; y/o una treonina en la posición 482. La proteína HA madura puede tener una secuencia de aminoácidos mostrada en el SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34, o un fragmento funcional y/o inmunogénico o variante del SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34. La proteína viral puede ser una proteína NA, la proteína NS, proteína PB, proteína PA o proteína MA. Las proteínas y péptidos virales de la descripción se pueden utilizar para generar

anticuerpos que se unen específicamente a la proteína o péptido. Las proteínas y péptidos virales de la presente descripción también pueden ser utilizados como inmunógenos y en composiciones de vacunas.

5 La presente descripción también se refiere a composiciones y métodos para inducir una respuesta inmunológica
 10 contra un virus de la influenza que es capaz de infectar un animal anfitrión susceptible y causar una enfermedad
 respiratoria. La descripción se puede utilizar para inducir una respuesta inmunológica contra un virus de la influenza
 de cualquier subtipo en un animal anfitrión susceptible. Por ejemplo, el virus de la influenza puede ser un subtipo HA
 de H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H 13, H 14, H 15, o H16, y un subtipo NA de N1, N2, N3,
 15 N4, N5, N6, N7, N8, o N9. El subtipo HA puede ser H3 o H5. El subtipo NA puede ser N7 o N8. Se puede inducir una
 respuesta inmunológica contra un virus de la influenza de subtipo H3N8. El animal anfitrión puede ser un cánido. Los
 cánidos incluyen cánidos salvajes, de zoológico, y domésticos, tales como los lobos, coyotes y zorros. Los cánidos
 también incluyen perros, especialmente perros domésticos, tales como, por ejemplo, los perros de compañía de raza
 pura y/o mestizos, perros de exposición, perros de trabajo, perros pastores, perros de caza, perros guardianes,
 20 perros policía, perros de carreras, y/o perros de laboratorio. El animal anfitrión puede ser un perro doméstico, tal
 como un galgo. A un animal se le puede administrar una cantidad eficaz de una composición inmunogénica de la
 presente invención suficiente para inducir una respuesta inmunológica contra un virus de la influenza de la
 invención. La respuesta inmunológica puede ser una respuesta inmunológica humoral y/o celular. La respuesta
 inmunológica puede ser una respuesta inmunológica protectora que es capaz de prevenir o minimizar la infección
 viral en el animal anfitrión inmunizado durante un cierto período de tiempo después de la inmunización. Por lo tanto,
 25 la presente descripción también se refiere a composiciones de vacuna y métodos que pueden proporcionar a un
 animal vacunado una respuesta inmunológica protectora contra un virus de la presente descripción.

30 Como se describe en la presente memoria, las composiciones de vacuna o inmunogénicas de la descripción sujeto
 pueden comprender virus completos sin células, incluyendo virus atenuados o inactivados, o porciones del virus,
 35 incluyendo partículas de subviriones (incluyendo la "vacuna de virus fraccionados" en donde un virión se trata para
 eliminar algunos o todos los lípidos víricos), proteínas virales (incluyendo proteínas individuales y complejos
 macromoleculares de múltiples proteínas), polipéptidos, y péptidos, así como líneas de células infectadas por virus, o
 una combinación de cualquiera de estos. Las composiciones de vacuna o inmunogénicas que comprenden líneas de
 40 células infectadas por virus pueden comprender múltiples líneas celulares, cada una infectado con una cepa viral
 diferente.

Las composiciones de vacuna o inmunogénicas de la presente descripción también abarcan constructos
 recombinantes virales basados en vectores que pueden comprender, por ejemplo, genes que codifican la proteína
 35 HA, la proteína NA, la nucleoproteína, la proteína básica de polimerasa, la proteína ácida de polimerasa, y/o la
 proteína de la matriz de un virus de la influenza de la presente descripción. Cualquier vector viral adecuado que se
 pueda utilizar para preparar un constructo de vector/virus recombinante se contempla para su uso con la presente
 invención. Por ejemplo, los vectores virales derivados de adenovirus, virus de la viruela aviar, virus del herpes, virus
 vaccinia, virus de la viruela de canarios, entomopoxvirus, virus la viruela porcina, virus del Nilo Occidental y otros
 40 conocidos en la técnica se pueden utilizar con las composiciones y métodos de la presente descripción. Los vectores
 polinucleotídicos recombinantes que codifican y expresan los componentes pueden ser construidos utilizando
 mecanismos de ingeniería genética convencionales conocidos en la técnica. Además, las diversas composiciones de
 vacuna descritas en la presente memoria se pueden utilizar por separado y combinando unas con otras. Por
 ejemplo, en las inmunizaciones primarias de un animal se pueden utilizar constructos basados en vectores
 45 recombinantes, que tienen componentes de cadenas individuales o múltiples, seguido de refuerzos secundarios con
 composiciones de vacuna que comprenden virus inactivado o líneas de células infectadas con virus inactivados.
 Otros protocolos de inmunización con las composiciones de vacuna de la invención son evidentes para los expertos
 en la técnica y se contemplan dentro del alcance de la presente descripción.

50 La descripción sujeto también se refiere a virus de genoma reordenado que comprenden al menos un gen o
 segmento genómico de un virus de la influenza de la presente descripción y el resto de los genes virales o
 segmentos genómicos de un virus de la influenza diferente del de la invención o de un virus de la influenza que no
 sea un virus de la presente descripción. El virus de genoma reordenado puede ser producido mediante
 reordenamiento genético de ácido nucleico de un virus de la influenza donador de la presente invención con un
 55 ácido nucleico de un virus de la influenza aceptor y a continuación, seleccionando el virus de genoma reordenado
 que comprende el ácido nucleico del virus donador. Los métodos para producir y aislar virus reordenados son bien
 conocidos en la técnica (Fields *et al.*, 1996). Un virus de genoma reordenado de la descripción puede comprender
 genes o segmentos genómicos de un virus de la influenza humano, aviar, porcino, o equino. Un virus de genoma
 reordenado de la presente descripción puede incluir cualquier combinación de ácido nucleico de virus de la influenza
 60 donadores y aceptores, siempre que el virus de genoma reordenado comprenda al menos un gen o segmento
 genómico de un virus de la influenza donador de la presente invención. Un virus de la influenza aceptor puede ser
 un virus de la influenza equina.

También se pueden utilizar polipéptidos naturales, recombinantes o sintéticos de las proteínas virales, y fragmentos
 peptídicos de los mismos, como composiciones de vacuna de acuerdo con los métodos descritos. Los polipéptidos

virales pueden ser obtenidos a partir de múltiples cepas se pueden combinar en una composición de vacuna y se utilizan para vacunar a un animal anfitrión. Por ejemplo, los polipéptidos basados en la proteína HA viral de al menos dos cepas diferentes de virus de la influenza de la descripción se pueden combinar en la vacuna. Los polipéptidos pueden ser homólogos a una cepa o pueden comprender polipéptidos "híbridos" o "quiméricos", cuya secuencia de aminoácidos derivan de la unión o conexión de polipéptidos de al menos dos cepas distintas. Los procedimientos para preparar polipéptidos virales son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los polipéptidos y péptidos virales se pueden sintetizar utilizando métodos de síntesis en fase sólida (Merrifield, 1963). Los polipéptidos y péptidos virales también se pueden producir utilizando técnicas de ADN recombinante en donde una molécula de polinucleótido que codifica una proteína o péptido viral se expresa en una célula anfitriona, tales como bacterias, levaduras, o líneas celulares de mamíferos, y la proteína expresada se purifica utilizando mecanismos convencionales de la técnica.

Las composiciones de vacuna de la presente invención también incluyen composiciones de ácidos nucleicos desnudos. Un ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína HA y/o NA de un virus de la influenza de la presente invención. Los métodos para la vacunación con ácidos nucleicos son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Núm. 6.063.385 y 6.472.375. El ácido nucleico puede estar en forma de un plásmido o un casete de expresión génica. El ácido nucleico se puede proporcionar encapsulado en un liposoma que se administra a un animal.

Las composiciones de vacuna e inmunógenos, tales como polipéptidos y ácidos nucleicos, que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención pueden estar provistos de un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos y composiciones útiles en la presente descripción se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos para preparar composiciones farmacéuticamente útiles. Las formulaciones se describen en detalle en diversas fuentes que son bien conocidas y fácilmente disponibles para los expertos en la técnica. Por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science de E. W. Martin, Easton Pennsylvania, Mack Publishing Company, 19^a ed., 1995, describe formulaciones que se pueden utilizar en relación con la presente invención. En general, las composiciones de la presente invención se formularán de tal manera que una cantidad efectiva de un inmunógeno se combina con un vehículo adecuado con el fin de facilitar la administración eficaz de la composición. Las composiciones utilizadas en los métodos descritos también pueden estar en una variedad de formas. Éstas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación sólidas, semisólidas, y líquidas tales como comprimidos, píldoras, polvos, soluciones o suspensiones líquidas, supositorios, soluciones inyectables e infusibles, y aerosoles. La forma preferida depende del modo pretendido de administración y de la aplicación terapéutica. Las composiciones también incluyen preferiblemente portadores y diluyentes farmacéuticamente aceptables convencionales que son conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos de portadores o diluyentes para su uso con los peptidomiméticos sujeto incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina, aceites incluyendo aceite mineral, etanol, dimetilsulfóxido, gelatina, ciclodextranos, estearato de magnesio, dextrosa, celulosa, azúcares, carbonato de calcio, glicerol, alúmina, almidón y portadores y diluyentes equivalentes, o mezclas de cualquiera de estos. Las formulaciones de un inmunógeno de la invención también pueden comprender agentes de suspensión, protectores, lubricantes, tampones, conservantes y estabilizantes. Para proporcionar la administración de tales dosificaciones para el tratamiento terapéutico deseado, las composiciones farmacéuticas de la descripción comprenderán ventajosamente entre aproximadamente 0,1% y 45%, y especialmente, 1 y 15% en peso del inmunógeno o inmunógenos en base al peso de la composición total incluyendo el portador o diluyente.

Las composiciones de vacuna e inmunogénicas de la presente invención se pueden preparar por medio de procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la vacuna o los inmunógenos se preparan típicamente en forma de inyectables, p. ej., soluciones o suspensiones líquidas. La vacuna o los inmunógenos se administran de una manera que es compatible con la formulación de dosificación y en una cantidad tal que sea terapéuticamente eficaz e inmunogénica en el receptor. Las dosis óptimas y los esquemas de administración para una formulación de vacuna o de inmunógenos concreta pueden ser determinados fácilmente por un experto en la técnica.

Los péptidos y/o polipéptidos de la presente invención también se pueden proporcionar en forma de un constructo de péptido antigénico múltiple (MAP). La preparación de constructos de MAP ha sido descrita por Tam (1988). Los constructos de MAP utilizan una matriz núcleo de residuos de lisina en la que se sintetizan múltiples copias de un inmunógeno (Posnett *et al.*, 1988). Los constructos de MAP múltiples, que contienen cada uno el mismo o diferentes inmunógenos, se pueden preparar y administrar en una composición de vacuna de acuerdo con los métodos de la presente descripción. Un constructo de MAP se puede proporcionar y/o administrar con uno o más coadyuvantes. Los polipéptidos de la influenza de la invención también se pueden producir y administrar en forma de estructuras de proteínas macromoleculares que comprenden uno o más polipéptidos. La Solicitud de Patente de los Estados Unidos Publicada US2005/0009008 describe métodos para producir partículas similares a virus como una vacuna para el virus de la influenza.

De acuerdo con los métodos de la presente descripción, las composiciones de vacuna e inmunogénicas descritas en la presente memoria se administran a anfitriones susceptibles, típicamente cánidos, y más típicamente perros domesticados, en una cantidad y manera eficaz para inducir inmunidad protectora contra la posterior sensibilización

o infección del anfitrión por el virus. El animal anfitrión puede ser un cánido. Los cánidos incluyen cánidos salvajes, de zoológico, y domésticos, tales como lobos, coyotes y zorros. Los cánidos también incluyen perros, especialmente perros domésticos, tales como, por ejemplo, los perros de compañía de raza pura y/o mestizos, perros de exposición, perros de trabajo, perros pastores, perros de caza, perros guardianes, perros policía, perros de carreras, y/o perros de laboratorio. El animal anfitrión puede ser un perro doméstico, tal como un galgo. Las vacunas o inmunógenos se administran típicamente por vía parenteral, mediante inyección, por ejemplo, por vía subcutánea, intraperitoneal, o intramuscular. Otros modos adecuados de administración incluyen administración oral o nasal. Las vacunas o inmunógenos se administran típicamente a un animal al menos dos veces, con un intervalo de una o más semanas entre cada administración. Sin embargo, se contemplan otros regímenes para las administraciones iniciales y de refuerzo de la vacuna o los inmunógenos, y pueden depender del criterio del médico y el animal anfitrión concreto que esté siendo tratado.

Los virus y células infectadas por virus en una formulación de vacuna pueden ser inactivados o atenuados utilizando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el virus completo y las células infectadas pueden ser inactivados o atenuados mediante exposición a paraformaldehído, formalina, fenol, luz UV, temperatura elevada y similares. La cantidad de virus completo libre de células en una dosis de vacuna estará normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg, y más usualmente de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 2 mg. La dosificación para formulaciones de vacuna que comprende líneas de células infectadas por virus usualmente contendrán de aproximadamente 10^6 a aproximadamente 10^8 células por dosis, y más usualmente de aproximadamente 5×10^6 a aproximadamente $7,5 \times 10^7$ células por dosis. La cantidad de inmunógeno de proteína o péptido en una dosis para un animal puede variar de aproximadamente 0,1 μg a 10.000 μg , o de aproximadamente 1 μg a 5000 μg , o de aproximadamente 10 μg a 1000 μg , o de aproximadamente 25 μg a 750 μg , o de aproximadamente 50 μg a 500 μg , o de 100 μg a 250 μg , dependiendo del tamaño, la edad, etc., del animal que recibe la dosis.

Una composición inmunogénica o vacuna de la invención, tal como virus o células infectadas por virus o proteínas o péptidos virales, se puede combinar con un coadyuvante, típicamente inmediatamente antes de la administración. Los coadyuvantes contemplados para su uso en las formulaciones de vacunas incluyen treonil muramil dipéptido (MDP) (Byars *et al.*, 1987), saponina, *Corynebacterium parvum*, coadyuvantes completo de Freund e incompleto de Freund, aluminio, o una mezcla de cualquiera de estos. Una variedad de otros coadyuvantes adecuados para su uso con los métodos y las vacunas de la presente descripción, tales como alumbre, son bien conocidos en la técnica y se contemplan para su uso con la invención sujeto.

La descripción sujeto también se refiere a anticuerpos que se unen específicamente a una proteína o un péptido de la presente descripción. Los anticuerpos de la presente descripción incluyen composiciones de anticuerpos monoclonales y policlonales. Preferiblemente, los anticuerpos de la descripción sujeto son anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos completos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos se contemplan en la presente descripción. Así, por ejemplo, fragmentos de unión a antígeno adecuados incluyen fragmentos de anticuerpos Fab₂, Fab y Fv. Los anticuerpos de la descripción pueden marcarse con un radical detectable, tal como una molécula fluorescente (p. ej., fluoresceína o una enzima).

La descripción sujeto también se refiere a métodos y composiciones para la detección e identificación de un virus de la influenza de la invención y para el diagnóstico de la infección de un animal con un virus de la influenza de la presente descripción. Los métodos de la descripción incluyen la detección de la presencia de la influenza canina, en una muestra biológica de un animal. La detección de la influenza canina en una muestra es útil para el diagnóstico de la influenza canina en un animal. A su vez, esta información puede proporcionar la capacidad para determinar el pronóstico de un animal basándose en los niveles característicos de la influenza canina presentes a lo largo del tiempo, y puede ayudar a la selección de agentes terapéuticos y tratamientos para el animal, y ayudar en la terapia de seguimiento. El método también proporciona la capacidad de establecer la ausencia de la influenza canina en un animal sometido a ensayo.

La capacidad para detectar la influenza canina en un animal permite la evaluación de los brotes de influenza canina en diferentes ubicaciones geográficas. Esta información también permite la detección temprana de modo que los animales infectados se pueden aislar, para limitar la propagación de la enfermedad, y permite la intervención temprana para las opciones de tratamiento. Además, tener disponible esta información puede guiar al personal médico para la preparación para el tratamiento de un gran número de animales enfermos, incluyendo el montaje de suministros médicos, y, en su caso, de vacunas.

Un método de la presente descripción implica la recogida de una muestra biológica de un animal de ensayo, tal como un cánido. La muestra biológica puede ser cualquier material biológico, incluyendo, células, tejidos, cabello, sangre completa, suero, plasma, aspirado de pezón, lavado pulmonar, líquido cefalorraquídeo, saliva, sudor y lágrimas.

La muestra de ensayo animal puede provenir de un animal sospechoso de tener el virus de la influenza canina, presente o no el animal síntomas de la enfermedad. Las muestras de control también se pueden proporcionar o recoger de animales que se sabe que están libres de la influenza canina. Se pueden proporcionar controles adicionales, por ejemplo, para reducir los resultados falsos positivos y falsos negativos, y verificar que los reactivos en el ensayo están detectando activamente virus de la influenza A canina.

Además de detectar la presencia o ausencia de la influenza canina en una muestra biológica, los métodos de detección utilizados en la descripción pueden detectar mutaciones en el virus de la influenza canina, tales como cambios en la secuencia de ácido nucleico, que pueden resultar del medio ambiente, el tratamiento farmacológico, manipulaciones genéticas o mutaciones, lesiones, cambios en la dieta, envejecimiento, o cualquier otra característica de un animal. Las mutaciones también pueden hacer que la influenza A canina se vuelva resistente a un fármaco que antes era eficaz, o permitir que el virus infecte y se propague a una especie diferente de animal o a los seres humanos. Por ejemplo, se ha demostrado que el virus de la influenza A aviar infecta otros animales y seres humanos.

En un ejemplo para detectar un virus de la influenza en un animal, el diagnóstico se ve facilitado por la recogida de muestras de alta calidad, su rápido transporte a una instalación de ensayo y su almacenamiento adecuado, antes de las pruebas de laboratorio. El virus se detecta mejor en las muestras que contienen células y secreciones infectadas. Las muestras para la detección directa de antígenos virales y/o de ácidos nucleicos y/o el aislamiento del virus en cultivos celulares pueden ser tomadas durante los 3 primeros días después de la aparición de los síntomas clínicos. Varios tipos de muestras son adecuados para el diagnóstico de infecciones por virus del tracto respiratorio superior, incluyendo, pero no limitados a, frotis nasal, frotis nasofaríngeo, producto aspirado nasofaríngeo, lavado nasal y frotis de garganta. Además de los frotis, se pueden tomar muestras de tejido o suero, y también se pueden realizar procedimientos invasivos.

Las muestras respiratorias se pueden recoger y transportar en 1-5 mL de medio de transporte de virus. Diversos medios que son satisfactorios para la recuperación de una amplia variedad de virus están disponibles comercialmente. Se añaden muestras clínicas al medio de transporte. Los frotis nasales o nasofaríngeos también pueden ser transportados en el medio de transporte de virus. Un ejemplo de un medio de transporte es 10 g de caldo infusión de ternera y 2 g de fracción V de albúmina bovina, añadidos a agua estéril destilada a 400 mL. También se pueden añadir antibióticos tales como 0,8 mL de solución de sulfato de gentamicina (50 mg/mL) y 3,2 mL de anfotericina B (250 mg/mL). El medio se esteriliza preferiblemente por filtración. Los lavados nasales, tales como solución salina estéril (NaCl al 0,85%), también se pueden utilizar para recoger muestras de virus respiratorios.

Los sueros se pueden recoger en una cantidad de 1-5 mL de sangre completa de un animal en fase aguda, poco después de la aparición de los síntomas clínicos, y preferiblemente no más tarde de 7 días. Una muestra de suero en fase de convalecencia también se puede recoger, por ejemplo, aproximadamente 14 días después del inicio de los síntomas. Las muestras de suero pueden ser útiles para la detección de anticuerpos contra virus respiratorios en una prueba de neutralización.

En algunos casos, pueden recogerse muestras de animales por separado durante un período de tiempo (por ejemplo, una vez al día, una vez por semana, una vez al mes, dos veces al año o anualmente). La obtención de numerosas muestras de un animal individual, durante un período de tiempo, se puede utilizar para verificar los resultados de las detecciones anteriores, y/o para identificar la respuesta o la resistencia a un tratamiento específico, p. ej., un fármaco terapéutico seleccionado.

Los métodos de la presente descripción se pueden utilizar para detectar la presencia de uno o más agentes patológicos en una muestra de ensayo de un animal, y el nivel de cada agente patológico. Se puede utilizar cualquier método para detectar el agente patológico, incluyendo, pero no limitado a, análisis de anticuerpos incluyendo ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), ensayos de inmunofluorescencia indirecta (IFA), análisis de hemaglutinación, y de inhibición de la hemaglutinación (IH), y Transferencia Western. También se pueden utilizar métodos de cultivo celular conocidos. Los cultivos positivos se pueden identificar adicionalmente utilizando inmunofluorescencia de cultivos celulares o análisis de IH del medio de cultivo celular (sobrenadante).

Además, se pueden utilizar métodos para la detección de ácido nucleico (ADN o ARN) o proteína. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, ensayos de PCR de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y transcriptasa inversa (RT) y ensayos en tiempo real, y ensayos de protección de nucleasa cuantitativos. Existen kits de ensayo disponibles asequibles comercialmente para llevar a cabo estos análisis. Por ejemplo, QIAGEN (Valencia, CA) comercializa un kit de RT-PCR de un solo paso, y un kit de extracción de ARN viral.

El método puede utilizar un anticuerpo específico para un virus o una proteína viral de la descripción. Se puede utilizar un anticuerpo específico para una proteína HA de un virus de la invención. Se puede utilizar un anticuerpo específico para una proteína NP de un virus de la invención. Se obtiene una muestra adecuada, por ejemplo de la región nasal o nasofaríngea, de un animal y el virus o la proteína viral es aislado de allí. Los componentes virales se

- escrutan a continuación para determinar la unión de un anticuerpo específico para una proteína, tal como HA o NP, de un virus de la invención. Se pueden obtener una muestra de suero (u otra muestra que contiene anticuerpo) de un animal y el suero se puede escrutar para detectar la presencia del anticuerpo que se une a una proteína de un virus de la invención. Por ejemplo, se puede realizar un análisis ELISA en el que las paredes de la placa tienen la proteína HA y/o NP, o un fragmento peptídico de las mismas, unidos a la pared. La pared de la placa se pone en contacto con suero o anticuerpo de un animal de ensayo. La presencia de anticuerpos en el animal que se unen específicamente a la proteína HA y/o NP es indicativa de que el animal de ensayo está infectado o ha sido infectado con un virus de la influenza de la presente invención.
- La presencia de un agente patológico se puede detectar mediante la determinación de la presencia o ausencia de anticuerpos contra el agente, en una muestra biológica. Esto puede tomar algún tiempo (p. ej., meses) después de que un animal está infectado antes de que los anticuerpos puedan ser detectados en un análisis de sangre. Una vez formados, los anticuerpos generalmente persisten durante muchos años, incluso después de un tratamiento satisfactorio de la enfermedad. Encontrar anticuerpos contra la influenza canina no indicaría si la infección es reciente, o de un momento dado en el pasado.
- La determinación de anticuerpos también se puede realizar en fluidos. Los ensayos de anticuerpos incluyen análisis de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA), ensayos de inmunofluorescencia indirecta (IFI), y Transferencia Western. Preferiblemente, la prueba de anticuerpos se realiza mediante múltiples análisis, por ejemplo ELISA o IFA seguido de transferencia Western. Los análisis de anticuerpos pueden realizarse en un procedimiento de dos etapas, utilizando un análisis ELISA o IFA, seguido de un análisis de transferencia Western. El ELISA se considera un análisis más fiable y preciso que el IFA, pero se puede utilizar el IFA si el ELISA no está disponible. El ensayo de transferencia Western (que es un ensayo más específico) también se puede realizar en todos los animales, en particular los que han dado positivo o en el límite del positivo (equivoco) en un ensayo ELISA o IFA.
- Otros ensayos basados en anticuerpos que se pueden utilizar para la detección de virus de la influenza incluyen ensayos de inhibición de la hemaglutinación. La actividad de hemaglutinación se puede detectar en una muestra biológica de un animal, utilizando glóbulos rojos de pollo o pavo como se ha descrito (Burleson *et al.*, 1992) y Kendal *et al.*, 1982). Una proteína o péptido HA de la influenza de la descripción se pueden poner en contacto con una muestra de ensayo que contiene suero o anticuerpo. A continuación se añaden los glóbulos rojos (GR) de un animal, tal como un ave. Si el anticuerpo de HA está presente, los GR no se aglutinarán. Si el anticuerpo de HA no está presente, los GR se aglutinarán en presencia de HA. Variaciones y modificaciones a los análisis de inhibición de la hemaglutinación convencionales son conocidos en la técnica y se contemplan dentro del alcance de la presente descripción.
- La infección de un animal también se puede determinar mediante el aislamiento del virus a partir de una muestra, tal como un frotis nasal o nasofaríngeo. El aislamiento del virus se puede realizar utilizando métodos convencionales, incluyendo el cultivo de células y la inoculación de huevos.
- Se puede utilizar un análisis basado en ácido nucleico para la detección de un virus de la presente invención. Se puede obtener una muestra de ácido nucleico a partir de un animal y someter el ácido nucleico a PCR utilizando cebadores que generarán un producto de amplificación si el ácido nucleico contiene una secuencia específica para un virus de la influenza de la presente invención. Se puede utilizar RT-PCR en un análisis para el virus sujeto. La RT-PCR en tiempo real se puede utilizar para el análisis de un virus de la influenza de la invención. Los métodos de PCR, RT-PCR y PCR en tiempo real son conocidos en la técnica y se han descrito en las Patentes de los Estados Unidos Núm. 4.683.202; 4.683.195; 4.800.159; 4.965.188; 5.994.056; 6.814.934; y por Saiki *et al.* (1985); Sambrook *et al.* (1989); Lee *et al.* (1993); y Livak *et al.* (1995). El análisis de PCR puede utilizar oligonucleótidos específicos para un gen de la matriz (MA) y/o un gen de HA de la influenza. El producto de amplificación también se puede secuenciar para determinar si el producto tiene una secuencia de un virus de la influenza de la presente invención. Se pueden utilizar otros análisis basados en ácidos nucleicos para la detección y el diagnóstico de la infección viral por un virus de la invención y tales ensayos se contemplan dentro del alcance de la presente descripción. Una muestra que contiene un ácido nucleico se puede someter a una amplificación basada en PCR utilizando cebadores directos e inversos, donde los cebadores son específicos para un polinucleótido o secuencia génica viral. Si el ácido nucleico en la muestra es ARN, se puede realizar la RT-PCR. Para la PCR en tiempo real, se utiliza una sonda detectable con los cebadores.
- Se conocen conjuntos de cebadores específicos para el gen de la hemaglutinina (HA) de muchos de los virus de la influenza circulantes, y se están desarrollando continuamente. El genoma del virus de la influenza es ARN de una sola hebra, y se debe realizar una copia de ADN (ADNc) con una polimerasa con transcriptasa inversa (RT). La amplificación del genoma de ARN, por ejemplo mediante RT-PCR, requiere un par de cebadores oligonucleotídicos, diseñados típicamente basándose en la secuencia de HA conocida de los subtipos de la influenza A y de neuraminidasa (NM)-1. Los cebadores se pueden seleccionar de tal manera que amplificarán específicamente ARN de solo un subtipo de virus. Los ADN generados mediante el uso de cebadores específicos de subtipo pueden ser analizados utilizando técnicas de genética molecular, tales como la secuenciación. El ensayo se ejecuta

preferiblemente con un control positivo, o los productos se confirman mediante secuenciación y comparación con secuencias conocidas. La ausencia de productos de la PCR diana (es decir, un resultado "negativo") no puede descartar la presencia del virus. Los resultados pueden estar disponibles en el plazo de unas pocas horas en un frotis clínico o en cultivos de células infectadas. Los ensayos de PCR y RT-PCR para el virus de la influenza A son descritos por Fouchier *et al.*, 2000 y Maertzdorf *et al.*, 2004.

La descripción sujeto también se refiere a métodos para la detección de compuestos o medicamentos que tienen actividad antiviral contra el virus de la presente invención. Las células infectadas con un virus de la invención pueden ponerse en contacto con un compuesto de ensayo o medicamento. A continuación se determina la cantidad de virus o la actividad viral después del contacto. Aquellos compuestos o medicamentos que exhiben actividad antiviral se pueden seleccionar para una evaluación adicional.

La invención sujeto también se refiere a células aisladas infectadas con un virus de la influenza de la presente invención. En una realización, la célula es una célula canina, tal como células epiteliales de riñón canino.

La invención sujeto también se refiere a células transformadas con un polinucleótido de la presente invención que codifica un polipéptido de la invención. La secuencia de polinucleótidos se puede proporcionar en un constructo de expresión de la descripción. La constructo de expresión puede proporcionar la expresión en exceso en la célula de un polinucleótido conectado operablemente de la invención. La célula puede ser transformada con una secuencia de polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 33, 34, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, o 78, o un fragmento funcional o variante de la misma. La célula puede ser transformada con un polinucleótido que codifica la secuencia de aminoácidos mostrada en los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 33, 34, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, ó 78 que comprende la secuencia de nucleótidos mostrada en los SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, o 77, respectivamente, o una secuencia que codifica un fragmento funcional o variante de cualquiera de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 33, 34, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, o 78. Por lo tanto, la presente descripción se refiere a células transformadas con una secuencia de polinucleótidos que comprende la secuencia de nucleótidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 1,3,5,7,9,11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, o 77, o un fragmento o variante, incluyendo una variante degenerada, de cualquiera de los SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, o 77.

La célula transformada puede ser una célula eucariota, por ejemplo, una célula vegetal, incluyendo protoplastos, o la célula transformada puede ser una célula procariota, por ejemplo, una célula bacteriana tal como *E. coli* o *B. subtilis*. Las células animales incluyen células humanas, células de mamífero, células parcialmente caninas, células de ave, y células de insectos. Las células vegetales incluyen, pero no se limitan a, células de dicotiledóneas, monocotiledóneas, y coníferas.

La descripción sujeto también se refiere a plantas, incluyendo las plantas transgénicas que expresan y producen una proteína o polipéptido viral de la presente invención. Las plantas, tejidos vegetales y células vegetales transformadas con o criados para contener un polinucleótido de la invención son contemplados por la presente descripción. El polinucleótido de la invención puede ser expresado en exceso en la planta, tejido de la planta, o célula vegetal. Las plantas pueden ser utilizadas para producir composiciones de vacuna de la influenza de la presente invención y las vacunas se pueden administrar a través del consumo de la planta (véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Núm. 5.484.719 y 6.136.320).

La presente descripción también se refiere a kits para la detección de un virus o el diagnóstico de una infección por un virus de la presente invención. Un kit puede comprender un anticuerpo de la descripción que se especificamente a un virus de la influenza de la presente invención, o una porción antigénica de la misma. Un kit puede comprender uno o más polipéptidos o péptidos de la presente invención. Los polipéptidos pueden tener una secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO. 2, 4, 6, 8, 10, 12; 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 33, 34, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, o 78, o un fragmento funcional y/o inmunogénico o variante de la misma. Un kit puede comprender uno o más polinucleótidos u oligonucleótidos de la presente descripción. Los polinucleótidos pueden tener una secuencia de nucleótidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO. 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, o 77, o un fragmento o variante de la misma. Un kit puede comprender opcionalmente uno o más anticuerpos de control, polipéptidos o péptidos de control, y/o polinucleótidos u oligonucleótidos de control. Los anticuerpos, polipéptidos, péptidos, polinucleótidos, y/u oligonucleótidos del kit se pueden proporcionar en un recipiente o envase adecuado.

La presente solicitud también se refiere al uso de perros mestizos como modelo para la infección y patogénesis del virus de la influenza. A un perro mestizo se le puede inocular un virus de la influenza, tal como un virus de la

influenza canina de la presente invención. Opcionalmente, al perro se le pueden administrar agentes terapéuticos con posterioridad a la inoculación. Al perro se le puede haber administrado también una composición para generar una respuesta inmunológica contra un virus de la influenza antes de la inoculación del virus. Se pueden obtener tejido, sangre, suero y otras muestras biológicas antes y/o después de la inoculación y examinar para determinar la presencia de virus y la patogénesis del tejido utilizando métodos conocidos en la técnica incluyendo, pero no limitados a, PCR, RT-PCR, secuenciación de ácidos nucleicos, e inmunohistoquímica.

Cualquier elemento de cualquier realización descrita en la presente memoria se puede combinar con cualquier otro elemento o realización descrita en la presente memoria y tales combinaciones se contemplan específicamente dentro del alcance de la presente descripción.

Materiales y métodos para los Ejemplos 1-6

Recogida de sangre y frotis nasal de galgos.

Se recogieron muestras de sangre agudas y convalecientes mediante punción en la vena yugular de galgos clínicamente enfermos o normales en perreras de carreras en las que se registraron brotes de enfermedad respiratoria. Las muestras convalecientes se recogieron de 4 a 12 semanas después que la muestra aguda. El suero se recogió y se almacenó a -80°C. Se recogieron frotis nasales y se colocan en un medio de transporte Amies con carbón vegetal (Becton Dickinson Biosciences) a la espera del aislamiento bacteriano.

Examen post mortem de galgos.

Los exámenes post mortem completos fueron realizados por el Servicio de Anatomía Patológica de la Universidad de Florida, Facultad de Medicina Veterinaria (UF CVM) en 5 de los 8 galgos que murieron en el brote de Enero de 2004 a una pista de Florida. El examen post mortem de otro perro se llevó a cabo en una clínica veterinaria privada con presentación de los tejidos a la CVM UF para el diagnóstico histopatológico. Los tejidos se fijaron en formalina tamponada neutra al 10%, se embebieron en parafina, y secciones de 5 µm se tiñeron con hematoxilina y eosina para el diagnóstico histopatológico o se procesaron para determinar la inmunohistoquímica, como se describe a continuación. Los tejidos no fijados se sometieron a cultivo bacteriano y se almacenaron a 80°C.

Ensayos serológicos para patógenos respiratorios virales de cánidos.

Las muestras de suero agudas y convalecientes pareadas se enviaron al Laboratorio de Diagnóstico de Salud Animal (AHDL) en el Colegio de Medicina Veterinaria de la Universidad de Cornell para los análisis de neutralización en suero contra el virus del moquillo canino, el adenovirus tipo 2, y el virus de la parainfluenza. Los títulos de anticuerpos se expresaron como la última dilución de suero que inhibió la infección viral de los cultivos celulares. La seroconversión, definida como un aumento ≥ 4 veces en el título de anticuerpos entre la muestra aguda y convaleciente, indicó infección viral. No se detectaron seroconversiones a estos patógenos virales.

Ensayos microbianos para patógenos respiratorios bacterianos de cánidos.

Los frotis nasales y tejidos post mortem pareados se presentaron al Servicio de Microbiología/Parasitología/Serología de Diagnóstico Clínico en la UF CVM para el aislamiento e identificación de bacterias. Las muestras se cultivaron en medios no selectivos, así como en medios selectivos para especies de *Bordetella* (Regan-Lowe; Remel) y especies de *Mycoplasma* (Remel). Todos los cultivos se mantuvieron durante 21 días antes de informar de ningún crecimiento. Los frotis nasales de algunos de los galgos también se presentaron al Departamento de Medicina/Patología de diagnóstico de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad del Estado de Kansas para el cultivo bacteriano. De 70 perros clínicamente enfermos sometidos a ensayo, la *Bordetella bronchiseptica* fue aislada de la cavidad nasal de 1 perro, mientras se recuperaron *Mycoplasma spp.* de la cavidad nasal de 33 perros. La *Pasteurella multocida* se recuperó comúnmente de la cavidad nasal de los perros con descargas nasales purulentas. Dos de los perros que murieron en el brote de Enero de 2004 contenían escaso crecimiento de *Escherichia coli* en pulmones post mortem, un perro tenía escaso crecimiento de *E coli* y *Streptococcus canis*, y otro tenía escaso crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* y una levadura. No se aisló ni *Bordetella bronchiseptica* ni *Mycoplasma* de la tráquea o los pulmones de los perros que murieron.

Aislamiento del virus a partir de tejidos post mortem.

Los tejidos congelados se descongelaron y se homogeneizaron en 10 volúmenes de medio esencial mínimo (MEM) con un suplemento de albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5% y antibióticos. Los restos sólidos se separaron mediante centrifugación y los sobrenadantes se inocularon en células cultivadas o en huevos de gallina embrionados de 10 días. Los productos homogeneizados de tejido de galgos que murieron fueron inoculados en diversos cultivos celulares que estimularon la replicación de una amplia gama de patógenos virales. Los cultivos incluyeron células Vero (células epiteliales de riñón de mono verde Africano, ATCC Núm. CCL-81), A-72 (fibroblastos de tumor canino,

CRL-1542), HRT-18 (células epiteliales rectales humanas, CRL-11663), MDCK (células epiteliales renales caninas, CCL-34), células epiteliales primarias renales caninas (AHDL, Universidad de Cornell), células epiteliales pulmonares caninas primarias (AHDL), y células testiculares bovinas primarias (AHDL). Células MDCK y HRT se cultivaron en MEM con un suplemento de 2,5 ug/mL de tripsina tratada con TPCK (Sigma); las líneas celulares restantes se cultivaron en MEM con un suplemento de suero de ternera fetal al 10% y antibióticos. Las células se cultivaron en matraces de 25 cm² a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía CO₂ al 5%. Un cultivo de control se inoculó con el MEM complementado. Los cultivos se observaron diariamente durante los cambios morfológicos y se recogieron a los 5 días de la inoculación. Los fluidos y las células recolectados se aclararon mediante centrifugación y se inocularon en las células frescas tal como se describe para la inoculación inicial; se realizaron dos pases ciegos. La actividad de hemaglutinación en los sobrenadantes aclarados se determinó utilizando glóbulos rojos de pollo o pavo como se ha descrito (Burlison *et al.*, 1992; Kendal *et al.*, 1982). Para el aislamiento del virus en embriones de pollo, se inocularon 0,1 mL de producto homogeneizado de tejido en el saco alantoideo y se incubó durante 48 horas a 35°C. Después de dos pases ciegos, se determinó la actividad de hemaglutinación en los fluidos alantoicos como se ha descrito (Burlison *et al.*, 1992; Kendal *et al.*, 1982).

RT-PCR, secuenciación de nucleótidos, y análisis filogenéticos.

El ARN total se extrajo a partir del sobrenadante de cultivo de tejido o del fluido alantoideo utilizando el kit RNeasy (Qiagen, Valencia, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ARN total (10 ng) se transcribió de forma inversa a ADNc utilizando RT-PCR Kit (Qiagen, Valencia, CA) de un solo paso de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se realizó la amplificación por PCR de la región codificante de los 8 genes virales de la influenza en el ADNc como se ha descrito previamente (Klimov *et al.*, 1992a), utilizando conjuntos de cebadores específicos del gen universales. Los amplicones de ADN resultantes se utilizaron como moldes para la secuenciación automática en un secuenciador automático de ADN Applied Biosystems 3100 utilizando la química de de secuenciación cíclica con colorante terminador (ABI). Las secuencias de nucleótidos se analizaron utilizando el paquete GCG[®], Versión 10.0 (Accelrys) (Womble, 2000). El Phylogeny Inference Package[®], Version 3.5 se utilizó para estimar las filogenias y calcular los valores Bootstrap de las secuencias de nucleótidos (Felsenstein, 1989). Los árboles filogenéticos se compararon con los generados por el análisis del vecino más próximo con el modelo gamma Tamura-Nei implementado en el programa MEGA[®] (Kumar *et al.*, 2004) y confirmado por el PAUP[®] 4.0 Programa Beta (Sinauer Associates).

Inoculación experimental en perros.

Se utilizaron cuatro beagles de 6 meses de edad libres de patógenos específicos [(2 machos y 2 hembras (Liberty Research)]. El examen físico y las pruebas de sangre de referencia, incluyendo el recuento/diferencial celular sanguíneo completo, el panel de química sérica y el análisis de orina determinaron que los animales estaban sanos. Estos fueron alojados juntos en una instalación BSL-2 mejorada acreditada por la Asociación para la Evaluación y Acreditación de Cuidado de Animales de Laboratorio. Las temperaturas rectales de referencia se registraron dos veces al día durante 7 días. Los perros se anestesiaron mediante inyección intravenosa de propofol (Diprivan[®], Zeneca Pharmaceuticals, 0,4 mg/kg de peso corporal al efecto) para la intubación con tubos endotraqueales. A cada perro se le inoculó una dosis total de 10^{6.6} dosis infectantes medianas de cultivo de tejidos (DICT₅₀) de virus A/Canine/Florida/43/2004 (Canine/FL/04 (H3N8) con la mitad de la dosis administrada en la tráquea distal a través del tubo endotraqueal y la otra mitad administrada en el conducto nasal profundo a través de un catéter. Los exámenes físicos y los registros de la temperatura rectal se realizaron dos veces al día durante 14 días después de la inoculación (p.i.). Se recogieron muestras de sangre (4 mL) mediante punción venosa yugular los días 0, 3, 5, 7, 10, y 14 p.i. Se recogieron muestras nasales y orofaríngeas con hisopos de poliéster (Fisher Scientific) de cada perro los días 0 a 5, 7, 10, y 14 p.i. Los hisopos se colocaron en medio de transporte viral (Remel) y se almacenaron a -80°C. Dos perros (1 macho y 1 hembra) fueron sacrificados mediante inoculación intravenosa de solución Beuthanasia-D[®] (1 mL/5 kg de peso corporal; Schering-Plough Animal Health Corp) el día 5 p.i. y los 2 perros restante el día 14 para el examen postmortem. Los tejidos para análisis histológico se procesaron como se ha descrito. Los tejidos para cultivo de virus se almacenaron a -80°C. Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de la Universidad de Florida.

Expulsión y liberación del virus de perros inoculados experimentalmente.

Se establecieron diluciones seriadas de productos homogeneizados de pulmón y extractos de frotis, preparados mediante aclaramiento de los medios de transporte de frotis mediante centrifugación, en MEM con un suplemento de BSA al 0,5% y antibióticos. Los análisis de las placas se llevaron a cabo como se ha descrito (Burlison *et al.*, 1992) utilizando monocapas de células MDCK en placas de cultivo de tejidos de 6 pocillos. Las monocapas de células inoculadas se cubrieron con MEM complementado que contenía agarosa al 0,8% y 1,5 µg/mL de TPCK-tripsina. Las células se cultivaron durante 72 horas a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía CO₂ al 5% antes de la fijación y tinción con cristal violeta. La concentración de virus se expresó como unidades formadoras de placa (UFP) por gramo de tejido o por frotis.

Inmunohistoquímica.

Se montaron en portas Bond-Rite™ secciones de tejido pulmonar de 5 µm desparafinizadas y rehidratadas de los galgos y beagles (Richard-Allan Scientific, Kalamazoo, MI) y posteriormente se trataron con proteinasa K (DakoCytomation, Carpinteria, CA), seguido de reactivo de bloqueo de peroxidasa (Dako® EnVision™ Peroxidasa Kit, Dako Corp.). Las secciones se incubaron con diluciones 1:500 de anticuerpos monoclonales contra el virus del moquillo canino (VMRD, Inc.), el adenovirus canino de tipo 2 (VMRD, Inc.), el virus de la parainfluenza canina (VMRD, Inc.), o H3 de la influenza A (Chemicon International, Inc.) durante 2 horas a temperatura ambiente. Los controles incluyeron la incubación de las mismas secciones con IgG de ratón (1 mg/mL, Serotec, Inc.), y la incubación de los anticuerpos monoclonales con las secciones de pulmón canino normales. Después del tratamiento con los anticuerpos primarios, las secciones se incubaron con reactivos sustrato de inmunoperoxidasa y peroxidasa secundarios (Dako® EnVision™ Peroxidase Kit, Dako Corp.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las secciones se contratiñeron con hematoxilina, se trataron con Clarificador Núm. 2 y Bluing Reagent (Richard-Allan Scientific, Kalamazoo, MI), se deshidrataron, y los cubreobjetos se aplicaron con Permount (ProSciTech).

Inhibición del análisis de hemaglutinación (IH).

Las muestras de suero se incubaron con la enzima destructora de receptores (RDE, Denka) (1 parte de suero: 3 partes de RDE) durante 16 horas a 37°C antes de la inactivación por calor durante 60 minutos a 56°C. El virus Influenza A/Canine/FL/04 (H3N8) se cultivó en células MDCK durante 36-48 horas a 37°C. Se recogieron los sobrenadantes del cultivo de virus, se aclararon mediante centrifugación, y se almacenaron a -80°C. El análisis de IH se realizó como se ha descrito previamente (Kendal *et al.*, 1982). En resumen, se añadieron 4 unidades hemaglutinantes de virus en 25 µl a un volumen igual de suero diluido seriadamente en pocillos de microtitulación y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió un volumen igual de eritrocitos de pavo al 0,5% v/v y los títulos de hemaglutinación se estimaron visualmente después de 30 minutos. El título de IH de referencia se definió como la última dilución de suero que inhibió completamente la hemaglutinación. La seroconversión se definió como el aumento ≥ 4 veces del título de IH entre muestras agudas y convalecientes pareadas. La seropositividad de una sola muestra se definió como un título de anticuerpos IH $\geq 1:32$.

Análisis de microneutralization (MN).

La neutralización de las respuestas de anticuerpos en suero para A/Canine/FL/04 (H3N8) se detectó mediante un análisis de MN como se describió previamente (Rowe *et al.*, 1999), excepto que los sueros caninos fueron tratados con RDE como se ha descrito anteriormente antes del análisis. El título de referencia final se definió como la dilución más alta de suero que produjo 50% de neutralización de 100 DICT₅₀ de virus. La seroconversión se definió como el aumento ≥ 4 veces del título de MN entre muestras agudas y convalecientes pareadas. La seropositividad de una sola muestra se definió como un título de MN $\geq 1:80$.

Los siguientes son ejemplos que ilustran procedimientos para la práctica de la invención. Estos ejemplos no deben interpretarse como limitantes. Todos los porcentajes son en peso y todas las proporciones de mezclas de disolventes son en volumen a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

En enero de 2004, se produjo un brote de enfermedad respiratoria en 22 galgos de carreras alojados en 2 perreras en una pista de Florida y en la granja local que suministraba perros a estas perreras. Había aproximadamente 60 perros en cada instalación de la perrera y 300 perros en la granja. El brote se produjo durante un período de 6 días después de lo cual se identificaron nuevos casos. Catorce de los 22 perros tuvieron fiebre de 39,5 a la 41,5°C, una tos suave acompañada de náuseas durante 10 a 14 días, y una eventual recuperación. De los 8 perros restantes, 6 perros aparentemente sanos murieron inesperadamente con hemorragia de la nariz y la boca. Otros dos perros fueron sacrificadas en el plazo de 24 horas desde la aparición de la hemorragia de la boca y la nariz debido a un rápido deterioro. Estos dos perros tuvieron fiebre de 41°C. Cuatro de los 8 muertes ocurrieron en las instalaciones de la perrera y 4 ocurrieron en la granja. El cincuenta por ciento de las muertes ocurrieron en el día 3 del brote. Los 22 perros tenían edades comprendidas entre 17 meses y 4 años, pero 73% tenían de 17 a 33 meses de edad.

Dos síndromes clínicos fueron evidentes: una enfermedad más leve caracterizada por fiebre inicial y a continuación tos durante 10-14 días (14 perros) con posterior recuperación, o una muerte hiperaguda asociada con hemorragia en el tracto respiratorio (8 perros para una tasa de mortalidad del 36%). Los exámenes post mortem se realizaron en 6 de los 8 casos mortales. Todos los perros tuvieron importante hemorragia en los pulmones, el mediastino y la cavidad pleural. El examen histológico de las vías respiratorias reveló que, además de la hemorragia pulmonar, todos los perros tenían traqueítis, bronquitis, bronquiolitis, y bronconeumonía supurativa (Figura 3). Los revestimientos epiteliales y los lúmenes de las vías respiratorias en estos tejidos estaban infiltradas por neutrófilos y macrófagos. Los productos homogeneizados pulmonares preparados a partir de estos perros fueron inoculados en una variedad de líneas celulares de mono, humanas, bovinas, y caninas para el cultivo de virus. El producto

homogeneizado de pulmón de un perro causó efectos citopáticos en células epiteliales de riñón canino Madin-Darby (MDCK) cultivadas en presencia de tripsina, y los sobrenadantes de cultivo de células aglutinaron glóbulos rojos de pollo. La evidencia preliminar de un virus de la influenza tipo A fue proporcionada por un ELISA comercial para la detección de la nucleoproteína del virus de la influenza A y B, y por análisis de PCR utilizando cebadores específicos para el gen de la matriz del virus de la influenza A. Además, la actividad hemaglutinante fue inhibida por antisueros de referencia para el subtipo H3 de la influenza equina A, pero no por antisueros específicos para los subtipos de la influenza A humana H1-H11 y H13 (Tabla 3). Para caracterizar las propiedades moleculares del virus, los autores de la presente invención determinaron las secuencias de nucleótidos de los 8 segmentos de ARN del genoma viral. Las comparaciones de secuencias con los genes del virus de la influenza conocidos y los análisis filogenéticos indicaron que los 8 genes del producto aislado canino fueron más similares a los de los virus de la influenza A equina contemporánea (H3N8), con las que comparten $\geq 96-97\%$ de identidad de secuencia (Figura 1A, Tabla 4). En contraste, los genes representativos de los productos aislados de influenza A aviar, porcina y humana tenían una identidad $\leq 94\%$ con el producto aislado canino (Tabla 4). Estos datos identificaron el producto aislado canino A/Canine/Florida/43/04 (Canine/FL/04) como un virus de la influenza A H3N8 estrechamente relacionados con linajes contemporáneos del virus de la influenza equina. Dado que todos los genes del producto aislado canino tenían su origen en el virus de la influenza equina, los autores de la presente invención llegaron a la conclusión de que la totalidad del genoma de un virus de la influenza equina se había transmitido al perro.

Ejemplo 2

Para investigar el papel del virus Canine/FL/04 en las observaciones clínicas y patológicas en los galgos, se realizó la tinción inmunohistoquímica (IHC) en tejidos pulmonares utilizando un anticuerpo monoclonal H3 contra la influenza A. El antígeno viral H3 se detectó de manera regular en el citoplasma de las células epiteliales bronquiales y bronquiolares, las células epiteliales de las glándulas bronquiales, y los macrófagos en lúmenes de las vías respiratorias y los espacios alveolares (Figura 2A). Estos datos apoyan un diagnóstico de la infección pulmonar con virus de la influenza del subtipo H3 en varios perros.

Ejemplo 3

Para determinar la participación de un virus tipo Canine/FL/04 en la etiología del brote de una enfermedad respiratoria, los autores de la presente invención analizaron sueros agudos y convalecientes pareados de 11 perros enfermos y 16 contactos asintomáticos mediante inhibición de la hemaglutinación (IH) y microneutralización (MN). La seroconversión, definida como un aumento ≥ 4 veces en el título de anticuerpos contra Canine/FL/04 de la fase de convalecencia aguda, se produjo en 8 de 11 (73%) de los perros enfermos en ambos análisis (Tabla 1). La seroconversión se produjo en 6 de 16 (38%) contactos asintomáticos en el análisis de IH, mientras que 8 de 16 (50%) experimentaron seroconversión en el análisis de MN (Tabla 1). Los datos de seroconversión demostraron la infección de los perros con un virus tipo Canine/FL/04 que coincidió en el tiempo con la aparición de enfermedades respiratorias en la mayoría de los animales.

Se recogieron muestras de suero individuales 3 meses después del brote de un 46 perros asintomáticos adicionales alojados con los perros enfermos. De éstos, 43 (93%) fueron seropositivos en ambos análisis. Para la población total de 73 perros tratados, 93% fueron seropositivos en ambos análisis, incluyendo 82% (9/11) de los perros enfermos y 95% (59/62) de los contactos sanos. La alta seroprevalencia en perros sin antecedentes de enfermedad respiratoria indica que la mayoría de las infecciones por el virus de la influenza canina son subclínicas y sugieren la propagación eficiente del virus entre los perros. No se sabe si las infecciones subclínicas contribuyen a la propagación del virus.

Ejemplo 4

Para entender mejor la capacidad del virus canino/FL/04 para infectar perros, a cuatro beagles criados para este propósito de 6 meses de edad se les inocularon a cada uno $10^{6.6}$ dosis infectantes medianas de cultivo de tejidos (DICT₅₀) por las vías intratraqueal e intranasal. Todos los perros desarrollaron fiebre (temperatura rectal $\geq 39^\circ\text{C}$) durante los primeros 2 días después de la inoculación (p.i.), pero ninguno exhibieron síntomas respiratorios como tos o secreción nasal durante un período de observación de 14 días. La propagación del virus se examinó mediante la cuantificación de virus en frotis nasales y orofaríngeos. Solo 2 de los 4 perros expulsaron y liberaron cantidades detectables de virus. Un perro expulsó y liberó virus los días 1 y 2 p.i. ($1.0-2.5 \log_{10}$ UFP por frotis), mientras que el otro perro expulsó y liberó virus durante 4 días consecutivos después de la inoculación ($1.4-4.5 \log_{10}$ UFP por frotis). El examen post mortem de 2 perros el día 5 p.i. reveló traqueítis necrotizante y hiperplásica, bronquitis, bronquiolitis y similares a las encontradas en la enfermedad espontánea en galgos, pero no hubo hemorragia pulmonar o bronconeumonía. El antígeno viral H3 se detectó en el citoplasma de las células epiteliales de los bronquios, bronquiolos y las glándulas bronquiales mediante IHC (Figura 2B). El virus infeccioso se recuperó del tejido pulmonar de uno de los perros. El examen post mortem de los 2 perros restantes el día 14 p.i. mostró cambios histológicos mínimos en tejidos respiratorios, carencia de antígeno viral H3 mediante IHC, y carencia de recuperación de virus a partir de los productos homogeneizados de pulmón. Se detectó seroconversión en estos últimos 2 perros en análisis de MN el día 7 p.i., con un aumento adicional de 2 a 3 veces en los títulos de

anticuerpos el día 14. Estos resultados establecieron la susceptibilidad de los perros a la infección con Canine/FL/04, como lo demuestra la respuesta febril, la presencia de antígeno viral y virus infeccioso en el parénquima pulmonar, los hallazgos histopatológicos típicos de la influenza, y la seroconversión. El fracaso para reproducir la enfermedad grave y la muerte en los beagles inoculados experimentalmente no es sorprendente, ya que una gran proporción de los galgos naturalmente infectados fueron asintomáticos.

Ejemplo 5

Para investigar si un virus de la influenza tipo Canine/FL/04 que había circulado entre las poblaciones de galgos en Florida antes del brote de Enero 2004, se sometieron a ensayo sueros de archivo de 65 galgos de carreras para determinar la presencia de anticuerpos contra Canine/FL/04 utilizando los análisis de IH y MN. No hubo anticuerpos detectables en 33 perros muestreados de 1996 a 1999. De los 32 perros muestreados entre 2000 y 2003, 9 fueron seropositivos en ambos análisis - 1 en 2000, 2 en 2002 y 6 en 2003 (Tabla 5). Los perros seropositivos se encontraron en pistas de Florida implicadas en brotes de enfermedad respiratoria de etiología desconocida a partir de 1999 a 2003, lo que sugiere que un virus tipo Canine/FL/04 puede haber sido el agente causante de esos brotes. Para investigar esta posibilidad, se examinaron tejidos de archivo de galgos que murieron a causa de bronconeumonía hemorrágica en Marzo de 2003. Productos homogeneizados de pulmón inoculados en células MDCK y embriones de pollo de un perro produjeron virus de la influenza H3N8, denominada A/Canine/Florida/242/2003 (Canine/FL/03). El análisis de secuencias del genoma completo de Canine/FL/03 reveló una identidad >99% con Canine/FL/04 (Tabla 4), lo que indica que los virus de tipo Canine/FL/04 habían infectado galgos antes de 2004.

Ejemplo 6

De Junio a Agosto de 2004, se produjeron brotes de enfermedad respiratoria en miles de galgos de carreras en 14 pistas de Florida, Texas, Alabama, Arkansas, Virginia Occidental, y Kansas.

Los funcionarios de algunas de estas pistas estimaron que al menos 80% de su población canina tuvo la enfermedad clínica. La mayoría de los perros tuvieron signos clínicos de fiebre ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) y tos similares a los perros en el brote de Enero de 2004, pero muchos perros también tuvieron una descarga nasal mucopurulenta. Se informó de múltiples muertes, pero no se pudo determinar una tasa de mortalidad exacta.

Los autores de la presente invención recogieron sueros agudos y convalecientes pareados de 94 perros ubicados en 4 pistas de Florida: 56% de estos perros tuvieron aumentos de ≥ 4 veces en los títulos de anticuerpos frente a Canine/FL/04, y 100% fueron seropositivos (Tabla 6). Los sueros convalecientes de 29 perros en Virginia Occidental y Kansas también tuvieron anticuerpos contra Canine/FL/04. Se aislaron virus de la influenza A (H3N8) de los pulmones de un galgo que murió de bronconeumonía hemorrágica en una pista en Texas. El análisis de secuencia de todo el genoma de esta cepa, denominada A/Canine/Texas/1/2004 (Canine/TX/04), reveló $\geq 99\%$ de identidad con Canine/FL/04 (Tabla 4). El aislamiento de los tres virus de la influenza estrechamente relacionados a partir de los casos caninos fatales durante un período de 13 meses y de diferentes ubicaciones geográficas, junto con la evidencia serológica sustancial de infección generalizada entre galgos de carreras, sugirió la circulación sostenida de un virus tipo Canine/FL/04 en la población de perros.

El análisis filogenético de los genes de HA de Canine/FL/03, Canine/FL/04, y Canine/TX/04 mostró que constituyen un grupo monofilético con el apoyo de Bootstrap robusto que era claramente distinto de los genes H3 contemporáneos de virus equinos aislados en 2002 y 2003 (Figura 1B). El análisis filogenético y las comparaciones por pares de las secuencias de nucleótidos de los otros 7 segmentos genómicos apoyaron la segregación de los genes caninos como un claro sublinaje más estrechamente relacionado con el linaje del virus equino (datos no mostrados, y Tabla 4). La agrupación de los genes de la influenza canina como un grupo monofilético separado de la influenza equina también es apoyada por la presencia de 4 cambios de aminoácidos firma en la HA (Tabla 2). Junto con los resultados serológicos de 2003 y 2004, estos datos son compatibles con un solo evento de transmisión del virus de los caballos a los perros con la posterior extensión horizontal del virus en la población de galgos. Sin embargo, la repetida introducción de este linaje único de virus de la influenza a partir de una especie reservorio no identificada no se puede excluir formalmente, por improbable que sea.

La HA viral es un determinante crítico de la especificidad de especie anfitriona de virus de la influenza (Suzuki *et al.*, 2000). Para identificar residuos dentro de HA que pueden estar asociados con la adaptación al anfitrión canino, los autores de la presente invención compararon la secuencia de aminoácidos deducida de las HA caninas con las de los virus equinos contemporáneos. Cuatro cambios de aminoácidos diferencian las secuencias de aminoácidos consenso de HA equina y canina maduras: N83S, W222L, I328T, y N483T (véase la Tabla 2). Los virus caninos tienen una delección de aminoácidos en comparación con las secuencias de consenso equino. Por lo tanto, la posición del aminoácido 7 en la secuencia de HA equina es la posición 6 en la secuencia de HA canina, la posición del aminoácido 29 de la secuencia de HA equina es la posición 28 en la secuencia de HA canina, la posición del aminoácido 83 en la secuencia de HA equina es la posición 82 en la secuencia de HA canina, etc. Por lo tanto, los

cuatro aminoácidos sustituidos están en la posición 82, 221, 327, y 482 de la secuencia de aminoácidos mostrada en el SEQ ID NO: 33 y el SEQ ID NO: 34. La sustitución de serina por asparagina en la posición 83 de la secuencia consenso es un cambio de significado funcional desconocido ya que diversos residuos polares se encuentran en moléculas de H3 de otras especies. La isoleucina estrictamente conservada en la posición 328 de la secuencia consenso cerca del sitio de escisión de la HA H3 ha sido sustituida por treonina. El papel fundamental de la escisión de HA por proteasas del anfitrión en la patogénesis sugiere que este cambio merece más estudio. La sustitución de leucina por triptófano en la posición 222 de la secuencia consenso es bastante notable, ya que representa un cambio no conservativo adyacente al bolsillo de unión de ácido siálico, que podría modular la función receptora (Weis *et al.*, 1988). Curiosamente, la leucina en la posición 222 no es única para HA H3 canina ya que se encuentra típicamente en los subtipos de HA H4, H8, H9, y H12 (Nobusawa *et al.*, 1991; Kovacova *et al.*, 2002). La sustitución de leucina puede ser más compatible con la especificidad del virus para anfitriones mamíferos ya que se han referido infecciones de cerdos con el subtipo H4 (Karasin *et al.*, 2000) y seres humanos y cerdos con virus de subtipo H9 (Peiris *et al.*, 1999). La sustitución de asparagina por treonina en la posición 483 de la secuencia consenso dio como resultado la pérdida de un sitio de glicosilación en la subunidad HA2 que se conserva en todos los subtipos de HA (Wagner *et al.*, 2002). Aunque queda por determinar la importancia de estos cambios de aminoácidos en la HA para la adaptación de un virus equino a los perros, se han observado previamente cambios de aminoácidos similares en asociación con la transferencia entre especies (Vines *et al.*, 1998; Matrosovich *et al.*, 2000). Las diferencias de aminoácidos entre otras proteínas virales de la influenza de la descripción y la secuencia consenso equina se muestran en las Tablas 19 a 25.

La fuente del virus de la influenza equina que infectó inicialmente los galgos de carreras sigue siendo especulativa. Las perreras de los canódromos no se encuentran cerca de caballos o de hipódromos, lo que sugiere que el contacto entre galgos y caballos en proceso de expulsión y liberación del virus no es una explicación suficiente para los múltiples brotes en diferentes estados en 2004. Una fuente potencial de exposición al virus equino es la alimentación de carne de caballo a los galgos, cuya dieta se complementa con la carne cruda suministrada por las envasadoras de carne que entregan las canales, incluyendo caballos que pudieran ser portadores de la influenza. Los precedentes de este modo de infección incluyen informes de la transmisión entre especies de virus de la influenza aviar H5N1 a los cerdos y felidos del zoológico alimentados con carcasas de pollos infectados (Webster, 1998; Keawcharoen *et al.*, 2004; Kuiken *et al.*, 2004). Aunque se trata de una vía plausible para la introducción inicial de la influenza equina en los perros, no explica los recientes brotes de influenza en varios miles de perros en diferentes estados. El estudio de los autores de la presente invención de la inoculación experimental demostró la presencia de virus en las fosas nasales y la orofaringe de los perros, aunque a títulos modestos. Sin embargo, estos resultados indican que la expulsión y liberación del virus es posible, y que la transmisión entre perros del virus mediante aerosoles de gotitas grandes, fómites, o contacto mucosal directo podría desempeñar un papel en la epizootiología de la enfermedad.

La transferencia entre especies de un virus de la influenza de mamíferos completo a una especie de mamífero no relacionada es un evento raro. Estudios previos han proporcionado evidencias serológicas o virológicas limitadas, pero no ambas, de infección transitoria de perros con virus de la influenza humana A (H3N2) (Nikitin *et al.*, 1972, Kilbourne, *et al.*, 1975; Chang *et al.*, 1976; Houser *et al.*, 1980). Sin embargo, no hubo pruebas de circulación sostenida en el anfitrión canino. Aunque la transferencia directa de virus de la influenza porcina de cerdos a personas está bien documentada (DACSO *et al.*, 1984; Kimura *et al.*, 1998; Patriarca *et al.*, 1984; Top *et al.*, 1977), no hay evidencia de la adaptación de los virus porcinos a anfitriones humanos. En este informe, los autores de la presente invención proporcionan evidencia virológica, serológica y molecular de la transmisión entre especies de un virus de la influenza A equina (H3N8) completo a otra especie de mamífero, el perro. Las sustituciones de aminoácidos únicas en el virus HA canino, junto con la confirmación serológica de infección de perros en múltiples estados de los EE.UU., sugieren la adaptación del virus al anfitrión canino. Dado que los perros son un animal de compañía primario para los seres humanos, estos resultados tienen implicaciones para la salud pública; los perros pueden proporcionar una nueva fuente para la transmisión de virus de la influenza A novedosos a los seres humanos.

Tabla 1. Respuesta de anticuerpos a A/Canine/Florida/43/04 (H3N8).

Respuesta	Perros enfermos (11) ^a		Contactos sanos (16) ^b	
	IH ^c	SN ^d	IH	SN
Seroconversión (%) ^e	73	73	38	50
Seropositivos (%) ^f	82	82	100	100
Media geométrica del título ^g	329	424	268	431

^aNúmero de perros con signos clínicos de enfermedad.

^bNúmero de perros asintomáticos alojados en contacto con perros clínicamente enfermos.

^cAnálisis de inhibición de la hemaglutinación (IH) utilizando virus A/Canine/Florida/43/04.

^dAnálisis de microneutralization (MN) que utiliza el virus A/Canine/Florida/43/04.

^ePorcentaje de perros con al menos un aumento de 4 veces en el título de anticuerpos en sueros agudos y convalecientes pareados.

^fPorcentaje de perros con un título de anticuerpos positivo (título de IH ≥ 32 : título de MN ≥ 80) en sueros convalecientes.

^gMedia geométrica del título de anticuerpos de los sueros de convalecientes.

Tabla 2. Diferencias de aminoácidos entre las hemaglutininas H3 canina y equina.

Consenso H3 equina	Can/FL/03	Can/FL/04	Can/TX/04	Importancia funcional potencial
G7*	D	- [†]	-	D también encontrado HA H3 de pato y humana
I29	-	M	M	I se conserva en las HA H3 de todas las especies
N83	S	S	S	Varios aminoácidos polares presentes en esta posición en las HA H3 de otras especies
S92	-	N	-	N está presente en algunas HA H3 de pato
L118	-	-	V	L se conserva en todas las HA H3
W222	L	L	L	W se conserva en la mayoría de las HA H3 de todas las especies; situado cerca del sitio de unión al receptor
A272	V	A	V	V está presente en algunos productos aislados equinos recientes
I328	T	T	T	T se conserva estrictamente en todas las HA H3 aviares, porcinas o humanas
N483	T	T	T	N aparece en todas las H3 y otros subtipos de HA. El reemplazo da como resultado la pérdida de un sitio de glicosilación.
K541	-	R	-	Cambio conservativo de un aminoácido alcalino

* Residuo de aminoácido (código de una letra) y la posición en la HA H3 madura. El código de aminoácidos es: A = alanina, D = ácido aspártico, G = glicina, I = isoleucina, K = lisina, L = leucina, M = metionina, N = asparragina, R = arginina, S = serina, T = treonina, V = valina, W = triptófano.

[†]Indica que no hay ningún cambio en las HA H3 equinas consenso.

Tabla 3. Inhibición de la hemaglutinación de un producto aislado de virus por antisueros de referencia para diferentes subtipos de HA.

Antisueros de referencia	Especificidad de HA	Título de IH ^a
Puerto Rico/8/34	H1	5
Swine/Iowa15/30	H1	5

Tabla 3. Inhibición de la hemaglutinación de un producto aislado de virus por antisueros de referencia para diferentes subtipos de HA.

