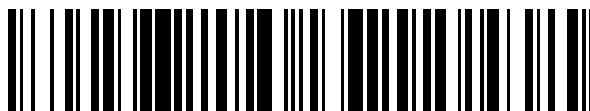


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 716**

51 Int. Cl.:

C07K 14/435 (2006.01)

A61K 39/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2010** **PCT/IB2010/001962**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.01.2011** **WO11004263**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2010** **E 10749686 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018** **EP 2451833**

54 Título: **Inmunógenos conservados de Escherichia coli**

30 Prioridad:

07.07.2009 US 223664 P
30.12.2009 US 291140 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.04.2018

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA (100.0%)
Rue de l'Institut, 89
1330 Rixensart, BE

72 Inventor/es:

SERINO, LAURA;
FONTANA, MARIA RITA y
MORIEL, DANILO GOMES

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 662 716 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

Inmunógenos conservados de *Escherichia coli*

Campo técnico

La presente invención se refiere a la inmunización contra cepas patógenas de *Escherichia coli*.

5 Antecedentes de la técnica

Tradicionalmente las cepas de *E. coli* se han clasificado ya sea como patógenas o comensales, y las cepas patógenas entonces se subclasifican como cepas intestinales o extraintestinales. Las *E. coli* patógenas se analizan en más detalle en la referencia 1, y caen en varios patotipos diferentes, es decir, un grupo de cepas de *E. coli* que provoca una enfermedad común usando un conjunto común de factores de virulencia. La determinación del patotipo de las cepas es una técnica habitual que se puede realizar de forma genotípica o fenotípicamente. Un procedimiento reciente [2] de determinación del patotipo basado en el genotipo usa una micromatriz de ADN.

Entre las cepas intestinales, se conocen al menos seis patotipos bien descritos: enteropatógeno (EPEC), enterohemorrágico (EHEC), enteroagregativo (EAEC), enteroinvasivo (EIEC), enterotoxigénico (ETEC) y de adhesión difusa (DAEC).

15 Las cepas patógenas extraintestinales (o cepas "ExPEC" [3, 4]) de *E. coli* incluyen cepas uropatógenas (UPEC), cepas de meningitis neonatal (NMEC), y cepas asociadas a septicemia (SEPEC). Las ExPEC son la causa más común de infecciones del tracto urinario y una de las causas principales de meningitis neonatal y sepsis neonatal en humanos, que puede conducir a serias complicaciones y a la muerte. Otros tipos de infecciones extraintestinales incluyen osteomielitis, infecciones pulmonares, intraabdominales, de tejido blando y asociadas a dispositivos intravasculares. Otro patotipo de ExPEC fuera de los humanos es el patógeno aviar (APEC), que provoca infecciones extraintestinales en aves de corral.

La mayoría de las vacunas anteriores de ExPEC se han basado en lisados celulares o en estructuras celulares. SOLCOUROVAC™ incluye diez diferentes bacterias termoinactivadas que incluyen seis cepas ExPEC. URO-VAXOM™ es una vacuna de comprimido oral que contiene lisados bacterianos liofilizados de 18 cepas de *E. coli* seleccionadas. Baxter Vaccines desarrolló una vacuna de UTI en base a pilis de 6 a 10 diferentes cepas. MedImmune desarrolló un producto llamado MEDI 516 en base a complejo de adhesina FimH. En cambio, las referencias 5 y 6 describen inmunógenos específicos de las cepas ExPEC que se pueden usar como la base de vacunas definidas tanto contra cepas de NMEC como de UPEC.

25 El documento WO 2005/103073 desvela 1393 secuencias de ORF o de polipéptidos predichas. Las SEQ ID NO: 317 y 776 del documento WO 2005/103073 tienen el 100 % de identidad de secuencia sobre su longitud con las SEQ ID NO: 17 y 16 de a continuación, respectivamente.

Sin embargo, permanece la necesidad de proporcionar una vacuna que proteja contra un amplio espectro de cepas de *E. coli* intestinales y extraintestinales. *E. coli* es un microorganismo versátil con una mejor capacidad para adaptarse a nuevos nichos y para provocar un amplio espectro de enfermedades. Los factores de adaptación, de colonización y la virulencia pueden cambiar a fin de permitir al organismo adaptarse a diferentes tejidos y hospedadores. Por lo tanto, los posibles antígenos se someten a alta presión selectiva y como resultado pueden tener variabilidad de secuencia entre diferentes cepas.

La base de datos de genomas disponibles en ncbi.nlm.nih.gov de acuerdo a los genomas enumeró veintinueve genomas de *E. coli* patógenos y no patógenos con tan pocas proteínas como 4126 proteínas hasta tantas proteínas como 5339 proteínas. Sin embargo, este listado no identifica cuáles se conservan a través de una fracción significativa de *E. coli* patógena, cuáles son las regiones conservadas en las proteínas que así se conservan, o qué proteínas entre las miles de proteínas posibles se pueden usar en una vacuna para producir una respuesta inmunitaria suficiente para proteger contra *E. coli* patógena, lo que requiere examinar grandes cantidades de proteínas para identificar los mejores candidatos.

45 Es un objeto de la invención proporcionar antígenos adicionales y mejores para su uso en la inmunización contra cepas patógenas de *E. coli*, y de manera más particular contra patotipos intestinales (por ejemplo, cepas EAEC, EIEC, EPEC y ETEC) así como patotipos de ExPEC.

Descripción de la invención

Uno de los muchos antígenos descritos en la referencia 5 se cita como "orf353" (SEQ ID 705 y 706 en la presente), que también se conoce como: "orf236" de la cepa IHE3034 de *E. coli* NMEC, "c0368" de la cepa CFT073 de *E. coli* y ecp_0248 de la cepa 536 de *E. coli*. Otro antígeno descrito en la referencia 5 se cita como proteína de dominio de tipo Ig bacteriana (grupo 1) (también como "orf405", SEQ ID 809 y 810), que también se conoce como: "orf284" de la cepa IHE3034 de *E. coli* NMEC, "c0415" de la cepa CFT073 de *E. coli* y ecp_0367 de la cepa 536 de *E. coli*. Otro antígeno más descrito en la referencia 5 se cita como la antígeno 43 de fluproteína de antígeno 43 de Flu (también

como "orf1364", SEQ ID 2727 y 2728), que también se conoce como: "orf1109" de la cepa IHE3034 de *E. coli* NMEC, "c1273" de la cepa CFT073 de *E. coli* y ecp_3009 de la cepa 536 de *E. coli*. Otro antígeno más descrito en la referencia 5 se cita como proteína transportadora de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia de NodT (también como "orf1767", SEQ ID 3533 y 3534), que también se conoce como: "orf1488" de la cepa IHE3034 de *E. coli* NMEC, "c1765" de la cepa CFT073 de *E. coli* y ecp_1346 de la cepa 536 de *E. coli*. Otro antígeno más descrito en la referencia 5 se cita como proteína de ruta general de secreción de gspK (también como "orf3515", SEQ ID 7029 y 7030), que también se conoce como: "orf3332" de la cepa de IHE3034 de *E. coli* NMEC, "c3702" de la cepa CFT073 de *E. coli* y ecp_3039 de la cepa 536 de *E. coli*. Otro antígeno más descrito en la referencia 5 se cita como proteína de ruta general de secreción de gspJ (también como "orf3516", SEQ ID 7029 y 7030), que también se conoce como: "orf3333" de la cepa de IHE3034 de *E. coli* NMEC y ecp_3040 de la cepa 536 de *E. coli*. Otro antígeno más descrito en la referencia 5 se cita como receptor sideróforo dependiente de tonB (también como "orf3597", SEQ ID 7193 y 7194), que también se conoce como: "orf3415" de la cepa IHE3034 de *E. coli* NMEC, "c3775" de la cepa CFT073 de *E. coli* y ecp_3121 de la cepa 536 de *E. coli*. Otro antígeno más descrito en la referencia 5 se cita como proteína fimbrial (también conocido como "orf3613", SEQ ID 7225 y 7226), que también se conoce como: "orf3431" de la cepa IHE3034 de *E. coli* NMEC y "c3791" de la cepa CFT073 de *E. coli*. Otro antígeno más descrito en el documento WO2008/020330 se cita como proteína de Hemolisina A (también como "recp3768", SEQ ID 3), que también se conoce como: "c3570" de la cepa CFT073 de *E. coli* y ecp_3827 de la cepa 536 de *E. coli*. La proteína "upec948" de *E. coli* UPEC también se conoce como: "c0975" de la cepa CFT073 de *E. coli*. La proteína "upec1232" de *E. coli* UPEC se describe en la referencia 6 (SEQ ID 138) también conocida como: "c1275" de la cepa CFT073 de *E. coli*. Otro antígeno más descrito en la referencia 6 se cita como proteína fimbrial tipo 1, precursor de cadena A (también como "upec1875", SEQ ID 221), que también se conoce como: "orf1642" de la cepa IHE3034 de *E. coli* NMEC y "c1936" de la cepa CFT073 de *E. coli*. Otro antígeno más descrito en la referencia 6 se cita como proteína homóloga YapH (también como "upec2820", SEQ ID 307), que también se conoce como: "c2895" de la cepa CFT073 de *E. coli*. La referencia 5, la referencia 6, la WO2008/020330, y otras referencias describen las secuencias de la cepa IHE3034 de NMEC o las cepas UPEC, y ciertos aspectos de la presente invención se basan en variantes de "orf353" de ExPEC, la proteína del dominio de tipo Ig bacteriana (grupo I), la antígeno 43 de fluproteína de antígeno 43 de Flu, la proteína transportadora de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia de NodT, la proteína de ruta general de secreción de gspK, la proteína de ruta general de secreción de gspJ, el receptor sideróforo dependiente de tonB, la proteína fimbrial, la proteína "upec948", la "upec1232", la proteína fimbrial tipo 1, el precursor de cadena A y la proteína homóloga YapH que se han identificado en patotipos adicionales, incluyendo las cepas de APEC, UPEC, EAEC, EIEC, EPEC y ETEC. A diferencia de la descripción de la referencia 5, estas variantes pueden ser particularmente útiles para tratar patotipos intestinales. Por lo tanto, la invención proporciona estas variantes, conjuntamente con su uso en inmunización de pacientes contra infecciones de *E. coli*. Además, esta descripción incluye fragmentos de cada una de las proteínas, proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405), antígeno 43 de flu (orf1364), el transportador de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia NodT (orf1767), gspK (orf3515), gspJ (orf3516), receptor sideróforo dependiente de tonB (orf3597), proteína fimbrial (orf3613), upec-948, upec-1232, precursor de cadena A de proteína fimbrial tipo 1 (upec-1875), homólogo yapH (upec-2820), hemolisina A (recp-3768), y proteína que contiene repetición Sel1 (upec-5211), de todos los patotipos de *E. coli* donde los fragmentos se conservan entre múltiples cepas y por lo tanto pueden proporcionar una respuesta inmunitaria en un sujeto que proporciona protección contra varias cepas.

