

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 185**

51 Int. Cl.:

A61K 38/16	(2006.01)
C07K 14/18	(2006.01)
C12N 15/09	(2006.01)
C12N 15/62	(2006.01)
C12N 15/86	(2006.01)
C07K 16/10	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2006 E 06778626 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 1893228**

54 Título: **Polipéptidos quiméricos y sus aplicaciones terapéuticas contra una infección por Flaviviridae**

30 Prioridad:

20.06.2005 CA 2508266

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

04.10.2016

73 Titular/es:

**INSTITUT PASTEUR (50.0%)
25-28, rue du Docteur Roux
75724 Paris Cedex 15, FR y
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**TANGY, FRÉDÉRIC;
LUCAS-HOURANI, MARIANNE;
NAVARRO-SANCHEZ, ERIKA;
FRENKIEL, MARIE-PASCALE;
BEDOUELLE, HUGUES;
COMBREDET, CHANTAL y
DESPRES, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 585 185 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

Polipéptidos quiméricos y sus aplicaciones terapéuticas contra una infección por *Flaviviridae*

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al constructo de un polipéptido quimérico útil en la prevención o en el tratamiento de una infección por *Flaviviridae*. La presente invención también se refiere al uso del polipéptido quimérico en la preparación de vectores virales recombinantes, tales como un vector viral vivo de sarampión para actuar como vacuna.

Breve descripción de la técnica anterior

Los flavivirus (familia de los *Flaviviridae*) son virus con envuelta cuyo genoma es una molécula de ARN de polaridad positiva. El flavivirión se compone de tres proteínas estructurales designadas como C (proteína del núcleo), M (proteína de membrana) y E (proteína de la envuelta). La proteína E que está expuesta a la superficie del virus es responsable de las funciones biológicas principales del virión, incluyendo la unión del virus y la fusión de membrana específica. La traducción del ARN genómico produce una poliproteína precursora que se escinde simultáneamente por proteasas celulares y virales para generar las proteínas virales individuales: tres proteínas estructurales C, prM (el precursor glicosilado de la proteína M), E, y siete proteínas no estructurales NS1 a NS5. La replicación de los flavivirus se produce en el citoplasma de las células infectadas. Los flavivirus tienen ciclos de transmisión naturales complejos que implican varios huéspedes naturales (en la mayoría de los mamíferos y de las aves) y vectores, siendo estos últimos de artrópodos hematófagos tales como garrapatas y mosquitos. Estos virus son la causa principal de enfermedades humanas graves tales como manifestaciones hemorrágicas o de síndromes meningo-encefálicos. El virus del dengue (DEN) es uno de los dos flavivirus principales reconocidos como causantes de enfermedades hemorrágicas graves en todo el mundo.

El dengue es una enfermedad emergente y una preocupación de salud pública. Desde hace más de 50 años, se ha continuado con el desarrollo de candidatos a vacuna vivos-atenuados contra los cuatro serotipos del virus del dengue. La búsqueda de una vacuna está dificultada por la ausencia de un modelo animal que imita la enfermedad provocada por el virus del dengue, es decir la fiebre hemorrágica del dengue y el síndrome de choque con el que está asociado. La eficacia de las vacunas puede evaluarse en el ratón usando una cepa neurovirulenta del virus DEN adaptada al ratón, que produce la muerte de los animales adultos después de una inoculación intracerebral. No obstante, los estudios basados en este tipo de modelos murinos no reflejan la actividad de los virus del dengue en el hombre. En el mono, sólo puede demostrarse la protección midiendo la reducción de la viremia después de una prueba infecciosa experimental. Así, la prueba definitiva para una vacuna contra el dengue debe basarse en ensayos clínicos realizados con seres humanos. La mayor parte de los candidatos a vacuna atenuados que se han desarrollado estos últimos 50 años han sido o bien demasiado reactogénicos o bien insuficientemente inmunógenos en los ensayos clínicos. Varios candidatos tetravalentes atenuados se encuentran en la actualidad en un ensayo clínico de fase I o II. La dificultad en el desarrollo de este tipo de vacunas vivas-atenuadas tetravalentes parece ser la obtención de una mezcla equilibrada de las cuatro valencias con el fin de generar una inmunidad protectora contra los cuatro serotipos.

Diferentes candidatos a vacuna quiméricos vivos también se encuentran en desarrollo. Se basan en el intercambio de genes estructurales homólogos entre diferentes flavivirus. Se han construido varios tipos de virus quiméricos intertípicos y se han sometido a prueba en el ratón o el mono. Se han construido virus quiméricos con la tecnología Chimerivax® basada en el virus vacunal de la fiebre amarilla (YF-17D). Se han sometido a prueba mezclas tetravalentes de estas quimeras YF-17D/DEN en el macaco cangrejero. También en este caso, el equilibrio entre los cuatro virus quiméricos es difícil de obtener para una inmunización uniforme. Un ensayo clínico de fase I/II está en preparación actualmente para someter a prueba una vacuna Chimerivax-dengue 2. Otros enfoques incluyen candidatos a vacuna subunitarios producidos a partir de un vector de expresión, y candidatos de tipo ADN desnudo que están en desarrollo preclínico. Así, el desarrollo de una vacuna tetravalente contra el virus del dengue sigue siendo un problema sin resolver, uno de los más importantes en la lista de la Organización Mundial de la Salud.

Por tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos candidatos a vacuna eficaces, fáciles de producir y de formular para la prevención o el tratamiento de una infección por un virus de la familia de los *Flaviviridae* como el virus del dengue.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un polipéptido quimérico y a sus aplicaciones en la prevención o en el tratamiento de una infección por *Flaviviridae*.

Más particularmente, la presente invención tiene como objeto un polipéptido quimérico que comprende un péptido de subdominio de la proteína E de *Flaviviridae* unido a un péptido de subdominio de la proteína de membrana M de *Flaviviridae* y, dado el caso, un segmento de unión que une el péptido de subdominio de la proteína E al péptido de

subdominio de la proteína M, en el que el péptido de subdominio de la proteína M consiste en:

- el ectodominio 1-40 que comprende una secuencia de aminoácidos que va de la posición 123 a la 162 de la SEQ ID NO: 3; o

- la secuencia apoptoM que comprende una secuencia de aminoácidos que va de la posición 154 a la 162 de la SEQ ID NO: 3 o que va de la posición 122 a la 132 de la SEQ ID NO:12.

La presente invención también tiene por objeto un polinucleótido aislado o purificado que codifica para un polipéptido quimérico según la invención.

La presente invención también tiene por objeto un vector viral recombinante de sarampión en cuyo genoma se inserta un polinucleótido según la invención.

La solicitud también describe anticuerpos monoclonales o policlonales purificados que reconocen específicamente al menos el polinucleótido definido anteriormente y/o el polipéptido quimérico de la invención.

La invención también tiene como objetivo el uso de un vector viral según la invención para la preparación de una composición inmunógena destinada a la prevención o al tratamiento de una infección por *Flaviviridae* en una especie sensible.

La presente invención también tiene como objetivo vectores de clonación o de expresión que comprenden un polinucleótido de la invención.

Según otro objeto, la presente invención propone una composición inmunógena destinada a la prevención y/o al tratamiento de una infección por *Flaviviridae* en una especie sensible, caracterizada porque comprende al menos uno de los siguientes elementos:

- un polipéptido quimérico tal como se definió anteriormente;

- un polinucleótido según la invención;

- un vector viral recombinante según la invención;

- un anticuerpo según la invención; y

- un vector de clonación y/o de expresión según la invención.

La presente invención también propone una composición inmunógena destinada a la prevención y/o al tratamiento de una infección por *Flaviviridae* en una especie sensible, que comprende al menos uno de los siguientes elementos:

- un polipéptido quimérico tal como se definió anteriormente;

- un polinucleótido según la invención;

- un vector viral recombinante según la invención;

- un vector de clonación y/o de expresión según la invención.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra la secuencia de 384 nucleótidos (nt) que codifica para el dominio [EDIII]_{DV1} de la cepa viral FGA/89 fusionada mediante el dipéptido Arg-Ser con el péptido señal de la calreticulina (ssCRT) flanqueado por dos sitios BsiWI (en 5') y BssHII (en 3') necesarios para la inserción en el vector MV_{Schw}.

La figura 2 muestra la secuencia de 516 nucleótidos (nt) que codifica para la proteína de fusión [EDIII + M¹⁻⁴⁰]_{DV1} de la cepa viral FGA/89 fusionada mediante el dipéptido Arg-Ser con el péptido señal de la calreticulina (ssCRT) flanqueado por dos sitios BsiWI (en 5') y BssHII (en 3') necesarios para la inserción en el vector MV_{Schw}.

La figura 3 muestra células Vero infectadas con vectores virales recombinantes de sarampión según la invención. Multiplicidad de infección de 10 TCIP50 / célula durante 30 h. Inmunofluorescencia realizada con un anticuerpo específico anti-DV1 HMAF.

La figura 4 muestra la expresión y la secreción de los dominios antigénicos [EDIII]_{DV-1} y [EDIII+M¹⁻⁴⁰]_{DV-1} en los lisados citoplasmáticos (C) y los sobrenadantes (S) de células Vero infectadas por los virus recombinantes MV_{Schw}.

DV-1.

5 La figura 5 muestra la expresión y la secreción de los dominios antigénicos [EDIII]_{DV-1} y [EDIII+M¹⁻⁴⁰]_{DV-1} en los sobrenadantes filtrados y concentrados de células de *Drosophila* S2 que expresan de manera inducible estos antígenos.

La figura 6 muestra una secuencia de nucleótidos que codifica para un polipéptido quimérico según un modo preferido de la invención.

10 La figura 7 muestra una secuencia de aminoácidos de un polipéptido quimérico según un modo preferido de la invención, así como la secuencia de nucleótidos que codifica para la misma.

15 La figura 8 muestra una secuencia de aminoácidos de un dímero del ectodominio III (EDIII) según un modo preferido de la invención, así como la secuencia de nucleótidos que codifica para la misma.

La figura 9 muestra una secuencia de aminoácidos de un dímero del ectodominio III (EDIII) según un modo preferido de la invención, así como la secuencia de nucleótidos que codifica para la misma.

20 La figura 10 muestra una secuencia de aminoácidos de un polipéptido quimérico según un modo preferido de la invención, así como la secuencia de nucleótidos que codifica para la misma.

La figura 11 muestra una secuencia de aminoácidos del ectodominio III (EDIII) según un modo preferido de la invención, así como la secuencia de nucleótidos que codifica para la misma.

25 La figura 12 muestra una secuencia de aminoácidos de un dímero del ectodominio III (EDIII) según un modo preferido de la invención, así como la secuencia de nucleótidos que codifica para la misma.

La figura 13 muestra una secuencia de ácido nucleico que codifica para un péptido del ectodominio III (EDIII) según un modo preferido de la invención.

30 La figura 14 muestra una secuencia de nucleótidos que codifica para un polipéptido quimérico según un modo preferido de la invención.

35 Las figuras 15 a 19 muestran una secuencia de aminoácidos de polipéptidos quiméricos según un modo preferido de la invención.

Las figuras 20 a 24 muestran una secuencia de nucleótidos que codifica respectivamente para los polipéptidos quiméricos ilustrados en las figuras 15 a 19.

40 Las figuras 25 a 29 muestran respectivamente un esquema representativo de los polipéptidos quiméricos de las figuras 15 a 19.

La figura 30 muestra la secuencia peptídica de la secuencia apoptoM de cuatro serotipos del virus del dengue usada en el constructo de un polipéptido quimérico según la invención.

45 Descripción detallada de la invención

La originalidad de la presente invención se refiere al constructo de un polipéptido quimérico y a sus aplicaciones en la prevención o en el tratamiento de una infección por *Flaviviridae*. Por "*Flaviviridae*" se entiende un virus seleccionado del grupo constituido por los virus del Nilo Occidental, del dengue, de la encefalitis japonesa y de la fiebre amarilla.

1. Polipéptido y polinucleótido

55 Según un primer aspecto, la presente invención tiene como objetivo un polipéptido quimérico que comprende un péptido de subdominio de la proteína E de *Flaviviridae* unido a un péptido de subdominio de la proteína de membrana M de *Flaviviridae* y, dado el caso, un segmento de unión que une el péptido de subdominio de la proteína E al péptido de subdominio de la proteína M, en el que el péptido de subdominio de la proteína M consiste en:

60 - el ectodominio 1-40 que comprende una secuencia de aminoácidos que va de la posición 123 a la 162 de la SEQ ID NO: 3; o

65 - la secuencia apoptoM que comprende una secuencia de aminoácidos que va de la posición 154 a la 162 de la SEQ ID NO: 3 o que va de la posición 122 a la 132 de la SEQ ID NO:12. La invención también describe un polipéptido que consiste en los péptidos mencionados.

5 Por "polipéptido" se entiende, en el sentido de la presente invención, que se designan indistintamente proteínas o péptidos. Por "polipéptido quimérico" se entiende cualquier proteína o péptido que comprende subpartes de diferentes orígenes, por ejemplo un polipéptido A procedente de una primera especie y un polipéptido (proteína o péptido) procedente de una segunda especie. Una proteína o un péptido también se considera como un polipéptido quimérico si comprende subpartes procedentes de diferentes proteínas o péptidos de una misma especie, o bien de una misma proteína o un mismo péptido de diferentes especies.

10 Preferiblemente, el péptido de subdominio de la proteína E consiste en el ectodominio III que comprende una secuencia de aminoácidos tal como se define en una cualquiera de las siguientes secuencias:

- aminoácidos 18 a 120 de la SEQ ID NO: 20;
- aminoácidos 171 a 273 de la SEQ ID NO: 20;
- 15 - aminoácidos 324 a 426 de la SEQ ID NO: 20;
- aminoácidos 477 a 579 de la SEQ ID NO: 20.

20 La solicitud describe el péptido de subdominio de la proteína E consiste en un dímero del ectodominio III de los virus del dengue 1, 2, 3 ó 4 que comprende una secuencia de aminoácidos tal como se define en una cualquiera de las siguientes secuencias:

- aminoácidos 21 a 262 de la SEQ ID NO: 8; y
- 25 - aminoácidos 21 a 262 de la SEQ ID NO: 10.

La invención se refiere en particular a un polipéptido quimérico en el que el péptido del subdominio de la proteína consiste en un tetrámero del ectodominio III de los virus del dengue 1, 2, 3 y 4 que comprende una secuencia que va del aminoácido 18 a la 429 de la SEQ ID NO:24.

30 En lo que se refiere al péptido de subdominio de la proteína M, el mismo consiste en particular en el ectodominio 1-40 que comprende una secuencia de aminoácidos que va de la posición 123 a la 162 de la SEQ ID NO: 3 o en la secuencia *apoptoM* que comprende una secuencia de aminoácidos que va de la posición 154 a la 162 de la SEQ ID NO: 3 o que va de la posición 122 a la 132 de la SEQ ID NO:12.

35 Según un modo preferido, el polipéptido quimérico de la invención comprende además un segmento de unión que une el péptido de subdominio de la proteína E al péptido de subdominio de la proteína M. Dicho segmento de unión es preferiblemente un pentapéptido que tiene por secuencia: RRDKR o RREKR.

40 De manera muy preferible, el polipéptido quimérico según la invención comprende una secuencia de aminoácidos tal como se define en una cualquiera de las siguientes secuencias:

- aminoácidos 18 a 624 de la SEQ ID NO: 20;
- 45 - aminoácidos 18 a 609 de la SEQ ID NO: 21;
- aminoácidos 18 a 624 de la SEQ ID NO: 22;
- aminoácidos 18 a 489 de la SEQ ID NO: 23; y
- 50 - aminoácidos 21 a 474 de la SEQ ID NO: 24.

La invención también tiene como objetivo los polipéptidos (y los fragmentos de los mismos) que están codificados por las secuencias de nucleótidos mencionadas más adelante.

55 La solicitud da a conocer un polipéptido que presenta un porcentaje de identidad de al menos el 80% después de alineación óptima con una secuencia tal como se define en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos definidas con anterioridad, preferiblemente de al menos el 90%, más preferiblemente de al menos el 98% y del modo más preferido de al menos el 100%.

60 Según un aspecto relacionado, la invención tiene como objetivo un polinucleótido aislado o purificado que codifica para un polipéptido quimérico tal como se definió anteriormente.

65 Por "aislado o purificado", se entienden las moléculas que se han alterado por el hombre desde su estado nativo, es decir, si tales moléculas existen en la naturaleza, se han cambiado y/o retirado de su entorno inicial. Por ejemplo, un polinucleótido o un polipéptido presente de manera natural y que se encuentra en el entorno biológico del organismo

vivo que lo expresa de manera natural no está, en este contexto, "aislado". No obstante, el mismo polinucleótido o polipéptido cuando se separa de su entorno natural y/o se obtiene mediante clonación, amplificación y/o mediante síntesis química se considera según la presente invención que está "aislado". Por otra parte, un polinucleótido o polipéptido que se introduce en un organismo mediante transformación, manipulación genética o mediante cualquier otro método de recombinación está "aislado" incluso aunque esté presente en dicho organismo.

Por secuencia de nucleótidos, ácido nucleico, secuencia nucleica o de ácido nucleico, polinucleótido, oligonucleótido, secuencia de polinucleótido, términos que se emplearán indistintamente en la presente descripción, se entiende que se designa un encadenamiento preciso de nucleótidos, modificados o no, que permite definir un fragmento o una región de un ácido nucleico, que comprende o no nucleótidos no naturales, y que puede corresponder tanto a un ADN bicatenario, un ADN monocatenario como a productos de transcripción de dichos ADN. Así, las secuencias nucleicas según la invención también engloban los PNA (ácido nucleico peptídico), o análogos. Los fragmentos de los polinucleótidos de la invención comprenden al menos 15 nucleótidos consecutivos. Preferiblemente, comprenden al menos 20 nucleótidos consecutivos y aún más preferiblemente, comprenden al menos 30 nucleótidos consecutivos.

La invención también tiene por objeto fragmentos de polinucleótidos que consisten en fragmentos de 15, 20 ó 30 nucleótidos sucesivos.

Cualquier polinucleótido que se ha modificado química, enzimática o metabólicamente pero que ha conservado las propiedades bioquímicas del polipéptido quimérico de origen está incluido dentro del alcance de la presente invención.

Según un modo de realización preferente, el polinucleótido de la presente la invención, cuando codifica para un polipéptido quimérico según la invención, comprende ventajosamente una secuencia de nucleótidos tal como se define en una cualquiera de las siguientes secuencias:

SEQ ID NO: 25 a 29.

La solicitud también describe las siguientes secuencias:

- a) nucleótidos 7 a 492 de la SEQ ID NO: 4;
- b) SEQ ID NO: 5;
- c) nucleótidos 7 a 504 de la SEQ ID NO: 7;
- d) nucleótidos 7 a 504 de la SEQ ID NO 13.

La solicitud también da a conocer un polinucleótido que presenta un porcentaje de identidad de al menos el 80% después de alineación óptima con una secuencia tal como se define en una cualquiera de las secuencias de nucleótidos definidas con anterioridad, preferiblemente de al menos el 90%, más preferiblemente de al menos el 98% y del modo más preferido de al menos el 100%.

Por porcentaje de identidad entre dos secuencias de ácidos nucleicos o de aminoácidos en el sentido de la presente invención, se entiende que se designa un porcentaje de nucleótidos o de residuos de aminoácido idénticos entre las dos secuencias que van a compararse, obtenido después de su mejor alineación posible, siendo este porcentaje meramente estadístico y distribuyéndose las diferencias entre las dos secuencias al azar y por toda su longitud. Se entiende que se designa mediante "mejor alineación posible" o "alineación óptima", la alineación para la que el porcentaje de identidad determinado tal como se describe más adelante es el más elevado. Las comparaciones de secuencias entre dos secuencias de ácidos nucleicos o de aminoácidos se realizan tradicionalmente comparando estas secuencias después de haberlas alineado de manera óptima, realizándose dicha comparación por segmento o por ventana de comparación para identificar y comparar las regiones locales de similitud de secuencia. La alineación óptima de las secuencias para la comparación puede realizarse, además de manualmente, por medio del algoritmo de homología local de Smith y Waterman (1981), por medio del algoritmo de homología local de Needleman y Wunsch (1970), por medio del método de búsqueda de similitud de Pearson y Lipman (1988), por medio de software informático que usa estos algoritmos (GAP, BESTFIT, BLAST P, BLAST N, FASTA y TFASTA en el Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI). Con el fin de obtener la alineación óptima, se usa preferiblemente el programa BLAST, con la matriz BLOSUM 62. También pueden usarse las matrices PAM o PAM250.

El porcentaje de identidad entre dos secuencias de ácidos nucleicos o de aminoácidos se determina comparando estas dos secuencias alineadas de manera óptima, pudiendo comprender la secuencia de ácidos nucleicos o de aminoácidos que va a compararse adiciones o deleciones con respecto a la secuencia de referencia para una alineación óptima entre estas dos secuencias. El porcentaje de identidad se calcula determinando el número de posiciones idénticas para las que el nucleótido o el residuo de aminoácido es idéntico entre las dos secuencias,

dividiendo este número de posiciones idénticas entre el número total de posiciones comparadas y multiplicando el resultado por 100 para obtener el porcentaje de identidad entre estas dos secuencias.

5 Por secuencias nucleicas que presentan un porcentaje de identidad de al menos el 80%, preferiblemente de al menos el 90%, de modo más preferido de al menos el 98%, después de alineación óptima con una secuencia de referencia, se entiende que se designan las secuencias nucleicas que presentan, con respecto a la secuencia nucleica de referencia, determinadas modificaciones como en particular una delección, un truncamiento, un alargamiento, una fusión quimérica y/o una sustitución, concretamente puntual, y en las que la secuencia nucleica presenta al menos el 80%, preferiblemente al menos el 90%, de modo más preferido al menos el 98%, de identidad después de alineación óptima con la secuencia nucleica de referencia. Preferiblemente, las condiciones de hibridación específicas o de fuerte rigurosidad serán tales que garanticen al menos el 80%, preferiblemente al menos el 90%, de modo más preferido al menos el 98% de identidad después de alineación óptima entre una de las dos secuencias y la secuencia complementaria de la otra.

15 Una hibridación en condiciones de fuerte rigurosidad significa que las condiciones de temperatura y de fuerza iónica se eligen de tal manera que permitan el mantenimiento de la hibridación entre dos fragmentos de ácidos nucleicos complementarios. A modo ilustrativo, condiciones de fuerte rigurosidad de la etapa de hibridación con fines de definir las secuencias de nucleótidos descritas anteriormente, son ventajosamente las siguientes.

20 La hibridación de ADN-ADN o ADN-ARN se realiza en dos etapas: (1) prehibridación a 42°C durante 3 horas en tampón fosfato (20 mM, pH 7,5) que contiene 5 x SSC (1 x SSC corresponde a una disolución de NaCl 0,15 M + citrato de sodio 0,015 M), el 50% de formamida, el 7% de dodecilsulfato de sodio (SDS), solución de Denhardt 10 x, el 5% de sulfato de dextrano y el 1% de ADN de esperma de salmón; (2) hibridación propiamente dicha durante 20 horas a una temperatura que depende del tamaño de la sonda (es decir :42°C, para una sonda de tamaño > 100 nucleótidos) seguido por 2 lavados de 20 minutos a 20°C en 2 x SSC + el 2% de SDS, 1 lavado de 20 minutos a 20°C en 0,1 x SSC + el 0,1% de SDS. El último lavado se realiza en 0,1 x SSC + el 0,1% de SDS durante 30 minutos a 60°C para una sonda de tamaño > 100 nucleótidos. Las condiciones de hibridación de fuerte rigurosidad descritas anteriormente para un polinucleótido de tamaño definido pueden adaptarse por el experto en la técnica para oligonucleótidos de tamaño más grande o más pequeño, según las enseñanzas de Sambrook *et al.*, 1989.

30 Los polipéptidos y polinucleótidos según la presente invención pueden prepararse mediante cualquier procedimiento apropiado. Concretamente pueden obtenerse mediante síntesis química pero también es posible obtenerlos por vía biológica usando concretamente diferentes vectores en los cultivos celulares apropiados. Los péptidos según la presente invención pueden presentarse en forma desglicosilada, o glicosilada, si esto es necesario. Un experto en el campo de la invención sabrá cómo obtener diferentes polinucleótidos/polipéptidos y también sabrá cómo determinar cuáles son, entre los polinucleótidos/polipéptidos obtenidos, los que tienen una actividad biológica adecuada.