Antisueros de referencia	Especificidad de HA	Título de IH ^a
Singapore/01/57	H2	5
Shanghai/11/87	H3 ^b	5
Equine/Miami/1/63	H3	160
Duck/Czechoslovakia/56	H4	5
Tern/South Africa/61	H5	5
Turkey/Massachussetts/65	H6	5
Peste aviar/Dutch/27	H7	5
Peste aviar/Rostock/34	H7	5
Equine/Prague/1/56	H7	5
Turkey/Ontario/6118/68	H8	5
Quail/Hong Kong/G1/97	H9 ^b	5
Pollo/Hong Kong/G9/97	H9 ^b	5
Chicken/Germany/49	H10	5
Duck/England/56	H11	5
Gull/Maryland/704/77	H13	5
Suero normal de oveja	-	5
Suero normal de hurón	-	5

^aTítulo de inhibición de la hemaglutinación para el producto aislado de virus del perro núm. 43.

^bLos antisueros policlonales se produjeron en hurones, mientras que el resto de los antisueros se produjeron en ovejas o cabras.

Tabla 4. Homología de secuencia de los genes A/Canine/Florida/43/04 (H3N8) para las cepas equina, aviar, porcina, y humana de la influenza A.

Gen	Equina	Aviar	Porcina	Humana
PB2 D124147	96,9 (98,7) ^a Eq/Kentucky/2/8 M73526	88,6 (96,8) Mall/Alberta/98/85 AY633315	87,9 (96,8) Sw/Ontario/ 01911-1/99 AF285892	86,2 (96,4) PR/8/34 (HK/213/03) AF389115 (AY576381)
PB1 DQ124148	97,1 (98,8) Ec/Tennessee/5/86 M25929	83,9 (97,1) Ck/britishcolumbia/04 (Gull/MD/704/77) AY61675 (M25933)	83,9 (97,1) Sw/Korea/S109/04 (Sw/Saskatch/18789/02) AY790287 (AY619955)	83,9 (97,1) WSN/33 (Sing/1/57) J02178 (M25924)
PA DQ124149	96,3 (97,5) M26082 Eq/Tennessee/5/86	87,0 (94,3) Ck/Chile/4591/02 (Ostrich/SA/08103/95) AY303660 (AF508662)	84,3 (94,6) Sw/Hong Kong/126/02 M26081	83,8 (93,4) Taiwán/2/70 (Vietnam/1203/04) AY210199 (AY818132)
HA (H3) DQ124190	97,4 (97,1) Eq/FL/1/93 L39916	80,7 (89,0) Dk/Norway/1/03, AJ841293	80,0 (87,7) Sw/Ontario/42729a/01 AY619977	81,8 (87,9) HK/1/68 AF348176
NP DQ124150	96,6 (97,9) Ec/Tennessee/5/86 M30758	87,9 (95,1) Ck/Chile/176822/02 AY303658	85,4 (93,5) Sw/Ontario/42729a/01 (Sw/Fujian/1/2003) AY619974 (AY747611)	84,7 (93,0) HK/1073/99 (Hong Kong/53 8/97) AF255742

Tabla 4. Homología de secuencia de los genes A/Canine/Florida/43/04 (H3N8) para las cepas equina, aviar, porcina, y humana de la influenza A.

Gen	Equina	Aviar	Porcina	Humana
				(AF255751)
NA (N8) DQ124151	96,8 (97,0) Eq/Tennessee/5/86 L06583	84,0 (85,2) Dk/NJ/2000 L06583	na ^b	b na
M DQ124152	97,9 (95,7) Eq/Tennessee/5/86 (Eq/Kentucky/92) M63529 (AF001683)	94,1 (94,0) Tky/Mn/833/80 AF001683	93,7 (93,5) Sw/Saskatchewan/18789/02 M63527	91,2 (95,4) WSN/33 (Hong Kong/1073/99) J02177 (AJ278646)
NS DQ124153	97,5 (95,7) Ec/Tn/5/86 (Ec/Kentucky/92) M80973 (AF001671)	92,0 (90,4) Mal/NY/6750/78 M80945	91,1 (89,1) Sw/China/8/78 (Sw/Korea/S452/04) M80968 (AY790309)	91,4 (90,0) Brevig Mission/1/18 AF333238

^aPorcentaje de identidad de secuencia de nucleótidos y de aminoácidos (entre paréntesis) de genes A/Canine/Florida/43/04 (H3N8) con el gen más homólogo del virus de productos aislados del virus de la influenza de la especie, seguido de sus números de acceso de la base de datos de secuencias GenBank.

^bNo aplicable: Nunca se informó de la neuraminidasa N8 en virus humanos o porcinos.

Tabla 5. Títulos de anticuerpos a A/canine/Florida/43/04 (H3N8) en el suero recogido de galgos de 1996 a 2003.

	Año ^a					
	1996	1997	1998	2000	2002	2003
Núm. de perros a prueba	8	6	19	4	6	22
Núm. de perros seropositivos	0	0	0	1	2	6
Títulos de anticuerpos ^b				512	232, 524	280-2242

^aAño de la recogida de las muestras de suero de galgos de carreras en Florida.

^bTítulos de anticuerpos en el análisis de microneutralización para perros seropositivos, incluida el conjunto de los seis perros seropositivos de 2003.

Tabla 6. Respuesta de anticuerpos a A/canine/Florida/43/04 (H3N8) en galgos de carreras en las 4 pistas de Florida en Junio de 2004.

Respuesta	Pista	Pista B	Pista C	Pista D
Número de perros sometidos a ensayo ^a	37	10	22	25
Seroconversión (%) ^b	46	90	100	64
Seropositivos (%) ^c	100	100	100	100
Media geométrica del título ^d	401	512	290	446

^aNúmero de perros clínicamente enfermos sometidos a ensayo mediante IH utilizando A/canine/Florida/43/04 (H3N8).

^bPorcentaje de perros con aumento ≥ 4 veces en el título de anticuerpos entre los sueros agudos y convalecientes.

^cPorcentaje de perros con un título positivo de anticuerpos (título de IH>16) en el suero convaleciente.

^dMedia geométrica del título de anticuerpos de los sueros de convalecientes.

Materiales y métodos para los Ejemplos 7-11

Tejidos caninos

Se realizaron exámenes post mortem por el Servicio de Anatomía Patológica de la Universidad de Florida, Facultad de Medicina Veterinaria de 6 perros de raza mixta que murieron en Abril/Mayo de 2005 durante un brote de influenza en un centro de acogida en el noreste de la Florida, y de un perro mascota Yorkshire Terrier que murió en Mayo de

2005 durante un brote de influenza en una clínica veterinaria en el sureste de Florida. Los tejidos se fijaron en formalina tamponada neutra al 10%, se embebieron en parafina, y secciones de 5 µm se tiñeron con hematoxilina y eosina para el diagnóstico histopatológico. Los tejidos no fijados se almacenaron a -80°C en espera de los análisis virológicos.

5 Extracción de ARN a partir de muestras de tejido canino

Los tejidos pulmonares congelados de cada uno de las 7 perros se descongelaron y se homogeneizaron en medio esencial mínimo (MEM) con un suplemento de albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5% y antibióticos (gentamicina y ciprofloxacino), utilizando un triturador de tejidos desechable (Kendall, Lifeline Medical Inc., Danbury, CT). El ARN total se extrajo utilizando un kit comercial (RNeasy® Mini Kit, QIAGEN Inc., Valencia, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se eluyó en un volumen final de 60 µl de tampón. El ARN total se extrajo también a partir de tejido de pulmón recogido de perros sin enfermedad respiratoria.

15 RT-PCR en tiempo real

La RT-PCR cuantitativa en tiempo real de un solo paso se realizó en ARN total extraído de las muestras de tejido canino utilizando el QuantiTect® Probe RT-PCR Kit que contiene ROX como un colorante de referencia pasivo (QIAGEN Inc., Valencia, CA). En pocas palabras, se utilizaron 2 conjuntos de cebador-sonda para la detección de secuencias de la influenza A en cada muestra (**Tabla 7**). Una conjunto sonda-cebador fue selectivo para las secuencias de genes de la hemaglutinina (H3) canina. El otro conjunto de sonda-cebador se dirigía a una región altamente conservada del gen de la matriz (M) del virus de la influenza tipo A. Para cada RT-PCR en tiempo real, se añadieron 5 µl de ARN total extraído a una mezcla de reacción que contenía 12,5 µl de 2X QuantiTech® Probe RT-PCR Master Mix, 0,25 µl de QuantiTech® RT Mix, cebadores directos e inversos (concentración final 0,4 µM para cada uno), sonda (de concentración final, 1 µM) y agua libre de ARNasa en un volumen final de 25 µL. Se utilizaron TaqMan® Ribosomal RNA Control Reagents (Applied Biosystems, Foster City, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante para la detección de ARNr 18S como un control interno endógeno para detectar la presencia de ARN extraído de las muestras de tejido caninos.

30 La RT-PCR cuantitativa en tiempo real de un solo paso se realizó se realizó sobre las mezclas de reacción en un Sistema Mx3000P® QPCR (Stratagene, La Jolla, CA). Las condiciones de ciclación incluían una etapa de transcripción inversa a 50°C durante 30 minutos, una etapa de desnaturalización inicial a 95°C durante 15 minutos para activar la ADN polimerasa HotStarTaq®, y amplificación durante 40 ciclos. Cada ciclo de amplificación incluía desnaturalización a 94°C durante 15 segundos, seguido de recocido/extensión a 60°C durante 1 minuto. Las señales fluorescentes FAM (longitud de onda de emisión de 518 nm) y VIC (longitud de onda de emisión 554 nm) se registraron al final de cada ciclo. El ciclo umbral (Ct) se determinó mediante el establecimiento del umbral de fluorescencia (dR) a 1000 en cada experimento individual. Se utilizó el programa de soporte lógico Mx3000P® versión 2.0 (Stratagene, La Jolla, CA) para la adquisición y el análisis de datos. Las muestras fueron consideradas positivas para el virus de la influenza A cuando el ciclo umbral (Ct) para el gen H3 o M fue de 3 unidades menos que el Ct para los tejidos pulmonares de los perros sin enfermedad respiratoria. El control positivo consistió en la amplificación de ARN extraído del virus A/canine/FL/242/03 (H3N8).

Aislamiento del virus en células MDCK

45 Los tejidos pulmonares congelados de cada uno de los 7 perros se descongelaron y se homogeneizaron en 10 volúmenes de Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con un suplemento de (BSA) 0,5% y antibióticos (gentamicina y ciprofloxacina). Los restos sólidos se separaron mediante centrifugación y los sobrenadantes se inocularon en células de riñón canino Madin-Darby (MDCK) cultivadas en DMEM con un suplemento de 1 µg/mL de tripsina tratada con TPCK (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO) y antibióticos (gentamicina y ciprofloxacina). Las células se cultivaron en matraces de 25 cm² a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía 5% de CO₂. Los cultivos se observaron diariamente durante los cambios morfológicos y se recogieron 5 días después de la inoculación. Los cultivos cosechados se aclararon mediante centrifugación y los sobrenadantes se inocularon en células MDCK de nueva aportación como se describe para la inoculación inicial; se realizaron dos pases adicionales para las muestras que no mostraron evidencia de virus de la influenza mediante hemaglutinación o RT-PCR. La actividad de hemaglutinación en los sobrenadantes aclarado se determinó utilizando glóbulos rojos de pavo al 0,5% como se ha descrito previamente (Burlison, F. *et al.*, 1992; Kendal, P. *et al.*, 1982). La RT-PCR se realizó como se describe a continuación.

60 Aislamiento del virus en huevos embrionados de pollo

Los productos homogeneizados se prepararon a partir de tejidos pulmonares congelados como se ha descrito anteriormente para la inoculación a las células MDCK. Los productos homogeneizados (0,2 mL) se inocularon en el saco alantoideo de huevos de gallina embrionados de 10 días de edad. Después de 48 horas de incubación a 35°C, los huevos se enfriaron a 4°C durante la noche antes de recoger el fluido alantoideo. La actividad de

hemaglutinación en los sobrenadantes aclarados se determinó utilizando glóbulos rojos de pavo al 0,5% como se ha descrito previamente (Burlison, F. *et al.*, 1992; Kendal, P. *et al.*, 1982). La RT-PCR se realizó como se describe a continuación. Se realizaron dos pases adicionales en huevos embrionados para las muestras que no mostraron evidencia de virus de la influenza después de la inoculación inicial.

5 RT-PCR, secuenciación de nucleótidos, y análisis filogenéticos

El ARN viral se extrajo del sobrenadante de MDCK o fluido alantoideo utilizando el QIAamp[®] Viral RNA Mini Kit (QIAGEN Inc., Valencia, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ARN viral se sometió a transcripción inversa a ADNc utilizando QIAGEN[®] OneStep RT-PCR Kit (QIAGEN Inc., Valencia, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. la amplificación mediante PCR de la región codificante de los 8 genes virales de la influenza en el ADNc se realizó como se ha descrito previamente (Klimov, A. *et al.*, 1992b), utilizando conjuntos de cebadores universales específicos de los genes (secuencias de los cebadores disponibles bajo petición). Los amplicones de ADN resultantes se utilizaron como moldes para la secuenciación automática en el secuenciador de ADN automático ABI PRISM[®] 3100 utilizando la química de secuenciación cíclica con colorante terminador (Applied Biosystems, Foster City, CA). Las secuencias de nucleótidos se analizaron utilizando Lasergene 6 Package[®] (DNASTAR, Inc., Madison, WI). Se utilizó el programa de soporte lógico PHYLIP versión 3.5[®] para estimar las filogenias y calcular los valores Bootstrap de las secuencias de nucleótidos (Felsenstein, J., 1989). Los árboles filogenéticos se compararon con los generados por el análisis de vecino más próximo con el modelo de Tamura-Nei implementado en el programa MEGA[®] (Kumar, S. *et al.*, 2004) y se confirmaron mediante el Programa PAUP[®] 4.0 Beta (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA).

Análisis de inhibición de la hemaglutinación (IH)

25 Las muestras de suero se incubaron con la enzima destructora de receptores (RDE, DENKA SEIKEN Co., Ltd., Tokio, Japón) (1 parte de suero: 3 partes RDE) durante 16 horas a 37°C antes de la inactivación por calor durante 30 minutos a 56°C. El virus Influenza A/Canine/Jacksonville/05 (H3N8) se hizo crecer en células MDCK durante 72 horas a 37°C en CO₂ al 5%. Los sobrenadantes de cultivo del virus se cosecharon, se aclararon mediante centrifugación y se almacenaron a -80°C. Todos los demás virus utilizados en el análisis de IH fueron cultivados en huevos de gallina embrionados de 10 días de los cuales se recogió y almacenó el fluido alantoideo a -80°C. El análisis de IH se realizó como se ha descrito previamente (Kendal, P. *et al.*, 1982). En resumen, se añadieron 4 unidades hemaglutinantes de virus en 25 µl a un volumen igual de suero diluido seriadamente en placas de 96 pocillos de plástico y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió un volumen igual de glóbulos rojos de pavo al 0,5% y los títulos de hemaglutinación se estimaron visualmente al cabo de de 30 minutos. El título de IH de referencia se definió como la última dilución de suero que inhibe completamente la hemaglutinación.

Ejemplo 7 - Casos clínicos

40 En Abril y Mayo de 2005, se produjo un brote de enfermedad respiratoria descrito anteriormente (Crawford, P. C. *et al.*, 2005) en perros alojados en un centro de acogida en el noreste de Florida. El brote afectó a por lo menos 58 perros de edades comprendidas entre 3 meses y 9 años, e incluyó perros de raza pura, así como razas mixtas. Los signos clínicos más frecuentes fueron descarga nasal purulenta y tos durante 7 a 21 días. De los 43 perros que tuvieron enfermedad clínica durante ≥ 7 días, 41 tuvieron títulos de anticuerpos IH para canine/FL/04 (H3N8) que oscilaban de 32 a >1024. Al menos 10 perros progresaron a neumonía, de los cuales 6 fueron sacrificados. Estos 6 perros de raza mixta incluyeron 3 machos y 3 hembras de edades comprendidas entre 4 meses y 3 años. La duración de los signos clínicos varió de 2 a 10 días en el momento de la eutanasia. En el examen post mortem, estos perros tenían congestión pulmonar y edema. El examen histológico de las vías respiratorias reveló rinitis, traqueítis, bronquitis, bronquiolitis, y bronconeumonía supurativa. Hubo necrosis y erosión de las células epiteliales en la tráquea, bronquios, bronquiolos y glándulas bronquiales. Los tejidos respiratorios fueron infiltrados por neutrófilos y macrófagos.

55 En Mayo de 2005, se produjo un brote de enfermedad respiratoria en 40 perros mascota en una clínica veterinaria en el sureste de Florida. Los signos clínicos más frecuentes fueron descarga nasal purulenta y tos durante 10 a 30 días. De los 40 perros, 17 fueron seropositivos para canine/FL/04 (H3N8) con niveles de anticuerpos IH que oscilaban de 32 a >1024. Se produjo seroconversión en 10 perros para los cuales estaban disponibles los sueros agudos y convalecientes pareados. Tres perros progresaron a la neumonía. Uno de estos perros, un Yorkshire Terrier de 9 años de edad, murió 3 días después de la aparición de los signos clínicos. Este perro tenía traqueobronquitis, congestión y edema pulmonar, y bronconeumonía grave. Similar para los 6 perros del albergue, hubo necrosis de las células epiteliales y erosión de las vías respiratorias e infiltrados neutrofilos en los tejidos.

Ejemplo 8 - RT-PCR en tiempo real y aislamiento viral

Los tejidos pulmonares de los 7 perros fueron analizados mediante análisis de RT-PCR cuantitativa en tiempo real que detecta el gen M de la influenza tipo A y el gen H3 del virus de la influenza H3N8 canina. Los pulmones de los 7 perros fueron positivos tanto para el gen M de la influenza A como para el gen H3 de la influenza canina (**Tabla 8**). Después de 3 pases en células MDCK, el virus de la influenza A subtipo H3N8 se aisló de los pulmones de un perro del albergue que murió después de 3 días de neumonía. Este virus se denominó A/canine/Jacksonville/05 (H3N8) (canine/Jax/05). Después de 2 pases en huevos embrionados de pollo, virus de la influenza A subtipo H3N8 fue recuperado de los pulmones del perro mascota que también murió después de 3 días de neumonía. Este virus se denominó A/canine/Miami//05 (H3N8) (canine/Miami/05).

10 Ejemplo 9 - Análisis genéticos de los productos aislados de influenza A canina H3N8

Los análisis de secuencia de canine/Jax/05 y canine/Miami/05 revelaron que sus genes de hemaglutinina (HA) fueron idénticos en 98% a los productos aislados de canine/FL/04, canine/TX/04, y canine/Iowa/05 recuperados de la pulmones de los galgos de carreras que murieron de neumonía durante los brotes de influenza en las pistas en 2004 y 2005 (Crawford, P.C. *et al.*, 2005; Yoon K-Y. *et al.*, 2005). Además, los genes de HA de canine/Jax/05 y canine/Miami/05 fueron idénticos en 98% a los virus de la influenza equina contemporáneos aislados después del año 2000. Las comparaciones filogenéticas de los genes de HA mostraron que los virus canine/Jax/05 y canine/Miami/05, se agruparon con productos aislados de galgos canine/FL/04, canine/TX/04, y canine/Iowa/05 y productos aislados equinos contemporáneos, formando de un grupo distinto al de los virus equinos más antiguos aislados en a principios de la década de 1990 (**Figura 4**). Por otra parte, los productos aislados de canine/Jax/05, canine/Miami/05, y canine/Iowa/05 estuvieron más estrechamente relacionados con canine/Tx/04 que con cualquiera de canine/FL/04 o canine/FL/03. Los productos aislados de 2005 formaron un subgrupo que parece ramificarse a partir de los virus caninos de 2003 y 2004 anteriores con diferencias en aproximadamente 10 sitios informativos de parsimonia. Estas diferencias apoyan la hipótesis de que el virus de la influenza canina está siendo transmitido horizontalmente de perro a perro en lugar de ser reintroducido periódicamente a partir de una fuente externa. La acumulación de mutaciones de 2003 a 2005 ilustra el proceso de adaptación continuo que el virus debe experimentar después de ser transmitido a un nuevo anfitrión, como se espera que haya tenido lugar para los virus de la influenza canina.

30 Ejemplo 10 - Análisis de aminoácidos de productos aislados de la influenza A canina H3N8.

Hubo sustituciones de aminoácidos conservados en los 6 productos aislados caninos que los diferenciaban de los virus de la influenza equina contemporáneos (**Tabla 9**). Estas sustituciones conservadas fueron I15M, N83S, W222L, I328T, y N483T. Las comparaciones filogenéticas de la proteína HA madura mostraron que los virus canine/Jax/05, canine/Miami/05, y canine/Iowa/05 formaron un subgrupo con el producto aislado de canine/TX/04 (**Figura 4**). Hubo cambios de 3 aminoácidos (L118V, K261N, y G479E) que diferenciaron este subgrupo de los otros virus caninos (**Tabla 9**). Hubo cambios de 2 aminoácidos (F79L y G218E) que diferenciaron los productos aislados de 2005 de su raíz canine/TX/04. Además, los productos aislados de 2005 de perros no galgos, canine/Jax/05 y canine/Miami/05, difirieron del producto aislado de galgo canine/Iowa/05 en un cambio de aminoácido, R492K. Finalmente, canine/Jax/05 difirió de canine/Miami/05 en un solo aminoácido, S107P. En todos los demás virus equinos y caninos H3N8, S se conserva en la posición 107 a excepción de A/Equine/Jilin/1/89 que tiene una T (Guo Y. *et al.*, 1992).

Ejemplo 11 - Análisis antigénicos de los productos aislados de influenza A canina H3N8

Se realizaron ensayos de inhibición de la hemaglutinación (IH) utilizando un panel de antígenos de virus de la influenza equina más antiguos y contemporáneos y virus de la influenza canina, y suero recogido en 2005 de los caballos y los perros que habían sido infectados con el virus de la influenza (Tabla 10). También se incluyó en los análisis el suero de hurones inmunizados contra canine/FL/04. Los títulos de anticuerpos de IH de suero equino fueron 8-16 veces mayores cuando se sometieron a ensayo con virus equinos contemporáneos en comparación con los productos aislados más antiguos, pero disminuyeron por lo menos 4 veces cuando se sometieron a ensayo con los virus caninos. El suero canino no fue reactivo con los virus equinos más antiguos, pero los títulos de anticuerpos aumentaron 4 veces cuando se sometieron a ensayo con productos aislados equinos y caninos contemporáneos. Esto también se observó para el suero de los hurones inmunizados contra el virus de la influenza canina. Estos patrones de seroreactividad demostraron la similitud antigénica entre los virus de la influenza canina y los virus de la influenza equina contemporáneos y fueron compatibles con los análisis filogenéticos. Los títulos de anticuerpos en sueros equinos, caninos, y de hurón con respecto al producto aislado de canine/Miami/05 fueron similares a aquellos para el producto aislado caninos de 2003 y 2004. Sin embargo, los títulos fueron de 2 a 4 veces inferiores para el producto aislado de canine/Jax/05. Esto sugiere que canine/Jax/05 es antigénicamente distinto de los otros productos aislados caninos, lo que en parte puede estar relacionado con el cambio de un solo aminoácido en la posición 107 en la HA madura.

Tabla 7. Cebadores y sondas para análisis de RT-PCR cuantitativa en tiempo real para el gen de la matriz del virus de la influenza A y el gen H3 de la influenza A canina (H3N8).

Cebador	Diana	Secuencia	Solicitud
Ca-H3-F387	H3 (nt 387-406)	5'-tatgcatcgctccgatccat-3' (SEQ ID NO: 79)	Cebador directo para H3
Ca-H3-R487	H3 (nt 487-467)	5'-gctccacttctccgtttga-3' (SEQ ID NO: 80)	Cebador inverso para H3
Ca-H3-P430	H3 (nt 430-459)	FAM-aattcacagcagagggattcacatggacag-BHQ1 (SEQ ID NO: 81)	Sonda TaqMan®
FluA-M-F151	M (nt 151-174)	5'-catggartggctaaagacaagacc-3' ^a (SEQ ID NO: 82)	Cebador directo para M
FluA-M-R276	M (nt 276-253)	5'-agggcattttggacaaakcgtcta-3'(SEQ ID NO: 83)	Cebador inverso para M
FluA-M-P218	M (nt 218-235)	FAM-acgcTcaccgTgcccAgt-BHQ1 ^b (SEQ ID NO: 84)	Sonda TaqMan®

^aLa letra r subrayada representa un nucleótido a o g y la letra k subrayada representa un nucleótido g o t.

^bLas letras mayúsculas representan residuos de ácido nucleico bloqueados.

Tabla 8. RT-PCR cuantitativa en tiempo real y aislamiento viral realizado en los tejidos pulmonares de perros que murieron de neumonía durante los brotes de enfermedad respiratoria en un albergue y clínica veterinaria en Florida.

Identificación del perro	Ubicación	Duración de la enfermedad clínica	RT-PCR en tiempo real		Aislamiento del virus
			M (Ct)	HA (Ct)	
A/canine/FL/242/03	control positivo		28,15	27,36	
1079	Albergue (NE FL)	2 días	29,81	28,84	ninguno
1078	Albergue (NE FL)	3 días	30,37	29,71	3 ^{er} Pase MDCK
318	Albergue (NE FL)	9 días	33,89	32,97	ninguno
320	Albergue (NE FL)	10 días	39,44	37,09	ninguno
319	Albergue (NE FL)	6 días	33,87	32,23	ninguno
1080	Albergue (NE FL)	6 días	38,87	38,23	ninguno
374	Clínica veterinaria (SE FL)	3 días	24,05	22,65	2 ^o Pase huevo

Tabla 9. Comparación de aminoácidos de la HA madura de virus de la influenza canina y virus de la influenza equina contemporáneos.

		Aminoácidos																
	7	15	54	78	79	83	92	107	118	159	218	222	261	328	479	483	492	541
A/equine/KY/5/02	G	I	N	V	F	N	S	S	L	N	G	W	K	I	G	N	R	K
A/equine/MA/213/03	.	.	.	A	S
A/equine/OH/1/03,	D	.	K	A	S
A/canine/FL/242/03	.	M	K	A	.	S	.	.	.	S	.	L	.	T	.	T	.	.
A/canine/FL/43/04	.	M	K	A	.	S	N	.	.	S	.	L	.	T	.	T	.	R
A/canine/TX/1/04	.	M	K	A	.	S	.	.	V	S	.	L	N	T	E	T	.	.
A/canine/Iowa/05	.	M	K	A	L	S	.	.	V	S	E	L	N	T	E	T	.	.
A/canine/Miami/05	.	M	K	A	L	S	.	.	V	S	E	L	N	T	E	T	K	.
A/canine/Jacksonville/05	.	M	K	A	L	S	.	P	V	S	E	L	N	T	E	T	K	.

Tabla 10. Los títulos de anticuerpos en suero canino, equino y de hurón contra virus de la influenza equina más antiguos y contemporáneos y virus de la influenza canina.

antígenos	Títulos de anticuerpo en suero ^a		
	Equino	Canino	Hurón ^b
equine/Miami/63	40	<10	16
equine/Ky/86	40	40	32
equine/KY/92	40	<10	32
equine/NY/99	320	40	128
equine/KY/05/02	320	160	256
equina/MA/213/03	640	160	512
equina/OH/01/03	640	160	512
canine/FL/03	160	160	512
canine/FL/04	160	80	512
canine/Tx/04	160	160	512
canine/Miami/05	160	80	256
canine/Jax/05	40	40	128

^aLos títulos de anticuerpos se determinaron en un análisis de inhibición de la hemaglutinación realizado con diluciones seriadas de suero equino, canino, o de hurón y los virus enumerados en la columna del antígeno.

^bSuero de los hurones inmunizados con virus canine/FL/04.

Materiales y métodos para los Ejemplos 12-15

5 Inóculo de virus de la influenza canina.

El inóculo de virus se preparó mediante inoculación de células epiteliales de riñón canino Madin-Darby (MDCK), con una provisión de partida de A/canine/FL/43/04 (H3N8), que representa el pase 3 del producto aislado original descrito previamente (Crawford *et al.*, 2005). Las células MDCK inoculadas en Medio Esencial Mínimo de Dulbecco (DMEM) con un suplemento de 1 µg/mL tripsina tratada con TPCK (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO) y antibióticos (gentamicina y ciprofloxacino) se cultivaron en matraces de 250 cm² a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía CO₂ al 5%. Los cultivos se observaron diariamente durante los cambios morfológicos y se recogieron 5 días después de la inoculación. Los cultivos cosechados fueron aclarados mediante centrifugación y los sobrenadantes se almacenaron a -80°C en espera de la inoculación a los perros. Una alícuota del sobrenadante se utilizó para la determinación del título de virus por el método de Reed y Muench. El título fue de 10⁷ dosis infectantes medianas de cultivo de tejidos (DICT₅₀) de A/canine/Florida/43/04 (canine/FL/04) por mL.

Inoculación experimental.

Se utilizaron ocho perros mestizos de 4 meses de edad criados de colonias (Marshall Bioresources, North Rose, NY) (4 machos y 4 hembras) para el estudio de inoculación experimental aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de la Universidad de Florida. Los pesos corporales de los perros oscilaron entre 13 a 17 kg. Los perros estaban sanos en base a exámenes físicos, pruebas de sangre de referencia, y registro de la temperatura corporal durante 2 semanas antes de la inoculación. Todos los perros estaban libres de la exposición previa al virus de la influenza canina en base a las pruebas serológicas realizadas en muestras pareadas de suero recogidas en el momento de la llegada en la instalación y después de 2 semanas. Los perros se anestesiaron mediante inyección intravenosa de propofol (Diprivan®, Zeneca Pharmaceuticals, 0,4 mg/kg de peso corporal al efecto) para la intubación con tubos endotraqueales. Seis perros (3 machos y 3 hembras) fueron inoculados con 10⁷ DICT₅₀ cada uno de virus canine/FL/04 en 5 mL de solución salina estéril administrada a la tráquea distal a través de un catéter de caucho de pequeño diámetro insertado en el tubo endotraqueal. Dos perros (1 macho y 1 hembra) fueron inoculados con un volumen igual de solución salina estéril. Los perros de control inoculados simuladamente fueron alojados en una sala diferente de los perros inoculados con virus y atendidos por personal diferente. Los exámenes físicos y los registros de la temperatura rectal se llevaron a cabo dos veces al día durante 6 días después de la inoculación (p.i.).

Recogida de frotis faríngeo y rectal.

Para supervisar la eliminación del virus, se recogieron muestras de orofaringe dos veces al día de cada perro los días 0 a 6 p.i. utilizando hisopos de poliéster (Fisher Scientific International Inc., Pittsburgh, PA). Los frotis se colocaron en 1 mL de solución salina tamponada con fosfato estéril (PBS) que contenía albúmina de suero bovino 0,5% (BSA). Se obtuvieron frotis rectales de cada perro diariamente los días 0 a 6. Se prepararon extractos de frotis mediante aclarado de los medios de transporte de frotis mediante centrifugación. Una alícuota de extracto de frotis se sometió a ensayo inmediatamente para determinar la nucleoproteína del virus la influenza A utilizando el kit de inmunoanálisis comercial Directigen™ (BD, Franklin Lakes, NJ) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El extracto restante se almacenó a -80°C en espera de otros ensayos virológicos.

Exámenes post mortem.

El día 1 p.i., un perro inoculado simuladamente y un perro inoculado con el virus fueron sacrificados mediante inoculación intravenosa de solución Beuthanasia-D® (1 mL/5 kg peso corporal; Schering-Plough Animal Health Corp). Un perro inoculado con el virus fue sacrificado de manera similar cada día entre los días 2 a 5 p.i. El día 6 p.i., se sacrificaron los perros restantes inoculados simuladamente y e inoculados con el virus. Se llevaron a cabo exámenes completos post mortem por uno de los investigadores (WLC). Los tejidos se fijaron en formalina tamponada neutra al 10%, se embebieron en parafina, y se tiñeron con hematoxilina y eosina secciones de 5 µm para el diagnóstico histopatológico o se procesaron para la inmunohistoquímica, como se describe a continuación. Los tejidos pulmonares no fijados se presentaron al Servicio de Microbiología/Parasitología/Serología de Diagnóstico Clínica de la Universidad de Florida, Facultad de Medicina Veterinaria para el aislamiento e identificación de bacterias. Las muestras se cultivaron en medios no selectivos, así como en medios selectivos para especies de *Bordetella* (Regan-Lowe; Remel, Lenexa, KS) y especies de *Mycoplasma* (Remel). Se realizaron todos los cultivos durante 21 días antes de informar de ningún crecimiento. Los tejidos no fijados también fueron almacenados a -80°C en espera de los análisis virológicos.

Inmunohistoquímica.

Secciones tráquea y de tejido pulmonar de 5 µm desparafinadas y rehidratadas se montaron en portaobjetos Bond-Rite™ (Richard-Allan Scientific, Kalamazoo, MI) y posteriormente se trataron con proteinasa K (DAKO Cytomation Inc., Carpintería, CA), seguido de reactivo de bloqueo de peroxidasa (DAKO® EnVision™ Peroxidase Kit, DAKO Corp., Carpintería, CA). Las secciones se incubaron con una dilución 1:500 de anticuerpo monoclonal contra la influenza A H3 (Chemicon International, Inc., Temecula, CA) durante 2 horas a temperatura ambiente. Los controles incluyeron la incubación de las mismas secciones con IgG de ratón (1 mg/mL, Serotec, Inc. Raleigh, NC), y la incubación del anticuerpo monoclonal con secciones de pulmón canino normales. Después del tratamiento con el anticuerpo primario, las secciones se incubaron con reactivos sustrato secundarios de inmunoperoxidasa y peroxidasa (Dako® EnVision™ Peroxidase Kit, Dako Corp.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las secciones se contratiñeron con hematoxilina, se trataron con Clarifier Núm. 2 y Bluing Reagent (Richard-Allan Scientific, Kalamazoo, MI), se deshidrataron, y se aplicaron cubreobjetos con Permount (ProSciTech, Queensland, Australia).

Extracción de ARN de frotis y tejidos.

Los tejidos pulmonares y traqueales de cada perro se descongelaron y se homogeneizaron en medio esencial mínimo (MEM) con un suplemento de albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5% y antibióticos (gentamicina y ciprofloxacina), utilizando un triturador de tejidos desechable (Kendall, Lifeline Medical Inc., Danbury, CT). El ARN total se extrajo de los productos homogeneizados de tejido así como de extractos de frotis orofaríngeos y rectales utilizando un kit comercial (RNeasy® Mini Kit, QIAGEN Inc., Valencia, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se eluyó en un volumen final de 60 µl de tampón.

RT-PCR en tiempo real.

Se realizó la RT-PCR cuantitativa en tiempo real de solo paso sobre el ARN total utilizando el QuantiTect® Probe RT-PCR Kit que contenía ROX como un colorante de referencia pasivo (QIAGEN Inc., Valencia, CA) y un conjunto de cebador-sonda que se dirige a una región altamente conservada del gen de la matriz (M) del virus de la influenza de tipo A (Payungporn S. *et al.*, 2006a; Payungporn S. *et al.*, 2006b). Para cada RT-PCR en tiempo real, se añadieron 5 µl de ARN total extraído a una mezcla de reacción que contenía 12,5 µl de 2X QuantiTect® Probe RT-PCR Master Mix, 0,25 µl de QuantiTect® RT Mix, cebadores directo e inverso (concentración final 0,4 µM para cada uno), sonda (concentración final 0,1 M) y agua libre de ARNasa en un volumen final de 25 µL. Los TaqMan® GAPDH Control Reagents (Applied Biosystems, Foster City, CA) se utilizaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante para la detección de GAPDH como control interno endógeno para determinar la presencia de ARN extraído de las muestras de frotis y tejidos y como control de normalización.

Se realizó la RT-PCR cuantitativa en tiempo real de solo paso sobre las mezclas de reacción en un Mx3000P[®] QPCR System (Stratagene, La Jolla, CA). Las condiciones de ciclación incluían una etapa de transcripción inversa a 50°C durante 30 minutos, una etapa de desnaturalización inicial a 95°C durante 15 minutos para activar la ADN polimerasa HotStarTaq[®], y amplificación durante 40 ciclos. Cada ciclo de amplificación incluyó desnaturalización a 94°C durante 15 segundos, seguido de hibridación/extensión a 60°C durante 1 minuto. Las señales fluorescentes FAM (longitud de onda de emisión de 518 nm) y VIC (longitud de onda de emisión 554 nm) se registraron al final de cada ciclo. El ciclo umbral (Ct) se determinó mediante el establecimiento de la fluorescencia umbral (dR) a 1000 en cada experimento individual. Se utilizó el programa de soporte lógico Mx3000P[®] versión 2.0 (Stratagene, La Jolla, CA) para la adquisición y análisis de datos. El control positivo consistió en la amplificación de ARN extraído de virus A/canine/FL/242/03 (H3N8). Los resultados se normalizaron dividiendo el valor Ct de M por el valor Ct de GAPDH correspondiente para cada muestra.

Re-aislamiento de virus de los tejidos.

Los tejidos de pulmón y tráquea congelados de los perros inoculados con virus se descongelaron y se homogeneizaron en 10 volúmenes de DMEM con un suplemento de BSA al 0,5% y antibióticos. Los restos sólidos se separaron mediante centrifugación y los sobrenadantes se inocularon en células MDCK cultivadas en DMEM con un suplemento de 1 µg/mL de tripsina tratada con TPCK (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO) y antibióticos como se ha descrito anteriormente. Las células fueron cultivadas en matraces de 25 cm² a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía CO₂ al 5%. Los cultivos se observaron diariamente durante los cambios morfológicos y se recogieron 5 días después de la inoculación. Los cultivos cosechados se aclararon mediante centrifugación y los sobrenadantes se inocularon en células MDCK de nueva aportación como se ha descrito para la inoculación inicial; se realizaron dos pases adicionales para las muestras que no mostraron evidencia de virus de la influenza mediante hemaglutinación o RT-PCR. La actividad de hemaglutinación en los sobrenadantes aclarados se determinó utilizando glóbulos rojos de pavo al 0,5% como se ha descrito previamente (Crawford *et al.*, 2005). La RT-PCR se realizó como se describe a continuación.

RT-PCR, secuenciación de nucleótidos, y análisis filogenéticos.

El ARN viral se extrajo del sobrenadante MDCK utilizando el QIAamp[®] Viral RNA Mini Kit (QIAGEN Inc., Valencia, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ARN viral se sometió a transcripción inversa a ADNc utilizando el QIAGEN[®] OneStep RT-PCR Kit (QIAGEN Inc., Valencia, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se realizó la amplificación por PCR de la región codificante de los 8 genes virales de la influenza en el ADNc como se describió previamente (Crawford *et al.*, 2005), utilizando genes específicos de los conjuntos de cebadores (secuencias de los cebadores universales disponibles bajo petición). Los amplicones de ADN resultantes se utilizaron como moldes para la secuenciación automática en el secuenciador de ADN automático ABI PRISM[®] 3100 utilizando la química de secuenciación cíclica con colorante terminador (Applied Biosystems, Foster City, CA). Las secuencias de nucleótidos se analizaron utilizando Lasergene 6 Package[®] (DNASTAR, Inc., Madison, WI). Las secuencias de nucleótidos de los virus recuperados de perros infectados se compararon con las secuencias del virus en el inóculo para determinar si se había producido algún cambio durante la replicación en el tracto respiratorio.

Ejemplo 12 - Enfermedad clínica

Los 6 perros inoculados con virus desarrollaron una fiebre transitoria (temperatura rectal $\geq 39^\circ\text{C}$) durante los primeros 2 días p.i., pero ninguno exhibió signos respiratorios tales como tos o secreción nasal durante el período de observación de 6 días. Los perros inoculados simuladamente permanecieron clínicamente sanos.

Ejemplo 13- Expulsión y liberación del virus

La nucleoproteína de la influenza A se detectó en el frotis orofaríngeo recogido de uno de los perros inoculados con virus a las 24 horas p.i. Los frotis orofaríngeos recogidos de un perro a las 72, 84, y 120 horas p.i., y otro perro a las 108, 120 y 132 horas p.i., fueron positivos para el virus mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real (**Tabla 11**). El número absoluto de copias del gen M de la influenza por µL de extracto de frotis aumentó con el tiempo a partir de 3 a 6 días p.i. No se detectó virus en los frotis rectales.

Ejemplo 14 - Exámenes post mortem

En contraste con la infección experimental anterior utilizando Beagles libres de patógenos específicos (Crawford *et al.*, 2005), los perros mestizos inoculadas con virus tenían neumonía como se evidencia mediante análisis brutos e histológicos de los pulmones de los días 1 a 6 p.i. Además de la neumonía, los perros tenían rinitis, traqueítis, bronquitis, y bronquiolitis de manera similar a la descrita en los perros infectados de forma natural (Crawford *et al.*, 2005). Hubo necrosis epitelial y la erosión de la mucosa de las vías respiratorias y las glándulas bronquiales con neutrófilos e infiltración de macrófagos de los tejidos submucosos (**Figura 5, paneles superiores**). La inmunohistoquímica detectó antígeno viral H3 en las células epiteliales de los bronquios, los bronquiolos y las

glándulas bronquiales (**Figura 5, paneles inferiores**). No estuvo presente sobreinfección bacteriana. Los tejidos respiratorios de los 2 perros inoculados simuladamente fueron normales.

Ejemplo 15 - Replicación de virus en tráquea y pulmones

5 La tráquea y los pulmones fueron positivos para el virus mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real en todos los perros de 1 a 6 días p.i. (**Tabla 12**). El número absoluto de copias del gen M de la influenza por μL de producto homogeneizado tráquea aumentó de 1 a 5 días p.i., luego disminuyó el día 6. El número absoluto de copias del gen M por μL de producto homogeneizado de pulmón disminuyó de 1 a 6 días p.i. En general, la tráquea contenía \geq un \log_{10} más virus que el pulmón en cada uno de los 6 días p.i.

Tabla 11. Detección de la expulsión y liberación del virus en la orofaringe del perros mestizos inoculados con el virus de la influenza canina mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real.

ID. del perro	Tiempo p.i. (horas) ^a	Razón M/GAPDH ^b	Gen de la matriz (copias/ μL) ^c
860	72	1,20	1,57E + 02
	84	1,30	8,25E + 02
	120	1,23	1,47E + 03
894	108	1,17	1,17E + 02
	120	1,41	1,37E + 02
	132	1,27	3,74E + 02

^aTiempo al que se recogieron los frotis orofaríngeos de los perros después de la inoculación del virus A/canine/FL/43/04 (H3N8).

^bLas razones de normalización se calcularon dividiendo M (Ct) por GAPDH (Ct) para cada extracto de frotis.

^cNúmero absoluto de copias del gen de la matriz por μL de extracto de frotis.

Tabla 12. Detección de la replicación del virus en la tráquea y los pulmones de perros mestizos inoculados con el virus de la influenza canina mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real,

ID. del perro	Tiempo p.i. (horas) ^a	Razón M/GAPDH ^b		Gen de la matriz (copias/ μL) ^c	
		Pulmón	Tráquea	Pulmón	Tráquea
797	24	1,20	1,43	8,22E + 05	3,11E + 04
801	48	1,33	0,99	1,15E + 05	6,52E + 06
789	72	1,44	1,12	2,39E + 04	1,56E + 05
819	96	1,40	1,27	3,19E + 04	1,43E + 05
860	120	1,59	1,04	3,48E + 03	1,17E + 06
894	144	1,70	1,15	4,78E + 02	1,50E + 03

^aTiempo al que se recogieron los tejidos de los perros después de la inoculación con el virus A/canine/FL/43/04 (H3N8).

^bLas razones de normalización se calcularon dividiendo M (Ct) por GAPDH (Ct) para cada producto homogeneizado de tejido.

^cNúmero absoluto de copias del gen de la matriz por μL de producto homogeneizado de tejido.

15 Materiales y métodos ilustrativos para el Ejemplo 16

Cepas de virus

20 Las cepas de virus de la influenza canina, así como los de origen aviar, equino y humano (enumeradas en **Tabla 15**) se propagaron en huevos embrionados o células MDCK y su infectividad se valoró mediante dilución de referencia en embriones de pollo, o análisis en placa. La cuantificación rápida del virus se realizó mediante análisis de hemaglutinación utilizando eritrocitos de pavo.

Muestras de diagnóstico

Se sometieron a ensayo un total de 60 tejidos pulmonares caninos recogido de los casos sospechosos de enfermedad respiratoria viral durante el año de 2005 para detectar la presencia del virus de la influenza canina.

Extracción de ARN a partir de muestras de tejido canino

5 Los bloques de tejido pulmonar con un peso entre 20 y 30 mg se homogeneizaron en un triturador de tejidos desechable (Kendal). El ARN total se extrajo utilizando un kit comercial (RNeasy Mini Kit, Qiagen, Valencia, CA) y se eluyó en un volumen final de 60 μ L, siguiendo las recomendaciones del fabricante.

10 Diseño de cebadores y sondas

Se realizaron alineamientos de secuencia múltiples de los genes H3 y M de varios subtipos y de diversas especies utilizando el programa CLUSTAL X (versión 1.8). Los cebadores y la sonda de la matriz (M) se seleccionaron a partir de las regiones conservadas de más de las secuencias conocidas correspondientes a diferentes subtipos de virus de la influenza A, mientras que los conjuntos de cebadores y sonda específicos del gen de la hemaglutinina H3 se seleccionaron para emparejar específicamente los genes del virus de la influenza A equina y canina y se emparejaron erróneamente los genes aviares y humanos homólogos (Tabla 13). Se utilizaron el soporte lógico de diseño de cebadores (OLIGOS Versión 9.1) y las herramientas de análisis basadas en la red proporcionadas por Exiqon (<http://lnatools.com>) para el cálculo de Tm y la predicción de la estructura secundaria, así como la autohibridación. Una región conservada de un gen de ARNr 18S se utilizó como control interno endógeno para la determinar la presencia de ARN extraído de la muestra de tejido canino. Se utilizó TaqMan® Assay Reagents for Eukaryotic 18S rRNA (VIC/TAMRA) (Applied Biosystems) para la detección en tiempo real de ARNr 18S en muestras de tejido.

25 Condiciones de la RT-PCR en tiempo real

Se realizó la RT-PCR en tiempo real de un solo paso de utilizando Quantitect Probe RT-PCR Kit que contenía ROX como colorante de referencia pasiva (Qiagen, Valencia, CA). En cada reacción de RT-PCR en tiempo real, se utilizaron como molde 5 μ L de muestra de ARN para combinar con una mezcla de reacción que contenía 10 μ L de 2X QuantiTech Probe RT-PCR Master Mix, 0,2 μ L de QuantiTech RT Mix, cebadores (conc. final 0,4 M para el gen H3 o conc. final 0,6 mM para el gen M), sonda (conc. final 0,1 mM para el gen H3 o conc. final 0,2 mM para el gen M) y agua libre de ARNasa en un volumen final de 20 μ L. La RT-PCR en tiempo real de un solo paso se realizó en el Mx3005P Real-Time QPCR System (Stratagene). Las condiciones de ciclación incluyeron una etapa de transcripción inversa a 50°C durante 30 minutos. Después de una etapa de desnaturalización a 95°C durante 15 minutos para activar la ADN polimerasa HotStarTaq, se realizó la amplificación durante 40 ciclos incluyendo desnaturalización (94°C durante 15 segundos) e hibridación/extensión (60°C durante 30 segundos). Las señales fluorescentes FAM (longitud de onda de emisión de 516 nm para la detección de H3 y M) y VIC (longitud de onda de emisión de 555 nm para la detección de ARNr 18S) se obtuvieron una vez por ciclo al final de la etapa de extensión. La adquisición y el análisis de datos y el ensayo de PCR en tiempo real se realizaron utilizando el soporte lógico Mx3005P versión 2.02 (Stratagene).

Especificidad del conjunto de cebadores/sonda de H3 para la influenza canina (H3N8) y la universalidad del conjunto de cebadores/sonda de M para el virus de la influenza de tipo A

45 Con el fin de someter a ensayo la especificidad de cada conjunto de cebadores/sonda, el ARN extraído a partir de varios subtipos conocidos de virus de la influenza A se utilizó como molde en el análisis de RT-PCR en tiempo real (Tabla 15).

Patrón de ARN para la determinación del rendimiento de la RT-PCR en tiempo real

50 Los genes del virus de la influenza canina A (A/canine/Florida/242/2003 (H3N8)) se utilizaron para generar los amplicones de PCR para H3 (nt 1-487) y M (nt 1-276) mediante el uso de cebadores relacionados con el promotor de T7 (**Tabla 13**). A continuación, los amplicones de PCR purificados de los genes H3 y M se utilizaron como moldes para la transcripción *in vitro* mediante el uso de Riboprobe *in vitro* Transcription System-T7 (Promega) siguiendo las recomendaciones del fabricante. La concentración de los ARN transcritos se calculó midiendo la absorbancia a 260 nm. Los ARN se diluyeron a continuación seriadamente 10 veces, oscilando de 10⁸ a 10 copias/ μ L para realizar los ensayos de sensibilidad. Por otra parte, se generó una curva patrón trazando del log de las concentraciones del molde de ARN inicial (copias/ μ L) frente al ciclo umbral (Ct) obtenido a partir de cada dilución con el fin de determinar el rendimiento global de tiempo real RT-PCR.

60 Ensayos de sensibilidad comparativos entre la RT-PCR en tiempo real y el kit de ensayo Directigen Flu A

Se utilizaron virus de partida de dos cepas virales incluyendo A/Wyoming/3/2003 (H3N2) a 10^{6,67} DIE₅₀/mL (HA = 64) y A/canine/Florida/242/2003 (H3N8) a 10^{7,17} DIE₅₀/mL (HA = 16) para el análisis del umbral de detección. La dilución

logarítmica de las muestras en solución salina tamponada con fosfato (PBS) (125 μ L) se utilizó en un kit de detección rápida de antígeno influenza A, Directigen Flu A, (Becton, Dickinson and Company) siguiendo las instrucciones del fabricante. Cada dispositivo de ensayo Directigen Flu A tiene una aplicación de antígeno de la influenza H1N1 en el centro de la membrana que se desarrolla en forma de un punto de color púrpura e indica la integridad del ensayo, que se basa en un anticuerpo monoclonal para la nucleoproteína (NP). El desarrollo de un triángulo de color púrpura que rodea el punto es indicativo de la presencia de NP de influenza en la muestra sometida a ensayo. La intensidad de la señal de color púrpura del triángulo se puntuó como + (contorno del triángulo), ++ (triángulo ligeramente coloreado), +++ (triángulo de color púrpura) y ++++ (triángulo de color púrpura oscuro). El ARN viral se extrajo de 125 alícuotas de cada dilución de virus utilizando QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen, Valencia, CA) y eluyendo en un volumen final de 50 μ L. Se sometió a ensayo un volumen de 5 μ L de los ARN virales extraídos mediante RT-PCR en tiempo real de para el ensayo de sensibilidad comparativo con el kit Directigen Flu A.

Ejemplo 16

El análisis de RT-PCR en tiempo real para la influenza canina se basa en información de tres sondas moleculares que se dirigen al ARNr 18S de la célula anfitriona así como a M y H3 del genoma del virus de la influenza A (**Tabla 14**). La amplificación del gen anfitrión es un indicador de la calidad y la integridad de la muestra. Se espera que las muestras clínicas, de necropsia o de laboratorio que contienen el virus de la influenza canina (H3N8) produzcan la señal de amplificación con las tres sondas. Las muestras que producen la señal de amplificación con las sondas para M y para ARNr 18S pero negativas para H3 serían indicativas de un virus de la influenza de subtipo H3 de origen humano, porcino u aviar o de los subtipos no H3. Estos casos raros se podrían resolver mediante RT-PCR utilizando cebadores universales de HA para generar ADNc de amplicón que pueden ser analizados mediante secuenciación. Las muestras recogidas y manipulada adecuadamente que carecen de virus de la influenza A producen solamente una señal de amplificación del ARNr 18S. Las situaciones en las que sólo la sonda de ARNr 18S y las sondas de H3 producen la amplificación de la señal son indicativas de una técnica defectuosa, a menos que se demuestre lo contrario; se necesita demostrar sea un falso negativo con sondas para M o un falso positivo para H3. Por último, las muestras que fracasan para producir señales de amplificación con las tres sondas son indicativas de la recogida de la muestra defectuosa, degradación, extracción del ARNr defectuosa o la presencia de inhibidores de las polimerasas utilizadas en la PCR.

Con el fin de someter a ensayo la especificidad del conjunto de cebadores/sonda para H3 del virus de la influenza A canina (H3N8) y la universalidad del conjunto de cebadores/sonda para M de la influenza tipo A, se sometieron a ensayo varios subtipos de virus de la influenza A mediante RT-PCR en tiempo real. Los resultados muestran que el conjunto de cebadores/sonda H3 proporcionó una señal de amplificación positiva solamente con la influenza canina (H3N8). No se observaron señales de amplificación falsas positivas o no específicas significativas en otros subtipos o cepas H3 humanas. El conjunto cebadores/sonda para M proporcionó una señal de amplificación positiva con todas las cepas analizadas (**Tabla 15**). Estos resultados indicaban que los cebadores/sonda para H3 detectan específicamente virus de la influenza A canina (H3N8), mientras que los cebadores/sonda para M detectan múltiples subtipos de virus de la influenza tipo A.

El funcionamiento de los análisis de RT-PCR en tiempo real se evaluó mediante la dilución de referencia de los ARNr transcritos *in vitro* de M y H3. Como era de esperar, el ciclo umbral (Ct) aumentó en correlación directa con la dilución de los patrones de ARNr. Las señales fluorescentes pueden detectarse a diluciones de calibración de ARNr de M y H3 tan bajas como 10^3 y 10^2 copias/ μ L, respectivamente (**Figura 6A y 6B**). Las curvas patrón de los genes de M y H3 se construyeron trazando el logaritmo de las concentraciones de ARNr de partida contra el ciclo umbral (Ct) obtenido de cada dilución (**Figura 6C y 6D**). La pendiente de la curva patrón se utiliza para determinar la eficacia de la reacción de PCR, que es teóricamente exponencial; una eficacia de amplificación de 100% implicaría la duplicación de la concentración de amplicón cada ciclo. Las curvas patrón con una pendiente entre aproximadamente -3,1 y -3,6 son típicamente aceptables para la mayoría de las aplicaciones que requieren la cuantificación exacta (eficiencia de reacción de 90-110%). Un valor Rsq es el ajuste de todos los datos del gráfico de la curva patrón. Si todos los datos se encuentran perfectamente en la línea, Rsq será 1,00. A medida que los datos caen más lejos de la línea, Rsq disminuye. Un valor de Rsq \geq 0,985 es aceptable para la mayoría de los análisis. La curva patrón para M reveló una pendiente de -3,576 (eficacia = 90,4%) y Rsq = 1,00 mientras que la curva patrón para H3 produjo una pendiente de -3,423 (eficacia = 95,9%) y Rsq = 0,999. Estos valores indican una eficacia de amplificación satisfactoria y el rendimiento general de los análisis de RT-PCR en tiempo real. Los autores de la presente invención atribuyeron la menor eficacia y sensibilidad del conjunto de cebadores/sonda para M en comparación con el conjunto de cebadores/sonda para H3 a la degeneración n veces de las secuencias del cebador para M necesaria para asegurar una amplia cobertura de la variabilidad de secuencias del gen M entre los virus de múltiples subtipos, anfitriones y linajes.

La sensibilidad del análisis mediante RT-PCR en tiempo real también se comparó con el análisis de detección rápida de antígenos comercial (Directigen Flu A). Se analizaron diluciones logarítmicas de A/Wyoming/3/2003 (H3N2) y A/canine/Florida/242/2003 (H3N8) con Directigen Flu A y mediante RT-PCR en tiempo real. Los resultados de

Directigen Flu A mostraron que las sensibilidades contra ambas cepas virales están en la dilución de aproximadamente 100 veces de los virus de partida utilizados en estos experimentos (**Figura 7**). Las señales (color púrpura) generadas por las muestras de virus canino (A/canine/Florida/242/2003: $10^{6 \times}$ UFP/ml) eran mucho más débiles que las encontradas en el virus humano (AWyoming/3/2003: $10^{7 \times}$ UFP/ml), de acuerdo con la concentración de virus menor en estas muestras. Alternativamente, la señal inferior de la influenza canina podría atribuirse a la especificidad molecular de los anticuerpos monoclonales contra la NP; es decir mala conservación de los aminoácidos en el epítipo NP de los virus de la influenza A caninos.

La RT-PCR en tiempo real del gen M produjo valores de Ct por encima del umbral con el virus de 10 y 30 UFP equivalentes por reacción de A/canine/Florida/242/2003 y AWyoming/3/2003, respectivamente (**Tabla 16**). Las diferencias entre el valor de sensibilidad de 2 cepas virales fueron debidas a las diferencias en los títulos virales originales. La comparación de la detección del gen H3 entre los virus de la influenza caninos y humanos no se realizó debido a que los cebadores/sonda para H3 los análisis de RT-PCR en tiempo real de los autores de la presente invención amplifican exclusivamente el virus la influenza A canina. La RT-PCR fue 10^5 veces más sensible que el kit de detección rápida de antígenos.

Para evaluar el funcionamiento del ensayo de RT-PCR en muestras de necropsia de los perros con enfermedad respiratoria aguda, se sometieron a ensayo sesenta muestras de tejido pulmonar canino presentadas durante el año de 2005 para determinar la presencia de virus de la influenza A canina mediante RT-PCR en tiempo real. Un total de 12 de las 60 muestras (20%) fueron positivas con ambos genes M y H3, mientras que las 48 muestras restantes produjeron un resultado negativo para ambos genes M y H3. Los intentos de aislamiento del virus se llevaron a cabo mediante inoculación en huevo y células MDCK, para evaluar la especificidad del análisis en tiempo real; 2 de 12 muestras que dieron positivo para la influenza canina mediante RT-PCR produjeron virus de la influenza canina (datos no mostrados, manuscrito en preparación). Aunque todos los tejidos se obtuvieron de perros con un historial de enfermedad respiratoria severa, la mayoría de las muestras no produjo ningún virus de la influenza canina, ya sea mediante PCR en tiempo real o mediante aislamiento convencional, lo que sugiere una alta incidencia de otros patógenos respiratorios tales como *Bordetella bronchiseptica*, virus del moquillo canino o de la parainfluenza. El análisis de RT-PCR en tiempo real de un solo paso de la presente memoria proporciona un enfoque rápido, sensible y rentable para la detección del virus de la influenza canina (H3N8). El rápido diagnóstico de laboratorio de infecciones de virus de la influenza A canina (H3N8) en la etapa temprana de la enfermedad pueden proporcionar información relevante para el paciente clínico y para la gestión de instalaciones.

Tabla 13: Cebadores y sondas utilizados para la detección mediante RT-PCR en tiempo real y transcripción in vitro

Nombre del oligo	Tipo	Diana	Secuencia *	Aplicación
Ca-H3-F387	cebador directo	H3 (nt 387-406)	5'-tatgcatcgctccgatccat-3' (SEQ ID NO: 79)	PCR en tiempo real
Ca-H3-R487	cebador inverso	H3 (nt 487-467)	5'-gctccacttctccgtttga-3' (SEQ ID NO: 80)	
Ca-H3-P430	sonda TaqMan	H3 (nt 430-459)	FAM-aattcacagcagagggattcacatggacag-BHQ1 (SEQ ID NO: 81)	
FluA-M-F151	cebador directo	M (nt 151-174)	5'-catggartggctaaagacaagacc-3' (SEQ ID NO: 82)	PCR en tiempo real
FluA-M-R276	cebador inverso	M (nt 276-253)	5'-agggcattttggacaaakcgtcta-3'(SEQ ID NO: 83)	
FluA-M-P218	sonda TaqMan LNA	M (nt 218-235)	FAM-acgcTcaccgTgcccAgt-BHQ1 (SEQ ID NO: 84)	
H3-F1	cebador directo	H3 (nt 1-14)	5'-tattcgtctcaggagcaaaagcagggg-3' (SEQ ID NO: 85)	Transcripción in vitro
T7/H3-R490	cebador inverso	T7/H3 (nt 487-467)	5'-tgtaatacgcactcactatagggctccacttctccgtttga-3' (SEQ ID NO: 86)	

Tabla 13: Cebadores y sondas utilizados para la detección mediante RT-PCR en tiempo real y transcripción *in vitro*

Nombre del oligo	Tipo	Diana	Secuencia *	Aplicación
M-F1	cebador directo	M (nt 1-15)	5'-gatcgctcttcagggagcaaaagcaggtag-3' (SEQ ID NO: 87)	Transcripción <i>in vitro</i>
T7/M-R276	cebador inverso	M (nt 276-253)	5'- <u>tgtaatac</u> gactcactatagggcattttggacaaagcgtc-3' (SEQ ID NO: 88)	

* Nota: Mayúsculas = residuos de LNA (ácido nucleico bloqueado), r = a o a, k = g o t, subrayado = secuencia promotora de T7

Tabla 14: Interpretación del análisis de RT-PCR en tiempo real

Interpretación	Resultados		
	M	H3	ARN 18S
Positivo para el virus la influenza A canina (H3N8)	+	+	+
Positivo para el virus de la influenza A (subtipo desconocido)	+	-	+
Negativo para el virus de la influenza A	-	-	+
Error en la extracción de ARN o la presencia de inhibidor de PCR	-	-	-

Tabla 15: Ensayo de especificidad del conjunto de cebadores/sonda para H3 canina y ensayo de universalidad del conjunto de cebadores/sonda para M con varios subtipos de virus de la influenza A

Subtipos	Nombre de la Cepa	Anfitrión	Detección mediante RT-PCR en tiempo real	
			Gen H3 (Ct)	Gen M (Ct)
H1	A/Ohio/1983	Humano	Sin Ct	15,40
	A/WSN/1933	Humano	Sin Ct	20,09
H3	A/Wyoming/3/2003	Humano	Sin Ct	28,85
	A/Victoria/3/1975	Humano	Sin Ct	16,62
	A/canine/FL/242/2003	Canino	28,43	29,25
H4	Turkey/MN/1066/1980	Aviar	Sin Ct	17,49
	Muestra clínica*	Aviar	Sin Ct	20,87
H5	A/Chicken/Thailand/CUK2/2004	Aviar	Sin Ct	20,13
	A/Pheasant/NJ/1335/1998	Aviar	Sin Ct	16,64
H6	Muestra clínica*	Aviar	Sin Ct	19,52
H10	Muestra clínica*	Aviar	Sin Ct	25,64
	Muestra clínica*	Aviar	Sin Ct	19,59
H11	Muestra clínica*	Aviar	Sin Ct	15,72
	Muestra clínica*	Aviar	Sin Ct	24,55

* Obsérvese que los subtipos de muestras clínicas fueron confirmados por medio de secuenciación de nucleótidos.

Tabla 16: Ensayos de sensibilidad comparativos para la detección del virus de la influenza A entre RT-PCR en tiempo real y Directigen Flu A

Diluciones de virus	Directigen Flu A		Real-time RT-PCR de M (Ct)	
	A/canine/242/03	A/Wyoming/3/03	A/canine/242/03	A/Wyoming/3/2003
10 ⁻¹	++	++++	22,42	19,48
10 ⁻²	+	+++	25,85	22,66
10 ⁻³	-	-	29,27	25,76
10 ⁻⁴	No realizado	No realizado	32,66	28,66
10 ⁻⁵	No realizado	No realizado	35,48	33,14
10 ⁻⁶	No realizado	No realizado	37,51	35,06
10 ⁻⁷	No realizado	No realizado	39,09	36,44
10 ⁻⁸	No realizado	No realizado	No Ct	38,93

Tabla 17.

Clase de Aminoácido	Ejemplos de Aminoácidos
No polar	Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Met, Phe, Trp
Polares sin carga	Gly, Ser, Thr, Cys, Tyr, Asn, Gln
Ácido	Asp, Glu
Alcalino	Lys, Arg, His

Tabla 18.

Símbolo de Letra	Aminoácido	Símbolo de Letra	Aminoácido
A	Alanina	M	Metionina
B	Asparagina o ácido aspártico	N	Asparagina
C	Cisteína	P	Prolina
D	Ácido aspártico	Q	Glutamina
E	Ácido glutámico	R	Arginina
F	Fenilalanina	S	Serina
G	Glicina	T	Treonina
H	Histidina	V	Valina
I	Isoleucina	W	Triptófano
K	Lisina	Y	Tirosina
L	Leucina	Z	Glutamina o ácido glutámico

Tabla 19. Diferencias de aminoácidos entre las proteínas PB2 de virus de la influenza equina y canina H3N8

Posición	Consenso Equina*	Canine/FL/03	Canine/FL/04
5	K	K	E
12	S	L	L
37	G	G	L
175	R	R	I

Tabla 19. Diferencias de aminoácidos entre las proteínas PB2 de virus de la influenza equina y canina H3N8

Posición	Consenso Equina*	Canine/FL/03	Canine/FL/04
374	L	I	I
375	R	R	K
447	Q	Q	H

Tabla 20. Diferencias de aminoácidos entre las proteínas PB1 del virus de la influenza equina y canina H3N8

Posición	Consenso equina*	Canine/FL/03	Canine/FL/04
114	V	I	I
154	D	G	G
221	A	T	T
317	M	I	Io
459	yo	I	V
682	yo	I	V

Tabla 21. Diferencias de aminoácidos entre proteínas PA de los virus de la influenza equina y canina H3N8

Posición	Consenso equina *	Canine/FL/03	Canine/FL/04
27	D	N	N
62	I	V	V
213	R	K	K
337	A	T	T
343	A	E	E
345	L	I	I
353	K	R	R
400	T	T	A
450	V	I	I
460	M	M	I
673	R	R	K
675	N	D	D

* Basada en los genes disponibles de virus aislados entre 1963 y 1998.

Tabla 22. Diferencias de aminoácidos entre las proteínas NP de virus de la influenza equina y canina H3N8

Posición	Consenso equina *	Canine/FL/03	Canine/FL/04
16	G	D	D
157	A	T	T
214	R	R	K
285	V	V	I
286	A	T	T
359	A	T	T
375	D	D	N

Tabla 22. Diferencias de aminoácidos entre las proteínas NP de virus de la influenza equina y canina H3N8

Posición	Consenso equina *	Canine/FL/03	Canine/FL/04
384	R	K	K
452	R	K	K

Tabla 23. Diferencias de aminoácidos entre las proteínas de NA de virus de la influenza equina y canina H3N8

Posición	Consenso equina *	Canine/FL/03	Canine/FL/04
9	A	T	A
12	S	F	F
20	L	I	I
40	G	R	R
42	G	D	D
46	N	K	K
52	E	E	K
61	R	K	K
69	N	S	S
72	E	K	K
201	V	I	I
261	I	V	V
301	I	I	V
396	N	D	D
397	L	P	P

Tabla 24. Diferencias de aminoácidos entre las proteínas M1 del virus de la influenza equina y canina H3N8

Posición	Consenso equina *	Canine/FL/03	Canine/FL/04
M1 161	S	S	UN
M1 208	K/Q	R	R

* Basada en los genes disponibles de virus aislados entre 1963 y 1998.

Tabla 25. Diferencias de aminoácidos entre las proteínas NS1 del virus de la influenza equina y canina H3N8

Posición	Consenso equina *	Canine/FL/03	Canine/FL/04
44	K	R	R
59	R	H	H
71	E	K	K
86	A	T	T
88	R	R	L
140	R	G	G
216	P	S	S

* Basada en los genes disponibles de virus aislados entre 1963 y 1998.