Polipéptidos usados en la invención

La invención proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que se deriva de orf353, de la proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405), del antígeno 43 de flu (orf1364), del transportador de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia NodT (orf1767), de gspK (orf3515), de gspJ (orf3516), del receptor sideróforo dependiente de tonB (orf3597), de la proteína fimbrial (orf3613), de upec-948, de upec-1232, del precursor de cadena A de la proteína fimbrial tipo 1 (upec-1875), del homólogo de yapH (upec-2820), de hemolisina A (recp-3768) y de proteína que contiene repetición Sel1 (upec-5211), cada uno como se describe más completamente en el presente documento.

Proteína orf353

La proteína "orf353" de *E. coli* NMEC se describe en la referencia 5 (SEQ ID 705 y 706) también conocida como: "orf236" de la cepa IHE3034 de *E. coli* NMEC, "c0368" de CFT073 y ecp_0248 de 536.

Cuando se usa de acuerdo con la presente invención, la proteína orf353 puede tomar varias formas. Las secuencias preferidas de orf353 tienen el 50 % o más identidad (por ejemplo el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más) con las SEQ ID NOs 1-2. Esto incluye variantes (por ejemplo, variantes alélicas, homólogos, ortólogos, parálogos, mutantes, etc).

Otras secuencias preferidas de orf353 comprenden al menos *n* aminoácidos consecutivos de las SEQ ID NOs 1-2, en donde *n* es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos comprenden un epítipo o fragmento inmunogénico de orf353. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-

terminal y/o del N-terminal de las SEQ ID NOs 1-2. Los fragmentos de ejemplo son los fragmentos conservados de las SEQ ID NOs identificados en la alineación de secuencia posterior.

Grupo A: cepa IHE3034, RS218, APECO1, S36, UTI89 y F11 (SEQ ID NO:1) cepa O42 (SEQ ID NO: 2)

```

      1                                     50
Grupo A  MLKMSLYVII LLFSLQFSAA ITGKESEVVS PLLMDVNPSL TMENISELST
cepa  O42 MLKISLYVII LLFSFQISAA ITSKESEVVS PLLMDVNSSL TMENISELST
Consenso MLK-SLYVII LLFS-Q-SAA IT-KESEVVS PLLMDVN-SL TMENISELST
      SEQ ID NO: 211      SEQ ID NOs: 212-214      SEQ ID NO: 215
Epitopos de célula B      *****      ****

```

```

      51                                     100
Grupo A  SSEPSQQGVF PVICTRLHPG SVMKRQLLTG WGPVFIIGDD PFSLRWMSEH
cepa  O42 SSEPSQQGVF PVICTRLHPG SVMKRQLLTG WGPVFIIGDD PFSLRWMSEH
Consenso SSEPSQQGVF PVICTRLHPG SVMKRQLLTG WGPVFIIGDD PFSLRWMSEH
      *****
Epitopos de célula B

```

```

      101                                     150
Grupo A  LEILKSLNAL GLVVNVESVE RMEVLQQRAD GLLLLPVICD NFVQALQLNA
cepa  O42 LEILKSLNAL GLVVNVESVE RMEVLQQRAD GLLLLPVICD NFVQTLQLNA
Consenso LEILKSLNAL GLVVNVESVE RMEVLQQRAD GLLLLPVICD NFVQ-LQLNA

```

```

      151      162
Grupo A  YPVLITEMEI SQ
cepa  O42 YPVLITEMEI SQ
Consenso YPVLITEMEI SQ
      SEQ ID NO: 216

```

- 5 SEQ ID NO: 212 SAAIT(G/S)KESEVVSPLLMDVN
 SEQ ID NO: 213 SAAITGKESEVVSPLLMDVN *
 SEQ ID NO: 214 SAAITKESEVVSPLLMDVN

Epitopos de célula B

- 10 SEQ ID NO: 217 ITGKESEV
 SEQ ID NO: 218 ELSTSSEPSQQG

Proteína orf405

La proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) se cita en el presente documento como "orf405". La proteína "orf405" de *E. coli* NMEC se describe en la referencia 5 (SEQ ID 809 y 810) también conocida como: "orf284" de la cepa IHE3034 de *E. coli* NMEC, "c0415" de CFT073 y ecp_0367 de 536.

- 15 Cuando se usa de acuerdo con la presente invención, la proteína orf405 puede tomar varias formas. Las secuencias preferidas de orf405 tienen el 50 % o más de identidad (por ejemplo el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más) con las SEQ ID NOs 3-18. Esto incluye variantes (por ejemplo, variantes alélicas, homólogos, ortólogos, parálogos, mutantes, etc).

- 20 Otras secuencias preferidas de orf405 comprenden al menos *n* aminoácidos consecutivos de las SEQ ID NOs 3-18, en donde *n* es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos comprenden un epítipo o fragmento inmunogénico de orf405. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o del N-terminal de las SEQ ID NOs 3-18. Los fragmentos de ejemplo son los fragmentos conservados de las SEQ ID NOs identificados en la alineación de secuencia posterior. Además, los tres fragmentos probados para solubilidad e inmunogenicidad, 405A, 405B, y 405C, están subrayados con "A", "B" y "C", respectivamente.

- 25 Cepas B,C y 8739 (SEQ ID NO: 3)
 cepa H10407 (SEQ ID NO: 4)
 cepa 101-1 (SEQ ID NO: 5)
 cepa 536 (SEQ ID NO: 6)
 30 cepa F11 (SEQ ID NO: 7)
 cepa CFT073 (SEQ ID NO: 8)

Grupo A: cepa IHE3034, UTI89, RS218 y APECO1 (SEQ ID NO: 9)

cepa E2348-69 (SEQ ID NO: 10)

cepas B171 y E22 (SEQ ID NO: 11)

cepa B7A (SEQ ID NO: 12)

5 cepa E110019 (SEQ ID NO: 13)

cepa HS (SEQ ID NO: 14)

cepa E24377A (SEQ ID NO: 15)

cepa 042 (SEQ ID NO: 16)

10 Grupo B: cepa Sakai, EDL933, EC508, EC869, EC4024, EC4042, EC4045, EC4076, EC4113, EC4115, EC4196, EC4206, EC4401, EC4496, EC4501 y TW14588 (SEQ ID NO: 17)

cepa SECEC (SEQ ID NO: 18)

cepas B, C y 8739	MSHYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
cepa H10407	MSHYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
cepa 101-1	MSHYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
cepa 536	MSRYKTDNKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
cepa F11	MSRYKTDNKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
cepa CFT073	MSRYKTDNKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
Grupo A	MSRYKTDNKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
cepa E2348-69	MSRYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWTNISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
cepas B171 y E22	MSRYKTGHKQ	PLFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAAQAQHA
cepa B7A	MSRYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
cepa E110019	MSRYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
cepa HS	MSRYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
cepa E24377A	MSHYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
cepa 042	MSRYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
Grupo B	MSRYKTGHKQ	PRFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
cepa SECEC	MSRYKTGHKQ	PQFRYSVLAR	CVAWANISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAARAQHA
Consenso	MS-YKT--KQ	P-FRYSVLAR	CVAW-NISVQ	VLFPLAVTFT	PVMAA-AQHA
			SEQ ID NO: 219	SEQ ID NO: 220	
Frag			AAAAAAAAA	AAAAAAAAA	AAAAAAAAA

		51		100
cepas B, C y 8739	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD
cepa H10407	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD
cepa 101-1	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD
cepa 536	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASLAANAG	TFLSSQPDSD
cepa F11	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASLAANAG	TFLSSQPDSD

cepa CFT073	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASLAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
Grupo A	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASLAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
cepa E2348-69	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
cepas B171 y E22	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
cepa B7A	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
cepa E110019	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
cepa HS	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
cepa E24377A	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
cepa 042	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
Grupo B	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
cepa SECEC	VQPRLSMGNT	TVTADNNVEK	NVASFAANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
Consenso	VQPRLSM-NT	TVtADnNVEK	NVAS-AANAG	TFLSSQPDSD	ATRNFITGMA
	SEQ ID NO: 221	SEQ ID NOS 222-5		SEQ ID NO: 683	

Epitopos de célula B

Frag AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA

		101		150
cepas B, C y 8739	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP
cepa H10407	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP
cepa 101-1	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP
cepa 536	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKNFSL	KDSSLEMLYP
cepa F11	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKNFSL	KDSSLEMLYP
cepa CFT073	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP

Grupo A		TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKNFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
cepa	E2348-69	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
cepas	B171 y E22	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
cepa	B7A	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
cepa	E110019	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
cepa	HS	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
cepa	E24377A	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
cepa	O42	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKEFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
Grupo B		TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
cepa	SECEC	TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDKDFSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
Consenso		TAKANQEIQE	WLGKYGTARV	KLNVDK-FSL	KDSSLEMLYP	IYDTPTNMLF
SEQ ID NO: 226						
Epitopos de célula B	*****					
Frag	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA
	151					200
cepas	B, C y 8739	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNDWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
cepa	H10407	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNDWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
cepa	101-1	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNDWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
cepa	536	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNDWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
cepa	F11	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNDWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
cepa	CFT073	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNDWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
Grupo A		TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNDWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
cepa	E2348-69	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNDWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
cepas	B171 y E22	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNDWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
cepa	B7A	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNDWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
cepa	E110019	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNDWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
cepa	HS	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNDWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
cepa	E24377A	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNDWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
cepa	O42	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNDWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
Grupo B		TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNDWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
cepa	SECEC	TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFSGNDWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
Consenso		TQGAIHRTDD	RTQSNIGFGW	RHFS-NDWMA	GVNTFIDHDL	SRSHTRIGVG
SEQ ID NO: 227						
Epitopos de célula B	***** *****					
Frag	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA
	201					250
cepas	B, C y 8739	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKSPDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
cepa	H10407	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKSPDIEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
cepa	101-1	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKSPDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
cepa	536	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKTSPDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
cepa	F11	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKTSPDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
cepa	CFT073	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKSPDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
Grupo A		AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKSPDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
cepa	E2348-69	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKSPDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
cepas	B171 y E22	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKSPDIEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
cepa	B7A	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKSPDIEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
cepa	E110019	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKSPDIEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
cepa	HS	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKSPDIEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
cepa	E24377A	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKSPDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
cepa	O42	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKSPDVEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
Grupo B		AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKSPDIEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
cepa	SECEC	AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WKKSPDIEDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
Consenso		AEYWRDYLKL	SANGYIRASG	WK-SPD-EDY	QERPANGWDI	RAEGYLPAPW
SEQ ID NO: 228						
Epitopos de célula B	** ***** *					
Frag	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA

ES 2 662 716 T3

			251			300
cepas	B, C y	8739	QLGASLMEYEQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVITYTPV
cepa	H10407		QLGASLMEYEQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVITYTPV
cepa	101-1		QLGASLMEYEQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVITYTPV
cepa	536		QLGASLMEYEQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ITAEVNYTPV
cepa	F11		QLGASLMEYEQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ITAEVNYTPV
cepa	CFT073		QLGASLMEYEQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ITAEVNYTPV
Grupo A			QLGASLMEYEQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ITAEVNYTPV
cepa	E2348-69		QLGASLMEYEQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ITAEVNYTPV
cepas	B171 y	E22	QLGASLMEYEQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVITYTPV
cepa	B7A		QLGASLMEYEQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVITYTPV
cepa	E110019		QLGASLMEYEQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVITYTPV
cepa	HS		QLGASLMEYEQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVITYTPV
cepa	E24377A		QLGASLMEYEQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVITYTPV
cepa	O42		QLGASLMEYEQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ITAEVNYTPV
Grupo B			QLGASLMEYEQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVITYTPV
cepa	SECEC		QLGASLMEYEQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	ISAEVITYTPV
	Consenso		QLGASLMEYEQ	YYGDEVGLFG	KDKRQKDPHA	I-AEV-YTPV

SEQ ID NO: 229

Epitopos de célula B * ***** *

Frag AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA ***

			301			350
cepas	B, C y	8739	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTR	SIRERRVLG
cepa	H10407		QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTR	SIRERRVLG
cepa	101-1		QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTR	SIRERRVLG
cepa	536		QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTR	SIRERRVLG
cepa	F11		QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTR	SIRERRVLG
cepa	CFT073		QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTR	SIRERRVLG
Grupo A			QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTR	SIRERRVLG
cepa	E2348-69		QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTR	SIRERRVLG
cepas	B171 y	E22	QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTR	SIRERRVLG
cepa	B7A		QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTR	SIRERRVLG
cepa	E110019		QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTR	SIRERRVLG
cepa	HS		QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTR	SIRERRVLG
cepa	E24377A		QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTR	SIRERRVLG
cepa	O42		QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTR	SIRERRVLG
Grupo B			QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTR	SIRERRVLG
cepa	SECEC		QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPLAKQLDTR	SIRERRVLG
	Consenso		QGKSGENDTR	FGLEVNYRIG	EPL-KQLDTR	SIRERR-LAG

SEQ ID NO: 230 SEQ ID NO: 231

Epitopos de célula B ***** *

Frag AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA

			351			400
cepas	B, C y	8739	NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTLSE	GLVVSATHG
cepa	H10407		NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTLSE	GLVVSATHG
cepa	101-1		NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTLSE	GLVVSATHG
cepa	536		NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTVSL	GLVVSATHG
cepa	F11		NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTVSL	GLVVSATHG
cepa	CFT073		NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTVSL	GLVVSATHG
Grupo A			NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTVSL	GLVVSATHG
cepa	E2348-69		NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTVSL	GLVVSATHG
cepas	B171 y	E22	NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTLSE	GLVVSATHG
cepa	B7A		NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTLSE	GLVVSATHG
cepa	E110019		NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTLSE	GLVVSATHG
cepa	HS		NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTLSE	GLVVSATHG
cepa	E24377A		NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTLSE	GLVVSATHG
cepa	O42		NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTLSE	GLVVSATHG
Grupo B			NIVLEYRKSE	VIRIALPERI	EGKGGQTLSE	GLVVSATHG

cepa	SECEC		NIVLEYRKSE	VIRIALPDRI	AGKGGQTVSL	GLVVS	KATHG	LKNVQWEAPS	
	Consenso		NIVLEYRKSE	VIRIALP-RI	eGKGGQ-T-SL	GLVVS	KATHG	LKNVQWEAPS	
Epitopos de célula B			SEQ ID NO: 232-4			SEQ ID NO: 235			
Frag			* * * * *						
			AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA		
			401						450
cepas	B, C	y 8739	LLAEGGKITG	QGSQWQVTL	AYRPGKDNY	AISAVAYDNK	GNASKRVQTE		
cepa	H10407		LLAEGGKITG	QGSQWQVTL	AYRPGKDNY	AISAVAYDNK	GNASKRVQTE		
cepa	101-1		LLAEGGKITG	QGSQWQVTL	AYRPGKDNY	AISAVAYDNK	GNASKRVQTE		
cepa	536		LLAAGGKITG	QGNQWQVTL	AYQAGKDNY	AISAIAYDNK	GNASKRVQTE		
cepa	F11		LLAAGGKITG	QGNQWQVTL	AYQAGKDNY	AISAIAYDNK	GNASKRVQTE		
cepa	CFT073		LLAAGGKITG	QGNQWQVTL	AYQAGKDNY	AISAIAYDNK	GNASKRVQTE		
Grupo A			LLAAGGKITG	QGNQWQVTL	AYQAGKDNY	AISAIAYDNK	GNASKRVQTE		
cepa	E2348-69		LLAAGGKITG	QGNQWQVTL	AYQAGKDNY	AISAIAYDNK	GNASKRVQTE		
cepas	B171	y E22	LLAEGGKITG	QGSQWQVTL	AYRPGKDNY	AISAVAYDNK	GNASKRVQTE		
cepa	B7A		LLAEGGKITG	QGSQWQVTL	AYRPGKDNY	AISAVAYDNK	GNASKRVQTE		
cepa	E110019		LLAEGGKITG	QGSQWQVTL	AYRPGKDNY	AISAVANDNK	GNASKRVQTE		
cepa	HS		LLAEGGKITG	QGSQWQVTL	AYRPGKDNY	AISAVAYDNK	GNASKRVQTE		
cepa	E24377A		LLAEGGKITG	QGSQWQVTL	AYRPGKDNY	AISAVAYDNK	GNASKRVQTE		
cepa	042		LLAEGGKITG	QGSQWQVTL	AYRPGKDNY	AVSAIAYDNK	GNASKRVQTE		
Grupo B			LLAEGGKITG	QGSQWQVTL	AYRPGKDNY	AISAVAYDNK	GNTSKRVQTE		
cepa	SECEC		LLAAGGKITG	QGNQWQVTL	AYQAGKDNY	AISAVAYDNK	GNASKRVQTE		
	Consenso		LLA-GGKITG	QG-QWQVTL	AY--GKDNY	A-SA-A-DNK	GNASKRVQTE		
Epitopos de célula B			SEQ ID NO: 236						
Frag			*** * * * * *						
			AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA		
			451						500
cepas	B, C	y 8739	VVITGAGMSA	DRTALTLDGQ	SRIQMLANGN	EQRPLVLSLR	DAEGQPVTGM		
cepa	H10407		VVITGAGMSA	DRTALTLDGQ	SRIQMLANGN	EQRPLVLSLR	DAEGQPVTGM		
cepa	101-1		VVITGAGMSA	DRTALTLDGQ	SRIQMLANGN	EQKPLVLSLR	DAEGQPVTGM		
cepa	536		VVISGAGMSA	DRTALTLDGQ	SRIQMLANGN	EQKPLVLSLR	DAEGQPVTGM		
cepa	F11		VVISGAGMSA	DRTALTLDGQ	SRIQMLANGN	EQKPLVLSLR	DAEGQPVTGM		
cepa	CFT073		VVISGAGMSA	DRTALTLDGQ	SRIQMLANGN	EQKPLVLSLR	DAEGQPVTGM		
Grupo A			VVISGAGMSA	DRTALTLDGQ	SRIQMLANGN	EQKPLVLSLR	DAEGQPVTGM		
cepa	E2348-69		VVISGAGMSA	DRTALTLDGQ	SRIQMLANGN	EQKPLVLSLR	DAEGQPVTGM		
cepas	B171	y E22	VVITGAGMSA	DRTALTLDGQ	SRIQMLANGN	EQRPLVLSLR	DAEGQPVTGM		
cepa	B7A		VVITGAGMSA	DRTALTLDGQ	SRIQMLANGN	EQRPLVLSLR	DAEGQPVTGM		
cepa	E110019		VVITGAGMSA	DRTALTLDGQ	SRIQMLANGN	EQRPLVLSLR	DAEGQPVTGM		
cepa	HS		VVITGAGMSA	DRTALTLDGQ	SRIQMLANGN	EQRPLVLSLR	DAEGQPVTGM		
cepa	E24377A		VVITGAGMSA	DRTALTLDGQ	SRIQMLANGN	EQRPLVLSLR	DAEGQPVTGM		
cepa	042		VVISGAGMSA	DRTALTLDGQ	SRIQMLANGN	EQKPLVLSLR	DAEGQPVTGM		
Grupo B			VVITGAGMSA	DRTALTLDGQ	SRIQMLANGN	EQKPLVLSLR	DAEGQPVTGM		
cepa	SECEC		VVITGAGMSA	ERTALTLDGQ	SRIQMLANGS	EQKPLVLSLR	DAEGQPVTGM		
	Consenso		VVI-GAGMSA	-RTALTLDGQ	SRIQMLANG-	EQ-PLVLSLR	DAEGQPVTGM		
Epitopos de célula B			SEQ ID NO: 237						
Frag			SEQ ID NO: 238						

			AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA		
			501						550
cepas	B, C	y 8739	KDQIKTELAF	KPAGNIVTRS	LKATKSQAKP	TLGEFTETEA	GVYQSVFTTG		
cepa	H10407		KDQIKTELAF	KPAGNIVTRS	LKATKSQAKP	TLGEFTETEA	GVYQSVFTTG		
cepa	101-1		KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP	TLGEFTETEA	GVYQSVFTTG		
cepa	536		KDQIKTELTF	KPAGNIVTRS	LKVTKSQAKP	TLGEFTETEA	GVYQSVFTTG		
cepa	F11		KDQIKTELTF	KPAGNIVTRS	LKVTKSQAKP	TLGEFTETEA	GVYQSVFTTG		
cepa	CFT073		KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP	TLGEFTETEA	GVYQSVFTTG		
Grupo A			KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP	TLGEFTETEA	GVYQSVFTTG		