2. Vector virales recombinantes

40 Según otro aspecto, la invención se refiere a un vector viral recombinante de sarampión en cuyo genoma se inserta un polinucleótido según la invención. Tales vectores se preparan según los métodos usados habitualmente por el experto en la técnica, y los clones resultantes pueden introducirse en un huésped apropiado mediante métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

45 Según un modo privilegiado, el vector viral recombinante según la invención es ventajosamente un vector viral vivo de sarampión de la cepa Schwarz, como los seleccionados del grupo de vectores virales constituidos por los depositados en la CNCM con los números I-3440, I-3442, I-3452, I-3453, I-3454, I-3455, I-3619, I-3620, I-3621, I-3622 e I-3623. La secuencia del antigenoma completo del virus del sarampión de la cepa Schwarz puede obtenerse por ejemplo a partir de los plásmidos pTM de las cepas depositadas con los números CNCM I-3440 e I-3442.

50 El vector pTM-MVSchw2-[EDIII+M¹⁻⁴⁰]WNV(IS-98-ST1) se ha depositado en la CNCM (París, Francia) el 26 de mayo de 2005 con el número I-3440.

55 Este vector es un plásmido PTM que contiene el antigenoma completo del virus del sarampión, cepa Schwarz, y una unidad adicional de expresión situada entre los genes P y M que contiene la secuencia del dominio III de la proteína de la envuelta del virus del Nilo occidental (WNV IS-98-ST1) fusionada a la secuencia 1-40 de la proteína de membrana.

60 El vector puede cultivarse en medio LB ampi 100 µg/ml después de la siembra mediante pequeñas colonias.

Se conserva a largo plazo mediante congelación a -80°C.

65 El vector pTM-MVSchw2-[EDIII+ApoptoM]_{DV1}(FGA89) se ha depositado en la CNCM (París, Francia) el 26 de mayo de 2005 con el número I-3442.

Este vector es un plásmido pTM que contiene el antigenoma completo del virus del sarampión, cepa Schwarz, y una

unidad adicional de expresión situada entre los genes P y M que contiene la secuencia del dominio III de la proteína de la envuelta del virus del dengue 1, cepa FGA89, fusionada a la secuencia apoptótica de la proteína de membrana M.

5 El vector puede cultivarse en medio LB ampi 100 µg/ml después de la siembra mediante pequeñas colonias.

Se conserva a largo plazo mediante congelación a -80°C.

10 El vector pTRE₂-SSCRT-ApoptoMden1/DIII-Hα1-2 se ha depositado en la CNCM (París, Francia) el 16 de junio de 2006 con el número I-3452.

Este vector es un plásmido pTRE₂ que contiene la secuencia del péptido señal de la calreticulina humana fusionada a las secuencias proapoptóticas de la proteína M y a los ectodominios III de la proteína E con las secuencias de hélice α de los virus del dengue 1 y 2.

15 La secuencia del inserto contenido en el plásmido y que constituye un polinucleótido de la invención, es la SEQ ID NO: 9 representada en la figura 8.

El vector puede cultivarse en medio LB ampi 100 µg/ml.

20 Se conserva a largo plazo mediante congelación a -80°C.

El vector pTRE₂-ssCRT-ApoptoMden1/DIII-Hα3-4 se ha depositado en la CNCM (París, Francia) el 16 de junio de 2005 con el número I-3453.

25 Este vector es un plásmido pTRE₂ que contiene la secuencia del péptido señal de la calreticulina humana fusionada a las secuencias proapoptóticas de la proteína M del virus del dengue 1 y a las secuencias de los ectodominios III y Hα de los virus del dengue 3-4.

30 La secuencia del inserto contenido en el plásmido y que constituye un polinucleótido de la invención, es la SEQ ID NO: 11 representada en la figura 9.

El vector puede cultivarse en medio LB ampi 100 µg/ml.

35 Se conserva a largo plazo mediante congelación a -80°C.

El vector pTRE₂-ssCRT-ApoptoMden1/DIII-Hα1-2-3-4 se ha depositado en la CNCM (París, Francia) el 16 de junio de 2005 con el número I-3454.

40 Este vector es un plásmido pTRE₂ que contiene la secuencia del péptido señal de la calreticulina humana fusionada a las secuencias proapoptóticas de la proteína M del virus del dengue 1 y a las secuencias de los ectodominios III con hélices α (Hα) de las proteínas E de los virus del dengue 1, 2, 3, 4.

45 La secuencia del inserto contenido en el plásmido y que constituye un polinucleótido de la invención, es la SEQ ID NO: 4 representada en la figura 2.

El vector puede cultivarse en medio LB ampi 100 µg/ml.

50 Se conserva a largo plazo mediante congelación a -80°C.

El vector pTRE₂-ssCRT-EctoM40den1/DIII-Hα1-2-3-4 se ha depositado en la CNCM (París, Francia) el 16 de junio de 2005 con el número I-3455.

55 Este vector es un plásmido pTRE₂ que contiene la secuencia del péptido señal de la calreticulina humana fusionada a las secuencias del ectodominio 1-40 de la proteína M del virus del dengue 1 y a las secuencias de los ectodominios III con hélices α (Hα) de las proteínas E de los virus del dengue 1, 2, 3, 4.

60 La secuencia del inserto contenido en el plásmido y que constituye un polinucleótido de la invención, es la SEQ ID NO: 17 representada en la figura 12.

El vector puede cultivarse en medio LB ampi 100 µg/ml.

Se conserva a largo plazo mediante congelación a -80°C.

65 El vector pUC57-TetraDVA (introducido en una cepa *E. coli*) se ha depositado en la CNCM (París, Francia) el 14 de

junio de 2006 con el número I-3619.

Este vector es un plásmido pUC que contiene una secuencia de nucleótidos optimizada para la expresión en células de mamíferos de un constructo tetramérico de los ectodominios III de la proteína de la envuelta E de los 4 serotipos (1, 2, 3, 4) del virus del dengue, fusionado con el ectodominio de la proteína de membrana M.

El inserto contenido en el plásmido vector se representa en la figura 25.

La cepa que contiene el vector puede cultivarse en medio LB ampi 100 mg/ml.

El vector pUC57-TetraDVB (introducido en una cepa *E. coli*) se ha depositado en la CNCM (París, Francia) el 14 de junio de 2006 con el número I-3620.

Este vector es un plásmido pUC que contiene una secuencia de nucleótidos optimizada para la expresión en células de mamíferos de un constructo tetramérico de los ectodominios III de la proteína de la envuelta E de los 4 serotipos (1, 2, 3, 4) del virus del dengue, fusionado con el ectodominio de la proteína de membrana M.

El inserto contenido en el plásmido vector se representa en la figura 26.

La cepa que contiene el vector puede cultivarse en medio LB ampi 100 mg/ml.

El vector pUC57-TetraDVC (introducido en una cepa *E. coli*) se ha depositado en la CNCM (París, Francia) el 14 de junio de 2006 con el número 1-3621.

Este vector es un plásmido pUC que contiene una secuencia de nucleótidos optimizada para la expresión en células de mamíferos de un constructo tetramérico de los ectodominios III de la proteína de la envuelta E de los 4 serotipos (1, 2, 3, 4) del virus del dengue, fusionado con el ectodominio de la proteína de membrana M.

El inserto contenido en el plásmido vector se representa en la figura 27.

La cepa que contiene el vector puede cultivarse en medio LB ampi 100 mg/ml.

El vector pUC57-TetraDVD (introducido en una cepa *E. coli*) se ha depositado en la CNCM (París, Francia) el 14 de junio de 2006 con el número I-3622.

Este vector es un plásmido pUC que contiene una secuencia de nucleótidos optimizada para la expresión en células de mamíferos de un constructo tetramérico de los ectodominios III de la proteína de la envuelta E de los 4 serotipos (1, 2, 3, 4) del virus del dengue, fusionado con el ectodominio de la proteína de membrana M.

El inserto contenido en el plásmido vector se representa en la figura 28.

La cepa que contiene el vector puede cultivarse en medio LB ampi 100 mg/ml.

El vector pUC57-TetraDVE (introducido en una cepa *E. coli*) se ha depositado en la CNCM (París, Francia) el 14 de junio de 2006 con el número I-3623.

Este vector es un plásmido pUC que contiene una secuencia de nucleótidos optimizada para la expresión en células de mamíferos de un constructo tetramérico de los ectodominios III de la proteína de la envuelta E de los 4 serotipos (1, 2, 3, 4) del virus del dengue, fusionado con el ectodominio de la proteína de membrana M.

El inserto contenido en el plásmido vector se representa en la figura 29.

La cepa que contiene el vector puede cultivarse en medio LB ampi 100 mg/ml.

3. Vectores de clonación y/o de expresión y anticuerpos

Según otro aspecto, la invención se refiere a cualquier vector de clonación y/o de expresión y cualquier huésped celular (procariota o eucariota) transformado mediante un vector de este tipo, y que comprende los elementos de regulación que permiten la expresión de la secuencia de nucleótidos que codifica para un polipéptido quimérico según la invención. Se preparan tales vectores según los métodos usados habitualmente por el experto en la técnica, y los clones resultantes pueden introducirse en un huésped apropiado mediante métodos convencionales, tales como por ejemplo la lipofección, la electroporación, el choque térmico, la transformación después de permeabilización química de la membrana, la fusión celular.

La solicitud también describe células huésped, concretamente las células eucariotas y procariotas, transformadas mediante los vectores según la invención así como los animales transgénicos, preferiblemente los mamíferos,

excepto el hombre, que comprenden una de dichas células transformadas según la invención. Estos animales pueden usarse como modelos, para el estudio de la etiología de enfermedades inflamatorias y/o inmunitarias, y en particular enfermedades inflamatorias del tubo digestivo, o para el estudio de cánceres.

5 Entre las células que pueden usarse, pueden citarse las células bacterianas (Olins y Lee (1993), Curr. Op. Biotechnology 4: 520), pero también las células de levadura (Buckholz, (1993), Curr. Op. Biotechnology 4,538), así como las células animales, en particular los cultivos de células de mamíferos (Edwards y Aruffo (1993), Curr. Op. Biotechnology, 4,558).

10 En el contexto de la presente invención, el término “vector de clonación y/o de expresión” se refiere a un constructo polinucleotídico diseñado para transfectarse en diferentes tipos celulares. Debido a ello, estos vectores tienen como objetivo los vectores de expresión diseñados para la expresión de una secuencia de nucleótidos en una célula huésped; los vectores de clonación diseñados para el aislamiento, la propagación y la replicación de nucleótidos insertados o vectores lanzadera que comprenden atributos de más de un vector.

15 4. Anticuerpos policlonales o monoclonales

Los polipéptidos y polinucleótidos de la presente invención también pueden usarse para preparar anticuerpos policlonales o monoclonales que pueden fijarse (preferiblemente de manera específica) en al menos un polipéptido quimérico/polinucleótido objeto de la invención. La solicitud también describe por tanto tales anticuerpos purificados que pueden obtenerse mediante técnicas muy bien conocidas como por ejemplo la técnica descrita por Kolher y Milstein (Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity, Nature (1975), 262:495-497). La solicitud da a conocer anticuerpos de tipo “humanizado”. Un experto en el campo sabrá, debido a sus conocimientos generales, cómo preparar estos tipos de anticuerpos.

25 5. Métodos y procedimiento de uso

Según otro aspecto, la invención se refiere a la prevención y/o el tratamiento de una infección por *Flaviviridae* en una especie sensible. Más particularmente, la invención tiene como objetivo el uso de un vector viral recombinante según la invención para la preparación de una composición inmunógena destinada a la prevención o al tratamiento de una infección por *Flaviviridae* en una especie sensible. Por “especie sensible”, se entiende cualquier animal susceptible, a una infección por *Flaviviridae*, como por ejemplo un ser humano.

30 La invención también tiene como objetivo una composición inmunógena destinada a la prevención y/o al tratamiento de una infección por *Flaviviridae* en una especie sensible, que comprende al menos uno de los siguientes elementos:

- un polipéptido quimérico según la invención;
- 40 - un polinucleótido según la invención;
- un vector viral recombinante según la invención;
- un vector de clonación y/o de expresión según la invención.

45 Por “infección por *Flaviviridae*” se entienden por ejemplo flavivirus tales como el dengue, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa y la fiebre del Nilo Occidental. Los medios de preparación y de administración de los elementos de la presente invención no se describirán más puesto que los mismos ya los conoce el experto en la técnica.

50 6. Composiciones

La presente invención también se refiere a composiciones inmunógenas útiles en la prevención y/o en el tratamiento de una infección por *Flaviviridae*. Por “composición inmunógena” se entiende una composición que contiene elementos que tienen la capacidad de inducir *in vivo* o *in vitro*, una respuesta inmunitaria de tipo celular y/o humoral.

55 En un modo de realización preferido, la composición de la presente invención contiene además un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un elemento elegido del grupo constituido por:

- un polinucleótido según la presente invención;
- 60 - un polipéptido quimérico según la presente invención;
- un vector viral recombinante según la invención;
- 65 - un anticuerpo según la presente invención; y

- un vector de clonación y/o de expresión según la presente invención.

Las composiciones según la presente invención pueden presentarse en cualquier forma sólida o líquida habitual para la administración farmacéutica, es decir por ejemplo formas de administración líquida, en gel, o cualquier otro soporte que permite por ejemplo la liberación controlada. Entre las composiciones que pueden usarse, pueden citarse concretamente las composiciones inyectables para el ser humano.

Las composiciones de la invención también pueden comprender componentes que aumentan o susceptibles de aumentar la inmunogenicidad de los polipéptidos quiméricos de la invención, concretamente otros péptidos inmunógenos, adyuvantes de inmunidad específicos o no tales como alumbre, QS21, el adyuvante de Freund, el adyuvante SBA₂, la montanida, polisacáridos o compuestos equivalentes.

Un experto en el campo sabrá preparar composiciones farmacéuticamente aceptables y determinar, en función de varios factores, el modo de administración privilegiado y la cantidad que debe administrarse. Entre los factores que pueden influir en sus elecciones se encuentran: la naturaleza del tratamiento, la naturaleza exacta de los componentes, activos o no, que forman parte de la composición; el estadio de la enfermedad; la condición, la edad y el peso del paciente, etc.

Ejemplos

Los ejemplos a continuación permitirán poner de manifiesto otras características y ventajas de la presente invención, y sirven para ilustrar la extensión del uso de la presente invención y no para limitar su alcance. Pueden realizarse modificaciones y variaciones a la misma sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención. Aunque pueden usarse otros métodos o productos equivalentes a los que se encuentran a continuación para someter a prueba o realizar la presente invención, se describen los materiales y métodos preferidos.

Ejemplo 1: El virus del sarampión recombinante MV_{Schw}-[EDIII + M¹⁻⁴⁰]_{DV-1} como prototipo de una vacuna candidata contra el dengue (PTR156)

Se insertaron dos constructos inmunogénicos, descritos en las figuras 1 y 2, basados por una parte en la capacidad del dominio III de la glicoproteína de la envuelta E del virus del dengue para inducir anticuerpos neutralizantes y por otra parte en la implicación del ectodominio de la proteína de membrana M (M¹⁻⁴⁰) en la patogenidad viral (apoptosis) en el genoma de la cepa viral atenuada Schwarz del virus del sarampión (MVSchw). Las secuencias virales están bajo la dependencia del péptido señal de la calreticulina para permitir su direccionamiento en la ruta de secreción. Se verificó la expresión de las secuencias [EDIII]_{DV-1} y [EDIII+M¹⁻⁴⁰]_{DV-1} por los virus recombinantes MVSchw en las células Vero infectadas mediante inmunofluorescencia indirecta con la ayuda de un suero policlonal de ratón HMAF dirigido contra el DV-1 (figura 3). Se observó la secreción de los dominios antigénicos EDIII y EDIII fusionados a la secuencia M¹⁻⁴⁰ (con el pentapéptido intercalante RRDKR) del virus dengue, tipo-1 (DV-1) de la cepa FGA/89 (Holmes E.C. *et al*, Mol. Biol. Evol. 16(3): 405-409, 1999 y Desprès P. *et al*, Virology 196:209-219) mediante análisis de inmunotransferencia de tipo Western en los sobrenadantes de células infectadas por los virus MV_{Schw}-[EDIII]_{DV-1} y MV_{Schw}-[EDIII+M¹⁻⁴⁰]_{DV-1}, respectivamente (figura 4). Asimismo, se han demostrado la producción y la secreción en los sobrenadantes de cultivo de una línea de células de *Drosophila* S2/[EDIII+M¹⁻⁴⁰]_{DV-1} inducidas por la expresión de estas proteínas (figura 5).

Se inmunizaron dos grupos de 4 ratones CD46/IFNAR adultos con 10⁴ TCID₅₀ de cada uno de los virus MVSchw recombinantes (tablas 1 y 2). Se usó el virus vacío MVSchw como control negativo. Se determinó la producción de anticuerpos dirigidos contra el virus MVSchw (MV Ag) y el virus DV-1 (DV-1 Ag) incluidos los que son específicos de EDIII (Thullier, P. *et al*. 2001. J. Gen. Virol. 82: 1885-1892) y neutralizantes (Anti-DV-1 FRNT75) en los ratones inmunizados (tablas 1 y 2). Se observa que el virus MV_{Schw}-[EDIII]_{DV-1} es poco eficaz para producir anticuerpos específicos de DV-1 o de EDIII solo después de dos inoculaciones separadas un mes (tabla 1). Según el mismo protocolo de inmunización, se observa que el virus MV_{Schw}-[EDIII+M¹⁻⁴⁰]_{DV-1} induce títulos significativos de anticuerpos dirigidos contra el DV-1 y contra EDIII solo (tabla 2). Todavía se detectan los anticuerpos anti-DV1 que son neutralizantes cuatro meses después del fin de la inmunización.

Cuando los ratones inmunizados más de 6 meses con MV_{Schw}-[EDIII+M¹⁻⁴⁰]_{DV-1} se someten a un recuerdo con una dosis única de 5 µg de proteínas totales de un concentrado de sobrenadante de células de *Drosophila* S2/[EDIII+M¹⁻⁴⁰]_{DV-1} inducidas para la expresión de la proteína de fusión [EDIII+M¹⁻⁴⁰]_{DV-1} y en presencia de Alugel como adyuvante, se observan tasas elevadas de anticuerpos anti-DV-1, anti-EDIII y neutralizantes de DV-1, que traducen una respuesta humoral de memoria bien establecida en estos animales vacunados (tabla 2). Los anticuerpos anti-DV-1 están todavía presentes varios meses después del recuerdo antigénico (tabla 2).

Tres meses después del recuerdo antigénico con r[EDIII+M¹⁻⁴⁰]_{DV-1}, se inocularon los ratones inmunizados con MV_{Schw}-[EDIII+M¹⁻⁴⁰]_{DV-1} con 10⁷ UFF de DV-1 cepa FGA/NA d1d por vía intraperitoneal (el DV-1 es responsable de una infección asintomática en los ratones IFNAR). Se observan títulos importantes en anticuerpos anti-DV-1 (sobre todo dirigidos contra EDIII) incluidos los que neutralizan DV-1 cepa Hawái (título neutralizante de 4000) después de 3 semanas desde la prueba viral (tabla 2). Debe observarse que los ratones inmunizados 9 meses con el virus

MV_{Schw}-[EDIII+M¹⁻³⁰]_{DV-1}, (este constructo no induce anticuerpos anti-EDIII o neutralizantes de DV1) y después sometidos a prueba con 10⁷ UFF de DV-1 cepa FGA/NA d1d por vía intraperitoneal, producen títulos de anticuerpos anti-DV1, anti-EDIII y neutralizantes de 20000, 5000 y 80, respectivamente; estos son valores equivalentes a los observados en los ratones BALB/c o IFNAR sometidos a prueba según las mismas condiciones experimentales.

En conclusión, la secuencia de fusión [EDIII+M¹⁻⁴⁰]_{DV-1} secretada por el virus MV_{Schw}-[EDIII+M¹⁻⁴⁰]_{DV-1} puede generar anticuerpos neutralizantes anti-DV-1 e inducir una respuesta humoral de memoria a largo plazo que se estimula eficazmente por una parte por el antígeno soluble r[EDIII+M¹⁻⁴⁰]_{DV-1} y por otra parte, en respuesta a una infección viral. A la inversa, el único dominio antigénico EDIII secretado por el virus MV_{Schw}-[EDIII]_{DV-1} es poco inmunógeno en los ratones CD46⁺-IFNAR. Trabajos complementarios del solicitante demuestran que el péptido pro-apoptótico *ApoptoM* (M³²⁻⁴⁰) en el extremo C-terminal del ectodominio 1-40 de la proteína M es determinante en el poder inmunógeno de la secuencia de fusión [EDIII+M¹⁻⁴⁰]_{DV-1} puesto que el virus MV_{Schw}-[EDIII+M¹⁻³⁰]_{DV-1} sin *ApoptoM* induce una producción de anticuerpos anti-DV-1 equivalente a la obtenida después de inmunización con el virus MV_{Schw}-[EDIII]_{DV-1}.

Como metodología general de vacunación pediátrica contra el dengue, se propone inmunizar a los individuos jóvenes con el virus MV_{Schw}-[EDIII+M¹⁻⁴⁰]_{DV-1} mediante una doble inoculación separada un mes, y después volver a estimular de manera tardía con el antígeno soluble r[EDIII+M¹⁻⁴⁰]_{DV-1} con un objetivo de recuerdo vacunal o de profilaxis contra el riesgo de una infección por el virus del dengue. Esta estrategia de inmunización está validándose para los cuatro serotipos del dengue basándose en un antígeno compuesto por el tetrámero de los 4 dominios EDIII de los DV-1, -2, -3 y -4 fusionado a la secuencia citotóxica *ApoptoM*.

Los primeros resultados experimentales subrayan la importancia de un inmunógeno de tamaño reducido derivado de la proteína de la envuelta del virus DV1 en combinación con las capacidades inmunoestimuladoras del vector de sarampión vivo, una estrategia que permite la inducción de una respuesta humoral neutralizante que es eficaz contra el virus del dengue. Definen una prueba de concepto para el diseño de los constructos tetraméricos de los dominios antigénicos de DV que permitirán inmunizar simultáneamente y a largo plazo contra los cuatro serotipos del dengue.

Ejemplo 2: Constructo de polipéptidos quiméricos optimizados para una expresión en mamíferos

En el presente ejemplo, los inventores desarrollaron nuevos constructos antigénicos útiles contra una infección por *Flaviviridae*.

Estos nuevos polipéptidos quiméricos se basan en un antígeno compuesto por un tetrámero de los cuatro dominios EDIII de los cuatro serotipos del virus del dengue, fusionados entre sí y con una u otra de las secuencias citotóxicas *apoptoM* mostradas en la figura 30.

Posteriormente, se insertaron estos polipéptidos quiméricos optimizados para una expresión en mamíferos en el genoma de la cepa viral atenuada Schwarz del virus del sarampión (MVSchw). Las figuras 15 a 29 muestran las secuencias de aminoácidos de cinco polipéptidos quiméricos preferidos y los polinucleótidos que codifican para los mismos.

Se construyeron estos polipéptidos quiméricos según las siguientes condiciones de optimización

Información de optimización de estas secuencias

- (n.º Cai = 0,806, % de GC medio = 53,46, distribución en GC: homogénea aproximadamente al 50%);

- eliminación de las secuencias “caja TATA” interna, parte rica en AT o GC, los elementos de secuencias ARE, INS y CRS, secuencias repetidas, secuencias de estructura de ARN secundaria, secuencias de corte y empalme crípticas;

- eliminación de los siguientes sitios de restricción: NheI, BamHI, XhoI, EcoRI, KpnI, Sall, BspEI, BglII, NotI, BssHII, BsiWI, con excepción de BsiWI en la primera posición y BssHII en la última posición;

- eliminación de motivos TTTT, TTAA, AAAGG, AAAAGG, GGGAA, GGGAA y sus motivos complementarios TTCCC, TTTCC, CCTTT, CCCTT.