Referencias

- Patente de Estados Unidos Núm. 5.106.739
 Patente de Estados Unidos Núm. 5.034.322
 5 Patente de Estados Unidos Núm. 6.455.760
 Patente de Estados Unidos Núm. 6.696.623
 Patente de Estados Unidos Núm. 4.683.202
 Patente de Estados Unidos Núm. 4.683.195
 Patente de Estados Unidos Núm. 4.800.159
 10 Patente de Estados Unidos Núm. 4.965.188
 Patente de Estados Unidos Núm. 5.994.056
 Patente de Estados Unidos Núm. 6.814.934
 Solicitud de los Estados Unidos Publicada Núm. 20040078841
 Solicitud de los Estados Unidos Publicada Núm. 20040067506
 15 Solicitud de los Estados Unidos Publicada Núm. 20040019934
 Solicitud de los Estados Unidos Publicada Núm. 20030177536
 Solicitud de los Estados Unidos Publicada Núm. 20030084486
 Solicitud de los Estados Unidos Publicada Núm. 20040123349
 Greyhound Daily News, 1/28/99. National Greyhound Association (NGA), Abilene,
 20 Kansas. <http://www.NGAgreyhounds.com>.
 Personal communication, Dr. William Duggar, veterinarian at Palm Beach Kennel Club, West Palm Beach,
 Florida.
 Altschul, S. F. et al. (1990) "Basic Local Alignment Search Tool" J. Mol. Biol. 215:402-410.
 Altschul, S. F. et al. (1997) "Gapped BLAST and PSI-BLAST: A New Generation of Protein Database
 25 Search Programs" Nucl. Acids Res. 25:3389-3402.
 An, G. (1987) "Binary Ti vectors for plant transformation and promoter analysis" Methods Enzymol. 153:292-
 305.
 Beltz, G. A., Jacobs, K. A., Eickbush, T. H., Cherbas, P. T., Kafatos, F. C. (1983) "Isolation of multigene
 families and determination of homologies by filter hybridization methods" Methods of Enzymology, R. Wu, L.
 30 Grossman y K. Moldave [eds.] Academic Press, New York 100:266-285.
 Burleson, F. et al. (1992) Virology: A Laboratory Manual (Academic Press).
 Byars, N.E., A.C. Allison (1987) "Adjuvant formulation for use in vaccines to elicit both cell-mediated and
 humoral immunity" Vaccine 5:223-228.
 Crawford, P.C. et al. (2005) "Transmission of equine influenza virus to dogs" Science 310:482-485.
 35 Chang, C.P. et al. (1976) "Influenza virus isolations from dogs during a human epidemic in Taiwan" Int J
 Zoonoses 3:61-64.
 Dacso, C.C. et al. (1984) "Sporadic occurrence of zoonotic swine influenza virus infections" J Clin Microbiol
 20:833-835.
 de Boer, H. A., Comstock, L. J., Vasser, M. (1983) "The tac promoter: a functional hybrid derived from the
 40 trp and lac promoters" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80(1):21-25.
 Felsenstein, J. (1989) Cladistics 5:164.
 Fields et al. (1946) Fields Virology, 3rd ed., Lippincott-Raven publishers.
 Ford, R.B., Vaden, S.L. (1998) "Canine infectious tracheobronchitis" In Infectious Diseases of the Dog and
 Cat, 2nd edition, C.E. Greene, editor, W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA, págs. 33-38.
 45 Fouchier et al., (2000) Journal of Clinical Microbiology 38 (11):4096-4101.
 Good, X. et al. (1994) "Reduced ethylene synthesis by transgenic tomatoes expressing S-
 adenosylmethionine hydrolase" Plant Molec. Biol. 26:781-790.
 Guan, Y. et al. (2004) "H5N1 influenza: a protean pandemic threat" Proc Natl Acad Sci U S A 101:8156-
 8161.
 50 Guo, Y. et al. (1992) "Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China" Virology
 188:245-255.
 Houser, R.E. et al. (1980) "Evidence of prior infection with influenza A/Texas/77 (H3N2) virus in dogs with
 clinical parainfluenza" Can J Comp Med 44:396-402.
 Karasin, A.I. et al. (2000) "Isolation and characterization of H4N6 avian influenza viruses from pigs with
 55 pneumonia in Canada" J Virol 74:9322-9327.
 Karlin S. and Altschul, S. F. (1990) "Methods for Assessing the Statistical Significance of Molecular
 Sequence Features by Using General Scoring Schemes" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268.
 Karlin S. and Altschul, S. F. (1993) "Applications and Statistics for Multiple High-Scoring Segments in
 Molecular Sequences" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877.
 60 Kawaoka, Y. et al., (1989) "Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957
 and 1968 pandemics" J Virol 63:4603-4608.
 Keawcharoen, J. et al. (2004) "Avian influenza H5N1 in tigers and leopards" Emerg Infect Dis 10:2189-2191.
 Kendal, A. P. et al. (1982) In Concepts and Procedures for Laboratory-based Influenza Surveillance. A. P.
 Kendal, M. S. Pereira, J. J. Skehel, Eds. (U.S. Department of Health and Human Services, Centers for

- Disease Control and Prevention and Pan-American Health Organization, Atlanta, GA, United States) págs. B17-B35.
- Kilbourne, E.D. et al. (1975) "Demonstration of antibodies to both hemagglutinin and neuraminidase antigens of H3N2 influenza A virus in domestic dogs" *Intervirology* 6:315-318.
- 5 Kimura, K. et al. (1998) "Fatal case of swine influenza virus in an immunocompetent host" *Mayo Clin Proc* 73:243-245.
- Klimov, A. I. et al. (1992a) "Sequence changes in the live attenuated, cold-adapted variants of influenza A/Leningrad/134/57 (H2N2) virus" *Virology* 186:795-797.
- 10 Klimov A. et al. (1992b) "Subtype H7 influenza viruses: comparative antigenic and molecular analysis of the HA-, M-, and NS-genes" *Arch Virol.* 122:143-161.
- Kovacova, A. et al. (2002) "Sequence similarities and evolutionary relationships of influenza virus A hemagglutinins" *Virus Genes* 24:57-63.
- Kuiken, T. et al. (2004) "Avian H5N1 influenza in cats" *Science* 306:241.
- 15 Kumar, S. et al. (2004) "MEGA3: Integrated software for Molecular Evolutionary Genetics Analysis and sequence alignment" *Brief Bioinform* 5:150-163.
- Lee, L.G. et al. (1993) "Allelic discrimination by nick-translation PCR with fluorogenic probes" *Nucleic Acids Res.* 21(16):3761-3766.
- Lewin, B. (1985) *Genes II*, John Wiley & Sons, Inc., p. 96.
- 20 Lipatov, A.S. et al. (2004) "Influenza: emergence and control" *J Virol* 78:8951-8959.
- Livak, K. J. et al. (1995) "Oligonucleotides with fluorescent dyes at opposite ends provide a quenched probe system useful for detecting PCR product and nucleic acid hybridization" *PCR Methods Appl.* 4(6):357-362.
- Maniatis, T., E.F. Fritsch, J. Sambrook (1982) "Nuclease Bal31" *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY.
- 25 Matrosovich, M. et al. (2000) "Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hemagglutinins after their introduction into mammals" *J Virol* 74:8502-8512.
- Maertzdorf et al., (2004) *Clin Microbiol.* 42(3):981-986.
- Merrifield, R.B. (1963) "Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide" *J. Amer. Chem. Soc.* 85:2149-2154.
- 30 Nikitin, A. et al. (1972) "Epidemiological studies of A-Hong Kong-68 virus infection in dogs" *Bull World Health Organ* 47:471-479.
- Nobusawa, E. et al. (1991) "Comparison of complete amino acid sequences and receptor-binding properties among 13 serotypes of hemagglutinins of influenza A viruses" *Virology* 182:475-485.
- Patriarca, P.A. et al. (1984) "Lack of significant person-to person spread of swine influenzalike virus following fatal infection in an immunocompromised child" *Am J Epidemiol* 119:152-158.
- 35 Payungporn S. et al. (2006a) "Detection of canine influenza A virus (H3N8) RNA by real-time RT-PCR" (in preparation for *Journal of Clinical Microbiology*).
- Payungporn S, et al. (2006b) "Isolation and characterization of influenza A subtype H3N8 viruses from dogs with respiratory disease in a shelter and veterinary clinic in Florida" (in preparation for *Emerging Infectious Diseases*).
- 40 Peiris, M. et al. (1999) "Human infection with influenza H9N2" *Lancet* 354:916-917.
- Peiris, J.S. et al. (2004) "Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease" *Lancet* 363:617-619.
- Posnett, D. N. et al. (1988) "A Novel Method for Producing Anti-peptide Antibodies" *J. Biol. Chem.* 263(4):1719-1725.
- 45 Putnam, Bob (February 10, 1999) "Two illnesses seen in death of dogs" *St. Petersburg Times*.
- Reid, A.H. et al. (2004) "Evidence of an absence: the genetic origins of the 1918 pandemic influenza virus" *Nat Rev Microbiol* 2:909-914.
- Rowe, T. et al. (1999) "Detection of antibody to avian influenza A (H5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assays" *J Clin Microbiol* 37: 937-943.
- 50 Saiki, R. (1985) "Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia" *Science* 230:1350-1354.
- Sambrook, J. et al. (1989) "Plasmid Vectors" In: *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2d Edition, págs. 1.82-1.104. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York.
- 55 Subbarao, K. et al. (1998) "Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness" *Science* 279:393-396.
- Suzuki, Y. et al. (2000) "Sialic acid species as a determinant of the host range of influenza A viruses" *J Virol* 74:11825-11831.
- Tam, J. P. (1988) "Synthetic Peptide Vaccine Design: Synthesis and Properties of a High-Density Multiple Antigenic Peptide System" *PNAS USA* 85(15):5409-5413.
- 60 Top, Jr., F.H. et al. (1977) "Swine influenza A at Fort Dix, New Jersey (January-February 1976). IV. Summary and speculation" *J Infect Dis* 136 Suppl:S376-S380.
- Vines, A. et al. (1998) "The role of influenza A virus hemagglutinin residues 226 and 228 in receptor specificity and host range restriction" *J Virol* 72:7626-7631.

Wagner, R. et al. (2002) "N-Glycans attached to the stem domain of haemagglutinin efficiently regulate influenza A virus replication" J Gen Virol 83:601-609.

Webby, R. et al. (2004) "Molecular constraints to interspecies transmission of viral pathogens" Nat Med 10:S77-S81.

5 Webster, R.G. (1998) "Influenza: an emerging disease" Emerg Infect Dis. 4:436-441.

Webster, R.G. et al. (1992) "Evolution and ecology of influenza A viruses" Microbiol Rev. 56 :152-179.

Weis, W. et al. (1988) "Structure of the influenza virus haemagglutinin complexed with its receptor, sialic acid" Nature 333:426-431.

10 Womble, D.D. (2000) "GCG: The Wisconsin Package of sequence analysis programs" Methods Mol Biol 132:3-22.

Xu, D., McElroy, D., Thornburg, R. W., Wu, R. et al. (1993) "Systemic induction of a potato pin2 promoter by wounding, methyl jasmonate, and abscisic acid in transgenic rice plants" Plant Molecular Biology 22:573-588.

15 Yang, T. T. et al. (1996) "Optimized Codon Usage and Chromophore Mutations Provide Enhanced Sensitivity with the Green Fluorescent Protein" Nucleic Acid Research 24(22):4592-4593.

Yoon K-Y. et al. (2005) "Influenza virus infection in racing greyhounds" Emerg Infect Dis. 11:1974-1975.

LISTA DE SECUENCIAS

20 <110> Crawford, Patti Cynthia Gibb, E. Paul J. Dubovi, Edward J. Donis, Ruben Omar Katz, Jacqueline M. Klimov, Alexander I.

<120> Materiales y Métodos para el Control de la Enfermedad Respiratoria en Cánidos

<130> UF-445XC1

<150> US 60/673,443

25 <151> 2005-04-21

<160> 88

Versión <170> PatentIn 3.3

<210> 1

<211> 2277

30 <212> ADN

<213> Virus de la influenza

<220>

<221> CDS

<222> (1) ..(2277)

35 <400> 1

atg gag aga ata gaa gaa ctg aga gat ctg atg tta caa tcc cgc acc	48
Met Glu Arg Ile Glu Glu Leu Arg Asp Leu Met Leu Gln Ser Arg Thr	
1 5 10 15	
cgc gag ata cta aca aaa act act gtg gac cac atg gcc ata atc aag	96
Arg Glu Ile Leu Thr Lys Thr Thr Val Asp His Met Ala Ile Ile Lys	
. 20 25 30	
aaa tac aca tca gaa aga caa gag aag aac cct gca ctt agg atg aaa	144
Lys Tyr Thr Ser Glu Arg Gln Glu Lys Asn Pro Ala Leu Arg Met Lys	
. 35 40 45	
tgg atg atg gca atg aaa tac cca att aca gca gat aag agg ata atg	192
Trp Met Met Ala Met Lys Tyr Pro Ile Thr Ala Asp Lys Arg Ile Met	
. 50 55 60	
gag atg att cct gag aga aat gaa cag ggt caa acc ctt tgg agc aaa	240
Glu Met Ile Pro Glu Arg Asn Glu Gln Gly Gln Thr Leu Trp Ser Lys	
65 70 75 80	
acg aac gat gct ggc tca gac cgc gta atg gta tca cct ctg gca gtg	288
Thr Asn Asp Ala Gly Ser Asp Arg Val Met Val Ser Pro Leu Ala Val	
. 85 90 95	

ES 2 570 758 T3

aca tgg tgg aat agg aat gga cca aca acg agc aca att cat tat cca	336
Thr Trp Trp Asn Arg Asn Gly Pro Thr Thr Ser Thr Ile His Tyr Pro	
100 105 110	
aaa gtc tac aaa act tat ttt gaa aag gtt gaa aga ttg aaa cac gga	384
Lys Val Tyr Lys Thr Tyr Phe Glu Lys Val Glu Arg Leu Lys His Gly	
115 120 125	
act ttt ggc ccc gtt cat ttt agg aat caa gtc aag ata aga cga aga	432
Thr Phe Gly Pro Val His Phe Arg Asn Gln Val Lys Ile Arg Arg Arg	
130 135 140	
ggt gat gta aac cct ggt cac gcg gac ctc agt gcc aaa gaa gca caa	480
Val Asp Val Asn Pro Gly His Ala Asp Leu Ser Ala Lys Glu Ala Gln	
145 150 155 160	
gat gtg atc atg gaa gtt gtt ttc cca aat gaa gtg gga gcc ata att	528
Asp Val Ile Met Glu Val Val Phe Pro Asn Glu Val Gly Ala Ile Ile	
165 170 175	
cta aca tgc gaa tca caa cta aca ata acc aaa gag aaa aag gaa gaa	576
Leu Thr Ser Glu Ser Gln Leu Thr Ile Thr Lys Glu Lys Lys Glu Glu	
180 185 190	
ctt cag gac tgc aaa att gct ccc ttg atg gta gca tac atg cta gaa	624
Leu Gln Asp Cys Lys Ile Ala Pro Leu Met Val Ala Tyr Met Leu Glu	
195 200 205	
aga gag ttg gtc cga aaa aca agg ttc ctc cca gta gca ggc gga aca	672
Arg Glu Leu Val Arg Lys Thr Arg Phe Leu Pro Val Ala Gly Gly Thr	
210 215 220	
agc agt gta tac att gaa gtg ttg cat ctg act cag gga aca tgc tgg	720
Ser Ser Val Tyr Ile Glu Val Leu His Leu Thr Gln Gly Thr Cys Trp	
225 230 235 240	
gag caa atg tac acc cca gga gga gaa gtt aga aac gat gat att gat	768
Glu Gln Met Tyr Thr Pro Gly Gly Glu Val Arg Asn Asp Asp Ile Asp	
245 250 255	
caa agt tta att att gca gcc cgg aac ata gtg aga aga gcg aca gta	816
Gln Ser Leu Ile Ile Ala Ala Arg Asn Ile Val Arg Arg Ala Thr Val	
260 265 270	
tca gca gat cca cta gca tcc cta ctg gaa atg tgc cac agt aca cag	864
Ser Ala Asp Pro Leu Ala Ser Leu Leu Glu Met Cys His Ser Thr Gln	
275 280 285	
att ggt gga ata agg atg gta gac atc ctt aag cag aat cca aca gag	912
Ile Gly Gly Ile Arg Met Val Asp Ile Leu Lys Gln Asn Pro Thr Glu	
290 295 300	
gaa caa gct gtg gat ata tgc aaa gca gca atg gga ttg aga att agc	960
Glu Gln Ala Val Asp Ile Cys Lys Ala Ala Met Gly Leu Arg Ile Ser	
305 310 315 320	

ES 2 570 758 T3

tca tca ttc agc ttt ggt gga ttc acc ttc aaa aga aca agt gga tca	1008
Ser Ser Phe Ser Phe Gly Gly Phe Thr Phe Lys Arg Thr Ser Gly Ser	
325 330 335	
tca gtc aag aga gaa gaa gaa atg ctt acg ggc aac ctt caa aca ttg	1056
Ser Val Lys Arg Glu Glu Glu Met Leu Thr Gly Asn Leu Gln Thr Leu	
340 345 350	
aaa ata aga gtg cat gag ggc tat gaa gaa ttc aca atg gtc gga aga	1104
Lys Ile Arg Val His Glu Gly Tyr Glu Glu Phe Thr Met Val Gly Arg	
355 360 365	
aga gca aca gcc att atc aaa aag gca acc aga aga ttg att caa ttg	1152
Arg Ala Thr Ala Ile Ile Lys Lys Ala Thr Arg Arg Leu Ile Gln Leu	
370 375 380	
ata gta agt ggg aga gat gaa caa tca att gct gaa gca ata att gta	1200
Ile Val Ser Gly Arg Asp Glu Gln Ser Ile Ala Glu Ala Ile Ile Val	
385 390 395 400	
gcc atg gtg ttt tcg caa gaa gat tgc atg ata aaa gca gtt cga ggc	1248
Ala Met Val Phe Ser Gln Glu Asp Cys Met Ile Lys Ala Val Arg Gly	
405 410 415	
gat ttg aac ttt gtt aat aga gca aat cag cgt ttg aac ccc atg cat	1296
Asp Leu Asn Phe Val Asn Arg Ala Asn Gln Arg Leu Asn Pro Met His	
420 425 430	
caa ctc ttg agg cat ttc caa aaa gat gca aaa gtg ctt ttc cac aat	1344
Gln Leu Leu Arg His Phe Gln Lys Asp Ala Lys Val Leu Phe His Asn	
435 440 445	
tgg gga att gaa ccc atc gac aat gta atg ggg atg att gga ata ttg	1392
Trp Gly Ile Glu Pro Ile Asp Asn Val Met Gly Met Ile Gly Ile Leu	
450 455 460	
cct gac atg acc cca agc acc gag atg tca ttg aga gga gtg aga gtc	1440
Pro Asp Met Thr Pro Ser Thr Glu Met Ser Leu Arg Gly Val Arg Val	
465 470 475 480	
agc aaa atg gga gtg gat gag tac tcc agc act gag aga gtg gtg gtg	1488
Ser Lys Met Gly Val Asp Glu Tyr Ser Ser Thr Glu Arg Val Val Val	
485 490 495	
agc att gac cgt ttt tta aga gtt cgg gat caa agg gga aac ata cta	1536
Ser Ile Asp Arg Phe Leu Arg Val Arg Asp Gln Arg Gly Asn Ile Leu	
500 505 510	
ctg tcc cct gaa gaa gtc agt gaa aca caa gga acg gaa aag ctg aca	1584
Leu Ser Pro Glu Glu Val Ser Glu Thr Gln Gly Thr Glu Lys Leu Thr	
515 520 525	
ata att tat tcg tca tca atg atg tgg gag att aat ggt ccc gaa tca	1632
Ile Ile Tyr Ser Ser Ser Met Met Trp Glu Ile Asn Gly Pro Glu Ser	

ES 2 570 758 T3

530	535	540	
gtg ttg gtc aat act tat caa tgg atc atc agg aac tgg gaa att gta			1680
Val Leu Val Asn Thr Tyr Gln Trp Ile Ile Arg Asn Trp Glu Ile Val			
545	550	555	560
aaa att cag tgg tca cag gac ccc aca atg tta tac aat aag ata gaa			1728
Lys Ile Gln Trp Ser Gln Asp Pro Thr Met Leu Tyr Asn Lys Ile Glu			
	565	570	575
ttt gag cca ttc caa tcc ctg gtc cct agg gcc acc aga agc caa tac			1776
Phe Glu Pro Phe Gln Ser Leu Val Pro Arg Ala Thr Arg Ser Gln Tyr			
	580	585	590
agc ggt ttc gta aga acc ctg ttt cag caa atg cga gat gta ctt gga			1824
Ser Gly Phe Val Arg Thr Leu Phe Gln Gln Met Arg Asp Val Leu Gly			
	595	600	605
aca ttt gat act gct caa ata ata aaa ctc ctc cct ttt gcc gct gct			1872
Thr Phe Asp Thr Ala Gln Ile Ile Lys Leu Leu Pro Phe Ala Ala Ala			
	610	615	620
cct ccg gaa cag agt agg atg cag ttc tct tct ttg act gtt aat gta			1920
Pro Pro Glu Gln Ser Arg Met Gln Phe Ser Ser Leu Thr Val Asn Val			
	625	630	640
aga ggt tcg gga atg agg ata ctt gta aga ggc aat tcc cca gtg ttc			1968
Arg Gly Ser Gly Met Arg Ile Leu Val Arg Gly Asn Ser Pro Val Phe			
	645	650	655
aac tac aat aaa gcc act aaa agg ctc aca gtc ctc gga aag gat gca			2016
Asn Tyr Asn Lys Ala Thr Lys Arg Leu Thr Val Leu Gly Lys Asp Ala			
	660	665	670
ggt gcg ctt act gag gac cca gat gaa ggt acg gct gga gta gaa tct			2064
Gly Ala Leu Thr Glu Asp Pro Asp Glu Gly Thr Ala Gly Val Glu Ser			
	675	680	685
gct gtt cta aga ggg ttt ctc att tta ggt aaa gag aac aag aga tat			2112
Ala Val Leu Arg Gly Phe Leu Ile Leu Gly Lys Glu Asn Lys Arg Tyr			
	690	695	700
ggc cca gca cta agc atc aat gaa cta agc aaa ctt gca aaa ggg gag			2160
Gly Pro Ala Leu Ser Ile Asn Glu Leu Ser Lys Leu Ala Lys Gly Glu			
	705	710	720
aaa gcc aat gta cta att ggg caa ggg gac gta gtg ttg gta atg aaa			2208
Lys Ala Asn Val Leu Ile Gly Gln Gly Asp Val Val Leu Val Met Lys			
	725	730	735
cgg aaa cgt gac tct agc ata ctt act gac agc cag aca gcg acc aaa			2256
Arg Lys Arg Asp Ser Ser Ile Leu Thr Asp Ser Gln Thr Ala Thr Lys			
	740	745	750
agg att cgg atg gcc atc aat			2277
Arg Ile Arg Met Ala Ile Asn			
	755		

5

<210> 2
 <211> 759
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 2

ES 2 570 758 T3

Met Glu Arg Ile Glu Glu Leu Arg Asp Leu Met Leu Gln Ser Arg Thr
 1 5 10 15

Arg Glu Ile Leu Thr Lys Thr Thr Val Asp His Met Ala Ile Ile Lys
 20 25 30

Lys Tyr Thr Ser Glu Arg Gln Glu Lys Asn Pro Ala Leu Arg Met Lys
 35 40 45

Trp Met Met Ala Met Lys Tyr Pro Ile Thr Ala Asp Lys Arg Ile Met
 50 55 60

Glu Met Ile Pro Glu Arg Asn Glu Gln Gly Gln Thr Leu Trp Ser Lys
 65 70 75 80

Thr Asn Asp Ala Gly Ser Asp Arg Val Met Val Ser Pro Leu Ala Val
 85 90 95

Thr Trp Trp Asn Arg Asn Gly Pro Thr Thr Ser Thr Ile His Tyr Pro
 100 105 110

Lys Val Tyr Lys Thr Tyr Phe Glu Lys Val Glu Arg Leu Lys His Gly
 115 120 125

Thr Phe Gly Pro Val His Phe Arg Asn Gln Val Lys Ile Arg Arg Arg
 130 135 140

Val Asp Val Asn Pro Gly His Ala Asp Leu Ser Ala Lys Glu Ala Gln
 145 150 155 160

Asp Val Ile Met Glu Val Val Phe Pro Asn Glu Val Gly Ala Ile Ile
 165 170 175

ES 2 570 758 T3

Leu Thr Ser Glu Ser Gln Leu Thr Ile Thr Lys Glu Lys Lys Glu Glu
 180 185 190

Leu Gln Asp Cys Lys Ile Ala Pro Leu Met Val Ala Tyr Met Leu Glu
 195 200 205

Arg Glu Leu Val Arg Lys Thr Arg Phe Leu Pro Val Ala Gly Gly Thr
 210 215 220

Ser Ser Val Tyr Ile Glu Val Leu His Leu Thr Gln Gly Thr Cys Trp
 225 230 235 240

Glu Gln Met Tyr Thr Pro Gly Gly Glu Val Arg Asn Asp Asp Ile Asp
 245 250 255

Gln Ser Leu Ile Ile Ala Ala Arg Asn Ile Val Arg Arg Ala Thr Val
 260 265 270

Ser Ala Asp Pro Leu Ala Ser Leu Leu Glu Met Cys His Ser Thr Gln
 275 280 285

Ile Gly Gly Ile Arg Met Val Asp Ile Leu Lys Gln Asn Pro Thr Glu
 290 295 300

Glu Gln Ala Val Asp Ile Cys Lys Ala Ala Met Gly Leu Arg Ile Ser
 305 310 315 320

Ser Ser Phe Ser Phe Gly Gly Phe Thr Phe Lys Arg Thr Ser Gly Ser
 325 330 335

Ser Val Lys Arg Glu Glu Glu Met Leu Thr Gly Asn Leu Gln Thr Leu
 340 345 350

Lys Ile Arg Val His Glu Gly Tyr Glu Glu Phe Thr Met Val Gly Arg
 355 360 365

Arg Ala Thr Ala Ile Ile Lys Lys Ala Thr Arg Arg Leu Ile Gln Leu
 370 375 380

Ile Val Ser Gly Arg Asp Glu Gln Ser Ile Ala Glu Ala Ile Ile Val
 385 390 395 400

ES 2 570 758 T3

Ala Met Val Phe Ser Gln Glu Asp Cys Met Ile Lys Ala Val Arg Gly
 405 410 415

Asp Leu Asn Phe Val Asn Arg Ala Asn Gln Arg Leu Asn Pro Met His
 420 425 430

Gln Leu Leu Arg His Phe Gln Lys Asp Ala Lys Val Leu Phe His Asn
 435 440 445

Trp Gly Ile Glu Pro Ile Asp Asn Val Met Gly Met Ile Gly Ile Leu
 450 455 460

Pro Asp Met Thr Pro Ser Thr Glu Met Ser Leu Arg Gly Val Arg Val
 465 470 475 480

Ser Lys Met Gly Val Asp Glu Tyr Ser Ser Thr Glu Arg Val Val Val
 485 490 495

Ser Ile Asp Arg Phe Leu Arg Val Arg Asp Gln Arg Gly Asn Ile Leu
 500 505 510

Leu Ser Pro Glu Glu Val Ser Glu Thr Gln Gly Thr Glu Lys Leu Thr
 515 520 525

Ile Ile Tyr Ser Ser Ser Met Met Trp Glu Ile Asn Gly Pro Glu Ser
 530 535 540

Val Leu Val Asn Thr Tyr Gln Trp Ile Ile Arg Asn Trp Glu Ile Val
 545 550 555 560

Lys Ile Gln Trp Ser Gln Asp Pro Thr Met Leu Tyr Asn Lys Ile Glu
 565 570 575

Phe Glu Pro Phe Gln Ser Leu Val Pro Arg Ala Thr Arg Ser Gln Tyr
 580 585 590

Ser Gly Phe Val Arg Thr Leu Phe Gln Gln Met Arg Asp Val Leu Gly
 595 600 605

Thr Phe Asp Thr Ala Gln Ile Ile Lys Leu Leu Pro Phe Ala Ala Ala
 610 615 620

ES 2 570 758 T3

Pro Pro Glu Gln Ser Arg Met Gln Phe Ser Ser Leu Thr Val Asn Val
 625 630 635 640

Arg Gly Ser Gly Met Arg Ile Leu Val Arg Gly Asn Ser Pro Val Phe
 645 650 655

Asn Tyr Asn Lys Ala Thr Lys Arg Leu Thr Val Leu Gly Lys Asp Ala
 660 665 670

Gly Ala Leu Thr Glu Asp Pro Asp Glu Gly Thr Ala Gly Val Glu Ser
 675 680 685

Ala Val Leu Arg Gly Phe Leu Ile Leu Gly Lys Glu Asn Lys Arg Tyr
 690 695 700

Gly Pro Ala Leu Ser Ile Asn Glu Leu Ser Lys Leu Ala Lys Gly Glu
 705 710 715 720

Lys Ala Asn Val Leu Ile Gly Gln Gly Asp Val Val Leu Val Met Lys
 725 730 735

Arg Lys Arg Asp Ser Ser Ile Leu Thr Asp Ser Gln Thr Ala Thr Lys
 740 745 750

Arg Ile Arg Met Ala Ile Asn
 755

<210> 3
 <211> 2274
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(2274)
 <400> 3

5

10

atg gat gtc aat ccg act cta ctc ttc tta aag gtg cca gcg cag aat 48
 Met Asp Val Asn Pro Thr Leu Leu Phe Leu Lys Val Pro Ala Gln Asn
 1 5 10 15

gct ata agc aca aca ttc cct tat act gga gat cct ccc tac agt cat 96
 Ala Ile Ser Thr Thr Phe Pro Tyr Thr Gly Asp Pro Pro Tyr Ser His

ES 2 570 758 T3

	20	25	30	
gga aca ggg aca gga tac acc atg gat act gtc aac aga aca cac caa				144
Gly Thr Gly Thr Gly Tyr Thr Met Asp Thr Val Asn Arg Thr His Gln	35	40	45	
tat tca gaa aaa ggg aaa tgg aca aca aac act gag att gga gca cca				192
Tyr Ser Glu Lys Gly Lys Trp Thr Thr Asn Thr Glu Ile Gly Ala Pro	50	55	60	
caa ctt aat cca atc gat gga cca ctt cct gaa gac aat gaa cca agc				240
Gln Leu Asn Pro Ile Asp Gly Pro Leu Pro Glu Asp Asn Glu Pro Ser	65	70	75	80
ggg tac gcc caa aca gat tgt gta ttg gaa gca atg gct ttc ctt gaa				288
Gly Tyr Ala Gln Thr Asp Cys Val Leu Glu Ala Met Ala Phe Leu Glu	85	90	95	
gaa tcc cat cca gga atc ttt gaa aat tcg tgt ctt gaa acg atg gag				336
Glu Ser His Pro Gly Ile Phe Glu Asn Ser Cys Leu Glu Thr Met Glu	100	105	110	
gtg att cag cag aca aga gtg gac aaa cta aca caa ggc cga caa act				384
Val Ile Gln Gln Thr Arg Val Asp Lys Leu Thr Gln Gly Arg Gln Thr	115	120	125	
tat gat tgg acc ttg aat agg aat caa cct gcc gca aca gca ctt gct				432
Tyr Asp Trp Thr Leu Asn Arg Asn Gln Pro Ala Ala Thr Ala Leu Ala	130	135	140	
aat acg att gaa gta ttc aga tca aat ggt ctg act tcc aat gaa tcg				480
Asn Thr Ile Glu Val Phe Arg Ser Asn Gly Leu Thr Ser Asn Glu Ser	145	150	155	160
ggg aga ttg atg gac ttc ctc aaa gat gtc atg gag tcc atg aac aag				528
Gly Arg Leu Met Asp Phe Leu Lys Asp Val Met Glu Ser Met Asn Lys	165	170	175	
gaa gaa atg gaa ata aca aca cac ttc caa cgg aag aga aga gta aga				576
Glu Glu Met Glu Ile Thr Thr His Phe Gln Arg Lys Arg Arg Val Arg	180	185	190	
gac aac atg aca aag aga atg gta aca cag aga acc ata ggg aag aaa				624
Asp Asn Met Thr Lys Arg Met Val Thr Gln Arg Thr Ile Gly Lys Lys	195	200	205	
aaa caa cga tta aac aga aag agc tat cta atc aga aca tta acc cta				672
Lys Gln Arg Leu Asn Arg Lys Ser Tyr Leu Ile Arg Thr Leu Thr Leu	210	215	220	
aac aca atg acc aag gac gct gag aga ggg aaa ttg aaa cga cga gca				720
Asn Thr Met Thr Lys Asp Ala Glu Arg Gly Lys Leu Lys Arg Arg Ala	225	230	235	240
atc gct acc cca ggg atg cag ata aga ggg ttt gta tat ttt gtt gaa				768

ES 2 570 758 T3

Ile	Ala	Thr	Pro	Gly	Met	Gln	Ile	Arg	Gly	Phe	Val	Tyr	Phe	Val	Glu		
				245					250					255			
aca	cta	gct	cga	aga	ata	tgt	gaa	aag	ctt	gaa	caa	tca	gga	ttg	cca		816
Thr	Leu	Ala	Arg	Arg	Ile	Cys	Glu	Lys	Leu	Glu	Gln	Ser	Gly	Leu	Pro		
			260					265					270				
gtt	ggc	ggt	aat	gag	aaa	aag	gcc	aaa	ctg	gct	aat	gtc	gtc	aga	aaa		864
Val	Gly	Gly	Asn	Glu	Lys	Lys	Ala	Lys	Leu	Ala	Asn	Val	Val	Arg	Lys		
		275					280					285					
atg	atg	act	aat	tcc	caa	gac	act	gaa	ctc	tcc	ttc	acc	atc	act	ggg		912
Met	Met	Thr	Asn	Ser	Gln	Asp	Thr	Glu	Leu	Ser	Phe	Thr	Ile	Thr	Gly		
		290				295					300						
gac	aat	acc	aaa	tgg	aat	gaa	aat	cag	aac	cca	cgc	ata	ttc	ctg	gca		960
Asp	Asn	Thr	Lys	Trp	Asn	Glu	Asn	Gln	Asn	Pro	Arg	Ile	Phe	Leu	Ala		
305					310					315					320		
atg	atc	aca	tac	ata	act	aga	aac	cag	cca	gaa	tgg	ttc	aga	aat	gtt		1008
Met	Ile	Thr	Tyr	Ile	Thr	Arg	Asn	Gln	Pro	Glu	Trp	Phe	Arg	Asn	Val		
				325					330					335			
cta	agc	att	gca	ccg	att	atg	ttc	tca	aat	aaa	atg	gca	aga	ctg	ggg		1056
Leu	Ser	Ile	Ala	Pro	Ile	Met	Phe	Ser	Asn	Lys	Met	Ala	Arg	Leu	Gly		
			340					345					350				
aaa	gga	tat	atg	ttt	gaa	agc	aaa	agt	atg	aaa	ttg	aga	act	caa	ata		1104
Lys	Gly	Tyr	Met	Phe	Glu	Ser	Lys	Ser	Met	Lys	Leu	Arg	Thr	Gln	Ile		
		355					360					365					
cca	gca	gaa	atg	cta	gca	agc	att	gac	cta	aaa	tat	ttc	aat	gat	tca		1152
Pro	Ala	Glu	Met	Leu	Ala	Ser	Ile	Asp	Leu	Lys	Tyr	Phe	Asn	Asp	Ser		
		370				375					380						
aca	aaa	aag	aaa	att	gag	aag	ata	cga	cca	ctt	ctg	ggt	gac	ggg	act		1200
Thr	Lys	Lys	Lys	Ile	Glu	Lys	Ile	Arg	Pro	Leu	Leu	Val	Asp	Gly	Thr		
385					390					395					400		
gct	tca	ctg	agt	cct	ggc	atg	atg	atg	gga	atg	ttc	aac	atg	ttg	agc		1248
Ala	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Met	Met	Met	Gly	Met	Phe	Asn	Met	Leu	Ser		
				405					410					415			
act	gtg	ctg	ggt	gta	tcc	ata	tta	aac	ctg	ggc	cag	agg	aaa	tac	aca		1296
Thr	Val	Leu	Gly	Val	Ser	Ile	Leu	Asn	Leu	Gly	Gln	Arg	Lys	Tyr	Thr		
			420					425					430				
aag	acc	aca	tac	tgg	tgg	gat	ggt	ctg	caa	tca	tcc	gat	gac	ttt	gct		1344
Lys	Thr	Thr	Tyr	Trp	Trp	Asp	Gly	Leu	Gln	Ser	Ser	Asp	Asp	Phe	Ala		
			435				440					445					
ttg	ata	gtg	aat	gcg	cct	aat	cat	gaa	gga	gta	caa	gct	gga	gta	gac		1392
Leu	Ile	Val	Asn	Ala	Pro	Asn	His	Glu	Gly	Val	Gln	Ala	Gly	Val	Asp		
		450				455						460					

ES 2 570 758 T3

aga ttc tat aga act tgc aaa ctg gtc ggg atc aac atg agc aaa aag	1440
Arg Phe Tyr Arg Thr Cys Lys Leu Val Gly Ile Asn Met Ser Lys Lys	
465 470 475 480	
aag tcc tac ata aat aga act gga aca ttc gaa ttc aca agc ttt ttc	1488
Lys Ser Tyr Ile Asn Arg Thr Gly Thr Phe Glu Phe Thr Ser Phe Phe	
485 490 495	
tac cgg tat ggt ttt gta gcc aat ttc agc atg gaa cta ccc agt ttt	1536
Tyr Arg Tyr Gly Phe Val Ala Asn Phe Ser Met Glu Leu Pro Ser Phe	
500 505 510	
ggg gtt tcc gga ata aat gaa tct gca gac atg agc att gga gtg aca	1584
Gly Val Ser Gly Ile Asn Glu Ser Ala Asp Met Ser Ile Gly Val Thr	
515 520 525	
gtc atc aaa aac aac atg ata aat aat gat ctc ggt cct gcc acg gca	1632
Val Ile Lys Asn Asn Met Ile Asn Asn Asp Leu Gly Pro Ala Thr Ala	
530 535 540	
caa atg gca ctc caa ctc ttc att aag gat tat cgg tac aca tac cgg	1680
Gln Met Ala Leu Gln Leu Phe Ile Lys Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Arg	
545 550 555 560	
tgc cat aga ggt gat acc cag ata caa acc aga aga tct ttt gag ttg	1728
Cys His Arg Gly Asp Thr Gln Ile Gln Thr Arg Arg Ser Phe Glu Leu	
565 570 575	
aag aaa ctg tgg gaa cag act cga tca aag act ggt cta ctg gta tca	1776
Lys Lys Leu Trp Glu Gln Thr Arg Ser Lys Thr Gly Leu Leu Val Ser	
580 585 590	
gat ggg ggt cca aac cta tat aac atc aga aac cta cac atc ccg gaa	1824
Asp Gly Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Ile Arg Asn Leu His Ile Pro Glu	
595 600 605	
gtc tgt tta aaa tgg gag cta atg gat gaa gat tat aag ggg agg cta	1872
Val Cys Leu Lys Trp Glu Leu Met Asp Glu Asp Tyr Lys Gly Arg Leu	
610 615 620	
tgc aat cca ttg aat cct ttc gtt agt cac aaa gaa att gaa tca gtc	1920
Cys Asn Pro Leu Asn Pro Phe Val Ser His Lys Glu Ile Glu Ser Val	
625 630 635 640	
aac agt gca gta gta atg oct gcg cat ggc cct gcc aaa agc atg gag	1968
Asn Ser Ala Val Val Met Pro Ala His Gly Pro Ala Lys Ser Met Glu	
645 650 655	
tat gat gct gtt gca aca aca cat tct tgg atc ccc aag agg aac cgg	2016
Tyr Asp Ala Val Ala Thr Thr His Ser Trp Ile Pro Lys Arg Asn Arg	
660 665 670	
tcc ata ttg aac aca agc caa agg gga gta ctc gaa gat gag cag atg	2064
Ser Ile Leu Asn Thr Ser Gln Arg Gly Val Leu Glu Asp Glu Gln Met	
675 680 685	

ES 2 570 758 T3

tat cag aaa tgc tgc aac ctg ttt gaa aaa ttc ttc ccc agc agc tca 2112
 Tyr Gln Lys Cys Cys Asn Leu Phe Glu Lys Phe Phe Pro Ser Ser Ser
 690 695 700

tac aga aga cca gtc gga att tct agt atg gtt gag gcc atg gtg tcc 2160
 Tyr Arg Arg Pro Val Gly Ile Ser Ser Met Val Glu Ala Met Val Ser
 705 710 715 720

agg gcc cgc att gat gca cga att gac ttc gaa tct gga cgg ata aag 2208
 Arg Ala Arg Ile Asp Ala Arg Ile Asp Phe Glu Ser Gly Arg Ile Lys
 725 730 735

aag gat gag ttc gct gag atc atg aag atc tgt tcc acc att gaa gag 2256
 Lys Asp Glu Phe Ala Glu Ile Met Lys Ile Cys Ser Thr Ile Glu Glu
 740 745 750

ctc aga cgg caa aaa tag 2274
 Leu Arg Arg Gln Lys
 755

<210> 4
 <211> 757
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 4

5

Met Asp Val Asn Pro Thr Leu Leu Phe Leu Lys Val Pro Ala Gln Asn
 1 5 10 15

Ala Ile Ser Thr Thr Phe Pro Tyr Thr Gly Asp Pro Pro Tyr Ser His
 20 25 30

Gly Thr Gly Thr Gly Tyr Thr Met Asp Thr Val Asn Arg Thr His Gln
 35 40 45

Tyr Ser Glu Lys Gly Lys Trp Thr Thr Asn Thr Glu Ile Gly Ala Pro
 50 55 60

Gln Leu Asn Pro Ile Asp Gly Pro Leu Pro Glu Asp Asn Glu Pro Ser
 65 70 75 80

Gly Tyr Ala Gln Thr Asp Cys Val Leu Glu Ala Met Ala Phe Leu Glu
 85 90 95

Glu Ser His Pro Gly Ile Phe Glu Asn Ser Cys Leu Glu Thr Met Glu
 100 105 110

10

ES 2 570 758 T3

Val Ile Gln Gln Thr Arg Val Asp Lys Leu Thr Gln Gly Arg Gln Thr
 115 120 125

Tyr Asp Trp Thr Leu Asn Arg Asn Gln Pro Ala Ala Thr Ala Leu Ala
 130 135 140

Asn Thr Ile Glu Val Phe Arg Ser Asn Gly Leu Thr Ser Asn Glu Ser
 145 150 155 160

Gly Arg Leu Met Asp Phe Leu Lys Asp Val Met Glu Ser Met Asn Lys
 165 170 175

Glu Glu Met Glu Ile Thr Thr His Phe Gln Arg Lys Arg Arg Val Arg
 180 185 190

Asp Asn Met Thr Lys Arg Met Val Thr Gln Arg Thr Ile Gly Lys Lys
 195 200 205

Lys Gln Arg Leu Asn Arg Lys Ser Tyr Leu Ile Arg Thr Leu Thr Leu
 210 215 220

Asn Thr Met Thr Lys Asp Ala Glu Arg Gly Lys Leu Lys Arg Arg Ala
 225 230 235 240

Ile Ala Thr Pro Gly Met Gln Ile Arg Gly Phe Val Tyr Phe Val Glu
 245 250 255

Thr Leu Ala Arg Arg Ile Cys Glu Lys Leu Glu Gln Ser Gly Leu Pro
 260 265 270

Val Gly Gly Asn Glu Lys Lys Ala Lys Leu Ala Asn Val Val Arg Lys
 275 280 285

Met Met Thr Asn Ser Gln Asp Thr Glu Leu Ser Phe Thr Ile Thr Gly
 290 295 300

Asp Asn Thr Lys Trp Asn Glu Asn Gln Asn Pro Arg Ile Phe Leu Ala
 305 310 315 320

Met Ile Thr Tyr Ile Thr Arg Asn Gln Pro Glu Trp Phe Arg Asn Val

ES 2 570 758 T3

Gln Met Ala Leu Gln Leu Phe Ile Lys Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Arg
545 550 555 560

Cys His Arg Gly Asp Thr Gln Ile Gln Thr Arg Arg Ser Phe Glu Leu
565 570

Lys Lys Leu Trp Glu Gln Thr Arg Ser Lys Thr Gly Leu Leu Val Ser
580 585 590

Asp Gly Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Ile Arg Asn Leu His Ile Pro Glu
595 600 605

Val Cys Leu Lys Trp Glu Leu Met Asp Glu Asp Tyr Lys Gly Arg Leu
610 615 620

Cys Asn Pro Leu Asn Pro Phe Val Ser His Lys Glu Ile Glu Ser Val
625 630 635 640

Asn Ser Ala Val Val Met Pro Ala His Gly Pro Ala Lys Ser Met Glu
645 650 655

Tyr Asp Ala Val Ala Thr Thr His Ser Trp Ile Pro Lys Arg Asn Arg
660 665 670

Ser Ile Leu Asn Thr Ser Gln Arg Gly Val Leu Glu Asp Glu Gln Met
675 680 685

Tyr Gln Lys Cys Cys Asn Leu Phe Glu Lys Phe Phe Pro Ser Ser Ser
690 695 700

Tyr Arg Arg Pro Val Gly Ile Ser Ser Met Val Glu Ala Met Val Ser
705 710 715 720

Arg Ala Arg Ile Asp Ala Arg Ile Asp Phe Glu Ser Gly Arg Ile Lys
725 730 735

Lys Asp Glu Phe Ala Glu Ile Met Lys Ile Cys Ser Thr Ile Glu Glu
740 745 750

Leu Arg Arg Gln Lys
755

<210> 5
<211> 2151
<212> ADN
<213> Virus de la influenza
<220>
<221> CDS
<222> (1) ..(2151)
<400> 5

5

10

ES 2 570 758 T3

atg gaa gac ttt gtg cga cag tgc ttc aat cca atg atc gtc gag ctt	48
Met Glu Asp Phe Val Arg Gln Cys Phe Asn Pro Met Ile Val Glu Leu	
1 5 10 15	
gcg gaa aag gca atg aaa gaa tat gga gag aac ccg aaa atc gaa aca	96
Ala Glu Lys Ala Met Lys Glu Tyr Gly Glu Asn Pro Lys Ile Glu Thr	
20 25 30	
aac aaa ttt gca gca ata tgc act cac ttg gaa gtc tgc ttc atg tac	144
Asn Lys Phe Ala Ala Ile Cys Thr His Leu Glu Val Cys Phe Met Tyr	
35 40 45	
tcg gat ttt cac ttt att aat gaa ctg ggt gag tca gtg gtc ata gag	192
Ser Asp Phe His Phe Ile Asn Glu Leu Gly Glu Ser Val Val Ile Glu	
50 55 60	
tct ggt gac cca aat gct ctt ttg aaa cac aga ttt gaa atc att gag	240
Ser Gly Asp Pro Asn Ala Leu Leu Lys His Arg Phe Glu Ile Ile Glu	
65 70 75 80	
ggg aga gat cga aca atg gca tgg aca gta gta aac agc atc tgc aac	288
Gly Arg Asp Arg Thr Met Ala Trp Thr Val Val Asn Ser Ile Cys Asn	
85 90 95	
acc aca aga gct gaa aaa cct aaa ttt ctt cca gat tta tac gac tat	336
Thr Thr Arg Ala Glu Lys Pro Lys Phe Leu Pro Asp Leu Tyr Asp Tyr	
100 105 110	
aag gag aac aga ttt gtt gaa att ggt gtg aca agg aga gaa gtt cac	384
Lys Glu Asn Arg Phe Val Glu Ile Gly Val Thr Arg Arg Glu Val His	
115 120 125	
ata tac tac ctg gag aag gcc aac aaa ata aag tct gag aaa aca cat	432
Ile Tyr Tyr Leu Glu Lys Ala Asn Lys Ile Lys Ser Glu Lys Thr His	
130 135 140	
atc cac att ttc tca ttt aca gga gag gaa atg gct aca aaa gcg gac	480
Ile His Ile Phe Ser Phe Thr Gly Glu Glu Met Ala Thr Lys Ala Asp	
145 150 155 160	
tat act ctt gat gaa gag agt aga gcc agg atc aag acc aga cta ttc	528
Tyr Thr Leu Asp Glu Glu Ser Arg Ala Arg Ile Lys Thr Arg Leu Phe	
165 170 175	

ES 2 570 758 T3

acc ata aga caa gaa atg gcc agt aga ggc ctc tgg gat tcc ttt cgt	576
Thr Ile Arg Gln Glu Met Ala Ser Arg Gly Leu Trp Asp Ser Phe Arg	
180 185 190	
cag tcc gag aga ggc gaa gag aca att gaa gaa aga ttt gaa ata aca	624
Gln Ser Glu Arg Gly Glu Glu Thr Ile Glu Glu Arg Phe Glu Ile Thr	
195 200 205	
ggg acg atg cgc aag ctt gcc aat tac agt ctc cca ccg aac ttc tcc	672
Gly Thr Met Arg Lys Leu Ala Asn Tyr Ser Leu Pro Pro Asn Phe Ser	
210 215 220	
agc ctt gaa aat ttt aga gtc tat gtg gat gga ttc gaa ccg aac ggc	720
Ser Leu Glu Asn Phe Arg Val Tyr Val Asp Gly Phe Glu Pro Asn Gly	
225 230 235 240	
tgc att gag agt aag ctt tct caa atg tcc aaa gaa gta aat gcc aga	768
Cys Ile Glu Ser Lys Leu Ser Gln Met Ser Lys Glu Val Asn Ala Arg	
245 250 255	
atc gaa cca ttt tca aag aca aca ccc cga cca ctc aaa atg cca ggt	816
Ile Glu Pro Phe Ser Lys Thr Thr Pro Arg Pro Leu Lys Met Pro Gly	
260 265 270	
ggt cca ccc tgc cat cag cga tct aaa ttc ttg cta atg gat gct ctg	864
Gly Pro Pro Cys His Gln Arg Ser Lys Phe Leu Leu Met Asp Ala Leu	
275 280 285	
aaa ctg agc att gag gac cca agt cac gag gga gag gga ata cca cta	912
Lys Leu Ser Ile Glu Asp Pro Ser His Glu Gly Glu Gly Ile Pro Leu	
290 295 300	
tat gat gca atc aaa tgc atg aaa act ttc ttt gga tgg aaa gag ccc	960
Tyr Asp Ala Ile Lys Cys Met Lys Thr Phe Phe Gly Trp Lys Glu Pro	
305 310 315 320	
agt att gtt aaa cca cat gaa aag ggt ata aac ccg aac tat ctc caa	1008
Ser Ile Val Lys Pro His Glu Lys Gly Ile Asn Pro Asn Tyr Leu Gln	
325 330 335	
act tgg aag caa gta tta gaa gaa ata caa gac ctt gag aac gaa gaa	1056
Thr Trp Lys Gln Val Leu Glu Glu Ile Gln Asp Leu Glu Asn Glu Glu	
340 345 350	
agg acc ccc aag acc aag aat atg aaa aaa aca agc caa ttg aaa tgg	1104
Arg Thr Pro Lys Thr Lys Asn Met Lys Lys Thr Ser Gln Leu Lys Trp	
355 360 365	
gca cta ggt gaa aat atg gca cca gag aaa gtg gat ttt gag gat tgt	1152
Ala Leu Gly Glu Asn Met Ala Pro Glu Lys Val Asp Phe Glu Asp Cys	
370 375 380	
aaa gac atc aat gat tta aaa caa tat gac agt gat gag cca gaa gca	1200
Lys Asp Ile Asn Asp Leu Lys Gln Tyr Asp Ser Asp Glu Pro Glu Ala	

ES 2 570 758 T3

385	390	395	400	
agg tct ctt gca agt tgg att caa agt gag ttc aac aaa gct tgt gag				1248
Arg Ser Leu Ala Ser Trp Ile Gln Ser Glu Phe Asn Lys Ala Cys Glu				
	405	410	415	
ctg aca gat tca agc tgg ata gag ctc gat gaa att ggg gag gat gtc				1296
Leu Thr Asp Ser Ser Trp Ile Glu Leu Asp Glu Ile Gly Glu Asp Val				
	420	425	430	
gcc cca ata gaa tac att gcg agc atg agg aga aat tat ttt act gct				1344
Ala Pro Ile Glu Tyr Ile Ala Ser Met Arg Arg Asn Tyr Phe Thr Ala				
	435	440	445	
gag att tcc cat tgt aga gca aca gaa tat ata ata aaa gga gtg tac				1392
Glu Ile Ser His Cys Arg Ala Thr Glu Tyr Ile Ile Lys Gly Val Tyr				
	450	455	460	
atc aac act gct cta ctc aat gca tcc tgt gct gcg atg gat gaa ttt				1440
Ile Asn Thr Ala Leu Leu Asn Ala Ser Cys Ala Ala Met Asp Glu Phe				
	465	470	475	480
caa tta att ccg atg ata agt aaa tgc agg acc aaa gaa ggg aga agg				1488
Gln Leu Ile Pro Met Ile Ser Lys Cys Arg Thr Lys Glu Gly Arg Arg				
	485	490	495	
aaa aca aat tta tat gga ttc ata ata aag gga agg tcc cat tta aga				1536
Lys Thr Asn Leu Tyr Gly Phe Ile Ile Lys Gly Arg Ser His Leu Arg				
	500	505	510	
aat gat act gac gtg gtg aac ttt gta agt atg gaa ttt tct ctc act				1584
Asn Asp Thr Asp Val Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu Thr				
	515	520	525	
gat cca aga ttt gag cca cac aaa tgg gaa aaa tac tgc gtt cta gaa				1632
Asp Pro Arg Phe Glu Pro His Lys Trp Glu Lys Tyr Cys Val Leu Glu				
	530	535	540	
att gga gac atg ctt cta aga act gct gta ggt caa gtg tca aga ccc				1680
Ile Gly Asp Met Leu Leu Arg Thr Ala Val Gly Gln Val Ser Arg Pro				
	545	550	555	560
atg ttt ttg tat gta agg aca aat gga acc tct aaa att aaa atg aaa				1728
Met Phe Leu Tyr Val Arg Thr Asn Gly Thr Ser Lys Ile Lys Met Lys				
	565	570	575	
tgg gga atg gaa atg agg cgc tgc ctc ctt cag tct ctg caa cag att				1776
Trp Gly Met Glu Met Arg Arg Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln Ile				
	580	585	590	
gaa agc atg atc gaa gct gag tcc tca gtc aaa gaa aag gac atg acc				1824
Glu Ser Met Ile Glu Ala Glu Ser Val Lys Glu Lys Asp Met Thr				
	595	600	605	
aaa gaa ttt ttt gag aac aaa tca gag aca tgg cct ata gga gag tcc				1872

ES 2 570 758 T3

Lys Glu Phe Phe Glu Asn Lys Ser Glu Thr Trp Pro Ile Gly Glu Ser
 610 615 620
 ccc aaa gga gtg gaa gag ggc tca atc ggg aag gtt tgc agg acc tta 1920
 Pro Lys Gly Val Glu Glu Gly Ser Ile Gly Lys Val Cys Arg Thr Leu
 625 630 635 640
 tta gca aaa tct gtg ttt aac agt tta tat gca tct cca caa ctg gaa 1968
 Leu Ala Lys Ser Val Phe Asn Ser Leu Tyr Ala Ser Pro Gln Leu Glu
 645 650 655
 ggg ttt tca gct gaa tct agg aaa tta ctt ctc att gtt cag gct ctt 2016
 Gly Phe Ser Ala Glu Ser Arg Lys Leu Leu Leu Ile Val Gln Ala Leu
 660 665 670
 aag gat gac ctg gaa cct gga acc ttt gat att ggg ggg tta tat gaa 2064
 Lys Asp Asp Leu Glu Pro Gly Thr Phe Asp Ile Gly Gly Leu Tyr Glu
 675 680 685
 tca att gag gag tgc ctg att aat gat ccc tgg gtt ttg ctt aat gca 2112
 Ser Ile Glu Glu Cys Leu Ile Asn Asp Pro Trp Val Leu Leu Asn Ala
 690 695 700
 tct tgg ttc aac tcc ttc ctt aca cat gca ctg aag tag 2151
 Ser Trp Phe Asn Ser Phe Leu Thr His Ala Leu Lys
 705 710 715

<210> 6
 <211> 716
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 6

5

Met Glu Asp Phe Val Arg Gln Cys Phe Asn Pro Met Ile Val Glu Leu
 1 5 10 15
 Ala Glu Lys Ala Met Lys Glu Tyr Gly Glu Asn Pro Lys Ile Glu Thr
 20 25 30
 Asn Lys Phe Ala Ala Ile Cys Thr His Leu Glu Val Cys Phe Met Tyr
 35 40 45
 Ser Asp Phe His Phe Ile Asn Glu Leu Gly Glu Ser Val Val Ile Glu
 50 55 60
 Ser Gly Asp Pro Asn Ala Leu Leu Lys His Arg Phe Glu Ile Ile Glu
 65 70 75 80

10

ES 2 570 758 T3

Gly Arg Asp Arg Thr Met Ala Trp Thr Val Val Asn Ser Ile Cys Asn
85 90 95

Thr Thr Arg Ala Glu Lys Pro Lys Phe Leu Pro Asp Leu Tyr Asp Tyr
100 105 110

Lys Glu Asn Arg Phe Val Glu Ile Gly Val Thr Arg Arg Glu Val His
115 120 125

Ile Tyr Tyr Leu Glu Lys Ala Asn Lys Ile Lys Ser Glu Lys Thr His
130 135 140

Ile His Ile Phe Ser Phe Thr Gly Glu Glu Met Ala Thr Lys Ala Asp
145 150 155 160

Tyr Thr Leu Asp Glu Glu Ser Arg Ala Arg Ile Lys Thr Arg Leu Phe
165 170 175

Thr Ile Arg Gln Glu Met Ala Ser Arg Gly Leu Trp Asp Ser Phe Arg
180 185 190

Gln Ser Glu Arg Gly Glu Glu Thr Ile Glu Glu Arg Phe Glu Ile Thr
195 200 205

Gly Thr Met Arg Lys Leu Ala Asn Tyr Ser Leu Pro Pro Asn Phe Ser
210 215 220

Ser Leu Glu Asn Phe Arg Val Tyr Val Asp Gly Phe Glu Pro Asn Gly
225 230 235 240

Cys Ile Glu Ser Lys Leu Ser Gln Met Ser Lys Glu Val Asn Ala Arg
245 250 255

Ile Glu Pro Phe Ser Lys Thr Thr Pro Arg Pro Leu Lys Met Pro Gly
260 265 270

Gly Pro Pro Cys His Gln Arg Ser Lys Phe Leu Leu Met Asp Ala Leu
275 280 285

Lys Leu Ser Ile Glu Asp Pro Ser His Glu Gly Glu Gly Ile Pro Leu
290 295 300

ES 2 570 758 T3

Tyr Asp Ala Ile Lys Cys Met Lys Thr Phe Phe Gly Trp Lys Glu Pro
 305 310 315 320
 Ser Ile Val Lys Pro His Glu Lys Gly Ile Asn Pro Asn Tyr Leu Gln
 325 330 335
 Thr Trp Lys Gln Val Leu Glu Glu Ile Gln Asp Leu Glu Asn Glu Glu
 340 345 350
 Arg Thr Pro Lys Thr Lys Asn Met Lys Lys Thr Ser Gln Leu Lys Trp
 355 360 365
 Ala Leu Gly Glu Asn Met Ala Pro Glu Lys Val Asp Phe Glu Asp Cys
 370 375 380
 Lys Asp Ile Asn Asp Leu Lys Gln Tyr Asp Ser Asp Glu Pro Glu Ala
 385 390 395 400
 Arg Ser Leu Ala Ser Trp Ile Gln Ser Glu Phe Asn Lys Ala Cys Glu
 405 410 415
 Leu Thr Asp Ser Ser Trp Ile Glu Leu Asp Glu Ile Gly Glu Asp Val
 420 425 430
 Ala Pro Ile Glu Tyr Ile Ala Ser Met Arg Arg Asn Tyr Phe Thr Ala
 435 440 445
 Glu Ile Ser His Cys Arg Ala Thr Glu Tyr Ile Ile Lys Gly Val Tyr
 450 455 460
 Ile Asn Thr Ala Leu Leu Asn Ala Ser Cys Ala Ala Met Asp Glu Phe
 465 470 475 480
 Gln Leu Ile Pro Met Ile Ser Lys Cys Arg Thr Lys Glu Gly Arg Arg
 485 490 495
 Lys Thr Asn Leu Tyr Gly Phe Ile Ile Lys Gly Arg Ser His Leu Arg
 500 505 510
 Asn Asp Thr Asp Val Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu Thr
 515 520 525

ES 2 570 758 T3

Asp Pro Arg Phe Glu Pro His Lys Trp Glu Lys Tyr Cys Val Leu Glu
530 535 540

Ile Gly Asp Met Leu Leu Arg Thr Ala Val Gly Gln Val Ser Arg Pro
545 550 555 560

Met Phe Leu Tyr Val Arg Thr Asn Gly Thr Ser Lys Ile Lys Met Lys
565 570 575

Trp Gly Met Glu Met Arg Arg Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln Ile
580 585 590

Glu Ser Met Ile Glu Ala Glu Ser Ser Val Lys Glu Lys Asp Met Thr
595 600 605

Lys Glu Phe Phe Glu Asn Lys Ser Glu Thr Trp Pro Ile Gly Glu Ser
610 615 620

Pro Lys Gly Val Glu Glu Gly Ser Ile Gly Lys Val Cys Arg Thr Leu
625 630 635 640

Leu Ala Lys Ser Val Phe Asn Ser Leu Tyr Ala Ser Pro Gln Leu Glu
645 650 655

Gly Phe Ser Ala Glu Ser Arg Lys Leu Leu Leu Ile Val Gln Ala Leu
660 665 670

Lys Asp Asp Leu Glu Pro Gly Thr Phe Asp Ile Gly Gly Leu Tyr Glu
675 680 685

Ser Ile Glu Glu Cys Leu Ile Asn Asp Pro Trp Val Leu Leu Asn Ala
690 695 700

Ser Trp Phe Asn Ser Phe Leu Thr His Ala Leu Lys
705 710 715

<210> 7
<211> 838
<212> ADN
<213> Virus de la influenza
<220>
<221> CDS
<222> (1) ..(657)
<400> 7

5

10

ES 2 570 758 T3

atg gat tcc aac act gtg tca agc ttt cag gta gac tgt ttt ctt tgg 48
Met Asp Ser Asn Thr Val Ser Ser Phe Gln Val Asp Cys Phe Leu Trp
1 5 10 15

cat gtc cgc aaa cga ttc gca gac caa gaa ctg ggt gat gcc cca ttc 96
His Val Arg Lys Arg Phe Ala Asp Gln Glu Leu Gly Asp Ala Pro Phe
20 25 30

ctt gac cgg ctt cgc cga gac cag aag tcc cta agg gga aga ggt agc 144
Leu Asp Arg Leu Arg Arg Asp Gln Lys Ser Leu Arg Gly Arg Gly Ser
35 40 45

act ctt ggt ctg gac atc gaa aca gcc act cat gca gga aag cag ata 192
Thr Leu Gly Leu Asp Ile Glu Thr Ala Thr His Ala Gly Lys Gln Ile
50 55 60

gtg gag cag att ctg gaa aag gaa tca gat gag gca ctt aaa atg acc 240
Val Glu Gln Ile Leu Glu Lys Glu Ser Asp Glu Ala Leu Lys Met Thr
65 70 75 80

att gcc tct gtt cct act tca ctc tac tta act gac atg act ctt gat 288
Ile Ala Ser Val Pro Thr Ser Leu Tyr Leu Thr Asp Met Thr Leu Asp
85 90 95

gag atg tca aga gac tgg ttc atg ctc atg ccc aag caa aaa gta aca 336
Glu Met Ser Arg Asp Trp Phe Met Leu Met Pro Lys Gln Lys Val Thr
100 105 110

ggc tcc cta tgt ata aga atg gac cag gca atc atg gat aag aac atc 384
Gly Ser Leu Cys Ile Arg Met Asp Gln Ala Ile Met Asp Lys Asn Ile
115 120 125

ata ctt aaa gca aac ttt agt gtg att ttc gaa ggg ctg gaa aca cta 432
Ile Leu Lys Ala Asn Phe Ser Val Ile Phe Glu Gly Leu Glu Thr Leu
130 135 140

ata cta ctt aga gcc ttc acc gaa gaa gga gca gtc gtt ggc gaa att 480
Ile Leu Leu Arg Ala Phe Thr Glu Glu Gly Ala Val Val Gly Glu Ile
145 150 155 160

tca cca tta cct tct ctt cca gga cat act aat gag gat gtc aaa aat 528
Ser Pro Leu Pro Ser Leu Pro Gly His Thr Asn Glu Asp Val Lys Asn
165 170 175

gca att ggg gtc ctc atc gga gga ctt aaa tgg aat gat aat acg gtt 576
Ala Ile Gly Val Leu Ile Gly Gly Leu Lys Trp Asn Asp Asn Thr Val
180 185 190

aga atc tct gaa act cta cag aga ttc gct tgg aga agc agt cat gag 624
Arg Ile Ser Glu Thr Leu Gln Arg Phe Ala Trp Arg Ser Ser His Glu
195 200 205

aat ggg aga cct tca ttc cct tca aag cag aaa tgaaaaatgg agagaacaat 677
Asn Gly Arg Pro Ser Phe Pro Ser Lys Gln Lys
210 215

taagccagaa atttgaagaa ataagatggt tgattgaaga agtgcgacat agattgaaaa 737

atacagaaaa tagttttgaa caaataacat ttatgcaagc cttacaacta ttgcttgaag 797

tagaacaaga gataagaact ttctcgtttc agcttatatta a 838

5

<210> 8
<211> 219
<212> PRT
<213> Virus de la influenza

ES 2 570 758 T3

<400> 8

Met Asp Ser Asn Thr Val Ser Ser Phe Gln Val Asp Cys Phe Leu Trp
1 5 10 15

His Val Arg Lys Arg Phe Ala Asp Gln Glu Leu Gly Asp Ala Pro Phe
20 25 30

Leu Asp Arg Leu Arg Arg Asp Gln Lys Ser Leu Arg Gly Arg Gly Ser
35 40 45

Thr Leu Gly Leu Asp Ile Glu Thr Ala Thr His Ala Gly Lys Gln Ile
50 55 60

Val Glu Gln Ile Leu Glu Lys Glu Ser Asp Glu Ala Leu Lys Met Thr
65 70 75 80

Ile Ala Ser Val Pro Thr Ser Leu Tyr Leu Thr Asp Met Thr Leu Asp
85 90 95

Glu Met Ser Arg Asp Trp Phe Met Leu Met Pro Lys Gln Lys Val Thr
100 105 110

Gly Ser Leu Cys Ile Arg Met Asp Gln Ala Ile Met Asp Lys Asn Ile
115 120 125

Ile Leu Lys Ala Asn Phe Ser Val Ile Phe Glu Gly Leu Glu Thr Leu
130 135 140

Ile Leu Leu Arg Ala Phe Thr Glu Glu Gly Ala Val Val Gly Glu Ile
145 150 155 160

Ser Pro Leu Pro Ser Leu Pro Gly His Thr Asn Glu Asp Val Lys Asn
165 170 175

Ala Ile Gly Val Leu Ile Gly Gly Leu Lys Trp Asn Asp Asn Thr Val
180 185 190

Arg Ile Ser Glu Thr Leu Gln Arg Phe Ala Trp Arg Ser Ser His Glu
195 200 205

Asn Gly Arg Pro Ser Phe Pro Ser Lys Gln Lys
210 215

5

<210> 9

<211> 1497

<212> ADN

10 <213> Virus de la influenza

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1497)