ES 2 662 716 T3

cepa	E2348-69	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP	TLGEFTETEA	GVYQSVFTTG
cepas	B171 y E22	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP	TLGEFTETEA	GVYQSVFTTG
cepa	B7A	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP	TLGEFTETEA	GVYQSVFTTG
cepa	E110019	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP	TLGEFTETEA	GVYQSVFTTG
cepa	HS	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP	TLGEFTETEA	GVYQSVFTTG
cepa	E24377A	KDQIKTELAF	KPAGNIVTRS	LKATKSQAKP	TLGEFTETEA	GVYQSVFTTG
cepa	O42	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAKP	TLGEFTETEA	GVYQSVFTTG
Grupo B		KDQIKTELTF	KPAGNIVTRS	LKATKSQAKP	TLGEFTETEA	GVYQSVFTTG
cepa	SECEC	KDQIKTELTF	KPAGNIVTRT	LKATKSQAQP	TLGEFTETEA	GVYQSVFTTG
Consenso		<u>KDQIKTEL-F</u>	<u>KPAGNIVTR-</u>	<u>LK-TKSQA-P</u>	<u>TLGEFTETEA</u>	<u>GVYQSVFTTG</u>
		SEQ ID NO: 239			SEQ ID NO: 240	
Epitopos de célula B		***		* ***** **		***
Frag		AAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAA				
		551		600		
cepas	B, C y 8739	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV	ANSTLSANEP	SGDVVADGQQ
cepa	H10407	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV	ANSTLSANEP	SGDVVADGQQ
cepa	101-1	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV	ANSTLSANEP	SGDVVADGQQ
cepa	536	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV	ANSTLSANEP	SGDVVADGQQ
cepa	F11	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV	ANSTLSANEP	SGDVVADGQQ
cepa	CFT073	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV	ANSTLSANEP	SGDVVADGQQ
Grupo A		TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV	SNSTLSANEP	SGDVVADGQQ
cepa	E2348-69	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMNV	ANSTLSANEP	SGDVVADGQR
cepas	B171 y E22	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV	ANSTLSANEP	SGDVVADGQQ
cepa	B7A	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV	ANSTLSANEP	SGDVVADGQQ
cepa	E110019	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV	ANSTLSANEP	SGDVVADGQQ
cepa	HS	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV	ANSTLSANEP	SGDVVADGQQ
cepa	E24377A	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV	ANSTLSANEP	SGDVVADGQQ
cepa	O42	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV	ANSTLSANEP	SGDVVADGQQ
Grupo B		TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV	ANSTLSANEP	SGDVVADGQQ
cepa	SECEC	TQSGEATITV	SVDGMSKTVT	AELRATMMDV	ANSTLSANEP	SGDVVADGQQ
Consenso		<u>TQSGEATITV</u>	<u>SVD-MSKTVT</u>	<u>AELRATMM-V</u>	<u>-NSTLSANEP</u>	<u>SGDVVADG-Q</u>
		SEQ ID NO: 241			SEQ ID NO: 242	
Epitopos de célula B		*****		***** *****		
Frag		AAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAA AAABBBBBBBB				
		601		650		
cepas	B, C y 8739	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRFVPQDT	NGVTVGAISE	IKPGVYSATV
cepa	H10407	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRFVPQDT	NGVTVGAISE	IKPGVYSATV
cepa	101-1	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRFVPQDT	NGVTVGAISE	IKPGVYSATV
cepa	536	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRLVPQDT	NGVTVGAISE	IKPGVYSATV
cepa	F11	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRLVPQDT	NGVTVGAISE	IKPGVYSATV
cepa	CFT073	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRLVPQDT	NGVTVGAISE	IKPGVYSATV
Grupo A		AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRLVPQDT	NGVTVGAISE	IKPGVYSATV
cepa	E2348-69	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRLVPQDT	NGVTVGAISE	IKPGGYSATV
cepas	B171 y E22	AYTLTLTAVD	TDGNPVTGEA	SRLRFVPQDT	NGVTIGTISE	IKPGVYSATV
cepa	B7A	AYTLTLTAVD	TDGNPVTGEA	SRLRFVPQDT	NGVTIGTISE	IKPGVYSATV
cepa	E110019	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRFVPQDT	NGVTVGAISE	IKPGVYSATV
cepa	HS	AYTLTLTAVD	TDGNPVTGEA	SRLRFVPQDT	NGVTIGTISE	IKPGVYSATV
cepa	E24377A	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRFVPQDT	NGVTVGAISE	IKPGVYSATV
cepa	O42	AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRLVPQDT	NGVTVGAISE	IKPGVYSATV
Grupo B		AYTLTLTAVD	SEGNPVTGEA	SRLRFVPQDT	NGVTVGAISE	IKPGVYSAAV
cepa	SECEC	SHTLTLTAVD	TDGNPVTGEA	SRLRLVPQDT	NGVTVGAISE	IKPGVYSATV
Consenso		<u>--TLTLTAVD</u>	<u>--GNPVTGEA</u>	<u>SRLR-VPQDT</u>	<u>NGVT-G-ISE</u>	<u>IKPG-YSA-V</u>
		SEQ ID NO: 243		SEQ ID NO: 244		
Epitopos de célula B		*****		**** *		*****
Frag		BBBBBBBBBBB BBBB BBBB BBBB BBBB BBBB				

			651				700
cepas	B, C y	8739	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQOTLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
cepa	H10407		SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQOTLKFVA	GPLDAAHSSI	PLNPDKPVVG
cepa	101-1		SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQOTLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
cepa	536		SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQOTLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
cepa	F11		SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQOTLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
cepa	CFT073		SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQOTLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
Grupo A			SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQOTLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
cepa	E2348-69		SSTRAGNVVV	RVFSEQYQLG	TLQOTLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
cepas	B171 y	E22	SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQOTLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
cepa	B7A		SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQOTLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
cepa	E110019		SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQOTLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
cepa	HS		SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQOTLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
cepa	E24377A		SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQOTLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
cepa	O42		SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQOTLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
Grupo B			SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQOTLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
cepa	SECEC		SSTRAGNVVV	RAFSEQYQLG	TLQOTLKFVA	GPLDAAHSSI	TLNPDKPVVG
Consenso			SSTRAGNVVV	R-FSEQYQLG	TLQOTLKFVA	GPLDAAHSSI	-LNPDKPVVG
Epitopos de célula B			SEQ ID NO: 245	SEQ ID NO: 246	SEQ ID NO: 247	SEQ ID NO: 248	
Frag			*****	*****	*****	*****	
			BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB
			701				750
cepas	B, C y	8739	GTVTAIWTAK	DAYDNPTSL	TPEAPSLAGA	AAVGSTASGW	TNNGDGTWTA
cepa	H10407		GTVTAIWTAK	DAYDNPTSL	TPEAPSLAGA	AAVGSTASGW	TNNGDGTWTA
cepa	101-1		GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAPSLSGA	AAVGSTASGW	TDNGDGTWTA
cepa	536		GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAPSLSGA	AAAGSTASGW	TDNGDGTWTA
cepa	F11		GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAPSLSGA	AAAGSTASGW	TDNGDGTWTA
cepa	CFT073		GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAPSLSGA	AAAGSTASGW	TDNGDGTWTA
Grupo A			GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAPSLSGA	AAAGSTASGW	TDNGDGTWTA
cepa	E2348-69		GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAPSLSGA	AAAGSTASGW	TDNGDGTWTA
cepas	B171 y	E22	GTVTAIWTVK	DAYDNPTSL	TPEAPSLAGA	AAVGSTASGW	TNNGDGTWTA
cepa	B7A		GTVTAIWTVK	DAYDNPTSL	TPEAPSLAGA	AAVGSTASGW	TNNGDGTWTA
cepa	E110019		GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAPSLSGA	AAAGSTASGW	TDNGDGTWTA
cepa	HS		GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAPSLSGA	AAAGSTASGW	TDNGDGTWTA
cepa	E24377A		GTVTAIWTVK	DAYDNPTSL	TPEAPSLAGA	AAVGSTASGW	TNNGDGTWTA
cepa	O42		GTVTAIWTAK	DANDNPVTGL	NPDAPSLSGA	AAAGSTASGW	TNNGDGTWTA
Grupo B			GTVTAIWTVK	DAYDNPTSL	TPEAPSLAGA	AAEGSTASGW	TNNGDGTWTA
cepa	SECEC		GTVTAIWTAK	DAYDNPTSL	TPEAPSLAGA	AAVGSTASGW	TNNGDGTWTA
Consenso			GTVTAIWT-K	DA-DNPVT-L	-P-APSL-GA	AA-GSTASGW	T-NGDGTWTA
Epitopos de célula B			*				*****
Frag			BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB
			751				800
cepas	B, C y	8739	QITLGSTAGE	LEVMPKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSV AEDHV
cepa	H10407		QITLGSTAGE	LEVMPKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSV AEDHV
cepa	101-1		QISLGTTAGE	LEVMPKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSV AEDHV
cepa	536		QISLGTTAGE	LDVMPKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSV AEDHV
cepa	F11		QISLGTTAGE	LDVMPKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSV AEDHV
cepa	CFT073		QISLGTTAGE	LDVMPKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSV AEDHV
Grupo A			QISLGTTAGE	LDVMPKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSV AEDHV
cepa	E2348-69		QISLGTTAGE	LDVMPKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSV AEDHV
cepas	B171 y	E22	QITLGSTAGE	LEVMPKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSV AEDHV
cepa	B7A		QITLGSTAGE	LEVMPKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSV AEDHV
cepa	E110019		QISLGTTAGE	LEVI PKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSV AEDHV
cepa	HS		QISLGTTAGE	LEVI PKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSV AEDHV

cepa	E24377A	QITLGSTAGE	LEVMPKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSV AEDHV
cepa	042	QITLGSTAGE	LEVMPKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSV AEDHV
Grupo B		QITLGSTAGE	LEVMPKLNQ	NAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSV AEDHV
cepa	SECEC	QITLGSTAGE	LDVMPKLNQ	DAAANAAKVT	VVADALSSNQ	SKVSV AEDHV
	Consenso	<u>QI-LG-TAGE</u>	<u>L-V-PKLNQ</u>	<u>-AAANAAKVT</u>	<u>VVADALSSNQ</u>	<u>SKVSV AEDHV</u>

SEQ ID NO: 249

Epitopos de célula B	*****	*****	*****	*****	*****	***
Frag	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB

		801		850
cepas	B, C y 8739	KAGESTTVTL	IAKDAHGNTI	SGLSLSASLT
cepa	H10407	KAGESTTVTL	IAKDAHGNTI	SGLSLSASLT
cepa	101-1	KAGESTTVTL	VAKDAHGNAI	SGLSLSASLT
cepa	536	KAGESTTVTL	VAKDAHGNAI	SGLSLSASLT
cepa	F11	KAGESTTVTL	VAKDAHGNAI	RGLSLSASLT
cepa	CFT073	KAGESTTVTL	VAKDAHGNAI	SGLSLSASLT
Grupo A		KAGESTTVTL	VAKDAHGNAI	SGLSLSASLT
cepa	E2348-69	KAGESTTVTL	VAKDAHGNAI	SGLSLSASLT
cepas	B171 y E22	KAGESTTVTL	IAKDAHGNAI	SGLSLSASLT
cepa	B7A	KAGESTTVTL	IAKDAHGNAI	SGLSLSASLT
cepa	E110019	KAGESTTVTL	VAKDAHGNAI	SGLSLSASLT
cepa	HS	KAGESTTVTL	IAKDAHGNAI	SGLSLSASLT
cepa	E24377A	KAGESTTVTL	VAKDAHGNAI	SGLSLSASLT
cepa	042	KAGESTTVTL	IAKDAHGNAI	SGLSLSASLT
Grupo B		KAGESTTVTL	VAKDAHGNAI	SGLALSASLT
cepa	SECEC	KAGESTTVTL	IAKDAHGNAI	SGLSLSASLT
	Consenso	<u>KAGESTTVTL</u>	<u>-AKDAHGN-I</u>	<u>-GL-LSASLT</u>

SEQ ID NO: 250-253

Epitopos de célula B	*****	*****	*****	*****
Frag	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB

		851		900
cepas	B, C y 8739	VATLTTGGKT	GELRVMPLEFN	GQPAATEAAQ
cepa	H10407	VATLTTGGKT	GELRVMPLEFN	GQPAATEAAQ
cepa	101-1	VATLTTGGKT	GELRVMPLEFN	GQPAATEAAQ
cepa	536	VATLTTGGKT	GELRVMPLEFN	GQPAATEAAQ
cepa	F11	VATLTTGGKT	GELRVMPLEFN	GQPAATEAAQ
cepa	CFT073	VATLTTGGKT	GELRVMPLEFN	GQPAATEAAQ
Grupo A		VATLTTGGKT	GELRVMPLEFN	GQPAATEAAQ
cepa	E2348-69	VATLTTGGKT	GELRVMPLEFN	GQPAATEAAQ
cepas	B171 y E22	VATLTTGGKT	GELRVMPLEFN	GQPAATEAAQ
cepa	B7A	VATLTTGGKT	GELRVMPLEFN	GQPAATEAAQ
cepa	E110019	VATLTTGGKT	GELRVMPLEFN	GQPAATEAAQ
cepa	HS	VATLTTGGKT	GELRVMPLEFN	GQPAATEAAQ
cepa	E24377A	VATLTTGGKT	GELRVMPLEFN	GQPAATEAAQ
cepa	042	VATLTTGGKT	GELRVMPLEFN	GQPAATEAAQ
Grupo B		VATLTTGGKT	GELRVMPLEFN	GQPAATEAAQ
cepa	SECEC	VATLTTGGKT	GELRVMPLEFN	GQPAATEAAQ
	Consenso	<u>VATLTTGGKT</u>	<u>GEL-VMPLEFN</u>	<u>GQPAATEAAQ</u>

SEQ ID NO: 254

SEQ ID NO: 255

Epitopos de célula B	*****	*	*****	
Frag	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB

		901		950
cepas	B, C y 8739	APTVKMTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGLKPDAP VFSGAASTGS ERPSAGNWTE
cepa	H10407	APTVKMTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGLKPDAP VFSGAASTGS ERPSAGNWTE
cepa	101-1	APTVKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGMKPDAP VFSGAANTGS ERPSAGNWTE
cepa	536	TPTVKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGLKPDAP VFSGAASTGS ERPSAGNWTE
cepa	F11	TPTVKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGLKPDAP VFSGAASTGS ERPSAGNWTE
cepa	CFT073	TPTVKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGLKPDAP VFSGAASTGS ERPSAGNWTE
Grupo A		TPTVKTTTEL	TFTMKDAYGN	PVTGLKPDAP VFSGAASTGS ERPSAGNWTE
cepa	E2348-69	TPTVKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGLKPDAP VFSGAASTGS ERPSAGNWTE
cepas	B171 y E22	APTVKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGMKPDAP VFSGAASTGT ERPSTGDWTE

cepa	B7A	APTVKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGMKPDAP VFSGAASTGT ERPSTGDWTE
cepa	E110019	APTVKTTTKL	TFTVKDAYGN	LVTGLKPDAP QFSGAASTGT ERPSTGDWTE
cepa	HS	APTVKTTTKL	TFTVKDAYGN	LVTGLKPDAP QFSGAASTGT ERPSTGDWTE
cepa	E24377A	APTVKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGMKPDAP VFSGAASTGT ERPSTGDWTE
cepa	042	TPTVKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGLKPDAP VFSGAASTGS ARPSAGSWTE
Grupo B		APTVKTTTEL	TFTVKDAYGN	PVTGLKPDAP VFSGAASTGS ERPSAGNWTE
cepa	SECEC	APTVKATTTEL	TFTAKDAYGN	PVSGLKLDAP VFSGAASTGS ERPSAGSWTE
	Consenso	-PTVK-TT-L	TFT-KDAYGN	-V-G-K-DAP -FSGAASTG- -RPS-G-WTE
Frag		BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB BBBB

		951		1000
cepas	B, C y 8739	KGNGVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA VAQPLVLNVA GDASKAEIRD
cepa	H10407	KGNGVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA VAQPLVLNVA GDASKAEIRD
cepa	101-1	KGNGVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA VAQPLVLNVA GDASKAEIRD
cepa	536	KGNGVYVSTL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA VAQPLVLNVA GDASKAEIRD
cepa	F11	KGNGVYVSTL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA VAQPLVLNVA GDASKAEIRD
cepa	CFT073	KGNGVYVSTL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA VAQPLVLNVA GDASKAEIRD
Grupo A		KGNGVYVSTL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA VAQPLVLNVA GDASKAEIRD
cepa	E2348-69	KGNGVYVSTL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA VAQPLVLNVA GDASKAEIRD
cepas	B171 y E22	TSNGVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA VAQPLVLNVA GDASKAEIRD
cepa	B7A	TSNGVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA VAQPLVLNVA GDASKAEIRD
cepa	E110019	TSNGVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA VAQPLVLNVA GDASKAEIRD
cepa	HS	TSNGVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA VAQPLVLNVA GDASKAEIRD
cepa	E24377A	TSNGVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA VAQPLVLNVA GDASKAEIRD
cepa	042	QSNVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA VAQPLVLNVA GDASRAVISED
Grupo B		KGNGVYVSTL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA VAQPLVLNVA GDASKAEIRD
cepa	SECEC	QSNVYVATL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA VAQPLVLNVA GDASKAEIRD
	Consenso	--NGVYV-TL	TLGSAAGQLS	VMPRVNGQNA VAQPLVLNVA GDAS-A-I-D
Epitopos de célula B		SEQ ID NO: 256		
Frag		***** *		
		BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB BBBB