TABLA 1: Respuesta de anticuerpos dirigidos contra el virus MVSchw en los ratones CD46⁺/IFNAR inoculados por vía i.p. mediante MV_{Schw}-[EDIII]_{DV1}

Inmunización (meses)	Título de MV Ag ^c	Título de DV-1 Ag ^d	Título de DV-1 rEDIII ^e	Anticuerpo Anti-DV-1 FRNT75 ^f
1 ^a	15.000	< 100	< 100	ND
2 ^b	40.000	100	10	< 10

a. Se administraron 10⁴ TCIP50 de MV-DV1[EDIII+M¹⁻⁴⁰] por vía i.p. a cuatro ratones adultos

- 5 b. Los individuos recibieron una inyección de recuerdo con 10^4 TCIP₅₀ de MV-DV1[EDIII+M¹⁻⁴⁰]
- c. Determinado mediante ELISA (Trinity Biotech) con sueros agrupados (reunidos) e inactivados por calor.
- d. Determinado mediante ELISA con sueros agrupados (reunidos) e inactivados por calor. Se recubrieron placas de microtitulación con 5×10^5 UFF de sacarosa purificada, FGA/NA d1d como antígeno viral.
- 10 e. Determinado mediante ELISA con sueros agrupados (reunidos) e inactivados por calor. Se recubrieron placas de microtitulación con 50 ng de EDIII recombinante altamente purificado de DV1 como antígeno viral.
- 15 f. Se detectaron los anticuerpos de neutralización anti-DV1 mediante el uso de la prueba de seroneutralización mediante reducción de las placas (o "prueba de neutralización por reducción de focos" (FRNT)). Se incubaron sueros agrupados (reunidos) e inactivados por calor con la línea Hawái DV1 y se efectuó el título de virus con células Vero mediante la prueba de inmunodetección de placas. FRNT75, la dilución de suero más alta sometida a prueba que redujo el número de UFF en al menos el 75%.

20 **TABLA 2: Respuesta de anticuerpos dirigidos contra el virus MVSchw en los ratones CD46⁺/IFNAR inoculados por vía i.p. mediante MV_{Schw}-[EDIII + M¹⁻⁴⁰]_{DV1}**

Inmunización (meses)	Título de MV Ag ^e	Título de DV-1 Ag ^f	Título de DV-1 rEDIII ^g	Anticuerpo Anti-DV-1 FRNT75 ^h
1 ^a	15.000	< 100	≤ 100	ND
2 ^b	40.000	1.600	400	10
3	30.000	1.000	600	10
6	20.000	500	100	40
7 ^c	20.000	20.000	100.000	800
9	10.000	2.000	10.000	100
10 ^d	10.000	20.000	800.000	4.000

- 25 a. Se administraron 10^4 TCIP50 de MV-DV1[EDIII+M¹⁻⁴⁰] por vía i.p. a cuatro ratones adultos
- b. Los individuos recibieron una inyección de recuerdo con 10^4 TCIP50 de MV-DV1[EDIII+M¹⁻⁴⁰]
- 30 c. Los ratones inmunizados recibieron una inyección de recuerdo de 5 µg de proteínas secretadas totales procedentes del sobrenadante de células S2 que expresan rDV1[EDIII+M¹⁻⁴⁰] en presencia de adyuvante Alugel.
- d. Se inocularon los ratones inmunizados por vía i.p con 10^7 UFF de FGA/NA d1d de la línea DV1 durante tres semanas.
- 35 e. Determinado mediante ELISA (Trinity Biotech) con sueros agrupados (reunidos) e inactivados por calor.
- f. Determinado mediante ELISA con sueros agrupados (reunidos) e inactivados por calor. Se recubrieron placas de microtitulación con 5×10^5 UFF de sacarosa purificada, FGA/NA d1d como antígeno viral.
- 40 g. Determinado mediante ELISA con sueros agrupados (reunidos) e inactivados por calor. Se recubrieron placas de microtitulación con 50 ng de EDIII recombinante altamente purificado de DV1 como antígeno viral.
- 45 h. Se detectaron los anticuerpos de neutralización anti-DV1 mediante el uso de FRNT. Se incubaron sueros agrupados (reunidos) e inactivados por calor con la línea Hawái DV1 y se efectuó el título de virus con células Vero mediante la prueba de inmunodetección de placas. FRNT75, la dilución de suero más alta sometida a prueba que redujo el número de UFF en al menos el 75%.

Lista de secuencias

- 50 <110> INSTITUTO PASTEUR
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
- <120> POLIPÉPTIDOS QUIMÉRICOS Y SUS APLICACIONES TERAPÉUTICAS CONTRA UNA INFECCIÓN POR FLAVIVIRIDAE
- 55 <130> B6802A

<150> CA 2508266
 <151> 20-06-2005

5 <160> 33
 <170> PatentIn versión 3.3

10 <210> 1
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 1
 Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu Ala Val
 1 5 10 15
 Ala Arg Ser Lys Gly Met Ser Tyr Val Met Cys Thr Gly Ser Phe Lys
 20 25 30
 Leu Glu Lys Glu Val Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Val Leu Val Gln
 35 40 45
 Val Lys Tyr Glu Gly Thr Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro Phe Ser Thr
 50 55 60
 Gln Asp Glu Lys Gly Val Thr Gln Asn Gly Arg Leu Ile Thr Ala Asn
 65 70 75 80
 Pro Ile Val Thr Asp Lys Glu Lys Pro Val Asn Ile Glu Thr Glu Pro
 85 90 95
 Pro Phe Gly Glu Ser Tyr Ile Ile Val Gly Ala Gly Glu Lys Ala Leu
 100 105 110
 Lys Leu Ser Trp Phe Lys Arg
 115

20 <210> 2
 <211> 384
 <212> ADN
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

30 <400> 2

ES 2 585 185 T3

cgtagcatgc tgctatccgt gccggtgctg ctcggcctcc tcggcctggc cgtcgccaga 60
 tctaaagggg tgcatatgt gatgtgcaca ggctcattta agctagagaa ggaagtggct 120
 gagacccagc atgggactgt cctagtgcag gttaaatacg aaggaacaga tgcgccatgc 180
 aagatcccct tttcgacca agatgagaaa ggagtgaccc agaatgggag attgataaca 240
 gccaatccca tagttactga caaagaaaaa ccagtcaaca ttgagacaga accacctttt 300
 ggtgagagct acatcatagt aggggcaggt gaaaaagctt tgaaactaag ctggttcaag 360
 cgatagcggc cgctataagc gcgc 384

<210> 3
 <211> 162
 5 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

10 <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 3

Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu Ala Val
 1 5 10 15
 Ala Arg Ser Lys Gly Met Ser Tyr Val Met Cys Thr Gly Ser Phe Lys
 20 25 30
 Leu Glu Lys Glu Val Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Val Leu Val Gln
 35 40 45
 Val Lys Tyr Glu Gly Thr Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro Phe Ser Thr
 50 55 60
 Gln Asp Glu Lys Gly Val Thr Gln Asn Gly Arg Leu Ile Thr Ala Asn
 65 70 75 80
 Pro Ile Val Thr Asp Lys Glu Lys Pro Val Asn Ile Glu Thr Glu Pro
 85 90 95
 Pro Phe Gly Glu Ser Tyr Ile Ile Val Gly Ala Gly Glu Lys Ala Leu
 100 105 110
 Lys Leu Ser Trp Phe Arg Arg Asp Lys Arg Ser Val Ala Leu Ala Pro
 115 120 125
 His Val Gly Leu Gly Leu Glu Thr Arg Thr Glu Thr Trp Met Ser Ser
 130 135 140
 Glu Gly Ala Trp Lys Gln Ile Gln Lys Val Glu Thr Trp Ala Leu Arg
 145 150 155 160

His Pro

15 <210> 4
 <211> 516

<212> ADN
<213> Artificial

<220>

5

<223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 4

```

cgtacgatgc tgctatccgt gccgttgctg ctccggcctcc tcggcctggc cgtcgccaga      60
tctaaagggg tgctatatgt gatgtgcaca ggctcattta agctagagaa ggaagtggct      120
gagaccagc atgggactgt cctagtgcag gttaaatacg aaggaacaga tgcgccatgc      180
aagatcccct tttcgacca agatgagaaa ggagtgacct agaatgggag attgataaca      240
gccaatccca tagttactga caaagaaaaa ccagtcaaca ttgagacaga accacctttt      300
ggtgagagct acatcatagt aggggcaggt gaaaaagctt tgaaactaag ctggttccga      360
cgagacaaac gttccgtggc actggcccca cacgtgggac ttggtctaga aacaagaacc      420
gaaacatgga tgtcctctga aggcgcctgg aaacaaatac aaaaagtgga gacttgggct      480
ttgagacacc catgatagcg gccgctataa gcgcgc      516
    
```

10

<210> 5
<211> 516
<212> ADN
<213> Artificial

15

<220>

<223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

20

<400> 5

```

cgtacgatgc tgctatccgt gccgttgctg ctccggcctcc tcggcctggc cgtcgccaga      60
tctaaagggg tgctatatgt gatgtgcaca ggctcattta agctagagaa ggaagtggct      120
gagaccagc atgggactgt cctagtgcag gttaaatacg aaggaacaga tgcgccatgc      180
aagatcccct tttcgacca agatgagaaa ggagtgacct agaatgggag attgataaca      240
gccaatccca tagttactga caaagaaaaa ccagtcaaca ttgagacaga accacctttt      300
ggtgagagct acatcatagt aggggcaggt gaaaaagctt tgaaactaag ctggttccga      360
cgagacaaac gttccgtggc actggcccca cacgtgggac ttggtctaga aacaagaacc      420
gaaacatgga tgtcctctga aggcgcctgg aaacaaatac aaaaagtgga gacttgggct      480
ttgagacacc catgatagcg gccgctataa gcgcgc      516
    
```

25

<210> 6
<211> 173
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

30

<223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 6

Arg Thr Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu

<210> 8
 <211> 264
 <212> PRT
 5 <213> Artificial

 <220>

 <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.
 10
 <400> 8
 Arg Thr Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu
 1 5 10 15

 Ala Val Ala Arg Ser Lys Gly Met Ser Tyr Val Met Cys Thr Gly Ser
 20 25 30

 Phe Lys Leu Glu Lys Glu Val Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Val Leu
 35 40 45

 Val Gln Val Lys Tyr Glu Gly Thr Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro Phe
 50 55 60

 Ser Thr Gln Asp Glu Lys Gly Val Thr Gln Asn Gly Arg Leu Ile Thr
 65 70 75 80

 Ala Asn Pro Ile Val Thr Asp Lys Glu Lys Pro Val Asn Ile Glu Thr
 85 90 95

 Glu Pro Pro Phe Gly Glu Ser Tyr Ile Ile Val Gly Ala Gly Glu Lys
 100 105 110

 Ala Leu Lys Leu Ser Trp Phe Lys Lys Gly Ser Ser Ile Gly Lys Met
 115 120 125

 Phe Glu Ala Thr Ala Gly Gly Ser Gly Gly Lys Gly Met Ser Tyr Ser
 130 135 140

 Met Cys Thr Gly Lys Phe Lys Ile Val Lys Glu Ile Ala Glu Thr Gln
 145 150 155 160

 His Gly Thr Ile Val Ile Arg Val Gln Tyr Glu Gly Asp Gly Ser Pro
 165 170 175

 Cys Lys Ile Pro Phe Glu Ile Met Asp Leu Glu Lys Arg His Val Leu
 180 185 190

 Gly Arg Leu Ile Thr Val Asn Pro Ile Val Thr Glu Lys Asp Ser Pro
 195 200 205

 Val Asn Ile Glu Ala Glu Pro Pro Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Ile Ile
 210 215 220

Gly Val Glu Pro Gly Gln Leu Lys Leu Asn Trp Phe Lys Lys Gly Ser
225 230 235 240

Ser Ile Gly Gln Met Phe Glu Thr Thr Met Ser Gly Arg Val Glu Thr
245 250 255

Trp Ala Leu Arg His Pro Ala Arg
260

- 5 <210> 9
- <211> 798
- <212> ADN
- <213> Artificial

<220>

- 10 <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 9

cgtagcatgc tgctatccgt gccggtgctg ctcggcctcc tcggcctggc cgtcgccaga 60
 tctaaagggg tgctcatatgt gatgtgcaca ggctcattta agctagagaa ggaagtggct 120
 gagaccagc atgggactgt cctagtgcag gttaaatacg aaggaacaga tgcgccatgc 180
 aagatcccc tttcgacca agatgagaaa ggagtgacct agaatgggag attgataaca 240
 gccaatccca tagttactga caaagaaaaa ccagtcaca ttgagacaga accacctttt 300
 ggtgagagct acatcatagt aggggcaggt gaaaaagctt tgaaactaag ctggttcaag 360
 aaaggaagca gcatagggaa aatgttcgaa gcaaccgccg gaggatcagg agggaaagga 420
 atgtcact ctatgtgtac aggaaagttt aaaattgtga aggaaatagc agaaacacaa 480
 catggaacaa tagttatcag agtacaatat gaaggggacg gctctccatg raagatccct 540
 tttgagataa tggatttggg aaaaagacac gtcttaggtc gcctgattac agttaaccgc 600
 atcgtaacag aaaaagatag cccagtcaac atagaagcag aacctccatt cggagacagc 660
 tacatcatca taggagtaga gccgggacaa ttgaaactca actggtttaa gaaaggaagt 720
 tccatcggcc aaatgtttga gacaacaatg agcggccgcg tggagacttg ggctttgaga 780
 cacccatagt aagcgcgc 798

- 15 <210> 10
- <211> 264
- <212> PRT
- <213> Artificial

20 <220>

- <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 10

Arg Thr Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu
1 5 10 15

25 Ala Val Ala Arg Ser Lys Gly Met Ser Tyr Ala Met Cys Leu Asn Thr
20 25 30

Phe Val Leu Lys Lys Glu Val Ser Glu Thr Gln His Gly Thr Ile Leu
 35 40 45
 Ile Lys Val Glu Tyr Lys Gly Glu Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro Phe
 50 55 60
 Ser Thr Glu Asp Gly Gln Gly Lys Ala His Asn Gly Arg Leu Ile Thr
 65 70 75 80
 Ala Asn Pro Val Val Thr Lys Lys Glu Glu Pro Val Asn Ile Glu Ala
 85 90 95
 Glu Pro Pro Phe Gly Glu Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys
 100 105 110
 Ala Leu Lys Ile Asn Trp Tyr Lys Lys Gly Ser Ser Ile Gly Lys Met
 115 120 125
 Phe Glu Ala Thr Ala Gly Gly Ser Gly Gly Lys Gly Met Ser Tyr Thr
 130 135 140
 Met Cys Ser Gly Lys Phe Ser Ile Asp Lys Glu Met Ala Glu Thr Gln
 145 150 155 160
 His Gly Thr Thr Val Val Lys Val Lys Tyr Glu Gly Ala Gly Ala Pro
 165 170 175
 Cys Lys Val Pro Ile Glu Ile Arg Asp Val Asn Lys Glu Lys Val Val
 180 185 190
 Gly Arg Ile Ile Ser Ser Thr Pro Phe Ala Glu Asn Thr Asn Ser Val
 195 200 205
 Thr Asn Ile Glu Leu Glu Pro Pro Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Val Ile
 210 215 220
 Gly Val Gly Asp Ser Ala Leu Thr Leu His Trp Phe Arg Lys Gly Ser
 225 230 235 240
 Ser Ile Gly Lys Met Phe Glu Ser Thr Tyr Ser Gly Arg Val Glu Thr
 245 250 255
 Trp Ala Leu Arg His Pro Ala Arg
 260

<210> 11
 <211> 798
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>

10 <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 11

cgtacgatgc tgctatccgt gccgttgctg ctcggcctcc tcggcctggc cgtcgccaga 60
 tctaagggga tgagctatgc aatgtgcttg aatacctttg tgttgaagaa agaagtctcc 120
 gaaacgcagc atgggacaat actcattaag gttgagtaca aaggggaaga tgcaccttgc 180
 aagattcctt tctccacaga ggatggacaa gggaaagctc acaatggtag actgatcaca 240
 gccaacccag tggtgaccaa gaaggaggag cctgtcaaca ttgaggctga acctcctttt 300
 ggggaaagta acatagtgat tgggaattgga gacaaagcct tgaaaattaa ctggtacaag 360
 aaggggaagct cgattgggaa gatgttcgag gccactgccg gtggttctgg tggttaagggg 420
 atgtcataca cgatgtgctc aggaaagttc tcaattgata aagagatggc agaaacacag 480
 catgggacaa cagtggtgaa agtcaagtat gagggtgctg gagctccatg taaagttccc 540
 atagagataa gagatgtgaa caaggaaaaa gtggttgggc gtatcatctc atctaccctt 600
 tttgctgaga ataccaacag tgtgaccaat atagaattgg aacccccctt tggggatagc 660
 tacatagtaa taggtgtagg agacagtgca ttaacactcc attggttcag gaaagggagc 720
 tccattggca agatgtttga gtccacatac agcggccgcg tggagacttg ggctttgaga 780
 cacccatagt aagcgcgc 798

<210> 12
 <211> 134
 5 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

10 <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 12
 Arg Thr Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu
 1 5 10 15
 Ala Val Ala Arg Ser Lys Gly Met Ser Tyr Val Met Cys Thr Gly Ser
 20 25 30
 Phe Lys Leu Glu Lys Glu Val Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Val Leu
 35 40 45
 Val Gln Val Lys Tyr Glu Gly Thr Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro Phe
 50 55 60
 Ser Thr Gln Asp Glu Lys Gly Val Thr Gln Asn Gly Arg Leu Ile Thr
 65 70 75 80
 Ala Asn Pro Ile Val Thr Asp Lys Glu Lys Pro Val Asn Ile Glu Thr
 85 90 95
 Glu Pro Pro Phe Gly Glu Ser Tyr Ile Ile Val Gly Ala Gly Glu Lys
 100 105 110

Ala Leu Lys Leu Ser Trp Phe Lys Arg Gly Arg Ile Glu Thr Trp Ile
 115 120 125

Leu Arg His Pro Ala Arg
 130

- 5 <210> 13
- <211> 408
- <212> ADN
- <213> Artificial

<220>

- 10 <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 13
 cgtacgatgc tgctatccgt gccggttgctg ctccggcctcc tcggcctggc cgtcgccaga 60
 tctaaagggg tgctatatgt gatgtgcaca ggctcattta agctagagaa ggaagtggct 120
 gagacccagc atgggactgt cctagtgagc gttaaatagc aaggaacaga tgcgccatgc 180
 aagatcccct tttcgaccca agatgagaaa ggagtgaccc agaatgggag attgataaca 240
 gccaatccca tagttactga caaagaaaaa ccagtcaaca ttgagacaga accacctttt 300
 ggtgagagct acatcatagt aggggcaggt gaaaaagctt tgaaactaag ctggttcaag 360
 cgcgggccgca ttgaaacctg gatcttgaga catccatagt aagcgcgc 408

- 15 <210> 14
- <211> 128
- <212> PRT
- <213> *Flavivirus* sp.

20 <400> 14
 Arg Thr Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu
 1 5 10 15

Ala Val Ala Arg Ser Lys Gly Thr Thr Tyr Gly Met Cys Thr Glu Lys
 20 25 30

Phe Ser Phe Ala Lys Asn Pro Ala Asp Thr Gly His Gly Thr Val Val
 35 40 45

Ile Glu Leu Ser Tyr Ser Gly Ser Asp Gly Pro Cys Lys Ile Pro Ile
 50 55 60

Val Ser Val Ala Ser Leu Asn Asp Met Thr Pro Val Gly Arg Leu Val
 65 70 75 80

Thr Val Asn Pro Phe Val Ala Thr Ser Ser Ala Asn Ser Lys Val Leu
 85 90 95

Val Glu Met Glu Pro Pro Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Val Val Gly Arg
 100 105
 Gly Asp Lys Gln Ile Asn His His Trp His Lys Arg Pro Leu Ala Arg
 115 120 125

- <210> 15

<211> 390
 <212> ADN
 <213> *Flavivirus* sp.

5 <400> 15
 cgtacgatgc tgctatccgt gccgttgctg ctcggcctcc tcggcctggc cgtcgccaga 60
 tctaaaggca caacctatgg catgtgcaca gaaaaattct cgttcgcgaa aaatccggcg 120
 gacactggtc acggaacagt tgcattgaa ctttcctact ctgggagtga tggcccttgc 180
 aaaattccga ttgtctccgt tgcgagcctc aatgacatga cccccgtcgg gcggtctggtg 240
 acagtgaacc ctttcgtcgc gacttccagc gccaaactcaa aggtgctagt cgagatggaa 300
 ccccccttcg gagactccta catcgtagtt ggaaggggag acaagcagat caaccacccat 360
 tggcacaat agcggccgct ataagcgcgc 390

<210> 16
 <211> 496
 <212> PRT
 <213> Artificial

10

<220>

15 <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 16
 Arg Thr Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu
 1 5 10 15
 Ala Val Ala Arg Ser Lys Gly Met Ser Tyr Val Met Cys Thr Gly Ser
 20 25 30
 Phe Lys Leu Glu Lys Glu Val Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Val Leu
 35 40 45
 Val Gln Val Lys Tyr Glu Gly Thr Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro Phe
 50 55 60
 Ser Thr Gln Asp Glu Lys Gly Val Thr Gln Asn Gly Arg Leu Ile Thr
 65 70 75 80
 Ala Asn Pro Ile Val Thr Asp Lys Glu Lys Pro Val Asn Ile Glu Thr
 85 90 95
 Glu Pro Pro Phe Gly Glu Ser Tyr Ile Ile Val Gly Ala Gly Glu Lys
 100 105 110
 Ala Leu Lys Leu Ser Trp Phe Lys Lys Gly Ser Ser Ile Gly Lys Met
 115 120 125
 Phe Glu Ala Thr Ala Gly Gly Ser Gly Gly Lys Gly Met Ser Tyr Ser

130						135						140			
Met 145	Cys	Thr	Gly	Lys	Phe 150	Lys	Ile	Val	Lys	Glu 155	Ile	Ala	Glu	Thr	Gln 160
His	Gly	Thr	Ile	Val 165	Ile	Arg	Val	Gln	Tyr 170	Glu	Gly	Asp	Gly	Ser 175	Pro
Cys	Lys	Ile	Pro 180	Phe	Glu	Ile	Met	Asp 185	Leu	Glu	Lys	Arg	His 190	Val	Leu
Gly	Arg	Leu 195	Ile	Thr	Val	Asn	Pro 200	Ile	Val	Thr	Glu	Lys 205	Asp	Ser	Pro
Val	Asn 210	Ile	Glu	Ala	Glu	Pro 215	Pro	Phe	Gly	Asp	Ser 220	Tyr	Ile	Ile	Ile
Gly 225	Val	Glu	Pro	Gly	Gln 230	Leu	Lys	Leu	Asn	Trp 235	Phe	Lys	Lys	Gly	Ser 240
Ser	Ile	Gly	Gln	Met 245	Phe	Glu	Thr	Thr	Met 250	Gly	Gly	Ser	Lys	Gly 255	Met
Ser	Tyr	Ala	Met 260	Cys	Leu	Asn	Thr	Phe 265	Val	Leu	Lys	Lys	Glu 270	Val	Ser
Glu	Thr	Gln 275	His	Gly	Thr	Ile	Leu 280	Ile	Lys	Val	Glu	Tyr 285	Lys	Gly	Glu
Asp	Ala 290	Pro	Cys	Lys	Ile	Pro 295	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp 300	Gly	Gln	Gly	Lys
Ala 305	His	Asn	Gly	Arg	Leu 310	Ile	Thr	Ala	Asn	Pro 315	Val	Val	Thr	Lys	Lys 320
Glu	Glu	Pro	Val	Asn 325	Ile	Glu	Ala	Glu	Pro 330	Pro	Phe	Gly	Glu	Ser 335	Asn
Ile	Val	Ile	Gly 340	Ile	Gly	Asp	Lys	Ala 345	Leu	Lys	Ile	Asn	Trp 350	Tyr	Lys
Lys	Gly	Ser 355	Ser	Ile	Gly	Lys	Met 360	Phe	Glu	Ala	Thr	Ala 365	Gly	Gly	Ser
Gly	Gly 370	Lys	Gly	Met	Ser	Tyr 375	Thr	Met	Cys	Ser	Gly 380	Lys	Phe	Ser	Ile
Asp 385	Lys	Glu	Met	Ala	Glu 390	Thr	Gln	His	Gly	Thr 395	Thr	Val	Val	Lys	Val 400
Lys	Tyr	Glu	Gly	Ala	Gly	Ala	Pro	Cys	Lys	Val	Pro	Ile	Glu	Ile	Arg

ttcgaggcca ctgccggtgg ttctggtggt aagggaaatgt catacacgat gtgctcagga 1140
 aagttctcaa ttgataaaga gatggcagaa acacagcatg ggacaacagt ggtgaaagtc 1200
 aagtatgagg gtgctggagc tccatgtaaa gttcccatag agataagaga tgtgaacaag 1260
 gaaaaagtgg ttgggcgtat catctcatct accccttttg ctgagaatac caacagtgtg 1320
 accaatatag aattggaacc cccttttggg gatagctaca tagtaatagg tgtaggagac 1380
 agtgcattaa cactccattg gttcaggaaa gggagctcca ttggcaagat gtttgagtcc 1440
 acatacagcg gccgcgtgga gacttgggct ttgagacacc catagtaagc gcgc 1494

<210> 18
 <211> 390
 <212> ADN
 <213> *Flavivirus* sp.