<400> 9

ES 2 570 758 T3

atg gcg tct caa ggc acc aaa cga tcc tat gaa cag atg gaa act gat	48
Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp	
1 5 10 15	
ggg gaa cgc cag aat gca act gaa atc aga gca tct gtc gga agg atg	96
Gly Glu Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Arg Met	
20 25 30	
gtg gga gga atc ggc cga ttt tat gtt cag atg tgt act gag ctt aaa	144
Val Gly Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Val Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys	
35 40 45	
cta aac gac cat gaa ggg cgg ctg att cag aac agc ata aca ata gaa	192
Leu Asn Asp His Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Ile Thr Ile Glu	
50 55 60	
agg atg gta ctt tcg gca ttc gac gaa aga aga aac aag tat ctc gag	240
Arg Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Lys Tyr Leu Glu	
65 70 75 80	
gag cat ccc agt gct ggg aaa gac cct aag aaa acg gga ggc ccg ata	288
Glu His Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile	

ES 2 570 758 T3

				85					90					95		
tac	aga	agg	aaa	gat	ggg	aaa	tgg	atg	agg	gaa	ctc	atc	ctc	cat	gat	336
Tyr	Arg	Arg	Lys	Asp	Gly	Lys	Trp	Met	Arg	Glu	Leu	Ile	Leu	His	Asp	
				100					105					110		
aaa	gaa	gaa	atc	atg	aga	atc	tgg	cgt	cag	gcc	aac	aat	ggt	gaa	gac	384
Lys	Glu	Glu	Ile	Met	Arg	Ile	Trp	Arg	Gln	Ala	Asn	Asn	Gly	Glu	Asp	
				115					120					125		
gct	act	gct	ggt	ctt	act	cat	atg	atg	atc	tgg	cac	tcc	aat	ctc	aat	432
Ala	Thr	Ala	Gly	Leu	Thr	His	Met	Met	Ile	Trp	His	Ser	Asn	Leu	Asn	
				130					135					140		
gac	acc	aca	tac	caa	aga	aca	agg	gct	ctt	gtt	cgg	act	ggg	atg	gat	480
Asp	Thr	Thr	Tyr	Gln	Arg	Thr	Arg	Ala	Leu	Val	Arg	Thr	Gly	Met	Asp	
145					150					155					160	
ccc	aga	atg	tgc	tct	ctg	atg	caa	ggc	tca	acc	ctc	cca	cgg	aga	tct	528
Pro	Arg	Met	Cys	Ser	Leu	Met	Gln	Gly	Ser	Thr	Leu	Pro	Arg	Arg	Ser	
				165					170					175		
gga	gcc	gct	ggt	gct	gca	gta	aaa	ggt	gtt	gga	aca	atg	gta	atg	gaa	576
Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Val	Lys	Gly	Val	Gly	Thr	Met	Val	Met	Glu	
				180					185					190		
ctc	atc	aga	atg	atc	aaa	cgc	gga	ata	aat	gat	cgg	aat	ttc	tgg	aga	624
Leu	Ile	Arg	Met	Ile	Lys	Arg	Gly	Ile	Asn	Asp	Arg	Asn	Phe	Trp	Arg	
				195					200					205		
ggt	gaa	aat	ggt	cga	aaa	acc	aga	att	gct	tat	gaa	aga	atg	tgc	aat	672
Gly	Glu	Asn	Gly	Arg	Lys	Thr	Arg	Ile	Ala	Tyr	Glu	Arg	Met	Cys	Asn	
				210					215					220		
atc	ctc	aaa	ggg	aaa	ttt	cag	aca	gca	gca	caa	cgg	gct	atg	atg	gac	720
Ile	Leu	Lys	Gly	Lys	Phe	Gln	Thr	Ala	Ala	Gln	Arg	Ala	Met	Met	Asp	
225					230					235					240	
cag	gtg	agg	gaa	ggc	cgc	aat	cct	gga	aac	gct	gag	att	gag	gat	ctc	768
Gln	Val	Arg	Glu	Gly	Arg	Asn	Pro	Gly	Asn	Ala	Glu	Ile	Glu	Asp	Leu	
				245					250					255		
att	ttc	ttg	gca	cga	tca	gca	ctt	att	ttg	aga	gga	tca	gta	gcc	cat	816
Ile	Phe	Leu	Ala	Arg	Ser	Ala	Leu	Ile	Leu	Arg	Gly	Ser	Val	Ala	His	
				260					265					270		
aaa	tca	tgc	cta	cct	gcc	tgt	gtt	tat	ggc	ctt	gca	ata	acc	agt	ggg	864
Lys	Ser	Cys	Leu	Pro	Ala	Cys	Val	Tyr	Gly	Leu	Ala	Ile	Thr	Ser	Gly	
				275					280					285		
tat	gac	ttt	gag	aag	gaa	gga	tac	tct	ctg	gtt	gga	att	gat	cct	ttc	912
Tyr	Asp	Phe	Glu	Lys	Glu	Gly	Tyr	Ser	Leu	Val	Gly	Ile	Asp	Pro	Phe	
				290					295					300		
aaa	cta	ctc	cag	aac	agt	caa	att	ttc	agt	cta	atc	aga	cca	aaa	gaa	960

ES 2 570 758 T3

Lys	Leu	Leu	Gln	Asn	Ser	Gln	Ile	Phe	Ser	Leu	Ile	Arg	Pro	Lys	Glu		
305					310					315					320		
aac	cca	gca	cac	aag	agc	cag	ttg	gtg	tgg	atg	gca	tgc	cat	tct	gca		1008
Asn	Pro	Ala	His	Lys	Ser	Gln	Leu	Val	Trp	Met	Ala	Cys	His	Ser	Ala		
				325					330					335			
gca	ttt	gag	gac	ctg	aga	gtt	tta	aat	ttc	att	aga	gga	acc	aaa	gta		1056
Ala	Phe	Glu	Asp	Leu	Arg	Val	Leu	Asn	Phe	Ile	Arg	Gly	Thr	Lys	Val		
			340					345					350				
atc	cca	aga	gga	cag	tta	aca	acc	aga	gga	ggt	caa	att	gct	tca	aat		1104
Ile	Pro	Arg	Gly	Gln	Leu	Thr	Thr	Arg	Gly	Val	Gln	Ile	Ala	Ser	Asn		
		355					360					365					
gaa	aac	atg	gag	aca	ata	aat	tct	agc	aca	ctt	gaa	ctg	aga	agc	aaa		1152
Glu	Asn	Met	Glu	Thr	Ile	Asn	Ser	Ser	Thr	Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Lys		
	370					375					380						
tat	tgg	gca	ata	agg	acc	aga	agc	gga	gga	aac	acc	agt	caa	cag	aga		1200
Tyr	Trp	Ala	Ile	Arg	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Ser	Gln	Gln	Arg		
385					390					395				400			
gca	tct	gca	gga	cag	ata	agt	gtg	caa	cct	act	ttc	tca	gta	cag	aga		1248
Ala	Ser	Ala	Gly	Gln	Ile	Ser	Val	Gln	Pro	Thr	Phe	Ser	Val	Gln	Arg		
				405				410					415				
aat	cta	ccc	ttt	gag	aga	gcg	acc	att	atg	gct	gca	ttc	act	ggt	aac		1296
Asn	Leu	Pro	Phe	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Met	Ala	Ala	Phe	Thr	Gly	Asn		
			420				425						430				
act	gaa	ggg	agg	act	tcc	gac	atg	aga	acg	gaa	atc	ata	agg	atg	atg		1344
Thr	Glu	Gly	Arg	Thr	Ser	Asp	Met	Arg	Thr	Glu	Ile	Ile	Arg	Met	Met		
		435					440					445					
gaa	aat	gcc	aaa	tca	gaa	gat	gtg	tct	ttc	cag	ggg	cgg	gga	gtc	ttc		1392
Glu	Asn	Ala	Lys	Ser	Glu	Asp	Val	Ser	Phe	Gln	Gly	Arg	Gly	Val	Phe		
	450					455					460						
gag	ctc	tcg	gac	gaa	aag	gca	acg	aac	ccg	atc	gtg	cct	tcc	ttt	gac		1440
Glu	Leu	Ser	Asp	Glu	Lys	Ala	Thr	Asn	Pro	Ile	Val	Pro	Ser	Phe	Asp		
465					470					475				480			
atg	agc	aat	gaa	ggg	tct	tat	ttc	ttc	gga	gac	aat	gct	gag	gag	ttt		1488
Met	Ser	Asn	Glu	Gly	Ser	Tyr	Phe	Phe	Gly	Asp	Asn	Ala	Glu	Glu	Phe		
				485					490					495			
gac	agt	taa															1497
Asp	Ser																
<210>	10																
<211>	498																
<212>	PRT																
<213>	Virus de la influenza																
<400>	10																

ES 2 570 758 T3

Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp
 1 5 10 15

Gly Glu Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Arg Met
 20 25 30

Val Gly Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Val Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys
 35 40 45

Leu Asn Asp His Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Ile Thr Ile Glu
 50 55 60

Arg Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Lys Tyr Leu Glu
 65 70 75 80

Glu His Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile
 85 90 95

Tyr Arg Arg Lys Asp Gly Lys Trp Met Arg Glu Leu Ile Leu His Asp
 100 105 110

Lys Glu Glu Ile Met Arg Ile Trp Arg Gln Ala Asn Asn Gly Glu Asp
 115 120 125

Ala Thr Ala Gly Leu Thr His Met Met Ile Trp His Ser Asn Leu Asn
 130 135 140

Asp Thr Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Thr Gly Met Asp
 145 150 155 160

Pro Arg Met Cys Ser Leu Met Gln Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser
 165 170 175

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Val Lys Gly Val Gly Thr Met Val Met Glu
 180 185 190

Leu Ile Arg Met Ile Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg
 195 200 205

ES 2 570 758 T3

Gly Glu Asn Gly Arg Lys Thr Arg Ile Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn
 210 215 220

Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Arg Ala Met Met Asp
 225 230 235 240

Gln Val Arg Glu Gly Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu
 245 250 255

Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His
 260 265 270

Lys Ser Cys Leu Pro Ala Cys Val Tyr Gly Leu Ala Ile Thr Ser Gly
 275 280 285

Tyr Asp Phe Glu Lys Glu Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe
 290 295 300

Lys Leu Leu Gln Asn Ser Gln Ile Phe Ser Leu Ile Arg Pro Lys Glu
 305 310 315 320

Asn Pro Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys His Ser Ala
 325 330 335

Ala Phe Glu Asp Leu Arg Val Leu Asn Phe Ile Arg Gly Thr Lys Val
 340 345 350

Ile Pro Arg Gly Gln Leu Thr Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn
 355 360 365

Glu Asn Met Glu Thr Ile Asn Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Lys
 370 375 380

Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Ser Gln Gln Arg
 385 390 395 400

Ala Ser Ala Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser Val Gln Arg
 405 410 415

Asn Leu Pro Phe Glu Arg Ala Thr Ile Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn
 420 425 430

ES 2 570 758 T3

Thr Glu Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Thr Glu Ile Ile Arg Met Met
 435 440 445

Glu Asn Ala Lys Ser Glu Asp Val Ser Phe Gln Gly Arg Gly Val Phe
 450 455 460

Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Thr Asn Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp
 465 470 475 480

Met Ser Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Phe
 485 490 495

Asp Ser

<210> 11
 <211> 1413
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1413)
 <400> 11

5

10

atg aat cca aat caa aag ata ata gca att gga ttt gca tca ttg ggg 48
 Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Ala Ile Gly Phe Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

ata tta atc att aat gtc att ctc cat gta gtc agc att ata gta aca 96
 Ile Leu Ile Ile Asn Val Ile Leu His Val Val Ser Ile Ile Val Thr
 20 25 30

gta ctg gtc ctc aat aac aat aga aca gat ctg aac tgc aaa ggg acg 144
 Val Leu Val Leu Asn Asn Asn Arg Thr Asp Leu Asn Cys Lys Gly Thr
 35 40 45

atc ata aga aag tac aat gaa aca gta aga gta gaa aaa att act caa 192
 Ile Ile Arg Lys Tyr Asn Glu Thr Val Arg Val Glu Lys Ile Thr Gln
 50 55 60

tgg tat aat acc agt aca att aag tac ata gag aga cct tca aat gaa 240
 Trp Tyr Asn Thr Ser Thr Ile Lys Tyr Ile Glu Arg Pro Ser Asn Glu
 65 70 75 80

tac tac atg aac aac act gaa cca ctt tgt gag gcc caa ggc ttt gca 288
 Tyr Tyr Met Asn Asn Thr Glu Pro Leu Cys Glu Ala Gln Gly Phe Ala

ES 2 570 758 T3

				85					90					95		
cca	ttt	tcc	aaa	gat	aat	gga	ata	cga	att	ggg	tcg	aga	ggc	cat	gtt	336
Pro	Phe	Ser	Lys	Asp	Asn	Gly	Ile	Arg	Ile	Gly	Ser	Arg	Gly	His	Val	
			100					105					110			
ttt	gtg	ata	aga	gaa	cct	ttt	gta	tca	tgt	tcg	ccc	tca	gaa	tgt	aga	384
Phe	Val	Ile	Arg	Glu	Pro	Phe	Val	Ser	Cys	Ser	Pro	Ser	Glu	Cys	Arg	
		115					120					125				
acc	ttt	ttc	ctc	aca	cag	ggc	tca	tta	ctc	aat	gac	aaa	cat	tct	aac	432
Thr	Phe	Phe	Leu	Thr	Gln	Gly	Ser	Leu	Leu	Asn	Asp	Lys	His	Ser	Asn	
	130					135					140					
ggc	aca	gta	aag	gac	cga	agt	ccg	tat	agg	act	ttg	atg	agt	gtc	aaa	480
Gly	Thr	Val	Lys	Asp	Arg	Ser	Pro	Tyr	Arg	Thr	Leu	Met	Ser	Val	Lys	
145					150					155					160	
ata	ggg	caa	tca	cct	aat	gta	tat	caa	gct	aga	ttt	gaa	tcg	gta	gca	528
Ile	Gly	Gln	Ser	Pro	Asn	Val	Tyr	Gln	Ala	Arg	Phe	Glu	Ser	Val	Ala	
				165					170					175		
tgg	tca	gca	aca	gca	tgc	cat	gat	gga	aaa	aaa	tgg	atg	aca	gtt	gga	576
Trp	Ser	Ala	Thr	Ala	Cys	His	Asp	Gly	Lys	Lys	Trp	Met	Thr	Val	Gly	
			180					185					190			
gtc	aca	ggg	ccc	gac	aat	caa	gca	att	gca	gta	gtg	aac	tat	gga	ggt	624
Val	Thr	Gly	Pro	Asp	Asn	Gln	Ala	Ile	Ala	Val	Val	Asn	Tyr	Gly	Gly	
		195					200					205				
gtt	ccg	gtt	gat	att	att	aat	tca	tgg	gca	ggg	gat	att	tta	aga	acc	672
Val	Pro	Val	Asp	Ile	Ile	Asn	Ser	Trp	Ala	Gly	Asp	Ile	Leu	Arg	Thr	
	210					215					220					
caa	gaa	tca	tca	tgc	acc	tgc	att	aaa	gga	gac	tgt	tat	tgg	gta	atg	720
Gln	Glu	Ser	Ser	Cys	Thr	Cys	Ile	Lys	Gly	Asp	Cys	Tyr	Trp	Val	Met	
225				230						235				240		
act	gat	gga	ccg	gca	aat	agg	caa	gct	aaa	tat	agg	ata	ttc	aaa	gca	768
Thr	Asp	Gly	Pro	Ala	Asn	Arg	Gln	Ala	Lys	Tyr	Arg	Ile	Phe	Lys	Ala	
				245					250					255		
aaa	gat	gga	aga	gta	att	gga	cag	act	gat	ata	agt	ttc	aat	ggg	gga	816
Lys	Asp	Gly	Arg	Val	Ile	Gly	Gln	Thr	Asp	Ile	Ser	Phe	Asn	Gly	Gly	
			260					265					270			
cac	ata	gag	gag	tgt	tct	tgt	tac	ccc	aat	gaa	ggg	aag	gtg	gaa	tgc	864
His	Ile	Glu	Glu	Cys	Ser	Cys	Tyr	Pro	Asn	Glu	Gly	Lys	Val	Glu	Cys	
		275					280					285				
ata	tgc	agg	gac	aat	tgg	act	gga	aca	aat	aga	cca	gtt	ctg	gta	ata	912
Ile	Cys	Arg	Asp	Asn	Trp	Thr	Gly	Thr	Asn	Arg	Pro	Val	Leu	Val	Ile	
	290					295					300					
tct	tct	gat	cta	tcg	tac	aca	gtt	gga	tat	ttg	tgt	gct	ggc	att	ccc	960

ES 2 570 758 T3

Ser	Ser	Asp	Leu	Ser	Tyr	Thr	Val	Gly	Tyr	Leu	Cys	Ala	Gly	Ile	Pro	
305					310					315					320	
act	gac	act	cct	agg	gga	gag	gat	agt	caa	ttc	aca	ggc	tca	tgt	aca	1008
Thr	Asp	Thr	Pro	Arg	Gly	Glu	Asp	Ser	Gln	Phe	Thr	Gly	Ser	Cys	Thr	
				325				330						335		
agt	cct	ttg	gga	aat	aaa	gga	tac	ggt	gta	aaa	ggt	ttc	ggg	ttt	cga	1056
Ser	Pro	Leu	Gly	Asn	Lys	Gly	Tyr	Gly	Val	Lys	Gly	Phe	Gly	Phe	Arg	
			340					345					350			
caa	gga	act	gac	gta	tgg	gcc	gga	agg	aca	att	agt	agg	act	tca	aga	1104
Gln	Gly	Thr	Asp	Val	Trp	Ala	Gly	Arg	Thr	Ile	Ser	Arg	Thr	Ser	Arg	
			355				360					365				
tca	gga	ttc	gaa	ata	ata	aaa	atc	agg	aat	ggt	tgg	aca	cag	aac	agt	1152
Ser	Gly	Phe	Glu	Ile	Ile	Lys	Ile	Arg	Asn	Gly	Trp	Thr	Gln	Asn	Ser	
	370					375					380					
aaa	gac	caa	atc	agg	agg	caa	gtg	att	atc	gat	gac	cca	aat	tgg	tca	1200
Lys	Asp	Gln	Ile	Arg	Arg	Gln	Val	Ile	Ile	Asp	Asp	Pro	Asn	Trp	Ser	
	385				390					395				400		
gga	tat	agc	ggt	tct	ttc	aca	ttg	ccg	gtt	gaa	cta	aca	aaa	aag	gga	1248
Gly	Tyr	Ser	Gly	Ser	Phe	Thr	Leu	Pro	Val	Glu	Leu	Thr	Lys	Lys	Gly	
				405					410					415		
tgt	ttg	gtc	ccc	tgt	ttc	tgg	ggt	gaa	atg	att	aga	ggt	aaa	cct	gaa	1296
Cys	Leu	Val	Pro	Cys	Phe	Trp	Val	Glu	Met	Ile	Arg	Gly	Lys	Pro	Glu	
			420					425					430			
gaa	aca	aca	ata	tgg	acc	tct	agt	agc	tcc	att	gtg	atg	tgt	gga	gta	1344
Glu	Thr	Thr	Ile	Trp	Thr	Ser	Ser	Ser	Ser	Ile	Val	Met	Cys	Gly	Val	
			435				440					445				
gat	cat	aaa	att	gcc	agt	tgg	tca	tgg	cac	gat	gga	gct	att	ctt	ccc	1392
Asp	His	Lys	Ile	Ala	Ser	Trp	Ser	Trp	His	Asp	Gly	Ala	Ile	Leu	Pro	
	450					455					460					
ttt	gac	atc	gat	aag	atg	taa										1413
Phe	Asp	Ile	Asp	Lys	Met											
	465				470											

<210> 12
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 12

5

ES 2 570 758 T3

Ile Leu Ile Ile Asn Val Ile Leu His Val Val Ser Ile Ile Val Thr
 20 25 30

Val Leu Val Leu Asn Asn Asn Arg Thr Asp Leu Asn Cys Lys Gly Thr
 35 40 45

Ile Ile Arg Lys Tyr Asn Glu Thr Val Arg Val Glu Lys Ile Thr Gln
 50 55 60

Trp Tyr Asn Thr Ser Thr Ile Lys Tyr Ile Glu Arg Pro Ser Asn Glu
 65 70 75 80

Tyr Tyr Met Asn Asn Thr Glu Pro Leu Cys Glu Ala Gln Gly Phe Ala
 85 90 95

Pro Phe Ser Lys Asp Asn Gly Ile Arg Ile Gly Ser Arg Gly His Val
 100 105 110

Phe Val Ile Arg Glu Pro Phe Val Ser Cys Ser Pro Ser Glu Cys Arg
 115 120 125

Thr Phe Phe Leu Thr Gln Gly Ser Leu Leu Asn Asp Lys His Ser Asn
 130 135 140

Gly Thr Val Lys Asp Arg Ser Pro Tyr Arg Thr Leu Met Ser Val Lys
 145 150 155 160

Ile Gly Gln Ser Pro Asn Val Tyr Gln Ala Arg Phe Glu Ser Val Ala
 165 170 175

Trp Ser Ala Thr Ala Cys His Asp Gly Lys Lys Trp Met Thr Val Gly
 180 185 190

Val Thr Gly Pro Asp Asn Gln Ala Ile Ala Val Val Asn Tyr Gly Gly
 195 200 205

Val Pro Val Asp Ile Ile Asn Ser Trp Ala Gly Asp Ile Leu Arg Thr
 210 215 220

Gln Glu Ser Ser Cys Thr Cys Ile Lys Gly Asp Cys Tyr Trp Val Met
 225 230 235 240

ES 2 570 758 T3

Thr Asp Gly Pro Ala Asn Arg Gln Ala Lys Tyr Arg Ile Phe Lys Ala
 245 250 255

Lys Asp Gly Arg Val Ile Gly Gln Thr Asp Ile Ser Phe Asn Gly Gly
 260 265 270

His Ile Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Asn Glu Gly Lys Val Glu Cys
 275 280 285

Ile Cys Arg Asp Asn Trp Thr Gly Thr Asn Arg Pro Val Leu Val Ile
 290 295 300

Ser Ser Asp Leu Ser Tyr Thr Val Gly Tyr Leu Cys Ala Gly Ile Pro
 305 310 315 320

Thr Asp Thr Pro Arg Gly Glu Asp Ser Gln Phe Thr Gly Ser Cys Thr
 325 330 335

Ser Pro Leu Gly Asn Lys Gly Tyr Gly Val Lys Gly Phe Gly Phe Arg
 340 345 350

Gln Gly Thr Asp Val Trp Ala Gly Arg Thr Ile Ser Arg Thr Ser Arg
 355 360 365

Ser Gly Phe Glu Ile Ile Lys Ile Arg Asn Gly Trp Thr Gln Asn Ser
 370 375 380

Lys Asp Gln Ile Arg Arg Gln Val Ile Ile Asp Asp Pro Asn Trp Ser
 385 390 395 400

Gly Tyr Ser Gly Ser Phe Thr Leu Pro Val Glu Leu Thr Lys Lys Gly
 405 410 415

Cys Leu Val Pro Cys Phe Trp Val Glu Met Ile Arg Gly Lys Pro Glu
 420 425 430

Glu Thr Thr Ile Trp Thr Ser Ser Ser Ser Ile Val Met Cys Gly Val
 435 440 445

Asp His Lys Ile Ala Ser Trp Ser Trp His Asp Gly Ala Ile Leu Pro
 450 455 460

Phe Asp Ile Asp Lys Met
 465 470

5

<210> 13
 <211> 982
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1) ..(756)
 <400> 13

10

ES 2 570 758 T3

atg agt ctt cta acc gag gtc gaa acg tac gtt ctc tct atc gta cca	48
Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Tyr Val Leu Ser Ile Val Pro	
1 5 10 15	
tca ggc ccc ctc aaa gcc gag atc gcg cag aga ctt gaa gat gtc ttt	96
Ser Gly Pro Leu Lys Ala Glu Ile Ala Gln Arg Leu Glu Asp Val Phe	
20 25 30	
gca gga aag aac acc gat ctt gag gca ctc atg gaa tgg cta aag aca	144
Ala Gly Lys Asn Thr Asp Leu Glu Ala Leu Met Glu Trp Leu Lys Thr	
35 40 45	
aga cca atc ctg tca cct ctg act aaa ggg att tta gga ttt gta ttc	192
Arg Pro Ile Leu Ser Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe	
50 55 60	
acg ctc acc gtg ccc agt gag cga gga ctg cag cgt aga cgc ttt gtc	240
Thr Leu Thr Val Pro Ser Glu Arg Gly Leu Gln Arg Arg Arg Phe Val	
65 70 75 80	
caa aat gcc ctt agt gga aac gga gat cca aac aac atg gac aga gca	288
Gln Asn Ala Leu Ser Gly Asn Gly Asp Pro Asn Asn Met Asp Arg Ala	
85 90 95	
gta aaa ctg tac agg aag ctt aaa aga gaa ata aca ttc cat ggg gca	336
Val Lys Leu Tyr Arg Lys Leu Lys Arg Glu Ile Thr Phe His Gly Ala	
100 105 110	
aaa gag gta gca ctc agc tat tcc act ggt gca cta gcc agc tgc atg	384
Lys Glu Val Ala Leu Ser Tyr Ser Thr Gly Ala Leu Ala Ser Cys Met	
115 120 125	
gga ctc ata tac aac aga atg gga act gtt aca acc gaa gtg gca ttt	432
Gly Leu Ile Tyr Asn Arg Met Gly Thr Val Thr Thr Glu Val Ala Phe	
130 135 140	
ggc ctg gta tgc gcc aca tgt gaa cag att gct gat tcc cag cat cga	480
Gly Leu Val Cys Ala Thr Cys Glu Gln Ile Ala Asp Ser Gln His Arg	

ES 2 570 758 T3

145		150		155		160	
gct cac agg cag atg gtg aca aca acc aac cca ttg atc aga cat gaa							528
Ala His Arg Gln Met Val Thr Thr Thr Asn Pro Leu Ile Arg His Glu							
		165		170		175	
aac aga atg gta tta gcc agt acc acg gct aaa gcc atg gaa cag atg							576
Asn Arg Met Val Leu Ala Ser Thr Thr Ala Lys Ala Met Glu Gln Met							
		180		185		190	
gca gga tcg agt gag cag gca gca gag gcc atg gag gtt gct agt agg							624
Ala Gly Ser Ser Glu Gln Ala Ala Glu Ala Met Glu Val Ala Ser Arg							
		195		200		205	
gct agg cag atg gta cag gca atg aga acc att ggg acc cac cct agc							672
Ala Arg Gln Met Val Gln Ala Met Arg Thr Ile Gly Thr His Pro Ser							
		210		215		220	
tcc agt gcc ggt ttg aaa gat gat ctc ctt gaa aat tta cag gcc tac							720
Ser Ser Ala Gly Leu Lys Asp Asp Leu Leu Glu Asn Leu Gln Ala Tyr							
		225		230		235	240
cag aaa cgg atg gga gtg caa atg cag cga ttc aag tgatcctctc							766
Gln Lys Arg Met Gly Val Gln Met Gln Arg Phe Lys							
		245		250			
gttattgcag caagtatcat tgggatcttg cacttgatat tgtggattct tgatcgtctt							826
ttcttcaaat tcatttatcg tcgccttaaa tacgggttga aaagagggcc ttctacggaa							886
ggagtacctg agtctatgag ggaagaatat cggcaggaac agcagaatgc tgtggatggt							946
gacgatggtc attttgtcaa catagagctg gagtaa							982

<210> 14
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 14

5

Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Tyr Val Leu Ser Ile Val Pro
1 5 10 15

Ser Gly Pro Leu Lys Ala Glu Ile Ala Gln Arg Leu Glu Asp Val Phe
20 25 30

Ala Gly Lys Asn Thr Asp Leu Glu Ala Leu Met Glu Trp Leu Lys Thr
35 40 45

Arg Pro Ile Leu Ser Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe

10

ES 2 570 758 T3

50		55		60											
Thr	Leu	Thr	Val	Pro	Ser	Glu	Arg	Gly	Leu	Gln	Arg	Arg	Arg	Phe	Val
65					70					75					80
Gln	Asn	Ala	Leu	Ser	Gly	Asn	Gly	Asp	Pro	Asn	Asn	Met	Asp	Arg	Ala
				85					90					95	
Val	Lys	Leu	Tyr	Arg	Lys	Leu	Lys	Arg	Glu	Ile	Thr	Phe	His	Gly	Ala
			100					105					110		
Lys	Glu	Val	Ala	Leu	Ser	Tyr	Ser	Thr	Gly	Ala	Leu	Ala	Ser	Cys	Met
		115					120						125		
Gly	Leu	Ile	Tyr	Asn	Arg	Met	Gly	Thr	Val	Thr	Thr	Glu	Val	Ala	Phe
	130					135					140				
Gly	Leu	Val	Cys	Ala	Thr	Cys	Glu	Gln	Ile	Ala	Asp	Ser	Gln	His	Arg
145					150					155					160
Ala	His	Arg	Gln	Met	Val	Thr	Thr	Thr	Asn	Pro	Leu	Ile	Arg	His	Glu
				165					170					175	
Asn	Arg	Met	Val	Leu	Ala	Ser	Thr	Thr	Ala	Lys	Ala	Met	Glu	Gln	Met
			180					185					190		
Ala	Gly	Ser	Ser	Glu	Gln	Ala	Ala	Glu	Ala	Met	Glu	Val	Ala	Ser	Arg
		195					200					205			
Ala	Arg	Gln	Met	Val	Gln	Ala	Met	Arg	Thr	Ile	Gly	Thr	His	Pro	Ser
	210					215					220				
Ser	Ser	Ala	Gly	Leu	Lys	Asp	Asp	Leu	Leu	Glu	Asn	Leu	Gln	Ala	Tyr
225					230					235					240
Gln	Lys	Arg	Met	Gly	Val	Gln	Met	Gln	Arg	Phe	Lys				
				245						250					

<210> 15
 <211> 1698
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1698)
 <400> 15

5

10

ES 2 570 758 T3

atg aag aca acc att att ttg ata cta cta acc cat tgg gcc tac agt	48
Met Lys Thr Thr Ile Ile Leu Ile Leu Leu Thr His Trp Ala Tyr Ser	
1 5 10 15	
caa aac cca atc agt ggc aac aac aca gcc aca ctg tgt ctg gga cac	96
Gln Asn Pro Ile Ser Gly Asn Asn Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly His	
20 25 30	
cat gca gta gca aat gga aca ttg gta aaa aca atg agt gat gat caa	144
His Ala Val Ala Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Met Ser Asp Asp Gln	
35 40 45	
att gag gtg aca aat gct aca gaa tta gtt cag agc att tca atg ggg	192
Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ile Ser Met Gly	
50 55 60	
aaa ata tgc aac aaa tca tat aga att cta gat gga aga aat tgc aca	240
Lys Ile Cys Asn Lys Ser Tyr Arg Ile Leu Asp Gly Arg Asn Cys Thr	
65 70 75 80	
tta ata gat gca atg cta gga gac ccc cac tgt gac gcc ttt cag tat	288
Leu Ile Asp Ala Met Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Ala Phe Gln Tyr	
85 90 95	
gag agt tgg gac ctc ttc ata gaa aga agc aac gct ttc agc aat tgc	336
Glu Ser Trp Asp Leu Phe Ile Glu Arg Ser Asn Ala Phe Ser Asn Cys	
100 105 110	
tac cca tat gac atc cct gac tat gca tcg ctc cga tcc att gta gca	384
Tyr Pro Tyr Asp Ile Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Ile Val Ala	
115 120 125	
tcc tca gga aca ttg gaa ttc aca gca gag gga ttc aca tgg aca ggt	432
Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Thr Ala Glu Gly Phe Thr Trp Thr Gly	
130 135 140	
gtc act caa aac gga aga agt gga gcc tgc aaa agg gga tca gcc gat	480
Val Thr Gln Asn Gly Arg Ser Gly Ala Cys Lys Arg Gly Ser Ala Asp	
145 150 155 160	
agt ttc ttt agc cga ctg aat tgg cta aca aaa tct gga agc tct tac	528
Ser Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr Lys Ser Gly Ser Ser Tyr	
165 170 175	
ccc aca ttg aat gtg aca atg cct aac aat aaa aat ttc gac aag cta	576
Pro Thr Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Lys Asn Phe Asp Lys Leu	
180 185 190	

ES 2 570 758 T3

tac atc tgg ggg att cat cac ccg agc tca aat caa gag cag aca aaa	624
Tyr Ile Trp Gly Ile His His Pro Ser Ser Asn Gln Glu Gln Thr Lys	
195 200 205	
ttg tac atc caa gaa tca gga cga gta aca gtc tca aca aaa aga agt	672
Leu Tyr Ile Gln Glu Ser Gly Arg Val Thr Val Ser Thr Lys Arg Ser	
210 215 220	
caa caa aca ata atc cct aac atc gga tct aga ccg ttg gtc aga ggt	720
Gln Gln Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Leu Val Arg Gly	
225 230 235 240	
caa tca ggc agg ata agc ata tac tgg acc att gta aaa cct gga gat	768
Gln Ser Gly Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly Asp	
245 250 255	
atc cta atg ata aac agt aat ggc aac tta gtt gca ccg cgg gga tat	816
Ile Leu Met Ile Asn Ser Asn Gly Asn Leu Val Ala Pro Arg Gly Tyr	
260 265 270	
ttt aaa ttg aaa aca ggg aaa agc tct gta atg aga tca gat gca ccc	864
Phe Lys Leu Lys Thr Gly Lys Ser Ser Val Met Arg Ser Asp Ala Pro	
275 280 285	
ata gac att tgt gtg tct gaa tgt att aca cca aat gga agc atc tcc	912
Ile Asp Ile Cys Val Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile Ser	
290 295 300	
aac gac aag cca ttc caa aat gtg aac aaa gtt aca tat gga aaa tgc	960
Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Val Thr Tyr Gly Lys Cys	
305 310 315 320	
cct aag tat atc agg caa aac act tta aag ctg gcc act ggg atg agg	1008
Pro Lys Tyr Ile Arg Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg	
325 330 335	
aat gta cca gaa aag caa acc aga gga atc ttt gga gca ata gcg gga	1056
Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly	
340 345 350	
ttc atc gaa aac ggc tgg gaa gga atg gtt gat ggg tgg tat ggg ttc	1104
Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Phe	
355 360 365	
cga tat caa aac tct gaa gga aca ggg caa gct gca gat cta aag agc	1152
Arg Tyr Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser	
370 375 380	
act caa gca gcc atc gac cag att aat gga aag tta aac aga gtg att	1200
Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Ile	
385 390 395 400	
gaa aga acc aat gag aaa ttc cat caa ata gag aag gaa ttc tca gaa	1248
Glu Arg Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser Glu	
405 410 415	

ES 2 570 758 T3

gta gaa gga aga att cag gac ctg gag aaa tat gta gaa gac acc aaa 1296
 Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr Lys
 420 425 430

ata gac cta tgg tcc tac aat gca gaa ttg ctg gtg gct cta gaa aat 1344
 Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn
 435 440 445

caa cat aca att gac tta aca gat gca gaa atg aat aaa tta ttt gag 1392
 Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ala Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
 450 455 460

aag act aga cgc cag tta aga gaa aac gca gaa gac atg gga ggt gga 1440
 Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Gly Gly
 465 470 475 480

tgt ttc aag att tac cac aaa tgt gat aat gca tgc att gga tca ata 1488
 Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser Ile
 485 490 495

aga act ggg aca tat gac cat tac ata tac aga gat gaa gca tta aac 1536
 Arg Thr Gly Thr Tyr Asp His Tyr Ile Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn
 500 505 510

aac cga ttt cag atc aaa ggt gta gag ttg aaa tca ggc tac aaa gat 1584
 Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
 515 520 525

tgg ata ttg tgg att tca ttc gcc ata tca tgc ttc tta att tgc gtt 1632
 Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Ile Cys Val
 530 535 540

gtt cta ttg ggt ttc att atg tgg gct tgc caa aga ggc aac atc aga 1680
 Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile Arg
 545 550 555 560

tgc aac att tgc att tga 1698
 Cys Asn Ile Cys Ile
 565

<210> 16
 <211> 565
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 16

5

Met Lys Thr Thr Ile Ile Leu Ile Leu Leu Thr His Trp Ala Tyr Ser
 1 5 10 15

Gln Asn Pro Ile Ser Gly Asn Asn Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly His
 20 25 30

10

ES 2 570 758 T3

His Ala Val Ala Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Met Ser Asp Asp Gln
 35 40 45

Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ile Ser Met Gly
 50 55 60

Lys Ile Cys Asn Lys Ser Tyr Arg Ile Leu Asp Gly Arg Asn Cys Thr
 65 70 75 80

Leu Ile Asp Ala Met Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Ala Phe Gln Tyr
 85 90 95

Glu Ser Trp Asp Leu Phe Ile Glu Arg Ser Asn Ala Phe Ser Asn Cys
 100 105 110

Tyr Pro Tyr Asp Ile Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Ile Val Ala
 115 120 125

Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Thr Ala Glu Gly Phe Thr Trp Thr Gly
 130 135 140

Val Thr Gln Asn Gly Arg Ser Gly Ala Cys Lys Arg Gly Ser Ala Asp
 145 150 155 160

Ser Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr Lys Ser Gly Ser Ser Tyr
 165 170 175

Pro Thr Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Lys Asn Phe Asp Lys Leu
 180 185 190

Tyr Ile Trp Gly Ile His His Pro Ser Ser Asn Gln Glu Gln Thr Lys
 195 200 205

Leu Tyr Ile Gln Glu Ser Gly Arg Val Thr Val Ser Thr Lys Arg Ser
 210 215 220

Gln Gln Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Leu Val Arg Gly
 225 230 235 240

Gln Ser Gly Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly Asp

ES 2 570 758 T3

				245						250										255
Ile	Leu	Met	Ile	Asn	Ser	Asn	Gly	Asn	Leu	Val	Ala	Pro	Arg	Gly	Tyr					
			260					265					270							
Phe	Lys	Leu	Lys	Thr	Gly	Lys	Ser	Ser	Val	Met	Arg	Ser	Asp	Ala	Pro					
		275					280					285								
Ile	Asp	Ile	Cys	Val	Ser	Glu	Cys	Ile	Thr	Pro	Asn	Gly	Ser	Ile	Ser					
	290					295					300									
Asn	Asp	Lys	Pro	Phe	Gln	Asn	Val	Asn	Lys	Val	Thr	Tyr	Gly	Lys	Cys					
305					310					315					320					
Pro	Lys	Tyr	Ile	Arg	Gln	Asn	Thr	Leu	Lys	Leu	Ala	Thr	Gly	Met	Arg					
				325					330					335						
Asn	Val	Pro	Glu	Lys	Gln	Thr	Arg	Gly	Ile	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly					
			340					345					350							
Phe	Ile	Glu	Asn	Gly	Trp	Glu	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Phe					
		355					360					365								
Arg	Tyr	Gln	Asn	Ser	Glu	Gly	Thr	Gly	Gln	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser					
	370					375						380								
Thr	Gln	Ala	Ala	Ile	Asp	Gln	Ile	Asn	Gly	Lys	Leu	Asn	Arg	Val	Ile					
385					390					395					400					
Glu	Arg	Thr	Asn	Glu	Lys	Phe	His	Gln	Ile	Glu	Lys	Glu	Phe	Ser	Glu					
				405					410					415						
Val	Glu	Gly	Arg	Ile	Gln	Asp	Leu	Glu	Lys	Tyr	Val	Glu	Asp	Thr	Lys					
			420					425					430							
Ile	Asp	Leu	Trp	Ser	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Ala	Leu	Glu	Asn					
		435					440					445								
Gln	His	Thr	Ile	Asp	Leu	Thr	Asp	Ala	Glu	Met	Asn	Lys	Leu	Phe	Glu					
	450					455					460									

ES 2 570 758 T3

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Gly Gly
465 470 475 480

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser Ile
485 490 495

Arg Thr Gly Thr Tyr Asp His Tyr Ile Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn
500 505 510

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
515 520 525

Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Ile Cys Val
530 535 540

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile Arg
545 550 555 560

Cys Asn Ile Cys Ile
565

<210> 17
<211> 2277
5 <212> ADN
<213> Virus de la influenza
<220>
<221> CDS
10 <222> (1)..(2277)
<400> 17

atg gag aga ata aaa gaa ctg aga gat ctg atg tta caa tcc cgc acc 48
Met Glu Arg Ile Lys Glu Leu Arg Asp Leu Met Leu Gln Ser Arg Thr
1 5 10 15

cgc gag ata cta aca aaa act act gtg gac cac atg gcc ata atc aag 96
Arg Glu Ile Leu Thr Lys Thr Thr Val Asp His Met Ala Ile Ile Lys
20 25 30

aaa tac aca tca gga aga caa gag aag aac cct gca ctt agg atg aaa 144
Lys Tyr Thr Ser Gly Arg Gln Glu Lys Asn Pro Ala Leu Arg Met Lys
35 40 45

tgg atg atg gca atg aaa tac cca att aca gca gat aag agg ata atg 192
Trp Met Met Ala Met Lys Tyr Pro Ile Thr Ala Asp Lys Arg Ile Met
50 55 60

ES 2 570 758 T3

gag atg att cct gag aga aat gaa cag gga caa acc ctt tgg agc aaa	240
Glu Met Ile Pro Glu Arg Asn Glu Gln Gly Gln Thr Leu Trp Ser Lys	
65 70 75 80	
acg aac gat gct ggc tca gac cgc gta atg gta tca cct ctg gca gtg	288
Thr Asn Asp Ala Gly Ser Asp Arg Val Met Val Ser Pro Leu Ala Val	
85 90 95	
aca tgg tgg aat agg aat gga cca aca acg agc aca att cat tat cca	336
Thr Trp Trp Asn Arg Asn Gly Pro Thr Thr Ser Thr Ile His Tyr Pro	
100 105 110	
aaa gtc tac aaa act tat ttt gaa aag gtt gaa aga ttg aaa cac gga	384
Lys Val Tyr Lys Thr Tyr Phe Glu Lys Val Glu Arg Leu Lys His Gly	
115 120 125	
acc ttt ggc ccc gtt cat ttt agg aat caa gtc aag ata aga cga aga	432
Thr Phe Gly Pro Val His Phe Arg Asn Gln Val Lys Ile Arg Arg Arg	
130 135 140	
gtt gat gta aac cct ggt cac gcg gac ctc agt gcc aaa gaa gca caa	480
Val Asp Val Asn Pro Gly His Ala Asp Leu Ser Ala Lys Glu Ala Gln	
145 150 155 160	
gat gtg atc atg gaa gtt gtt ttc cca aat gaa gtg gga gcc aga att	528
Asp Val Ile Met Glu Val Val Phe Pro Asn Glu Val Gly Ala Arg Ile	
165 170 175	
cta aca tcg gaa tca caa cta aca ata acc aaa gag aaa aag gaa gaa	576
Leu Thr Ser Glu Ser Gln Leu Thr Ile Thr Lys Glu Lys Lys Glu Glu	
180 185 190	
ctt cag gac tgc aaa att gct ccc ttg atg gta gca tac atg cta gaa	624
Leu Gln Asp Cys Lys Ile Ala Pro Leu Met Val Ala Tyr Met Leu Glu	
195 200 205	
aga gag ttg gtc cga aaa aca agg ttc ctc cca gta gca ggc gga aca	672
Arg Glu Leu Val Arg Lys Thr Arg Phe Leu Pro Val Ala Gly Gly Thr	
210 215 220	
agc agt gta tac att gaa gtg ttg cat ctg act cag gga aca tgc tgg	720
Ser Ser Val Tyr Ile Glu Val Leu His Leu Thr Gln Gly Thr Cys Trp	
225 230 235 240	
gag caa atg tac acc cca gga gga gaa gtt aga aac gat gat att gat	768
Glu Gln Met Tyr Thr Pro Gly Gly Glu Val Arg Asn Asp Asp Ile Asp	
245 250 255	
caa agt tta att att gca gcc cgg aac ata gtg aga aga gcg aca gta	816
Gln Ser Leu Ile Ile Ala Ala Arg Asn Ile Val Arg Arg Ala Thr Val	
260 265 270	
tca gca gat cca cta gca tcc cta ctg gaa atg tgc cac agt aca cag	864
Ser Ala Asp Pro Leu Ala Ser Leu Leu Glu Met Cys His Ser Thr Gln	
275 280 285	

ES 2 570 758 T3

att ggt gga ata agg atg gta gac atc ctt aag cag aat cca aca gag Ile Gly Gly Ile Arg Met Val Asp Ile Leu Lys Gln Asn Pro Thr Glu 290 295 300	912
gaa caa gct gtg gat ata tgc aaa gca gca atg gga ttg aga att agc Glu Gln Ala Val Asp Ile Cys Lys Ala Ala Met Gly Leu Arg Ile Ser 305 310 315 320	960
tca tca ttc agc ttt ggt gga ttc acc ttc aaa aga aca agt gga tca Ser Ser Phe Ser Phe Gly Gly Phe Thr Phe Lys Arg Thr Ser Gly Ser 325 330 335	1008
tca gtc aag aga gaa gaa gaa atg ctt acg ggc aac ctt caa aca ttg Ser Val Lys Arg Glu Glu Glu Met Leu Thr Gly Asn Leu Gln Thr Leu 340 345 350	1056
aaa ata aga gtg cat gag ggc tat gaa gaa ttc aca atg gtc gga aga Lys Ile Arg Val His Glu Gly Tyr Glu Glu Phe Thr Met Val Gly Arg 355 360 365	1104
aga gca aca gcc att atc aga aag gca acc aga aga ttg att caa ttg Arg Ala Thr Ala Ile Ile Arg Lys Ala Thr Arg Arg Leu Ile Gln Leu 370 375 380	1152
ata gta agt ggg aga gat gaa caa tca att gct gaa gca ata att gta Ile Val Ser Gly Arg Asp Glu Gln Ser Ile Ala Glu Ala Ile Ile Val 385 390 395 400	1200
gcc atg gtg ttt tcg caa gaa gat tgc atg ata aaa gca gtt cga ggc Ala Met Val Phe Ser Gln Glu Asp Cys Met Ile Lys Ala Val Arg Gly 405 410 415	1248
gat ttg aac ttt gtt aat aga gca aat cag cgt ttg aac ccc atg cat Asp Leu Asn Phe Val Asn Arg Ala Asn Gln Arg Leu Asn Pro Met His 420 425 430	1296
caa ctc ttg agg cat ttc caa aaa gat gca aaa gtg ctt ttc caa aat Gln Leu Leu Arg His Phe Gln Lys Asp Ala Lys Val Leu Phe Gln Asn 435 440 445	1344
tggt gga att gaa ccc atc gac aat gta atg ggg atg att gga ata ttg Trp Gly Ile Glu Pro Ile Asp Asn Val Met Gly Met Ile Gly Ile Leu 450 455 460	1392
cct gac atg acc cca agc acc gag atg tca ttg aga gga gtg aga gtc Pro Asp Met Thr Pro Ser Thr Glu Met Ser Leu Arg Gly Val Arg Val 465 470 475 480	1440
agc aaa atg gga gtg gat gag tac tcc agc act gag aga gtg gtg gtg Ser Lys Met Gly Val Asp Glu Tyr Ser Ser Thr Glu Arg Val Val Val 485 490 495	1488
agc att gac cgt ttt tta aga gtt cgg gat caa agg gga aac ata cta Ser Ile Asp Arg Phe Leu Arg Val Arg Asp Gln Arg Gly Asn Ile Leu	1536

ES 2 570 758 T3

500					505					510						
ctg	tcc	cct	gaa	gaa	gtc	agt	gaa	aca	caa	gga	acg	gaa	aag	ctg	aca	1584
Leu	Ser	Pro	Glu	Glu	Val	Ser	Glu	Thr	Gln	Gly	Thr	Glu	Lys	Leu	Thr	
		515					520					525				
ata	att	tat	tcg	tca	tca	atg	atg	tgg	gag	att	aat	ggt	ccc	gaa	tca	1632
Ile	Ile	Tyr	Ser	Ser	Ser	Met	Met	Trp	Glu	Ile	Asn	Gly	Pro	Glu	Ser	
	530					535					540					
gtg	ttg	gtc	aat	act	tat	caa	tgg	atc	atc	agg	aac	tgg	gaa	att	gta	1680
Val	Leu	Val	Asn	Thr	Tyr	Gln	Trp	Ile	Ile	Arg	Asn	Trp	Glu	Ile	Val	
545				550					555					560		
aaa	att	cag	tgg	tca	cag	gac	ccc	aca	atg	tta	tac	aat	aag	ata	gaa	1728
Lys	Ile	Gln	Trp	Ser	Gln	Asp	Pro	Thr	Met	Leu	Tyr	Asn	Lys	Ile	Glu	
				565					570					575		
ttt	gag	cca	ttc	caa	tcc	ctg	gtc	cct	agg	gcc	acc	aga	agc	caa	tac	1776
Phe	Glu	Pro	Phe	Gln	Ser	Leu	Val	Pro	Arg	Ala	Thr	Arg	Ser	Gln	Tyr	
			580					585					590			
agc	ggt	ttc	gta	aga	acc	ctg	ttt	cag	caa	atg	cga	gat	gta	ctt	gga	1824
Ser	Gly	Phe	Val	Arg	Thr	Leu	Phe	Gln	Gln	Met	Arg	Asp	Val	Leu	Gly	
		595					600					605				
aca	ttt	gat	act	gct	caa	ata	ata	aaa	ctc	ctc	cct	ttt	gcc	gct	gct	1872
Thr	Phe	Asp	Thr	Ala	Gln	Ile	Ile	Lys	Leu	Leu	Pro	Phe	Ala	Ala	Ala	
	610					615					620					
cct	ccg	gaa	cag	agt	agg	atg	cag	ttc	tct	tct	ttg	act	gtt	aat	gta	1920
Pro	Pro	Glu	Gln	Ser	Arg	Met	Gln	Phe	Ser	Ser	Leu	Thr	Val	Asn	Val	
625				630					635						640	
aga	ggt	tcg	gga	atg	agg	ata	ctt	gta	aga	ggc	aat	tcc	cca	gtg	ttc	1968
Arg	Gly	Ser	Gly	Met	Arg	Ile	Leu	Val	Arg	Gly	Asn	Ser	Pro	Val	Phe	
				645				650						655		
aac	tac	aat	aaa	gcc	act	aaa	agg	ctc	aca	gtc	ctc	gga	aag	gat	gca	2016
Asn	Tyr	Asn	Lys	Ala	Thr	Lys	Arg	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Lys	Asp	Ala	
			660					665					670			
ggt	gcg	ctt	act	gag	gac	cca	gat	gaa	ggt	acg	gct	gga	gta	gaa	tct	2064
Gly	Ala	Leu	Thr	Glu	Asp	Pro	Asp	Glu	Gly	Thr	Ala	Gly	Val	Glu	Ser	
		675				680						685				
gct	gtt	cta	aga	ggg	ttt	ctc	att	tta	ggt	aaa	gaa	aac	aag	aga	tat	2112
Ala	Val	Leu	Arg	Gly	Phe	Leu	Ile	Leu	Gly	Lys	Glu	Asn	Lys	Arg	Tyr	
	690					695					700					
ggc	cca	gca	cta	agc	atc	aat	gaa	cta	agc	aaa	ctt	gca	aaa	ggg	gag	2160
Gly	Pro	Ala	Leu	Ser	Ile	Asn	Glu	Leu	Ser	Lys	Leu	Ala	Lys	Gly	Glu	
705				710					715					720		
aaa	gcc	aat	gta	cta	att	ggg	caa	ggg	gac	rta	gtg	ttg	gta	atg	aaa	2208
Lys	Ala	Asn	Val	Leu	Ile	Gly	Gln	Gly	Asp	Xaa	Val	Leu	Val	Met	Lys	
				725					730					735		
cgg	aaa	cgt	gac	tct	agc	ata	ctt	act	gac	agc	cag	aca	gcg	acc	aaa	2256
Arg	Lys	Arg	Asp	Ser	Ser	Ile	Leu	Thr	Asp	Ser	Gln	Thr	Ala	Thr	Lys	
			740					745					750			
agg	att	cgg	atg	gcc	atc	aat										2277
Arg	Ile	Arg	Met	Ala	Ile	Asn										
		755														

ES 2 570 758 T3

5

<211> 759
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <220>
 <221> Rasgo_misc
 <222> (731)..(731)
 <223> El "Xaa" en la ubicación 731 representa Val o Ile.
 <400> 18

Met Glu Arg Ile Lys Glu Leu Arg Asp Leu Met Leu Gln Ser Arg Thr
 1 5 10 15

Arg Glu Ile Leu Thr Lys Thr Thr Val Asp His Met Ala Ile Ile Lys
 20 25 30

Lys Tyr Thr Ser Gly Arg Gln Glu Lys Asn Pro Ala Leu Arg Met Lys
 35 40 45

Trp Met Met Ala Met Lys Tyr Pro Ile Thr Ala Asp Lys Arg Ile Met
 50 55 60

Glu Met Ile Pro Glu Arg Asn Glu Gln Gly Gln Thr Leu Trp Ser Lys
 65 70 75 80

Thr Asn Asp Ala Gly Ser Asp Arg Val Met Val Ser Pro Leu Ala Val
 85 90 95

Thr Trp Trp Asn Arg Asn Gly Pro Thr Thr Ser Thr Ile His Tyr Pro
 100 105 110

Lys Val Tyr Lys Thr Tyr Phe Glu Lys Val Glu Arg Leu Lys His Gly
 115 120 125

10

ES 2 570 758 T3

Thr Phe Gly Pro Val His Phe Arg Asn Gln Val Lys Ile Arg Arg Arg
 130 135 140

Val Asp Val Asn Pro Gly His Ala Asp Leu Ser Ala Lys Glu Ala Gln
 145 150 155 160

Asp Val Ile Met Glu Val Val Phe Pro Asn Glu Val Gly Ala Arg Ile
 165 170 175

Leu Thr Ser Glu Ser Gln Leu Thr Ile Thr Lys Glu Lys Lys Glu Glu
 180 185 190

Leu Gln Asp Cys Lys Ile Ala Pro Leu Met Val Ala Tyr Met Leu Glu
 195 200 205

Arg Glu Leu Val Arg Lys Thr Arg Phe Leu Pro Val Ala Gly Gly Thr
 210 215 220

Ser Ser Val Tyr Ile Glu Val Leu His Leu Thr Gln Gly Thr Cys Trp
 225 230 235 240

Glu Gln Met Tyr Thr Pro Gly Gly Glu Val Arg Asn Asp Asp Ile Asp
 245 250 255

Gln Ser Leu Ile Ile Ala Ala Arg Asn Ile Val Arg Arg Ala Thr Val
 260 265 270

Ser Ala Asp Pro Leu Ala Ser Leu Leu Glu Met Cys His Ser Thr Gln
 275 280 285

Ile Gly Gly Ile Arg Met Val Asp Ile Leu Lys Gln Asn Pro Thr Glu
 290 295 300

Glu Gln Ala Val Asp Ile Cys Lys Ala Ala Met Gly Leu Arg Ile Ser
 305 310 315 320

Ser Ser Phe Ser Phe Gly Gly Phe Thr Phe Lys Arg Thr Ser Gly Ser
 325 330 335

Ser Val Lys Arg Glu Glu Glu Met Leu Thr Gly Asn Leu Gln Thr Leu
 340 345 350

ES 2 570 758 T3

Lys Ile Arg Val His Glu Gly Tyr Glu Glu Phe Thr Met Val Gly Arg
 355 360 365

Arg Ala Thr Ala Ile Ile Arg Lys Ala Thr Arg Arg Leu Ile Gln Leu
 370 375 380

Ile Val Ser Gly Arg Asp Glu Gln Ser Ile Ala Glu Ala Ile Ile Val
 385 390 395 400

Ala Met Val Phe Ser Gln Glu Asp Cys Met Ile Lys Ala Val Arg Gly
 405 410 415

Asp Leu Asn Phe Val Asn Arg Ala Asn Gln Arg Leu Asn Pro Met His
 420 425 430

Gln Leu Leu Arg His Phe Gln Lys Asp Ala Lys Val Leu Phe Gln Asn
 435 440 445

Trp Gly Ile Glu Pro Ile Asp Asn Val Met Gly Met Ile Gly Ile Leu
 450 455 460

Pro Asp Met Thr Pro Ser Thr Glu Met Ser Leu Arg Gly Val Arg Val
 465 470 475 480

Ser Lys Met Gly Val Asp Glu Tyr Ser Ser Thr Glu Arg Val Val Val
 485 490 495

Ser Ile Asp Arg Phe Leu Arg Val Arg Asp Gln Arg Gly Asn Ile Leu
 500 505 510

Leu Ser Pro Glu Glu Val Ser Glu Thr Gln Gly Thr Glu Lys Leu Thr
 515 520 525

Ile Ile Tyr Ser Ser Ser Met Met Trp Glu Ile Asn Gly Pro Glu Ser
 530 535 540

Val Leu Val Asn Thr Tyr Gln Trp Ile Ile Arg Asn Trp Glu Ile Val
 545 550 555 560

Lys Ile Gln Trp Ser Gln Asp Pro Thr Met Leu Tyr Asn Lys Ile Glu

ES 2 570 758 T3

565 570 575

Phe Glu Pro Phe Gln Ser Leu Val Pro Arg Ala Thr Arg Ser Gln Tyr
580 585 590

Ser Gly Phe Val Arg Thr Leu Phe Gln Gln Met Arg Asp Val Leu Gly
595 600 605

Thr Phe Asp Thr Ala Gln Ile Ile Lys Leu Leu Pro Phe Ala Ala Ala
610 615 620

Pro Pro Glu Gln Ser Arg Met Gln Phe Ser Ser Leu Thr Val Asn Val
625 630 635 640

Arg Gly Ser Gly Met Arg Ile Leu Val Arg Gly Asn Ser Pro Val Phe
645 650 655

Asn Tyr Asn Lys Ala Thr Lys Arg Leu Thr Val Leu Gly Lys Asp Ala
660 665 670

Gly Ala Leu Thr Glu Asp Pro Asp Glu Gly Thr Ala Gly Val Glu Ser
675 680 685

Ala Val Leu Arg Gly Phe Leu Ile Leu Gly Lys Glu Asn Lys Arg Tyr
690 695 700

Gly Pro Ala Leu Ser Ile Asn Glu Leu Ser Lys Leu Ala Lys Gly Glu
705 710 715 720

Lys Ala Asn Val Leu Ile Gly Gln Gly Asp Xaa Val Leu Val Met Lys
725 730 735

Arg Lys Arg Asp Ser Ser Ile Leu Thr Asp Ser Gln Thr Ala Thr Lys
740 745 750

Arg Ile Arg Met Ala Ile Asn
755

<210> 19
 <211> 2274
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(2274)
 <400> 19

5

10

ES 2 570 758 T3

atg gat gtc aat ccg act cta ctt ttc tta aag gtg cca gcg caa aat	48
Met Asp Val Asn Pro Thr Leu Leu Phe Leu Lys Val Pro Ala Gln Asn	
1 5 10 15	
gct ata agc aca aca ttc cct tat act gga gat cct ccc tac agt cat	96
Ala Ile Ser Thr Thr Phe Pro Tyr Thr Gly Asp Pro Pro Tyr Ser His	
20 25 30	
gga aca ggg aca gga tac acc atg gat act gtc aac aga aca cac caa	144
Gly Thr Gly Thr Gly Tyr Thr Met Asp Thr Val Asn Arg Thr His Gln	
35 40 45	
tat tca gaa aaa ggg aaa tgg aca aca aac act gag att gga gca cca	192
Tyr Ser Glu Lys Gly Lys Trp Thr Thr Asn Thr Glu Ile Gly Ala Pro	
50 55 60	
caa ctt aat cca atc gat gga cca ctt cct gaa gac aat gaa cca agt	240
Gln Leu Asn Pro Ile Asp Gly Pro Leu Pro Glu Asp Asn Glu Pro Ser	
65 70 75 80	
ggg tac gcc caa aca gat tgt gta ttg gaa gca atg gct ttc ctt gaa	288
Gly Tyr Ala Gln Thr Asp Cys Val Leu Glu Ala Met Ala Phe Leu Glu	
85 90 95	
gaa tcc cat ccc gga atc ttt gaa aat tcg tgt ctt gaa acg atg gag	336
Glu Ser His Pro Gly Ile Phe Glu Asn Ser Cys Leu Glu Thr Met Glu	
100 105 110	
gtg att cag cag aca aga gtg gac aaa cta aca caa ggc cga caa act	384
Val Ile Gln Gln Thr Arg Val Asp Lys Leu Thr Gln Gly Arg Gln Thr	
115 120 125	
tat gat tgg acc ttg aat agg aat caa cct gcc gca aca gca ctt gct	432
Tyr Asp Trp Thr Leu Asn Arg Asn Gln Pro Ala Ala Thr Ala Leu Ala	
130 135 140	
aat acg att gaa gta ttc aga tca aat ggt ctg act tcc aat gaa tcg	480
Asn Thr Ile Glu Val Phe Arg Ser Asn Gly Leu Thr Ser Asn Glu Ser	
145 150 155 160	
ggg aga ttg atg gac ttc ctc aaa gat gtc atg gag tcc atg aac aag	528
Gly Arg Leu Met Asp Phe Leu Lys Asp Val Met Glu Ser Met Asn Lys	
165 170 175	
gaa gaa atg gaa ata aca aca cac ttc caa cgg aag aga aga gta aga	576
Glu Glu Met Glu Ile Thr Thr His Phe Gln Arg Lys Arg Arg Val Arg	
180 185 190	

ES 2 570 758 T3

gac aac atg aca aag aga atg gta aca cag aga acc ata ggg aag aaa Asp Asn Met Thr Lys Arg Met Val Thr Gln Arg Thr Ile Gly Lys Lys 195 200 205	624
aaa caa cga tta aac aga aag agc tat cta atc aga aca tta acc cta Lys Gln Arg Leu Asn Arg Lys Ser Tyr Leu Ile Arg Thr Leu Thr Leu 210 215 220	672
aac aca atg acc aag gac gct gag aga ggg aaa ttg aaa cga cga gca Asn Thr Met Thr Lys Asp Ala Glu Arg Gly Lys Leu Lys Arg Arg Ala 225 230 235 240	720
atc gct acc cca ggg atg cag ata aga ggg ttt gta tat ttt gtt gaa Ile Ala Thr Pro Gly Met Gln Ile Arg Gly Phe Val Tyr Phe Val Glu 245 250 255	768
aca cta gcc cga aga ata tgt gaa aag ctt gaa caa tca gga ttg cca Thr Leu Ala Arg Arg Ile Cys Glu Lys Leu Glu Gln Ser Gly Leu Pro 260 265 270	816
gtt ggc ggt aat gag aaa aag gcc aaa ctg gct aat gtc gtc aga aaa Val Gly Gly Asn Glu Lys Lys Ala Lys Leu Ala Asn Val Val Arg Lys 275 280 285	864
atg atg act aat tcc caa gac act gaa ctc tcc ttc acc atc act ggg Met Met Thr Asn Ser Gln Asp Thr Glu Leu Ser Phe Thr Ile Thr Gly 290 295 300	912
gac aat acc aaa tgg aat gaa aat cag aac cca cgc ata ttc ctg gca Asp Asn Thr Lys Trp Asn Glu Asn Gln Asn Pro Arg Ile Phe Leu Ala 305 310 315 320	960
atg atc aca tac ata act aga aac cag cca gaa tgg ttc aga aat gtt Met Ile Thr Tyr Ile Thr Arg Asn Gln Pro Glu Trp Phe Arg Asn Val 325 330 335	1008
cta agc att gca ccg att atg ttc tca aat aaa atg gca aga ctg ggg Leu Ser Ile Ala Pro Ile Met Phe Ser Asn Lys Met Ala Arg Leu Gly 340 345 350	1056
aaa gga tat atg ttt gaa agc aaa agt atg aaa ttg aga act caa ata Lys Gly Tyr Met Phe Glu Ser Lys Ser Met Lys Leu Arg Thr Gln Ile 355 360 365	1104
cca gca gaa atg cta gca agc att gac cta aaa tat ttc aat gat tca Pro Ala Glu Met Leu Ala Ser Ile Asp Leu Lys Tyr Phe Asn Asp Ser 370 375 380	1152
aca aaa aag aaa att gaa aag ata cga cca ctt ctg gtt gac ggg act Thr Lys Lys Lys Ile Glu Lys Ile Arg Pro Leu Leu Val Asp Gly Thr 385 390 395 400	1200
gct tca ctg agt cct ggc atg atg atg gga atg ttc aac atg ttg agc Ala Ser Leu Ser Pro Gly Met Met Met Gly Met Phe Asn Met Leu Ser 405 410 415	1248

ES 2 570 758 T3

act	gtg	ctg	ggt	gta	tcc	ata	tta	aac	ctg	ggc	cag	agg	aaa	tac	aca	1296
Thr	Val	Leu	Gly	Val	Ser	Ile	Leu	Asn	Leu	Gly	Gln	Arg	Lys	Tyr	Thr	
			420					425					430			
aag	acc	aca	tac	tgg	tgg	gat	ggt	ctg	caa	tca	tcc	gat	gac	ttt	gct	1344
Lys	Thr	Thr	Tyr	Trp	Trp	Asp	Gly	Leu	Gln	Ser	Ser	Asp	Asp	Phe	Ala	
		435					440					445				
ttg	ata	gtg	aat	gcg	cct	aat	cat	gaa	gga	ata	caa	gct	gga	gta	gac	1392
Leu	Ile	Val	Asn	Ala	Pro	Asn	His	Glu	Gly	Ile	Gln	Ala	Gly	Val	Asp	
	450					455					460					
aga	ttc	tat	aga	act	tgc	aaa	ctg	gtc	ggg	atc	aac	atg	agc	aaa	aag	1440
Arg	Phe	Tyr	Arg	Thr	Cys	Lys	Leu	Val	Gly	Ile	Asn	Met	Ser	Lys	Lys	
465					470					475					480	
aaa	tcc	tac	ata	aat	aga	act	gga	aca	ttc	gaa	ttc	aca	agc	ttt	ttc	1488
Lys	Ser	Tyr	Ile	Asn	Arg	Thr	Gly	Thr	Phe	Glu	Phe	Thr	Ser	Phe	Phe	
				485					490					495		
tac	cgg	tat	ggt	ttt	gta	gcc	aat	ttc	agc	atg	gaa	cta	ccc	agt	ttt	1536
Tyr	Arg	Tyr	Gly	Phe	Val	Ala	Asn	Phe	Ser	Met	Glu	Leu	Pro	Ser	Phe	
			500					505					510			
ggg	ggt	tcc	gga	ata	aat	gaa	tct	gca	gac	atg	agc	att	gga	gtg	aca	1584
Gly	Val	Ser	Gly	Ile	Asn	Glu	Ser	Ala	Asp	Met	Ser	Ile	Gly	Val	Thr	
		515				520						525				
gtc	atc	aaa	aac	aac	atg	ata	aat	aat	gat	ctc	ggt	cct	gcc	acg	gca	1632
Val	Ile	Lys	Asn	Asn	Met	Ile	Asn	Asn	Asp	Leu	Gly	Pro	Ala	Thr	Ala	
	530					535					540					
caa	atg	gca	ctc	caa	ctc	ttc	att	aag	gat	tat	cgg	tac	aca	tac	cgg	1680
Gln	Met	Ala	Leu	Gln	Leu	Phe	Ile	Lys	Asp	Tyr	Arg	Tyr	Thr	Tyr	Arg	
545					550				555						560	
tgc	cat	aga	ggt	gat	acc	cag	ata	caa	acc	aga	aga	tct	ttt	gag	ttg	1728
Cys	His	Arg	Gly	Asp	Thr	Gln	Ile	Gln	Thr	Arg	Arg	Ser	Phe	Glu	Leu	
				565					570					575		
aag	aaa	ctg	tgg	gaa	cag	act	cga	tca	aag	act	ggt	cta	ctg	gta	tca	1776
Lys	Lys	Leu	Trp	Glu	Gln	Thr	Arg	Ser	Lys	Thr	Gly	Leu	Leu	Val	Ser	
			580					585					590			
gat	ggg	ggt	cca	aac	cta	tat	aac	atc	aga	aac	cta	cac	atc	ccg	gaa	1824
Asp	Gly	Gly	Pro	Asn	Leu	Tyr	Asn	Ile	Arg	Asn	Leu	His	Ile	Pro	Glu	
			595				600					605				
gtc	tgt	tta	aaa	tgg	gag	cta	atg	gat	gaa	gat	tat	aag	ggg	agg	cta	1872
Val	Cys	Leu	Lys	Trp	Glu	Leu	Met	Asp	Glu	Asp	Tyr	Lys	Gly	Arg	Leu	
	610					615					620					
tgc	aat	cca	ttg	aat	cct	ttc	ggt	agt	cac	aaa	gaa	att	gaa	tca	gtc	1920
Cys	Asn	Pro	Leu	Asn	Pro	Phe	Val	Ser	His	Lys	Glu	Ile	Glu	Ser	Val	