			1001					1050
cepas	B, C y	8739	MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT	
cepa	H10407		MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT	
cepa	101-1		MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT	
cepa	536		MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT	
cepa	F11		MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT	
cepa	CFT073		MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT	
Grupo A			MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT	
cepa	E2348-69		MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT	
cepas	B171 y	E22	MTVKVDNQLA	NGQSTNQVTL	TVVDTYGNPL	QGQNVTLTLP	KGVTSTGTNT	
cepa	B7A		MTVKVDNQLA	NGQSTNQVTL	TVVDTYGNPL	QGQNVTLTLP	KGVTSTGTNT	
cepa	E110019		MTVKVDNQLA	NGQSTNQVTL	TVVDTYGNPL	QGQNVTLTLP	KGVTSTGTNT	
cepa	HS		MTVKVDNQLA	NGQSTNQVTL	TVVDTYGNPL	QGQNVTLTLP	KGVTSTGTNT	
cepa	E24377A		MTVKVDNQLA	NGQSTNLVTL	TVVDTYGNPL	QGQEVTLNLP	QGVTSKTGNT	
cepa	O42		MAVKVNNQLA	NGQSANQVTL	TVVDSYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT	
Grupo B			MTVKVNNQLA	NGQSANQITL	TVVDTYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT	
cepa	SECEC		MTVKVDNQLA	NGQSTNQVTL	TVVDTYGNPL	QGQEVTLTLP	QGVTSKTGNT	
Consenso			M-VKV-NQLA	NGQSTN--TL	TVVDSYGNPL	QGQ-VTL-LP	-GVTSKTGNT	
Epitopos de célula B			SEQ ID NO: 257-9	SEQ ID NO: 260-62	SEQ ID NO: 263			
Frag			***	*****	*****	***	*****	*****
			BBBBBBBBBCC	CCCCCCCCCCC	CCCCCCCCCCC	CCCCCCCCCCC	CCCCCCCCCCC	CCCCCCCCCCC
			1051					1100
cepas	B, C y	8739	VTTNAAGKVD	IELMSTVAGE	HSITASVNNA	QKTVTVKFKA	DFSTGQATLE	
cepa	H10407		VTTNAAGKVD	IELMSTVAGE	HSITASVNNA	QKTVTVKFKA	DFSTGQATLE	
cepa	101-1		VTTNAAGKVD	IELMSTVAGE	HSITASVNNA	QKTVTVKFKA	DFSTGQATLE	
cepa	536		VTTNAAGKVD	IELMSTVAGE	HNISASVNGA	QKTVTVKFNA	DASTGQANLQ	
cepa	F11		VTTNAAGKVD	IELMSTVAGE	HNISASVNGA	QKTVTVKFNA	DASTGQANLQ	
cepa	CFT073		VTTNAAGKVD	IELMSTVAGE	LEIEASVKNS	QKTVKVKFKA	DFSTGQASLE	
Grupo A			VTTNAAGKVD	IELMSTVAGE	LEIEASVKNS	QKTVKVKFKA	DFSTGQASLE	
cepa	E2348-69		VTTNAAGKVD	IELMSTVAGE	LEIEASVKNS	QKTVKVKFKA	DFSTGQASLE	
cepas	B171 y	E22	VTTDAAGKAD	IELMSTVAGE	HSITASVNNA	QKTVTVKFKA	DFSTGQASLE	
cepa	B7A		VTTDAAGKAD	IELMSTVAGE	HSITASVNNA	QKTVTVKFKA	DFSTGQASLE	
cepa	E110019		VTTDAAGKAD	IELMSTVAGE	HSITASVNNA	QKTVTVKFKA	DFSTGQASLE	
cepa	HS		VTTDAAGKAD	IELMSTVAGE	HSITASVNNA	QKTVTVKFKA	DFSTGQASLE	
cepa	E24377A		VTTNAAGKAD	IELISTVAGE	LEIAAAVKNS	QKTVTVKFNA	DASTGQANLQ	
cepa	O42		VTTNAAGKAD	IELISTVAGE	LEIAAAVKNS	QKTVTVKFNA	DASTGQANLQ	
Grupo B			VTTNAAGKAD	IELMSTVAGE	HNISASVNGA	QKTVTVKFNA	DASTGQANLQ	
cepa	SECEC		VTTNAAGKAD	IELISTVAGE	LEIAAAVKNS	QKTVTVKFNA	DASTGQANLQ	
Consenso			VTT-AAGK-D	IEL-STVAGE	--I-A-V---	QKTV-VKF-A	D-STGQA-L-	
Epitopos de célula B			***	*****	*****	***	*****	*****
Frag			CCCCCCCCCCC	CCCCCCCCCCC	CCCCCCCCCCC	CCCCCCCCCCC	CCCCCCCCCCC	CCCCCCCCCCC
			1101					1150
cepas	B, C y	8739	VDGSTPKVAN	DNDAFTLTAT	VKDQYGNLLP	GAVVVFNLPW	GVKPLADGNI	
cepa	H10407		VDGSTPKVAN	DNDAFTLTAT	VKDQYGNLLP	GAVVVFNLPW	GVKPLADGNI	
cepa	101-1		VDGSTPKVAN	DNDAFTLTAT	VKDQYGNLLP	GAVVVFNLPW	GVKPLADGNI	
cepa	536		VDTAVQKVAN	GKDAFTLTAT	VKDQYGNLLP	GAVVVFNLPW	GVKPLADGNI	
cepa	F11		VDTAVQKVAN	GKDAFTLTAT	VKDQYGNLLP	GAVVVFNLPW	GVKPLADGNI	
cepa	CFT073		VDAAAQKVAN	GKDAFTLTAT	VKDQYGNLLP	GAVVVFNLPW	GVKPLADGNI	
Grupo A			VDAAAQKVAN	GKDAFTLTAT	VKDQYGNLLP	GAVVVFNLPW	GVKPLADGNI	
cepa	E2348-69		VDAAAQKVAN	GKDAFTLTAT	VKDQYGNLLP	GAVVVFNLPW	GVKPLADGNI	
cepas	B171 y	E22	VDSAAPKVAN	GKDAFTLTAT	VEDKNGNPVP	GSLVTFNLPR	GVKPLTGDNV	
cepa	B7A		VDSAAPKVAN	GKDAFTLTAT	VEDKNGNPVP	GSLVTFNLPR	GVKPLTGDNV	
cepa	E110019		VDSAAPKVAN	GKDAFTLTAT	VEDKNGNPVP	GSLVTFNLPR	GVKPLTGDNV	
cepa	HS		VDSAAPKVAN	GKDAFTLTAT	VEDKNGNPVP	GSLVTFNLPR	GVKPLTGDNV	
cepa	E24377A		VDTAVQKVAN	GKDAFTLTAT	VEDKNGNPVP	GSLVTFNLPR	GVKPLTGDNV	
cepa	O42		VDTAVQKVAN	GKDAFTLTAT	VEDKNGNPVP	GSLVTFNLPR	GVKPLTGDNV	
Grupo B			VDAAAQKVAN	GKDAFTLTAN	VEDKNGNPVP	GSLVTFNLPR	GVKPLTGDNV	
cepa	SECEC		VDAAAQKVAN	GKDAFTLTAN	VEDKNGNPVP	GSLVTFNLPR	GVKPLTGDNV	
Consenso			VD----KVAN	--DAFTLTAT	V-D--GN--P	G--V-FNLP-	GVKPL---N-	
Frag			CCCCCCCCCCC	CCCCCCCCCCC	CCCCCCCCCCC	CCCCCCCCCCC	CCCCCCCCCCC	CCCCCCCCCCC

		1151	1200			
cepas	B, C y 8739	MVNADKEGKA	ELKVVSVTAG	TYEITVSAGN	DQPSNAQSVT	FVADKTTATI
cepa	H10407	MVNADKEGKA	ELKVVSVTAG	TYEITASAGN	DQPSNAQSVT	FVADKTTATI
cepa	101-1	MVNADKEGKA	ELKVVSVTAG	TYEITASAGN	DQPSNAQSVT	FVADKTTATI
cepa	536	MVNADKEGKA	ELKVVSVTAG	TYEITASAGN	DQPSNAQSVT	FVADKTTATI
cepa	F11	MVNADKEGKA	ELKVVSVTAG	TYEITASAGN	DQPSNAQSVT	FVADKTTATI
cepa	CFT073	MVNADKEGKA	ELKVVSVTAG	TYEITASAGN	DQPSNAQSVT	FVADKTTATI
Grupo A		MVNADKEGKA	ELKVVSVTAG	TYEITASAGN	DQPSNAQSVT	FVADKTTATI
cepa	E2348-69	MVNADKEGKA	ELKVGSVTAG	TYEITASAGN	DQPSNAQSVT	FVADKTTATI
cepas	B171 y E22	WVKANGEGKA	ELQVVSVTAG	TYEITASAGN	SQPSDTQTIT	FVADKATATV
cepa	B7A	WVKANGEGKA	ELQVVSVTAG	TYEITASAGN	SQPSDTQTIT	FVADKATATV
cepa	E110019	WVKANGEGKA	ELQVVSVTAG	TYEITASAGN	SQPSDTQTIT	FVADKATATV
cepa	HS	WVKANDEGKA	ELQVVSVTAG	TYEITASAGN	SQPSDTQTIT	FVADKATATV
cepa	E24377A	WVKANDEGKA	ELQVVSVTAG	TYEITASAGN	SQPSNTQTIT	FVADKATATV
cepa	O42	WVKANDEGKA	ELQVVSVTAG	TYEITASAGN	DQPSDAQTIT	FVADKATATV
Grupo B		WVKANDEGKA	ELQVVSVTAG	TYEITASAGN	SQPSNTQTIT	FVADKATATV
cepa	SECEC	WVKANDEGKA	ELQVVSVTAG	TYEITASAGN	DQPSDAQTIT	FVADKTTATV
Consenso		-V-A--EGKA	EL-V-SVTAG	TYEITaSAGN	-QPS--Q--T	FVADK-TAT-
		SEQ ID NO: 264-6				

Epitopos de célula B						
Frag		CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC
		1201	1250			
cepas	B, C y 8739	SSIEVIGNRA	VADGKTKQTY	KVTVTDANNN	LLKDSDVTLT	ASSENVLVLD
cepa	H10407	SSIEVIGNRA	VADGKTKQTY	KVTVTDANNN	LLKDSDVTLT	ASSENVLVLD
cepa	101-1	SSIEVIGNRA	VADGKTKQTY	KVTVTDANNN	LLKDSDVTLT	ASSENVLVLD
cepa	536	SSIEVIGNRA	VADGKTKQTY	KVTVTDANNN	LLKDSEVTLT	ASPENLVLT
cepa	F11	SSIEVIGNRA	VADGKTKQTY	KVTVTDANNN	LLKDSEVTLT	ASPENLVLT
cepa	CFT073	SSIEVIGNRA	VADGKTKQTY	KVTVTDANNN	LLKDSEVTLT	ASPENLVLT
Grupo A		SSIEVIGNRA	VADGKTKQTY	KVTVTDANNN	LLKDSEVTLT	ASPENLVLT
cepa	E2348-69	SSIEVIGNRA	VADGKTKQTY	KVTVTDANNN	LLKDSEVTLT	ASPENLVLT
cepas	B171 y E22	SGIEVMGNYA	LADGKAKQTY	KVTVTDANNN	LVKDSEVTLT	ASPASLNLEP
cepa	B7A	SGIEVMGNYA	LADGKAKQTY	KVTVTDANNN	LVKDSEVTLT	ASPASLNLEP
cepa	E110019	SGIEVMGNYA	LADGKAKQTY	KVTVTDANNN	LVKDSEVTLT	ASPASLNLEP
cepa	HS	SGIEVIGNYA	LADGKAKQTY	KVTVTDANNN	LVKDSDVTLT	ASPASLNLEP
cepa	E24377A	SGIEVMGNYA	LADGKAKQTY	KVTVTDANNN	LVKDSEVTLT	ASPASLNLEP
cepa	O42	SGIEVIGNYA	LADGKAKQTY	KVTVTDANNN	LLKDSDVTLT	ASPASLNLEP
Grupo B		SGIEVIGNYA	LADGNAKQTY	KVTVTDANNN	LLKDSEVTLT	ASPANLVLT
cepa	SECEC	SGIEVIGNYA	LADGKAKQTY	KVTVTDANNN	LLKDSEVTLT	ASPANLALDP
Consenso		S-IEV-GN-A	-ADG--KQTY	KVTVTDANNN	L-KDS-VTLT	AS---L-L-P
		SEQ ID NO: 267				
		**** *				
Epitopos de célula B						
Frag		CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC

		1251				1300
cepas	B, C y 8739	KGTAKTNEQG	QAVFTGSTTI	AATYTLTAKV	EQANGQVSTK	TAESKVFVADD
cepa	H10407	KGTAKTNEQG	QAVFTGSTTI	AATYTLTAKV	EQANGQVSTK	TAESKVFVADD
cepa	101-1	KGTAKTNEQG	QAVFTGSTTI	AATYTLTAKV	EQANGQVSTK	TAESKVFVADD
cepa	536	NGTATTNEQG	QAI FTATTTV	AATYTLTAKV	EQADGQESTK	TAESKVFVADD
cepa	F11	NGTATTNEQG	QAI FTATTTV	AATYTLTAKV	EQADGQESTK	TAESKVFVADD
cepa	CFT073	NGTATTNEQG	QAI FTATTTV	AATYTLTAKV	EQADGQESTK	TAESKVFVADD
Grupo A		NGTATTNEQG	QAI FTATTTV	AATYTLTAKV	EQADGQESTK	TAESKVFVADD
cepa	E2348-69	NGTATTNEQG	QAI FTATTTV	AATYTLTAKV	EQADGQESTK	TAESKVFVADD
cepas	B171 y E22	NGTATTNEQG	QAI FTATTTV	AATYTLKAQV	SQTNGQVSTK	TAESKVFVADD
cepa	B7A	NGTATTNEQG	QAI FTATTTV	AATYTLKAQV	SQTNGQVSTK	TAESKVFVADD
cepa	E110019	NGTATTNEQG	QAI FTATTTV	AATYTLKAQV	SQTNGQVSTK	TAESKVFVADD
cepa	HS	NGTATTNEQG	QAI FTATTTV	AATYTLKAQV	SQTNGQVSTK	TAESKVFVADD
cepa	E24377A	NGTATTNEQG	QAI FTATTTV	AATYTLKAQV	SQTNGQVSTK	TAESKVFVADD
cepa	O42	NGTATTNEQG	QAI FTATTTV	AATYTLKAQV	SQTNGQVSTK	TAESKVFVADD
Grupo B		NGTAKTNEQG	QAI FTATTTV	AAKYTLTAKV	SQADGQESTK	TAESKVFVADD
cepa	SECEC	DGTAKTNEQG	QAI FTATTTV	AAKYTLTAKV	EQANGQESTK	TAESKVFVADD
Consenso		-GTA-TNEQG	QA-FT--TT-	AA-YTL-A-V	-Q--GQ-STK	TAESKVFVADD
Epitopos de célula B		SEQ ID NO: 268				
Frag		*** *****				
		CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC
		1301				1350
cepas	B, C y 8739	KNAVLAASPE	RVDSL VADGK	TTATMTVTLM	AGVNPVGGSM	WVDIEAPEGV
cepa	H10407	KNAVLAASPE	RVDSL VADGK	TTATMTVTLM	AGVNPVGGSM	WVDIEAPEGV
cepa	101-1	KNAVLAASPE	RVDSL VADGK	TTATMTVTLM	AGVNPVGGSM	WVDIEAPEGV
cepa	536	KNAELAATSD	.VHSL VADGV	TTATLTVTLF	SANNPVGGTM	WVDIEAPEGV
cepa	F11	KNAELAATSD	.VHSL VADGV	TTATLTVTLF	SANNPVGGTM	WVDIEAPEGV
cepa	CFT073	KNAVLAASPE	RVDSL VADGK	TTATLTVTLM	SGVNPVGGTM	WVDIEAPEGV
Grupo A		KNAVLAASPE	RVDSL VADGK	TTATLTVTLM	SGVNPVGGTM	WVDIEAPEGV
cepa	E2348-69	KNAVLAASPE	RVDSL VADGK	TTATLTVTLM	SGVNPVGGTM	WVDIEAPEGV
cepas	B171 y E22	KNAVL TASSD	.MQSL VADGK	STAKLEV TLM	SANNPVGGNM	WVDIQTPEGV
cepa	B7A	KNAVL TASSD	.MQSL VADGK	STAKLEV TLM	SANNPVGGNM	WVDIQTPEGV
cepa	E110019	KNAVL TASSD	.MQSL VADGK	STAKLEV TLM	SANNPVGGNM	WVDIQTPEGV
cepa	HS	KNAVL TASSD	.MQSL VADGK	STAKLEV TLM	SANNPVGGNM	WVDIQTPEGV
cepa	E24377A	KNAVL TASSD	.MQSL VADGK	STAKLEV TLM	SANNPVGGNM	WVDIQTPEGV
cepa	O42	KNAEL TASSD	.VQSL VADGK	STAKLEV TLF	SANNPVGGNV	WVDIEAPEGV
Grupo B		TNAVL TASSD	.VTS L VADGI	STAKLEV TLM	SANNPVGGNM	WVDIQTPEGV
cepa	SECEC	KNAVL AASSD	.VTS L VADGV	QTATMTVTLF	SANNPVGGNV	WVDIEAPEGV
Consenso		-NA-L-A---	---SLVADG-	-TA---VTL-	---NPVGG--	WVDI--PEGV
Epitopos de célula B		****				
Frag		CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC
		1351				1400
cepas	B, C y 8739	TEKDYQFLPS	KADHFSGGKI	TRTFSTSKPG	VYTFTFNALT	YGGYEMTPVK
cepa	H10407	TEKDYQFLPS	KADHFSGGKI	TRTFSTSKPG	VYTFTFNALT	YGGYEMTPVK
cepa	101-1	TEKDYQFLPS	KADHFSGGKI	TRTFSTSKPG	VYTFTFNALT	YGGYEMTPVK
cepa	536	TEADYQFLPS	KNDHFASGKI	TRTFSTNKPG	TYTFTFNSLT	YGGYEMKPVT
cepa	F11	TEADYQFLPS	KNDHFASGKI	TRTFSTNKPG	TYTFTFNSLT	YGGYEMKPVT
cepa	CFT073	TEADYQFLPS	KNDHFASGKI	TRTFSTNKPG	TYTFTFNSLT	YGGYEMKPVT
Grupo A		TEADYQFLPS	KNDHFASGKI	TRTFSTNKPG	TYTFTFNSLT	YGGYEMKPVT
cepa	E2348-69	TEADYQFLPS	KNDHFASGKI	TRTFSTNKPG	TYTFTFNSLT	YGGYEMKPVT
cepas	B171 y E22	TEKDYQFLPS	KNDHFVSGKI	TRKFSTSKPG	VYTFTFNALT	YGGYEMKPVT
cepa	B7A	TEKDYQFLSS	KNDHFVSGKI	TRKFSTSKPG	VYTFTFNALT	YGGYEMKPVT
cepa	E110019	TEKDYQFLPS	KNDHFVSGKI	TRKFSTSKPG	VYTFTFNALT	YGGYEMKPVT
cepa	HS	TEKDYQFLPS	KNDHFVSGKI	TRKFSTSKPG	VYTFTFNALT	YGGYEMKPVT
cepa	E24377A	TEKDYQFLPS	KNDHFVSGKI	TRKFSTSKPG	VYTFTFNALT	YGGYEMKPVT
cepa	O42	TEKDYQFLPS	KNDHFVSGKI	TRTFSTSKPG	VYTFTFNALT	YGGYEMKPVT
Grupo B		TEKDYQFLPS	KNDHFVSGKI	TRTFSTSKPG	VYTFTFNALT	YGGYEMKPVT
cepa	SECEC	TEKDYQFLPS	KNDHFVSGKI	TRTFSTNKPG	TYTFTFNSLT	YGGYEMKPVT
Consenso		TEKDYQFL-S	K-DHF--GKI	TR-FST-KPG	-YTFTFN-LT	YGGYEM-PV-
Epitopos de célula B		SEQ ID NO: 269-71				
Frag		**				
		CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC	CCCCCCCCCC

			1401	1418
cepas	B, C	y	8739	VTINAVAAET ENGEEMP
cepa	H10407			VTINAVAAET ENGEEMP
cepa	101-1			VTINAVAAET ENGEEMP
cepa	536			VTINAVPADT EGAEK~
cepa	F11			VTINAVPADT EGAEK~
cepa	CFT073			VTINAVPADT EGAEK~
Grupo A				VTINAVPADT EGAEK~
cepa	E2348-69			VTINAVPADT EGAEK~
cepas	B171	y	E22	VTITAVDADT AKDEEAMK
cepa	B7A			VTITAVDADT AKDEEAMK
cepa	E110019			VTITAVDADT AKDEEAMK
cepa	HS			VTITAVDADT AKDEEAMK
cepa	E24377A			VTITAVDADT AKDEEAMK
cepa	O42			VTITAVDADT AKGEEAMK
Grupo B				VTITAVDADT AKGEEAMN
cepa	SECEC			VTITAVDANT ATGEEAMK
	Consenso			VTI-AV-A-T ---EE---
Frag				CCCCCCCC CCCCCC

SEQ ID NO: 222 NTTV(T/A)AD(N/S)NVEKNVAS
 SEQ ID NO: 223 NTTVAADNNVEKNVAS
 SEQ ID NO: 224 NTTVTADSNVEKNVAS
 5 SEQ ID NO: 225 NTTVTADNNVEKNVAS
 SEQ ID NO: 232 RI(E/A)GKGGQT
 SEQ ID NO: 233 RIEGKGGQT
 SEQ ID NO: 234 RIAGKGGQT
 SEQ ID NO: 250 ASEGAT(V/I)S(S/G)WTEKG
 10 SEQ ID NO: 251 ASEGATISSWTEKG
 SEQ ID NO: 252 ASEGATVSGWTEKG
 SEQ ID NO: 253 ASEGATVSSWTEKG
 SEQ ID NO: 257 NQLA NGQS(T/A)N
 SEQ ID NO: 258 NQLA NGQSTN
 15 SEQ ID NO: 259 NQLA NGQSAN
 SEQ ID NO: 260 TLTVVD(S/T)YGNPLQGQ
 SEQ ID NO: 261 TLTVVDSYGNPLQGQ
 SEQ ID NO: 262 TLTVVDTYGNPLQGQ
 SEQ ID NO: 264 SVIAGIYEIT(A/V)SAGN
 20 SEQ ID NO: 265 SVTAGTYEITASAGN
 SEQ ID NO: 266 SVTAGTYEITVSAGN
 SEQ ID NO: 269 PEGVTE(K/A)DYQFL
 SEQ ID NO: 270 PEGVTEKDYQFL
 SEQ ID NO: 271 PEGVTEADYQFL
 25 Epítapos de célula B
 SEQ ID NO: 272 TTVTADNNVEK
 SEQ ID NO: 273 FLSSQPDSATR
 SEQ ID NO: 274 TAKANQE
 SEQ ID NO: 275 IHRTDDRTQSN
 30 SEQ ID NO: 276 SGWKKSPDVEDYQERPANGWDIR
 SEQ ID NO: 277 YLPAWPQ
 SEQ ID NO: 278 KDKRQKDPHAI
 SEQ ID NO: 279 GHKQKSGENDTR
 SEQ ID NO: 280 KQLDTDSI
 35 SEQ ID NO: 281 IEGKGGQT
 SEQ ID NO: 282 DNKGNASKRV
 SEQ ID NO: 283 DAEGQPVTGMKDQ
 SEQ ID NO: 284 PTLGEFTETEAGV
 SEQ ID NO: 285 TTGTQSGEAT
 40 SEQ ID NO: 286 TLSANEPSGDVVADG
 SEQ ID NO: 287 GNPVTGEA
 SEQ ID NO: 288 PQDTNGVT
 SEQ ID NO: 289 IKPGVYSATVSSTRA
 SEQ ID NO: 290 LNPDKPVVGG
 45 SEQ ID NO: 291 GSTASGWTNNGDGTWTA
 SEQ ID NO: 292 GSTAGE

SEQ ID NO: 293 KLNGQDAAANA
 SEQ ID NO: 294 LSSNQSKVSV
 SEQ ID NO: 295 DHVKAGEST
 SEQ ID NO: 296 ASEGATVSSWTEKG
 5 SEQ ID NO: 297 TGGKTG
 SEQ ID NO: 298 GQPAATEA
 SEQ ID NO: 299 RVNGQNAV
 SEQ ID NO: 300 QLANGQSTN
 SEQ ID NO: 301 SYGNPLQGQ
 10 SEQ ID NO: 302 GVTSTGTNTVTT
 SEQ ID NO: 303 LMSTVAGE
 SEQ ID NO: 304 TYEITASAGN
 SEQ ID NO: 305 KQTYKVTVTDA
 SEQ ID NO: 306 STKTAESKFVAD
 15 SEQ ID NO: 307 PEGVTE

Proteína orf1364

La proteína de antígeno 43 de Flu se cita en el presente documento como “orf1364”. La proteína “orf1364” de *E. coli* NMEC se describe en la referencia 5 (SEQ ID 2727 y 2728) también se conoce como: “orf1109” de la cepa IHE3034 de *E. coli* NMEC, “c1273” de CFT073 y ecp_3009 de 536.