5

<400> 18
 cgtacgatgc tgctatccgt gccgttgctg ctggcctcc tcggcctggc cgtcgccaga 60
 tctaagggaa caacctatgg cgtctgttca aaggctttca agtttcttgg gactcccgca 120
 gacacaggtc acggcactgt ggtgttggaa ttgcagtaca ctggcacgga tggaccttgc 180
 aaagttccta tctcgtcagt ggcttcattg aacgacctaa cgccagtggg cagattggtc 240
 actgtcaacc cttttgtttc agtggccacg gccaacgcta aggtcctgat tgaattggaa 300
 ccaccctttg gagactcata catagtggtg ggcagaggag aacaacagat taatcaccat 360
 tggcacaagt agcggccgct ataagcgcgc 390

10

<210> 19
 <211> 528
 <212> ADN
 <213> *Flavivirus* sp.

15

<400> 19
 cgtacgatgc tgctatccgt gccgttgctg ctggcctcc tcggcctggc cgtcgccaga 60
 tctaagggaa caacctatgg cgtctgttca aaggctttca agtttcttgg gactcccgca 120
 gacacaggtc acggcactgt ggtgttggaa ttgcagtaca ctggcacgga tggaccttgc 180
 aaagttccta tctcgtcagt ggcttcattg aacgacctaa cgccagtggg cagattggtc 240
 actgtcaacc cttttgtttc agtggccacg gccaacgcta aggtcctgat tgaattggaa 300
 ccaccctttg gagactcata catagtggtg ggcagaggag aacaacagat taatcaccat 360
 tggcacaaga gacgcagtcg gaggtcactg acagtgcaga cacacggaga aagcactcta 420
 gcgaacaaga agggggcttg gatggacagc accaaggcca caaggtatth ggtaaaaaca 480
 gaatcatgga tcttgaggaa cccttgatag cggccgctat aagcgcgc 528

20

<210> 20
 <211> 624
 <212> PRT
 <213> Artificial

25

<220>
 <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

ES 2 585 185 T3

<400> 20

Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu Ala Val
 1 5 10 15

Ala Asp Lys Leu Thr Leu Lys Gly Met Ser Tyr Val Met Cys Thr Gly
 20 25 30

Ser Phe Lys Leu Glu Lys Glu Val Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Val
 35 40 45

Leu Val Gln Val Lys Tyr Glu Gly Thr Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro
 50 55 60

Phe Ser Thr Gln Asp Glu Lys Gly Val Thr Gln Asn Gly Arg Leu Ile
 65 70 75 80

Thr Ala Asn Pro Ile Val Thr Asp Lys Glu Lys Pro Val Asn Ile Glu
 85 90 95

Thr Glu Pro Pro Phe Gly Glu Ser Tyr Ile Ile Val Gly Ala Gly Glu
 100 105 110

Lys Ala Leu Lys Leu Ser Trp Phe Arg Arg Asp Lys Arg Ser Val Ala
 115 120 125

Leu Ala Pro His Val Gly Leu Gly Leu Glu Thr Arg Thr Glu Thr Trp
 130 135 140

Met Ser Ser Glu Gly Ala Trp Lys Gln Ile Gln Lys Val Glu Thr Trp
 145 150 155 160

Ala Leu Arg His Pro Arg Arg Asp Lys Arg Asp Lys Leu Gln Leu Lys
 165 170 175

Gly Met Ser Tyr Ser Met Cys Thr Gly Lys Phe Lys Ile Val Lys Glu
 180 185 190

Ile Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Ile Val Ile Arg Val Gln Tyr Glu
 195 200 205

Gly Asp Gly Ser Pro Cys Lys Ile Pro Phe Glu Ile Thr Asp Leu Glu
 210 215 220

Lys Arg His Val Leu Gly Arg Leu Ile Thr Val Asn Pro Ile Val Thr
 225 230 235 240

Glu Lys Asp Ser Pro Val Asn Ile Glu Ala Glu Pro Pro Phe Gly Asp
 245 250 255

ser Tyr Ile Ile Val Gly Val Glu Pro Gly Gln Leu Lys Leu Asn Trp

			260					265					270			
Phe	Arg	Arg	Asp	Lys	Arg	Ser	Val	Ala	Leu	Ala	Pro	His	Val	Gly	Leu	
		275					280					285				
Gly	Leu	Glu	Thr	Arg	Thr	Glu	Thr	Trp	Met	Ser	Ser	Glu	Gly	Ala	Trp	
	290					295					300					
Lys	Gln	Ile	Gln	Lys	Val	Glu	Thr	Trp	Ala	Leu	Arg	His	Pro	Arg	Arg	
305					310					315					320	
Asp	Lys	Arg	Asp	Lys	Leu	Lys	Leu	Lys	Gly	Met	Ser	Tyr	Ala	Met	Cys	
				325					330					335		
Leu	Asn	Thr	Phe	Val	Leu	Lys	Lys	Glu	Val	Ser	Glu	Thr	Gln	His	Gly	
			340					345					350			
Thr	Ile	Leu	Ile	Lys	Val	Glu	Tyr	Lys	Gly	Glu	Asp	Ala	Pro	Cys	Lys	
		355					360					365				
Ile	Pro	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Gly	Gln	Gly	Lys	Ala	His	Asn	Gly	Arg	
	370					375					380					
Leu	Ile	Thr	Ala	Asn	Pro	Val	Val	Thr	Lys	Lys	Glu	Glu	Pro	Val	Asn	
385					390					395					400	
Ile	Glu	Ala	Glu	Pro	Pro	Phe	Gly	Glu	Ser	Asn	Ile	Val	Ile	Gly	Ile	
				405					410					415		
Gly	Asp	Lys	Ala	Leu	Lys	Ile	Asn	Trp	Tyr	Arg	Arg	Asp	Lys	Arg	Ser	
			420					425					430			
Val	Ala	Leu	Ala	Pro	His	Val	Gly	Leu	Gly	Leu	Glu	Thr	Arg	Thr	Glu	
		435					440					445				
Thr	Trp	Met	Ser	Ser	Glu	Gly	Ala	Trp	Lys	Gln	Ile	Gln	Lys	Val	Glu	
	450					455					460					
Thr	Trp	Ala	Leu	Arg	His	Pro	Arg	Arg	Asp	Lys	Arg	Glu	Lys	Leu	Arg	
465					470					475					480	
Ile	Lys	Gly	Met	Ser	Tyr	Thr	Met	Cys	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Ile	Asp	
				485					490					495		
Lys	Glu	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	His	Gly	Thr	Thr	Val	Val	Lys	Val	Lys	
			500					505					510			
Tyr	Glu	Gly	Ala	Gly	Ala	Pro	Cys	Lys	Val	Pro	Ile	Glu	Ile	Arg	Asp	
		515					520					525				
Val	Asn	Lys	Glu	Lys	Val	Val	Gly	Arg	Ile	Ile	Ser	Ser	Thr	Pro	Leu	

ES 2 585 185 T3

530 535 540

Ala Glu Asn Thr Asn Ser Val Thr Asn Ile Glu Leu Glu Pro Pro Phe
545 550 555 560

Gly Asp Ser Tyr Ile Val Ile Gly Val Gly Asn Ser Ala Leu Thr Leu
565 570 575

His Trp Phe Arg Arg Asp Lys Arg Ser Val Ala Leu Ala Pro His Val
580 585 590

Gly Leu Gly Leu Glu Thr Arg Thr Glu Thr Trp Met Ser Ser Glu Gly
595 600 605

Ala Trp Lys Gln Ile Gln Lys Val Glu Thr Trp Ala Leu Arg His Pro
610 615 620

<210> 21
<211> 609
5 <212> PRT
<213> Artificial

<220>

10 <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 21
Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu Ala Val
1 5 10 15

Ala Asp Lys Leu Thr Leu Lys Gly Met Ser Tyr Val Met Cys Thr Gly
20 25 30

Ser Phe Lys Leu Glu Lys Glu Val Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Val
35 40 45

Leu Val Gln Val Lys Tyr Glu Gly Thr Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro
50 55 60

Phe Ser Thr Gln Asp Glu Lys Gly Val Thr Gln Asn Gly Arg Leu Ile
65 70 75 80

Thr Ala Asn Pro Ile Val Thr Asp Lys Glu Lys Pro Val Asn Ile Glu
85 90 95

Thr Glu Pro Pro Phe Gly Glu Ser Tyr Ile Ile Val Gly Ala Gly Glu
100 105 110

Lys Ala Leu Lys Leu Ser Trp Phe Ser Val Ala Leu Ala Pro His Val
115 120 125

Gly Leu Gly Leu Glu Thr Arg Thr Glu Thr Trp Met Ser Ser Glu Gly
130 135 140

Ala Trp Lys Gln Ile Gln Lys Val Glu Thr Trp Ala Leu Arg His Pro
145 150 155 160

Arg Arg Asp Lys Arg Asp Lys Leu Gln Leu Lys Gly Met Ser Tyr Ser
165 170 175

Met Cys Thr Gly Lys Phe Lys Ile Val Lys Glu Ile Ala Glu Thr Gln
180 185 190

His Gly Thr Ile Val Ile Arg Val Gln Tyr Glu Gly Asp Gly Ser Pro
195 200 205

Cys Lys Ile Pro Phe Glu Ile Thr Asp Leu Glu Lys Arg His Val Leu
210 215 220

Gly Arg Leu Ile Thr Val Asn Pro Ile Val Thr Glu Lys Asp Ser Pro
225 230 235 240

Val Asn Ile Glu Ala Glu Pro Pro Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Ile Val
245 250 255

Gly Val Glu Pro Gly Gln Leu Lys Leu Asn Trp Phe Ser Val Ala Leu
260 265 270

Ala Pro His Val Gly Leu Gly Leu Glu Thr Arg Thr Glu Thr Trp Met
275 280 285

Ser Ser Glu Gly Ala Trp Lys Gln Ile Gln Lys Val Glu Thr Trp Ala
290 295 300

Leu Arg His Pro Arg Arg Asp Lys Arg Asp Lys Leu Lys Leu Lys Gly
305 310 315 320

Met Ser Tyr Ala Met Cys Leu Asn Thr Phe Val Leu Lys Lys Glu Val
325 330 335

Ser Glu Thr Gln His Gly Thr Ile Leu Ile Lys Val Glu Tyr Lys Gly
340 345 350

Glu Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro Phe Ser Thr Glu Asp Gly Gln Gly
355 360 365

Lys Ala His Asn Gly Arg Leu Ile Thr Ala Asn Pro Val Val Thr Lys
370 375 380

Lys Glu Glu Pro Val Asn Ile Glu Ala Glu Pro Pro Phe Gly Glu Ser
385 390 395 400

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Tyr
405 410 415

Ser Val Ala Leu Ala Pro His Val Gly Leu Gly Leu Glu Thr Arg Thr
 420 425 430
 Glu Thr Trp Met Ser Ser Glu Gly Ala Trp Lys Gln Ile Gln Lys Val
 435 440 445
 Glu Thr Trp Ala Leu Arg His Pro Arg Arg Asp Lys Arg Glu Lys Leu
 450 455 460
 Arg Ile Lys Gly Met Ser Tyr Thr Met Cys Ser Gly Lys Phe Ser Ile
 465 470 475 480
 Asp Lys Glu Met Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Thr Val Val Lys Val
 485 490 495
 Lys Tyr Glu Gly Ala Gly Ala Pro Cys Lys Val Pro Ile Glu Ile Arg
 500 505 510
 Asp Val Asn Lys Glu Lys Val Val Gly Arg Ile Ile Ser Ser Thr Pro
 515 520 525
 Leu Ala Glu Asn Thr Asn Ser Val Thr Asn Ile Glu Leu Glu Pro Pro
 530 535
 Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Val Ile Gly Val Gly Asn Ser Ala Leu Thr
 545 550 555 560
 Leu His Trp Phe Arg Arg Asp Lys Arg Ser Val Ala Leu Ala Pro His
 565 570 575
 Val Gly Leu Gly Leu Glu Thr Arg Thr Glu Thr Trp Met Ser Ser Glu
 580 585 590
 Gly Ala Trp Lys Gln Ile Gln Lys Val Glu Thr Trp Ala Leu Arg His
 595 600 605

Pro

<210> 22
 <211> 624
 5 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

10 <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 22

Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu Ala Val
 1 5 10 15

Ala Asp Lys Leu Thr Leu Lys Gly Met Ser Tyr Val Met Cys Thr Gly

ES 2 585 185 T3

	20						25						30		
Ser	Phe	Lys 35	Leu	Glu	Lys	Glu	Val 40	Ala	Glu	Thr	Gln	His 45	Gly	Thr	Val
Leu	Val 50	Gln	Val	Lys	Tyr	Glu 55	Gly	Thr	Asp	Ala	Pro 60	Cys	Lys	Ile	Pro
Phe 65	Ser	Thr	Gln	Asp	Glu 70	Lys	Gly	Val	Thr	Gln 75	Asn	Gly	Arg	Leu	Ile 80
Thr	Ala	Asn	Pro	Ile 85	Val	Thr	Asp	Lys	Glu 90	Lys	Pro	Val	Asn	Ile 95	Glu
Thr	Glu	Pro	Pro 100	Phe	Gly	Glu	Ser	Tyr 105	Ile	Ile	Val	Gly	Ala 110	Gly	Glu
Lys	Ala	Leu 115	Lys	Leu	Ser	Trp	Phe 120	Arg	Arg	Asp	Lys	Arg 125	Ser	Val	Ala
Leu	Ala 130	Pro	His	Val	Gly	Leu 135	Gly	Leu	Glu	Thr	Arg 140	Thr	Glu	Thr	Trp
Met 145	Ser	Ser	Glu	Gly	Ala 150	Trp	Lys	Gln	Ile	Gln 155	Lys	Val	Glu	Thr	Trp 160
Ala	Leu	Arg	His	Pro 165	Arg	Arg	Asp	Lys	Arg 170	Asp	Lys	Leu	Gln	Leu 175	Lys
Gly	Met	Ser	Tyr 180	Ser	Met	Cys	Thr	Gly 185	Lys	Phe	Lys	Ile	Val 190	Lys	Glu
Ile	Ala	Glu 195	Thr	Gln	His	Gly	Thr 200	Ile	Val	Ile	Arg	Val 205	Gln	Tyr	Glu
Gly	Asp 210	Gly	Ser	Pro	Cys	Lys 215	Ile	Pro	Phe	Glu	Ile 220	Thr	Asp	Leu	Glu
Lys 225	Arg	His	Val	Leu	Gly 230	Arg	Leu	Ile	Thr	Val 235	Asn	Pro	Ile	Val	Thr 240
Glu	Lys	Asp	Ser	Pro 245	Val	Asn	Ile	Glu	Ala 250	Glu	Pro	Pro	Phe	Gly 255	Asp
Ser	Tyr	Ile	Ile 260	Val	Gly	Val	Glu	Pro 265	Gly	Gln	Leu	Lys	Leu 270	Asn	Trp
Phe	Arg	Arg 275	Glu	Lys	Arg	Ser	Val 280	Ala	Leu	Val	Pro	His 285	Val	Gly	Met
Gly	Leu	Glu	Thr	Arg	Thr	Glu	Thr	Trp	Met	Ser	Ser	Glu	Gly	Ala	Trp

290						295									300
Lys 305	His	Val	Gln	Arg	Ile 310	Glu	Thr	Trp	Ile	Leu 315	Arg	His	Pro	Arg	Arg 320
Asp	Lys	Arg	Asp	Lys 325	Leu	Lys	Leu	Lys	Gly 330	Met	Ser	Tyr	Ala	Met 335	Cys
Leu	Asn	Thr	Phe 340	Val	Leu	Lys	Lys	Glu 345	Val	Ser	Glu	Thr	Gln 350	His	Gly
Thr	Ile	Leu 355	Ile	Lys	Val	Glu	Tyr 360	Lys	Gly	Glu	Asp	Ala 365	Pro	Cys	Lys
Ile	Pro 370	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp 375	Gly	Gln	Gly	Lys	Ala 380	His	Asn	Gly	Arg
Leu 385	Ile	Thr	Ala	Asn	Pro 390	Val	Val	Thr	Lys	Lys 395	Glu	Glu	Pro	Val	Asn 400
Ile	Glu	Ala	Glu	Pro 405	Pro	Phe	Gly	Glu	Ser 410	Asn	Ile	Val	Ile	Gly 415	Ile
Gly	Asp	Lys	Ala 420	Leu	Lys	Ile	Asn	Trp 425	Tyr	Arg	Arg	Asp	Lys 430	Arg	Ser
Val	Ala 435	Leu	Ala	Pro	His	Val	Gly 440	Met	Gly	Leu	Asp	Thr 445	Arg	Thr	Gln
Thr	Trp 450	Met	Ser	Ala	Glu	Gly 455	Ala	Trp	Arg	Gln	Val 460	Glu	Lys	Val	Glu
Thr 465	Trp	Ala	Leu	Arg	His 470	Pro	Arg	Arg	Asp	Lys 475	Arg	Glu	Lys	Leu	Arg 480
Ile	Lys	Gly	Met	Ser 485	Tyr	Thr	Met	Cys	Ser 490	Gly	Lys	Phe	Ser	Ile 495	Asp
Lys	Glu	Met	Ala 500	Glu	Thr	Gln	His	Gly 505	Thr	Thr	Val	Val	Lys 510	Val	Lys
Tyr	Glu	Gly 515	Ala	Gly	Ala	Pro	Cys 520	Lys	Val	Pro	Ile	Glu 525	Ile	Arg	Asp
Val	Asn 530	Lys	Glu	Lys	Val	Val 535	Gly	Arg	Ile	Ile	Ser 540	Ser	Thr	Pro	Leu
Ala 545	Glu	Asn	Thr	Asn	Ser 550	Val	Thr	Asn	Ile	Glu 555	Leu	Glu	Pro	Pro	Phe 560
Gly	Asp	Ser	Tyr	Ile	Val	Ile	Gly	Val	Gly	Asn	Ser	Ala	Leu	Thr	Leu

565 570 575

His Trp Phe Arg Arg Glu Lys Arg Ser Val Ala Leu Thr Pro His Ser
580 585 590

Gly Met Gly Leu Glu Thr Arg Ala Glu Thr Trp Met Ser Ser Glu Gly
595 600 605

Ala Trp Lys His Ala Gln Arg Val Glu Ser Trp Ile Leu Arg Asn Pro
610 615 620

<210> 23
 <211> 489
 5 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

10 <223> secuencia de fusión que comprende dominio) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 23
 Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu Ala Val
1 5 10 15

Ala Asp Lys Leu Thr Leu Lys Gly Met Ser Tyr Val Met Cys Thr Gly
20 25 30

Ser Phe Lys Leu Glu Lys Glu Val Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Val
35 40 45

Leu Val Gln Val Lys Tyr Glu Gly Thr Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro
50 55 60

Phe Ser Thr Gln Asp Glu Lys Gly Val Thr Gln Asn Gly Arg Leu Ile
65 70 75 80

Thr Ala Asn Pro Ile Val Thr Asp Lys Glu Lys Pro Val Asn Ile Glu
85 90 95

Thr Glu Pro Pro Phe Gly Glu Ser Tyr Ile Ile Val Gly Ala Gly Glu
100 105 110

Lys Ala Leu Lys Leu Ser Trp Phe Arg Arg Asp Lys Arg Asp Lys Leu
115 120 125

Gln Leu Lys Gly Met Ser Tyr Ser Met Cys Thr Gly Lys Phe Lys Ile
130 135 140

Val Lys Glu Ile Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Ile Val Ile Arg Val
145 150 155 160

Gln Tyr Glu Gly Asp Gly Ser Pro Cys Lys Ile Pro Phe Glu Ile Thr
165 170 175

Asp Leu Glu Lys Arg His Val Leu Gly Arg Leu Ile Thr Val Asn Pro
 180 185 190
 Ile Val Thr Glu Lys Asp Ser Pro Val Asn Ile Glu Ala Glu Pro Pro
 195 200 205
 Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Ile Val Gly Val Glu Pro Gly Gln Leu Lys
 210 215 220
 Leu Asn Trp Phe Arg Arg Asp Lys Arg Asp Lys Leu Lys Leu Lys Gly
 225 230 235
 Met Ser Tyr Ala Met Cys Leu Asn Thr Phe Val Leu Lys Lys Glu Val
 245 250 255
 ser Glu Thr Gln His Gly Thr Ile Leu Ile Lys Val Glu Tyr Lys Gly
 260 265 270
 Glu Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro Phe Ser Thr Glu Asp Gly Gln Gly
 275 280 285
 Lys Ala His Asn Gly Arg Leu Ile Thr Ala Asn Pro Val Val Thr Lys
 290 295 300
 Lys Glu Glu Pro Val Asn Ile Glu Ala Glu Pro Pro Phe Gly Glu Ser
 305 310 315
 Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Tyr
 325 330 335
 Arg Arg Asp Lys Arg Glu Lys Leu Arg Ile Lys Gly Met Ser Tyr Thr
 340 345 350
 Met Cys Ser Gly Lys Phe Ser Ile Asp Lys Glu Met Ala Glu Thr Gln
 355 360 365
 His Gly Thr Thr Val Val Lys Val Lys Tyr Glu Gly Ala Gly Ala Pro
 370 375 380
 Cys Lys Val Pro Ile Glu Ile Arg Asp Val Asn Lys Glu Lys Val Val
 385 390 395 400
 Gly Arg Ile Ile Ser Ser Thr Pro Leu Ala Glu Asn Thr Asn Ser Val
 405 410 415
 Thr Asn Ile Glu Leu Glu Pro Pro Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Val Ile
 420 425 430
 Gly Val Gly Asn Ser Ala Leu Thr Leu His Trp Phe Arg Arg Asp Lys
 435 440 445

Arg Ser Val Ala Leu Ala Pro His Val Gly Leu Gly Leu Glu Thr Arg
 450 455 460

Thr Glu Thr Trp Met Ser Ser Glu Gly Ala Trp Lys Gln Ile Gln Lys
 465 470 475 480

Val Glu Thr Trp Ala Leu Arg His Pro
 485

<210> 24
 <211> 474
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>

10 <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 24
 Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu Ala Val
 1 5 10 15

Ala Asp Lys Leu Thr Leu Lys Gly Met Ser Tyr Val Met Cys Thr Gly
 20 25 30

Ser Phe Lys Leu Glu Lys Glu Val Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Val
 35 40 45

Leu Val Gln Val Lys Tyr Glu Gly Thr Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro
 50 55 60

Phe Ser Thr Gln Asp Glu Lys Gly Val Thr Gln Asn Gly Arg Leu Ile
 65 70 75 80

Thr Ala Asn Pro Ile Val Thr Asp Lys Glu Lys Pro Val Asn Ile Glu
 85 90 95

Thr Glu Pro Pro Phe Gly Glu Ser Tyr Ile Ile Val Gly Ala Gly Glu
 100 105 110

Lys Ala Leu Lys Leu Ser Trp Phe Asp Lys Leu Gln Leu Lys Gly Met
 115 120 125

Ser Tyr Ser Met Cys Thr Gly Lys Phe Lys Ile Val Lys Glu Ile Ala
 130 135 140

Glu Thr Gln His Gly Thr Ile Val Ile Arg Val Gln Tyr Glu Gly Asp
 145 150 155 160

Gly Ser Pro Cys Lys Ile Pro Phe Glu Ile Thr Asp Leu Glu Lys Arg
 165 170 175

His Val Leu Gly Arg Leu Ile Thr Val Asn Pro Ile Val Thr Glu Lys

ES 2 585 185 T3

			180					185					190			
Asp	Ser	Pro	Val	Asn	Ile	Glu	Ala	Glu	Pro	Pro	Phe	Gly	Asp	Ser	Tyr	
		195					200					205				
Ile	Ile	Val	Gly	Val	Glu	Pro	Gly	Gln	Leu	Lys	Leu	Asn	Trp	Phe	Asp	
	210					215					220					
Lys	Leu	Lys	Leu	Lys	Gly	Met	Ser	Tyr	Ala	Met	Cys	Leu	Asn	Thr	Phe	
225					230					235					240	
Val	Leu	Lys	Lys	Glu	Val	Ser	Glu	Thr	Gln	His	Gly	Thr	Ile	Leu	Ile	
				245					250					255		
Lys	Val	Glu	Tyr	Lys	Gly	Glu	Asp	Ala	Pro	Cys	Lys	Ile	Pro	Phe	Ser	
			260					265					270			
Thr	Glu	Asp	Gly	Gln	Gly	Lys	Ala	His	Asn	Gly	Arg	Leu	Ile	Thr	Ala	
		275					280					285				
Asn	Pro	Val	Val	Thr	Lys	Lys	Glu	Glu	Pro	Val	Asn	Ile	Glu	Ala	Glu	
	290					295					300					
Pro	Pro	Phe	Gly	Glu	Ser	Asn	Ile	Val	Ile	Gly	Ile	Gly	Asp	Lys	Ala	
305					310					315					320	
Leu	Lys	Ile	Asn	Trp	Tyr	Glu	Lys	Leu	Arg	Ile	Lys	Gly	Met	Ser	Tyr	
				325					330					335		
Thr	Met	Cys	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Ile	Asp	Lys	Glu	Met	Ala	Glu	Thr	
			340					345					350			
Gln	His	Gly	Thr	Thr	Val	Val	Lys	Val	Lys	Tyr	Glu	Gly	Ala	Gly	Ala	
		355					360					365				
Pro	Cys	Lys	Val	Pro	Ile	Glu	Ile	Arg	Asp	Val	Asn	Lys	Glu	Lys	Val	
	370					375					380					
Val	Gly	Arg	Ile	Ile	Ser	Ser	Thr	Pro	Leu	Ala	Glu	Asn	Thr	Asn	Ser	
385					390					395					400	
Val	Thr	Asn	Ile	Glu	Leu	Glu	Pro	Pro	Phe	Gly	Asp	Ser	Tyr	Ile	Val	
				405					410					415		
Ile	Gly	Val	Gly	Asn	Ser	Ala	Leu	Thr	Leu	His	Trp	Phe	Arg	Arg	Asp	
			420					425					430			
Lys	Arg	Ser	Val	Ala	Leu	Ala	Pro	His	Val	Gly	Leu	Gly	Leu	Glu	Thr	
		435					440					445				
Arg	Thr	Glu	Thr	Trp	Met	Ser	Ser	Glu	Gly	Ala	Trp	Lys	Gln	Ile	Gln	