ES 2 570 758 T3

625		630		635		640														
aac agt gca gta gta atg cct gcg cat ggc cct gcc aaa agc atg gag																				1968
Asn Ser Ala Val Val Met Pro Ala His Gly Pro Ala Lys Ser Met Glu																				
		645		650		655														
tat gat gct gtt gca aca aca cat tct tgg atc ccc aag agg aac cgg																				2016
Tyr Asp Ala Val Ala Thr Thr His Ser Trp Ile Pro Lys Arg Asn Arg																				
		660		665		670														
tcc ata ttg aac aca agc caa agg gga ata ctc gaa gat gag cag atg																				2064
Ser Ile Leu Asn Thr Ser Gln Arg Gly Ile Leu Glu Asp Glu Gln Met																				
		675		680		685														
tat cag aaa tgc tgc aac ctg ttt gaa aaa ttc ttc ccc agc agc tca																				2112
Tyr Gln Lys Cys Cys Asn Leu Phe Glu Lys Phe Phe Pro Ser Ser Ser																				
		690		695		700														
tac aga aga cca gtc gga att tct agt atg gtt gag gcc atg gtg tcc																				2160
Tyr Arg Arg Pro Val Gly Ile Ser Ser Met Val Glu Ala Met Val Ser																				
		705		710		715														
agg gcc cgc att gat gca cga att gac ttc gaa tct gga cgg ata aag																				2208
Arg Ala Arg Ile Asp Ala Arg Ile Asp Phe Glu Ser Gly Arg Ile Lys																				
		725		730		735														
aag gat gag ttc gct gag atc atg aag atc tgt tcc acc att gaa gag																				2256
Lys Asp Glu Phe Ala Glu Ile Met Lys Ile Cys Ser Thr Ile Glu Glu																				
		740		745		750														
ctc aga cgg caa aaa tag																				2274
Leu Arg Arg Gln Lys																				
		755																		

<210> 20
 <211> 757
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 20

5

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

10

ES 2 570 758 T3

50						55						60						
Gln	Leu	Asn	Pro	Ile	Asp	Gly	Pro	Leu	Pro	Glu	Asp	Asn	Glu	Pro	Ser			
65					70					75					80			
Gly	Tyr	Ala	Gln	Thr	Asp	Cys	Val	Leu	Glu	Ala	Met	Ala	Phe	Leu	Glu			
				85					90					95				
Glu	Ser	His	Pro	Gly	Ile	Phe	Glu	Asn	Ser	Cys	Leu	Glu	Thr	Met	Glu			
			100					105					110					
Val	Ile	Gln	Gln	Thr	Arg	Val	Asp	Lys	Leu	Thr	Gln	Gly	Arg	Gln	Thr			
		115					120					125						
Tyr	Asp	Trp	Thr	Leu	Asn	Arg	Asn	Gln	Pro	Ala	Ala	Thr	Ala	Leu	Ala			
	130					135					140							
Asn	Thr	Ile	Glu	Val	Phe	Arg	Ser	Asn	Gly	Leu	Thr	Ser	Asn	Glu	Ser			
145					150					155					160			
Gly	Arg	Leu	Met	Asp	Phe	Leu	Lys	Asp	Val	Met	Glu	Ser	Met	Asn	Lys			
				165					170						175			
Glu	Glu	Met	Glu	Ile	Thr	Thr	His	Phe	Gln	Arg	Lys	Arg	Arg	Val	Arg			
			180					185						190				
Asp	Asn	Met	Thr	Lys	Arg	Met	Val	Thr	Gln	Arg	Thr	Ile	Gly	Lys	Lys			
		195					200						205					
Lys	Gln	Arg	Leu	Asn	Arg	Lys	Ser	Tyr	Leu	Ile	Arg	Thr	Leu	Thr	Leu			
	210					215					220							
Asn	Thr	Met	Thr	Lys	Asp	Ala	Glu	Arg	Gly	Lys	Leu	Lys	Arg	Arg	Ala			
225					230					235					240			
Ile	Ala	Thr	Pro	Gly	Met	Gln	Ile	Arg	Gly	Phe	Val	Tyr	Phe	Val	Glu			
				245					250					255				
Thr	Leu	Ala	Arg	Arg	Ile	Cys	Glu	Lys	Leu	Glu	Gln	Ser	Gly	Leu	Pro			
			260					265					270					

ES 2 570 758 T3

Val Gly Gly Asn Glu Lys Lys Ala Lys Leu Ala Asn Val Val Arg Lys
 275 280 285

Met Met Thr Asn Ser Gln Asp Thr Glu Leu Ser Phe Thr Ile Thr Gly
 290 295 300

Asp Asn Thr Lys Trp Asn Glu Asn Gln Asn Pro Arg Ile Phe Leu Ala
 305 310 315 320

Met Ile Thr Tyr Ile Thr Arg Ash Gln Pro Glu Trp Phe Arg Asn Val
 325 330 335

Leu Ser Ile Ala Pro Ile Met Phe Ser Asn Lys Met Ala Arg Leu Gly
 340 345 350

Lys Gly Tyr Met Phe Glu Ser Lys Ser Met Lys Leu Arg Thr Gln Ile
 355 360 365

Pro Ala Glu Met Leu Ala Ser Ile Asp Leu Lys Tyr Phe Asn Asp Ser
 370 375 380

Thr Lys Lys Lys Ile Glu Lys Ile Arg Pro Leu Leu Val Asp Gly Thr
 385 390 395 400

Ala Ser Leu Ser Pro Gly Met Met Met Gly Met Phe Asn Met Leu Ser
 405 410 415

Thr Val Leu Gly Val Ser Ile Leu Asn Leu Gly Gln Arg Lys Tyr Thr
 420 425 430

Lys Thr Thr Tyr Trp Trp Asp Gly Leu Gln Ser Ser Asp Asp Phe Ala
 435 440 445

Leu Ile Val Asn Ala Pro Asn His Glu Gly Ile Gln Ala Gly Val Asp
 450 455 460

Arg Phe Tyr Arg Thr Cys Lys Leu Val Gly Ile Asn Met Ser Lys Lys
 465 470 475 480

Lys Ser Tyr Ile Asn Arg Thr Gly Thr Phe Glu Phe Thr Ser Phe Phe
 485 490 495

ES 2 570 758 T3

Tyr Arg Tyr Gly Phe Val Ala Asn Phe Ser Met Glu Leu Pro Ser Phe
 500 505 510
 Gly Val Ser Gly Ile Asn Glu Ser Ala Asp Met Ser Ile Gly Val Thr
 515 520 525
 Val Ile Lys Asn Asn Met Ile Asn Asn Asp Leu Gly Pro Ala Thr Ala
 530 535 540
 Gln Met Ala Leu Gln Leu Phe Ile Lys Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Arg
 545 550 555 560
 Cys His Arg Gly Asp Thr Gln Ile Gln Thr Arg Arg Ser Phe Glu Leu
 565 570 575
 Lys Lys Leu Trp Glu Gln Thr Arg Ser Lys Thr Gly Leu Leu Val Ser
 580 585 590
 Asp Gly Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Ile Arg Asn Leu His Ile Pro Glu
 595 600 605
 Val Cys Leu Lys Trp Glu Leu Met Asp Glu Asp Tyr Lys Gly Arg Leu
 610 615 620
 Cys Asn Pro Leu Asn Pro Phe Val Ser His Lys Glu Ile Glu Ser Val
 625 630 635 640
 Asn Ser Ala Val Val Met Pro Ala His Gly Pro Ala Lys Ser Met Glu
 645 650 655
 Tyr Asp Ala Val Ala Thr Thr His Ser Trp Ile Pro Lys Arg Asn Arg
 660 665 670
 Ser Ile Leu Asn Thr Ser Gln Arg Gly Ile Leu Glu Asp Glu Gln Met
 675 680 685
 Tyr Gln Lys Cys Cys Asn Leu Phe Glu Lys Phe Phe Pro Ser Ser Ser
 690 695 700
 Tyr Arg Arg Pro Val Gly Ile Ser Ser Met Val Glu Ala Met Val Ser
 705 710 715 720
 Arg Ala Arg Ile Asp Ala Arg Ile Asp Phe Glu Ser Gly Arg Ile Lys
 725 730 735
 Lys Asp Glu Phe Ala Glu Ile Met Lys Ile Cys Ser Thr Ile Glu Glu
 740 745 750
 Leu Arg Arg Gln Lys
 755

5

<210> 21
<211> 2151

ES 2 570 758 T3

5

<212> ADN
 <213> Virus de la influenza
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1) ..(2151)
 <400> 21

```

atg gaa gac ttt gtg cga cag tgc ttc aat cca atg atc gtc gag ctt      48
Met Glu Asp Phe Val Arg Gln Cys Phe Asn Pro Met Ile Val Glu Leu
1                               5                               10                               15

gcg gaa aag gca atg aaa gaa tat gga gag aac ccg aaa atc gaa aca      96
Ala Glu Lys Ala Met Lys Glu Tyr Gly Glu Asn Pro Lys Ile Glu Thr
                20                               25                               30

aac aaa ttt gca gca ata tgc act cac ttg gaa gtc tgc ttc atg tac      144
Asn Lys Phe Ala Ala Ile Cys Thr His Leu Glu Val Cys Phe Met Tyr
                35                               40                               45

tcg gat ttt cac ttt att aat gaa ctg ggt gag tca gtg gtc ata gag      192
Ser Asp Phe His Phe Ile Asn Glu Leu Gly Glu Ser Val Val Ile Glu
                50                               55                               60

tgt ggt gac cca aat gct ctt ttg aaa cac aga ttt gaa atc att gag      240
Ser Gly Asp Pro Asn Ala Leu Leu Lys His Arg Phe Glu Ile Ile Glu
65                               70                               75                               80

ggg aga gat cga aca atg gca tgg aca gta gta aac agc atc tgc aac      288
Gly Arg Asp Arg Thr Met Ala Trp Thr Val Val Asn Ser Ile Cys Asn
                85                               90                               95

acc aca aga gct gaa aaa cct aaa ttt ctt cca gat tta tac gac tat      336
Thr Thr Arg Ala Glu Lys Pro Lys Phe Leu Pro Asp Leu Tyr Asp Tyr
                100                               105                               110

aag gag aac aga ttt gtt gaa att ggt gtg aca agg aga gaa gtt cac      384
Lys Glu Asn Arg Phe Val Glu Ile Gly Val Thr Arg Arg Glu Val His
  
```

ES 2 570 758 T3

115	120	125	
ata tac tac ctg gag aag gcc aac aaa ata aag tct gag aaa aca cat			432
Ile Tyr Tyr Leu Glu Lys Ala Asn Lys Ile Lys Ser Glu Lys Thr His			
130	135	140	
atc cac att ttc tca ttt aca gga gag gaa atg gct aca aaa gcg gac			480
Ile His Ile Phe Ser Phe Thr Gly Glu Glu Met Ala Thr Lys Ala Asp			
145	150	155	160
tat act ctt gat gaa gag agt aga gcc agg atc aag acc aga cta ttc			528
Tyr Thr Leu Asp Glu Glu Ser Arg Ala Arg Ile Lys Thr Arg Leu Phe			
165	170	175	
act ata aga caa gaa atg gcc agt aga ggc ctc tgg gat tcc ttt cgt			576
Thr Ile Arg Gln Glu Met Ala Ser Arg Gly Leu Trp Asp Ser Phe Arg			
180	185	190	
cag tcc gag aga ggc gaa gag aca att gaa gaa aga ttt gaa atc aca			624
Gln Ser Glu Arg Gly Glu Glu Thr Ile Glu Glu Arg Phe Glu Ile Thr			
195	200	205	
ggg acg atg cgc aag ctt gcc aat tac agt ctc cca ccg aac ttc tcc			672
Gly Thr Met Arg Lys Leu Ala Asn Tyr Ser Leu Pro Pro Asn Phe Ser			
210	215	220	
agc ctt gaa aat ttt aga gtc tat gtg gat gga ttc gaa ccg aac ggc			720
Ser Leu Glu Asn Phe Arg Val Tyr Val Asp Gly Phe Glu Pro Asn Gly			
225	230	235	240
tgc att gag agt aag ctt tct caa atg tcc aaa gaa gta aat gcc aga			768
Cys Ile Glu Ser Lys Leu Ser Gln Met Ser Lys Glu Val Asn Ala Arg			
245	250	255	
atc gaa cca ttt tca aag aca aca ccc cga cca ctc aaa atg cca ggt			816
Ile Glu Pro Phe Ser Lys Thr Thr Pro Arg Pro Leu Lys Met Pro Gly			
260	265	270	
ggt cca ccc tgc cat cag cga tct aaa ttc ttg cta atg gat gct ctg			864
Gly Pro Pro Cys His Gln Arg Ser Lys Phe Leu Leu Met Asp Ala Leu			
275	280	285	
aaa ctg agc att gag gac cca agt cac gag gga gag gga ata cca cta			912
Lys Leu Ser Ile Glu Asp Pro Ser His Glu Gly Glu Gly Ile Pro Leu			
290	295	300	
tat gat gca atc aaa tgc atg aaa act ttc ttt gga tgg aaa gag ccc			960
Tyr Asp Ala Ile Lys Cys Met Lys Thr Phe Phe Gly Trp Lys Glu Pro			
305	310	315	320
agt att gtt aaa cca cat gaa aag ggt ata aac ccg aac tat ctc caa			1008
Ser Ile Val Lys Pro His Glu Lys Gly Ile Asn Pro Asn Tyr Leu Gln			
325	330	335	
act tgg aag caa gta tta gaa gaa ata caa gac ctt gag aac gaa gaa			1056

ES 2 570 758 T3

Thr	Trp	Lys	Gln	Val	Leu	Glu	Glu	Ile	Gln	Asp	Leu	Glu	Asn	Glu	Glu		
			340					345					350				
agg	acc	ccc	aag	acc	aag	aat	atg	aaa	aaa	aca	agc	caa	ttg	aaa	tgg		1104
Arg	Thr	Pro	Lys	Thr	Lys	Asn	Met	Lys	Lys	Thr	Ser	Gln	Leu	Lys	Trp		
		355					360					365					
gca	cta	ggt	gaa	aat	atg	gca	cca	gag	aaa	gtg	gat	ttt	gag	gat	tgt		1152
Ala	Leu	Gly	Glu	Asn	Met	Ala	Pro	Glu	Lys	Val	Asp	Phe	Glu	Asp	Cys		
	370					375					380						
aaa	gac	atc	aat	gat	tta	aaa	caa	tat	gac	agt	gat	gag	cca	gaa	aca		1200
Lys	Asp	Ile	Asn	Asp	Leu	Lys	Gln	Tyr	Asp	Ser	Asp	Glu	Pro	Glu	Thr		
385					390				395						400		
agg	tct	ctt	gca	agt	tgg	att	caa	agt	gag	ttc	aac	aaa	gct	tgt	gag		1248
Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Trp	Ile	Gln	Ser	Glu	Phe	Asn	Lys	Ala	Cys	Glu		
				405					410					415			
ctg	aca	gat	tca	agc	tgg	ata	gag	ctc	gat	gaa	att	ggg	gag	gat	gtc		1296
Leu	Thr	Asp	Ser	Ser	Trp	Ile	Glu	Leu	Asp	Glu	Ile	Gly	Glu	Asp	Val		
			420					425					430				
gcc	cca	ata	gaa	tac	att	gcg	agc	atg	agg	aga	aat	tat	ttt	act	gct		1344
Ala	Pro	Ile	Glu	Tyr	Ile	Ala	Ser	Met	Arg	Arg	Asn	Tyr	Phe	Thr	Ala		
		435					440					445					
gag	att	tcc	cat	tgt	aga	gca	aca	gaa	tat	ata	atg	aaa	gga	gtg	tac		1392
Glu	Ile	Ser	His	Cys	Arg	Ala	Thr	Glu	Tyr	Ile	Met	Lys	Gly	Val	Tyr		
	450					455					460						
atc	aac	act	gct	cta	ctc	aat	gca	tcc	tgt	gct	gcg	atg	gat	gaa	ttt		1440
Ile	Asn	Thr	Ala	Leu	Leu	Asn	Ala	Ser	Cys	Ala	Ala	Met	Asp	Glu	Phe		
465					470					475					480		
caa	tta	att	ccg	atg	ata	agt	aaa	tgc	agg	acc	aaa	gaa	ggg	aga	agg		1488
Gln	Leu	Ile	Pro	Met	Ile	Ser	Lys	Cys	Arg	Thr	Lys	Glu	Gly	Arg	Arg		
			485					490						495			
aaa	aca	aat	tta	tat	gga	ttc	ata	ata	aag	gga	agg	tcc	cat	tta	aga		1536
Lys	Thr	Asn	Leu	Tyr	Gly	Phe	Ile	Ile	Lys	Gly	Arg	Ser	His	Leu	Arg		
			500					505					510				
aat	gat	act	gac	gtg	gtg	aac	ttt	gta	agt	atg	gaa	ttt	tct	ctc	act		1584
Asn	Asp	Thr	Asp	Val	Val	Asn	Phe	Val	Ser	Met	Glu	Phe	Ser	Leu	Thr		
		515					520					525					
gat	cca	aga	ttt	gag	cca	cac	aaa	tgg	gaa	aaa	tac	tgc	gtt	cta	gaa		1632
Asp	Pro	Arg	Phe	Glu	Pro	His	Lys	Trp	Glu	Lys	Tyr	Cys	Val	Leu	Glu		
	530					535					540						
att	gga	gac	atg	ctt	cta	aga	act	gct	gta	ggt	caa	gtg	tca	aga	ccc		1680
Ile	Gly	Asp	Met	Leu	Leu	Arg	Thr	Ala	Val	Gly	Gln	Val	Ser	Arg	Pro		
545					550					555					560		

ES 2 570 758 T3

atg ttt ttg tat gta agg aca aat gga acc tct aaa att aaa atg aaa 1728
 Met Phe Leu Tyr Val Arg Thr Asn Gly Thr Ser Lys Ile Lys Met Lys
 565 570 575

tgg gga atg gaa atg agg cgc tgc ctc ctt cag tct ctg caa cag att 1776
 Trp Gly Met Glu Met Arg Arg Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln Ile
 580 585 590

gaa agc atg atc gaa gct gag tcc tca gtc aaa gaa aag gac atg acc 1824
 Glu Ser Met Ile Glu Ala Glu Ser Ser Val Lys Glu Lys Asp Met Thr
 595 600 605

aaa gaa ttt ttt gag aac aaa tca gag aca tgg cct ata gga gag tcc 1872
 Lys Glu Phe Phe Glu Asn Lys Ser Glu Thr Trp Pro Ile Gly Glu Ser
 610 615 620

ccc aaa gga gtg gaa gag ggc tca atc ggg aag gtt tgc agg acc tta 1920
 Pro Lys Gly Val Glu Glu Gly Ser Ile Gly Lys Val Cys Arg Thr Leu
 625 630 635 640

tta gca aaa tct gtg ttt aac agt tta tat gca tct cca caa ctg gaa 1968
 Leu Ala Lys Ser Val Phe Asn Ser Leu Tyr Ala Ser Pro Gln Leu Glu
 645 650 655

ggg ttt tca gct gaa tct agg aaa tta ctt ctc att gtt cag gct ctt 2016
 Gly Phe Ser Ala Glu Ser Arg Lys Leu Leu Leu Ile Val Gln Ala Leu
 660 665 670

agg gat gac ctg gaa cct gga acc ttt gat att ggg ggg tta tat gaa 2064
 Arg Asp Asp Leu Glu Pro Gly Thr Phe Asp Ile Gly Gly Leu Tyr Glu
 675 680 685

tca att gag gag tgc ctg att aat gat ccc tgg gtt ttg ctt aat gca 2112
 Ser Ile Glu Glu Cys Leu Ile Asn Asp Pro Trp Val Leu Leu Asn Ala
 690 695 700

tct tgg ttc aac tcc ttc ctt aca cat gca ctg aag tag 2151
 Ser Trp Phe Asn Ser Phe Leu Thr His Ala Leu Lys
 705 710 715

<210> 22
 <211> 716
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 22

Met Glu Asp Phe Val Arg Gln Cys Phe Asn Pro Met Ile Val Glu Leu
 1 5 10 15

Ala Glu Lys Ala Met Lys Glu Tyr Gly Glu Asn Pro Lys Ile Glu Thr
 20 25 30

5

10

ES 2 570 758 T3

Asn Lys Phe Ala Ala Ile Cys Thr His Leu Glu Val Cys Phe Met Tyr
 35 40 45

Ser Asp Phe His Phe Ile Asn Glu Leu Gly Glu Ser Val Val Ile Glu
 50 55 60

Ser Gly Asp Pro Asn Ala Leu Leu Lys His Arg Phe Glu Ile Ile Glu
 65 70 75 80

Gly Arg Asp Arg Thr Met Ala Trp Thr Val Val Asn Ser Ile Cys Asn
 85 90 95

Thr Thr Arg Ala Glu Lys Pro Lys Phe Leu Pro Asp Leu Tyr Asp Tyr
 100 105 110

Lys Glu Asn Arg Phe Val Glu Ile Gly Val Thr Arg Arg Glu Val His
 115 120 125

Ile Tyr Tyr Leu Glu Lys Ala Asn Lys Ile Lys Ser Glu Lys Thr His
 130 135 140

Ile His Ile Phe Ser Phe Thr Gly Glu Glu Met Ala Thr Lys Ala Asp
 145 150 155 160

Tyr Thr Leu Asp Glu Glu Ser Arg Ala Arg Ile Lys Thr Arg Leu Phe
 165 170 175

Thr Ile Arg Gln Glu Met Ala Ser Arg Gly Leu Trp Asp Ser Phe Arg
 180 185 190

Gln Ser Glu Arg Gly Glu Glu Thr Ile Glu Glu Arg Phe Glu Ile Thr
 195 200 205

Gly Thr Met Arg Lys Leu Ala Asn Tyr Ser Leu Pro Pro Asn Phe Ser
 210 215 220

Ser Leu Glu Asn Phe Arg Val Tyr Val Asp Gly Phe Glu Pro Asn Gly
 225 230 235 240

Cys Ile Glu Ser Lys Leu Ser Gln Met Ser Lys Glu Val Asn Ala Arg
 245 250 255

ES 2 570 758 T3

Ile Glu Pro Phe Ser Lys Thr Thr Pro Arg Pro Leu Lys Met Pro Gly
 260 265 270

Gly Pro Pro Cys His Gln Arg Ser Lys Phe Leu Leu Met Asp Ala Leu
 275 280 285

Lys Leu Ser Ile Glu Asp Pro Ser His Glu Gly Glu Gly Ile Pro Leu
 290 295 300

Tyr Asp Ala Ile Lys Cys Met Lys Thr Phe Phe Gly Trp Lys Glu Pro
 305 310 315 320

Ser Ile Val Lys Pro His Glu Lys Gly Ile Asn Pro Asn Tyr Leu Gln
 325 330 335

Thr Trp Lys Gln Val Leu Glu Glu Ile Gln Asp Leu Glu Asn Glu Glu
 340 345 350

Arg Thr Pro Lys Thr Lys Asn Met Lys Lys Thr Ser Gln Leu Lys Trp
 355 360 365

Ala Leu Gly Glu Asn Met Ala Pro Glu Lys Val Asp Phe Glu Asp Cys
 370 375 380

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

Arg Ser Leu Ala Ser Trp Ile Gln Ser Glu Phe Asn Lys Ala Cys Glu
 405 410 415

Leu Thr Asp Ser Ser Trp Ile Glu Leu Asp Glu Ile Gly Glu Asp Val
 420 425 430

Ala Pro Ile Glu Tyr Ile Ala Ser Met Arg Arg Asn Tyr Phe Thr Ala
 435 440 445

Glu Ile Ser His Cys Arg Ala Thr Glu Tyr Ile Met Lys Gly Val Tyr
 450 455 460

Ile Asn Thr Ala Leu Leu Asn Ala Ser Cys Ala Ala Met Asp Glu Phe

ES 2 570 758 T3

<222> (1) ..(657)

<400> 23

atg gat tcc aac act gtg tca agc ttt cag gta gac tgt ttt ctt tgg	48
Met Asp Ser Asn Thr Val Ser Ser Phe Gln Val Asp Cys Phe Leu Trp	
1 5 10 15	
cat gtc cgc aaa cga ttc gca gac caa gaa ctg ggt gat gcc cca ttc	96
His Val Arg Lys Arg Phe Ala Asp Gln Glu Leu Gly Asp Ala Pro Phe	
20 25 30	
ctt gac cgg ctt cgc cga gac cag aag tcc cta agg gga aga ggt agc	144
Leu Asp Arg Leu Arg Arg Asp Gln Lys Ser Leu Arg Gly Arg Gly Ser	
35 40 45	
act ctt ggt ctg gac atc gaa aca gcc act cat gca gga aag cag ata	192
Thr Leu Gly Leu Asp Ile Glu Thr Ala Thr His Ala Gly Lys Gln Ile	
50 55 60	
gtg gag cag att ctg gaa aag gaa tca gat gag gca ctt aaa atg acc	240
Val Glu Gln Ile Leu Glu Lys Glu Ser Asp Glu Ala Leu Lys Met Thr	
65 70 75 80	
att gcc tct gtt cct act tca cgc tac tta act gac atg act ctt gat	288
Ile Ala Ser Val Pro Thr Ser Arg Tyr Leu Thr Asp Met Thr Leu Asp	
85 90 95	
gag atg tca aga gac tgg ttc atg ctc atg ccc aag caa aaa gta aca	336
Glu Met Ser Arg Asp Trp Phe Met Leu Met Pro Lys Gln Lys Val Thr	
100 105 110	
ggc tcc cta tgt ata aga atg gac cag gca atc atg gat aag aac atc	384
Gly Ser Leu Cys Ile Arg Met Asp Gln Ala Ile Met Asp Lys Asn Ile	
115 120 125	
ata ctt aaa gca aac ttt agt gtg att ttc gaa ggg ctg gaa aca cta	432
Ile Leu Lys Ala Asn Phe Ser Val Ile Phe Glu Gly Leu Glu Thr Leu	
130 135 140	
ata cta ctt aga gcc ttc acc gaa gaa gga gca gtc gtt ggc gaa att	480
Ile Leu Leu Arg Ala Phe Thr Glu Glu Gly Ala Val Val Gly Glu Ile	
145 150 155 160	
tca cca tta cct tct ctt cca gga cat act aat gag gat gtc aaa aat	528
Ser Pro Leu Pro Ser Leu Pro Gly His Thr Asn Glu Asp Val Lys Asn	
165 170 175	
gca att ggg gtc ctc atc gga gga ctt aaa tgg aat gat aat acg gtt	576
Ala Ile Gly Val Leu Ile Gly Gly Leu Lys Trp Asn Asp Asn Thr Val	
180 185 190	
aga atc tct gaa act cta cag aga ttc gct tgg aga agc agt cat gag	624
Arg Ile Ser Glu Thr Leu Gln Arg Phe Ala Trp Arg Ser Ser His Glu	
195 200 205	
aat ggg aga cct tca ttc cct tca aag cag aaa tgaaaaatgg agagaacaat	677
Asn Gly Arg Pro Ser Phe Pro Ser Lys Gln Lys	
210 215	
taagccagaa atttgaagaa ataagatggt tgattgaaga agtgcgacat agattgaaaa	737
atacagaaaa tagttttgaa caaataacat ttatgcaagc.cttacaacta ttgcttgaag	797
tagaacaaga gataagaact ttctcgtttc agcttattta a	838

5

<210> 24

<211> 219

ES 2 570 758 T3

<212> PRT

<213> Virus de la influenza

<400> 24

Met Asp Ser Asn Thr Val Ser Ser Phe Gln Val Asp Cys Phe Leu Trp
 1 5 10 15

His Val Arg Lys Arg Phe Ala Asp Gln Glu Leu Gly Asp Ala Pro Phe
 20 25 30

Leu Asp Arg Leu Arg Arg Asp Gln Lys Ser Leu Arg Gly Arg Gly Ser
 35 40 45

Thr Leu Gly Leu Asp Ile Glu Thr Ala Thr His Ala Gly Lys Gln Ile
 50 55 60

Val Glu Gln Ile Leu Glu Lys Glu Ser Asp Glu Ala Leu Lys Met Thr
 65 70 75 80

5 Ile Ala Ser Val Pro Thr Ser Arg Tyr Leu Thr Asp Met Thr Leu Asp
 85 90 95

Glu Met Ser Arg Asp Trp Phe Met Leu Met Pro Lys Gln Lys Val Thr
 100 105 110

Gly Ser Leu Cys Ile Arg Met Asp Gln Ala Ile Met Asp Lys Asn Ile
 115 120 125

Ile Leu Lys Ala Asn Phe Ser Val Ile Phe Glu Gly Leu Glu Thr Leu
 130 135 140

Ile Leu Leu Arg Ala Phe Thr Glu Glu Gly Ala Val Val Gly Glu Ile
 145 150 155 160

Ser Pro Leu Pro Ser Leu Pro Gly His Thr Asn Glu Asp Val Lys Asn
 165 170 175

Ala Ile Gly Val Leu Ile Gly Gly Leu Lys Trp Asn Asp Asn Thr Val
 180 185 190

Arg Ile Ser Glu Thr Leu Gln Arg Phe Ala Trp Arg Ser Ser His Glu
 195 200 205

Asn Gly Arg Pro Ser Phe Pro Ser Lys Gln Lys
 210 215

<210> 25

<211> 1497

<212> ADN

<213> Virus de la influenza

<220>

<221> CDS

<222> (1) ..(1497)

10

15

ES 2 570 758 T3

<400> 25

atg gcg tct caa ggc acc aaa cga tcc tat gaa cag atg gaa act gat	48
Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp	
1 5 10 15	
ggg gaa cgc cag aat gca act gaa atc aga gca tct gtc gga agg atg	96
Gly Glu Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Arg Met	
20 25 30	
gtg gga gga atc ggc cgg ttt tat gtt cag atg tgt act gag ctt aaa	144
Val Gly Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Val Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys	
35 40 45	
cta aac gac cat gaa ggg cgg ctg att cag aac agc ata aca ata gaa	192
Leu Asn Asp His Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Ile Thr Ile Glu	
50 55 60	
agg atg gta ctt tcg gca ttc gac gaa aga aga aac aag tat ctc gag	240
Arg Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Lys Tyr Leu Glu	
65 70 75 80	
gag cat ccc agt gct ggg aaa gac cct aag aaa acg gga ggc ccg ata	288
Glu His Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile	
85 90 95	
tac aga agg aaa gat ggg aaa tgg atg agg gaa ctc atc ctc cat gat	336
Tyr Arg Arg Lys Asp Gly Lys Trp Met Arg Glu Leu Ile Leu His Asp	
100 105 110	
aaa gaa gaa atc atg aga atc tgg cgt cag gcc aac aat ggt gaa gac	384
Lys Glu Glu Ile Met Arg Ile Trp Arg Gln Ala Asn Asn Gly Glu Asp	
115 120 125	
gct act gct ggt ctt act cat atg atg atc tgg cac tcc aat ctc aat	432
Ala Thr Ala Gly Leu Thr His Met Met Ile Trp His Ser Asn Leu Asn	
130 135 140	
gac acc aca tac caa aga aca agg gct ctt gtt cgg act ggg atg gat	480
Asp Thr Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Thr Gly Met Asp	
145 150 155 160	
ccc aga atg tgc tct ctg atg caa ggc tca acc ctc cca cgg aga tct	528
Pro Arg Met Cys Ser Leu Met Gln Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser	
165 170 175	
gga gcc gct ggt gct gca gta aaa ggt gtt gga aca atg gta atg gaa	576
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Val Lys Gly Val Gly Thr Met Val Met Glu	
180 185 190	
ctc atc aga atg atc aaa cgc gga ata aat gat cgg aat ttc tgg aga	624
Leu Ile Arg Met Ile Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg	
195 200 205	
ggt gaa aat ggt cga aga acc aga att gct tat gaa aga atg tgc aat	672
Gly Glu Asn Gly Arg Arg Thr Arg Ile Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn	
210 215 220	
atc ctc aaa ggg aaa ttt cag aca gca gca caa cgg gct atg atg gac	720
Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Arg Ala Met Met Asp	
225 230 235 240	
cag gtg agg gaa ggc cgc aat cct gga aac gct gag att gag gat ctc	768
Gln Val Arg Glu Gly Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu	
245 250 255	

ES 2 570 758 T3

att ttc ttg gca cga tca gca ctt att ttg aga gga tca gta gcc cat 816
 Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His
 260 265 270

aaa tca tgc cta cct gcc tgt gtt tat ggc ctt gca gta acc agt ggg 864
 Lys Ser Cys Leu Pro Ala Cys Val Tyr Gly Leu Ala Val Thr Ser Gly
 275 280 285

tat gac ttt gag aag gaa gga tac tct ctg gtt gga att gat cct ttc 912
 Tyr Asp Phe Glu Lys Glu Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe
 290 295 300

aaa cta ctc cag aac agt caa att ttc agt cta atc aga cca aaa gaa 960
 Lys Leu Leu Gln Asn Ser Gln Ile Phe Ser Leu Ile Arg Pro Lys Glu
 305 310 315 320

aac cca gca cac aag agc cag ttg gtg tgg atg gca tgc cat tct gca 1008
 Asn Pro Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys His Ser Ala
 325 330 335

gca ttt gag gac ctg aga gtt tta aat ttc att aga gga acc aaa gta 1056
 Ala Phe Glu Asp Leu Arg Val Leu Asn Phe Ile Arg Gly Thr Lys Val
 340 345 350

atc cca aga gga cag tta aca acc aga gga gtt caa att gct tca aat 1104
 Ile Pro Arg Gly Gln Leu Thr Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn
 355 360 365

gaa aac atg gag aca ata gat tct agc aca ctt gaa ctg aga agc aaa 1152
 Glu Asn Met Glu Thr Ile Asp Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Lys
 370 375 380

tat tgg gca ata agg acc aga agc gga gga aac acc agt caa cag aga 1200
 Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Ser Gln Gln Arg
 385 390 395 400

gca tct gca gga cag ata agt gtg caa cct act ttc tca gta cag aga 1248
 Ala Ser Ala Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser Val Gln Arg
 405 410 415

aat ctt ccc ttt gag aga gca acc att atg gct gca ttc act ggt aac 1296
 Asn Leu Pro Phe Glu Arg Ala Thr Ile Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn
 420 425 430

act gaa ggg agg act tcc gac atg aga acg gaa atc ata agg atg atg 1344
 Thr Glu Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Thr Glu Ile Ile Arg Met Met
 435 440 445

gaa aat gcc aaa tca gaa gat gtg tct ttc cag ggg cgg gga gtc ttc 1392
 Glu Asn Ala Lys Ser Glu Asp Val Ser Phe Gln Gly Arg Gly Val Phe
 450 455 460

gag ctc tcg gac gaa aag gca acg aac ccg atc gtg cct tcc ttt gac 1440
 Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Thr Asn Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp
 465 470 475 480

atg agc aat gaa ggg tct tat ttc ttc gga gac aat gct gag gag ttt 1488
 Met Ser Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Phe
 485 490 495

gac agt taa 1497
 Asp Ser

5 <210> 26
 <211> 498
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 26

10

ES 2 570 758 T3

Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp
 1 5 10 15

Gly Glu Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Arg Met
 20 25 30

Val Gly Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Val Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys
 35 40 45

Leu Asn Asp His Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Ile Thr Ile Glu
 50 55 60

Arg Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Lys Tyr Leu Glu
 65 70 75 80

Glu His Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile
 85 90 95

Tyr Arg Arg Lys Asp Gly Lys Trp Met Arg Glu Leu Ile Leu His Asp
 100 105 110

Lys Glu Glu Ile Met Arg Ile Trp Arg Gln Ala Asn Asn Gly Glu Asp
 115 120 125

Ala Thr Ala Gly Leu Thr His Met Met Ile Trp His Ser Asn Leu Asn
 130 135 140

Asp Thr Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Thr Gly Met Asp
 145 150 155 160

ES 2 570 758 T3

Pro Arg Met Cys Ser Leu Met Gln Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser
 165 170 175

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Val Lys Gly Val Gly Thr Met Val Met Glu
 180 185 190

Leu Ile Arg Met Ile Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg
 195 200 205

Gly Glu Asn Gly Arg Arg Thr Arg Ile Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn
 210 215 220

Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Arg Ala Met Met Asp
 225 230 235 240

Gln Val Arg Glu Gly Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu
 245 250 255

Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His
 260 265 270

Lys Ser Cys Leu Pro Ala Cys Val Tyr Gly Leu Ala Val Thr Ser Gly
 275 280 285

Tyr Asp Phe Glu Lys Glu Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe
 290 295 300

Lys Leu Leu Gln Asn Ser Gln Ile Phe Ser Leu Ile Arg Pro Lys Glu
 305 310 315 320

Asn Pro Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys His Ser Ala
 325 330 335

Ala Phe Glu Asp Leu Arg Val Leu Asn Phe Ile Arg Gly Thr Lys Val
 340 345 350

Ile Pro Arg Gly Gln Leu Thr Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn
 355 360 365

Glu Asn Met Glu Thr Ile Asp Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Lys

ES 2 570 758 T3

370

375

380

Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Ser Gln Gln Arg
385 390 395 400

Ala Ser Ala Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser Val Gln Arg
405 410 415

Asn Leu Pro Phe Glu Arg Ala Thr Ile Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn
420 425 430

Thr Glu Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Thr Glu Ile Ile Arg Met Met
435 440 445

Glu Asn Ala Lys Ser Glu Asp Val Ser Phe Gln Gly Arg Gly Val Phe
450 455 460

Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Thr Asn Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp
465 470 475 480

Met Ser Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Phe
485 490 495

Asp Ser

<210> 27

<211> 1410

<212> ADN

<213> Virus de la influenza

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1410)

<400> 27

atg aat cca aat caa aag ata ata aca att gga ttt gca tca ttg ggg 48
Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Phe Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

ata tta atc att aat gtc att ctc cat gta gtc agc att ata gta aca 96
Ile Leu Ile Ile Asn Val Ile Leu His Val Val Ser Ile Ile Val Thr
20 25 30

gta ctg gtc ctc aat aac aat aga aca gat ctg aac tgc aaa ggg acg 144

5

10

ES 2 570 758 T3

Val	Leu	Val	Leu	Asn	Asn	Asn	Arg	Thr	Asp	Leu	Asn	Cys	Lys	Gly	Thr		
	35						40					45					
atc	ata	aga	gag	tac	aat	gaa	aca	gta	aga	gta	gaa	aaa	att	act	caa		192
Ile	Ile	Arg	Glu	Tyr	Asn	Glu	Thr	Val	Arg	Val	Glu	Lys	Ile	Thr	Gln		
	50					55					60						
tgg	tat	aat	acc	agt	aca	att	aag	tac	ata	gag	aga	cct	tca	aat	gaa		240
Trp	Tyr	Asn	Thr	Ser	Thr	Ile	Lys	Tyr	Ile	Glu	Arg	Pro	Ser	Asn	Glu		
	65				70					75					80		
tac	tac	atg	aac	aac	act	gaa	cca	ctt	tgt	gag	gcc	caa	ggc	ttt	gca		288
Tyr	Tyr	Met	Asn	Asn	Thr	Glu	Pro	Leu	Cys	Glu	Ala	Gln	Gly	Phe	Ala		
				85					90					95			
cca	ttt	tcc	aaa	gat	aat	gga	ata	cga	att	ggg	tcg	aga	ggc	cat	gtt		336
Pro	Phe	Ser	Lys	Asp	Asn	Gly	Ile	Arg	Ile	Gly	Ser	Arg	Gly	His	Val		
			100					105						110			
ttt	gtg	ata	aga	gaa	cct	ttt	gta	tca	tgt	tcg	ccc	tca	gaa	tgt	aga		384
Phe	Val	Ile	Arg	Glu	Pro	Phe	Val	Ser	Cys	Ser	Pro	Ser	Glu	Cys	Arg		
		115					120					125					
acc	ttt	ttc	ctc	aca	cag	ggc	tca	tta	ctc	aat	gac	aaa	cat	tct	aac		432
Thr	Phe	Phe	Leu	Thr	Gln	Gly	Ser	Leu	Leu	Asn	Asp	Lys	His	Ser	Asn		
		130				135					140						
ggc	aca	gta	aag	gac	cga	agt	ccg	tat	agg	act	ttg	atg	agt	gtc	aaa		480
Gly	Thr	Val	Lys	Asp	Arg	Ser	Pro	Tyr	Arg	Thr	Leu	Met	Ser	Val	Lys		
					150					155					160		
ata	ggg	caa	tca	cct	aat	gta	tat	caa	gct	agg	ttt	gaa	tcg	gtg	gca		528
Ile	Gly	Gln	Ser	Pro	Asn	Val	Tyr	Gln	Ala	Arg	Phe	Glu	Ser	Val	Ala		
				165					170						175		
tgg	tca	gca	aca	gca	tgc	cat	gat	gga	aaa	aaa	tgg	atg	aca	gtt	gga		576
Trp	Ser	Ala	Thr	Ala	Cys	His	Asp	Gly	Lys	Lys	Trp	Met	Thr	Val	Gly		
			180					185					190				
gtc	aca	ggg	ccc	gac	aat	caa	gca	att	gca	gta	gtg	aac	tat	gga	ggt		624
Val	Thr	Gly	Pro	Asp	Asn	Gln	Ala	Ile	Ala	Val	Val	Asn	Tyr	Gly	Gly		
		195					200					205					
gtt	ccg	gtt	gat	att	att	aat	tca	tgg	gca	ggg	gat	att	tta	aga	acc		672
Val	Pro	Val	Asp	Ile	Ile	Asn	Ser	Trp	Ala	Gly	Asp	Ile	Leu	Arg	Thr		
		210				215					220						
caa	gaa	tca	tca	tgc	acc	tgc	att	aaa	gga	gac	tgt	tat	tgg	gta	atg		720
Gln	Glu	Ser	Ser	Cys	Thr	Cys	Ile	Lys	Gly	Asp	Cys	Tyr	Trp	Val	Met		
					225		230			235					240		
act	gat	gga	ccg	gca	aat	agg	caa	gct	aaa	tat	agg	ata	ttc	aaa	gca		768
Thr	Asp	Gly	Pro	Ala	Asn	Arg	Gln	Ala	Lys	Tyr	Arg	Ile	Phe	Lys	Ala		
				245					250					255			

ES 2 570 758 T3

aaa gat gga aga gta att gga cag act gat ata agt ttc aat ggg gga 816
 Lys Asp Gly Arg Val Ile Gly Gln Thr Asp Ile Ser Phe Asn Gly Gly
 260 265 270

 cac ata gag gag tgt tct tgt tac ccc aat gaa ggg aag gtg gaa tgc 864
 His Ile Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Asn Glu Gly Lys Val Glu Cys
 275 280 285

 ata tgc agg gac aat tgg act gga aca aat aga cca att ctg gta ata 912
 Ile Cys Arg Asp Asn Trp Thr Gly Thr Asn Arg Pro Ile Leu Val Ile
 290 295 300

 tct tct gat cta tcg tac aca gtt gga tat ttg tgt gct ggc att ccc 960
 Ser Ser Asp Leu Ser Tyr Thr Val Gly Tyr Leu Cys Ala Gly Ile Pro
 305 310 315 320

 act gac act cct agg gga gag gat agt caa ttc aca ggc tca tgt aca 1008
 Thr Asp Thr Pro Arg Gly Glu Asp Ser Gln Phe Thr Gly Ser Cys Thr
 325 330 335

 agt cct ttg gga aat aaa gga tac ggt gta aaa ggt ttc ggg ttt cga 1056
 Ser Pro Leu Gly Asn Lys Gly Tyr Gly Val Lys Gly Phe Gly Phe Arg
 340 345 350

 caa gga act gac gta tgg gcc gga agg aca att agt agg act tca aga 1104
 Gln Gly Thr Asp Val Trp Ala Gly Arg Thr Ile Ser Arg Thr Ser Arg
 355 360 365

 tca gga ttc gaa ata ata aaa atc agg aat ggt tgg aca cag aac agt 1152
 Ser Gly Phe Glu Ile Ile Lys Ile Arg Asn Gly Trp Thr Gln Asn Ser
 370 375 380

 aaa gac caa atc agg agg caa gtg att atc gat gac cca aat tgg tca 1200
 Lys Asp Gln Ile Arg Arg Gln Val Ile Ile Asp Asp Pro Asn Trp Ser
 385 390 395 400

 gga tat agc ggt tct ttc aca ttg ccg gtt gaa cta aca aaa aag gga 1248
 Gly Tyr Ser Gly Ser Phe Thr Leu Pro Val Glu Leu Thr Lys Lys Gly
 405 410 415

 tgt ttg gtc ccc tgt ttc tgg gtt gaa atg att aga ggt aaa cct gaa 1296
 Cys Leu Val Pro Cys Phe Trp Val Glu Met Ile Arg Gly Lys Pro Glu
 420 425 430

 gaa aca aca ata tgg acc tct agc agc tcc att gtg atg tgt gga gta 1344
 Glu Thr Thr Ile Trp Thr Ser Ser Ser Ser Ile Val Met Cys Gly Val
 435 440 445

 gat cat aaa att gcc agt tgg tca tgg cac gat gga gct att ctt ccc 1392
 Asp His Lys Ile Ala Ser Trp Ser Trp His Asp Gly Ala Ile Leu Pro
 450 455 460

 ttt gac atc gat aag atg 1410
 Phe Asp Ile Asp Lys Met
 465 470

<210> 28
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 28

ES 2 570 758 T3

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Phe Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Ile Leu Ile Ile Asn Val Ile Leu His Val Val Ser Ile Ile Val Thr
 20 25 30

Val Leu Val Leu Asn Asn Asn Arg Thr Asp Leu Asn Cys Lys Gly Thr
 35 40 45

Ile Ile Arg Glu Tyr Asn Glu Thr Val Arg Val Glu Lys Ile Thr Gln
 50 55 60

Trp Tyr Asn Thr Ser Thr Ile Lys Tyr Ile Glu Arg Pro Ser Asn Glu
 65 70 75 80

Tyr Tyr Met Asn Asn Thr Glu Pro Leu Cys Glu Ala Gln Gly Phe Ala
 85 90 95

Pro Phe Ser Lys Asp Asn Gly Ile Arg Ile Gly Ser Arg Gly His Val
 100 105 110

Phe Val Ile Arg Glu Pro Phe Val Ser Cys Ser Pro Ser Glu Cys Arg
 115 120 125

Thr Phe Phe Leu Thr Gln Gly Ser Leu Leu Asn Asp Lys His Ser Asn
 130 135 140

Gly Thr Val Lys Asp Arg Ser Pro Tyr Arg Thr Leu Met Ser Val Lys
 145 150 155 160

Ile Gly Gln Ser Pro Asn Val Tyr Gln Ala Arg Phe Glu Ser Val Ala
 165 170 175

Trp Ser Ala Thr Ala Cys His Asp Gly Lys Lys Trp Met Thr Val Gly
 180 185 190

ES 2 570 758 T3

Val Thr Gly Pro Asp Asn Gln Ala Ile Ala Val Val Asn Tyr Gly Gly
 195 200 205

Val Pro Val Asp Ile Ile Asn Ser Trp Ala Gly Asp Ile Leu Arg Thr
 210 215 220

Gln Glu Ser Ser Cys Thr Cys Ile Lys Gly Asp Cys Tyr Trp Val Met
 225 230 235 240

Thr Asp Gly Pro Ala Asn Arg Gln Ala Lys Tyr Arg Ile Phe Lys Ala
 245 250 255

Lys Asp Gly Arg Val Ile Gly Gln Thr Asp Ile Ser Phe Asn Gly Gly
 260 265 270

His Ile Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Asn Glu Gly Lys Val Glu Cys
 275 280 285

Ile Cys Arg Asp Asn Trp Thr Gly Thr Asn Arg Pro Ile Leu Val Ile
 290 295 300

Ser Ser Asp Leu Ser Tyr Thr Val Gly Tyr Leu Cys Ala Gly Ile Pro
 305 310 315 320

Thr Asp Thr Pro Arg Gly Glu Asp Ser Gln Phe Thr Gly Ser Cys Thr
 325 330 335

Ser Pro Leu Gly Asn Lys Gly Tyr Gly Val Lys Gly Phe Gly Phe Arg
 340 345 350

Gln Gly Thr Asp Val Trp Ala Gly Arg Thr Ile Ser Arg Thr Ser Arg
 355 360 365

Ser Gly Phe Glu Ile Ile Lys Ile Arg Asn Gly Trp Thr Gln Asn Ser
 370 375 380

Lys Asp Gln Ile Arg Arg Gln Val Ile Ile Asp Asp Pro Asn Trp Ser
 385 390 395 400

Gly Tyr Ser Gly Ser Phe Thr Leu Pro Val Glu Leu Thr Lys Lys Gly

ES 2 570 758 T3

Val	Lys	Leu	Tyr	Arg	Lys	Leu	Lys	Arg	Glu	Ile	Thr	Phe	His	Gly	Ala		
			100					105					110				
aaa	gag	gtg	gca	ctc	agc	tat	tcc	act	ggt	gca	cta	gcc	agc	tgc	atg		384
Lys	Glu	Val	Ala	Leu	Ser	Tyr	Ser	Thr	Gly	Ala	Leu	Ala	Ser	Cys	Met		
		115					120					125					
gga	ctc	ata	tac	aac	aga	atg	gga	act	ggt	aca	acc	gaa	gtg	gca	ttt		432
Gly	Leu	Ile	Tyr	Asn	Arg	Met	Gly	Thr	Val	Thr	Thr	Glu	Val	Ala	Phe		
	130					135					140						
ggc	ctg	gta	tgc	gcc	aca	tgt	gaa	cag	att	gct	gat	tcc	cag	cat	cga		480
Gly	Leu	Val	Cys	Ala	Thr	Cys	Glu	Gln	Ile	Ala	Asp	Ser	Gln	His	Arg		
145					150					155					160		
tct	cac	agg	cag	atg	gtg	aca	aca	acc	aac	cca	tta	atc	aga	cat	gaa		528
Ser	His	Arg	Gln	Met	Val	Thr	Thr	Thr	Asn	Pro	Leu	Ile	Arg	His	Glu		
			165						170						175		
aac	aga	atg	gta	tta	gcc	agt	acc	acg	gct	aaa	gcc	atg	gaa	cag	atg		576
Asn	Arg	Met	Val	Leu	Ala	Ser	Thr	Ala	Lys	Ala	Met	Glu	Gln	Met			
			180					185					190				
gca	gga	tcg	agt	gag	cag	gca	gca	gag	gcc	atg	gag	ggt	gct	agt	agg		624
Ala	Gly	Ser	Ser	Glu	Gln	Ala	Ala	Glu	Ala	Met	Glu	Val	Ala	Ser	Arg		
		195					200					205					
gct	agg	cag	atg	gta	cag	gca	atg	aga	acc	att	ggg	acc	cac	cct	agc		672
Ala	Arg	Gln	Met	Val	Gln	Ala	Met	Arg	Thr	Ile	Gly	Thr	His	Pro	Ser		
	210					215					220						
tcc	agt	gcc	ggt	ttg	aaa	gat	gat	ctc	ctt	gaa	aat	tta	cag	gcc	tac		720
Ser	Ser	Ala	Gly	Leu	Lys	Asp	Asp	Leu	Leu	Glu	Asn	Leu	Gln	Ala	Tyr		
225					230					235					240		
cag	aaa	cgg	atg	gga	gtg	caa	atg	cag	cga	ttc	aag	tgatcctctc					766
Gln	Lys	Arg	Met	Gly	Val	Gln	Met	Gln	Arg	Phe	Lys						
			245						250								
gttattgcag	caagtatcat	tgggatcttg	cacttgatat	tgtggattct	tgatcgtctt												826
ttcttcaa	at	tcatttatcg	tgccttaaa	tacgggttga	aaagagggcc	ttctacggaa											886
ggagtacctg	agtctatgag	ggaagaatat	cggcaggaac	agcagaatgc	tgtggatggt												946
gacgatggtc	at	ttttgtcaa	catagagctg	gagtaa													982

<210> 30
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 30

5

ES 2 570 758 T3

Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Tyr Val Leu Ser Ile Val Pro
 1 5 10 15

Ser Gly Pro Leu Lys Ala Glu Ile Ala Gln Arg Leu Glu Asp Val Phe
 20 25 30

Ala Gly Lys Asn Thr Asp Leu Glu Ala Leu Met Glu Trp Leu Lys Thr
 35 40 45

Arg Pro Ile Leu Ser Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe
 50 55 60

Thr Leu Thr Val Pro Ser Glu Arg Gly Leu Gln Arg Arg Arg Phe Val
 65 70 75 80

Gln Asn Ala Leu Ser Gly Asn Gly Asp Pro Asn Asn Met Asp Arg Ala
 85 90 95

Val Lys Leu Tyr Arg Lys Leu Lys Arg Glu Ile Thr Phe His Gly Ala
 100 105 110

Lys Glu Val Ala Leu Ser Tyr Ser Thr Gly Ala Leu Ala Ser Cys Met
 115 120 125

Gly Leu Ile Tyr Asn Arg Met Gly Thr Val Thr Thr Glu Val Ala Phe
 130 135 140

Gly Leu Val Cys Ala Thr Cys Glu Gln Ile Ala Asp Ser Gln His Arg
 145 150 155 160

Ser His Arg Gln Met Val Thr Thr Thr Asn Pro Leu Ile Arg His Glu
 165 170 175

Asn Arg Met Val Leu Ala Ser Thr Thr Ala Lys Ala Met Glu Gln Met
 180 185 190

Ala Gly Ser Ser Glu Gln Ala Ala Glu Ala Met Glu Val Ala Ser Arg
 195 200 205

Ala Arg Gln Met Val Gln Ala Met Arg Thr Ile Gly Thr His Pro Ser
 210 215 220

Ser Ser Ala Gly Leu Lys Asp Asp Leu Leu Glu Asn Leu Gln Ala Tyr
 225 230 235 240

Gln Lys Arg Met Gly Val Gln Met Gln Arg Phe Lys
 245 250

5

<210> 31
 <211> 1698
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza
 <220>

ES 2 570 758 T3

<221> CDS

<222> (1) ..(1698)

<400> 31

atg aag aca acc att att ttg ata cta ctg acc cat tgg gcc tac agt	48
Met Lys Thr Thr Ile Ile Leu Ile Leu Leu Thr His Trp Ala Tyr Ser	
1 5 10 15	
caa aac cca atc agt gac aac aac aca gcc aca ctg tgt ctg gga cac	96
Gln Asn Pro Ile Ser Asp Asn Asn Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly His	
20 25 30	
cat gca gta gca aat gga aca ttg gta aaa aca ata agt gat gat caa	144
His Ala Val Ala Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Ser Asp Asp Gln	
35 40 45	
att gag gtg aca aat gct aca gaa tta gtt cag agc att tca atg ggg	192
Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ile Ser Met Gly	
50 55 60	
aaa ata tgc aac aaa tca tat aga att cta gat gga aga aat tgc aca	240
Lys Ile Cys Asn Lys Ser Tyr Arg Ile Leu Asp Gly Arg Asn Cys Thr	
65 70 75 80	
tta ata gat gca atg cta gga gac ccc cac tgt gac gcc ttt cag tat	288
Leu Ile Asp Ala Met Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Ala Phe Gln Tyr	
85 90 95	
gag agt tgg gac ctc ttt ata gaa aga agc agc gct ttc agc aat tgc	336
Glu Ser Trp Asp Leu Phe Ile Glu Arg Ser Ser Ala Phe Ser Asn Cys	
100 105 110	
tac cca tat gac atc cct gac tat gca tcg ctc cga tcc att gta gca	384
Tyr Pro Tyr Asp Ile Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Ile Val Ala	
115 120 125	
tcc tca gga aca ttg gaa ttc aca gca gag gga ttc aca tgg aca ggt	432
Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Thr Ala Glu Gly Phe Thr Trp Thr Gly	
130 135 140	

5

ES 2 570 758 T3

gtc act caa aac gga aga agt gga gcc tgc aaa agg gga tca gcc gat	480
Val Thr Gln Asn Gly Arg Ser Gly Ala Cys Lys Arg Gly Ser Ala Asp	
145 150 155 160	
agt ttc ttt agc cga ctg aat tgg cta aca aaa tct gga agc tct tac	528
Ser Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr Lys Ser Gly Ser Ser Tyr	
165 170 175	
ccc aca ttg aat gtg aca atg cct aac aat aaa aat ttc gac aag cta	576
Pro Thr Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Lys Asn Phe Asp Lys Leu	
180 185 190	
tac atc tgg ggg att cat cac ccg agc tca aat caa gag cag aca aaa	624
Tyr Ile Trp Gly Ile His His Pro Ser Ser Asn Gln Glu Gln Thr Lys	
195 200 205	
ttg tac atc caa gaa tca gga cga gta aca gtc tca aca aaa aga agt	672
Leu Tyr Ile Gln Glu Ser Gly Arg Val Thr Val Ser Thr Lys Arg Ser	
210 215 220	
caa caa aca ata atc cct aac atc gga tct aga ccg ttg gtc aga ggt	720
Gln Gln Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Leu Val Arg Gly	
225 230 235 240	
caa tca ggc agg ata agc ata tac tgg acc att gta aaa cct gga gat	768
Gln Ser Gly Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly Asp	
245 250 255	
atc cta atg ata aac agt aat ggc aac tta gtt gca ccg cgg gga tat	816
Ile Leu Met Ile Asn Ser Asn Gly Asn Leu Val Ala Pro Arg Gly Tyr	
260 265 270	
ttt aaa ttg aaa aca ggg aaa agc tct gta atg aga tca gat gta ccc	864
Phe Lys Leu Lys Thr Gly Lys Ser Ser Val Met Arg Ser Asp Val Pro	
275 280 285	
ata gac att tgt gtg tct gaa tgt att aca cca aat gga agc atc tcc	912
Ile Asp Ile Cys Val Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile Ser	
290 295 300	
aac gac aag cca ttc caa aat gtg aac aaa gtt aca tat gga aaa tgc	960
Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Val Thr Tyr Gly Lys Cys	
305 310 315 320	
ccc aag tat atc agg caa aac act tta aag ctg gcc act ggg atg agg	1008
Pro Lys Tyr Ile Arg Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg	
325 330 335	
aat gta cca gaa aag caa acc aga gga atc ttt gga gca ata gcg gga	1056
Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly	
340 345 350	
ttc atc gaa aac ggc tgg gaa gga atg gtt gat ggg tgg tat ggg ttc	1104
Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Phe	

ES 2 570 758 T3

Met Lys Thr Thr Ile Ile Leu Ile Leu Leu Thr His Trp Ala Tyr Ser
 1 5 10 15

Gln Asn Pro Ile Ser Asp Asn Asn Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly His
 20 25 30

His Ala Val Ala Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Ser Asp Asp Gln
 35 40 45

Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ile Ser Met Gly
 50 55 60

Lys Ile Cys Asn Lys Ser Tyr Arg Ile Leu Asp Gly Arg Asn Cys Thr
 65 70 75 80

Leu Ile Asp Ala Met Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Ala Phe Gln Tyr
 85 90 95

Glu Ser Trp Asp Leu Phe Ile Glu Arg Ser Ser Ala Phe Ser Asn Cys
 100 105 110

Tyr Pro Tyr Asp Ile Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Ile Val Ala
 115 120 125

Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Thr Ala Glu Gly Phe Thr Trp Thr Gly
 130 135 140

Val Thr Gln Asn Gly Arg Ser Gly Ala Cys Lys Arg Gly Ser Ala Asp
 145 150 155 160

Ser Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr Lys Ser Gly Ser Ser Tyr
 165 170 175

Pro Thr Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Lys Asn Phe Asp Lys Leu
 180 185 190

ES 2 570 758 T3

Tyr Ile Trp Gly Ile His His Pro Ser Ser Asn Gln Glu Gln Thr Lys
 195 200 205
 Leu Tyr Ile Gln Glu Ser Gly Arg Val Thr Val Ser Thr Lys Arg Ser
 210 215 220
 Gln Gln Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Leu Val Arg Gly
 225 230 235 240
 Gln Ser Gly Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly Asp
 245 250 255
 Ile Leu Met Ile Asn Ser Asn Gly Asn Leu Val Ala Pro Arg Gly Tyr
 260 265 270
 Phe Lys Leu Lys Thr Gly Lys Ser Ser Val Met Arg Ser Asp Val Pro
 275 280 285
 Ile Asp Ile Cys Val Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile Ser
 290 295 300
 Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Val Thr Tyr Gly Lys Cys
 305 310 315 320
 Pro Lys Tyr Ile Arg Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
 325 330 335
 Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly
 340 345 350
 Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
 355 360 365
 Arg Tyr Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
 370 375 380
 Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Ile
 385 390 395 400
 Glu Arg Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser Glu
 405 410 415

ES 2 570 758 T3

Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr Lys
 420 425 430

Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn
 435 440 445

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ala Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
 450 455 460

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Gly Gly
 465 470 475 480

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser Ile
 485 490 495

Arg Thr Gly Thr Tyr Asp His Tyr Ile Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn
 500 505 510

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
 515 520 525

Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Ile Cys Val
 530 535 540

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile Arg
 545 550 555 560

Cys Asn Ile Cys Ile
 565

<210> 33
 <211> 549
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 33

5

Gln Asn Pro Ile Ser Gly Asn Asn Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly His
 1 5 10 15

His Ala Val Ala Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Met Ser Asp Asp Gln
 20 25 30

10

ES 2 570 758 T3

Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ile Ser Met Gly
 35 40 45

Lys Ile Cys Asn Lys Ser Tyr Arg Ile Leu Asp Gly Arg Asn Cys Thr
 50 55 60

Leu Ile Asp Ala Met Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Ala Phe Gln Tyr
 65 70 75 80

Glu Ser Trp Asp Leu Phe Ile Glu Arg Ser Asn Ala Phe Ser Asn Cys
 85 90 95

Tyr Pro Tyr Asp Ile Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Ile Val Ala
 100 105 110

Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Thr Ala Glu Gly Phe Thr Trp Thr Gly
 115 120 125

Val Thr Gln Asn Gly Arg Ser Gly Ala Cys Lys Arg Gly Ser Ala Asp
 130 135 140

Ser Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr Lys Ser Gly Ser Ser Tyr
 145 150 155 160

Pro Thr Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Lys Asn Phe Asp Lys Leu
 165 170 175

Tyr Ile Trp Gly Ile His His Pro Ser Ser Asn Gln Glu Gln Thr Lys
 180 185 190

Leu Tyr Ile Gln Glu Ser Gly Arg Val Thr Val Ser Thr Lys Arg Ser
 195 200 205

Gln Gln Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Leu Val Arg Gly
 210 215 220

Gln Ser Gly Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly Asp
 225 230 235 240

Ile Leu Met Ile Asn Ser Asn Gly Asn Leu Val Ala Pro Arg Gly Tyr
 245 250 255

ES 2 570 758 T3

Phe Lys Leu Lys Thr Gly Lys Ser Ser Val Met Arg Ser Asp Ala Pro
 260 265 270

Ile Asp Ile Cys Val Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile Ser
 275 280 285

Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Val Thr Tyr Gly Lys Cys
 290 295 300

Pro Lys Tyr Ile Arg Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
 305 310 315 320

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly
 325 330 335

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
 340 345 350

Arg Tyr Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
 355 360 365

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Ile
 370 375 380

Glu Arg Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser Glu
 385 390 395 400

Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr Lys
 405 410 415

Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn
 420 425 430

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ala Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
 435 440 445

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Gly Gly
 450 455 460

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser Ile

ES 2 570 758 T3

			100						105							110
Ser	Ser	Gly	Thr	Leu	Glu	Phe	Thr	Ala	Glu	Gly	Phe	Thr	Trp	Thr	Gly	
		115					120					125				
Val	Thr	Gln	Asn	Gly	Arg	Ser	Gly	Ala	Cys	Lys	Arg	Gly	Ser	Ala	Asp	
	130					135					140					
Ser	Phe	Phe	Ser	Arg	Leu	Asn	Trp	Leu	Thr	Lys	Ser	Gly	Ser	Ser	Tyr	
145					150					155					160	
Pro	Thr	Leu	Asn	Val	Thr	Met	Pro	Asn	Asn	Lys	Asn	Phe	Asp	Lys	Leu	
				165						170				175		
Tyr	Ile	Trp	Gly	Ile	His	His	Pro	Ser	Ser	Asn	Gln	Glu	Gln	Thr	Lys	
			180					185					190			
Leu	Tyr	Ile	Gln	Glu	Ser	Gly	Arg	Val	Thr	Val	Ser	Thr	Lys	Arg	Ser	
		195					200					205				
Gln	Gln	Thr	Ile	Ile	Pro	Asn	Ile	Gly	Ser	Arg	Pro	Leu	Val	Arg	Gly	
	210					215					220					
Gln	Ser	Gly	Arg	Ile	Ser	Ile	Tyr	Trp	Thr	Ile	Val	Lys	Pro	Gly	Asp	
225					230					235					240	
Ile	Leu	Met	Ile	Asn	Ser	Asn	Gly	Asn	Leu	Val	Ala	Pro	Arg	Gly	Tyr	
				245					250					255		
Phe	Lys	Leu	Lys	Thr	Gly	Lys	Ser	Ser	Val	Met	Arg	Ser	Asp	Val	Pro	
			260					265					270			
Ile	Asp	Ile	Cys	Val	Ser	Glu	Cys	Ile	Thr	Pro	Asn	Gly	Ser	Ile	Ser	
		275					280					285				
Asn	Asp	Lys	Pro	Phe	Gln	Asn	Val	Asn	Lys	Val	Thr	Tyr	Gly	Lys	Cys	
	290					295					300					
Pro	Lys	Tyr	Ile	Arg	Gln	Asn	Thr	Leu	Lys	Leu	Ala	Thr	Gly	Met	Arg	
305					310					315					320	

ES 2 570 758 T3

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly
 325 330 335

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
 340 345 350

Arg Tyr Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
 355 360 365

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Ile
 370 375 380

Glu Arg Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser Glu
 385 390 395 400

Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr Lys
 405 410 415

Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn
 420 425 430

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ala Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
 435 440 445

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Gly Gly
 450 455 460

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser Ile
 465 470 475 480

Arg Thr Gly Thr Tyr Asp His Tyr Ile Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn
 485 490 495

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
 500 505 510

Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Ile Cys Val
 515 520 525

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile Arg
 530 535 540

Cys Asn Ile Cys Ile
 545

5 <210> 35
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

10 <400> 35
 gagagttgg 9

<210> 36

<211> 9
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

5 <400> 36
 ccggttggtc 9

10 <210> 37
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

15 <400> 37
 caaaccaga 9

20 <210> 38
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

25 <400> 38
 agaactggg 9

30 <210> 39
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

35 <400> 39
 tatgagagtt gggac 15

40 <210> 40
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

45 <400> 40
 agaccgttgg tcaga 15

50 <210> 41
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

55 <400> 41
 aagcaaacca gagga 15

60 <210> 42
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

65 <400> 42
 ataagaactg ggaca 15

70 <210> 43
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

75 <400> 43
 acaatgagt 9

80 <210> 44

<211> 15
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

5

<400> 44
 aaaacaatga gtgat 15

10

<210> 45
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

15

<400> 45
 gatgtacc 9

20

<210> 46
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

25

<400> 46
 tcagatgtac ccata 15

30

<220>
 <221> CDS
 <222> (1) ..(2280)
 <400> 47

ES 2 570 758 T3

atg gag aga ata aaa gaa ctg aga gat ctg atg tta caa tcc cgc acc	48
Met Glu Arg Ile Lys Glu Leu Arg Asp Leu Met Leu Gln Ser Arg Thr	
1 5 10 15	
cgc gag ata cta aca aaa act act gtg gac cac atg gcc ata atc aag	96
Arg Glu Ile Leu Thr Lys Thr Thr Val Asp His Met Ala Ile Ile Lys	
20 25 30	
aaa tac aca tca gga aga caa gag aag aac cct gca ctt agg atg aaa	144
Lys Tyr Thr Ser Gly Arg Gln Glu Lys Asn Pro Ala Leu Arg Met Lys	
35 40 45	
tgg atg atg gca atg aaa tac cca att aca gca gat aag agg ata atg	192
Trp Met Met Ala Met Lys Tyr Pro Ile Thr Ala Asp Lys Arg Ile Met	
50 55 60	
gag atg att cct gag aga aat gaa cag gga caa acc ctt tgg agc aaa	240
Glu Met Ile Pro Glu Arg Asn Glu Gln Gly Gln Thr Leu Trp Ser Lys	
65 70 75 80	
acg aac gat gct ggc tca gac cgc gta atg gta tca cct ctg gca gtg	288
Thr Asn Asp Ala Gly Ser Asp Arg Val Met Val Ser Pro Leu Ala Val	
85 90 95	
aca tgg tgg aat agg aat gga cca aca acg aac aca att cat tat cca	336
Thr Trp Trp Asn Arg Asn Gly Pro Thr Thr Asn Thr Ile His Tyr Pro	
100 105 110	
aaa gtc tac aaa act tat ttt gaa aag gtt gaa aga ttg aaa cac gga	384
Lys Val Tyr Lys Thr Tyr Phe Glu Lys Val Glu Arg Leu Lys His Gly	
115 120 125	
acc ttt ggc ccc gtt cat ttt agg aat caa gtc aag ata aga cga aga	432
Thr Phe Gly Pro Val His Phe Arg Asn Gln Val Lys Ile Arg Arg Arg	
130 135 140	
gtt gat gta aac cct ggt cac gcg gac ctc agt gct aaa gaa gca caa	480
Val Asp Val Asn Pro Gly His Ala Asp Leu Ser Ala Lys Glu Ala Gln	
145 150 155 160	
gat gtg atc atg gaa gtt gtt ttc cca aat gaa gtg gga gcc aga att	528

ES 2 570 758 T3

Asp Val Ile Met Glu Val Val Phe Pro Asn Glu Val Gly Ala Arg Ile	
165	170
175	
cta aca tca gaa tca caa cta aca ata acc aaa gag aaa aag gaa gaa	576
Leu Thr Ser Glu Ser Gln Leu Thr Ile Thr Lys Glu Lys Lys Glu Glu	
180	185
190	
ctt cag gac tgc aaa att gct ccc ttg atg gta gca tac atg cta gaa	624
Leu Gln Asp Cys Lys Ile Ala Pro Leu Met Val Ala Tyr Met Leu Glu	
195	200
205	
aga gag ttg gtc cga aaa aca agg ttc ctc cca gta gta ggc gga aca	672
Arg Glu Leu Val Arg Lys Thr Arg Phe Leu Pro Val Val Gly Gly Thr	
210	215
220	
agc agt gta tac att gaa gtg ttg cat ctg act cag gga aca tgc tgg	720
Ser Ser Val Tyr Ile Glu Val Leu His Leu Thr Gln Gly Thr Cys Trp	
225	230
235	240
gag caa atg tac acc cca gga gga aaa gtt aga aac gat gat att gat	768
Glu Gln Met Tyr Thr Pro Gly Gly Lys Val Arg Asn Asp Asp Ile Asp	
245	250
255	
caa agt tta att att gca gcc cgg aac ata gtg aga aga gca aca gta	816
Gln Ser Leu Ile Ile Ala Ala Arg Asn Ile Val Arg Arg Ala Thr Val	
260	265
270	
tca gca gat cca cta gca tcc cta ctg gaa atg tgc cac agt aca cag	864
Ser Ala Asp Pro Leu Ala Ser Leu Leu Glu Met Cys His Ser Thr Gln	
275	280
285	
att ggt gga aca agg atg gta gac atc ctt aag cag aac cca aca gag	912
Ile Gly Gly Thr Arg Met Val Asp Ile Leu Lys Gln Asn Pro Thr Glu	
290	295
300	
gaa caa gct gtg gat ata tgc aaa gca gca atg gga ttg aga att agc	960
Glu Gln Ala Val Asp Ile Cys Lys Ala Ala Met Gly Leu Arg Ile Ser	
305	310
315	320
tca tca ttc agc ttt ggt gga ttc acc ttc aaa agg aca agt gga tca	1008
Ser Ser Phe Ser Phe Gly Gly Phe Thr Phe Lys Arg Thr Ser Gly Ser	
325	330
335	
tca gtc aag aga gaa gaa gaa atg ctt acg ggc aac ctt caa aca ttg	1056
Ser Val Lys Arg Glu Glu Glu Met Leu Thr Gly Asn Leu Gln Thr Leu	
340	345
350	
aaa ata aga gtg cat gag ggc tat gaa gaa ttc aca atg gtc gga aga	1104
Lys Ile Arg Val His Glu Gly Tyr Glu Glu Phe Thr Met Val Gly Arg	
355	360
365	
aga gca aca gcc att atc aga aag gca acc aga aga ttg att caa ttg	1152
Arg Ala Thr Ala Ile Ile Arg Lys Ala Thr Arg Arg Leu Ile Gln Leu	
370	375
380	

ES 2 570 758 T3

ata gta agt ggg aga gat gaa caa tca att gct gaa gca ata att gta Ile Val Ser Gly Arg Asp Glu Gln Ser Ile Ala Glu Ala Ile Ile Val 385 390 395 400	1200
gcc atg gtg ttt tcg caa gaa gat tgc atg ata aaa gca gtt cga ggc Ala Met Val Phe Ser Gln Glu Asp Cys Met Ile Lys Ala Val Arg Gly 405 410 415	1248
gat ttg aac ttt gtt aat aga gca aat cag cgt ttg aac ccc atg cat Asp Leu Asn Phe Val Asn Arg Ala Asn Gln Arg Leu Asn Pro Met His 420 425 430	1296
caa ctc ttg agg cat ttc caa aaa gat gca aaa gtg ctt ttc caa aat Gln Leu Leu Arg His Phe Gln Lys Asp Ala Lys Val Leu Phe Gln Asn 435 440 445	1344
tgg gga att gaa ccc atc gac aat gta atg ggg atg att gga ata ttg Trp Gly Ile Glu Pro Ile Asp Asn Val Met Gly Met Ile Gly Ile Leu 450 455 460	1392
cct gac atg acc cca agc acc gag atg tca ttg aga gga gtg aga gtc Pro Asp Met Thr Pro Ser Thr Glu Met Ser Leu Arg Gly Val Arg Val 465 470 475 480	1440
agc aaa atg gga gtg gat gag tac tcc agc act gag aga gtg gtg gtg Ser Lys Met Gly Val Asp Glu Tyr Ser Ser Thr Glu Arg Val Val Val 485 490 495	1488
agc att gac cgt ttt tta aga gtt cgg gat caa agg gga aac ata cta Ser Ile Asp Arg Phe Leu Arg Val Arg Asp Gln Arg Gly Asn Ile Leu 500 505 510	1536
ctg tcc cct gaa gaa gtc agt gaa aca caa gga acg gaa aag ctg aca Leu Ser Pro Glu Glu Val Ser Glu Thr Gln Gly Thr Glu Lys Leu Thr 515 520 525	1584
ata att tat tcg tca tca atg atg tgg gag att aat ggt ccc gaa tca Ile Ile Tyr Ser Ser Ser Met Met Trp Glu Ile Asn Gly Pro Glu Ser 530 535 540	1632
gtg ttg gtc aat act tat caa tgg atc atc aga aac tgg gaa att gta Val Leu Val Asn Thr Tyr Gln Trp Ile Ile Arg Asn Trp Glu Ile Val 545 550 555 560	1680
aaa att cag tgg tca cag gac ccc aca atg tta tac aat aag ata gaa Lys Ile Gln Trp Ser Gln Asp Pro Thr Met Leu Tyr Asn Lys Ile Glu 565 570 575	1728
ttt gaa cca ttc caa tcc ctg gtc cct agg gcc acc aga agc caa tac Phe Glu Pro Phe Gln Ser Leu Val Pro Arg Ala Thr Arg Ser Gln Tyr 580 585 590	1776
agc ggt ttc gta aga acc ctg ttt cag caa atg cga gat gta ctt gga Ser Gly Phe Val Arg Thr Leu Phe Gln Gln Met Arg Asp Val Leu Gly 595 600 605	1824

ES 2 570 758 T3

aca ttt gat act gct caa ata ata aaa ctc ctc cct ttt gcc gct gct 1872
 Thr Phe Asp Thr Ala Gln Ile Ile Lys Leu Leu Pro Phe Ala Ala Ala
 610 615 620

cct ccg gaa cag agt agg atg cag ttc tct tct ttg act gtt aat gta 1920
 Pro Pro Glu Gln Ser Arg Met Gln Phe Ser Ser Leu Thr Val Asn Val
 625 630 635 640

aga ggt tcg gga atg agg ata ctt gta aga ggc aat tcc cca gtg ttc 1968
 Arg Gly Ser Gly Met Arg Ile Leu Val Arg Gly Asn Ser Pro Val Phe
 645 650 655

aac tac aat aaa gtc act aaa agg ctc aca gtc ctc gga aag gat gca 2016
 Asn Tyr Asn Lys Val Thr Lys Arg Leu Thr Val Leu Gly Lys Asp Ala
 660 665 670

ggg gcg ctt act gag gac cca gat gaa ggt acg gct gga gta gag tct 2064
 Gly Ala Leu Thr Glu Asp Pro Asp Glu Gly Thr Ala Gly Val Glu Ser
 675 680 685

gct gtt cta aga ggg ttt ctc att tta ggt aaa gaa aac aag aga tat 2112
 Ala Val Leu Arg Gly Phe Leu Ile Leu Gly Lys Glu Asn Lys Arg Tyr
 690 695 700

ggc cca gca cta agc atc aat gaa ctt agc aaa ctt gca aaa ggg gag 2160
 Gly Pro Ala Leu Ser Ile Asn Glu Leu Ser Lys Leu Ala Lys Gly Glu
 705 710 715 720

aaa gcc aat gta cta att ggg caa ggg gac gta gtg ttg gta atg aaa 2208
 Lys Ala Asn Val Leu Ile Gly Gln Gly Asp Val Val Leu Val Met Lys
 725 730 735

cgg aaa cgt gac tct agc ata ctt act gac agc cag aca gcg acc aaa 2256
 Arg Lys Arg Asp Ser Ser Ile Leu Thr Asp Ser Gln Thr Ala Thr Lys
 740 745 750

agg att cgg atg gcc atc aat tag 2280
 Arg Ile Arg Met Ala Ile Asn
 755

<210> 48
 <211> 759
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 48

5

Met Glu Arg Ile Lys Glu Leu Arg Asp Leu Met Leu Gln Ser Arg Thr
 1 5 10 15

Arg Glu Ile Leu Thr Lys Thr Thr Val Asp His Met Ala Ile Ile Lys
 20 25 30

10

ES 2 570 758 T3

Lys Tyr Thr Ser Gly Arg Gln Glu Lys Asn Pro Ala Leu Arg Met Lys
 35 40 45

Trp Met Met Ala Met Lys Tyr Pro Ile Thr Ala Asp Lys Arg Ile Met
 50 55 60

Glu Met Ile Pro Glu Arg Asn Glu Gln Gly Gln Thr Leu Trp Ser Lys
 65 70 75 80

Thr Asn Asp Ala Gly Ser Asp Arg Val Met Val Ser Pro Leu Ala Val
 85 90 95

Thr Trp Trp Asn Arg Asn Gly Pro Thr Thr Asn Thr Ile His Tyr Pro
 100 105 110

Lys Val Tyr Lys Thr Tyr Phe Glu Lys Val Glu Arg Leu Lys His Gly
 115 120 125

Thr Phe Gly Pro Val His Phe Arg Asn Gln Val Lys Ile Arg Arg Arg
 130 135 140

Val Asp Val Asn Pro Gly His Ala Asp Leu Ser Ala Lys Glu Ala Gln
 145 150 155 160

Asp Val Ile Met Glu Val Val Phe Pro Asn Glu Val Gly Ala Arg Ile
 165 170 175

Leu Thr Ser Glu Ser Gln Leu Thr Ile Thr Lys Glu Lys Lys Glu Glu
 180 185 190

Leu Gln Asp Cys Lys Ile Ala Pro Leu Met Val Ala Tyr Met Leu Glu
 195 200 205

Arg Glu Leu Val Arg Lys Thr Arg Phe Leu Pro Val Val Gly Gly Thr
 210 215 220

Ser Ser Val Tyr Ile Glu Val Leu His Leu Thr Gln Gly Thr Cys Trp
 225 230 235 240

Glu Gln Met Tyr Thr Pro Gly Gly Lys Val Arg Asn Asp Asp Ile Asp

ES 2 570 758 T3

				245						250										255
Gln	Ser	Leu	Ile	Ile	Ala	Ala	Arg	Asn	Ile	Val	Arg	Arg	Ala	Thr	Val					
			260					265					270							
Ser	Ala	Asp	Pro	Leu	Ala	Ser	Leu	Leu	Glu	Met	Cys	His	Ser	Thr	Gln					
		275					280					285								
Ile	Gly	Gly	Thr	Arg	Met	Val	Asp	Ile	Leu	Lys	Gln	Asn	Pro	Thr	Glu					
	290					295					300									
Glu	Gln	Ala	Val	Asp	Ile	Cys	Lys	Ala	Ala	Met	Gly	Leu	Arg	Ile	Ser					
305					310					315					320					
Ser	Ser	Phe	Ser	Phe	Gly	Gly	Phe	Thr	Phe	Lys	Arg	Thr	Ser	Gly	Ser					
				325					330					335						
Ser	Val	Lys	Arg	Glu	Glu	Glu	Met	Leu	Thr	Gly	Asn	Leu	Gln	Thr	Leu					
			340					345					350							
Lys	Ile	Arg	Val	His	Glu	Gly	Tyr	Glu	Glu	Phe	Thr	Met	Val	Gly	Arg					
		355					360					365								
Arg	Ala	Thr	Ala	Ile	Ile	Arg	Lys	Ala	Thr	Arg	Arg	Leu	Ile	Gln	Leu					
	370					375						380								
Ile	Val	Ser	Gly	Arg	Asp	Glu	Gln	Ser	Ile	Ala	Glu	Ala	Ile	Ile	Val					
385					390					395					400					
Ala	Met	Val	Phe	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Met	Ile	Lys	Ala	Val	Arg	Gly					
				405					410					415						
Asp	Leu	Asn	Phe	Val	Asn	Arg	Ala	Asn	Gln	Arg	Leu	Asn	Pro	Met	His					
			420					425					430							
Gln	Leu	Leu	Arg	His	Phe	Gln	Lys	Asp	Ala	Lys	Val	Leu	Phe	Gln	Asn					
		435					440					445								
Trp	Gly	Ile	Glu	Pro	Ile	Asp	Asn	Val	Met	Gly	Met	Ile	Gly	Ile	Leu					
	450					455					460									

ES 2 570 758 T3

Pro Asp Met Thr Pro Ser Thr Glu Met Ser Leu Arg Gly Val Arg Val
465 470 475 480

Ser Lys Met Gly Val Asp Glu Tyr Ser Ser Thr Glu Arg Val Val Val
485 490 495

Ser Ile Asp Arg Phe Leu Arg Val Arg Asp Gln Arg Gly Asn Ile Leu
500 505 510

Leu Ser Pro Glu Glu Val Ser Glu Thr Gln Gly Thr Glu Lys Leu Thr
515 520 525

Ile Ile Tyr Ser Ser Ser Met Met Trp Glu Ile Asn Gly Pro Glu Ser
530 535 540

Val Leu Val Asn Thr Tyr Gln Trp Ile Ile Arg Asn Trp Glu Ile Val
545 550 555 560

Lys Ile Gln Trp Ser Gln Asp Pro Thr Met Leu Tyr Asn Lys Ile Glu
565 570 575

Phe Glu Pro Phe Gln Ser Leu Val Pro Arg Ala Thr Arg Ser Gln Tyr
580 585 590

Ser Gly Phe Val Arg Thr Leu Phe Gln Gln Met Arg Asp Val Leu Gly
595 600 605

Thr Phe Asp Thr Ala Gln Ile Ile Lys Leu Leu Pro Phe Ala Ala Ala
610 615 620

Pro Pro Glu Gln Ser Arg Met Gln Phe Ser Ser Leu Thr Val Asn Val
625 630 635 640

Arg Gly Ser Gly Met Arg Ile Leu Val Arg Gly Asn Ser Pro Val Phe
645 650 655

Asn Tyr Asn Lys Val Thr Lys Arg Leu Thr Val Leu Gly Lys Asp Ala
660 665 670

Gly Ala Leu Thr Glu Asp Pro Asp Glu Gly Thr Ala Gly Val Glu Ser
675 680 685

ES 2 570 758 T3

Ala Val Leu Arg Gly Phe Leu Ile Leu Gly Lys Glu Asn Lys Arg Tyr
 690 695 700

Gly Pro Ala Leu Ser Ile Asn Glu Leu Ser Lys Leu Ala Lys Gly Glu
 705 710 715 720

Lys Ala Asn Val Leu Ile Gly Gln Gly Asp Val Val Leu Val Met Lys
 725 730 735

Arg Lys Arg Asp Ser Ser Ile Leu Thr Asp Ser Gln Thr Ala Thr Lys
 740 745 750

Arg Ile Arg Met Ala Ile Asn
 755

<210> 49

<211> 2274

<212> ADN

<213> Virus de la influenza

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(2274)

<400> 49

5

10

atg gat gtc aat ccg act cta ctt ttc tta aag gtg cca gcg caa aat 48
 Met Asp Val Asn Pro Thr Leu Leu Phe Leu Lys Val Pro Ala Gln Asn
 1 5 10 15

gct ata agc aca aca ttc cct tat act gga gat cct ccc tac agt cat 96
 Ala Ile Ser Thr Thr Phe Pro Tyr Thr Gly Asp Pro Pro Tyr Ser His
 20 25 30

gga aca ggg aca gga tac acc atg gat act gtc aac aga aca cac caa 144
 Gly Thr Gly Thr Gly Tyr Thr Met Asp Thr Val Asn Arg Thr His Gln
 35 40 45

tat tca gaa aaa ggg aaa tgg aca aca aac act gag att gga gca cca 192
 Tyr Ser Glu Lys Gly Lys Trp Thr Thr Asn Thr Glu Ile Gly Ala Pro
 50 55 60

caa ctt aat cca atc gat gga cca ctt cct gaa gac aat gaa cca agt 240
 Gln Leu Asn Pro Ile Asp Gly Pro Leu Pro Glu Asp Asn Glu Pro Ser
 65 70 75 80

ggg tac gcc caa aca gat tgt gta ttg gaa gca atg gct ttc ctt gaa 288
 Gly Tyr Ala Gln Thr Asp Cys Val Leu Glu Ala Met Ala Phe Leu Glu
 85 90 95

ES 2 570 758 T3

gaa tcc cat ccc gga atc ttt gaa aat tcg tgt ctt gaa acg atg gag Glu Ser His Pro Gly Ile Phe Glu Asn Ser Cys Leu Glu Thr Met Glu 100 105 110	336
gtg att cag cag aca aga gtg gac aaa cta aca caa ggc cga caa act Val Ile Gln Gln Thr Arg Val Asp Lys Leu Thr Gln Gly Arg Gln Thr 115 120 125	384
tat gat tgg acc ttg aat agg aat caa cct gcc gca aca gca ctt gct Tyr Asp Trp Thr Leu Asn Arg Asn Gln Pro Ala Ala Thr Ala Leu Ala 130 135 140	432
aat acg att gaa gta ttc aga tca aat ggt ctg acc tcc aat gaa tcg Asn Thr Ile Glu Val Phe Arg Ser Asn Gly Leu Thr Ser Asn Glu Ser 145 150 155 160	480
ggg aga ttg atg gac ttc ctc aaa gat gtc atg gag tcc atg aac aag Gly Arg Leu Met Asp Phe Leu Lys Asp Val Met Glu Ser Met Asn Lys 165 170 175	528
gag gaa atg gaa ata aca aca cac ttc caa cgg aag aga aga gta aga Glu Glu Met Glu Ile Thr Thr His Phe Gln Arg Lys Arg Arg Val Arg 180 185 190	576
gac aac atg aca aag aga atg ata aca cag aga acc ata gga aag aaa Asp Asn Met Thr Lys Arg Met Ile Thr Gln Arg Thr Ile Gly Lys Lys 195 200 205	624
aaa caa cga tta agc aga aag agc tat cta atc aga aca tta acc cta Lys Gln Arg Leu Ser Arg Lys Ser Tyr Leu Ile Arg Thr Leu Thr Leu 210 215 220	672
aac aca atg acc aag gac gct gag aga ggg aaa ttg aaa cga cga gca Asn Thr Met Thr Lys Asp Ala Glu Arg Gly Lys Leu Lys Arg Arg Ala 225 230 235 240	720
atc gct acc cca ggg atg cag ata aga gga ttt gta tat ttt gtt gaa Ile Ala Thr Pro Gly Met Gln Ile Arg Gly Phe Val Tyr Phe Val Glu 245 250 255	768
aca cta gct cga aga ata tgt gaa aag ctt gaa caa tca gga ttg cca Thr Leu Ala Arg Arg Ile Cys Glu Lys Leu Glu Gln Ser Gly Leu Pro 260 265 270	816
gtt ggc ggt aat gag aaa aag gcc aaa ctg gct aat gtc gtc aga aaa Val Gly Gly Asn Glu Lys Lys Ala Lys Leu Ala Asn Val Val Arg Lys 275 280 285	864
atg atg act aat tcc caa gac act gaa ctc tcc ttc acc atc act ggg Met Met Thr Asn Ser Gln Asp Thr Glu Leu Ser Phe Thr Ile Thr Gly 290 295 300	912
gac aat acc aaa tgg aat gaa aat cag aac cca cgc ata ttc ctg gca Asp Asn Thr Lys Trp Asn Glu Asn Gln Asn Pro Arg Ile Phe Leu Ala 305 310 315 320	960

ES 2 570 758 T3

Val	Ile	Lys	Asn	Asn	Met	Ile	Asn	Asn	Asp	Leu	Gly	Pro	Ala	Thr	Ala		
	530					535					540						
caa	atg	gca	ctc	caa	ctc	ttc	att	aag	gat	tat	cgg	tac	aca	tac	cgg		1680
Gln	Met	Ala	Leu	Gln	Leu	Phe	Ile	Lys	Asp	Tyr	Arg	Tyr	Thr	Tyr	Arg		
545					550					555					560		
tgc	cat	aga	ggt	gat	acc	cag	ata	caa	acc	aga	aga	tct	ttt	gag	ttg		1728
Cys	His	Arg	Gly	Asp	Thr	Gln	Ile	Gln	Thr	Arg	Arg	Ser	Phe	Glu	Leu		
				565					570					575			
aag	aaa	ctg	tgg	gaa	cag	act	cga	tca	aag	act	ggt	cta	ctg	gta	tca		1776
Lys	Lys	Leu	Trp	Glu	Gln	Thr	Arg	Ser	Lys	Thr	Gly	Leu	Leu	Val	Ser		
			580					585						590			
gat	ggg	ggt	cca	aac	cta	tat	aac	atc	aga	aac	cta	cac	atc	ccg	gaa		1824
Asp	Gly	Gly	Pro	Asn	Leu	Tyr	Asn	Ile	Arg	Asn	Leu	His	Ile	Pro	Glu		
			595				600					605					
gtc	tgt	tta	aaa	tgg	gag	cta	atg	gat	gaa	gat	tat	aag	ggg	agg	cta		1872
Val	Cys	Leu	Lys	Trp	Glu	Leu	Met	Asp	Glu	Asp	Tyr	Lys	Gly	Arg	Leu		
	610					615					620						
tgc	aat	cca	ttg	aat	cct	ttc	ggt	agt	cac	aaa	gaa	att	gaa	tca	gtc		1920
Cys	Asn	Pro	Leu	Asn	Pro	Phe	Val	Ser	His	Lys	Glu	Ile	Glu	Ser	Val		
625					630					635					640		
aac	agt	gca	gta	gta	atg	cct	gct	cat	ggc	cct	gcc	aaa	agc	atg	gag		1968
Asn	Ser	Ala	Val	Val	Met	Pro	Ala	His	Gly	Pro	Ala	Lys	Ser	Met	Glu		
				645					650					655			
tat	gat	gct	ggt	gca	aca	aca	cat	tct	tgg	atc	ccc	aag	agg	aac	cgg		2016
Tyr	Asp	Ala	Val	Ala	Thr	Thr	His	Ser	Trp	Ile	Pro	Lys	Arg	Asn	Arg		
			660					665					670				
tcc	ata	ttg	aac	aca	agc	caa	agg	gga	ata	cta	gaa	gat	gag	cag	atg		2064
Ser	Ile	Leu	Asn	Thr	Ser	Gln	Arg	Gly	Ile	Leu	Glu	Asp	Glu	Gln	Met		
		675				680							685				
tat	cag	aaa	tgc	tgc	aac	ctg	ttt	gaa	aaa	ttc	ttc	ccc	agc	agc	tca		2112
Tyr	Gln	Lys	Cys	Cys	Asn	Leu	Phe	Glu	Lys	Phe	Phe	Pro	Ser	Ser	Ser		
	690					695						700					
tac	aga	aga	cca	gtc	gga	att	tct	agt	atg	ggt	gag	gcc	atg	gta	tcc		2160
Tyr	Arg	Arg	Pro	Val	Gly	Ile	Ser	Ser	Met	Val	Glu	Ala	Met	Val	Ser		
705					710					715					720		
agg	gcc	cgc	att	gat	gca	cga	att	gac	ttc	gaa	tct	gga	cgg	ata	aag		2208
Arg	Ala	Arg	Ile	Asp	Ala	Arg	Ile	Asp	Phe	Glu	Ser	Gly	Arg	Ile	Lys		
				725					730					735			
aag	gat	gag	ttc	gct	gag	atc	atg	aag	atc	tgt	tcc	acc	att	gaa	gag		2256
Lys	Asp	Glu	Phe	Ala	Glu	Ile	Met	Lys	Ile	Cys	Ser	Thr	Ile	Glu	Glu		
			740					745						750			
ctc	aga	cgg	caa	aaa	tag												2274
Leu	Arg	Arg	Gln	Lys													
			755														

5

<210> 50
 <211> 757
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 50

ES 2 570 758 T3

Met Asp Val Asn Pro Thr Leu Leu Phe Leu Lys Val Pro Ala Gln Asn
 1 5 10 15

Ala Ile Ser Thr Thr Phe Pro Tyr Thr Gly Asp Pro Pro Tyr Ser His
 20 25 30

Gly Thr Gly Thr Gly Tyr Thr Met Asp Thr Val Asn Arg Thr His Gln
 35 40 45

Tyr Ser Glu Lys Gly Lys Trp Thr Thr Asn Thr Glu Ile Gly Ala Pro
 50 55 60

Gln Leu Asn Pro Ile Asp Gly Pro Leu Pro Glu Asp Asn Glu Pro Ser
 65 70 75 80

Gly Tyr Ala Gln Thr Asp Cys Val Leu Glu Ala Met Ala Phe Leu Glu
 85 90 95

Glu Ser His Pro Gly Ile Phe Glu Asn Ser Cys Leu Glu Thr Met Glu
 100 105 110

Val Ile Gln Gln Thr Arg Val Asp Lys Leu Thr Gln Gly Arg Gln Thr
 115 120 125

Tyr Asp Trp Thr Leu Asn Arg Asn Gln Pro Ala Ala Thr Ala Leu Ala
 130 135 140

Asn Thr Ile Glu Val Phe Arg Ser Asn Gly Leu Thr Ser Asn Glu Ser
 145 150 155 160

Gly Arg Leu Met Asp Phe Leu Lys Asp Val Met Glu Ser Met Asn Lys
 165 170 175

ES 2 570 758 T3

Glu Glu Met Glu Ile Thr Thr His Phe Gln Arg Lys Arg Arg Val Arg
 180 185 190

Asp Asn Met Thr Lys Arg Met Ile Thr Gln Arg Thr Ile Gly Lys Lys
 195 200 205

Lys Gln Arg Leu Ser Arg Lys Ser Tyr Leu Ile Arg Thr Leu Thr Leu
 210 215 220

Asn Thr Met Thr Lys Asp Ala Glu Arg Gly Lys Leu Lys Arg Arg Ala
 225 230 235 240

Ile Ala Thr Pro Gly Met Gln Ile Arg Gly Phe Val Tyr Phe Val Glu
 245 250 255

Thr Leu Ala Arg Arg Ile Cys Glu Lys Leu Glu Gln Ser Gly Leu Pro
 260 265 270

Val Gly Gly Asn Glu Lys Lys Ala Lys Leu Ala Asn Val Val Arg Lys
 275 280 285

Met Met Thr Asn Ser Gln Asp Thr Glu Leu Ser Phe Thr Ile Thr Gly
 290 295 300

Asp Asn Thr Lys Trp Asn Glu Asn Gln Asn Pro Arg Ile Phe Leu Ala
 305 310 315 320

Met Ile Thr Tyr Ile Thr Arg Asp Gln Pro Glu Trp Phe Arg Asn Val
 325 330 335

Leu Ser Ile Ala Pro Ile Met Phe Ser Asn Lys Met Ala Arg Leu Gly
 340 345 350

Lys Gly Tyr Met Phe Glu Ser Lys Ser Met Lys Leu Arg Thr Gln Ile
 355 360 365

Pro Ala Glu Met Leu Ala Ser Ile Asp Leu Lys Tyr Phe Asn Asp Ser
 370 375 380

Thr Lys Lys Lys Ile Glu Lys Ile Arg Pro Leu Leu Val Asp Gly Thr
 385 390 395 400

ES 2 570 758 T3

Ala Ser Leu Ser Pro Gly Met Met Met Gly Met Phe Asn Met Leu Ser
 405 410 415

Thr Val Leu Gly Val Ser Ile Leu Asn Leu Gly Gln Arg Lys Tyr Thr
 420 425 430

Lys Thr Thr Tyr Trp Trp Asp Gly Leu Gln Ser Ser Asp Asp Phe Ala
 435 440 445

Leu Ile Val Asn Ala Pro Asn His Glu Gly Ile Gln Ala Gly Val Asp
 450 455 460

Arg Phe Tyr Arg Thr Cys Lys Leu Val Gly Ile Asn Met Ser Lys Lys
 465 470 475 480

Lys Ser Tyr Ile Asn Arg Thr Gly Thr Phe Glu Phe Thr Ser Phe Phe
 485 490 495

Tyr Arg Tyr Gly Phe Val Ala Asn Phe Ser Met Glu Leu Pro Ser Phe
 500 505 510

Gly Val Ser Gly Ile Asn Glu Ser Ala Asp Met Ser Ile Gly Val Thr
 515 520 525

Val Ile Lys Asn Asn Met Ile Asn Asn Asp Leu Gly Pro Ala Thr Ala
 530 535 540

Gln Met Ala Leu Gln Leu Phe Ile Lys Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Arg
 545 550 555 560

Cys His Arg Gly Asp Thr Gln Ile Gln Thr Arg Arg Ser Phe Glu Leu
 565 570 575

Lys Lys Leu Trp Glu Gln Thr Arg Ser Lys Thr Gly Leu Leu Val Ser
 580 585 590

Asp Gly Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Ile Arg Asn Leu His Ile Pro Glu
 595 600 605

Val Cys Leu Lys Trp Glu Leu Met Asp Glu Asp Tyr Lys Gly Arg Leu

ES 2 570 758 T3

610		615		620																
Cys	Asn	Pro	Leu	Asn	Pro	Phe	Val	Ser	His	Lys	Glu	Ile	Glu	Ser	Val					
625					630					635					640					
Asn	Ser	Ala	Val	Val	Met	Pro	Ala	His	Gly	Pro	Ala	Lys	Ser	Met	Glu					
				645					650					655						
Tyr	Asp	Ala	Val	Ala	Thr	Thr	His	Ser	Trp	Ile	Pro	Lys	Arg	Asn	Arg					
			660					665					670							
Ser	Ile	Leu	Asn	Thr	Ser	Gln	Arg	Gly	Ile	Leu	Glu	Asp	Glu	Gln	Met					
		675					680					685								
Tyr	Gln	Lys	Cys	Cys	Asn	Leu	Phe	Glu	Lys	Phe	Phe	Pro	Ser	Ser	Ser					
	690					695						700								
Tyr	Arg	Arg	Pro	Val	Gly	Ile	Ser	Ser	Met	Val	Glu	Ala	Met	Val	Ser					
705					710					715					720					
Arg	Ala	Arg	Ile	Asp	Ala	Arg	Ile	Asp	Phe	Glu	Ser	Gly	Arg	Ile	Lys					
				725					730					735						
Lys	Asp	Glu	Phe	Ala	Glu	Ile	Met	Lys	Ile	Cys	Ser	Thr	Ile	Glu	Glu					
			740					745					750							
Leu	Arg	Arg	Gln	Lys																
			755																	

<210> 51
 <211> 2151
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1) ..(2151)
 <400> 51

5

10

atg	gaa	gac	ttt	gtg	cga	cag	tgc	ttc	aat	cca	atg	atc	gtc	gag	ctt	48
Met	Glu	Asp	Phe	Val	Arg	Gln	Cys	Phe	Asn	Pro	Met	Ile	Val	Glu	Leu	
1			5					10						15		
gcg	gaa	aag	gca	atg	aaa	gaa	tat	gga	gag	aac	ccg	aaa	atc	gaa	aca	96

ES 2 570 758 T3

Ala	Glu	Lys	Ala	Met	Lys	Glu	Tyr	Gly	Glu	Asn	Pro	Lys	Ile	Glu	Thr		
			20					25					30				
aac	aaa	ttt	gca	gca	ata	tgc	act	cac	ttg	gaa	gtc	tgc	ttc	atg	tac		144
Asn	Lys	Phe	Ala	Ala	Ile	Cys	Thr	His	Leu	Glu	Val	Cys	Phe	Met	Tyr		
		35					40					45					
tgc	gat	ttc	cac	ttt	ata	aat	gaa	ctg	ggt	gag	tca	gtg	gtc	ata	gag		192
Ser	Asp	Phe	His	Phe	Ile	Asn	Glu	Leu	Gly	Glu	Ser	Val	Val	Ile	Glu		
	50					55					60						
tct	ggt	gac	cca	aat	gct	ctt	ttg	aaa	cac	aga	ttt	gaa	atc	att	gag		240
Ser	Gly	Asp	Pro	Asn	Ala	Leu	Leu	Lys	His	Arg	Phe	Glu	Ile	Ile	Glu		
	65				70					75					80		
ggg	aga	gat	cga	aca	atg	gca	tgg	aca	gta	gta	aac	agc	atc	tgc	aac		288
Gly	Arg	Asp	Arg	Thr	Met	Ala	Trp	Thr	Val	Val	Asn	Ser	Ile	Cys	Asn		
				85					90					95			
acc	aca	aga	gct	gaa	aaa	cct	aaa	ttt	ctt	cca	gat	tta	tac	gac	tat		336
Thr	Thr	Arg	Ala	Glu	Lys	Pro	Lys	Phe	Leu	Pro	Asp	Leu	Tyr	Asp	Tyr		
			100					105					110				
aaa	gag	aac	aga	ttt	ggt	gaa	att	ggt	gtg	aca	agg	aga	gaa	ggt	cac		384
Lys	Glu	Asn	Arg	Phe	Val	Glu	Ile	Gly	Val	Thr	Arg	Arg	Glu	Val	His		
		115					120					125					
ata	tac	tac	ctg	gag	aag	gcc	aac	aaa	ata	aag	tct	gag	aaa	aca	cat		432
Ile	Tyr	Tyr	Leu	Glu	Lys	Ala	Asn	Lys	Ile	Lys	Ser	Glu	Lys	Thr	His		
	130					135					140						
atc	cac	att	ttc	tca	ttt	aca	gga	gaa	gaa	atg	gct	aca	aaa	gcg	gac		480
Ile	His	Ile	Phe	Ser	Phe	Thr	Gly	Glu	Glu	Met	Ala	Thr	Lys	Ala	Asp		
	145				150					155					160		
tat	act	ctt	gat	gaa	gag	agt	aga	gcc	agg	atc	aag	acc	aga	cta	ttc		528
Tyr	Thr	Leu	Asp	Glu	Glu	Ser	Arg	Ala	Arg	Ile	Lys	Thr	Arg	Leu	Phe		
				165					170					175			
act	ata	aga	caa	gaa	atg	gcc	agt	aga	ggc	ctc	tgg	gat	tcc	ttt	cgt		576
Thr	Ile	Arg	Gln	Glu	Met	Ala	Ser	Arg	Gly	Leu	Trp	Asp	Ser	Phe	Arg		
			180					185					190				
cag	tcc	gag	aga	ggc	gaa	gag	aca	att	gaa	gaa	aga	ttt	gaa	atc	aca		624
Gln	Ser	Glu	Arg	Gly	Glu	Glu	Thr	Ile	Glu	Glu	Arg	Phe	Glu	Ile	Thr		
		195					200					205					
ggg	acg	atg	cgc	aag	ctt	gcc	aat	tac	agt	ctc	cca	ccg	aac	ttc	tcc		672
Gly	Thr	Met	Arg	Lys	Leu	Ala	Asn	Tyr	Ser	Leu	Pro	Pro	Asn	Phe	Ser		
	210					215					220						
agc	ctt	gaa	aat	ttt	aga	gtc	tat	ata	gat	gga	ttc	gaa	ccg	aac	ggc		720
Ser	Leu	Glu	Asn	Phe	Arg	Val	Tyr	Ile	Asp	Gly	Phe	Glu	Pro	Asn	Gly		
	225				230					235					240		

ES 2 570 758 T3

tgc att gag agt aag ctt tct caa atg tcc aaa gaa gta aat gcc aaa	768
Cys Ile Glu Ser Lys Leu Ser Gln Met Ser Lys Glu Val Asn Ala Lys	
245 250 255	
ata gaa cca ttt tca aag aca aca ccc cga cca ctc aaa atg cca ggt	816
Ile Glu Pro Phe Ser Lys Thr Thr Pro Arg Pro Leu Lys Met Pro Gly	
260 265 270	
ggt cca ccc tgc cat cag cga tcc aaa ttc ttg cta atg gat gct ctg	864
Gly Pro Pro Cys His Gln Arg Ser Lys Phe Leu Leu Met Asp Ala Leu	
275 280 285	
aaa ctg agc att gag gac cca agt cac gag gga gag ggg ata cca cta	912
Lys Leu Ser Ile Glu Asp Pro Ser His Glu Gly Glu Gly Ile Pro Leu	
290 295 300	
tat gat gca atc aaa tgc atg aaa act ttc ttt gga tgg aaa gag ccc	960
Tyr Asp Ala Ile Lys Cys Met Lys Thr Phe Phe Gly Trp Lys Glu Pro	
305 310 315 320	
agt att gtt aaa cca cat aaa aag ggt ata aac ccg aac tat ctc caa	1008
Ser Ile Val Lys Pro His Lys Lys Gly Ile Asn Pro Asn Tyr Leu Gln	
325 330 335	
act tgg aag caa gta tta gaa gaa ata caa gac ctt gag aac gaa gaa	1056
Thr Trp Lys Gln Val Leu Glu Glu Ile Gln Asp Leu Glu Asn Glu Glu	
340 345 350	
agg acc ccc aag acc aag aat atg aaa aaa aca agc caa ttg aaa tgg	1104
Arg Thr Pro Lys Thr Lys Asn Met Lys Lys Thr Ser Gln Leu Lys Trp	
355 360 365	
gca cta ggt gaa aat atg gca cca gag aaa gtg gat ttt gag gat tgt	1152
Ala Leu Gly Glu Asn Met Ala Pro Glu Lys Val Asp Phe Glu Asp Cys	
370 375 380	
aaa gac atc aat gat tta aaa caa tat gac agt gat gag cca gaa gca	1200
Lys Asp Ile Asn Asp Leu Lys Gln Tyr Asp Ser Asp Glu Pro Glu Ala	
385 390 395 400	
agg tct ctt gca agt tgg att caa agt gag ttc aac aag gct tgt gag	1248
Arg Ser Leu Ala Ser Trp Ile Gln Ser Glu Phe Asn Lys Ala Cys Glu	
405 410 415	
ctg aca gat tca agc tgg ata gag ctc gat gaa att ggg gag gat gtc	1296
Leu Thr Asp Ser Ser Trp Ile Glu Leu Asp Glu Ile Gly Glu Asp Val	
420 425 430	
gcc cca ata gaa tac att gcg agc atg agg aga aat tat ttt act gct	1344
Ala Pro Ile Glu Tyr Ile Ala Ser Met Arg Arg Asn Tyr Phe Thr Ala	
435 440 445	
gag att tcc cat tgt aga gca aca gaa tat ata atg aaa gga gtg tac	1392
Glu Ile Ser His Cys Arg Ala Thr Glu Tyr Ile Met Lys Gly Val Tyr	
450 455 460	

ES 2 570 758 T3

atc aac act gct cta ctc aat gca tcc tgt gct gcg atg gat gaa ttt 1440
Ile Asn Thr Ala Leu Leu Asn Ala Ser Cys Ala Ala Met Asp Glu Phe
465 470 475 480

caa tta att ccg atg ata agt aaa tgc agg acc aaa gaa ggg aga agg 1488
Gln Leu Ile Pro Met Ile Ser Lys Cys Arg Thr Lys Glu Gly Arg Arg
485 490 495

aaa aca aat tta tat gga ttc ata ata aag gga agg tcc cat tta aga 1536
Lys Thr Asn Leu Tyr Gly Phe Ile Ile Lys Gly Arg Ser His Leu Arg
500 505 510

aat gat act gac gtg gtg aac ttt gta agt atg gaa ttt tct ctc act 1584
Asn Asp Thr Asp Val Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu Thr
515 520 525

gat cca aga ttt gag cca cac aaa tgg gaa aaa tac tgc gtt cta gaa 1632
Asp Pro Arg Phe Glu Pro His Lys Trp Glu Lys Tyr Cys Val Leu Glu
530 535 540

att gga gac atg ctt tta aga act gct gta ggt caa gtg tca aga ccc 1680
Ile Gly Asp Met Leu Leu Arg Thr Ala Val Gly Gln Val Ser Arg Pro
545 550 555 560

atg ttt ttg tat gta agg aca aat gga acc tct aaa att aaa atg aaa 1728
Met Phe Leu Tyr Val Arg Thr Asn Gly Thr Ser Lys Ile Lys Met Lys
565 570 575

tgg gga atg gaa atg agg cgc tgc ctc ctt cag tct ctg caa cag att 1776
Trp Gly Met Glu Met Arg Arg Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln Ile
580 585 590

gaa agc atg atc gaa gct gag tcc tca gtc aaa gaa aag gac atg acc 1824
Glu Ser Met Ile Glu Ala Glu Ser Ser Val Lys Glu Lys Asp Met Thr
595 600 605

aaa gaa ttt ttt gag aac aaa tca gag aca tgg cct ata gga gag tcc 1872
Lys Glu Phe Phe Glu Asn Lys Ser Glu Thr Trp Pro Ile Gly Glu Ser
610 615 620

ccc aaa gga gtg gaa gag ggc tca atc ggg aag gtt tgc agg acc tta 1920
Pro Lys Gly Val Glu Glu Gly Ser Ile Gly Lys Val Cys Arg Thr Leu
625 630 635 640

tta gca aaa tct gtg ttt aac agt tta tat gca tct cca caa ctg gaa 1968
Leu Ala Lys Ser Val Phe Asn Ser Leu Tyr Ala Ser Pro Gln Leu Glu
645 650 655

gga ttt tca gct gaa tct agg aaa tta ctt ctc att gtt cag gct ctt 2016
Gly Phe Ser Ala Glu Ser Arg Lys Leu Leu Leu Ile Val Gln Ala Leu
660 665 670

aga gat gac ctg gaa cct gga acc ttt gat att ggg ggg tta tat gaa 2064
Arg Asp Asp Leu Glu Pro Gly Thr Phe Asp Ile Gly Gly Leu Tyr Glu
675 680 685

tca att gag gag tgc ctg att aat gat ccc tgg gtt ttg ctt aat gca 2112
Ser Ile Glu Glu Cys Leu Ile Asn Asp Pro Trp Val Leu Leu Asn Ala
690 695 700

tct tgg ttc aac tcc ttc ctc aca cat gca ctg aag tag 2151
Ser Trp Phe Asn Ser Phe Leu Thr His Ala Leu Lys
705 710 715

5

<210> 52
<211> 716
<212> PRT

ES 2 570 758 T3

<213> Virus de la influenza
<400> 52

Met Glu Asp Phe Val Arg Gln Cys Phe Asn Pro Met Ile Val Glu Leu
1 5 10 15

Ala Glu Lys Ala Met Lys Glu Tyr Gly Glu Asn Pro Lys Ile Glu Thr
20 25 30

Asn Lys Phe Ala Ala Ile Cys Thr His Leu Glu Val Cys Phe Met Tyr
35 40 45

Ser Asp Phe His Phe Ile Asn Glu Leu Gly Glu Ser Val Val Ile Glu
50 55 60

Ser Gly Asp Pro Asn Ala Leu Leu Lys His Arg Phe Glu Ile Ile Glu
65 70 75 80

Gly Arg Asp Arg Thr Met Ala Trp Thr Val Val Asn Ser Ile Cys Asn
85 90 95

Thr Thr Arg Ala Glu Lys Pro Lys Phe Leu Pro Asp Leu Tyr Asp Tyr
100 105 110

Lys Glu Asn Arg Phe Val Glu Ile Gly Val Thr Arg Arg Glu Val His
115 120 125

Ile Tyr Tyr Leu Glu Lys Ala Asn Lys Ile Lys Ser Glu Lys Thr His
130 135 140

Ile His Ile Phe Ser Phe Thr Gly Glu Glu Met Ala Thr Lys Ala Asp

5

ES 2 570 758 T3

Ala Leu Gly Glu Asn Met Ala Pro Glu Lys Val Asp Phe Glu Asp Cys
 370 375 380

Lys Asp Ile Asn Asp Leu Lys Gln Tyr Asp Ser Asp Glu Pro Glu Ala
 385 390 395 400

Arg Ser Leu Ala Ser Trp Ile Gln Ser Glu Phe Asn Lys Ala Cys Glu
 405 410 415

Leu Thr Asp Ser Ser Trp Ile Glu Leu Asp Glu Ile Gly Glu Asp Val
 420 425 430

Ala Pro Ile Glu Tyr Ile Ala Ser Met Arg Arg Asn Tyr Phe Thr Ala
 435 440 445

Glu Ile Ser His Cys Arg Ala Thr Glu Tyr Ile Met Lys Gly Val Tyr
 450 455 460

Ile Asn Thr Ala Leu Leu Asn Ala Ser Cys Ala Ala Met Asp Glu Phe
 465 470 475 480

Gln Leu Ile Pro Met Ile Ser Lys Cys Arg Thr Lys Glu Gly Arg Arg
 485 490 495

Lys Thr Asn Leu Tyr Gly Phe Ile Ile Lys Gly Arg Ser His Leu Arg
 500 505 510

Asn Asp Thr Asp Val Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu Thr
 515 520 525

Asp Pro Arg Phe Glu Pro His Lys Trp Glu Lys Tyr Cys Val Leu Glu
 530 535 540

Ile Gly Asp Met Leu Leu Arg Thr Ala Val Gly Gln Val Ser Arg Pro
 545 550 555 560

Met Phe Leu Tyr Val Arg Thr Asn Gly Thr Ser Lys Ile Lys Met Lys
 565 570 575

Trp Gly Met Glu Met Arg Arg Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln Ile
 580 585 590

ES 2 570 758 T3

Glu Ser Met Ile Glu Ala Glu Ser Ser Val Lys Glu Lys Asp Met Thr
 595 600 605

Lys Glu Phe Phe Glu Asn Lys Ser Glu Thr Trp Pro Ile Gly Glu Ser
 610 615 620

Pro Lys Gly Val Glu Glu Gly Ser Ile Gly Lys Val Cys Arg Thr Leu
 625 630 635 640

Leu Ala Lys Ser Val Phe Asn Ser Leu Tyr Ala Ser Pro Gln Leu Glu
 645 650 655

Gly Phe Ser Ala Glu Ser Arg Lys Leu Leu Leu Ile Val Gln Ala Leu
 660 665 670

Arg Asp Asp Leu Glu Pro Gly Thr Phe Asp Ile Gly Gly Leu Tyr Glu
 675 680 685

Ser Ile Glu Glu Cys Leu Ile Asn Asp Pro Trp Val Leu Leu Asn Ala
 690 695 700

Ser Trp Phe Asn Ser Phe Leu Thr His Ala Leu Lys
 705 710 715

- <210> 53
- <211> 844
- <212> ADN
- <213> Virus de la influenza
- <220>
- <221> CDS
- <222> (1) ..(690)
- <400> 53

5

10

atg gat tcc aac act gtg tca agc ttt cag gta gac tgt ttt ctt tgg 48
 Met Asp Ser Asn Thr Val Ser Ser Phe Gln Val Asp Cys Phe Leu Trp
 1 5 10 15

cat gtc cgt aaa cga ttc gca gac caa gaa ctg ggt gat gcc cca ttc 96
 His Val Arg Lys Arg Phe Ala Asp Gln Glu Leu Gly Asp Ala Pro Phe
 20 25 30

ctt gac cgg ctt cgc cga gac cag aag tcc cta agg gga aga ggt agc 144
 Leu Asp Arg Leu Arg Arg Asp Gln Lys Ser Leu Arg Gly Arg Gly Ser
 35 40 45

ES 2 570 758 T3

act ctt ggt ctg gac atc gaa aca gcc act cat gca gga aag cag ata 192
 Thr Leu Gly Leu Asp Ile Glu Thr Ala Thr His Ala Gly Lys Gln Ile
 50 55 60

gtg gag cag att ctg gaa aag gaa tca gat gag gca ctt aaa atg acc 240
 Val Glu Gln Ile Leu Glu Lys Glu Ser Asp Glu Ala Leu Lys Met Thr
 65 70 75 80

att gcc tct gtt cct gct tca cgc tac tta act gac atg act ctt gat 288
 Ile Ala Ser Val Pro Ala Ser Arg Tyr Leu Thr Asp Met Thr Leu Asp
 85 90 95

gag atg tca aga gac tgg ttc atg ctc atg ccc aag caa aaa gta aca 336
 Glu Met Ser Arg Asp Trp Phe Met Leu Met Pro Lys Gln Lys Val Thr
 100 105 110

ggc tcc cta tgt ata aga atg gac cag gca atc atg gat aag aac atc 384
 Gly Ser Leu Cys Ile Arg Met Asp Gln Ala Ile Met Asp Lys Asn Ile
 115 120 125

ata ctt aaa gca aac ttt agt gtg att ttc gaa agg ctg gaa aca cta 432
 Ile Leu Lys Ala Asn Phe Ser Val Ile Phe Glu Arg Leu Glu Thr Leu
 130 135 140

ata cta ctt aga gcc ttc acc gaa gaa gga gca gtc gtt ggc gaa att 480
 Ile Leu Leu Arg Ala Phe Thr Glu Glu Gly Ala Val Val Gly Glu Ile
 145 150 155 160

tca cca tta cct tct ctt cca gga cat act aat gag gat gtc aaa aat 528
 Ser Pro Leu Pro Ser Leu Pro Gly His Thr Asn Glu Asp Val Lys Asn
 165 170 175

gca att ggg gtc ctc atc gga gga ctt aaa tgg aat gat aat acg gtt 576
 Ala Ile Gly Val Leu Ile Gly Gly Leu Lys Trp Asn Asp Asn Thr Val
 180 185 190

aga atc tct gaa act cta cag aga ttc gct tgg aga agc agt cat gaa 624
 Arg Ile Ser Glu Thr Leu Gln Arg Phe Ala Trp Arg Ser Ser His Glu
 195 200 205

aat ggg aga cct tca ttc cct tca aaa cag aaa cga aaa atg gag aga 672
 Asn Gly Arg Pro Ser Phe Pro Ser Lys Gln Lys Arg Lys Met Glu Arg
 210 215 220

aca att aag cca gaa att tgaagaaata agatggttga ttgaagaagt 720
 Thr Ile Lys Pro Glu Ile
 225 230

gcgacataga ttgaaaaata cagaaaatag ttttgaacaa ataacattta tgcaagcctt 780

acaactattg cttgaagtag aacaagagat aagaactttc tcgtttcagc ttatttaatg 840

ataa 844

<210> 54
 <211> 230
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 54

ES 2 570 758 T3

Met Asp Ser Asn Thr Val Ser Ser Phe Gln Val Asp Cys Phe Leu Trp
 1 5 10 15

His Val Arg Lys Arg Phe Ala Asp Gln Glu Leu Gly Asp Ala Pro Phe
 20 25 30

Leu Asp Arg Leu Arg Arg Asp Gln Lys Ser Leu Arg Gly Arg Gly Ser
 35 40 45

Thr Leu Gly Leu Asp Ile Glu Thr Ala Thr His Ala Gly Lys Gln Ile
 50 55 60

Val Glu Gln Ile Leu Glu Lys Glu Ser Asp Glu Ala Leu Lys Met Thr
 65 70 75 80

Ile Ala Ser Val Pro Ala Ser Arg Tyr Leu Thr Asp Met Thr Leu Asp
 85 90 95

Glu Met Ser Arg Asp Trp Phe Met Leu Met Pro Lys Gln Lys Val Thr
 100 105 110

Gly Ser Leu Cys Ile Arg Met Asp Gln Ala Ile Met Asp Lys Asn Ile
 115 120 125

Ile Leu Lys Ala Asn Phe Ser Val Ile Phe Glu Arg Leu Glu Thr Leu
 130 135 140

Ile Leu Leu Arg Ala Phe Thr Glu Glu Gly Ala Val Val Gly Glu Ile
 145 150 155 160

Ser Pro Leu Pro Ser Leu Pro Gly His Thr Asn Glu Asp Val Lys Asn
 165 170 175

Ala Ile Gly Val Leu Ile Gly Gly Leu Lys Trp Asn Asp Asn Thr Val
 180 185 190

Arg Ile Ser Glu Thr Leu Gln Arg Phe Ala Trp Arg Ser Ser His Glu
 195 200 205

Asn Gly Arg Pro Ser Phe Pro Ser Lys Gln Lys Arg Lys Met Glu Arg
 210 215 220

Thr Ile Lys Pro Glu Ile
 225 230

5

<210> 55
 <211> 1497
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1) ..(1497)
 <400> 55

10

ES 2 570 758 T3

atg gcg tct caa ggc acc aaa cga tcc tat gaa cag atg gaa act gat	48
Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp	
1 5 10 15	
ggg gaa cgc cag aat gca act gaa atc aga gca tct gtc gga agg atg	96
Gly Glu Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Arg Met	
20 25 30	
gtg gga gga atc gga cgg ttt tat gtc cag atg tgt act gag ctt aaa	144
Val Gly Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Val Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys	
35 40 45	
cta aac gac cat gaa ggg cgg ctg att cag aac agc ata aca ata gaa	192
Leu Asn Asp His Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Ile Thr Ile Glu	
50 55 60	
agg atg gtg ctt tcg gca ttc gac gaa aga aga aac aag tat ctc gag	240
Arg Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Lys Tyr Leu Glu	
65 70 75 80	
gag cat ccc agt gct ggg aaa gac cct aag aaa acg gga ggc ccg ata	288
Glu His Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile	
85 90 95	
tac aga aga aaa gat ggg aaa tgg atg agg gaa ctc atc ctc cat gat	336
Tyr Arg Arg Lys Asp Gly Lys Trp Met Arg Glu Leu Ile Leu His Asp	
100 105 110	
aaa gaa gaa atc atg aga atc tgg cgt cag gcc aac aat ggt gaa gac	384
Lys Glu Glu Ile Met Arg Ile Trp Arg Gln Ala Asn Asn Gly Glu Asp	
115 120 125	

ES 2 570 758 T3

gct act gct ggt ctt act cat atg atg atc tgg cac tcc aat ctc aat	432
Ala Thr Ala Gly Leu Thr His Met Met Ile Trp His Ser Asn Leu Asn	
130 135 140	
gac acc aca tac caa aga aca agg gct ctt gtt cgg act ggg atg gat	480
Asp Thr Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Thr Gly Met Asp	
145 150 155 160	
ccc aga atg tgc tct ctg atg caa ggc tca acc ctc cca cgg aga tct	528
Pro Arg Met Cys Ser Leu Met Gln Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser	
165 170 175	
gga gcc gct ggt gct gca gta aaa ggc gtt gga aca atg gta atg gaa	576
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Val Lys Gly Val Gly Thr Met Val Met Glu	
180 185 190	
ctc atc aga atg atc aag cgc gga ata aat gat cgg aat ttc tgg aga	624
Leu Ile Arg Met Ile Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg	
195 200 205	
ggt gaa aat ggt cga aga acc aga att gct tat gaa aga atg tgc aat	672
Gly Glu Asn Gly Arg Arg Thr Arg Ile Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn	
210 215 220	
atc ctc aaa ggg aaa ttt cag aca gca gca caa cgg gct atg atg gac	720
Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Arg Ala Met Met Asp	
225 230 235 240	
cag gtg agg gaa ggc cgc aat cct gga aac gct gag att gag gat ctc	768
Gln Val Arg Glu Gly Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu	
245 250 255	
att ttc ttg gca cga tca gca ctt att ttg aga gga tca gta gcc cat	816
Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His	
260 265 270	
aaa tca tgc cta cct gcc tgt gtt tat ggc ctt gca gta acc agt ggg	864
Lys Ser Cys Leu Pro Ala Cys Val Tyr Gly Leu Ala Val Thr Ser Gly	
275 280 285	
tat gac ttt gag aag gaa gga tac tct ctg gtt gga att gat cct ttc	912
Tyr Asp Phe Glu Lys Glu Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe	
290 295 300	
aaa cta ctc cag aac agt caa att ttc agt cta atc aga cca aaa gaa	960
Lys Leu Leu Gln Asn Ser Gln Ile Phe Ser Leu Ile Arg Pro Lys Glu	
305 310 315 320	
aac cca gca cac aaa agc cag ttg gtg tgg atg gca tgc cat tct gca	1008
Asn Pro Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys His Ser Ala	
325 330 335	
gca ttt gag gat ctg aga gtt tta aat ttc att aga gga acc aaa gta	1056
Ala Phe Glu Asp Leu Arg Val Leu Asn Phe Ile Arg Gly Thr Lys Val	

ES 2 570 758 T3

	340		345		350		
atc cca aga gga cag tta aca acc aga gga gtt caa att gct tca aat							1104
Ile Pro Arg Gly Gln Leu Thr Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn							
	355		360		365		
gaa aac atg gag aca ata aat tct agc aca ctt gaa ctg aga agc aaa							1152
Glu Asn Met Glu Thr Ile Asn Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Lys							
	370		375		380		
tat tgg gca ata agg acc aga agc gga gga aac acc agt caa cag aga							1200
Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Ser Gln Gln Arg							
	385		390		395		400
gca tct gca gga cag ata agt gtg caa cct act ttc tca gta cag aga							1248
Ala Ser Ala Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser Val Gln Arg							
		405		410			415
aat ctt ccc ttt gag aga gca acc att atg gct gca ttc act ggt aac							1296
Asn Leu Pro Phe Glu Arg Ala Thr Ile Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn							
		420		425			430
act gaa gga agg act tcc gac atg aga acg gaa atc ata agg atg atg							1344
Thr Glu Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Thr Glu Ile Ile Arg Met Met							
		435		440			445
gaa aat gcc aaa tca gaa gat gtg tct ttc cag ggg cgg gga gtc ttc							1392
Glu Asn Ala Lys Ser Glu Asp Val Ser Phe Gln Gly Arg Gly Val Phe							
		450		455			460
gag ctc tcg gac gaa aag gca acg aac ccg atc gtg cct tcc ttt gac							1440
Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Thr Asn Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp							
		465		470			475
atg agc aat gaa ggg tct tat ttc ttc gga gac aat gct gag gag ttt							1488
Met Ser Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Phe							
		485		490			495
gac agt taa							1497
Asp Ser							

<210> 56
 <211> 498
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 56

5

Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp
 1 5 10 15

Gly Glu Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Arg Met

10

ES 2 570 758 T3

Gln Val Arg Glu Gly Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu
 245 250 255

Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His
 260 265 270

Lys Ser Cys Leu Pro Ala Cys Val Tyr Gly Leu Ala Val Thr Ser Gly
 275 280 285

Tyr Asp Phe Glu Lys Glu Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe
 290 295 300

Lys Leu Leu Gln Asn Ser Gln Ile Phe Ser Leu Ile Arg Pro Lys Glu
 305 310 315 320

Asn Pro Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys His Ser Ala
 325 330 335

Ala Phe Glu Asp Leu Arg Val Leu Asn Phe Ile Arg Gly Thr Lys Val
 340 345 350

Ile Pro Arg Gly Gln Leu Thr Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn
 355 360 365

Glu Asn Met Glu Thr Ile Asn Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Lys
 370 375 380

Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Ser Gln Gln Arg
 385 390 395 400

Ala Ser Ala Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser Val Gln Arg
 405 410 415

Asn Leu Pro Phe Glu Arg Ala Thr Ile Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn
 420 425 430

Thr Glu Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Thr Glu Ile Ile Arg Met Met
 435 440 445

Glu Asn Ala Lys Ser Glu Asp Val Ser Phe Gln Gly Arg Gly Val Phe
 450 455 460

Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Thr Asn Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp
 465 470 475 480

Met Ser Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Phe
 485 490 495

Asp Ser

5

<210> 57
 <211> 1413
 <212> ADN

ES 2 570 758 T3

<213> Virus de la influenza

<220>

<221> CDS

<222> (1) ..(1413)

<400> 57

5

atg aat cca aat caa aag ata ata gca att gga ttt gca tca ttg ggg	48
Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Ala Ile Gly Phe Ala Ser Leu Gly	
1 5 10 15	
ata tta atc att aat gtc att ctc cat gta gtc agc att ata gta aca	96
Ile Leu Ile Ile Asn Val Ile Leu His Val Val Ser Ile Ile Val Thr	
20 25 30	
gta ctg gtc ctc aat aac aat aga aca gat ctg aac tgc aaa ggg acg	144
Val Leu Val Leu Asn Asn Asn Arg Thr Asp Leu Asn Cys Lys Gly Thr	
35 40 45	
atc ata aga gaa tac aat gaa aca gta aga gta gaa aaa ctt act caa	192
Ile Ile Arg Glu Tyr Asn Glu Thr Val Arg Val Glu Lys Leu Thr Gln	
50 55 60	
tgg tat aat acc agt aca att aag tac ata gag aga cct tca aat gaa	240
Trp Tyr Asn Thr Ser Thr Ile Lys Tyr Ile Glu Arg Pro Ser Asn Glu	
65 70 75 80	
tac tac atg aat aac act gaa cca ctt tgt gag gcc caa ggc ttt gca	288
Tyr Tyr Met Asn Asn Thr Glu Pro Leu Cys Glu Ala Gln Gly Phe Ala	
85 90 95	
cca ttt tcc aaa gat aat gga ata cga att ggg tcg aga ggc cat gtt	336
Pro Phe Ser Lys Asp Asn Gly Ile Arg Ile Gly Ser Arg Gly His Val	
100 105 110	
ttt gtg ata aga gaa cct ttt gta tca tgt tcg ccc tca gaa tgt aga	384
Phe Val Ile Arg Glu Pro Phe Val Ser Cys Ser Pro Ser Glu Cys Arg	
115 120 125	

ES 2 570 758 T3

acc ttt ttc ctc aca cag ggc tca tta ctc aat gac aaa cat tct aac	432
Thr Phe Phe Leu Thr Gln Gly Ser Leu Leu Asn Asp Lys His Ser Asn	
130 135 140	
ggc aca ata aag gat cga agt ccg tat agg act ttg atg agt gtc aaa	480
Gly Thr Ile Lys Asp Arg Ser Pro Tyr Arg Thr Leu Met Ser Val Lys	
145 150 155 160	
ata ggg caa tca cct aat gta tat caa gct agg ttt gaa tcg gtg gca	528
Ile Gly Gln Ser Pro Asn Val Tyr Gln Ala Arg Phe Glu Ser Val Ala	
165 170 175	
tgg tca gca aca gca tgc cat gat gga aaa aaa tgg atg aca gtt gga	576
Trp Ser Ala Thr Ala Cys His Asp Gly Lys Lys Trp Met Thr Val Gly	
180 185 190	
gtc aca ggg ccc gac aat caa gca att gca gta gtg aac tat gga ggt	624
Val Thr Gly Pro Asp Asn Gln Ala Ile Ala Val Val Asn Tyr Gly Gly	
195 200 205	
gtt ccg gtt gat att att aat tca tgg gca ggg gat att tta aga acc	672
Val Pro Val Asp Ile Ile Asn Ser Trp Ala Gly Asp Ile Leu Arg Thr	
210 215 220	
caa gaa tca tca tgc acc tgc att aaa gga gac tgt tat tgg gta atg	720
Gln Glu Ser Ser Cys Thr Cys Ile Lys Gly Asp Cys Tyr Trp Val Met	
225 230 235 240	
act gat gga ccg gca aat agg caa gct aaa tat agg ata ttc aaa gca	768
Thr Asp Gly Pro Ala Asn Arg Gln Ala Lys Tyr Arg Ile Phe Lys Ala	
245 250 255	
aaa gat gga aga gta att gga caa act gat ata agt ttc aat ggg gga	816
Lys Asp Gly Arg Val Ile Gly Gln Thr Asp Ile Ser Phe Asn Gly Gly	
260 265 270	
cac ata gag gag tgt tct tgt tac ccc aat gaa ggg aag gtg gaa tgc	864
His Ile Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Asn Glu Gly Lys Val Glu Cys	
275 280 285	
ata tgc agg gac aat tgg act gga aca aat aga cca att ctg gta ata	912
Ile Cys Arg Asp Asn Trp Thr Gly Thr Asn Arg Pro Ile Leu Val Ile	
290 295 300	
tct tct gat cta tcg tac aca gtt gga tat ttg tgt gct ggc att ccc	960
Ser Ser Asp Leu Ser Tyr Thr Val Gly Tyr Leu Cys Ala Gly Ile Pro	
305 310 315 320	
act gac act cct agg gga gag gat agt caa ttc aca ggc tca tgt aca	1008
Thr Asp Thr Pro Arg Gly Glu Asp Ser Gln Phe Thr Gly Ser Cys Thr	
325 330 335	
agt cct ttg gga aat aaa gga tac ggt gta aaa ggc ttc ggg ttt cga	1056
Ser Pro Leu Gly Asn Lys Gly Tyr Gly Val Lys Gly Phe Gly Phe Arg	

ES 2 570 758 T3

His Ile Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Asn Glu Gly Lys Val Glu Cys
 275 280 285