450 455 460

Lys Val Glu Thr Trp Ala Leu Arg His Pro
465 470

<210> 25
<211> 1890
5 <212> ADN
<213> Artificial

<220>

10 <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 25
CGTACGATGC TCCTTCCCGT CCCGTTGCTA TTAGGACTAC TCGGGTTGGC TGTGCGCGAT 60
AAGCTGACTC TGAAGGGAAT GTCATACGTT ATGTGCACAG GGAGCTTCAA GTTGAGAGAAG 120
GAGGTGGCAG AGACCCAGCA CGGAACAGTC TTGGTGCAGG TCAAGTACGA GGGCACGGAC 180
GCTCCTTGTA AGATCCCAT CTCAACCAG GATGAGAAGG GCGTGACCA GAATGGACGG 240
CTGATCACGG CTAATCCCAT CGTGACTGAT AAGGAGAAGC CAGTCAACAT CGAGACAGAG 300
CCACCCTTCG GTGAGTCTTA CATAATAGTC GGGGCCGGAG AGAAGGCTCT CAAGCTGAGT 360
TGGTTCAGGC GGGATAAGCG AAGCGTCGCA CTTGCCCCAC ACGTTGGCCT CGGACTCGAG 420
ACAAGAACAG AGACCTGGAT GAGCAGCGAG GGAGCCTGGA AGCAGATTCA GAAGGTTGAG 480
ACCTGGGCTC TCCGGCACCC TCGCCGTGAT AAGAGAGACA AGCTGCAGCT TAAGGGGATG 540
AGTTATTCCA TGTGCACAGG CAAGTTCAAG ATTGTCAAGG AGATAGCAGA GACTCAGCAC 600
GGAACCATAG TGATCAGAGT TCAGTACGAG GGAGACGGAT CCCCATGCAA GATTCGGTTT 660
GAGATTACCG ACCTGGAGAA GCGCCACGTG CTGGGGAGAC TCATTACTGT GAACCCAATC 720
GTGACTGAGA AGGATTCTCC CGTCAATATC GAGGCTGAGC CACCATTGCG AGATTCTTAT 780
ATAATCGTTG GTGTAGAGCC TGGCCAGTTG AAGTTGAATT GGTTTAGGCG GGATAAGAGG 840
AGCGTGGCTC TCGCTCCACA TGTTGGCCTG GGCCTGGAGA CCCGAACAGA GACGTGGATG 900
AGCTCCGAAG GTGCCTGGAA GCAGATTGAG AAGGTTGAGA CCTGGGCCCT GCGACACCCT 960
AGACGGGATA AGCGCGATAA GCTGAAGCTT AAGGGTATGT CCTACGCAAT GTGCCTGAAC 1020
ACGTTCTGTC TGAAGAAGGA GGTTTCAGAG ACCCAGCACG GGACAATTCT CATTAGGTTG 1080
GAGTACAAGG GCGAGGACGC GCCCTGCAAG ATCCCCTTCA GTACTGAAGA TGGACAGGGC 1140
AAGGCTCACA ATGGGCGACT CATTACTGCT AATCCAGTGG TGACCAAGAA GGAAGAGCCA 1200
GTGAATATAG AGGCAGAGCC ACCATTTGGA GAGAGCAACA TCGTGATAGG TATCGGCGAT 1260
AAGGCACTGA AGATCAACTG GTATCGCCGC GACAAGCGAT CCGTGGCATT GGCGCCTCAT 1320
GTGGGCCTGG GTCTAGAGAC CCGCACAGAG ACGTGGATGA GTAGCGAAGG CGCGTGAAG 1380
CAGATCCAGA AGGTCGAGAC TTGGGCACTG CGGCACCCTC GACGTGACAA GCGAGAGAAG 1440
CTCCGAATCA AGGGAATGAG TTACACAATG TGCAGCGGCA AGTTCTCAAT TGATAAGGAG 1500
ATGGCCGAGA CCCAGCACGG CACAACCCTG GTCAAGGTCA AGTACGAAGG TCGGGCGCT 1560

ES 2 585 185 T3

ccttgcaagg tcccaatcga gattagggat gtgaacaagg agaaggctgt ggaagaatc 1620
 attagtcca cgcctcttgc tgagaacact aatagtgtca ccaatatcga gctagagcca 1680
 cccctcggag attcttacat tgtcattgga gttggcaatt ccgctcttac tctgcattgg 1740
 tttaggagag ataagagaag cgtggccctg gcaccacacg tgggattagg gctggagaca 1800
 cgaaccgaga cctggatgag cagcgaagga gcctggaagc agattcagaa ggtcgagact 1860
 tgggccctca gacacccttg atgagcgcgc 1890

<210> 26
 <211> 1842
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>

10 <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 26
cgtacgatgc tgttgagcgt gccattattg ctggggctgc tgggtctggc tgtggccgac 60
 aagcttacc tgaagggat gagctacgtg atgtgactg gttcgttcaa gctagagaag 120
 gaggtggcag agaccagca tggaaactgtg ttagtacaag ttaagtatga ggggaccgac 180
 gcaccctgta agattccatt ctctacccaa gacgagaagg gcgtcacgca gaatggtcgc 240
 ttgattacgg ctaatccaat agtgacggac aaggagaagc cagtgaatat cgagacagaa 300
 cctccatttg gagaatccta cataatagtc ggggccggcg agaaggccct gaagtgttcc 360
 tggttcagcg tggccctggc tccacacgtg ggcctgggcc tggagaccgg aactgagact 420
 tggatgtcgt ccgagggcgc ctggaagcag atccagaagg tagagacttg ggccctgcgc 480
 catcctagga gagataagag ggacaagtg cagctcaagg gcatgtccta ctccatgtgt 540
 acaggtaat tcaagattgt gaaggagatt gctgagacc agcacggcac catcgtaata 600
 cgggtgcagt acgagggcga tggcagtcca tgtaagatac ctttcgagat cactgacctt 660
 gagaagcgc acgtgcttgg gcggetcatt accgtcaate caatcgtgac tgagaaggat 720
 agtccggtga atattgaggc tgagccgccc tttggggata gttatataat cgttggcgtg 780
 gagcccggac aactcaagtt gaattggttc tctgtggcct tggcaccaca cgtggggctg 840
 ggcctggaga cacggaccga gacttggatg tcaagtgaag gagcctggaa gcagattcag 900
 aagggtggaga cttgggccct tcggcaccct agacgtgata agcgcgacaa gctgaagctc 960
 aagggaatgt cttacgccat gtgtctgaat actttcgtcc tgaagaagga ggtgtccgag 1020
 actcagcatg ggactatcct gatcaagggtg gagtacaagg gtgaagacgc accatgtaag 1080
 ataccattca gcacagagga cggtcagggc aaggctcata acgggcgcct tataactgcc 1140
 aatccggttg tgaccaagaa ggaggagccc gtgaacatcg aggcagagcc accattcggc 1200
 gagtccaaca tcgtgatagg aatcgggtgat aaggccctca agattaattg gtattcagtg 1260
 gccctggccc ctcacgtcgg actgggactc gagaccagga cagagacatg gatgtcttct 1320
 gaggggtgcat ggaagcagat acagaaggtt gagacctggg ccctcaggca cccacgtagg 1380

gacaagcggg agaagttgag gattaagggg atgtcgtaca ccatgtgcag cggcaagttc 1440
 tccattgaca aggagatggc agagacgcag cacggaacaa cggtcgtaa ggtcaagtac 1500
 gaaggagcgg ggcccccatg caaggtecca atcgagatta gggacgtgaa caaggagaag 1560
 gttgtaggac ggattattag tagcacccca ctggcggaga atacgaatag tgtcacgaat 1620
 atcgaactgg aaccaccttt cggcgatagc tacatcgtga ttggtgttgg caattccgca 1680
 cttacactgc actggtttcg gagagacaag cgaagcgtgg ccctggcccc tcacgtggga 1740
 cttggcctgg agaccgcac agagacttgg atgtcctctg aaggagcatg gaagcagatt 1800
 cagaaggtgg agacttgggc attacgccac ccatgagcgc gc 1842

<210> 27
 <211> 1890
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>

10 <223> fusión secuencia que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 27
 cgta**cgatgc** tgctatctgt gccactgctc ctgggactgc tggggctggc cgtggctgac 60
 aagttgacgc ttaaggggat gtcctacgta atgtgcacag gatcattcaa gctagagaag 120
 gaag**ttgcag** agacgcagca cggcaccgtg ctggttcagg tgaagtacga gggcactgat 180
 gcaccctgca agatcccatt cagtactcag gacgagaagg gagtcacgca gaatgggagg 240
 ctcatcacgg ccaacccaat tgttaccgac aaggagaagc ccgtraatat agagactgaa 300
 ccgccccttcg gggagtcata cattattgtg ggcgcagggg agaaggctct gaagctttcc 360
 tggttccgta gggataagcg cagcgtggcg ctagcccctc atgtgggtct cgggctggag 420
 actcgcaccg agacatggat gtcatccgag ggtgcgtgga agcagatcca gaaggttgag 480
 acatgggcac ttcgccacc acggcgcgac aagcgtgaca agcttcagct gaaggggatg 540
 tcttatagca tgtgcacagg caagttcaag atcgtcaagg agatagcaga gacacagcat 600
 ggcacaatag tcatacgggt gcaatatgag ggagatggct ctccgtgtaa gatacctttc 660
 gagatcaccg atctggagaa gcggcacgct ctcgggagac taattacggt gaacccaatt 720
 gtgacagaga aggatagccc agttaatatt gaggccgaac cacccttcgg agacagctac 780
 attatcgtag gagtcgagcc agggcagctg aagctgaact ggttccgcag ggagaagcgt 840
 tccgtcgtc ttgttccaca tgtgggaatg ggcctggaga cccgcaccga gacatggatg 900
 agcagcgagg gtgcctggaa gcacgtacag agaattgaga cttggatcct aaggcatcct 960
 cggcgggata agcgcgacaa gttgaagctg aagggaatgt cttacgcaat gtgtttgaac 1020
 actttcgtcc tgaagaagga ggtgtcagag acccagcacg gaactatact tattaaggtt 1080
 gagtacaagg gagaagacgc tccttgcaag atcccattct caactgaaga tgggcagggc 1140
 aaggcacaca acggaaggct catcacagct aaccagtggt ttaccaagaa ggaggagccc 1200
 gtgaacatcg aagccgagcc gcccttcgga gagagcaaca tagtgatcgg tattggggat 1260

aaggctctga agatcaattg gtatcgccgg gacaagagaa gtgtggccct ggccccacat 1320
 gtcggcatgg gcttggacac acggacacag acatggatgt ccgctgaagg agcctggagg 1380
 caggtggaga aggtcgagac ctgggcgctg cgccacccgc gtcgagaaa gagagagaag 1440
 ttaagaatca agggatgtc ctacacgatg tgttccggta agttctccat agacaaggag 1500
 atggctgaga cccagcacgg cactacggtg gtcaagggtga agtatgaggg agccggcgca 1560
 ccttgcaagg tgccgatcga gatccgcgac gtcaacaagg agaagggtgg cgggcgcatc 1620
 atttccagta cccattagc tgagaatact aatagcgtga ctaatatga gttggaacca 1680
 cccttcggag actcttacat cgttatcggg gtgggcaact cagctcttac acttcaactg 1740
 ttccgcaggg agaagagatc agtggcccta acccctcaact caggcatggg cctggagact 1800
 cgggccgaga cctggatgag cagcgggggt gcctggaagc acgcccagcg agtggaatcg 1860
 tggattctta ggaatccatg atgagcgcgc 1890

<210> 28
 <211> 1482
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>

10 <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 28
 cgtacgatgc tgrtatctgt acctctcctg ctccggcctc ttggactggc agttgcagat 60
 aagcttacac tcaagggaaat gtcctatgtg atgtgtaccg ggctcttcaa gttggagaag 120
 gaggtagctg agacgcagca tggcacagtg ctgggtgcagg ttaagtatga aggaactgat 180
 gctccgtgta agatcccgtt cagtactcag gatgagaagg gtgtgacca gaatggccgc 240
 ttaattacag ccaaccctat cgtaactgac aaggagaagc ctgtgaacat cgagactgaa 300
 ccacccttcg gtgagagtta tataatagtt ggcgcccggag agaaggccct caagcttagc 360
 tggtttcggc gcgacaagcg agataagctc caactaagg gaatgtcata ctcaatgtgc 420
 acaggtaagt tcaagatagt gaaggagata gccgagacc agcatggcac catcgtgatc 480
 agagtccaat atgaaggaga cgggtctcct tgtaagatcc cattcgagat aacagacttg 540
 gagaagaggc acgtgctggg acgtctgata acagttaatc ccatagttac cgagaaggat 600
 agccctgtta acattgaggc tgaacctccc ttcggagatt cctacattat tgcggcgtg 660
 gagccaggtc agctgaagct taactggttc agacgggaca agcgcgacaa gctgaagttg 720
 aagggcatgt cctatgcaat gtgtctcaat actttcgttc tcaagaagga agtgagcgag 780
 acacagcatg gcaccatatt aattaaggtt gagtacaagg gtgaggatgc tccttgcaag 840
 attcctttca gcaccgagga tggacagggc aaggcccaca atggctgggt gatcaccgcc 900
 aaccctgtgg taaccaagaa ggaagagccc gtcaacatag aagccgagcc gccgtttggc 960
 gagtccaata tagtaatcgg catcggagat aaggccttga agattaattg gtacagggcg 1020
 gataagcgcg agaagttacg gattaaggggt atgtcttaca ctatgtgtag cggtaagttt 1080

ES 2 585 185 T3

agcatcgaca aggagatggc agagacccag catggcacta ccgtgggtcaa ggtgaagtac 1140
 gaaggagctg gagcaccatg taaggtcctt atcgagatcc gcgacgtgaa caaggagaag 1200
 gtgggtgggaa gaatcatctc ttccacacct ctggcagaga acacgaatag cgtgactaat 1260
 atcgaacttg agcctccttt cggcgattcc tacatcgta ttggcgtggg caactccgcc 1320
 ctgacactgc attggtttag acgtgacaag cgtagcgtgg cccttgacc acacgtgggc 1380
 ctaggcctgg agacgcgtac agagacatgg atgagcagtg aaggagcctg gaagcagatt 1440
 cagaaggctg agacctgggc tctcagacat ccttgagcgc gc 1482

<210> 29
 <211> 1440
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>

10 <223> secuencia de fusión que comprende dominio(s) de cepas de *Flaviviridae*.

<400> 29
 cgtacgatgc tectaagcgt tccactgctt ctgggactgc tgggtttggc cgttgccgac 60
 aagctcacgc tcaaggggat gagctacgtc atgtgcacag gctcattcaa gttggagaag 120
 gaagtccgagc agacgcagca cggaacagta ctctgacagg tcaagtatga gggcaccgac 180
 gctccatgca agatcccgtt ctccacacag gacgagaagg gcgttactca gaacggaaga 240
 ttaattactg ccaatcctat agtaacagac aaggagaagc ctgtgaatat tgagactgag 300
 cctcccttcg gtgaatccta catcattgta ggggctggcg agaaggcttt gaagctctcc 360
 tggtttgata agctgcagct caagggaatg tctgattcaa tgtgactgag gaagttcaag 420
 attgtgaagg agattgcaga gactcaacac ggcaccattg tgataagggt ccagtacgag 480
 ggtgatgggt caccctgcaa gattcccttt gagatcacag accttgagaa gaggcacgta 540
 cttgggagat taattaccgt gaatcctatt gtgactgaga aggatagtcc cgtgaacatt 600
 gaagctgagc ctctttcgg agatagctac attatcgtgg gagtcgagcc tggccagttg 660
 aagctcaact ggtttgataa gctgaagctc aagggcatgt cctacgctat gtgcttgaat 720
 acatttgctg tgaagaagga ggtgagtgag acccaacacg gaaccatcct gatcaaggty 780
 gagtacaagg gtgaagatgc accttgcaag atccctttct cactgaaga cgggcagggc 840
 aaggcccata atgggagact cataacagct aatccagtgg tcaccaagaa ggaagaacca 900
 gtcaacatcg aggcggagcc accatttggg gagagtaaca tctgtatcgg tattggcgat 960
 aaggccctga agattaactg gtatgagaag ttgagaatta aggggatgag ctataccatg 1020
 tgctcaggta agttcagcat cgataaggag atggccgaga cacagcacgg gaccacagtt 1080
 gtgaagggtga agtacgaggg cgctggggcc ccatgcaagg tgectatcga gattcgcgac 1140
 gtgaacaagg agaaggcgt ggggcgaatc atctcatcca cccctctcgc agagaacacg 1200
 aactctgtga ccaatattga gctggaacca cctttcggag actcatatat cgtcataggg 1260
 gtcggcaatt cagctttgac attgactgag ttcagacggg acaagcggtc cgttgccctg 1320
 gctccacacg tcggcctggg ccttgagact aggacggaga cctggatgct ctccgagggc 1380
 gcctggaagc agatccagaa ggtggagacc tgggccctgc gccaccctg ataggcgcgc 1440

15

<210> 30

<211> 40
 <212> PRT
 <213> *Flavivirus* sp.

5 <400> 30
 Ser Val Ala Leu Ala Pro His Val Gly Leu Gly Leu Glu Thr Arg Thr
 1 5 10 15
 Glu Thr Trp Met Ser Ser Glu Gly Ala Trp Lys Gln Ile Gln Lys Val
 20 25 30
 Glu Thr Trp Ala Leu Arg His Pro
 35 40

<210> 31
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> *Flavivirus* sp.

10 <400> 31
 Ser Val Ala Leu Ala Pro His Val Gly Met Gly Leu Asp Thr Arg Thr
 1 5 10 15
 Gln Thr Trp Met Ser Ala Glu Gly Ala Trp Arg Gln Val Glu Lys Val
 20 25 30
 Glu Thr Trp Ala Leu Arg His Pro
 35 40

<210> 32
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> *Flavivirus* sp.

15 <400> 32
 Ser Val Ala Leu Thr Pro His Ser Gly Met Gly Leu Glu Thr Arg Ala
 1 5 10 15
 Glu Thr Trp Met Ser Ser Glu Gly Ala Trp Lys His Ala Gln Arg Val
 20 25 30
 Glu Ser Trp Ile Leu Arg Asn Pro
 35 40

<210> 33
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> *Flavivirus* sp.

25 <400> 33
 Ser Val Ala Leu Val Pro His Val Gly Met Gly Leu Glu Thr Arg Thr
 1 5 10 15
 Glu Thr Trp Met Ser Ser Glu Gly Ala Trp Lys His Ala Gln Arg Ile
 20 25 30
 Glu Thr Trp Ile Leu Arg His Pro
 35 40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Polipéptido quimérico que consiste en un péptido de subdominio de la proteína E de *Flaviviridae* unido a un péptido de subdominio de la proteína de membrana M de *Flaviviridae* y, dado el caso, un segmento de unión que une el péptido de subdominio de la proteína E al péptido de subdominio de la proteína M, en el que el péptido de subdominio de la proteína M consiste en:
- 10 - el ectodominio 1-40 que comprende una secuencia de aminoácidos que va de la posición 123 a la 162 de la SEQ ID NO: 3; o
- 10 - la secuencia apoptoM que comprende una secuencia de aminoácidos que va de la posición 154 a la 162 de la SEQ ID NO: 3 o que va de la posición 122 a la 132 de la SEQ ID NO:12.
- 15 2. Polipéptido quimérico según la reivindicación 1, caracterizado porque el péptido de subdominio de la proteína E consiste en el ectodominio III que comprende una secuencia de aminoácidos tal como se define en una cualquiera de las siguientes secuencias:
- 20 - aminoácidos 18 a 120 de la SEQ ID NO: 20;
- 20 - aminoácidos 171 a 273 de la SEQ ID NO: 20;
- 20 - aminoácidos 324 a 426 de la SEQ ID NO: 20;
- 25 - aminoácidos 477 a 579 de la SEQ ID NO: 20
- 30 3. Polipéptido quimérico según la reivindicación 1, caracterizado porque el péptido de subdominio de la proteína E consiste en un tetrámero del ectodominio III de los virus del dengue 1, 2, 3 y 4 que comprende una secuencia que va del aminoácido 18 al 429 de la SEQ ID NO:24.
- 30 4. Polipéptido quimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende un segmento de unión que une el péptido de subdominio de la proteína E al péptido de subdominio de la proteína M.
- 35 5. Polipéptido según la reivindicación 4, caracterizado porque el segmento de unión es un pentapéptido que tiene por secuencia: RRDKR o RREKR.
- 35 6. Polipéptido quimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende una secuencia de aminoácidos tal como se define en una cualquiera de las siguientes secuencias:
- 40 - aminoácidos 18 a 624 de la SEQ ID NO: 20;
- 40 - aminoácidos 18 a 609 de la SEQ ID NO: 21;
- 40 - aminoácidos 18 a 624 de la SEQ ID NO: 22;
- 45 - aminoácidos 18 a 489 de la SEQ ID NO: 23;y
- 45 - aminoácidos 21 a 474 de la SEQ ID NO: 24.
- 50 7. Polipéptido quimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el *Flaviviridae* se selecciona del grupo constituido por los virus del Nilo Occidental, del dengue, de la encefalitis japonesa y de la fiebre amarilla.
- 55 8. Polinucleótido aislado o purificado que codifica para un polipéptido quimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 55 9. Polinucleótido según la reivindicación 8, caracterizado porque comprende una secuencia de nucleótidos tal como se define en una cualquiera de las siguientes secuencias:
- 60 - SEQ ID NO: 25 a 29.
- 60 10. Vector viral recombinante de sarampión en cuyo genoma se inserta un polinucleótido según la reivindicación 8 ó 9.
- 65 11. Vector viral recombinante según la reivindicación 10, caracterizado porque se trata de un vector viral vivo de sarampión de la cepa Schwarz.

12. Vector viral recombinante según la reivindicación 10, seleccionado del grupo de vectores virales constituidos por los depositados en la CNCM con los números I-3440, I-3442, I-3452, I-3453, I-3454, I-3455, I-3619, I-3620, I- 3621, I-3622 e I-3623.
- 5 13. Uso de un vector viral según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, para la preparación de una composición inmunógena destinada a la prevención o al tratamiento de una infección por *Flaviviridae* en una especie sensible.
- 10 14. Vector de clonación o de expresión que comprende un polinucleótido según la reivindicación 8.
- 15 15. Composición inmunógena destinada a la prevención y/o al tratamiento de una infección por *Flaviviridae* en una especie sensible, caracterizada porque comprende al menos uno de los siguientes elementos:
- un polipéptido quimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7;
 - un polinucleótido según la reivindicación 8;
 - un vector viral recombinante según la reivindicación 10;
 - 20 - un vector de clonación y/o de expresión según la reivindicación 14.
16. Composición inmunógena según la reivindicación 15, caracterizada porque comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 17. Uso según la reivindicación 13, caracterizado porque el *Flaviviridae* se selecciona del grupo constituido por el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus de la encefalitis japonesa y el virus de la fiebre del Nilo Occidental.

**FIGURA 1 (SEQ ID NO : 1)
(SEQ ID NO : 2)**

	M	L	L	S	V	P	L	L	L	G	L	L	G	L	A	V	16	
<u>cgt acg</u>	ATG	CTG	CTA	TCC	GTG	CCG	TTG	CTG	CTC	GGC	CTC	CTC	GGC	CTG	GCC	GTC	54	
A	R	S	K	G	M	S	Y	V	M	C	T	G	S	F	K	L	E	34
GCC	AGA	TCT	AAA	GGG	ATG	TCA	TAT	GTG	ATG	TGC	ACA	GGC	TCA	TTT	AAG	CTA	GAG	108
K	E	V	A	E	T	Q	H	G	T	V	L	V	Q	V	K	Y	E	52
AAG	GAA	GTG	GCT	GAG	ACC	CAG	CAT	GGG	ACT	GTC	CTA	GTG	CAG	GTT	AAA	TAC	GAA	162
G	T	D	A	P	C	K	I	P	F	S	T	Q	D	E	K	G	V	70
GGA	ACA	GAT	GCG	CCA	TGC	AAG	ATC	CCC	TTT	TCG	ACC	CAA	GAT	GAG	AAA	GGA	GTG	216
T	Q	N	G	R	L	I	T	A	N	P	I	V	T	D	K	E	K	88
ACC	CAG	AAT	GGG	AGA	TTG	ATA	ACA	GCC	AAT	CCC	ATA	GTT	ACT	GAC	AAA	GAA	AAA	270
P	V	N	I	E	T	E	P	P	F	G	E	S	Y	I	I	V	G	106
CCA	GTC	AAC	ATT	GAG	ACA	GAA	CCA	CCT	TTT	GGT	GAG	AGC	TAC	ATC	ATA	GTA	GGG	324
A	G	E	K	A	L	K	L	S	W	F	K	R	*					119
GCA	GGT	GAA	AAA	GCT	TTG	AAA	CTA	AGC	TGG	TTC	AAG	CGA	tag	cgg	ccg	cta	taa	378
<u>gcg cgc</u>																		384

ssCRT aa 1-17
[EDIII]_{DV1} aa 19-121

**FIGURA 2 (SEQ ID NO : 3)
(SEQ ID NO: 4)**

	M	L	L	S	V	P	L	L	L	G	L	L	G	L	A	V	16	
<u>cgt acg</u>	ATG	CTG	CTA	TCC	GTG	CCG	TTG	CTG	CTC	GGC	CTC	CTC	GGC	CTG	GCC	GTC	54	
A	R	S	K	G	M	S	Y	V	M	C	T	G	S	F	K	L	E	34
GCC	AGA	TCT	AAA	GGG	ATG	TCA	TAT	GTG	ATG	TGC	ACA	GGC	TCA	TTT	AAG	CTA	GAG	108
K	E	V	A	E	T	Q	H	G	T	V	L	V	Q	V	K	Y	E	52
AAG	GAA	GTG	GCT	GAG	ACC	CAG	CAT	GGG	ACT	GTC	CTA	GTG	CAG	GTT	AAA	TAC	GAA	162
G	T	D	A	P	C	K	I	P	F	S	T	Q	D	E	K	G	V	70
GGA	ACA	GAT	GCG	CCA	TGC	AAG	ATC	CCC	TTT	TCG	ACC	CAA	GAT	GAG	AAA	GGA	GTG	216
T	Q	N	G	R	L	I	T	A	N	P	I	V	T	D	K	E	K	88
ACC	CAG	AAT	GGG	AGA	TTG	ATA	ACA	GCC	AAT	CCC	ATA	GTT	ACT	GAC	AAA	GAA	AAA	270
P	V	N	I	E	T	E	P	P	F	G	E	S	Y	I	I	V	G	106
CCA	GTC	AAC	ATT	GAG	ACA	GAA	CCA	CCT	TTT	GGT	GAG	AGC	TAC	ATC	ATA	GTA	GGG	324
A	G	E	K	A	L	K	L	S	W	F	R	R	D	K	R	S	V	124
GCA	GGT	GAA	AAA	GCT	TTG	AAA	CTA	AGC	TGG	TTC	CGA	CGA	GAC	AAA	CGT	TCC	GTG	378
A	L	A	P	H	V	G	L	G	L	E	T	R	T	E	T	W	M	142
GCA	CTG	GCC	CCA	CAC	GTG	GGA	CTT	GGT	CTA	GAA	ACA	AGA	ACC	GAA	ACA	TGG	ATG	432
S	S	E	G	A	W	K	Q	I	Q	K	V	E	T	W	A	L	R	160
TCC	TCT	GAA	GGC	GCC	TGG	AAA	CAA	ATA	CAA	AAA	GTG	GAG	ACT	TGG	GCT	TTG	AGA	486
H	P	*																162
CAC	CCA	tga	tag	cgg	ccg	cta	taa	<u>gcg</u>	<u>cgc</u>									516

ssCRT aa 1-17
 [EDIII]_{OV1} aa 19-119
 [M¹⁻⁴⁰]_{OV1} aa 123-162

FIGURA 3

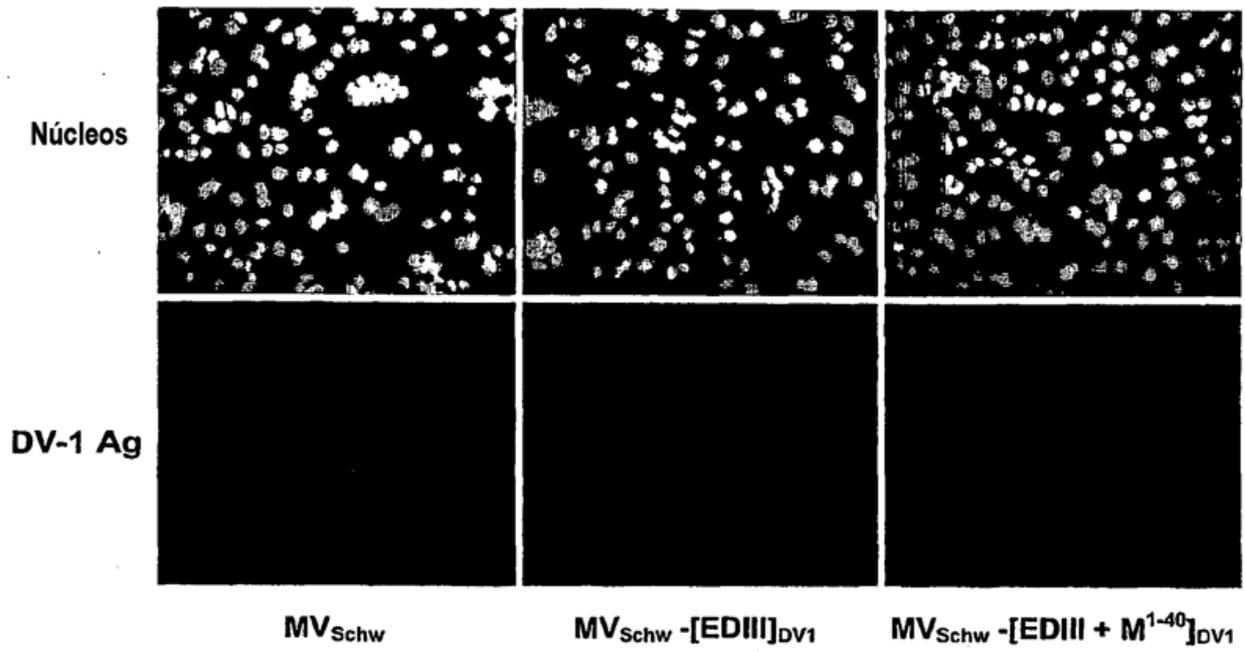


FIGURA 4

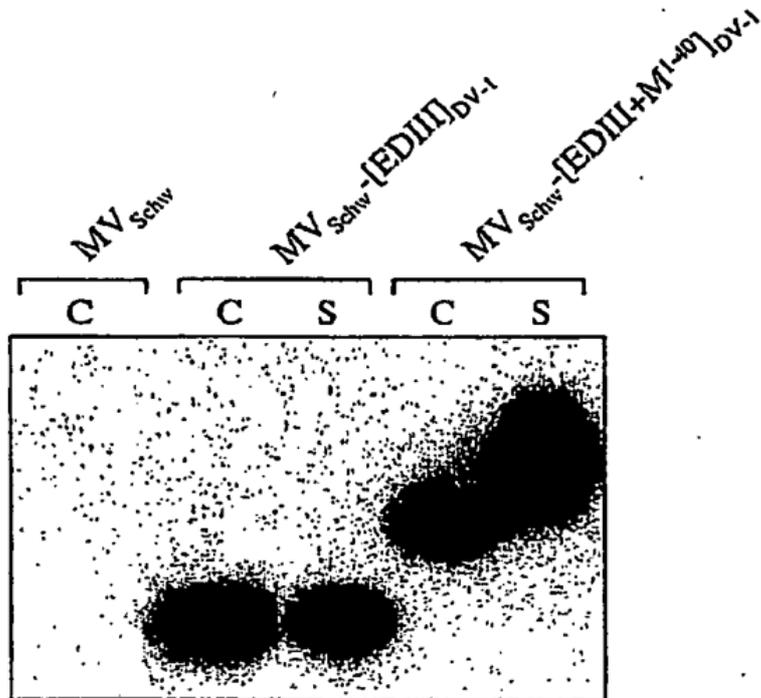


FIGURA 5

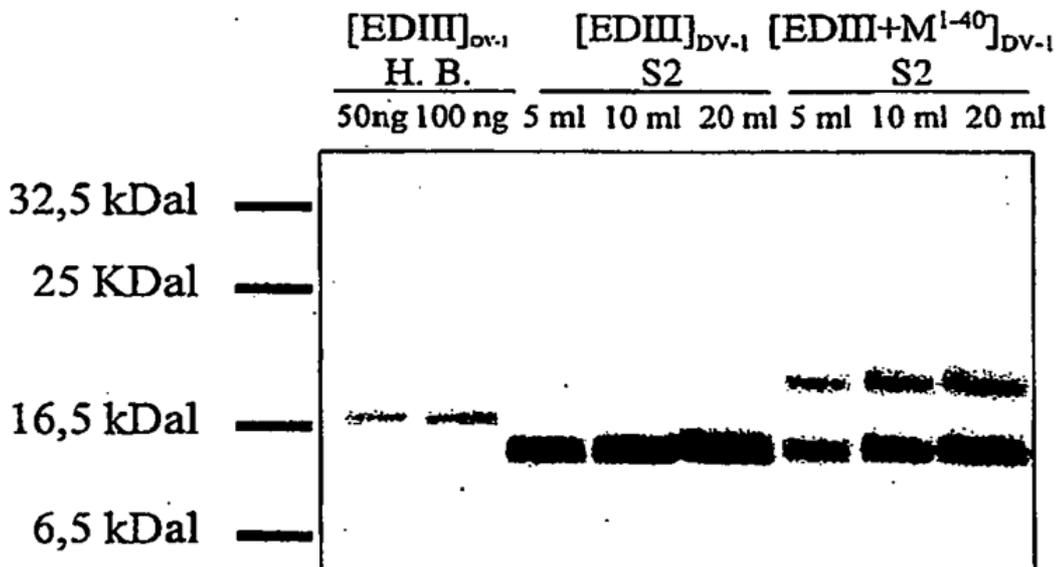


FIGURA 6 (SEQ ID NO : 5)

CGTACGATGCTGCTATCCGTGCCGTTGCTGCTCGGCCTCCTCGGCCTGGC
CGTCGCCAGATCTAAAGGGATGTCATATGTGATGTGCACAGGCTCATTTA
AGCTAGAGAAGGAAGTGGCTGAGACCCAGCATGGGACTGTCCTAGTGCAG
GTAAATACGAAGGAACAGATGCGCCATGCAAGATCCCCTTTTCGACCCA
AGATGAGAAAGGAGTGACCCAGAATGGGAGATTGATAACAGCCAATCCCA
TAGTTACTGACAAAGAAAAACCAGTCAACATTGAGACAGAACCACCTTTT
GGTGAGAGCTACATCATAGTAGGGGCAGGTGAAAAGCTTTGAAACTAAG
CTGGTTCCGACGAGACAAACGTTCCGTGGCACTGGCCCCACACGTGGGAC
TTGGTCTAGAAACAAGAACCGAAACATGGATGTCCTCTGAAGGCGCCTGG
AAACAAATACAAAAGTGGAGACTTGGGCTTTGAGACACCCATGATAGCG
GCCGCTATAAGCGCGC

**FIGURA 7 (SEQ ID NO : 6)
(SEQ ID NO : 7)**

R	T	M	L	L	S	V	P	L	L	L	G	L	L	G	L	A	V	18
CGT	ACG	ATG	CTG	CTA	TCC	GTG	CCG	TTG	CTG	CTC	GGC	CTC	CTC	GGC	CTG	GCC	GTC	54
A	R	S	K	G	T	T	Y	G	M	C	T	E	K	F	S	F	A	36
GCC	AGA	TCT	AAA	GGC	ACA	ACC	TAT	GGC	ATG	TGC	ACA	GAA	AAA	TTC	TCG	TTC	GCG	108
K	N	P	A	D	T	G	H	G	T	V	V	I	E	L	S	Y	S	54
AAA	AAT	CCG	GCG	GAC	ACT	GGT	CAC	GGA	ACA	GTT	GTC	ATT	GAA	CTT	TCC	TAC	TCT	162
G	S	D	G	P	C	K	I	P	I	V	S	V	A	S	L	N	D	72
GGG	AGT	GAT	GGC	CCT	TGC	AAA	ATT	CCG	ATT	GTC	TCC	GTT	GCG	AGC	CTC	AAT	GAC	216
M	T	P	V	G	R	L	V	T	V	N	P	F	V	A	T	S	S	90
ATG	ACC	CCC	GTC	GGG	CGG	CTG	GTG	ACA	GTG	AAC	CCC	TTC	GTC	GCG	ACT	TCC	AGC	270
A	N	S	K	V	L	V	E	M	E	P	P	F	G	D	S	Y	I	108
GCC	AAC	TCA	AAG	GTG	CTA	GTC	GAG	ATG	GAA	CCC	CCC	TTC	GGA	GAC	TCC	TAC	ATC	324
V	V	G	R	G	D	K	Q	I	N	H	H	W	H	K	K	R	S	126
GTA	GTT	GGA	AGG	GGA	GAC	AAG	CAG	ATC	AAC	CAC	CAT	TGG	CAC	AAA	AAG	CGA	AGC	378
R	R	S	V	S	V	Q	T	H	G	E	S	S	L	V	N	K	K	144
AGG	AGA	TCC	GTG	TCG	GTC	CAA	ACA	CAT	GGG	GAG	AGT	TCA	CTA	GTG	AAT	AAA	AAA	432
E	A	W	L	D	S	T	K	A	T	R	Y	L	M	K	T	E	N	162
GAG	GCT	TGG	CTG	GAT	TCA	ACG	AAA	GCC	ACA	CGA	TAC	CTC	ATG	AAA	ACT	GAG	AAC	486
W	I	V	R	N	P	*	*	R	P	L	*	A	R					176
TGG	ATC	GTA	AGG	AAT	CCT	TGA	TAG	CGG	CCG	CTA	TAA	GCG	CGC					528

**FIGURA 8 (SEQ ID NO : 8)
(SEQ ID NO : 9)**

R	T	M	L	L	S	V	P	L	L	L	G	L	L	G	L	A	V	18
CGT	ACG	ATG	CTG	CTA	TCC	GTG	CCG	TTG	CTG	CTC	GGC	CTC	CTC	GGC	CTG	GCC	GTC	54
A	R	S	K	G	M	S	Y	V	M	C	T	G	S	F	K	L	E	36
GCC	AGA	TCT	AAA	GGG	ATG	TCA	TAT	GTG	ATG	TGC	ACA	GGC	TCA	TTT	AAG	CTA	GAG	108
K	E	V	A	E	T	Q	H	G	T	V	L	V	Q	V	K	Y	E	54
AAG	GAA	GTG	GCT	GAG	ACC	CAG	CAT	GGG	ACT	GTC	CTA	GTG	CAG	GTT	AAA	TAC	GAA	162
G	T	D	A	P	C	K	I	P	F	S	T	Q	D	E	K	G	V	72
GGA	ACA	GAT	GCG	CCA	TGC	AAG	ATC	CCC	TTT	TCG	ACC	CAA	GAT	GAG	AAA	GGA	GTG	216
T	Q	N	G	R	L	I	T	A	N	P	I	V	T	D	K	E	K	90
ACC	CAG	AAT	GGG	AGA	TTG	ATA	ACA	GCC	AAT	CCC	ATA	GTT	ACT	GAC	AAA	GAA	AAA	270
P	V	N	I	E	T	E	P	P	F	G	E	S	Y	I	I	V	G	108
CCA	GTC	AAC	ATT	GAG	ACA	GAA	CCA	CCCT	TTT	GGT	GAG	AGC	TAC	ATC	ATA	GTA	GGG	324
A	G	E	K	A	L	K	L	S	W	F	K	K	G	S	S	I	G	126
GCA	GGT	GAA	AAA	GCT	TTG	AAA	CTA	AGC	TGG	TTC	AAG	AAA	GGA	AGC	AGC	ATA	GGG	378
K	M	F	E	A	T	A	G	G	S	G	G	K	G	M	S	Y	S	144
AAA	ATG	TTC	GAA	GCA	ACC	GCC	GGA	GGA	TCA	GGA	GGG	AAA	GGA	ATG	TCA	TAC	TCT	432
M	C	T	G	K	F	K	I	V	K	E	I	A	E	T	Q	H	G	162
ATG	TGT	ACA	GGA	AAG	TTT	AAA	ATT	GTG	AAG	GAA	ATA	GCA	GAA	ACA	CAA	CAT	GGA	486
T	I	V	I	R	V	Q	Y	E	G	D	G	S	P	C	K	I	P	180
ACA	ATA	GTT	ATC	AGA	GTA	CAA	TAT	GAA	GGG	GAC	GGC	TCT	CCA	TGT	AAG	ATC	CCT	540
F	E	I	M	D	L	E	K	R	H	V	L	G	R	L	I	T	V	198
TTT	GAG	ATA	ATG	GAT	TTG	GAA	AAA	AGA	CAC	GTC	TTA	GGT	CGC	CTG	ATT	ACA	GTT	594
N	P	I	V	T	E	K	D	S	P	V	N	I	E	A	E	P	P	216
AAC	CCG	ATC	GTA	ACA	GAA	AAA	GAT	AGC	CCA	GTC	AAC	ATA	GAA	GCA	GAA	CCT	CCA	648
F	G	D	S	Y	I	I	I	G	V	E	P	G	Q	L	K	L	N	234
TTC	GGA	GAC	AGC	TAC	ATC	ATC	ATA	GGA	GTA	GAG	CCG	GGA	CAA	TTG	AAA	CTC	AAC	702
W	F	K	K	G	S	S	I	G	Q	M	F	E	T	T	M	S	G	252
TGG	TTT	AAG	AAA	GGA	AGT	TCC	ATC	GGC	CAA	ATG	TTT	GAG	ACA	ACA	ATG	AGC	GGC	756
R	V	E	T	W	A	L	R	H	P	*	*	A	R					266
CGC	GTG	GAG	ACT	TGG	GCT	TTG	AGA	CAC	CCA	TAG	TAA	GCG	CGC					798

**FIGURA 9 (SEQ ID NO : 10)
(SEQ ID NO : 11)**

R	T	M	L	L	S	V	P	L	L	L	G	L	L	G	L	A	V	18
CGT	ACG	ATG	CTG	CTA	TCC	GTG	CCG	TTG	CTG	CTC	GGC	CTC	CTC	GGC	CTG	GCC	GTC	54
A	R	S	K	G	M	S	Y	A	M	C	L	N	T	F	V	L	K	36
GCC	AGA	TCT	AAG	GGG	ATG	AGC	TAT	GCA	ATG	TGC	TTG	AAT	ACC	TTT	GTG	TTG	AAG	108
K	E	V	S	E	T	Q	H	G	T	I	L	I	K	V	E	Y	K	54
AAA	GAA	GTC	TCC	GAA	ACG	CAG	CAT	GGG	ACA	ATA	CTC	ATT	AAG	GTT	GAG	TAC	AAA	162
G	E	D	A	P	C	K	I	P	F	S	T	E	D	G	Q	G	K	72
GGG	GAA	GAT	GCA	CCT	TGC	AAG	ATT	CCT	TTC	TCC	ACA	GAG	GAT	GGA	CAA	GGG	AAA	216
A	H	N	G	R	L	I	T	A	N	P	V	V	T	K	K	E	E	90
GCT	CAC	AAT	GGT	AGA	CTG	ATC	ACA	GCC	AAC	CCA	GTG	GTG	ACC	AAG	AAG	GAG	GAG	270
P	V	N	I	E	A	E	P	P	F	G	E	S	N	I	V	I	G	108
CCT	GTC	AAC	ATT	GAG	GCT	GAA	CCT	CCT	TTT	GGG	GAA	AGT	AAC	ATA	GTG	ATT	GGA	324
I	G	D	K	A	L	K	I	N	W	Y	K	K	G	S	S	I	G	126
ATT	GGA	GAC	AAA	GCC	TTG	AAA	ATT	AAC	TGG	TAC	AAG	AAG	GGA	AGC	TCG	ATT	GGG	378
K	M	F	E	A	T	A	G	G	S	G	G	K	G	M	S	Y	T	144
AAG	ATG	TTC	GAG	GCC	ACT	GCC	GGT	GGT	TCT	GGT	GGT	AAG	GGA	ATG	TCA	TAC	ACG	432
M	C	S	G	K	F	S	I	D	K	E	M	A	E	T	Q	H	G	162
ATG	TGC	TCA	GGA	AAG	TTC	TCA	ATT	GAT	AAA	GAG	ATG	GCA	GAA	ACA	CAG	CAT	GGG	486
T	T	V	V	K	V	K	Y	E	G	A	G	A	P	C	K	V	P	180
ACA	ACA	GTG	GTG	AAA	GTC	AAG	TAT	GAG	GGT	GCT	GGA	GCT	CCA	TGT	AAA	GTT	CCC	540
I	E	I	R	D	V	N	K	E	K	V	V	G	R	I	I	S	S	198
ATA	GAG	ATA	AGA	GAT	GTG	AAC	AAG	GAA	AAA	GTG	GTT	GGG	CGT	ATC	ATC	TCA	TCT	594
T	P	F	A	E	N	T	N	S	V	T	N	I	E	L	E	P	P	216
ACC	CCT	TTT	GCT	GAG	AAT	ACC	AAC	AGT	GTG	ACC	AAT	ATA	GAA	TTG	GAA	CCC	CCT	648
F	G	D	S	Y	I	V	I	G	V	G	D	S	A	L	T	L	H	234
TTT	GGG	GAT	AGC	TAC	ATA	GTA	ATA	GGT	GTA	GGA	GAC	AGT	GCA	TTA	ACA	CTC	CAT	702
W	F	R	K	G	S	S	I	G	K	M	F	E	S	T	Y	S	G	252
TGG	TTC	AGG	AAA	GGG	AGC	TCC	ATT	GGC	AAG	ATG	TTT	GAG	TCC	ACA	TAC	AGC	GGC	756
R	V	E	T	W	A	L	R	H	P	*	*	A	R					266
CGC	GTG	GAG	ACT	TGG	GCT	TTG	AGA	CAC	CCA	TAG	TAA	GCG	CGC					798