Ile Cys Arg Asp Asn Trp Thr Gly Thr Asn Arg Pro Ile Leu Val Ile
 290 300

Ser Ser Asp Leu Ser Tyr Thr Val Gly Tyr Leu Cys Ala Gly Ile Pro
 305 310 315 320

Thr Asp Thr Pro Arg Gly Glu Asp Ser Gln Phe Thr Gly Ser Cys Thr
 325 330 335

Ser Pro Leu Gly Asn Lys Gly Tyr Gly Val Lys Gly Phe Gly Phe Arg
 340 345 350

Gln Gly Thr Asp Val Trp Ala Gly Arg Thr Ile Ser Arg Thr Ser Arg
 355 360 365

Ser Gly Phe Glu Ile Ile Lys Ile Arg Asn Gly Trp Thr Gln Asn Ser
 370 375 380

Lys Asp Gln Ile Arg Arg Gln Val Ile Ile Asp Asp Pro Asn Trp Ser
 385 390 395 400

Gly Tyr Ser Gly Ser Phe Thr Leu Pro Val Glu Leu Thr Lys Lys Gly
 405 410 415

Cys Leu Val Pro Cys Phe Trp Val Glu Met Ile Arg Gly Lys Pro Glu
 420 425 430

Glu Thr Thr Ile Trp Thr Ser Ser Ser Ile Val Met Cys Gly Val
 435 440 445

Asp His Lys Ile Ala Ser Trp Ser Trp His Asp Gly Ala Ile Leu Pro
 450 455 460

Phe Asp Ile Asp Lys Met
 465 470

<210> 59
 <211> 981
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1) ..(756)
 <400> 59

5

10

ES 2 570 758 T3

atg agt ctt cta acc gag gtc gaa acg tac gtt ctc tct atc gta cca	48
Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Tyr Val Leu Ser Ile Val Pro	
1 5 10 15	
tca ggc ccc ctc aaa gcc gag atc gcg cag aga ctt gaa gat gtc ttt	96
Ser Gly Pro Leu Lys Ala Glu Ile Ala Gln Arg Leu Glu Asp Val Phe	
20 25 30	
gcg gga aag aac acc gat ctt gag gca ctc atg gaa tgg cta aag aca	144
Ala Gly Lys Asn Thr Asp Leu Glu Ala Leu Met Glu Trp Leu Lys Thr	
35 40 45	
aga cca atc ctg tca cct ctg act aaa ggg att tta gga ttt gta ttc	192
Arg Pro Ile Leu Ser Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe	
50 55 60	
acg ctc acc gtg ccc agt gag cga gga ctg cag cgt aga cgc ttt gtc	240
Thr Leu Thr Val Pro Ser Glu Arg Gly Leu Gln Arg Arg Arg Phe Val	
65 70 75 80	
caa aat gcc ctt agt gga aac gga gat cca aac aac atg gac aga gca	288
Gln Asn Ala Leu Ser Gly Asn Gly Asp Pro Asn Asn Met Asp Arg Ala	
85 90 95	
gta aaa ctg tac agg aag ctt aaa aga gaa ata aca ttc cat ggg gca	336
Val Lys Leu Tyr Arg Lys Leu Lys Arg Glu Ile Thr Phe His Gly Ala	
100 105 110	
aaa gag gtg gca ctc agc tat tcc act ggt gca cta gcc agc tgc atg	384
Lys Glu Val Ala Leu Ser Tyr Ser Thr Gly Ala Leu Ala Ser Cys Met	
115 120 125	
gga ctc ata tac aac aga atg gga act gtt aca acc gaa gtg gca ttt	432
Gly Leu Ile Tyr Asn Arg Met Gly Thr Val Thr Thr Glu Val Ala Phe	
130 135 140	
ggc ctg gta tgc gcc aca tgt gaa cag att gct gat tcc cag cat cga	480
Gly Leu Val Cys Ala Thr Cys Glu Gln Ile Ala Asp Ser Gln His Arg	
145 150 155 160	
tct cac agg cag atg gtg aca aca acc aac cca tta atc aga cat gaa	528
Ser His Arg Gln Met Val Thr Thr Thr Asn Pro Leu Ile Arg His Glu	
165 170 175	
aac aga atg gta tta gcc agt acc acg gct aaa gcc atg gaa cag atg	576
Asn Arg Met Val Leu Ala Ser Thr Thr Ala Lys Ala Met Glu Gln Met	
180 185 190	

ES 2 570 758 T3

gca gga tcg agt gag cag gca gca gag gcc atg gag gtt gct agt agg 624
 Ala Gly Ser Ser Glu Gln Ala Ala Glu Ala Met Glu Val Ala Ser Arg
 195 200 205

gct agg cag atg gta cag gca atg aga acc att ggg acc cac cct agc 672
 Ala Arg Gln Met Val Gln Ala Met Arg Thr Ile Gly Thr His Pro Ser
 210 215 220

tcc agt gcc ggt ttg aaa gat gat ctc ctt gaa aat tta cag gcc tac 720
 Ser Ser Ala Gly Leu Lys Asp Asp Leu Leu Glu Asn Leu Gln Ala Tyr
 225 230 235 240

cag aaa cgg atg gga gtg caa atg cag cga ttc aag tgatcctctc 766
 Gln Lys Arg Met Gly Val Gln Met Gln Arg Phe Lys
 245 250

gtcattgcag caagtatcat tgggatcttg cacttgatat tgtggattct tgatcgtctt 826

ttcttcaaat tcatttatcg tcgccttaaa tacgggttga aaagagggcc ttctacggaa 886

ggagtacctg agtctatgag ggaagaatat cggcaggaac agcagaatgc tgtggatggt 946

gacgatggtc attttgtcaa catagagctg gagta 981

<210> 60
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 60

5

Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Tyr Val Leu Ser Ile Val Pro
 1 5 10 15

Ser Gly Pro Leu Lys Ala Glu Ile Ala Gln Arg Leu Glu Asp Val Phe
 20 25 30

Ala Gly Lys Asn Thr Asp Leu Glu Ala Leu Met Glu Trp Leu Lys Thr
 35 40 45

Arg Pro Ile Leu Ser Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe
 50 55 60

Thr Leu Thr Val Pro Ser Glu Arg Gly Leu Gln Arg Arg Arg Phe Val
 65 70 75 80

Gln Asn Ala Leu Ser Gly Asn Gly Asp Pro Asn Asn Met Asp Arg Ala
 85 90 95

10

ES 2 570 758 T3

Val Lys Leu Tyr Arg Lys Leu Lys Arg Glu Ile Thr Phe His Gly Ala
 100 105 110

Lys Glu Val Ala Leu Ser Tyr Ser Thr Gly Ala Leu Ala Ser Cys Met
 115 120 125

Gly Leu Ile Tyr Asn Arg Met Gly Thr Val Thr Thr Glu Val Ala Phe
 130 135 140

Gly Leu Val Cys Ala Thr Cys Glu Gln Ile Ala Asp Ser Gln His Arg
 145 150 155 160

Ser His Arg Gln Met Val Thr Thr Thr Asn Pro Leu Ile Arg His Glu
 165 170 175

Asn Arg Met Val Leu Ala Ser Thr Thr Ala Lys Ala Met Glu Gln Met
 180 185 190

Ala Gly Ser Ser Glu Gln Ala Ala Glu Ala Met Glu Val Ala Ser Arg
 195 200 205

Ala Arg Gln Met Val Gln Ala Met Arg Thr Ile Gly Thr His Pro Ser
 210 215 220

Ser Ser Ala Gly Leu Lys Asp Asp Leu Leu Glu Asn Leu Gln Ala Tyr
 225 230 235 240

Gln Lys Arg Met Gly Val Gln Met Gln Arg Phe Lys
 245 250

- <210> 61
- <211> 1698
- <212> ADN
- <213> Virus de la influenza
- <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(1698)
- <400> 61

5

10

atg aag aca acc att att tta ata cta ctg acc cat tgg gcc tac agt
 Met Lys Thr Thr Ile Ile Leu Ile Leu Leu Thr His Trp Ala Tyr Ser

48

ES 2 570 758 T3

1	5	10	15	
caa aac cca atc agt ggc aat aac aca gcc aca ctg tgt ctg gga cac				96
Gln Asn Pro Ile Ser Gly Asn Asn Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly His	20	25	30	
cat gca gta gca aat gga aca ttg gta aaa aca atg agt gat gat caa				144
His Ala Val Ala Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Met Ser Asp Asp Gln	35	40	45	
att gag gtg aca aat gct aca gaa tta gtt cag agc att tca atg ggg				192
Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ile Ser Met Gly	50	55	60	
aaa ata tgc aac aaa tca tat aga att cta gat gga aga aat tgc aca				240
Lys Ile Cys Asn Lys Ser Tyr Arg Ile Leu Asp Gly Arg Asn Cys Thr	65	70	75	80
tta ata gat gca atg cta gga gac ccc cac tgt gac gcc ttt cag tat				288
Leu Ile Asp Ala Met Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Ala Phe Gln Tyr	85	90	95	
gag agt tgg gac ctc ttt ata gaa aga agc agc gct ttc agc aat tgc				336
Glu Ser Trp Asp Leu Phe Ile Glu Arg Ser Ser Ala Phe Ser Asn Cys	100	105	110	
tac cca tat gac atc cct gac tat gca tcg ctc cga tcc att gta gca				384
Tyr Pro Tyr Asp Ile Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Ile Val Ala	115	120	125	
tcc tca ggg aca gtg gaa ttc aca gca gag gga ttc aca tgg aca ggt				432
Ser Ser Gly Thr Val Glu Phe Thr Ala Glu Gly Phe Thr Trp Thr Gly	130	135	140	
gta act caa aac gga aga agt gga gcc tgc aaa agg gga tca gcc gat				480
Val Thr Gln Asn Gly Arg Ser Gly Ala Cys Lys Arg Gly Ser Ala Asp	145	150	155	160
agt ttc ttt agc cga ctg aat tgg cta aca aaa tct gga agc tct tac				528
Ser Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr Lys Ser Gly Ser Ser Tyr	165	170	175	
ccc aca ttg aat gtg aca atg cct aac aat aaa aat ttc gac aag cta				576
Pro Thr Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Lys Asn Phe Asp Lys Leu	180	185	190	
tac atc tgg ggg att cat cac ccg agc tca aat caa gag cag aca aaa				624
Tyr Ile Trp Gly Ile His His Pro Ser Ser Asn Gln Glu Gln Thr Lys	195	200	205	
ttg tac atc caa gaa tca gga cga gta aca gtc tca aca aaa aga agt				672
Leu Tyr Ile Gln Glu Ser Gly Arg Val Thr Val Ser Thr Lys Arg Ser	210	215	220	
caa caa aca ata atc cct aac atc gga tct aga ccg ttg gtc aga ggt				720

ES 2 570 758 T3

Gln Gln Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Leu Val Arg Gly	
225	230 235 240
caa tca ggc agg ata agc ata tac tgg acc att gta aaa cct gga gat	768
Gln Ser Gly Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly Asp	245 250 255
atc cta atg ata aac agt aat ggc aac tta gtt gca ccg cgg gga tat	816
Ile Leu Met Ile Asn Ser Asn Gly Asn Leu Val Ala Pro Arg Gly Tyr	260 265 270
ttt aaa ttg aac aca ggg aaa agc tct gta atg aga tcc gat gta ccc	864
Phe Lys Leu Asn Thr Gly Lys Ser Ser Val Met Arg Ser Asp Val Pro	275 280 285
ata gac att tgt gtg tct gaa tgt att aca cca aat gga agc atc tcc	912
Ile Asp Ile Cys Val Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile Ser	290 295 300
aac gac aag cca ttc caa aat gtg aac aaa gtt aca tat gga aaa tgc	960
Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Val Thr Tyr Gly Lys Cys	305 310 315 320
ccc aag tat atc agg caa aac act tta aag ctg gcc act ggg atg agg	1008
Pro Lys Tyr Ile Arg Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg	325 330 335
aat gta cca gaa aag caa acc aga gga atc ttt gga gca ata gcg gga	1056
Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly	340 345 350
ttc atc gaa aac ggc tgg gaa gga atg gtt gat ggg tgg tat ggg ttc	1104
Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Phe	355 360 365
cga tat caa aac tct gaa gga aca ggg caa gct gca gat cta aag agc	1152
Arg Tyr Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser	370 375 380
act caa gca gcc atc gac cag att aat gga aag tta aac aga gtg att	1200
Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Ile	385 390 395 400
gaa aga acc aat gag aaa ttc cat caa ata gag aag gaa ttc tca gaa	1248
Glu Arg Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser Glu	405 410 415
gta gaa gga aga att cag gac ttg gag aaa tat gta gaa gac acc aaa	1296
Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr Lys	420 425 430
ata gac cta tgg tcc tac aat gca gaa ttg ctg gtg gct cta gaa aat	1344
Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn	435 440 445

ES 2 570 758 T3

caa cat aca att gac tta aca gat gca gaa atg aat aaa tta ttt gag 1392
 Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ala Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
 450 455 460

aag act aga cgc cag tta aga gaa aac gca gaa gac atg gga ggt gga 1440
 Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Gly Gly
 465 470 475 480

tgt ttc aag att tac cac aaa tgt gat aat gca tgc att gaa tca ata 1488
 Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile
 485 490 495

aga act ggg aca tat gac cat tac ata tac aaa gat gaa gca tta aac 1536
 Arg Thr Gly Thr Tyr Asp His Tyr Ile Tyr Lys Asp Glu Ala Leu Asn
 500 505 510

aat cga ttt cag atc aaa ggt gta gag ttg aaa tca ggc tac aaa gat 1584
 Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
 515 520 525

tgg ata ctg tgg att tca ttc gcc ata tca tgc ttc tta att tgc gtt 1632
 Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Ile Cys Val
 530 535 540

gtt cta ttg ggt ttc att atg tgg gct tgc caa aaa ggc aac atc aga 1680
 Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile Arg
 545 550 555 560

tgc aac att tgc att tga 1698
 Cys Asn Ile Cys Ile
 565

<210> 62
 <211> 565
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 62

5

Met Lys Thr Thr Ile Ile Leu Ile Leu Leu Thr His Trp Ala Tyr Ser
 1 5 10 15

Gln Asn Pro Ile Ser Gly Asn Asn Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly His
 20 25 30

His Ala Val Ala Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Met Ser Asp Asp Gln
 35 40 45

Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ile Ser Met Gly
 50 55 60

10

ES 2 570 758 T3

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

ES 2 570 758 T3

Ile Asp Ile Cys Val Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile Ser
 290 295 300

Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Val Thr Tyr Gly Lys Cys
 305 310 315 320

Pro Lys Tyr Ile Arg Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
 325 330 335

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly
 340 345 350

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
 355 360 365

Arg Tyr Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
 370 375 380

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Ile
 385 390 395 400

Glu Arg Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser Glu
 405 410 415

Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr Lys
 420 425 430

Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn
 435 440 445

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ala Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
 450 455 460

Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Gly Gly
 465 470 475 480

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile
 485 490 495

Arg Thr Gly Thr Tyr Asp His Tyr Ile Tyr Lys Asp Glu Ala Leu Asn

ES 2 570 758 T3

	500		505		510														
Asn	Arg	Phe	Gln	Ile	Lys	Gly	Val	Glu	Leu	Lys	Ser	Gly	Tyr	Lys	Asp				
	515						520					525							
Trp	Ile	Leu	Trp	Ile	Ser	Phe	Ala	Ile	Ser	Cys	Phe	Leu	Ile	Cys	Val				
	530						535					540							
Val	Leu	Leu	Gly	Phe	Ile	Met	Trp	Ala	Cys	Gln	Lys	Gly	Asn	Ile	Arg				
545					550					555					560				
Cys	Asn	Ile	Cys	Ile															
					565														

<210> 63
 <211> 2280
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1) ..(2280)
 <400> 63

5

10

atg	gag	aga	ata	aaa	gaa	ctg	aga	gat	ctg	atg	tta	caa	tcc	cgc	acc					48
Met	Glu	Arg	Ile	Lys	Glu	Leu	Arg	Asp	Leu	Met	Leu	Gln	Ser	Arg	Thr					
1				5					10					15						
cgc	gag	ata	cta	aca	aaa	act	act	gtg	gac	cac	atg	gcc	ata	atc	aag					96
Arg	Glu	Ile	Leu	Thr	Lys	Thr	Thr	Val	Asp	His	Met	Ala	Ile	Ile	Lys					
			20					25					30							
aaa	tac	aca	tca	gga	aga	caa	gag	aag	aac	cct	gca	ctt	agg	atg	aaa					144
Lys	Tyr	Thr	Ser	Gly	Arg	Gln	Glu	Lys	Asn	Pro	Ala	Leu	Arg	Met	Lys					
		35					40					45								
tgg	atg	atg	gca	atg	aaa	tac	cca	att	aca	gca	gat	aag	agg	ata	atg					192
Trp	Met	Met	Ala	Met	Lys	Tyr	Pro	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Arg	Ile	Met					
	50					55					60									
gag	atg	att	cct	gag	aga	aat	gaa	cag	gga	caa	acc	ctt	tgg	agc	aaa					240
Glu	Met	Ile	Pro	Glu	Arg	Asn	Glu	Gln	Gly	Gln	Thr	Leu	Trp	Ser	Lys					
65					70					75				80						
acg	aac	gat	gct	ggc	tca	gac	cgc	gta	atg	gta	tca	cct	ctg	gca	gtg					288
Thr	Asn	Asp	Ala	Gly	Ser	Asp	Arg	Val	Met	Val	Ser	Pro	Leu	Ala	Val					
				85					90					95						
aca	tgg	tgg	aat	agg	aat	gga	cca	aca	acg	aac	aca	att	cat	tat	cca					336

ES 2 570 758 T3

Thr	Trp	Trp	Asn	Arg	Asn	Gly	Pro	Thr	Thr	Asn	Thr	Ile	His	Tyr	Pro	
			100					105					110			
aaa	gtc	tac	aaa	act	tat	ttt	gaa	aag	gtt	gaa	aga	ttg	aaa	cac	gga	384
Lys	Val	Tyr	Lys	Thr	Tyr	Phe	Glu	Lys	Val	Glu	Arg	Leu	Lys	His	Gly	
		115					120					125				
acc	ttt	ggc	ccc	gtt	cat	ttt	agg	aat	caa	gtc	aag	ata	aga	cga	aga	432
Thr	Phe	Gly	Pro	Val	His	Phe	Arg	Asn	Gln	Val	Lys	Ile	Arg	Arg	Arg	
	130					135					140					
ggt	gat	gta	aac	cct	ggt	cac	gcg	gac	ctc	agt	gct	aaa	gaa	gca	caa	480
Val	Asp	Val	Asn	Pro	Gly	His	Ala	Asp	Leu	Ser	Ala	Lys	Glu	Ala	Gln	
145					150				155						160	
gat	gtg	atc	atg	gaa	ggt	ggt	ttc	cca	aat	gaa	gtg	gga	gcc	aga	att	528
Asp	Val	Ile	Met	Glu	Val	Val	Phe	Pro	Asn	Glu	Val	Gly	Ala	Arg	Ile	
				165					170					175		
cta	aca	tca	gaa	tca	caa	cta	aca	ata	acc	aaa	gag	aaa	aag	gaa	gaa	576
Leu	Thr	Ser	Glu	Ser	Gln	Leu	Thr	Ile	Thr	Lys	Glu	Lys	Lys	Glu	Glu	
			180					185					190			
ctt	cag	gac	tgc	aaa	att	gct	ccc	ttg	atg	gta	gca	tac	atg	cta	gaa	624
Leu	Gln	Asp	Cys	Lys	Ile	Ala	Pro	Leu	Met	Val	Ala	Tyr	Met	Leu	Glu	
		195					200					205				
aga	gag	ttg	gtc	cga	aaa	aca	agg	ttc	ctc	cca	gta	gta	ggc	gga	aca	672
Arg	Glu	Leu	Val	Arg	Lys	Thr	Arg	Phe	Leu	Pro	Val	Val	Gly	Gly	Thr	
	210					215					220					
agc	agt	gta	tac	att	gaa	gtg	ttg	cat	ctg	act	cag	gga	aca	tgc	tgg	720
Ser	Ser	Val	Tyr	Ile	Glu	Val	Leu	His	Leu	Thr	Gln	Gly	Thr	Cys	Trp	
225					230					235					240	
gag	caa	atg	tac	acc	cca	gga	gga	aaa	gtt	aga	aac	gat	gat	att	gat	768
Glu	Gln	Met	Tyr	Thr	Pro	Gly	Gly	Lys	Val	Arg	Asn	Asp	Asp	Ile	Asp	
				245					250					255		
caa	agt	tta	att	att	gca	gcc	cgg	aac	ata	gtg	aga	aga	gca	aca	gta	816
Gln	Ser	Leu	Ile	Ile	Ala	Ala	Arg	Asn	Ile	Val	Arg	Arg	Ala	Thr	Val	
			260					265					270			
tca	gca	gat	cca	cta	gca	tcc	cta	ctg	gaa	atg	tgc	cac	agt	aca	cag	864
Ser	Ala	Asp	Pro	Leu	Ala	Ser	Leu	Leu	Glu	Met	Cys	His	Ser	Thr	Gln	
		275					280					285				
att	ggt	gga	aca	agg	atg	gta	gac	atc	ctt	aag	cag	aac	cca	aca	gag	912
Ile	Gly	Gly	Thr	Arg	Met	Val	Asp	Ile	Leu	Lys	Gln	Asn	Pro	Thr	Glu	
	290					295					300					
gaa	caa	gct	gtg	gat	ata	tgc	aaa	gca	gca	atg	gga	ttg	aga	att	agc	960
Glu	Gln	Ala	Val	Asp	Ile	Cys	Lys	Ala	Ala	Met	Gly	Leu	Arg	Ile	Ser	
305					310					315					320	

ES 2 570 758 T3

tca tca ttc agc ttt ggt gga ttc acc ttc aaa agg aca agt gga tca	1008
Ser Ser Phe Ser Phe Gly Gly Phe Thr Phe Lys Arg Thr Ser Gly Ser	
325 330 335	
tca gtc aag aga gaa gaa gaa atg ctt acg ggc aac ctt caa aca ttg	1056
Ser Val Lys Arg Glu Glu Glu Met Leu Thr Gly Asn Leu Gln Thr Leu	
340 345 350	
aaa ata aga gtg cat gag ggc tat gaa gaa ttc aca atg gtc gga aga	1104
Lys Ile Arg Val His Glu Gly Tyr Glu Glu Phe Thr Met Val Gly Arg	
355 360 365	
aga gca aca gcc att atc aga aag gca acc aga aga ttg att caa ttg	1152
Arg Ala Thr Ala Ile Ile Arg Lys Ala Thr Arg Arg Leu Ile Gln Leu	
370 375 380	
ata gta agt ggg aga gat gaa caa tca att gct gaa gca ata att gta	1200
Ile Val Ser Gly Arg Asp Glu Gln Ser Ile Ala Glu Ala Ile Ile Val	
385 390 395 400	
gcc atg gtg ttt tcg caa gaa gat tgc atg ata aaa gca gtt cga ggc	1248
Ala Met Val Phe Ser Gln Glu Asp Cys Met Ile Lys Ala Val Arg Gly	
405 410 415	
gat ttg aac ttt gtt aat aga gca aat cag cgt ttg aac ccc atg cat	1296
Asp Leu Asn Phe Val Asn Arg Ala Asn Gln Arg Leu Asn Pro Met His	
420 425 430	
caa ctc ttg agg cat ttc caa aaa gat gca aaa gtg ctt ttc caa aat	1344
Gln Leu Leu Arg His Phe Gln Lys Asp Ala Lys Val Leu Phe Gln Asn	
435 440 445	
tgq gga att gaa ccc atc gac aat gta atg ggg atg att gga ata ttg	1392
Trp Gly Ile Glu Pro Ile Asp Asn Val Met Gly Met Ile Gly Ile Leu	
450 455 460	
cct gac atg acc cca agc acc gag atg tca ttg aga gga gtg aga gtc	1440
Pro Asp Met Thr Pro Ser Thr Glu Met Ser Leu Arg Gly Val Arg Val	
465 470 475 480	
agc aaa atg gga gtg gat gag tac tcc agc act gag aga gtg gtg gtg	1488
Ser Lys Met Gly Val Asp Glu Tyr Ser Ser Thr Glu Arg Val Val Val	
485 490 495	
agc att gac cgt ttt tta aga gtt cgg gat caa agg gga aac ata cta	1536
Ser Ile Asp Arg Phe Leu Arg Val Arg Asp Gln Arg Gly Asn Ile Leu	
500 505 510	
ctg tcc cct gaa gaa gtc agt gaa aca caa gga acg gaa aag ctg aca	1584
Leu Ser Pro Glu Glu Val Ser Glu Thr Gln Gly Thr Glu Lys Leu Thr	
515 520 525	
ata att tat tcg tca tca atg atg tgg gag att aat ggt ccc gaa tca	1632
Ile Ile Tyr Ser Ser Ser Met Met Trp Glu Ile Asn Gly Pro Glu Ser	
530 535 540	

ES 2 570 758 T3

gtg ttg gtc aat act tat caa tgg atc atc aga aac tgg gaa att gta 1680
Val Leu Val Asn Thr Tyr Gln Trp Ile Ile Arg Asn Trp Glu Ile Val
545 550 555 560

aaa att cag tgg tca cag gac ccc aca atg tta tac aat aag ata gaa 1728
Lys Ile Gln Trp Ser Gln Asp Pro Thr Met Leu Tyr Asn Lys Ile Glu
565 570 575

ttt gaa cca ttc caa tcc ctg gtc cct agg gcc acc aga agc caa tac 1776
Phe Glu Pro Phe Gln Ser Leu Val Pro Arg Ala Thr Arg Ser Gln Tyr
580 585 590

agc ggt ttc gta aga acc ctg ttt cag caa atg cga gat gta ctt gga 1824
Ser Gly Phe Val Arg Thr Leu Phe Gln Gln Met Arg Asp Val Leu Gly
595 600 605

aca ttt gat act gct caa ata ata aaa ctc ctc cct ttt gcc gct gct 1872
Thr Phe Asp Thr Ala Gln Ile Ile Lys Leu Leu Pro Phe Ala Ala Ala
610 615 620

cct ccg gaa cag agt agg atg cag ttc tct tct ttg act gtt aat gta 1920
Pro Pro Glu Gln Ser Arg Met Gln Phe Ser Ser Leu Thr Val Asn Val
625 630 635 640

aga ggt tcg gga atg agg ata ctt gta aga ggc aat tcc cca gtg ttc 1968
Arg Gly Ser Gly Met Arg Ile Leu Val Arg Gly Asn Ser Pro Val Phe
645 650 655

aac tac aat aaa gtc act aaa agg ctc aca gtc ctc gga aag gat gca 2016
Asn Tyr Asn Lys Val Thr Lys Arg Leu Thr Val Leu Gly Lys Asp Ala
660 665 670

ggt gcg ctt act gag gac cca gat gaa ggt acg gct gga gta gag tct 2064
Gly Ala Leu Thr Glu Asp Pro Asp Glu Gly Thr Ala Gly Val Glu Ser
675 680 685

gct gtt cta aga ggg ttt ctc att tta ggt aaa gaa aac aag aga tat 2112
Ala Val Leu Arg Gly Phe Leu Ile Leu Gly Lys Glu Asn Lys Arg Tyr
690 695 700

ggc cca gca cta agc atc aat gaa ctt agc aaa ctt gca aaa ggg gag 2160
Gly Pro Ala Leu Ser Ile Asn Glu Leu Ser Lys Leu Ala Lys Gly Glu
705 710 715 720

aaa gcc aat gta cta att ggg caa ggg gac gta gtg ttg gta atg aaa 2208
Lys Ala Asn Val Leu Ile Gly Gln Gly Asp Val Val Leu Val Met Lys
725 730 735

cgg aaa cgt gac tct agc ata ctt act gac agc cag aca gcg acc aaa 2256
Arg Lys Arg Asp Ser Ser Ile Leu Thr Asp Ser Gln Thr Ala Thr Lys
740 745 750

agg att cgg atg gcc atc aat tag 2280
Arg Ile Arg Met Ala Ile Asn

755

5

<210> 64
<211> 759
<212> PRT
<213> Virus de la influenza
<400> 64

ES 2 570 758 T3

Met Glu Arg Ile Lys Glu Leu Arg Asp Leu Met Leu Gln Ser Arg Thr
 1 5 10 15

Arg Glu Ile Leu Thr Lys Thr Thr Val Asp His Met Ala Ile Ile Lys
 20 25 30

Lys Tyr Thr Ser Gly Arg Gln Glu Lys Asn Pro Ala Leu Arg Met Lys
 35 40 45

Trp Met Met Ala Met Lys Tyr Pro Ile Thr Ala Asp Lys Arg Ile Met
 50 55 60

Glu Met Ile Pro Glu Arg Asn Glu Gln Gly Gln Thr Leu Trp Ser Lys
 65 70 75 80

Thr Asn Asp Ala Gly Ser Asp Arg Val Met Val Ser Pro Leu Ala Val
 85 90 95

Thr Trp Trp Asn Arg Asn Gly Pro Thr Thr Asn Thr Ile His Tyr Pro
 100 105 110

Lys Val Tyr Lys Thr Tyr Phe Glu Lys Val Glu Arg Leu Lys His Gly
 115 120 125

Thr Phe Gly Pro Val His Phe Arg Asn Gln Val Lys Ile Arg Arg Arg
 130 135 140

Val Asp Val Asn Pro Gly His Ala Asp Leu Ser Ala Lys Glu Ala Gln
 145 150 155 160

Asp Val Ile Met Glu Val Val Phe Pro Asn Glu Val Gly Ala Arg Ile
 165 170 175

Leu Thr Ser Glu Ser Gln Leu Thr Ile Thr Lys Glu Lys Lys Glu Glu

ES 2 570 758 T3

Ala Met Val Phe Ser Gln Glu Asp Cys Met Ile Lys Ala Val Arg Gly
 405 410 415

Asp Leu Asn Phe Val Asn Arg Ala Asn Gln Arg Leu Asn Pro Met His
 420 425 430

Gln Leu Leu Arg His Phe Gln Lys Asp Ala Lys Val Leu Phe Gln Asn
 435 440 445

Trp Gly Ile Glu Pro Ile Asp Asn Val Met Gly Met Ile Gly Ile Leu
 450 455 460

Pro Asp Met Thr Pro Ser Thr Glu Met Ser Leu Arg Gly Val Arg Val
 465 470 475 480

Ser Lys Met Gly Val Asp Glu Tyr Ser Ser Thr Glu Arg Val Val Val
 485 490 495

Ser Ile Asp Arg Phe Leu Arg Val Arg Asp Gln Arg Gly Asn Ile Leu
 500 505 510

Leu Ser Pro Glu Glu Val Ser Glu Thr Gln Gly Thr Glu Lys Leu Thr
 515 520 525

Ile Ile Tyr Ser Ser Ser Met Met Trp Glu Ile Asn Gly Pro Glu Ser
 530 535 540

Val Leu Val Asn Thr Tyr Gln Trp Ile Ile Arg Asn Trp Glu Ile Val
 545 550 555 560

Lys Ile Gln Trp Ser Gln Asp Pro Thr Met Leu Tyr Asn Lys Ile Glu
 565 570 575

Phe Glu Pro Phe Gln Ser Leu Val Pro Arg Ala Thr Arg Ser Gln Tyr
 580 585 590

Ser Gly Phe Val Arg Thr Leu Phe Gln Gln Met Arg Asp Val Leu Gly
 595 600 605

Thr Phe Asp Thr Ala Gln Ile Ile Lys Leu Leu Pro Phe Ala Ala Ala
 610 615 620

ES 2 570 758 T3

Pro Pro Glu Gln Ser Arg Met Gln Phe Ser Ser Leu Thr Val Asn Val
625 630 635 640

Arg Gly Ser Gly Met Arg Ile Leu Val Arg Gly Asn Ser Pro Val Phe
645 650 655

Asn Tyr Asn Lys Val Thr Lys Arg Leu Thr Val Leu Gly Lys Asp Ala
660 665 670

Gly Ala Leu Thr Glu Asp Pro Asp Glu Gly Thr Ala Gly Val Glu Ser
675 680 685

Ala Val Leu Arg Gly Phe Leu Ile Leu Gly Lys Glu Asn Lys Arg Tyr
690 695 700

Gly Pro Ala Leu Ser Ile Asn Glu Leu Ser Lys Leu Ala Lys Gly Glu
705 710 715 720

Lys Ala Asn Val Leu Ile Gly Gln Gly Asp Val Val Leu Val Met Lys
725 730 735

Arg Lys Arg Asp Ser Ser Ile Leu Thr Asp Ser Gln Thr Ala Thr Lys
740 745 750

Arg Ile Arg Met Ala Ile Asn
755

- <210> 65
- <211> 2274
- <212> ADN
- <213> Virus de la influenza
- <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(2274)
- <400> 65

5

10

atg gat gtc aat ccg act cta ctt ttc tta aag gtg cca gcg caa aat 48
Met Asp Val Asn Pro Thr Leu Leu Phe Leu Lys Val Pro Ala Gln Asn
1 5 10 15

gct ata agc aca aca ttc cct tat act gga gat cct ccc tac agt cat 96
Ala Ile Ser Thr Thr Phe Pro Tyr Thr Gly Asp Pro Pro Tyr Ser His
20 25 30

ES 2 570 758 T3

gga aca ggg aca gga tac acc atg gat act gtc aac aga aca cac caa Gly Thr Gly Thr Gly Tyr Thr Met Asp Thr Val Asn Arg Thr His Gln 35 40 45	144
tat tca gaa aaa ggg aaa tgg aca aca aac act gag att gga gca cca Tyr Ser Glu Lys Gly Lys Trp Thr Thr Asn Thr Glu Ile Gly Ala Pro 50 55 60	192
caa ctt aat cca atc gat gga cca ctt cct gaa gac aat gaa cca agt Gln Leu Asn Pro Ile Asp Gly Pro Leu Pro Glu Asp Asn Glu Pro Ser 65 70 75 80	240
ggg tac gcc caa aca gat tgt gta ttg gaa gca atg gct ttc ctt gaa Gly Tyr Ala Gln Thr Asp Cys Val Leu Glu Ala Met Ala Phe Leu Glu 85 90 95	288
gaa tcc cat ccc gga atc ttt gaa aat tcg tgt ctt gaa acg atg gag Glu Ser His Pro Gly Ile Phe Glu Asn Ser Cys Leu Glu Thr Met Glu 100 105 110	336
gtg att cag cag aca aga gtg gac aaa cta aca caa ggc cga caa act Val Ile Gln Gln Thr Arg Val Asp Lys Leu Thr Gln Gly Arg Gln Thr 115 120 125	384
tat gat tgg acc ttg aat agg aat caa cct gcc gca aca gca ctt gct Tyr Asp Trp Thr Leu Asn Arg Asn Gln Pro Ala Ala Thr Ala Leu Ala 130 135 140	432
aat acg att gaa gta ttc aga tca aat ggt ctg acc tcc aat gaa tcg Asn Thr Ile Glu Val Phe Arg Ser Asn Gly Leu Thr Ser Asn Glu Ser 145 150 155 160	480
ggg aga ttg atg gac ttc ctc aaa gat gtc atg gag tcc atg aac aag Gly Arg Leu Met Asp Phe Leu Lys Asp Val Met Glu Ser Met Asn Lys 165 170 175	528
gag gaa atg gaa ata aca aca cac ttc caa cgg aag aga aga gta aga Glu Glu Met Glu Ile Thr Thr His Phe Gln Arg Lys Arg Arg Val Arg 180 185 190	576
gac aac atg aca aag aga atg ata aca cag aga acc ata gga aag aaa Asp Asn Met Thr Lys Arg Met Ile Thr Gln Arg Thr Ile Gly Lys Lys 195 200 205	624
aaa caa cga tta agc aga aag agc tat cta atc aga aca tta acc cta Lys Gln Arg Leu Ser Arg Lys Ser Tyr Leu Ile Arg Thr Leu Thr Leu 210 215 220	672
aac aca atg acc aag gac gct gag aga ggg aaa ttg aaa cga cga gca Asn Thr Met Thr Lys Asp Ala Glu Arg Gly Lys Leu Lys Arg Arg Ala 225 230 235 240	720
atc gct acc cca ggg atg cag ata aga gga ttt gta tat ttt gtt gaa Ile Ala Thr Pro Gly Met Gln Ile Arg Gly Phe Val Tyr Phe Val Glu 245 250 255 260 265 270	768

ES 2 570 758 T3

			245				250				255					
aca	cta	gct	cga	aga	ata	tgt	gaa	aag	ctt	gaa	caa	tca	gga	ttg	cca	816
Thr	Leu	Ala	Arg	Arg	Ile	Cys	Glu	Lys	Leu	Glu	Gln	Ser	Gly	Leu	Pro	
			260				265				270					
gtt	ggc	ggt	aat	gag	aaa	aag	gcc	aaa	ctg	gct	aat	gtc	gtc	aga	aaa	864
Val	Gly	Gly	Asn	Glu	Lys	Lys	Ala	Lys	Leu	Ala	Asn	Val	Val	Arg	Lys	
			275				280				285					
atg	atg	act	aat	tcc	caa	gac	act	gaa	ctc	tcc	ttc	acc	atc	act	ggg	912
Met	Met	Thr	Asn	Ser	Gln	Asp	Thr	Glu	Leu	Ser	Phe	Thr	Ile	Thr	Gly	
			290				295				300					
gac	aat	acc	aaa	tgg	aat	gaa	aat	cag	aac	cca	cgc	ata	ttc	ctg	gca	960
Asp	Asn	Thr	Lys	Trp	Asn	Glu	Asn	Gln	Asn	Pro	Arg	Ile	Phe	Leu	Ala	
305				310				315				320				
atg	atc	aca	tac	ata	act	aga	gat	cag	cca	gaa	tgg	ttc	aga	aat	gtt	1008
Met	Ile	Thr	Tyr	Ile	Thr	Arg	Asp	Gln	Pro	Glu	Trp	Phe	Arg	Asn	Val	
			325				330				335					
cta	agc	att	gca	ccg	att	atg	ttc	tca	aat	aaa	atg	gca	aga	ctg	ggg	1056
Leu	Ser	Ile	Ala	Pro	Ile	Met	Phe	Ser	Asn	Lys	Met	Ala	Arg	Leu	Gly	
			340				345				350					
aaa	gga	tat	atg	ttt	gaa	agc	aaa	agt	atg	aaa	ttg	aga	act	caa	ata	1104
Lys	Gly	Tyr	Met	Phe	Glu	Ser	Lys	Ser	Met	Lys	Leu	Arg	Thr	Gln	Ile	
			355				360				365					
cca	gca	gaa	atg	cta	gca	agc	att	gac	cta	aaa	tat	ttc	aat	gat	tca	1152
Pro	Ala	Glu	Met	Leu	Ala	Ser	Ile	Asp	Leu	Lys	Tyr	Phe	Asn	Asp	Ser	
			370				375				380					
aca	aaa	aag	aaa	att	gaa	aag	ata	cga	cca	ctc	ctg	gtt	gac	ggg	act	1200
Thr	Lys	Lys	Lys	Ile	Glu	Lys	Ile	Arg	Pro	Leu	Leu	Val	Asp	Gly	Thr	
385				390				395				400				
gct	tca	ctg	agt	cct	ggc	atg	atg	atg	gga	atg	ttc	aac	atg	ttg	agc	1248
Ala	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Met	Met	Met	Gly	Met	Phe	Asn	Met	Leu	Ser	
			405				410				415					
act	gtg	ctg	ggt	gta	tcc	ata	tta	aac	ctg	ggc	cag	agg	aaa	tat	aca	1296
Thr	Val	Leu	Gly	Val	Ser	Ile	Leu	Asn	Leu	Gly	Gln	Arg	Lys	Tyr	Thr	
			420				425				430					
aag	acc	aca	tac	tgg	tgg	gat	ggt	ctg	caa	tca	tcc	gat	gac	ttt	gct	1344
Lys	Thr	Thr	Tyr	Trp	Trp	Asp	Gly	Leu	Gln	Ser	Ser	Asp	Asp	Phe	Ala	
			435				440				445					
ttg	ata	gtg	aat	gcg	cct	aat	cat	gaa	gga	ata	caa	gct	gga	gta	gac	1392
Leu	Ile	Val	Asn	Ala	Pro	Asn	His	Glu	Gly	Ile	Gln	Ala	Gly	Val	Asp	
			450				455				460					
aga	ttc	tat	aga	act	tgc	aaa	ctg	gtc	ggg	atc	aac	atg	agc	aaa	aag	1440

ES 2 570 758 T3

Arg	Phe	Tyr	Arg	Thr	Cys	Lys	Leu	Val	Gly	Ile	Asn	Met	Ser	Lys	Lys	
465					470					475					480	
aag	tcc	tac	ata	aat	aga	act	gga	aca	ttc	gaa	ttc	aca	agc	ttt	ttc	1488
Lys	Ser	Tyr	Ile	Asn	Arg	Thr	Gly	Thr	Phe	Glu	Phe	Thr	Ser	Phe	Phe	
				485					490					495		
tac	cgg	tat	ggt	ttt	gta	gcc	aat	ttc	agc	atg	gaa	cta	ccc	agt	ttt	1536
Tyr	Arg	Tyr	Gly	Phe	Val	Ala	Asn	Phe	Ser	Met	Glu	Leu	Pro	Ser	Phe	
			500					505					510			
ggg	gtt	tcc	gga	ata	aat	gaa	tct	gca	gac	atg	agc	att	gga	gtg	aca	1584
Gly	Val	Ser	Gly	Ile	Asn	Glu	Ser	Ala	Asp	Met	Ser	Ile	Gly	Val	Thr	
		515					520					525				
gtc	atc	aaa	aac	aac	atg	ata	aat	aat	gat	ctc	ggg	cct	gcc	acg	gca	1632
Val	Ile	Lys	Asn	Asn	Met	Ile	Asn	Asn	Asp	Leu	Gly	Pro	Ala	Thr	Ala	
	530						535				540					
caa	atg	gca	ctc	caa	ctc	ttc	att	aag	gat	tat	cgg	tac	aca	tac	cgg	1680
Gln	Met	Ala	Leu	Gln	Leu	Phe	Ile	Lys	Asp	Tyr	Arg	Tyr	Thr	Tyr	Arg	
545					550					555					560	
tgc	cat	aga	ggt	gat	acc	cag	ata	caa	acc	aga	aga	tct	ttt	gag	ttg	1728
Cys	His	Arg	Gly	Asp	Thr	Gln	Ile	Gln	Thr	Arg	Arg	Ser	Phe	Glu	Leu	
				565					570					575		
aag	aaa	ctg	tgg	gaa	cag	act	cga	tca	aag	act	ggg	cta	ctg	gta	tca	1776
Lys	Lys	Leu	Trp	Glu	Gln	Thr	Arg	Ser	Lys	Thr	Gly	Leu	Leu	Val	Ser	
			580					585					590			
gat	ggg	ggt	cca	aac	cta	tat	aac	atc	aga	aac	cta	cac	atc	ccg	gaa	1824
Asp	Gly	Gly	Pro	Asn	Leu	Tyr	Asn	Ile	Arg	Asn	Leu	His	Ile	Pro	Glu	
			595				600					605				
gtc	tgt	tta	aaa	tgg	gag	cta	atg	gat	gaa	gat	tat	aag	ggg	agg	cta	1872
Val	Cys	Leu	Lys	Trp	Glu	Leu	Met	Asp	Glu	Asp	Tyr	Lys	Gly	Arg	Leu	
	610					615					620					
tgc	aat	cca	ttg	aat	cct	ttc	ggt	agt	cac	aaa	gaa	att	gaa	tca	gtc	1920
Cys	Asn	Pro	Leu	Asn	Pro	Phe	Val	Ser	His	Lys	Glu	Ile	Glu	Ser	Val	
625					630					635					640	
aac	agt	gca	gta	gta	atg	cct	gct	cat	ggc	cct	gcc	aaa	agc	atg	gag	1968
Asn	Ser	Ala	Val	Val	Met	Pro	Ala	His	Gly	Pro	Ala	Lys	Ser	Met	Glu	
				645					650					655		
tat	gat	gct	gtt	gca	aca	aca	cat	tct	tgg	atc	ccc	aag	agg	aac	cgg	2016
Tyr	Asp	Ala	Val	Ala	Thr	Thr	His	Ser	Trp	Ile	Pro	Lys	Arg	Asn	Arg	
			660					665					670			
tcc	ata	ttg	aac	aca	agc	caa	agg	gga	ata	cta	gaa	gat	gag	cag	atg	2064
Ser	Ile	Leu	Asn	Thr	Ser	Gln	Arg	Gly	Ile	Leu	Glu	Asp	Glu	Gln	Met	
		675					680					685				

ES 2 570 758 T3

tat cag aaa tgc tgc aac ctg ttt gaa aaa ttc ttc ccc agc agc tca 2112
 Tyr Gln Lys Cys Cys Asn Leu Phe Glu Lys Phe Phe Pro Ser Ser Ser
 690 695 700

tac aga aga cca gtc gga att tct agt atg gtt gag gcc atg gta tcc 2160
 Tyr Arg Arg Pro Val Gly Ile Ser Ser Met Val Glu Ala Met Val Ser
 705 710 715 720

agg gcc cgc att gat gca cga att gac ttc gaa tct gga cgg ata aag 2208
 Arg Ala Arg Ile Asp Ala Arg Ile Asp Phe Glu Ser Gly Arg Ile Lys
 725 730 735

aag gat gag ttc gct gag atc atg aag atc tgt* tcc acc att gaa gag 2256
 Lys Asp Glu Phe Ala Glu Ile Met Lys Ile Cys Ser Thr Ile Glu Glu
 740 745 750

ctc aga cgg caa aaa tag 2274
 Leu Arg Arg Gln Lys
 755

<210> 66
 <211> 757
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 66

5

Met Asp Val Asn Pro Thr Leu Leu Phe Leu Lys Val Pro Ala Gln Asn
 1 5 10 15

Ala Ile Ser Thr Thr Phe Pro Tyr Thr Gly Asp Pro Pro Tyr Ser His
 20 25 30

Gly Thr Gly Thr Gly Tyr Thr Met Asp Thr Val Asn Arg Thr His Gln
 35 40 45

Tyr Ser Glu Lys Gly Lys Trp Thr Thr Asn Thr Glu Ile Gly Ala Pro
 50 55 60

Gln Leu Asn Pro Ile Asp Gly Pro Leu Pro Glu Asp Asn Glu Pro Ser
 65 70 75 80

Gly Tyr Ala Gln Thr Asp Cys Val Leu Glu Ala Met Ala Phe Leu Glu
 85 90 95

Glu Ser His Pro Gly Ile Phe Glu Asn Ser Cys Leu Glu Thr Met Glu
 100 105 110

10

ES 2 570 758 T3

Val Ile Gln Gln Thr Arg Val Asp Lys Leu Thr Gln Gly Arg Gln Thr
115 120 125

Tyr Asp Trp Thr Leu Asn Arg Asn Gln Pro Ala Ala Thr Ala Leu Ala
130 135 140

Asn Thr Ile Glu Val Phe Arg Ser Asn Gly Leu Thr Ser Asn Glu Ser
145 150 155 160

Gly Arg Leu Met Asp Phe Leu Lys Asp Val Met Glu Ser Met Asn Lys
165 170 175

Glu Glu Met Glu Ile Thr Thr His Phe Gln Arg Lys Arg Arg Val Arg
180 185 190

Asp Asn Met Thr Lys Arg Met Ile Thr Gln Arg Thr Ile Gly Lys Lys
195 200 205

Lys Gln Arg Leu Ser Arg Lys Ser Tyr Leu Ile Arg Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Asn Thr Met Thr Lys Asp Ala Glu Arg Gly Lys Leu Lys Arg Arg Ala
225 230 235 240

Ile Ala Thr Pro Gly Met Gln Ile Arg Gly Phe Val Tyr Phe Val Glu
245 250 255

Thr Leu Ala Arg Arg Ile Cys Glu Lys Leu Glu Gln Ser Gly Leu Pro
260 265 270

Val Gly Gly Asn Glu Lys Lys Ala Lys Leu Ala Asn Val Val Arg Lys
275 280 285

Met Met Thr Asn Ser Gln Asp Thr Glu Leu Ser Phe Thr Ile Thr Gly
290 295 300

Asp Asn Thr Lys Trp Asn Glu Asn Gln Asn Pro Arg Ile Phe Leu Ala
305 310 315 320

Met Ile Thr Tyr Ile Thr Arg Asp Gln Pro Glu Trp Phe Arg Asn Val
325 330 335

ES 2 570 758 T3

Leu Ser Ile Ala Pro Ile Met Phe Ser Asn Lys Met Ala Arg Leu Gly
 340 345 350

Lys Gly Tyr Met Phe Glu Ser Lys Ser Met Lys Leu Arg Thr Gln Ile
 355 360 365

Pro Ala Glu Met Leu Ala Ser Ile Asp Leu Lys Tyr Phe Asn Asp Ser
 370 375 380

Thr Lys Lys Lys Ile Glu Lys Ile Arg Pro Leu Leu Val Asp Gly Thr
 385 390 395 400

Ala Ser Leu Ser Pro Gly Met Met Met Gly Met Phe Asn Met Leu Ser
 405 410 415

Thr Val Leu Gly Val Ser Ile Leu Asn Leu Gly Gln Arg Lys Tyr Thr
 420 425 430

Lys Thr Thr Tyr Trp Trp Asp Gly Leu Gln Ser Ser Asp Asp Phe Ala
 435 440 445

Leu Ile Val Asn Ala Pro Asn His Glu Gly Ile Gln Ala Gly Val Asp
 450 455 460

Arg Phe Tyr Arg Thr Cys Lys Leu Val Gly Ile Asn Met Ser Lys Lys
 465 470 475 480

Lys Ser Tyr Ile Asn Arg Thr Gly Thr Phe Glu Phe Thr Ser Phe Phe
 485 490 495

Tyr Arg Tyr Gly Phe Val Ala Asn Phe Ser Met Glu Leu Pro Ser Phe
 500 505 510

Gly Val Ser Gly Ile Asn Glu Ser Ala Asp Met Ser Ile Gly Val Thr
 515 520 525

Val Ile Lys Asn Asn Met Ile Asn Asn Asp Leu Gly Pro Ala Thr Ala
 530 535 540

Gln Met Ala Leu Gln Leu Phe Ile Lys Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Arg

ES 2 570 758 T3

atg gaa gac ttt gtg cga cag tgc ttc aat cca atg atc gtc gag ctt	48
Met Glu Asp Phe Val Arg Gln Cys Phe Asn Pro Met Ile Val Glu Leu	
1 5 10 15	
gcg gaa aag gca atg aaa gaa tat gga gag aac ccg aaa atc gaa aca	96
Ala Glu Lys Ala Met Lys Glu Tyr Gly Glu Asn Pro Lys Ile Glu Thr	
20 25 30	
aac aaa ttt gca gca ata tgc act cac ttg gaa gtc tgc ttc atg tac	144
Asn Lys Phe Ala Ala Ile Cys Thr His Leu Glu Val Cys Phe Met Tyr	
35 40 45	
tcg gat ttc cac ttt ata aat gaa ctg ggt gag tca gtg gtc ata gag	192
Ser Asp Phe His Phe Ile Asn Glu Leu Gly Glu Ser Val Val Ile Glu	
50 55 60	
tct ggt gac cca aat gct ctt ttg aaa cac aga ttt gaa atc att gag	240
Ser Gly Asp Pro Asn Ala Leu Leu Lys His Arg Phe Glu Ile Ile Glu	
65 70 75 80	
ggg aga gat cga aca atg gca tgg aca gta gta aac agc atc tgc aac	288
Gly Arg Asp Arg Thr Met Ala Trp Thr Val Val Asn Ser Ile Cys Asn	
85 90 95	
acc aca aga gct gaa aaa cct aaa ttt ctt cca gat tta tac gac tat	336
Thr Thr Arg Ala Glu Lys Pro Lys Phe Leu Pro Asp Leu Tyr Asp Tyr	
100 105 110	
aaa gag aac aga ttt gtt gaa att ggt gtg aca agg aga gaa gtt cac	384
Lys Glu Asn Arg Phe Val Glu Ile Gly Val Thr Arg Arg Glu Val His	
115 120 125	
ata tac tac ctg gag aag gcc aac aaa ata aag tct gag aaa aca cat	432
Ile Tyr Tyr Leu Glu Lys Ala Asn Lys Ile Lys Ser Glu Lys Thr His	
130 135 140	
atc cac att ttc tca ttt aca gga gaa gaa atg gct aca aaa gcg gac	480
Ile His Ile Phe Ser Phe Thr Gly Glu Glu Met Ala Thr Lys Ala Asp	
145 150 155 160	
tat act ctt gat gaa gag agt aga gcc agg atc aag acc aga cta ttc	528
Tyr Thr Leu Asp Glu Glu Ser Arg Ala Arg Ile Lys Thr Arg Leu Phe	
165 170 175	

ES 2 570 758 T3

act ata aga caa gaa atg gcc agt aga ggc ctc tgg gat tcc ttt cgt	576
Thr Ile Arg Gln Glu Met Ala Ser Arg Gly Leu Trp Asp Ser Phe Arg	
180 185 190	
cag tcc gag aga ggc gaa gag aca att gaa gaa aga ttt gaa atc aca	624
Gln Ser Glu Arg Gly Glu Glu Thr Ile Glu Glu Arg Phe Glu Ile Thr	
195 200 205	
ggg acg atg cgc aag ctt gcc aat tac agt ctc cca ccg aac ttc tcc	672
Gly Thr Met Arg Lys Leu Ala Asn Tyr Ser Leu Pro Pro Asn Phe Ser	
210 215 220	
agc ctt gaa aat ttt aga gtc tat ata gat gga ttc gaa ccg aac ggc	720
Ser Leu Glu Asn Phe Arg Val Tyr Ile Asp Gly Phe Glu Pro Asn Gly	
225 230 235 240	
tgc att gag agt aag ctt tct caa atg tcc aaa gaa gta aat gcc aaa	768
Cys Ile Glu Ser Lys Leu Ser Gln Met Ser Lys Glu Val Asn Ala Lys	
245 250 255	
ata gaa cca ttt tca aag aca aca ccc cga cca ctc aaa atg cca ggt	816
Ile Glu Pro Phe Ser Lys Thr Thr Pro Arg Pro Leu Lys Met Pro Gly	
260 265 270	
ggt cca ccc tgc cat cag cga tcc aaa ttc ttg cta atg gat gct ctg	864
Gly Pro Pro Cys His Gln Arg Ser Lys Phe Leu Leu Met Asp Ala Leu	
275 280 285	
aaa ctg agc att gag gac cca agt cac gag gga gag ggg ata cca cta	912
Lys Leu Ser Ile Glu Asp Pro Ser His Glu Gly Glu Gly Ile Pro Leu	
290 295 300	
tat gat gca atc aaa tgc atg aaa act ttc ttt gga tgg aaa gag ccc	960
Tyr Asp Ala Ile Lys Cys Met Lys Thr Phe Phe Gly Trp Lys Glu Pro	
305 310 315 320	
agt att gtt aaa cca cat aaa aag ggt ata aac ccg aac tat ctc caa	1008
Ser Ile Val Lys Pro His Lys Lys Gly Ile Asn Pro Asn Tyr Leu Gln	
325 330 335	
act tgg aag caa gta tta gaa gaa ata caa gac ctt gag aac gaa gaa	1056
Thr Trp Lys Gln Val Leu Glu Glu Ile Gln Asp Leu Glu Asn Glu Glu	
340 345 350	
agg acc ccc aag acc aag aat atg aaa aaa aca agc caa ttg aaa tgg	1104
Arg Thr Pro Lys Thr Lys Asn Met Lys Lys Thr Ser Gln Leu Lys Trp	
355 360 365	
gca cta ggt gaa aat atg gca cca gag aaa gtg gat ttt gag gat tgt	1152
Ala Leu Gly Glu Asn Met Ala Pro Glu Lys Val Asp Phe Glu Asp Cys	
370 375 380	
aaa gac atc aat gat tta aaa caa tat gac agt gat gag cca gaa gca	1200
Lys Asp Ile Asn Asp Leu Lys Gln Tyr Asp Ser Asp Glu Pro Glu Ala	
385 390 395 400	

ES 2 570 758 T3

agg tct ctt gca agt tgg att caa agt gag ttc aac aag gct tgt gag	1248
Arg Ser Leu Ala Ser Trp Ile Gln Ser Glu Phe Asn Lys Ala Cys Glu	
405 410 415	
ctg aca gat tca agc tgg ata gag ctc gat gaa att ggg gag gat gtc	1296
Leu Thr Asp Ser Ser Trp Ile Glu Leu Asp Glu Ile Gly Glu Asp Val	
420 425 430	
gcc cca ata gaa tac att gcg agc atg agg aga aat tat ttt act gct	1344
Ala Pro Ile Glu Tyr Ile Ala Ser Met Arg Arg Asn Tyr Phe Thr Ala	
435 440 445	
gag att tcc cat tgt aga gca aca gaa tat ata atg aaa gga gtg tac	1392
Glu Ile Ser His Cys Arg Ala Thr Glu Tyr Ile Met Lys Gly Val Tyr	
450 455 460	
atc aac act gct cta ctc aat gca tcc tgt gct gcg atg gat gaa ttt	1440
Ile Asn Thr Ala Leu Leu Asn Ala Ser Cys Ala Ala Met Asp Glu Phe	
465 470 475 480	
caa tta att ccg atg ata agt aaa tgc agg acc aaa gaa ggg aga agg	1488
Gln Leu Ile Pro Met Ile Ser Lys Cys Arg Thr Lys Glu Gly Arg Arg	
485 490 495	
aaa aca aat tta tat gga ttc ata ata aag gga agg tcc cat tta aga	1536
Lys Thr Asn Leu Tyr Gly Phe Ile Ile Lys Gly Arg Ser His Leu Arg	
500 505 510	
aat gat act gac gtg gtg aac ttt gta agt atg gaa ttt tct ctc act	1584
Asn Asp Thr Asp Val Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu Thr	
515 520 525	
gat cca aga ttt gag cca cac aaa tgg gaa aaa tac tgc gtt cta gaa	1632
Asp Pro Arg Phe Glu Pro His Lys Trp Glu Lys Tyr Cys Val Leu Glu	
530 535 540	
att gga gac atg ctt tta aga act gct gta ggt caa gtg tca aga ccc	1680
Ile Gly Asp Met Leu Leu Arg Thr Ala Val Gly Gln Val Ser Arg Pro	
545 550 555 560	
atg ttt ttg tat gta agg aca aat gga acc tct aaa att aaa atg aaa	1728
Met Phe Leu Tyr Val Arg Thr Asn Gly Thr Ser Lys Ile Lys Met Lys	
565 570 575	
tgg gga atg gaa atg agg cgc tgc ctc ctt cag tct ctg caa cag att	1776
Trp Gly Met Glu Met Arg Arg Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln Ile	
580 585 590	
gaa agc atg atc gaa gct gag tcc tca gtc aaa gaa aag gac atg acc	1824
Glu Ser Met Ile Glu Ala Glu Ser Ser Val Lys Glu Lys Asp Met Thr	
595 600 605	
aaa gaa ttt ttt gag aac aaa tca gag aca tgg cct ata gga gag tcc	1872
Lys Glu Phe Phe Glu Asn Lys Ser Glu Thr Trp Pro Ile Gly Glu Ser	

ES 2 570 758 T3

610	615	620	
ccc aaa gga gtg gaa gag ggc tca atc ggg aag gtt tgc agg acc tta			1920
Pro Lys Gly Val Glu Glu Gly Ser Ile Gly Lys Val Cys Arg Thr Leu			
625	630	635	640
tta gca aaa tct gtg ttt aac agt tta tat gca tct cca caa ctg gaa			1968
Leu Ala Lys Ser Val Phe Asn Ser Leu Tyr Ala Ser Pro Gln Leu Glu			
	645	650	655
gga ttt tca gct gaa tct agg aaa tta ctt ctc att gtt cag gct ctt			2016
Gly Phe Ser Ala Glu Ser Arg Lys Leu Leu Leu Ile Val Gln Ala Leu			
	660	665	670
aga gat gac ctg gaa cct gga acc ttt gat att ggg ggg tta tat gaa			2064
Arg Asp Asp Leu Glu Pro Gly Thr Phe Asp Ile Gly Gly Leu Tyr Glu			
	675	680	685
tca att gag gag tgc ctg att aat gat ccc tgg gtt ttg ctt aat gca			2112
Ser Ile Glu Glu Cys Leu Ile Asn Asp Pro Trp Val Leu Leu Asn Ala			
	690	695	700
tct tgg ttc aac tcc ttc ctc aca cat gca ctg aag tag			2151
Ser Trp Phe Asn Ser Phe Leu Thr His Ala Leu Lys			
705	710	715	
<210> 68			
<211> 716			
<212> PRT			
<213> Virus de la influenza			
<400> 68			
Met Glu Asp Phe Val Arg Gln Cys Phe Asn Pro Met Ile Val Glu Leu			
1	5	10	15
Ala Glu Lys Ala Met Lys Glu Tyr Gly Glu Asn Pro Lys Ile Glu Thr			
	20	25	30
Asn Lys Phe Ala Ala Ile Cys Thr His Leu Glu Val Cys Phe Met Tyr			
	35	40	45
Ser Asp Phe His Phe Ile Asn Glu Leu Gly Glu Ser Val Val Ile Glu			
	50	55	60
Ser Gly Asp Pro Asn Ala Leu Leu Lys His Arg Phe Glu Ile Ile Glu			
65	70	75	80
Gly Arg Asp Arg Thr Met Ala Trp Thr Val Val Asn Ser Ile Cys Asn			

5

ES 2 570 758 T3

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

ES 2 570 758 T3

Tyr Asp Ala Ile Lys Cys Met Lys Thr Phe Phe Gly Trp Lys Glu Pro
 305 310 315 320
 Ser Ile Val Lys Pro His Lys Lys Gly Ile Asn Pro Asn Tyr Leu Gln
 325 330 335
 Thr Trp Lys Gln Val Leu Glu Glu Ile Gln Asp Leu Glu Asn Glu Glu
 340 345 350
 Arg Thr Pro Lys Thr Lys Asn Met Lys Lys Thr Ser Gln Leu Lys Trp
 355 360 365
 Ala Leu Gly Glu Asn Met Ala Pro Glu Lys Val Asp Phe Glu Asp Cys
 370 375 380
 Lys Asp Ile Asn Asp Leu Lys Gln Tyr Asp Ser Asp Glu Pro Glu Ala
 385 390 395 400
 Arg Ser Leu Ala Ser Trp Ile Gln Ser Glu Phe Asn Lys Ala Cys Glu
 405 410 415
 Leu Thr Asp Ser Ser Trp Ile Glu Leu Asp Glu Ile Gly Glu Asp Val
 420 425 430
 Ala Pro Ile Glu Tyr Ile Ala Ser Met Arg Arg Asn Tyr Phe Thr Ala
 435 440 445
 Glu Ile Ser His Cys Arg Ala Thr Glu Tyr Ile Met Lys Gly Val Tyr
 450 455 460
 Ile Asn Thr Ala Leu Leu Asn Ala Ser Cys Ala Ala Met Asp Glu Phe
 465 470 475 480
 Gln Leu Ile Pro Met Ile Ser Lys Cys Arg Thr Lys Glu Gly Arg Arg
 485 490 495
 Lys Thr Asn Leu Tyr Gly Phe Ile Ile Lys Gly Arg Ser His Leu Arg
 500 505 510
 Asn Asp Thr Asp Val Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu Thr
 515 520 525

ES 2 570 758 T3

Asp Pro Arg Phe Glu Pro His Lys Trp Glu Lys Tyr Cys Val Leu Glu
530 535 540

Ile Gly Asp Met Leu Leu Arg Thr Ala Val Gly Gln Val Ser Arg Pro
545 550 555 560

Met Phe Leu Tyr Val Arg Thr Asn Gly Thr Ser Lys Ile Lys Met Lys
565 570 575

Trp Gly Met Glu Met Arg Arg Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln Ile
580 585 590

Glu Ser Met Ile Glu Ala Glu Ser Ser Val Lys Glu Lys Asp Met Thr
595 600 605

Lys Glu Phe Phe Glu Asn Lys Ser Glu Thr Trp Pro Ile Gly Glu Ser
610 615 620

Pro Lys Gly Val Glu Glu Gly Ser Ile Gly Lys Val Cys Arg Thr Leu
625 630 635 640

Leu Ala Lys Ser Val Phe Asn Ser Leu Tyr Ala Ser Pro Gln Leu Glu
645 650 655

Gly Phe Ser Ala Glu Ser Arg Lys Leu Leu Leu Ile Val Gln Ala Leu
660 665 670

Arg Asp Asp Leu Glu Pro Gly Thr Phe Asp Ile Gly Gly Leu Tyr Glu
675 680 685

Ser Ile Glu Glu Cys Leu Ile Asn Asp Pro Trp Val Leu Leu Asn Ala
690 695 700

Ser Trp Phe Asn Ser Phe Leu Thr His Ala Leu Lys
705 710 715

<210> 69
<211> 844
5 <212> ADN
<213> Virus de la influenza
<220>
<221> CDS
10 <222> (1) ..(690)
<400> 69