**FIGURA 10 (SEQ ID NO : 12)
(SEQ ID NO : 13)**

R	T	M	L	L	S	V	P	L	L	L	G	L	L	G	L	A	V	18
CGT	ACG	ATG	CTG	CTA	TCC	GTG	CCG	TTG	CTG	CTC	GGC	CTC	CTC	GGC	CTG	GCC	GTC	54
A	R	S	K	G	M	S	Y	V	M	C	T	G	S	F	K	L	E	36
GCC	AGA	TCT	AAA	GGG	ATG	TCA	TAT	GTG	ATG	TGC	ACA	GGC	TCA	TTT	AAG	CTA	GAG	108
K	E	V	A	E	T	Q	H	G	T	V	L	V	Q	V	K	Y	E	54
AAG	GAA	GTG	GCT	GAG	ACC	CAG	CAT	GGG	ACT	GTC	CTA	GTG	CAG	GTT	AAA	TAC	GAA	162
G	T	D	A	P	C	K	I	P	F	S	T	Q	D	E	K	G	V	72
GGA	ACA	GAT	GCG	CCA	TGC	AAG	ATC	CCC	TTT	TCG	ACC	CAA	GAT	GAG	AAA	GGA	GTG	216
T	Q	N	G	R	L	I	T	A	N	P	I	V	T	D	K	E	K	90
ACC	CAG	AAT	GGG	AGA	TTG	ATA	ACA	GCC	AAT	CCC	ATA	GTT	ACT	GAC	AAA	GAA	AAA	270
P	V	N	I	E	T	E	P	P	F	G	E	S	Y	I	I	V	G	108
CCA	GTC	AAC	ATT	GAG	ACA	GAA	CCA	CCT	TTT	GGT	GAG	AGC	TAC	ATC	ATA	GTA	GGG	324
A	G	E	K	A	L	K	L	S	W	F	K	R	G	R	I	E	T	126
GCA	GGT	GAA	AAA	GCT	TTG	AAA	CTA	AGC	TGG	TTC	AAG	CGC	GGC	CGC	ATT	GAA	ACC	378
W	I	L	R	H	P	*	*	A	R									136
TGG	ATC	TTG	AGA	CAT	CCA	TAG	TAA	GCG	CGC									408

FIGURA 11 (SEQ ID NO : 14)
(SEQ ID NO : 15)

R	T	M	L	L	S	V	P	L	L	L	G	L	L	G	L	A	V	18
CGT	ACG	ATG	CTG	CTA	TCC	GTG	CCG	TTG	CTG	CTC	GGC	CTC	CTC	GGC	CTG	GCC	GTC	54
A	R	S	K	G	T	T	Y	G	M	C	T	E	K	F	S	F	A	36
GCC	AGA	TCT	AAA	GGC	ACA	ACC	TAT	GGC	ATG	TGC	ACA	GAA	AAA	TTC	TCG	TTC	GCG	108
K	N	P	A	D	T	G	H	G	T	V	V	I	E	L	S	Y	S	54
AAA	AAT	CCG	GCG	GAC	ACT	GGT	CAC	GGA	ACA	GTT	GTC	ATT	GAA	CTT	TCC	TAC	TCT	162
G	S	D	G	P	C	K	I	P	I	V	S	V	A	S	L	N	D	72
GGG	AGT	GAT	GGC	CCT	TGC	AAA	ATT	CCG	ATT	GTC	TCC	GTT	GCG	AGC	CTC	AAT	GAC	216
M	T	P	V	G	R	L	V	T	V	N	P	F	V	A	T	S	S	90
ATG	ACC	CCC	GTC	GGG	CGG	CTG	GTG	ACA	GTG	AAC	CCC	TTC	GTC	GCG	ACT	TCC	AGC	270
A	N	S	K	V	L	V	E	M	E	P	P	F	G	D	S	Y	I	108
GCC	AAC	TCA	AAG	GTG	CTA	GTC	GAG	ATG	GAA	CCC	CCC	TTC	GGA	GAC	TCC	TAC	ATC	324
V	V	G	R	G	D	K	Q	I	N	H	H	W	H	K	*	R	P	126
GTA	GTT	GGA	AGG	GGA	GAC	AAG	CAG	ATC	AAC	CAC	CAT	TGG	CAC	AAA	TAG	CGG	CCG	378
L	*	A	R															130
CTA	TAA	GCG	CGC															390

**FIGURA 12 (SEQ ID NO : 16)
(SEQ ID NO : 17)**

R	T	M	L	L	S	V	P	L	L	L	G	L	L	G	L	A	V	18
CGT	ACG	ATG	CTG	CTA	TCC	GTG	CCG	TTG	CTG	CTC	GGC	CTC	CTC	GGC	CTG	GCC	GTC	54
A	R	S	K	G	M	S	Y	V	M	C	T	G	S	F	K	L	E	36
GCC	AGA	TCT	AAA	GGG	ATG	TCA	TAT	GTG	ATG	TGC	ACA	GGC	TCA	TTT	AAG	CTA	GAG	108
K	E	V	A	E	T	Q	H	G	T	V	L	V	Q	V	K	Y	E	54
AAG	GAA	GTG	GCT	GAG	ACC	CAG	CAT	GGG	ACT	GTC	CTA	GTG	CAG	GTT	AAA	TAC	GAA	162
G	T	D	A	P	C	K	I	P	F	S	T	Q	D	E	K	G	V	72
GGA	ACA	GAT	GCG	CCA	TGC	AAG	ATC	CCC	TTT	TCG	ACC	CAA	GAT	GAG	AAA	GGA	GTG	216
T	Q	N	G	R	L	I	T	A	N	P	I	V	T	D	K	E	K	90
ACC	CAG	AAT	GGG	AGA	TTG	ATA	ACA	GCC	AAT	CCC	ATA	GTT	ACT	GAC	AAA	GAA	AAA	270
P	V	N	I	E	T	E	P	P	F	G	E	S	Y	I	I	V	G	108
CCA	GTC	AAC	ATT	GAG	ACA	GAA	CCA	CCT	TTT	GGT	GAG	AGC	TAC	ATC	ATA	GTA	GGG	324
A	G	E	K	A	L	K	L	S	W	F	K	K	G	S	S	I	G	126
GCA	GCT	GAA	AAA	GCT	TTG	AAA	CTA	AGC	TGG	TTC	AAG	AAA	GGA	AGC	AGC	ATA	GGG	378
K	M	F	E	A	T	A	G	G	S	G	G	K	G	M	S	Y	S	144
AAA	ATG	TTC	GAA	GCA	ACC	GCC	GGA	GGA	TCA	GGA	GGG	AAA	GGA	ATG	TCA	TAC	TCT	432
M	C	T	G	K	F	K	I	V	K	E	I	A	E	T	Q	H	G	162
ATG	TGT	ACA	GGA	AAG	TTT	AAA	ATT	GTG	AAG	GAA	ATA	GCA	GAA	ACA	CAA	CAT	GGA	486
T	I	V	I	R	V	Q	Y	E	G	D	G	S	P	C	K	I	P	180
ACA	ATA	GTT	ATC	AGA	GTA	CAA	TAT	GAA	GGG	GAC	GGC	TCT	CCA	TGT	AAG	ATC	CCT	540
F	E	I	M	D	L	E	K	R	H	V	L	G	R	L	I	T	V	198
TTT	GAG	ATA	ATG	GAT	TTG	GAA	AAA	AGA	CAC	GTC	TTA	GGT	CGC	CTG	ATT	ACA	GTT	594
N	P	I	V	T	E	K	D	S	P	V	N	I	E	A	E	P	P	216
AAC	CCG	ATC	GTA	ACA	GAA	AAA	GAT	AGC	CCA	GTC	AAC	ATA	GAA	GCA	GAA	CCT	CCA	648
F	G	D	S	Y	I	I	I	G	V	E	P	G	Q	L	K	L	N	234
TTC	GGA	GAC	AGC	TAC	ATC	ATC	ATA	GGA	GTA	GAG	CCG	GGA	CAA	TTG	AAA	CTC	AAC	702
W	F	K	K	G	S	S	I	G	Q	M	F	E	T	T	M	G	G	252
TGG	TTT	AAG	AAA	GGA	AGT	TCC	ATC	GGC	CAA	ATG	TTT	GAG	ACA	ACA	ATG	GGA	GGA	756
S	K	G	M	S	Y	A	M	C	L	N	T	F	V	L	K	K	E	270
TCT	AAG	GGG	ATG	AGC	TAT	GCA	ATG	TGC	TTG	AAT	ACC	TTT	GTG	TTG	AAG	AAA	GAA	810
V	S	E	T	Q	H	G	T	I	L	I	K	V	E	Y	K	G	E	288
GTC	TCC	GAA	ACG	CAG	CAT	GGG	ACA	ATA	CTC	ATT	AAG	GTT	GAG	TAC	AAA	GGG	GAA	864
D	A	P	C	K	I	P	F	S	T	E	D	G	Q	G	K	A	H	306
GAT	GCA	CCT	TGC	AAG	ATT	CCT	TTC	TCC	ACA	GAG	GAT	GGA	CAA	GGG	AAA	GCT	CAC	918

ES 2 585 185 T3

N	G	R	L	I	T	A	N	P	V	V	T	K	K	E	E	P	V	324
AAT	GGT	AGA	CTG	ATC	ACA	GCC	AAC	CCA	GTG	GTG	ACC	AAG	AAG	GAG	GAG	CCT	GTC	972
N	I	E	A	E	P	P	F	G	E	S	N	I	V	I	G	I	G	342
AAC	ATT	GAG	GCT	GAA	CCT	CCT	TTT	GGG	GAA	AGT	AAC	ATA	GTG	ATT	GGA	ATT	GGA	1026
D	K	A	L	K	I	N	W	Y	K	K	G	S	S	I	G	K	M	360
GAC	AAA	GCC	TTG	AAA	ATT	AAC	TGG	TAC	AAG	AAG	GGA	AGC	TCG	ATT	GGG	AAG	ATG	1080
F	E	A	T	A	G	G	S	G	G	K	G	M	S	Y	T	M	C	378
TTC	GAG	GCC	ACT	GCC	GGT	GGT	TCT	GGT	GGT	AAG	GGA	ATG	TCA	TAC	ACG	ATG	TGC	1134
S	G	K	F	S	I	D	K	E	M	A	E	T	Q	H	G	T	T	396
TCA	GGA	AAG	TTC	TCA	ATT	GAT	AAA	GAG	ATG	GCA	GAA	ACA	CAG	CAT	GGG	ACA	ACA	1188
V	V	K	V	K	Y	E	G	A	G	A	P	C	K	V	P	I	E	414
GTG	GTG	AAA	GTC	AAG	TAT	GAG	GGT	GCT	GGA	GCT	CCA	TGT	AAA	GTT	CCC	ATA	GAG	1242
I	R	D	V	N	K	E	K	V	V	G	R	I	I	S	S	T	P	432
ATA	AGA	GAT	GTG	AAC	AAG	GAA	AAA	GTG	GTT	GGG	CGT	ATC	ATC	TCA	TCT	ACC	CCT	1296
F	A	E	N	T	N	S	V	T	N	I	E	L	E	P	P	F	G	450
TTT	GCT	GAG	AAT	ACC	AAC	AGT	GTG	ACC	AAT	ATA	GAA	TTG	GAA	CCC	CCT	TTT	GGG	1350
D	S	Y	I	V	I	G	V	G	D	S	A	L	T	L	H	W	F	468
GAT	AGC	TAC	ATA	GTA	ATA	GGT	GTA	GGA	GAC	AGT	GCA	TTA	ACA	CTC	CAT	TGG	TTC	1404
R	K	G	S	S	I	G	K	M	F	E	S	T	Y	S	G	R	V	486
AGG	AAA	GGG	AGC	TCC	ATT	GGC	AAG	ATG	TTT	GAG	TCC	ACA	TAC	AGC	GGC	CGC	GTG	1458
E	T	W	A	L	R	H	P	*	*	A	R							498
GAG	ACT	TGG	GCT	TTG	AGA	CAC	CCA	TAG	TAA	GCG	CGC							1494

FIGURA 13 (SEQ ID NO : 18)

CGTACGATGCTGCTATCCGTGCCGTTGCTGCTCGGCCTCCTCGGCCTGGC
CGTCGCCAGATCTAAGGGAACAACCTATGGCGTCTGTTCAAAGGCTTTCA
AGTTTCTTGGGACTCCCGCAGACACAGGTCACGGCACTGTGGTGTGGAA
TTGCAGTACACTGGCACGGATGGACCTTGCAAAGTTCCTATCTCGTCAGT
GGCTTCATTGAACGACCTAACGCCAGTGGGCAGATTGGTCACTGTCAACC
CTTTTGTTCAGTGGCCACGGCCAACGCTAAGGTCCTGATTGAATTGGAA
CCACCCTTTGGAGACTCATACATAGTGGTGGGCAGAGGAGAACAACAGAT
TAATCACCATTGGCACAAGTAGCGGCCGCTATAAGCGCGC

FIGURA 14 (SEQ ID NO : 19)

CGTACGATGCTGCTATCCGTGCCGTTGCTGCTCGGCCTCCTCGGCCTGGC
CGTCGCCAGATCTAAGGGAACAACCTATGGCGTCTGTTCAAAGGCTTTCA
AGTTTCTTGGGACTCCCGCAGACACAGGTCACGGCACTGTGGTGTGGAA
TTGCAGTACACTGGCACGGATGGACCTTGCAAAGTTCCTATCTCGTCAGT
GGCTTCATTGAACGACCTAACGCCAGTGGGCAGATTGGTCACTGTCAACC
CTTTTGTTCAGTGGCCACGGCCAACGCTAAGGTCCTGATTGAATTGGAA
CCACCCTTTGGAGACTCATACATAGTGGTGGGCAGAGGAGAACAACAGAT
TAATCACCATTGGCACAAGAGACGCAGTCGGAGGTCCTGACAGTGCAGA
CACACGGAGAAAGCACTCTAGCGAACAAGAAGGGGGCTTGGATGGACAGC
ACCAAGGCCACAAGGTATTTGGTAAAAACAGAATCATGGATCTTGAGGAA
CCCTTGATAGCGGCCGCTATAAGCGCGC

FIGURA 15 (SEQ ID NO : 20)

MLLSVPLLLG	LLGLAVADKL	TLKGMSYVMC	TGSFKLEKEV	AETQHGTVLV	QVKYEGTDAP	60
CKIPFSTQDE	KGVTQNGRLI	TANPIVTDKE	KPVNIETEPP	FGESYIIVGA	GEKALKLSWF	120
RRDKRSVALA	PHVGLGLETR	TETWMSSEGA	WKQIQKVETW	ALRHPRRDKR	DKLQKGMYSY	180
SMCTGKFKIV	KEIAETQHGT	IVIRVQYEGD	GSPCKIPFEI	TDLEKRHVLG	RLITVNPPIVT	240
EKDSPVNIEA	EPPFGDSYII	VGVEPGQLKL	NWFRDRKRSV	ALAPHVGLGL	ETRTETWMSS	300
EGAWKQIQKV	ETWALRHPRR	DKRDKLKLKG	MSYAMCLNTF	VLKKEVSETQ	HGTILIKVEY	360
KGEDAPCKIP	FSTEDGQGKA	HNGRLITANP	VVTKKEEPVN	IEAEPFPGES	NIVIGIGDKA	420
LKINWYRRDK	RSVALAPHVG	LGLETRTETW	MSSEGAWKQI	QKVETWALRH	PRRDKREKLR	480
IKGMSYTMCS	GKFSIDKEMA	ETQHGTTVVK	VKYEGAGAPC	KVPIEIRDVN	KEKVVGRIIS	540
STPLAENTNS	VTNIELEPPF	GDSYIVIGVG	NSALTLHWFR	RDKRSVALAP	HVGLGLETRT	600
ETWMSSEGAW	KQIQKVETWA	LRHP				624

Péptido señal :	aa 1 a 17
DV1 EDIII :	aa 18 a 120
DV2 EDIII :	aa 171 a 273
DV3 EDIII :	aa 324 a 426
DV4 EDIII :	aa 477 a 579
ectoM DV1:	aa 126 a 165
	aa 279 a 318
	aa 432 a 471
	aa 585 a 624
segmento de unión :	aa 121 a 125
	aa 166 a 170
	aa 274 a 278
	aa 319 a 323
	aa 427 a 431
	aa 472 a 476
	aa 580 a 584

FIGURA 16 (SEQ ID NO : 21)

MLLSVPLLLG	LLGLAVADKL	TLKGMSYVMC	TGSFKLEKEV	AETQHGTVLV	QVKYEGTDAP	60
CKIPFSTQDE	KGVTQNGRLI	TANPIVTDKE	KPVNIETEPP	FGESYIIVGA	GEKALKLSWF	120
SVALAPHVGL	GLETRTETWM	SSEGAWKQIQ	KVETWALRHP	RRDKRDKLQL	KGMSYSMCTG	180
KFKIVKEIAE	TQHGTIVIRV	QYEGDGSPCK	IPFEITDLEK	RHVLGRLITV	NPIVTEKDSP	240
VNIEAEPPFG	DSYIIVGVEP	GQLKLNWFSV	ALAPHVGLGL	ETRTETWMSS	EGAWKQIQKV	300
ETWALRHPRR	DKRDKCLKKG	MSYAMCLNTF	VLKKEVSETQ	HGTILIKVEY	KGEDAPCKIP	360
FSTEDGQGKA	HNGRLITANP	VVTKKEEPVN	IEAEPFPGES	NIVIGIGDKA	LKINWYSVAL	420
APHVGLGLET	RTETWMSSEG	AWKQIQKVET	WALRHPRRDK	REKLRIKGMS	YTMCSGKFSI	480
DKEMAETQHG	TTVVKVYEG	AGAPCKVPIE	IRDVNKEKVV	GRIISSTPLA	ENTNSVTNIE	540
LEPPFGDSYI	VIGVGNSALT	LHWFRRDKRS	VALAPHVGLG	LETRTETWMS	SEGAWKQIQK	600
VETWALRHP						609

Péptido señal :	aa 1 a 17
DV1 EDIII :	aa 18 a 120
DV2 EDIII :	aa 166 a 268
DV3 EDIII :	aa 314 a 416
DV4 EDIII :	aa 462 a 563
ectoM DV1:	aa 121 a 160
	aa 269 a 308
	aa 417 a 456
	aa 570 a 609
segmento de unión :	aa 161 a 165
	aa 309 a 313
	aa 457 a 461
	aa 564 a 569

FIGURA 17 (SEQ ID NO : 22)

MLLSVPLLLG	LLGLAVADKL	TLKGMSYVMC	TGSFKLEKEV	AETQHGTVLV	QVKYEGTDAP	60
CKIPFSTQDE	KGVTQNGRLI	TANPIVTDKE	KPVNIETEPP	FGESYIIVGA	GEKALKLSWF	120
RRDKRSVALA	PHVGLGLETR	TETWMSSEGA	WKQIQKVETW	ALRHPRRDKR	DKLQKGMYSY	180
SMCTGKFKIV	KEIAETQHGT	IVIRVQYEGD	GSPCKIPFEI	TDLEKRHVLG	RLITVNPPIVT	240
EKDSPVNIEA	EPPFGDSYII	VGVEPGQLKL	NWFRREKRSV	ALVPHVGMGL	ETRTETWMSS	300
EGAWKHVQRI	ETWILRHPRR	DKRDKLKLG	MSYAMCLNTF	VLKKEVSETQ	HGTILIKVEY	360
KGEDAPCKIP	FSTEDGQGKA	HNGRLITANP	VVTKKEEPVN	IEAEPPFGES	NIVIGIGDKA	420
LKINWYRRDK	RSVALAPHVG	MGLDTRTQTW	MSAEGAWRQV	EKVETWALRH	PRRDKREKLR	480
IKGMSYTMCS	GKFSIDKEMA	ETQHGTTVVK	VKYEGAGAPC	KVPIEIRDVN	KEKVVGRIIS	540
STPLAENTNS	VTNIELEPPF	GDSYIVIGVG	NSALTLHWFR	REKRSVALTP	HSGMGLETRA	600
ETWMSSEGAW	KHAQRVESWI	LRNP				624

Péptido señal :	aa 1 a 17
DV1 EDIII :	aa 18 a 120
DV2 EDIII :	aa 171 a 273
DV3 EDIII :	aa 324 a 426
DV4 EDIII :	aa 477 a 579
ectoM DV1:	aa 126 a 165
ectoM DV2:	aa 279 a 318
ectoM DV3:	aa 432 a 471
ectoM DV4:	aa 585 a 624
segmento de unión :	aa 121 a 125
	aa 166 a 170
	aa 274 a 278
	aa 319 a 323
	aa 427 a 431
	aa 472 a 476
	aa 580 a 584

FIGURA18 (SEQ ID NO : 23)

MLLSVPLLLG	LLGLAVADKL	TLKGMSYVMC	TGSFKLEKEV	AETQHGTVLV	QVKYEGTDAP	60
CKIPFSTQDE	KGVTQNGRLI	TANPIVTDKE	KPVNIETEPP	FGESYIIVGA	GEKALKLSWF	120
RRDKRDKLQL	KGMSYSMCTG	KFKIVKEIAE	TQHGTIVIRV	QYEGDGSPCK	IPFEITDLEK	180
RHVLGRLITV	NPIVTEKDSP	VNIEAEPPFG	DSYIIVGVEP	GQLKLNWFRR	DKRDKCLKG	240
MSYAMCLNTF	VLKKEVSETQ	HGTILIKVEY	KGEDAPCKIP	FSTEDGQGKA	HNGRLITANP	300
VVTKKEEPVN	IEAEPPFGES	NIVIGIGDKA	LKINWYRRDK	REKLRIKGMS	YTMCSGKFSI	360
DKEMAETQHG	TTVVKVYEG	AGAPCKVPIE	IRDVNKEKVV	GRIISSTPLA	ENTNSVTNIE	420
LEPPFGDSYI	VIGVGNSALT	LHWFRDRKRS	VALAPHVGLG	LETRTETWMS	SEGAWKQIQK	480
VETWALRHP						489

Péptido señal :	aa 1 a 17
DV1 EDIII :	aa 18 a 120
DV2 EDIII :	aa 126 a 228
DV3 EDIII :	aa 234 a 336
DV4 EDIII :	aa 342 a 444
ectoM DV1:	aa 450 a 489
segmento de unión :	aa 121 a 125
	aa 229 a 233
	aa 337 a 341
	aa 445 a 449

FIGURA 19 (SEQ ID NO : 24)

MLLSVPLLLG	LLGLAVADKL	TLKGMSYVMC	TGSFKLEKEV	AETQHGTVLV	QVKYEGTDAP	60
CKIPFSTQDE	KGVTQNGRLI	TANPIVTDKE	KPVNIETEP	FGESYIIVGA	GEKALKLSWF	120
DKLQLKGMSY	SMCTGKFKIV	KEIAETQHGT	IVIRVQYEGD	GSPCKIPFEI	TDLEKRVHLG	180
RLITVNPVIT	EKDSPVNIEA	EPPFGDSYII	VGVEPGQLKL	NWFDKLLKLG	MSYAMCLNTE	240
VLKKEVSETQ	HGTILIKVEY	KGEDAPCKIP	FSTEDGQGKA	HNGRLITANP	VVTKKEEPVN	300
IEAEPPFGES	NIVIGIGDKA	LKINWYEKLR	IKGMSYTMCS	GKFSIDKEMA	ETQHGTTVVK	360
VKYEGAGAPC	KVPIEIRDVN	KEKVVGRIS	STPLAENTNS	VTNIELEPPF	GDSYIVIGVG	420
NSALTLHWFR	RDKRSVALAP	HVGLGLETRT	ETWMSSEGAW	KQIQKVETWA	LRHP	474

Péptido señal : aa 1 a 17

DV1 EDIII : aa 18 a 120
DV2 EDIII : aa 121 a 223
DV3 EDIII : aa 224 a 326
DV4 EDIII : aa 327 a 429

ectoM DV1: aa 435 a 474

segmento de unión : aa 430 a 434

FIGURA 20 (SEQ ID NO : 25)

cgtacgatgc	tcctttccgt	cccgttgcta	ttaggactac	tccggttggc	tgtcgcggat	60
aagctgactc	tgaaggggat	gtcatacgtt	atgtgcacag	ggagcttcaa	gttggagaag	120
gaggtggcag	agaccagca	cggaacagtc	ttggtgcagg	tcaagtacga	gggcacggac	180
gctccttgta	agatcccatt	ctcaaccag	gatgagaagg	gcgtgaccca	gaatggacgg	240
ctgatcacgg	ctaattccat	cgtgactgat	aaggagaagc	cagtcaacat	cgagacagag	300
ccacccttcg	gtgagtctta	cataatagtc	ggggccggag	agaaggctct	caagctgagt	360
tggttcaggc	gggataagcg	aagcgtcgca	cttgccccac	acgttggcct	cggactcgag	420
acaagaacag	agacctggat	gagcagcgag	ggagcctgga	agcagattca	gaaggttgag	480
acctgggctc	tccggcacc	tcgccgtgat	aagagagaca	agctgcagct	taaggggatg	540
agttattcca	tgtgcacagg	caagttcaag	attgtcaagg	agatagcaga	gactcagcac	600
ggaaccatag	tgatcacagt	tcagtacgag	ggagacggat	ccccatgcaa	gattccgttt	660
gagattaccg	acctggagaa	gcgccacgtg	ctggggagac	tcattactgt	gaaccaatc	720
gtgactgaga	aggattctcc	cgtcaatatc	gaggctgagc	caccattcgg	agattcttat	780
ataatcgttg	gtgtagagcc	tggccagttg	aagttgaatt	ggtttaggcg	ggataagagg	840
agcgtggctc	tcgctccaca	tgttggcctg	ggcctggaga	cccgaacaga	gacgtggatg	900
agctccgaag	gtgcctggaa	gcagattcag	aaggttgaga	cctgggccct	gcgacaccct	960
agacgggata	agcgcgataa	gctgaagctt	aagggtatgt	cctacgcaat	gtgcctgaac	1020
acgttcgtgc	tgaagaagga	ggtttcagag	accagcacg	ggacaattct	cattaagggtg	1080
gagtacaagg	gcgaggacgc	gccctgcaag	atcccgttca	gtactgaaga	tggacagggc	1140
aaggctcaca	atgggcgact	cattactgct	aatccagtgg	tgaccaagaa	ggaagagcca	1200
gtgaatatag	aggcagagcc	accatttggg	gagagcaaca	tcgtgatagg	tatcggcgat	1260
aaggcactga	agatcaactg	gtatcgccgc	gacaagcgat	ccgtggcatt	ggcgcccat	1320
gtgggcctgg	gtctagagac	ccgcacagag	acgtggatga	gtagcgaagg	cgcggtggaag	1380
cagatccaga	aggtcgagac	ttgggcaactg	cggcaccctc	gacgtgacaa	gcgagagaag	1440
ctccgaatca	agggaatgag	ttacacaatg	tgcagcggca	agttctcaat	tgataaggag	1500
atggccgaga	cccagcacgg	cacaaccgtg	gtcaaggtea	agtacgaagg	tgcgggcgct	1560
ccttgcaagg	tcccaatcga	gattagggat	gtgaacaagg	agaaggtcgt	gggaagaatc	1620
attagttcca	cgctcttgc	tgagaacact	aatagtgtca	ccaatatcga	gctagagcca	1680
cccttcggag	attcttacat	tgtcattgga	gttggcaatt	ccgctcttac	tctgcattgg	1740
tttaggagag	ataagagaag	cgtggccctg	gcaccacag	tgggattagg	gctggagaca	1800
cgaaccgaga	cctggatgag	cagcgaagga	gcctggaagc	agattcagaa	ggtcggagact	1860
tgggcctca	gacacccttg	atgagcgcgc				1890

FIGURA 21 (SEQ ID NO : 26)

cgtacgatgc	tgttgagcgt	gccattattg	ctggggctgc	tgggtctggc	tgtggccgac	60
aagcttacc	tgaagggat	gagctacgtg	atgtgactg	gttcgttcaa	gctagagaag	120
gaggtggcag	agaccagca	tggaactgtg	ttagtacaag	ttaagtatga	ggggaccgac	180
gcaccctgta	agattccatt	ctctacccaa	gacgagaagg	gcgtcacgca	gaatggctgc	240
ttgattacgg	ctaatacaat	agtgacggac	aaggagaagc	cagtgaatat	cgagacagaa	300
cctccatttg	gagaatccta	cataatagtc	ggggccggcg	agaaggccct	gaagttgtcc	360
tggttcagcg	tggccctggc	tccacacgtg	ggcctggggc	tggagaccgg	aactgagact	420
tggatgtcgt	ccgagggcgc	ctggaagcag	atccagaagg	tagagacttg	ggccctgcgc	480
catcctagga	gagataagag	ggacaagttg	cagctcaagg	gcatgtccta	ctccatgtgt	540
acaggtaaat	tcaagattgt	gaaggagatt	gctgagacc	agcacggcac	catcgtaata	600
cggtgagcgt	acgagggcga	tggcagttca	tgtaagatac	cttcgagat	catgacctt	660
gagaagcgcc	acgtgcttgg	gcggctcatt	accgtcaatc	caatcgtgac	tgagaaggat	720
agtccggtga	atattgagc	tgagccggcg	tttggggata	gttatataat	cgttggcgtg	780
gagccgggac	aactcaagtt	gaattggttc	tctgtggcct	tggcaccaca	cgtagggctg	840
ggcctggaga	cacggaccga	gacttggatg	tcaagtgaag	gagcctggaa	gcagattcag	900
aaggtggaga	cttgggccct	tccggaccct	agacgtgata	agcgcgacaa	gctgaagctc	960
aagggaaatg	cttacgccat	gtgtctgaat	actttcgtcc	tgaagaagga	ggtgtccgag	1020
actcagcatg	ggactatcct	gatcaaggtg	gagtacaagg	gtgaagacgc	accatgtaag	1080
ataccattca	gcacagagga	cggtcagggc	aaggctcata	acgggcccct	tataactgcc	1140
aatccggttg	tgaccaagaa	ggaggagccc	gtgaacatcg	aggcagagcc	accattcggc	1200
gagtccaaca	tcgtgatagg	aatcgggtgat	aaggccctca	agattaattg	gtattcagtg	1260
gccctggccc	ctcacgtcgg	actgggactc	gagaccagga	cagagacatg	gatgtcttct	1320
gaggggtgat	ggaagcagat	acagaaggtt	gagacctggg	ccctcaggca	cccacgtagg	1380
gacaagcggg	agaagttgag	gattaagggg	atgtcgtaca	ccatgtgcag	cggcaagttc	1440
tccattgaca	aggagatggc	agagacgcag	cacggaacaa	cggtcgttaa	ggtcaagtac	1500
gaaggagcgg	gcgccccatg	caaggtccca	atcgagatta	gggacgtgaa	caaggagaag	1560
gttgtaggac	ggattattag	tagcacccca	ctggcggaga	atacgaatag	tgtcacgaat	1620
atcgaactgg	aaccaccttt	cggcgatagc	tacatcgtga	ttggtgttgg	caattccgca	1680
cttacactgc	actggtttcg	gagagacaag	cgaagcgtgg	ccctggcccc	tcacgtggga	1740
cttggcctgg	agaccgcac	agagacttgg	atgtcctctg	aaggagcatg	gaagcagatt	1800
cagaaggtgg	agacttgggc	attacgccac	ccatgagcgc	gc		1842

FIGURA 22 (SEQ ID NO : 27)

cgtacgatgc	tgctatctgt	gccactgctc	ctgggactgc	tggggctggc	cgtggctgac	60
aagttgacgc	ttaaggggat	gtcctacgta	atgtgcacag	gatcattcaa	gctagagaag	120
gaagttgcag	agacgcagca	cggcaccgtg	ctggttcagg	tgaagtacga	gggactgat	180
gcaccctgca	agatcccatt	cagtactcag	gacgagaagg	gagtcacgca	gaatgggagg	240
ctcatcacgg	ccaacccaat	tgttaccgac	aaggagaagc	ccgttaatat	agagactgaa	300
ccgcccttcg	gggagtcata	cattattgtg	ggcgagggg	agaaggctct	gaagctttcc	360
tggttccgta	gggataagcg	cagcgtggcg	ctagcccctc	atgtgggtct	cgggctggag	420
actcgcaccg	agacatggat	gtcatccgag	ggtgcgtgga	agcagatcca	gaaggttgag	480
acatgggcac	ttcgccaccc	acggcgcgac	aagcgtgaca	agcttcagct	gaaggggatg	540
tcttatagca	tgtgcacagg	caagttcaag	atcgtcaagg	agatagcaga	gacacagcat	600
ggcacaatag	tcatacgggt	gcaatatgag	ggagatggct	ctccgtgtaa	gatacctttc	660
gagatcaccg	atctggagaa	gcggcacgtc	ctcgggagac	taattacggt	gaaccaatt	720
gtgacagaga	aggatagccc	agttaatatt	gaggccgaac	cacccttcgg	agacagctac	780
attatcgtag	gagtcgagcc	agggcagctg	aagctgaact	ggttccgcag	ggagaagcgt	840
tccgtcgcctc	ttgttccaca	tgtgggaatg	ggcctggaga	cccgcaccga	gacatggatg	900
agcagcgagg	gtgcctggaa	gcacgtacag	agaattgaga	cttggatctt	aaggcatcct	960
cggcgggata	agcgcgacaa	gttgaagctg	aagggaatgt	cttacgcaat	gtgtttgaac	1020
actttcgtcc	tgaagaagga	ggtgtcagag	accagcagc	gaactatact	tattaagggt	1080
gagtacaagg	gagaagacgc	tccttgcaag	atcccatctt	caactgaaga	tgggcagggc	1140
aaggcacaca	acggaaggct	catcacagct	aaccagtg	ttaccaagaa	ggaggagccc	1200
gtgaacatcg	aagccgagcc	gcccttcgga	gagagcaaca	tagtgatcgg	tattggggat	1260
aaggctctga	agatcaattg	gtatcgccgg	gacaagagaa	gtgtggccct	ggccccacat	1320
gtcggcatgg	gcttggacac	acggacacag	acatggatgt	ccgctgaagg	agcctggagg	1380
caggtggaga	aggtcgagac	ctgggcgctg	cgccaccgc	gtcgagacaa	gagagagaag	1440
ttaagaatca	agggtatgtc	ctacacgatg	tgttccggtg	agttctccat	agacaaggag	1500
atggctgaga	cccagcacgg	cactacgggtg	gtcaaggtga	agtatgaggg	agccggcgca	1560
ccttgcaagg	tgccgatcga	gatccgcgac	gtcaacaagg	agaaggtggt	cgggcgcatc	1620
atttccagta	cccattagc	tgagaatact	aatagcgtga	ctaatttga	gttggaaacca	1680
cccttcggag	actcttacat	cgttatcggg	gtgggcaact	cagctcttac	acttactgg	1740
ttccgcaggg	agaagagatc	agtggcccta	accctcact	caggcatggg	cctggagact	1800
cgggccgaga	cctggatgag	cagcaggggt	gcctggaagc	acgccagcg	agtggaatcg	1860
tggattctta	ggaatccatg	atgagcgcgc				1890

FIGURA 23 (SEQ ID NO : 28)

cgtaacgatgc	tgttatctgt	acctctcctg	ctcggcctcc	ttggactggc	agttgcagat	60
aagcttacac	tcaagggaat	gtcctatgtg	atgtgtaccg	ggtccttcaa	gttggagaag	120
gaggtagctg	agacgcagca	tggcacagtg	ctgggtgcagg	ttaagtatga	aggaactgat	180
gctccgtgta	agatcccgtt	cagtaactcag	gatgagaagg	gtgtgaccca	gaatggccgc	240
ttaattacag	ccaaccctat	cgtaactgac	aaggagaagc	ctgtgaacat	cgagactgaa	300
ccacccttcg	gtgagagtta	tataatagtt	ggcgccggag	agaaggccct	caagcttagc	360
tggtttcggc	gcgacaagcg	agataagctc	caacttaagg	gaatgtcata	ctcaatgtgc	420
acaggtaagt	tcaagatagt	gaaggagata	gccgagaccc	agcatggcac	catcgtgatc	480
agagtccaat	atgaaggaga	cggtctcctt	tgtaagatcc	cattcgagat	aacagacttg	540
gagaagaggc	acgtgctggg	acgtctgata	acagttaatc	ccatagttac	cgagaaggat	600
agccctgtta	acattgaggc	tgaacctccc	ttcggagatt	cctacattat	tgtcggcgtg	660
gagccaggtc	agctgaagct	taactgggtc	agacgggaca	agcgcgacaa	gctgaagttg	720
aagggcatgt	cctatgcaat	gtgtctcaat	actttcgttc	tcaagaagga	agtgagcgag	780
acacagcatg	gcacatatt	aattaaggtt	gagtacaagg	gtgaggatgc	tccttgcaag	840
attcctttca	gcaccgagga	tggacagggc	aaggcccaca	atggtcggct	gatcaccgcc	900
aaccctgtgg	taaccaagaa	ggaagagccc	gtcaacatag	aagccgagcc	gccgtttggc	960
gagtccaata	tagtaatcgg	catcggagat	aaggccttga	agattaattg	gtacaggcgg	1020
gataagcgcg	agaagttacg	gattaagggg	atgtcttaça	ctatgtgtag	cggttaagttt	1080
agcatcgaca	aggagatggc	agagacccag	catggcacta	ccgtgggtcaa	ggtgaagtac	1140
gaaggagctg	gagcaccatg	taaggctcct	atcgagatcc	gcgacgtgaa	caaggagaag	1200
gtggtgggaa	gaatcatctc	ttccacacct	ctggcagaga	acacgaatag	cgtgactaat	1260
atcgaacttg	agcctccttt	çggogàttcc	tacatcgtta	ttggcgtggg	caactccgcc	1320
ctgacactgc	attggtttag	acgtgacaag	cgtagcgtgg	cccttgacc	acacgtgggc	1380
ctaggcctgg	agacgcgtac	agagacatgg	atgagcagtg	aaggagcctg	gaagcagatt	1440
cagaaggtcg	agacctgggc	tctcagacat	ccttgagcgc	gc		1482

FIGURA 24 (SEQ ID NO : 29)

cgtacgatgc	tcctaagcgt	tccactgctt	ctgggactgc	tgggtttggc	cgttgccgac	60
aagctcacgc	tcaaggggat	gagctacgtc	atgtgcacag	gctcattcaa	gttggagaag	120
gaagtcgccg	agacgcagca	cggaacagta	ctcgtgcagg	tcaagtatga	gggcaccgac	180
gctccatgca	agatcccgtt	ctccacacag	gacgagaagg	gcgttactca	gaacggaaga	240
ttaattactg	ccaatcctat	agtaacagac	aaggagaagc	ctgtgaatat	tgagactgag	300
cctcccttcg	gtgaatccta	catcattgta	ggggctggcg	agaaggcttt	gaagctctcc	360
tggtttgata	agctgcagct	caagggaatg	tcgtattcaa	tgtgcactgg	gaagtcaag	420
attgtgaagg	agattgcaga	gactcaacac	ggcaccattg	tgataagggg	ccagtacgag	480
ggtgatgggt	caccctgcaa	gattcccttt	gagatcacag	accttgagaa	gaggcacgta	540
cttgggcgat	taattaccgt	gaatcctatt	gtgactgaga	aggatagtcc	cgtgaacatt	600
gaagctgagc	ctcctttcgg	agatagctac	attatcgtgg	gagtcgagcc	tggccagttg	660
aagctcaact	ggtttgataa	gctgaagctc	aagggcatgt	cctacgctat	gtgcttgaat	720
acatttgtgc	tgaagaagga	ggtgagtgag	acccaacacg	gaaccatcct	gatcaaggtg	780
gagtacaagg	gtgaagatgc	accttgcaag	atccctttct	ccactgaaga	cgggcagggc	840
aaggcccata	atgggagact	cataacagct	aatccagtgg	tcaccaagaa	ggaagaacca	900
gtcaacatcg	aggcggagcc	accat ttggg	gagagtaaca	tcgtgatcgg	tattggcgat	960
aaggccctga	agattaactg	gtatgagaag	ttgagaatta	aggggatgag	ctataccatg	1020
tgctcaggta	agttcagcat	cgataaggag	atggccgaga	cacagcacgg	gaccacagtt	1080
gtgaagggtga	agtacgaggg	cgctggggcc	ccatgcaagg	tgcctatcga	gattcgcgac	1140
gtgaacaagg	agaaggtcgt	ggggcgaatc	atctcatcca	cccctctcgc	agagaacacg	1200
aactctgtga	ccaatattga	gctggaacca	cctttcggag	actcatatat	cgtcataggc	1260
gtcggcaatt	cagctttgac	attgcaactgg	ttcagacggg	acaagcggtc	cgttgccctg	1320
gctccacacg	tcggcctggg	ccttgagact	aggacggaga	cctggatgtc	ctccgagggc	1380
gcctggaagc	agatccagaa	ggtggagacc	tgggccctgc	gccaccctg	ataggcgcgc	1440

FIGURA 25

TetraDV-A

Secuencia señal CRT + DV-1 EDIII + ectoM DV1 + DV-2 EDIII + ectoM DV1 + DV-3 EDIII + ectoM DV1 + DV-4 EDIII + ectoM DV1 (624 aa, regla de los 6 ok, sitios de furina subrayados)

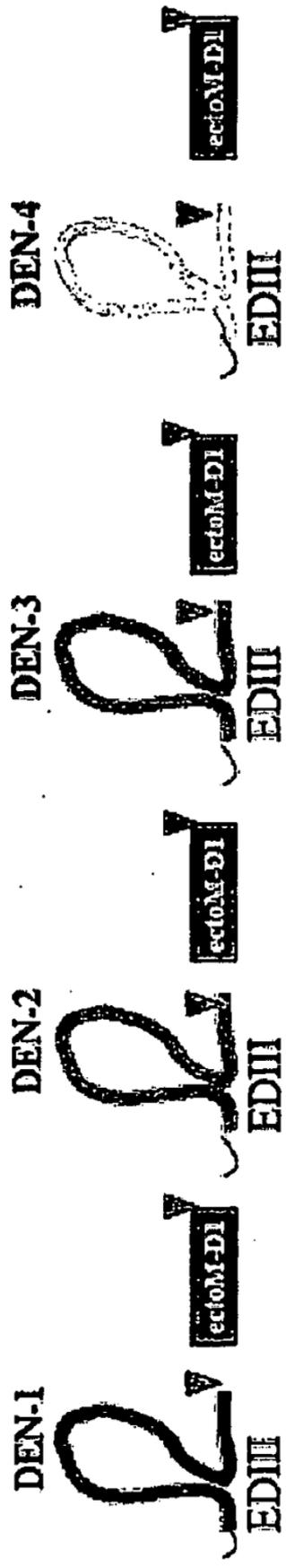


FIGURA 26

TetraDV-B

Secuencia señal CRT + DV-1 EDIII-ectoM DV-1 + DV-2 EDIII-ectoM DV-1 + DV-3 EDIII-ectoM DV-1 + DV-4 EDIII-ectoM DV-1 (609 aa :añadir 3 nucleótidos según la regla de los 6, sitios de furina subrayados)

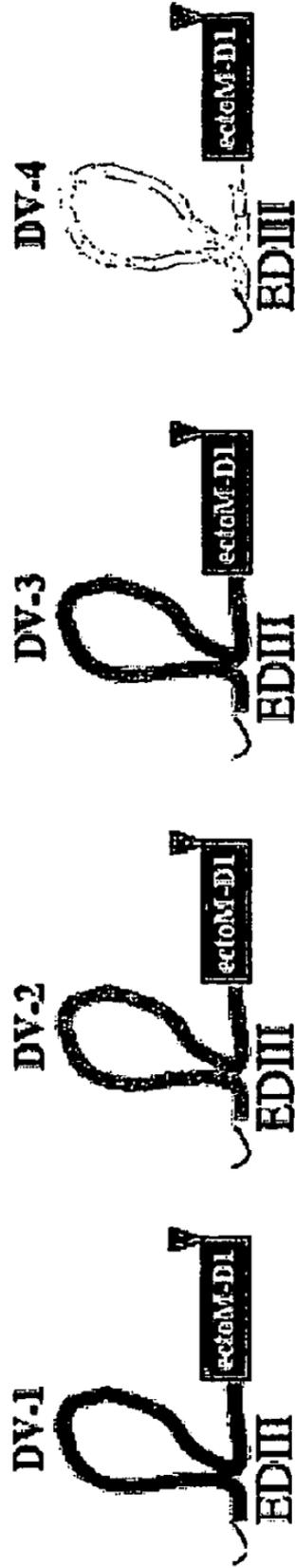


FIGURA 27

TetraDV-C

Secuencia señal CRT + DV-1 EDIII + ectoM DV-1 + DV-2 EDIII + ectoM DV-2 + DV-3 EDIII + ectoM DV-3 + DV-4 ED III + ectoM DV-4 (624 aa, regla de los 6 OK, sitios de furina subrayados)

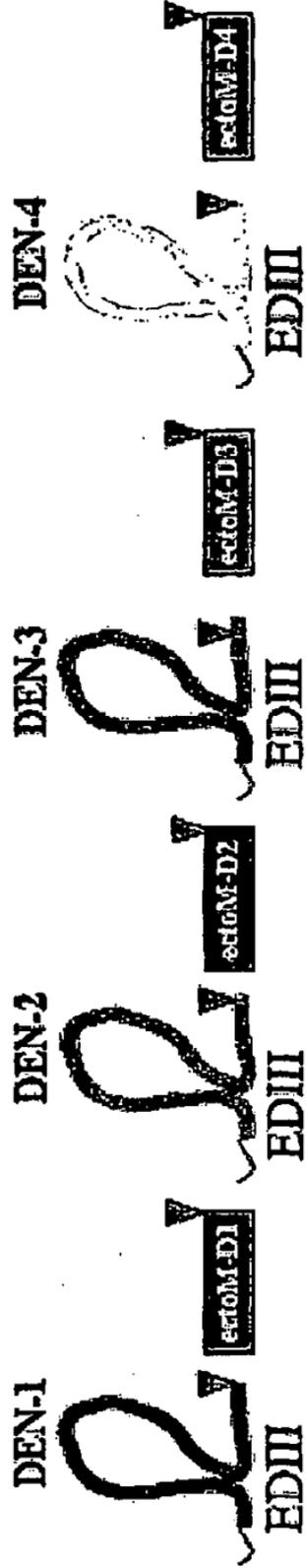


FIGURA 28

TetraDV-D

Secuencia señal CRT + DV-1 ED III + DV-2 ED III + DV-3 ED III + DV-4 ED III + ectoM DV-1 (489 aa
añadir 3 nucleótidos según la regla de los 6)

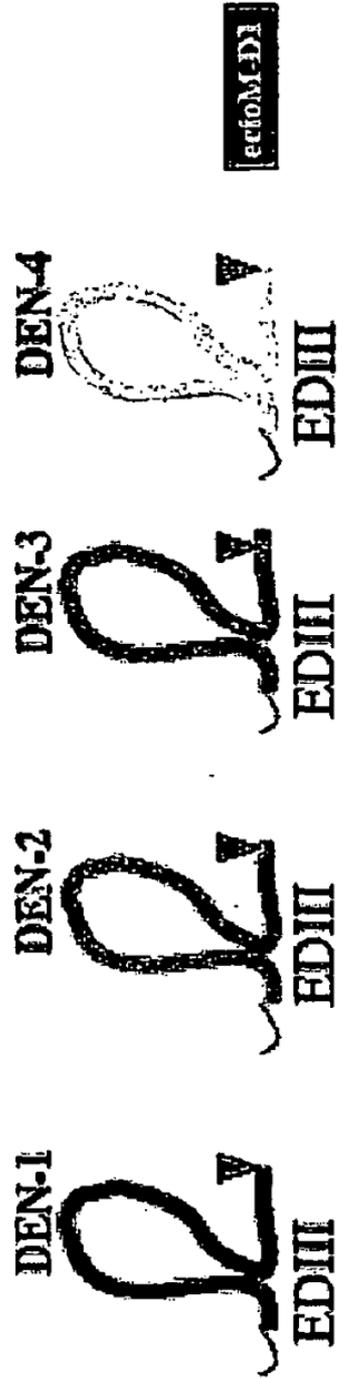


FIGURA 29

TetraDV-E

Secuencia señal CRT + DV-1 EDIII - DV-2 EDIII - DV-3 EDIII - DV-4 EDIII + ectoM DV-1 (474 aa, regla de los 6 ok, sitios de furina subrayados)

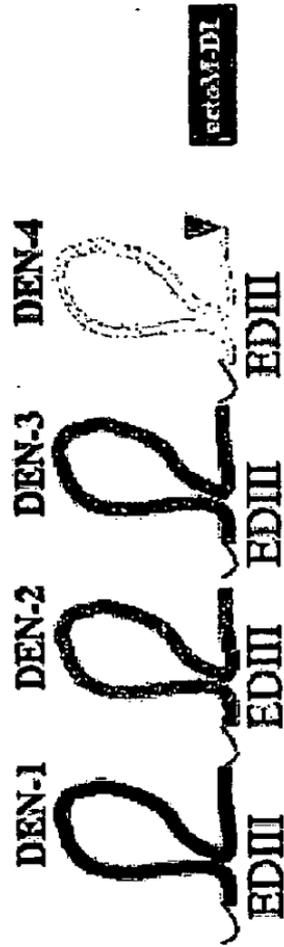


FIGURA 30

DV-1 (FGA89) (SEQ ID NO : 30)
SVALAPHVGLGLETRTETWMSSEGAWKQIQKVETWALRHP

DV-3 (PAH881) (SEQ ID NO : 31)
SVALAPHVGMGLDTRTQTWMSAEGAWRQVEKVETWALRHP

DV-4 (63632) (SEQ ID NO : 32)
SVALTPHSGMGLETRAETWMSSEGAWKHAQRVESWILRNP

DV-2 (Jam/Camb) (SEQ ID NO : 33)
SVALVPHVGMGLETRTETWMSSEGAWKHAQRIETWILRHP