ES 2 570 758 T3

atg gat tcc aac act gtg tca agc ttt cag gta gac tgt ttt ctt tgg 48
Met Asp Ser Asn Thr Val Ser Ser Phe Gln Val Asp Cys Phe Leu Trp
1 5 10 15

cat gtc cgt aaa cga ttc gca gac caa gaa ctg ggt gat gcc cca ttc 96
His Val Arg Lys Arg Phe Ala Asp Gln Glu Leu Gly Asp Ala Pro Phe
20 25 30

ctt gac cgg ctt cgc cga gac cag aag tcc cta agg gga aga ggt agc 144
Leu Asp Arg Leu Arg Arg Asp Gln Lys Ser Leu Arg Gly Arg Gly Ser
35 40 45

act ctt ggt ctg gac atc gaa aca gcc act cat gca gga aag cag ata 192
Thr Leu Gly Leu Asp Ile Glu Thr Ala Thr His Ala Gly Lys Gln Ile
50 55 60

gtg gag cag att ctg gaa aag gaa tca gat gag gca ctt aaa atg acc 240
Val Glu Gln Ile Leu Glu Lys Glu Ser Asp Glu Ala Leu Lys Met Thr
65 70 75 80

att gcc tct gtt cct gct tca cgc tac tta act gac atg act ctt gat 288
Ile Ala Ser Val Pro Ala Ser Arg Tyr Leu Thr Asp Met Thr Leu Asp
85 90 95

gag atg tca aga gac tgg ttc atg ctc atg ccc aag caa aaa gta aca 336
Glu Met Ser Arg Asp Trp Phe Met Leu Met Pro Lys Gln Lys Val Thr
100 105 110

ggc tcc cta tgt ata aga atg gac cag gca atc atg gat aag aac atc 384
Gly Ser Leu Cys Ile Arg Met Asp Gln Ala Ile Met Asp Lys Asn Ile
115 120 125

ata ctt aaa gca aac ttt agt gtg att ttc gaa agg ctg gaa aca cta 432
Ile Leu Lys Ala Asn Phe Ser Val Ile Phe Glu Arg Leu Glu Thr Leu
130 135 140

ata cta ctt aga gcc ttc acc gaa gaa gga gca gtc gtt ggc gaa att 480
Ile Leu Leu Arg Ala Phe Thr Glu Glu Gly Ala Val Val Gly Glu Ile
145 150 155 160

tca cca tta cct tct ctt cca gga cat act aat gag gat gtc aaa aat 528
Ser Pro Leu Pro Ser Leu Pro Gly His Thr Asn Glu Asp Val Lys Asn
165 170 175

gca att ggg gtc ctc atc gga gga ctt aaa tgg aat gat aat acg gtt 576
Ala Ile Gly Val Leu Ile Gly Gly Leu Lys Trp Asn Asp Asn Thr Val
180 185 190

aga atc tct gaa act cta cag aga ttc gct tgg aga agc agt cat gaa 624
Arg Ile Ser Glu Thr Leu Gln Arg Phe Ala Trp Arg Ser Ser His Glu
195 200 205

aat ggg aga cct tca ttc cct tca aaa cag aaa cga aaa atg gag aga 672
Asn Gly Arg Pro Ser Phe Pro Ser Lys Gln Lys Arg Lys Met Glu Arg
210 215 220

aca att aag cca gaa att tgaagaaata agatggttga ttgaagaagt 720
Thr Ile Lys Pro Glu Ile
225 230

gcgacataga ttgaaaaata cagaaaatag ttttgaacaa ataacattta tgcaagcctt 780

acaactattg cttgaagtag aacaagagat aagaactttc tcgtttcagc ttatttaatg 840

ataa 844

ES 2 570 758 T3

<211> 230
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 70

5

Met Asp Ser Asn Thr Val Ser Ser Phe Gln Val Asp Cys Phe Leu Trp
 1 5 10 15

His Val Arg Lys Arg Phe Ala Asp Gln Glu Leu Gly Asp Ala Pro Phe
 20 25 30

Leu Asp Arg Leu Arg Arg Asp Gln Lys Ser Leu Arg Gly Arg Gly Ser
 35 40 45

Thr Leu Gly Leu Asp Ile Glu Thr Ala Thr His Ala Gly Lys Gln Ile
 50 55 60

Val Glu Gln Ile Leu Glu Lys Glu Ser Asp Glu Ala Leu Lys Met Thr
 65 70 75 80

Ile Ala Ser Val Pro Ala Ser Arg Tyr Leu Thr Asp Met Thr Leu Asp
 85 90 95

Glu Met Ser Arg Asp Trp Phe Met Leu Met Pro Lys Gln Lys Val Thr
 100 105 110

Gly Ser Leu Cys Ile Arg Met Asp Gln Ala Ile Met Asp Lys Asn Ile
 115 120 125

Ile Leu Lys Ala Asn Phe Ser Val Ile Phe Glu Arg Leu Glu Thr Leu
 130 135 140

Ile Leu Leu Arg Ala Phe Thr Glu Glu Gly Ala Val Val Gly Glu Ile
 145 150 155 160

Ser Pro Leu Pro Ser Leu Pro Gly His Thr Asn Glu Asp Val Lys Asn
 165 170 175

Ala Ile Gly Val Leu Ile Gly Gly Leu Lys Trp Asn Asp Asn Thr Val
 180 185 190

Arg Ile Ser Glu Thr Leu Gln Arg Phe Ala Trp Arg Ser Ser His Glu
 195 200 205

Asn Gly Arg Pro Ser Phe Pro Ser Lys Gln Lys Arg Lys Met Glu Arg
 210 215 220

Thr Ile Lys Pro Glu Ile
 225 230

10

<210> 71
 <211> 1497
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

ES 2 570 758 T3

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1497)
 <400> 71

5

atg gcg tct caa ggc acc aaa cga tcc tat gaa cag atg gaa act gat	48
Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp	
1 5 10 15	
ggg gaa cgc cag aat gca act gaa atc aga gca tct gtc gga agg atg	96
Gly Glu Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Arg Met	
20 25 30	
gtg gga gga atc gga cgg ttt tat gtc cag atg tgt act gag ctt aaa	144
Val Gly Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Val Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys	
35 40 45	
cta aac gac cat gaa ggg cgg ctg att cag aac agc ata aca ata gaa	192
Leu Asn Asp His Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Ile Thr Ile Glu	
50 55 60	

ES 2 570 758 T3

agg atg gtg ctt tcg gca ttc gac gaa aga aga aac aag tat ctc gag	240
Arg Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Lys Tyr Leu Glu	
65 70 75 80	
gag cat ccc agt gct ggg aaa gac cct aag aaa acg gga ggc ccg ata	288
Glu His Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile	
85 90 95	
tac aga aga aaa gat ggg aaa tgg atg agg gaa ctc atc ctc cat gat	336
Tyr Arg Arg Lys Asp Gly Lys Trp Met Arg Glu Leu Ile Leu His Asp	
100 105 110	
aaa gaa gaa atc atg aga atc tgg cgt cag gcc aac aat ggt gaa gac	384
Lys Glu Glu Ile Met Arg Ile Trp Arg Gln Ala Asn Asn Gly Glu Asp	
115 120 125	
gct act gct ggt ctt act cat atg atg atc tgg cac tcc aat ctc aat	432
Ala Thr Ala Gly Leu Thr His Met Met Ile Trp His Ser Asn Leu Asn	
130 135 140	
gac acc aca tac caa aga aca agg gct ctt gtt cgg act ggg atg gat	480
Asp Thr Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Thr Gly Met Asp	
145 150 155 160	
ccc aga atg tgc tct ctg atg caa ggc tca acc ctc cca cgg aga tct	528
Pro Arg Met Cys Ser Leu Met Gln Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser	
165 170 175	
gga gcc gct ggt gct gca gta aaa ggc gtt gga aca atg gta atg gaa	576
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Val Lys Gly Val Gly Thr Met Val Met Glu	
180 185 190	
ctc atc aga atg atc aag cgc gga ata aat gat cgg aat ttc tgg aga	624
Leu Ile Arg Met Ile Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg	
195 200 205	
ggt gaa aat ggt cga aga acc aga att gct tat gaa aga atg tgc aat	672
Gly Glu Asn Gly Arg Arg Thr Arg Ile Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn	
210 215 220	
atc ctc aaa ggg aaa ttt cag aca gca gca caa cgg gct atg atg gac	720
Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Arg Ala Met Met Asp	
225 230 235 240	
cag gtg agg gaa ggc cgc aat cct gga aac gct gag att gag gat ctc	768
Gln Val Arg Glu Gly Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu	
245 250 255	
att ttc ttg gca cga tca gca ctt att ttg aga gga tca gta gcc cat	816
Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His	
260 265 270	
aaa tca tgc cta cct gcc tgt gtt tat ggc ctt gca cta acc agt ggg	864
Lys Ser Cys Leu Pro Ala Cys Val Tyr Gly Leu Ala Leu Thr Ser Gly	

ES 2 570 758 T3

275	280	285	
tat gac ttt gag aag gaa gga tac tct ctg gtt gga att gat cct ttc			912
Tyr Asp Phe Glu Lys Glu Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe			
290	295	300	
aaa cta ctc cag aac agt caa att ttc agt cta atc aga cca aaa gaa			960
Lys Leu Leu Gln Asn Ser Gln Ile Phe Ser Leu Ile Arg Pro Lys Glu			
305	310	315	320
aac cca gca cac aaa agc cag ttg gtg tgg atg gca tgc cat tct gca			1008
Asn Pro Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys His Ser Ala			
325	330	335	
gca ttt gag gat ctg aga gtt tta aat ttc att aga gga acc aaa gta			1056
Ala Phe Glu Asp Leu Arg Val Leu Asn Phe Ile Arg Gly Thr Lys Val			
340	345	350	
atc cca aga gga cag tta aca acc aga gga gtt caa att gct tca aat			1104
Ile Pro Arg Gly Gln Leu Thr Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn			
355	360	365	
gaa aac atg gag aca ata aat tct agc aca ctt gaa ctg aga agc aaa			1152
Glu Asn Met Glu Thr Ile Asn Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Lys			
370	375	380	
tat tgg gca ata agg acc aga agc gga gga aac acc agt caa cag aga			1200
Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Ser Gln Gln Arg			
385	390	395	400
gca tct gca gga cag ata agt gtg caa cct act ttc tca gta cag aga			1248
Ala Ser Ala Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser Val Gln Arg			
405	410	415	
aat ctt ccc ttt gag aga gca acc att atg gct gca ttc act ggt aac			1296
Asn Leu Pro Phe Glu Arg Ala Thr Ile Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn			
420	425	430	
act gaa gga agg act tcc gac atg aga acg gaa atc ata agg atg atg			1344
Thr Glu Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Thr Glu Ile Ile Arg Met Met			
435	440	445	
gaa aat gcc aaa tca gaa gat gtg tct ttc cag ggg cgg gga gtc ttc			1392
Glu Asn Ala Lys Ser Glu Asp Val Ser Phe Gln Gly Arg Gly Val Phe			
450	455	460	
gag ctc tcg gac gaa aag gca acg aac ccg atc gtg cct tcc ttt gac			1440
Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Thr Asn Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp			
465	470	475	480
atg agc aat gaa ggg tct tat ttc ttc gga gac aat gct gag gag ttt			1488
Met Ser Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Phe			
485	490	495	
gac agt taa			1497
Asp Ser			

5

<210> 72
 <211> 498
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 72

ES 2 570 758 T3

Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp
 1 5 10 15

Gly Glu Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Arg Met
 20 25 30

Val Gly Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Val Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys
 35 40 45

Leu Asn Asp His Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Ile Thr Ile Glu
 50 55 60

Arg Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Lys Tyr Leu Glu
 65 70 75 80

Glu His Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile
 85 90 95

Tyr Arg Arg Lys Asp Gly Lys Trp Met Arg Glu Leu Ile Leu His Asp
 100 105 110

Lys Glu Glu Ile Met Arg Ile Trp Arg Gln Ala Asn Asn Gly Glu Asp
 115 120 125

Ala Thr Ala Gly Leu Thr His Met Met Ile Trp His Ser Asn Leu Asn
 130 135 140

Asp Thr Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Thr Gly Met Asp
 145 150 155 160

Pro Arg Met Cys Ser Leu Met Gln Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser
 165 170 175

ES 2 570 758 T3

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Val Lys Gly Val Gly Thr Met Val Met Glu
180 185 190

Leu Ile Arg Met Ile Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg
195 200 205

Gly Glu Asn Gly Arg Arg Thr Arg Ile Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn
210 215 220

Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Arg Ala Met Met Asp
225 230 235 240

Gln Val Arg Glu Gly Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu
245 250 255

Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His
260 265 270

Lys Ser Cys Leu Pro Ala Cys Val Tyr Gly Leu Ala Leu Thr Ser Gly
275 280 285

Tyr Asp Phe Glu Lys Glu Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe
290 295 300

Lys Leu Leu Gln Asn Ser Gln Ile Phe Ser Leu Ile Arg Pro Lys Glu
305 310 315 320

Asn Pro Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys His Ser Ala
325 330 335

Ala Phe Glu Asp Leu Arg Val Leu Asn Phe Ile Arg Gly Thr Lys Val
340 345 350

Ile Pro Arg Gly Gln Leu Thr Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn
355 360 365

Glu Asn Met Glu Thr Ile Asn Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Lys
370 375 380

Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Ser Gln Gln Arg
385 390 395 400

ES 2 570 758 T3

Ala Ser Ala Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Thr Phe Ser Val Gln Arg
 405 410 415

Asn Leu Pro Phe Glu Arg Ala Thr Ile Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn
 420 425 430

Thr Glu Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Thr Glu Ile Ile Arg Met Met
 435 440 445

Glu Asn Ala Lys Ser Glu Asp Val Ser Phe Gln Gly Arg Gly Val Phe
 450 455 460

Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Thr Asn Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp
 465 470 475 480

Met Ser Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Phe
 485 490 495

Asp Ser

<210> 73

<211> 1413

<212> ADN

<213> Virus de la influenza

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1413)

<400> 73

5

10

atg aat cca aat caa aag ata ata gca att gga ttt gca tca ttg ggg 48
 Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Ala Ile Gly Phe Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

ata tta atc att aat gtc att ctc cat gta gtc agc att ata gta aca 96
 Ile Leu Ile Ile Asn Val Ile Leu His Val Val Ser Ile Ile Val Thr
 20 25 30

gta ctg gtc ctc aat aac aat aga aca gat ctg aac tgc aaa ggg acg 144
 Val Leu Val Leu Asn Asn Asn Arg Thr Asp Leu Asn Cys Lys Gly Thr
 35 40 45

atc ata aga gaa tac aat gaa aca gta aga gta gaa aaa ott act caa 192
 Ile Ile Arg Glu Tyr Asn Glu Thr Val Arg Val Glu Lys Leu Thr Gln
 50 55 60

ES 2 570 758 T3

tgg tat aat acc agt aca att aag tac ata gag aga cct tca aat gaa	240
Trp Tyr Asn Thr Ser Thr Ile Lys Tyr Ile Glu Arg Pro Ser Asn Glu	
65 70 75 80	
tac tac atg aat aac act gaa cca ctt tgt gag gcc caa ggc ttt gca	288
Tyr Tyr Met Asn Asn Thr Glu Pro Leu Cys Glu Ala Gln Gly Phe Ala	
85 90 95	
cca ttt tcc aaa gat aat gga ata cga att ggg tgc aga ggc cat gtt	336
Pro Phe Ser Lys Asp Asn Gly Ile Arg Ile Gly Ser Arg Gly His Val	
100 105 110	
ttt gtg ata aga gaa cct ttt gta tca tgt tgc ccc tca gaa tgt aga	384
Phe Val Ile Arg Glu Pro Phe Val Ser Cys Ser Pro Ser Glu Cys Arg	
115 120 125	
acc ttt ttc ctc aca cag ggc tca tta ctc aat gac aaa cat tct aac	432
Thr Phe Phe Leu Thr Gln Gly Ser Leu Leu Asn Asp Lys His Ser Asn	
130 135 140	
ggc aca ata aag gat cga agt ccg tat agg act ttg atg agt gtc aaa	480
Gly Thr Ile Lys Asp Arg Ser Pro Tyr Arg Thr Leu Met Ser Val Lys	
145 150 155 160	
ata ggg caa tca cct aat gta tat caa gct agg ttt gaa tgc gtg gca	528
Ile Gly Gln Ser Pro Asn Val Tyr Gln Ala Arg Phe Glu Ser Val Ala	
165 170 175	
tgg tca gca aca gca tgc cat gat gga aaa aaa tgg atg aca gtt gga	576
Trp Ser Ala Thr Ala Cys His Asp Gly Lys Lys Trp Met Thr Val Gly	
180 185 190	
gtc aca ggg ccc gac aat caa gca att gca gta gtg aac tat gga ggt	624
Val Thr Gly Pro Asp Asn Gln Ala Ile Ala Val Val Asn Tyr Gly Gly	
195 200 205	
gtt ccg gtt gat att att aat tca tgg gca ggg gat att tta aga acc	672
Val Pro Val Asp Ile Ile Asn Ser Trp Ala Gly Asp Ile Leu Arg Thr	
210 215 220	
caa gaa tca tca tgc acc tgc att aaa gga gac tgt tat tgg gta atg	720
Gln Glu Ser Ser Cys Thr Cys Ile Lys Gly Asp Cys Tyr Trp Val Met	
225 230 235 240	
act gat gga ccg gca aat agg caa gct aaa tat agg ata ttc aaa gca	768
Thr Asp Gly Pro Ala Asn Arg Gln Ala Lys Tyr Arg Ile Phe Lys Ala	
245 250 255	
aaa gat gga aga gta att gga caa act gat ata agt ttc aat ggg gga	816
Lys Asp Gly Arg Val Ile Gly Gln Thr Asp Ile Ser Phe Asn Gly Gly	
260 265 270	
cac ata gag gag tgt tct tgt tac ccc aat gaa ggg aag gtg gaa tgc	864
His Ile Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Asn Glu Gly Lys Val Glu Cys	

ES 2 570 758 T3

275	280	285	
ata tgc agg gac aat tgg act gga aca aat aga cca att ctg gta ata Ile Cys Arg Asp Asn Trp Thr Gly Thr Asn Arg Pro Ile Leu Val Ile 290 295 300			912
tct tct gat cta tcg tac aca gtt gga tat ttg tgt gct ggc att ccc Ser Ser Asp Leu Ser Tyr Thr Val Gly Tyr Leu Cys Ala Gly Ile Pro 305 310 315 320			960
act gac act cct agg gga gag gat agt caa ttc aca ggc tca tgt aca Thr Asp Thr Pro Arg Gly Glu Asp Ser Gln Phe Thr Gly Ser Cys Thr 325 330 335			1008
agt cct ttg gga aat aaa gga tac ggt gta aaa ggc ttc ggg ttt cga Ser Pro Leu Gly Asn Lys Gly Tyr Gly Val Lys Gly Phe Gly Phe Arg 340 345 350			1056
caa gga act gac gta tgg gcc gga agg aca att agt agg act tca aga Gln Gly Thr Asp Val Trp Ala Gly Arg Thr Ile Ser Arg Thr Ser Arg 355 360 365			1104
tca gga ttc gaa ata ata aaa atc agg aat ggt tgg aca cag aac agt Ser Gly Phe Glu Ile Ile Lys Ile Arg Asn Gly Trp Thr Gln Asn Ser 370 375 380			1152
aag gac caa atc agg agg caa gtg att atc gat gac cca aat tgg tca Lys Asp Gln Ile Arg Arg Gln Val Ile Ile Asp Asp Pro Asn Trp Ser 385 390 395 400			1200
gga tat agc ggt tct ttc aca ttg ccg gtt gaa ctg aca aaa aag gga Gly Tyr Ser Gly Ser Phe Thr Leu Pro Val Glu Leu Thr Lys Lys Gly 405 410 415			1248
tgt ttg gtc ccc tgt ttc tgg gtt gaa atg att aga ggt aaa cct gaa Cys Leu Val Pro Cys Phe Trp Val Glu Met Ile Arg Gly Lys Pro Glu 420 425 430			1296
gaa aca aca ata tgg acc tct agc agc tcc att gtg atg tgt gga gta Glu Thr Thr Ile Trp Thr Ser Ser Ser Ser Ile Val Met Cys Gly Val 435 440 445			1344
gat cat aaa att gcc agt tgg tca tgg cac gat gga gct att ctt ccc Asp His Lys Ile Ala Ser Trp Ser Trp His Asp Gly Ala Ile Leu Pro 450 455 460			1392
ttt gac atc gat aag atg taa Phe Asp Ile Asp Lys Met 465 470			1413

<210> 74

<211> 470

<212> PRT

<213> Virus de la influenza

<400> 74

5

ES 2 570 758 T3

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Ala Ile Gly Phe Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Ile Leu Ile Ile Asn Val Ile Leu His Val Val Ser Ile Ile Val Thr
 20 25 30

Val Leu Val Leu Asn Asn Asn Arg Thr Asp Leu Asn Cys Lys Gly Thr
 35 40 45

Ile Ile Arg Glu Tyr Asn Glu Thr Val Arg Val Glu Lys Leu Thr Gln
 50 55 60

Trp Tyr Asn Thr Ser Thr Ile Lys Tyr Ile Glu Arg Pro Ser Asn Glu
 65 70 75 80

Tyr Tyr Met Asn Asn Thr Glu Pro Leu Cys Glu Ala Gln Gly Phe Ala
 85 90 95

Pro Phe Ser Lys Asp Asn Gly Ile Arg Ile Gly Ser Arg Gly His Val
 100 105 110

Phe Val Ile Arg Glu Pro Phe Val Ser Cys Ser Pro Ser Glu Cys Arg
 115 120 125

Thr Phe Phe Leu Thr Gln Gly Ser Leu Leu Asn Asp Lys His Ser Asn
 130 135 140

Gly Thr Ile Lys Asp Arg Ser Pro Tyr Arg Thr Leu Met Ser Val Lys
 145 150 155 160

Ile Gly Gln Ser Pro Asn Val Tyr Gln Ala Arg Phe Glu Ser Val Ala
 165 170 175

Trp Ser Ala Thr Ala Cys His Asp Gly Lys Lys Trp Met Thr Val Gly
 180 185 190

Val Thr Gly Pro Asp Asn Gln Ala Ile Ala Val Val Asn Tyr Gly Gly
 195 200 205

ES 2 570 758 T3

Val Pro Val Asp Ile Ile Asn Ser Trp Ala Gly Asp Ile Leu Arg Thr
 210 215 220

Gln Glu Ser Ser Cys Thr Cys Ile Lys Gly Asp Cys Tyr Trp Val Met
 225 230 235 240

Thr Asp Gly Pro Ala Asn Arg Gln Ala Lys Tyr Arg Ile Phe Lys Ala
 245 250 255

Lys Asp Gly Arg Val Ile Gly Gln Thr Asp Ile Ser Phe Asn Gly Gly
 260 265 270

His Ile Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Asn Glu Gly Lys Val Glu Cys
 275 280 285

Ile Cys Arg Asp Asn Trp Thr Gly Thr Asn Arg Pro Ile Leu Val Ile
 290 295 300

Ser Ser Asp Leu Ser Tyr Thr Val Gly Tyr Leu Cys Ala Gly Ile Pro
 305 310 315 320

Thr Asp Thr Pro Arg Gly Glu Asp Ser Gln Phe Thr Gly Ser Cys Thr
 325 330 335

Ser Pro Leu Gly Asn Lys Gly Tyr Gly Val Lys Gly Phe Gly Phe Arg
 340 345 350

Gln Gly Thr Asp Val Trp Ala Gly Arg Thr Ile Ser Arg Thr Ser Arg
 355 360 365

Ser Gly Phe Glu Ile Ile Lys Ile Arg Asn Gly Trp Thr Gln Asn Ser
 370 375 380

Lys Asp Gln Ile Arg Arg Gln Val Ile Ile Asp Asp Pro Asn Trp Ser
 385 390 395 400

Gly Tyr Ser Gly Ser Phe Thr Leu Pro Val Glu Leu Thr Lys Lys Gly
 405 410 415

Cys Leu Val Pro Cys Phe Trp Val Glu Met Ile Arg Gly Lys Pro Glu
 420 425 430

Glu Thr Thr Ile Trp Thr Ser Ser Ser Ile Val Met Cys Gly Val
 435 440 445

Asp His Lys Ile Ala Ser Trp Ser Trp His Asp Gly Ala Ile Leu Pro
 450 455 460

Phe Asp Ile Asp Lys Met
 465 470

5

<210> 75
 <211> 981

ES 2 570 758 T3

5

<212> ADN

<213> Virus de la influenza

<220>

<221> CDS

<222> (1) ..(756)

<400> 75

atg agt ctt cta acc gag gtc gaa acg tac gtt ctc tct atc gta cca	48
Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Tyr Val Leu Ser Ile Val Pro	
1 5 10 15	
tca ggc ccc ctc aaa gcc gag atc gcg cag aga ctt gaa gat gtc ttt	96
Ser Gly Pro Leu Lys Ala Glu Ile Ala Gln Arg Leu Glu Asp Val Phe	
20 25 30	
gcg gga aag aac acc gat ctt gag gca ctc atg gaa tgg cta aag aca	144
Ala Gly Lys Asn Thr Asp Leu Glu Ala Leu Met Glu Trp Leu Lys Thr	
35 40 45	
aga cca atc ctg tca cct ctg act aaa ggg att tta gga ttt gta ttc	192
Arg Pro Ile Leu Ser Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe	
50 55 60	
acg ctc acc gtg ccc agt gag cga gga ctg cag cgt aga cgc ttt gtc	240
Thr Leu Thr Val Pro Ser Glu Arg Gly Leu Gln Arg Arg Arg Phe Val	
65 70 75 80	
caa aat gcc ctt agt gga aac gga gat cca aac aac atg gac aga gca	288
Gln Asn Ala Leu Ser Gly Asn Gly Asp Pro Asn Asn Met Asp Arg Ala	
85 90 95	
gta aaa ctg tac agg aag ctt aaa aga gaa ata aca ttc cat ggg gca	336
Val Lys Leu Tyr Arg Lys Leu Lys Arg Glu Ile Thr Phe His Gly Ala	
100 105 110	
aaa gag gtg gca ctc agc tat tcc act ggt gca cta gcc agc tgc atg	384
Lys Glu Val Ala Leu Ser Tyr Ser Thr Gly Ala Leu Ala Ser Cys Met	
115 120 125	

ES 2 570 758 T3

gga ctc ata tac aac aga atg gga act gtt aca acc gaa gtg gca ttt 432
 Gly Leu Ile Tyr Asn Arg Met Gly Thr Val Thr Thr Glu Val Ala Phe
 130 135 140

ggc ctg gta tgc gcc aca tgt gaa cag att gct gat tcc cag cat cga 480
 Gly Leu Val Cys Ala Thr Cys Glu Gln Ile Ala Asp Ser Gln His Arg
 145 150 155 160

tct cac agg cag atg gtg aca aca acc aac cca tta atc aga cat gaa 528
 Ser His Arg Gln Met Val Thr Thr Thr Asn Pro Leu Ile Arg His Glu
 165 170 175

aac aga atg gta tta gcc agt acc acg gct aaa gcc atg gaa cag atg 576
 Asn Arg Met Val Leu Ala Ser Thr Thr Ala Lys Ala Met Glu Gln Met
 180 185 190

gca gga tcg agt gag cag gca gca gag gcc atg gag gtt gct agt agg 624
 Ala Gly Ser Ser Glu Gln Ala Ala Glu Ala Met Glu Val Ala Ser Arg
 195 200 205

gct agg cag atg gta cag gca atg aga acc att ggg acc cac cct agc 672
 Ala Arg Gln Met Val Gln Ala Met Arg Thr Ile Gly Thr His Pro Ser
 210 215 220

tcc agt gcc ggt ttg aaa gat gat ctc ctt gaa aat tta cag gcc tac 720
 Ser Ser Ala Gly Leu Lys Asp Asp Leu Leu Glu Asn Leu Gln Ala Tyr
 225 230 235 240

cag aaa cgg atg gga gtg caa atg cag cga ttc aag tgatcctctc 766
 Gln Lys Arg Met Gly Val Gln Met Gln Arg Phe Lys
 245 250

gtcattgcag caagtatcat tgggatcttg cacttgatat tgtggattct tgatcgtctt 826

ttcttcaaat tcatttatcg tcgccttaaa tacgggttga aaagagggcc ttctacggaa 886

ggagtacctg agtctatgag ggaagaatat cggcaggaac agcagaatgc tgtggatggt 946

gacgatggtc attttgtcaa catagagctg gagta 981

<210> 76
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 76

Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Tyr Val Leu Ser Ile Val Pro
 1 5 10 15

Ser Gly Pro Leu Lys Ala Glu Ile Ala Gln Arg Leu Glu Asp Val Phe
 20 25 30

5

10

ES 2 570 758 T3

Ala Gly Lys Asn Thr Asp Leu Glu Ala Leu Met Glu Trp Leu Lys Thr
 35 40 45

Arg Pro Ile Leu Ser Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe
 50 55 60

Thr Leu Thr Val Pro Ser Glu Arg Gly Leu Gln Arg Arg Arg Phe Val
 65 70 75 80

Gln Asn Ala Leu Ser Gly Asn Gly Asp Pro Asn Asn Met Asp Arg Ala
 85 90 95

Val Lys Leu Tyr Arg Lys Leu Lys Arg Glu Ile Thr Phe His Gly Ala
 100 105 110

Lys Glu Val Ala Leu Ser Tyr Ser Thr Gly Ala Leu Ala Ser Cys Met
 115 120 125

Gly Leu Ile Tyr Asn Arg Met Gly Thr Val Thr Thr Glu Val Ala Phe
 130 135 140

Gly Leu Val Cys Ala Thr Cys Glu Gln Ile Ala Asp Ser Gln His Arg
 145 150 155 160

Ser His Arg Gln Met Val Thr Thr Thr Asn Pro Leu Ile Arg His Glu
 165 170 175

Asn Arg Met Val Leu Ala Ser Thr Thr Ala Lys Ala Met Glu Gln Met
 180 185 190

Ala Gly Ser Ser Glu Gln Ala Ala Glu Ala Met Glu Val Ala Ser Arg
 195 200 205

Ala Arg Gln Met Val Gln Ala Met Arg Thr Ile Gly Thr His Pro Ser
 210 215 220

Ser Ser Ala Gly Leu Lys Asp Asp Leu Leu Glu Asn Leu Gln Ala Tyr
 225 230 235 240

Gln Lys Arg Met Gly Val Gln Met Gln Arg Phe Lys

245

250

5

<210> 77
 <211> 1698
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza
 <220>

10

<221> CDS
 <222> (1) ..(1698)
 <400> 77

ES 2 570 758 T3

atg aag aca acc att att tta ata cta ctg acc cat tgg gcc tac agt	48
Met Lys Thr Thr Ile Ile Leu Ile Leu Leu Thr His Trp Ala Tyr Ser	
1 5 10 15	
caa aac cca atc agt ggc aat aac aca gcc aca ctg tgt ctg gga cac	96
Gln Asn Pro Ile Ser Gly Asn Asn Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly His	
20 25 30	
cat gca gta gca aat gga aca ttg gta aaa aca atg agt gat gat caa	144
His Ala Val Ala Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Met Ser Asp Asp Gln	
35 40 45	
att gag gtg aca aat gct aca gaa tta gtt cag agc att tca atg ggg	192
Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ile Ser Met Gly	
50 55 60	
aaa ata tgc aac aaa tca tat aga att cta gat gga aga aat tgc aca	240
Lys Ile Cys Asn Lys Ser Tyr Arg Ile Leu Asp Gly Arg Asn Cys Thr	
65 70 75 80	
tta ata gat gca atg cta gga gac ccc cac tgt gac gcc ttt cag tat	288
Leu Ile Asp Ala Met Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Ala Phe Gln Tyr	
85 90 95	
gag agt tgg gac ctc ttt ata gaa aga agc agc gct ttc agc aat tgc	336
Glu Ser Trp Asp Leu Phe Ile Glu Arg Ser Ser Ala Phe Ser Asn Cys	
100 105 110	
tac cca tat gac atc cct gac tat gca ccg ctc cga tcc att gta gca	384
Tyr Pro Tyr Asp Ile Pro Asp Tyr Ala Pro Leu Arg Ser Ile Val Ala	
115 120 125	
tcc tca ggg aca gtg gaa ttc aca gca gag gga ttc aca tgg aca ggt	432
Ser Ser Gly Thr Val Glu Phe Thr Ala Glu Gly Phe Thr Trp Thr Gly	
130 135 140	
gta act caa aac gga aga agt gga gcc tgc aaa agg gga tca gcc gat	480
Val Thr Gln Asn Gly Arg Ser Gly Ala Cys Lys Arg Gly Ser Ala Asp	
145 150 155 160	
agt ttc ttt agc cga ctg aat tgg cta aca aaa tct gga agc tct tac	528

ES 2 570 758 T3

Ser	Phe	Phe	Ser	Arg	Leu	Asn	Trp	Leu	Thr	Lys	Ser	Gly	Ser	Ser	Tyr	
				165					170					175		
ccc	aca	ttg	aat	gtg	aca	atg	cct	aac	aat	aaa	aat	ttc	gac	aag	cta	576
Pro	Thr	Leu	Asn	Val	Thr	Met	Pro	Asn	Asn	Lys	Asn	Phe	Asp	Lys	Leu	
			180					185				190				
tac	atc	ttg	ggg	att	cat	cac	ccg	agc	tca	aat	caa	gag	cag	aca	aaa	624
Tyr	Ile	Trp	Gly	Ile	His	His	Pro	Ser	Ser	Asn	Gln	Glu	Gln	Thr	Lys	
		195					200					205				
ttg	tac	atc	caa	gaa	tca	gga	cga	gta	aca	gtc	tca	aca	aaa	aga	agt	672
Leu	Tyr	Ile	Gln	Glu	Ser	Gly	Arg	Val	Thr	Val	Ser	Thr	Lys	Arg	Ser	
	210					215					220					
caa	caa	aca	ata	atc	cct	aac	atc	gga	tct	aga	ccg	ttg	gtc	aga	ggc	720
Gln	Gln	Thr	Ile	Ile	Pro	Asn	Ile	Gly	Ser	Arg	Pro	Leu	Val	Arg	Gly	
225					230					235					240	
caa	tca	ggc	agg	ata	agc	ata	tac	ttg	acc	att	gta	aaa	cct	gga	gat	768
Gln	Ser	Gly	Arg	Ile	Ser	Ile	Tyr	Trp	Thr	Ile	Val	Lys	Pro	Gly	Asp	
			245					250						255		
atc	cta	atg	ata	aac	agt	aat	ggc	aac	tta	ggt	gca	ccg	cgg	gga	tat	816
Ile	Leu	Met	Ile	Asn	Ser	Asn	Gly	Asn	Leu	Val	Ala	Pro	Arg	Gly	Tyr	
			260					265					270			
ttt	aaa	ttg	aac	aca	ggg	aaa	agc	tct	gta	atg	aga	tcc	gat	gta	ccc	864
Phe	Lys	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Ser	Ser	Val	Met	Arg	Ser	Asp	Val	Pro	
		275					280					285				
ata	gac	att	tgt	gtg	tct	gaa	tgt	att	aca	cca	aat	gga	agc	atc	tcc	912
Ile	Asp	Ile	Cys	Val	Ser	Glu	Cys	Ile	Thr	Pro	Asn	Gly	Ser	Ile	Ser	
	290					295					300					
aac	gac	aag	cca	ttc	caa	aat	gtg	aac	aaa	ggt	aca	tat	gga	aaa	tgc	960
Asn	Asp	Lys	Pro	Phe	Gln	Asn	Val	Asn	Lys	Val	Thr	Tyr	Gly	Lys	Cys	
305					310					315					320	
ccc	aag	tat	atc	agg	caa	aac	act	tta	aag	ctg	gcc	act	ggg	atg	agg	1008
Pro	Lys	Tyr	Ile	Arg	Gln	Asn	Thr	Leu	Lys	Leu	Ala	Thr	Gly	Met	Arg	
				325					330					335		
aat	gta	cca	gaa	aag	caa	acc	aga	gga	atc	ttt	gga	gca	ata	gcg	gga	1056
Asn	Val	Pro	Glu	Lys	Gln	Thr	Arg	Gly	Ile	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	
			340					345					350			
ttc	atc	gaa	aac	ggc	ttg	gaa	gga	atg	ggt	gat	ggg	ttg	tat	ggg	ttc	1104
Phe	Ile	Glu	Asn	Gly	Trp	Glu	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Phe	
		355					360					365				
cga	tat	caa	aac	tct	gaa	gga	aca	ggg	caa	gct	gca	gat	cta	aag	agc	1152
Arg	Tyr	Gln	Asn	Ser	Glu	Gly	Thr	Gly	Gln	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser	
	370					375					380					

ES 2 570 758 T3

act	caa	gca	gcc	atc	gac	cag	att	aat	gga	aag	tta	aac	aga	gtg	att	1200
Thr	Gln	Ala	Ala	Ile	Asp	Gln	Ile	Asn	Gly	Lys	Leu	Asn	Arg	Val	Ile	
385					390					395					400	
gaa	aga	acc	aat	gag	aaa	ttc	cat	caa	ata	gag	aag	gaa	ttc	tca	gaa	1248
Glu	Arg	Thr	Asn	Glu	Lys	Phe	His	Gln	Ile	Glu	Lys	Glu	Phe	Ser	Glu	
				405					410					415		
gta	gaa	gga	aga	att	cag	gac	ttg	gag	aaa	tat	gta	gaa	gac	acc	aaa	1296
Val	Glu	Gly	Arg	Ile	Gln	Asp	Leu	Glu	Lys	Tyr	Val	Glu	Asp	Thr	Lys	
				420				425					430			
ata	gac	cta	tgg	tcc	tac	aat	gca	gaa	ttg	ctg	gtg	gct	cta	gaa	aat	1344
Ile	Asp	Leu	Trp	Ser	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Ala	Leu	Glu	Asn	
		435					440					445				
caa	cat	aca	att	gac	tta	aca	gat	gca	gaa	atg	aat	aaa	tta	ttt	gag	1392
Gln	His	Thr	Ile	Asp	Leu	Thr	Asp	Ala	Glu	Met	Asn	Lys	Leu	Phe	Glu	
	450					455					460					
aag	act	aga	cgc	cag	tta	aga	gaa	aac	gca	gaa	gac	atg	gga	ggt	gga	1440
Lys	Thr	Arg	Arg	Gln	Leu	Arg	Glu	Asn	Ala	Glu	Asp	Met	Gly	Gly	Gly	
465					470					475					480	
tgt	ttc	aag	att	tac	cac	aaa	tgt	gat	aat	gca	tgc	att	gaa	tca	ata	1488
Cys	Phe	Lys	Ile	Tyr	His	Lys	Cys	Asp	Asn	Ala	Cys	Ile	Glu	Ser	Ile	
				485					490					495		
aga	act	ggg	aca	tat	gac	cat	tac	ata	tac	aaa	gat	gaa	gca	tta	aac	1536
Arg	Thr	Gly	Thr	Tyr	Asp	His	Tyr	Ile	Tyr	Lys	Asp	Glu	Ala	Leu	Asn	
			500					505					510			
aat	cga	ttt	cag	atc	aaa	ggt	gta	gag	ttg	aaa	tca	ggc	tac	aaa	gat	1584
Asn	Arg	Phe	Gln	Ile	Lys	Gly	Val	Glu	Leu	Lys	Ser	Gly	Tyr	Lys	Asp	
		515					520					525				
tgg	ata	ctg	tgg	att	tca	ttc	gcc	ata	tca	tgc	ttc	tta	att	tgc	gtt	1632
Trp	Ile	Leu	Trp	Ile	Ser	Phe	Ala	Ile	Ser	Cys	Phe	Leu	Ile	Cys	Val	
	530					535					540					
gtt	cta	ttg	ggt	ttc	att	atg	tgg	gct	tgc	caa	aaa	ggc	aac	atc	aga	1680
Val	Leu	Leu	Gly	Phe	Ile	Met	Trp	Ala	Cys	Gln	Lys	Gly	Asn	Ile	Arg	
545					550					555					560	
tgc	aac	att	tgc	att	tga											1698
Cys	Asn	Ile	Cys	Ile												
				565												

<210> 78
 <211> 565
 <212> PRT
 <213> Virus de la influenza
 <400> 78

5

ES 2 570 758 T3

Met Lys Thr Thr Ile Ile Leu Ile Leu Leu Thr His Trp Ala Tyr Ser
1 5 10 15

Gln Asn Pro Ile Ser Gly Asn Asn Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly His
20 25 30

His Ala Val Ala Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Met Ser Asp Asp Gln
35 40 45

Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ile Ser Met Gly
50 55 60

Lys Ile Cys Asn Lys Ser Tyr Arg Ile Leu Asp Gly Arg Asn Cys Thr
65 70 75 80

Leu Ile Asp Ala Met Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Ala Phe Gln Tyr
85 90 95

Glu Ser Trp Asp Leu Phe Ile Glu Arg Ser Ser Ala Phe Ser Asn Cys
100 105 110

Tyr Pro Tyr Asp Ile Pro Asp Tyr Ala Pro Leu Arg Ser Ile Val Ala
115 120 125

Ser Ser Gly Thr Val Glu Phe Thr Ala Glu Gly Phe Thr Trp Thr Gly
130 135 140

Val Thr Gln Asn Gly Arg Ser Gly Ala Cys Lys Arg Gly Ser Ala Asp
145 150 155 160

Ser Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr Lys Ser Gly Ser Ser Tyr
165 170 175

Pro Thr Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Lys Asn Phe Asp Lys Leu
180 185 190

Tyr Ile Trp Gly Ile His His Pro Ser Ser Asn Gln Glu Gln Thr Lys
195 200 205

Leu Tyr Ile Gln Glu Ser Gly Arg Val Thr Val Ser Thr Lys Arg Ser
210 215 220

ES 2 570 758 T3

Gln Gln Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Leu Val Arg Gly
 225 .230 235 240

Gln Ser Gly Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly Asp
 245 250 255

Ile Leu Met Ile Asn Ser Asn Gly Asn Leu Val Ala Pro Arg Gly Tyr
 260 265 270

Phe Lys Leu Asn Thr Gly Lys Ser Ser Val Met Arg Ser Asp Val Pro
 275 280 285

Ile Asp Ile Cys Val Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile Ser
 290 295 300

Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Val Thr Tyr Gly Lys Cys
 305 310 315 320

Pro Lys Tyr Ile Arg Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met Arg
 325 330 335

Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly
 340 345 350

Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Phe
 355 360 365

Arg Tyr Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser
 370 375 380

Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Ile
 385 390 395 400

Glu Arg Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser Glu
 405 410 415

Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr Lys
 420 425 430

Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn

ES 2 570 758 T3

435

440

445

Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ala Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu
 450 455 460

~~Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Gly Gly~~
 465 470 475 480

Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile
 485 490 495

Arg Thr Gly Thr Tyr Asp His Tyr Ile Tyr Lys Asp Glu Ala Leu Asn
 500 505 510

Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys Asp
 515 520 525

Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Ile Cys Val
 530 535 540

Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile Arg
 545 550 555 560

Cys Asn Ile Cys Ile
 565

<210> 79

<211> 20

<212> ADN

5 <213> Virus de la influenza

<400> 79

tatgcatcgc tccgatccat 20

10 <210> 80

<211> 21

<212> ADN

<213> Virus de la influenza

15 <400> 80

gctccacttc tccgtttg a 21

<210> 81

<211> 30

20 <212> ADN

<213> Virus de la influenza

<400> 81

aattcacagc agagggattc acatggacag 30

25 <210> 82

<211> 24

<212> ADN

<213> Virus de la influenza

30 <220>

<221> variación

<222> (7) ..(7)

<223> r = a o g

<400> 82
 catggartgg ctaaagacaa gacc 24

5 <210> 83
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

10 <220>
 <221> variación
 <222> (18) ..(18)
 <223> k = g o t

15 <400> 83
 agggcatttt ggacaaakcg tcta 24

20 <210> 84
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

25 <400> 84
 acgctaccg tgcccagt 18

30 <210> 85
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

35 <400> 85
 tattcgtctc agggagcaaa agcagggg 28

40 <210> 86
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

45 <400> 86
 tgtaatacga ctactatag ggctccactt ctccgtttt ga 42

50 <210> 87
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

55 <400> 87
 gatcgctctt caggagcaa aagcaggtag 30

<210> 88
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Virus de la influenza

<400> 88
 tgtaatacga ctactatag ggcattttgg acaaagcgtc 40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un virus de la influenza A canina aislado que es capaz de infectar un animal cánido, en donde el virus de la influenza comprende un polipéptido de hemaglutinina (HA) o un polinucleótido que codifica un polipéptido de HA, en donde el polipéptido de HA comprende:
- (a) la secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 16, 32, 33 o 34; o
 (b) una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 95% o más con la secuencia mostrada en los SEQ ID NO: 33 o 34, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una serina en la posición de aminoácido 82, una leucina en la posición de aminoácido 221, una treonina en la posición de aminoácido 327, y una treonina en la posición de aminoácido 482.
- 10 2. El virus de la influenza de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polipéptido de HA comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID NO: 16, 32, 33 o 34.
- 15 3. El virus de la influenza de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 15 o el SEQ ID NO: 31, o una secuencia de nucleótidos que tiene una identidad de secuencia de 98% o más con el SEQ ID NO: 15 o el SEQ ID NO: 31.
- 20 4. El virus de la influenza de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polinucleótido codifica un polipéptido de HA que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34.
- 25 5. El virus de la influenza de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34.
- 30 6. El virus de la influenza de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polinucleótido codifica un polipéptido de HA que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de más de 95% con el SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, y en donde el polipéptido de HA comprende una serina en la posición 82, una leucina en la posición 221, una treonina en la posición 327 y una treonina en la posición 482 de la secuencia de aminoácidos.
- 35 7. El virus de la influenza de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polipéptido de HA comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de más de 95% con el SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, y en donde el polipéptido de HA comprende una serina en la posición 82, una leucina en la posición 221, una treonina en la posición 327 y una treonina en la posición 482 de la secuencia de aminoácidos.
- 40 8. El virus de la influenza de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente uno o más polinucleótidos, en donde uno o más polinucleótidos comprenden una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en los SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75 y 77.
- 45 9. Un polinucleótido aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de hemaglutinina (HA), en donde el polipéptido de HA comprende:
- (a) la secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 16, 32, 33 o 34; o
 (b) una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 95% o más con la secuencia mostrada en los SEQ ID NO: 33 o 34, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una serina en la posición de aminoácido 82, una leucina en la posición de aminoácido 221, una treonina en la posición de aminoácido 327, y una treonina en la posición de aminoácido 482.
- 50 10. El polinucleótido según la reivindicación 9, en donde el polinucleótido codifica un polipéptido de HA que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID NO: 16, 32, 33 o 34.
- 55 11. El polinucleótido según la reivindicación 9, en donde el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 15 o el SEQ ID NO: 31, o una secuencia de nucleótidos que tiene una identidad de secuencia de 98% o más con el SEQ ID NO: 15 o el SEQ ID NO: 31 .
- 60 12. El polinucleótido según la reivindicación 9, en donde el polinucleótido codifica un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o el polinucleótido codifica un polipéptido que

tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34.

5 13. Una constructo de expresión de polinucleótido que comprende el polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12.

10 14. La constructo de expresión de polinucleótido de la reivindicación 13, en donde el constructo comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34.

15. Un polipéptido aislado codificado por el polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12.

15 16. El polipéptido según la reivindicación 15, en donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34.

20 17. Una composición que comprende un inmunógeno del virus de la influenza de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende opcionalmente adicionalmente un coadyuvante, en donde el inmunógeno es capaz de inducir una respuesta inmunológica contra un virus de la influenza que es capaz de infectar un animal cánido y en donde el inmunógeno comprende un polipéptido de hemaglutinina (HA), o un polinucleótido que codifica el polipéptido de HA, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

25 18. La composición de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el inmunógeno comprende virus completo libre de células, o una porción del mismo; un polinucleótido viral; una proteína viral; un polipéptido o péptido viral; una célula infectada por virus; un constructo basado en un vector viral recombinante; un virus reagrupado; o un ácido nucleico desnudo del virus.

30 19. La composición según la reivindicación 17, en donde la composición comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34; o la composición comprende un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34.

35 20. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, para uso en la inducción de una respuesta inmunológica en un animal contra el virus de la influenza de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

40 21. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la respuesta inmunológica es una respuesta inmunológica protectora que previene o inhibe la infección del animal por un virus de la influenza.

22. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el animal es un cánido.

45 23. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el animal cánido es un perro doméstico.

24. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la composición está en una forma que debe ser administrada por vía parenteral.

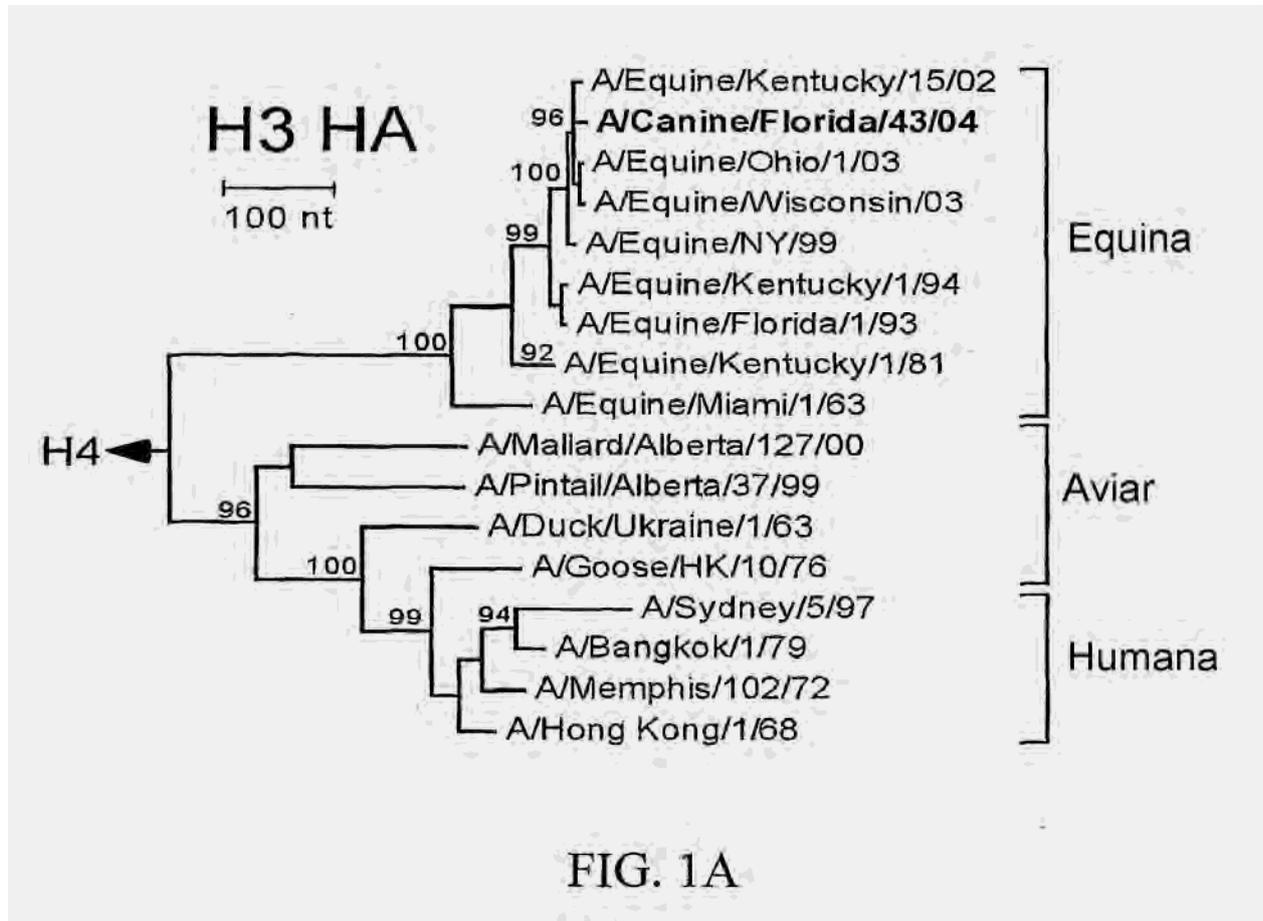
50 25. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la composición está en una forma que debe ser administrada por vía subcutánea, intraperitoneal, o intramuscular.

26. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la composición está en una forma que debe ser administrada por vía nasal o por vía oral.

55 27. La composición para su uso según la reivindicación 20, en donde la composición comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34; o la composición comprende un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34.

60 28. Una célula aislada, in vitro que comprende el virus de la influenza de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o el polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12.

29. La célula de acuerdo con la reivindicación 28, en donde la célula es una célula animal de cánido.
- 5 30. Una vacuna para su uso en la inducción de una respuesta inmunológica en un animal cánido contra un virus de la influenza canina, en donde la vacuna comprende un virus de la influenza canina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un constructo de expresión de polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14, o una polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 15 ó 16, o una composición de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, o una composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 27.
- 10 31. La vacuna para su uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el virus de la influenza comprende un polipéptido que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 18, 20, 22, 24, 26, 28 o 30.
- 15 32. La vacuna para su uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el virus de la influenza comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 18, 20, 22, 24, 26, 28 o 30, o que codifica un polipéptido que tiene una identidad de secuencia de 99% o más con la secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 18, 20, 22, 24, 26, 28 o 30.
- 20 33. La vacuna para su uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el virus de la influenza comprende un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 17, 19, 21, 23, 25, 27 o 29, o que tiene una identidad de secuencia de 98% o más con la secuencia de nucleótidos mostrada en cualquiera de los SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 17, 19, 21, 23, 25, 27 o 29.
- 25 34. La vacuna para su uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el virus de la influenza es inactivado o atenuado.
- 30 35. La vacuna para su uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el virus de la influenza se proporciona en un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 35 36. La vacuna para su uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el virus de la influenza comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido de hemaglutinina (HA) que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de más de 95% con el SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, en donde el polipéptido de HA comprende una serina en la posición 82, una leucina en la posición 221, una treonina en la posición 327 y una treonina en la posición 482 de la secuencia de aminoácidos.
- 40 37. La vacuna para su uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el virus de la influenza comprende un polipéptido de hemaglutinina (HA) que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de más de 95% con el SEQ ID NO: 33 o el SEQ ID NO: 34, en donde el polipéptido de HA comprende una serina en la posición 82, una leucina en la posición 221, una treonina en la posición 327 y una treonina en la posición 482 de la secuencia de aminoácidos.
- 45 38. La vacuna para su uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el virus de la influenza canina comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido de hemaglutinina (HA) que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID NO: 16, 32, 33 o 34.
- 50 39. La vacuna para su uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 15 o el SEQ ID NO: 31, o una secuencia de nucleótidos que tiene una identidad de secuencia de 98% o más con el SEQ ID NO: 15 o el SEQ ID NO: 31.



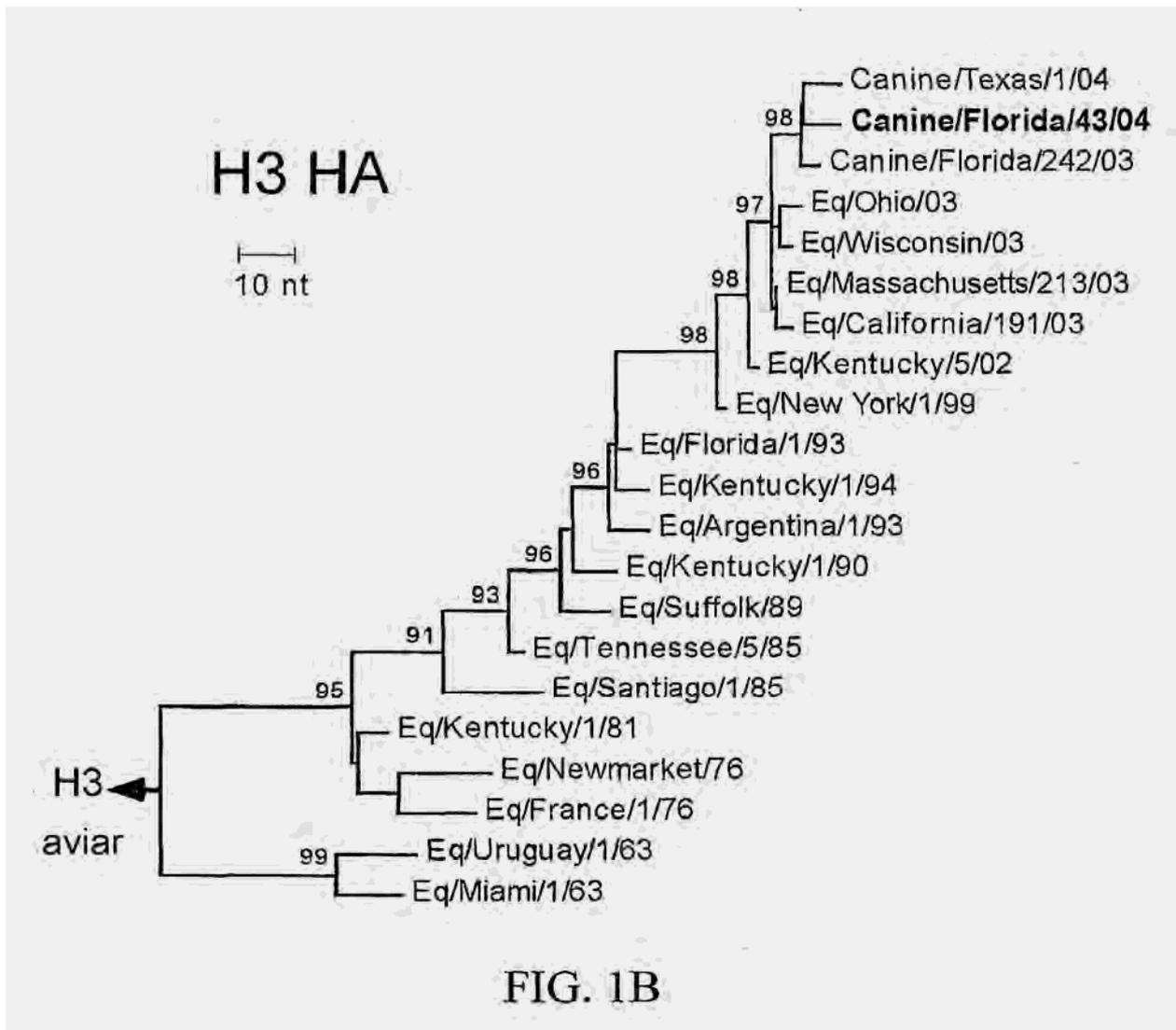


FIG. 2A

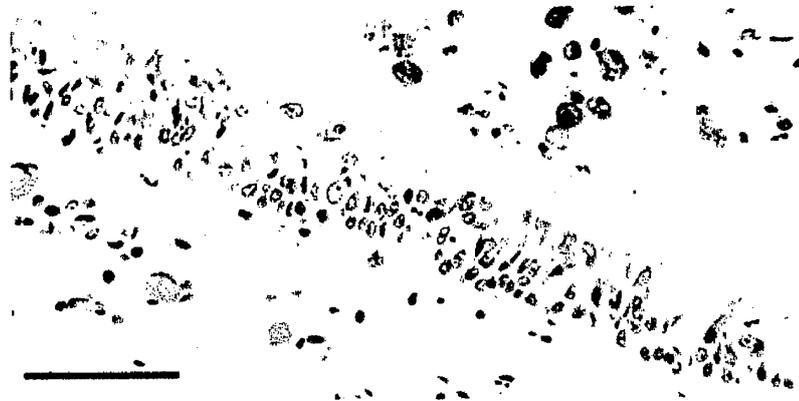


FIG. 2B





FIG. 3A



FIG. 3B

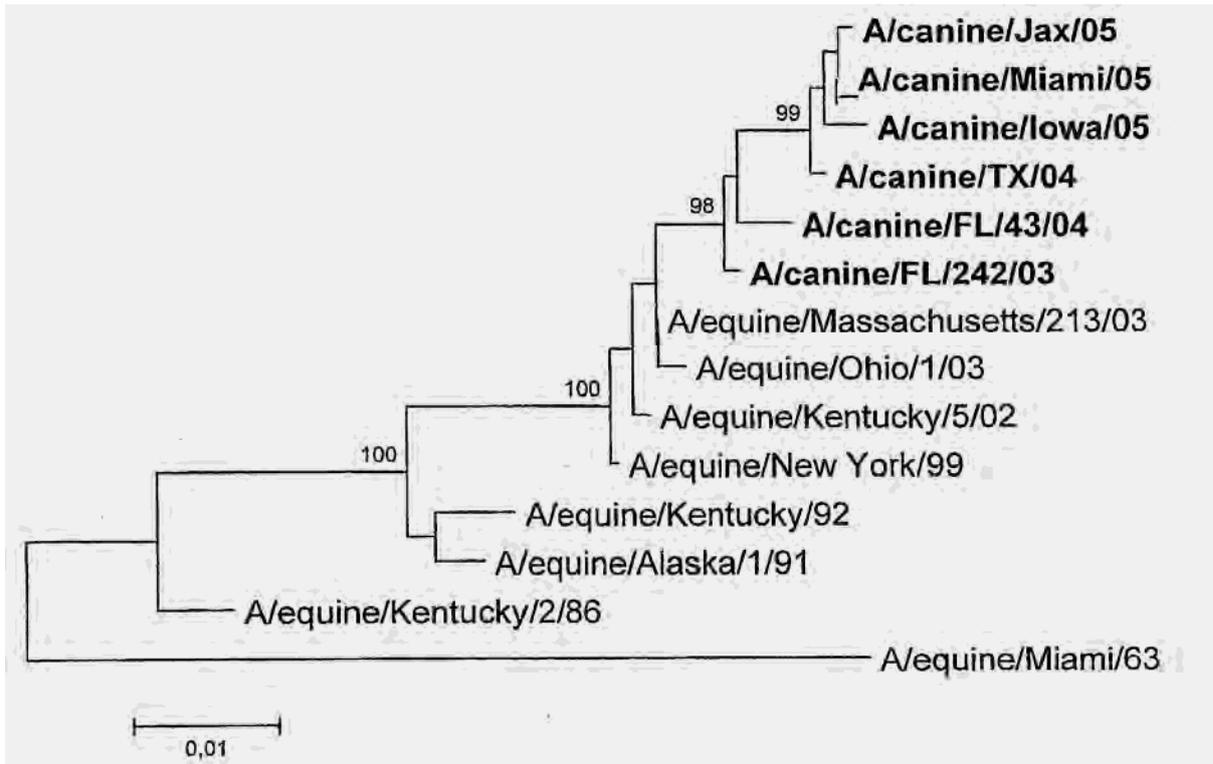


FIG. 4A

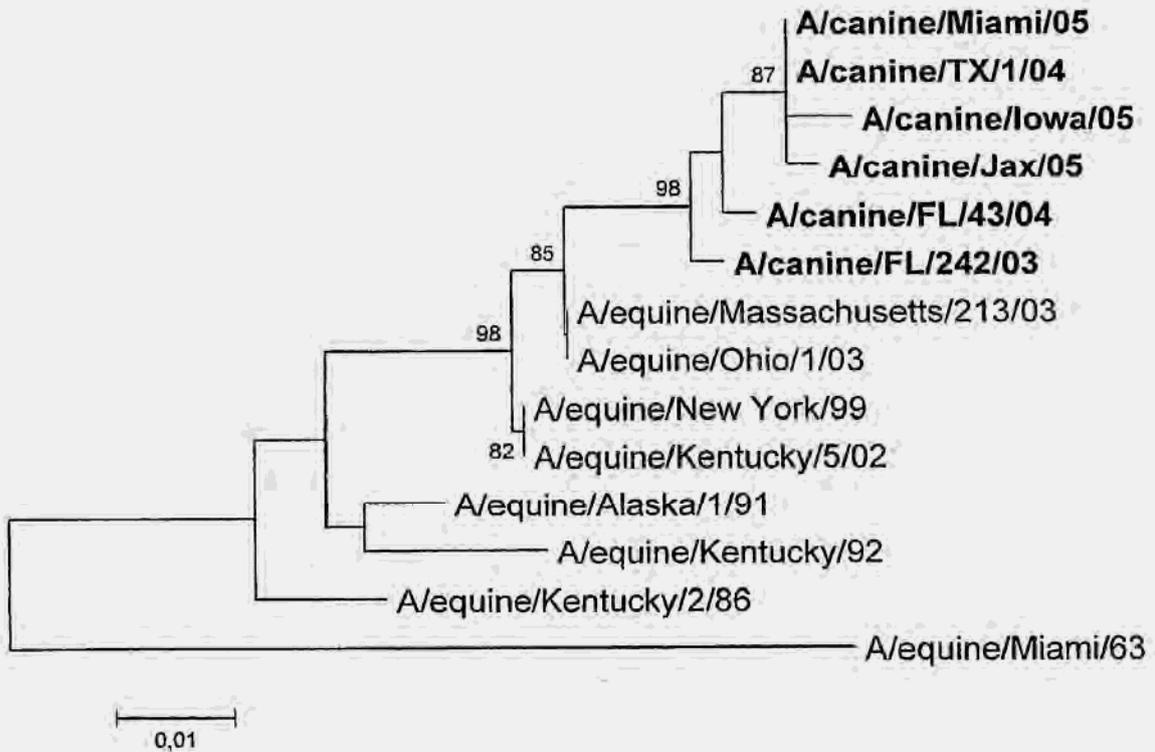


FIG. 4B

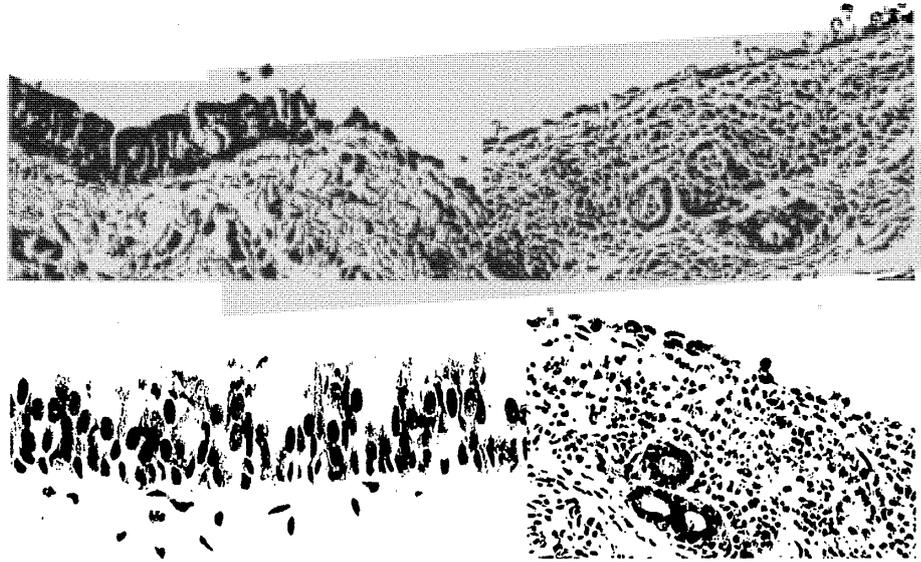


FIG. 5

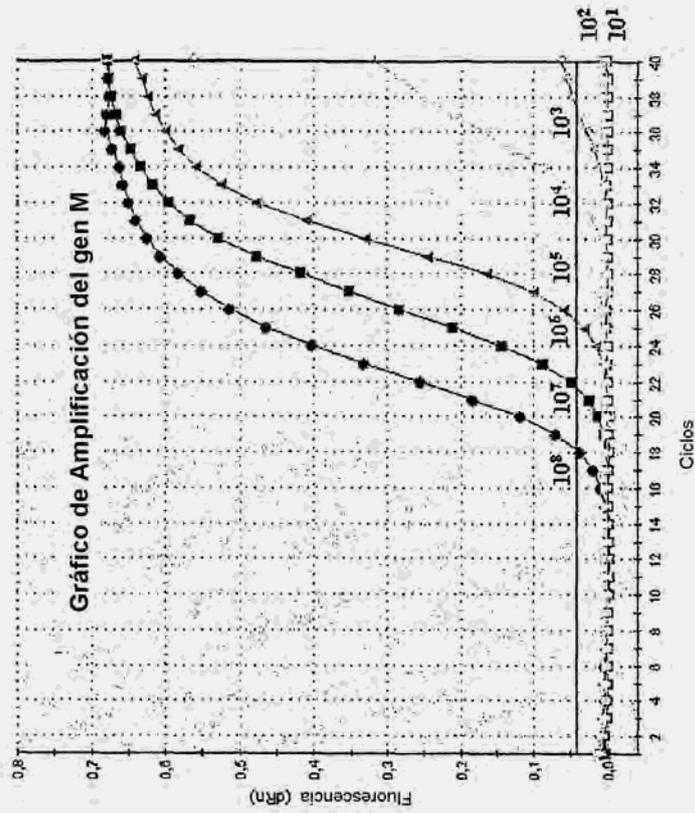


FIG. 6B

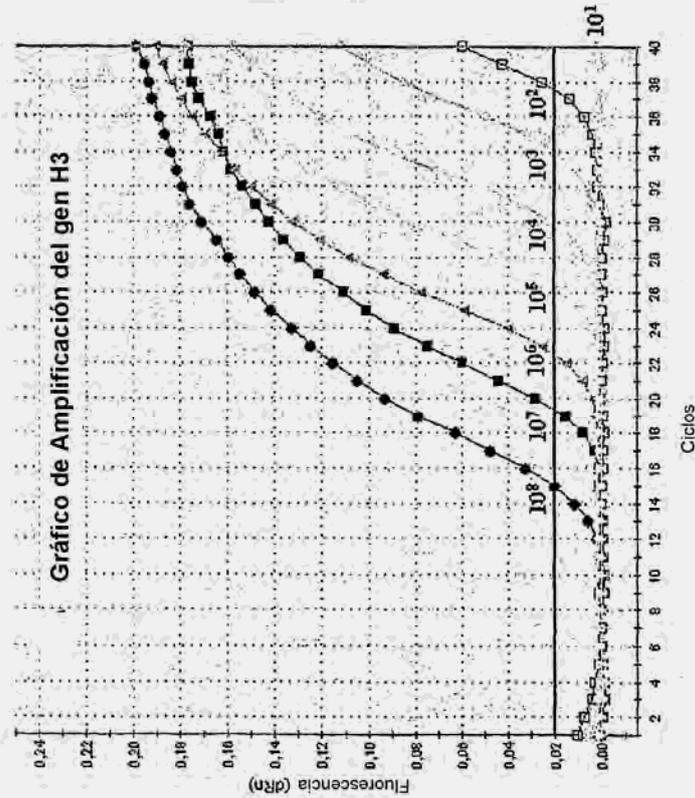


FIG. 6A