20 Cuando se usa de acuerdo a la presente invención, la proteína orf1364 puede tomar varias formas. Las secuencias preferidas de orf1364 tienen el 50 % o más identidad (por ejemplo, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más) con las SEQ ID NOs 19-40. Esto incluye variantes (por ejemplo, variantes alélicas, homólogos, ortólogos, parálogos, mutantes, etc).

25 Otras secuencias preferidas de orf1364 comprenden al menos n aminoácidos consecutivos de SEQ ID NOs 19-40, en donde n es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos comprenden un epítipo o un fragmento inmunogénico de orf1364. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o del N-terminal de las SEQ ID NOs 19-40. Los fragmentos de ejemplo son los fragmentos conservados de las SEQ ID NOs identificados en la alineación de secuencia posterior.

30 cepa E110019 (SEQ ID NO: 19)
 Grupo A: cepa Sakai, EDL933, EC508, EC869, EC4024, EC4042, EC4045, EC4076, EC4113, EC4115, EC4196, EC4206, EC4401, EC4486, EC4501 y TW14588 (SEQ ID NO: 20)
 cepa B171 (SEQ ID NO: 21)
 cepa E22 (SEQ ID NO: 22)
 35 cepa B171 (SEQ ID NO: 23)
 cepa B171 (SEQ ID NO: 24)
 cepa E24377A y 042 (SEQ ID NO: 26)
 cepa E24377A (SEQ ID NO: 25)
 Grupo B: cepa UTI89, RS218 y IHE3034 (SEQ ID NO: 27)
 40 cepa E110019 (SEQ ID NO: 28)
 cepa E22 (SEQ ID NO: 29)
 cepa H10407 (SEQ ID NO: 30)
 cepa F11 y 536 (SEQ ID NO: 31)
 cepa SECEC (SEQ ID NO: 32)
 45 cepa H10407 (SEQ ID NO: 33)
 cepa W3110 y DH10B (SEQ ID NO: 34)
 cepa MG1655 (SEQ ID NO: 35)
 cepa 042 (SEQ ID NO: 36)
 cepa B7A (SEQ ID NO: 37)
 50 cepa CFT073 (SEQ ID NO: 38)
 cepa 042 (SEQ ID NO: 39)
 cepa CFT073 (SEQ ID NO: 40)

ES 2 662 716 T3

				1					50
cepa	E110019			MKRHLNTSYR	LVWNHITGTL	VVASELARSR	GKRAGVAVAL	SLAAVTSVPA	
Grupo A				MKRHLNTSYR	LVWNHITGTL	VVASELARSR	GKRAGVAVAL	SLAAVTSVPA	
cepa	B171			MKRHLNTSYR	LVWNHITGTL	VVASELARSR	GKRAGVAVAL	SLAAVTSVPA	
cepa	E22			MKRHLNTSYR	LVWNHITGTL	VVASELARSR	GKRAGVAVAL	SLAAVTSVPA	
cepa	B171			MKRHLNTSYR	LVWNHITGTL	VVASELARSR	GKRTGVAVAL	SLAAVTSVPV	
cepa	B171			MKRHLNTSYR	LVWNHITGTL	VVASELARSR	GKRTGVAVAL	SLAAVTSVPV	
cepa	E24377A	y	O42	MKRHLNTSYR	LVWNHITGTL	VVASELARSR	GKRTGVAVAL	SLAAVTSVPV	
cepa	E24377A			MKRHLNTSYR	LVWNHITGTL	VVASELARSR	GKRAGVAIAL	SLAAVTSVPA	
Grupo B				MKRHLNTSYR	LVWNHITGTL	VVASELARSR	GKGAGVAVAL	SLAAVTSVPA	
cepa	E110019			MKRHLNTSYR	LVWNHITGTL	VVASELARSR	GKRTGVAVAL	SLAAVTSVPV	
cepa	E22			MKRHLNTSYR	LVWNHITGTL	VVASELARSR	GKRAGVAVAL	SLAAVTSVPA	
cepa	H10407			MKRHLNTSYR	LVWNHITGTL	VVASELARSR	GKRAGVAIAL	SLAAVTSVPA	
cepa	F11	y	536	MKRHLNTSYR	LVWNHITGTL	VVASELARSR	GKRAGVAVAL	SLAAVTSVPA	
cepa	SECEC			MKRHLNTSYR	LVWNHITGTL	VVASELARSR	GKRAGVAVAL	SLAAVTPVPA	
cepa	H10407			MKRHLNTSYR	LVWNHITGTL	VVASELARSR	GKRTGVAVAL	SLATATSVPA	
cepa	W3110	y	DH10B	MKRHLNTCYR	LVWNHMTGAF	VVASELARAR	GKRGGVAVAL	SLAAVTSLPV	
cepa	MG1655			MKRHLNTCYR	LVWNHMTGAF	VVASELARAR	GKRGGVAVAL	SLAAVTSLPV	
cepa	O42			MKRHLNTCYR	LVWNHITGAF	VVASELARAR	GKRGGVAVAL	SLAAVTSLPV	
cepa	B7A			MKRHLNTSYR	LVWNHITGTL	VVASELARSR	GKRAGVAVAL	SLAAVTSVPA	
cepa	CFT073			MKRHLNTSYR	LVWNHITGAF	VVASELARAR	GKRAGVAVAL	SLAAATSLPA	
cepa	O42			MKRHLNTCYR	LVWNHITGAF	VVASELARAR	GKRGGVAVAL	SLAAVTSLPV	
cepa	CFT073			MKRHLNTCYR	LVWNHITGAF	VVASELARAR	GKRGGVAVAL	SLAAVTPLPV	
	Consenso			MKRHLNT-YR	LVWNH-TG--	VVASELAR-R	GK--GVA-AL	SLA--T--P-	
Epitopos de célula B							***	*****	
				51					100
cepa	E110019			LAADKVVQAG	ETVNDGTLTN	HDNQIVFGTA	NGMTISTGLE	LGPDSEENTG	
Grupo A				LAADKVVQAG	ETVNDGTLTN	HDNQIVFGTA	NGMTISTGLE	LGPDSEENTG	
cepa	B171			LAADTVVQAG	ETVNGGTLTN	HDNQIVLGTA	NGMTISTGLE	LGPDSEENTG	
cepa	E22			LAADTVVQAG	ETVNGGTLTN	HDNQIVLGTA	NGMTISTGLE	LGPDSEENTG	
cepa	B171			LAADTVVQAG	ETVSGGTLTN	HDNQIVLGTA	NGMTISTGLE	YGPDNEANTG	
cepa	B171			LAADTVVQAG	ETVSGGTLTN	HDNQIVLGTA	NGMTISTGLE	YGPDNEANTG	
cepa	E24377A	y	O42	LAADTVVQAG	ETVSGGTLTN	HDNQIVFGTA	NGMTISTGLE	YGPDNEANTG	
cepa	E24377A			LAADTVVQAG	ETVNDGTLTN	HDNQIVLGTA	NGMTISTGLE	YGPDNEANTG	
Grupo B				LAADTVVQAG	ETVNGGTLTN	HDNQIVLGTA	NGMTISTGLE	YGPDNEANTG	
cepa	E110019			LAADTVVQAG	ETVSGGTLTN	HDNQIVFGTA	NGMTISTGLE	YGPDNEANTG	
cepa	E22			LAADTVVQAG	ETVSGGTLVN	HDNQIVFGTA	NGMTISTGLE	YGPDNEANTG	
cepa	H10407			LAADTVVQAG	ETVSGGTLTN	HDNQIVFGTA	NGMTISSGLE	YGPDNEANTG	
cepa	F11	y	536	LAADTVVQAG	ETVNDGTLTN	HDNQIVLGTA	NGMTISTGLE	YGPDNEANTG	
cepa	SECEC			LAADTVVEAG	ETVNGGTLTN	HDNQIVFGTT	NGMTISTGLE	YGTDNEANTG	
cepa	H10407			LAADSVVQAG	ETVSGGTLTN	HDNQIVFGTT	NGITISTGLE	YGPDNEANTG	
cepa	W3110	y	DH10B	LAADIVVHPG	ETVNGGTLAN	HDNQIVFGTT	NGMTISTGLE	YGPDNEANTG	
cepa	MG1655			LAADIVVHPG	ETVNGGTLAN	HDNQIVFGTT	NGMTISTGLE	YGPDNEANTG	
cepa	O42			LAADIVVHPG	ETVNGGTLAN	HDNQIVFGTT	NGMTISTGLE	YGPDNEANTG	
cepa	B7A			LAADKVVQAG	ETVNDGTLTN	HDNQIVLGTA	NGMTISTGLE	YGPDNEANTG	
cepa	CFT073			LAADSVVPAG	ETVNGGTLIN	HDNQFVSGTA	DGMTVSTGLE	LGADSDNNTG	
cepa	O42			LAADIVVHPG	ETVNGGTLVN	HDNQFVSGTA	DGVTVSTGLE	LGPDSDDNTG	
cepa	CFT073			LSADIVVHPG	ETVNGGTLVN	HDNQFVSGTA	NGVTVSTGLE	LGPDSDENTG	
	Consenso			L-AD-VV--G	ETV--GTL-N	HD-Q-V-GT-	-G-T-S-GLE	-G-D---NTG	
Epitopos de célula B				*	*****		***	*****	
				101					150
cepa	E110019			GOWIONGGIA	GNTTVTTNGR	QVVLEGGTAS	DTVIRDGGGO	SLNGLAVNTT	

ES 2 662 716 T3

Grupo A				GQWIQNGGIA	GNTTVTTNGR	QVVLEGGTAS	DTVIRDGGGQ	SLNGLAVNTT
cepa	B171			GQWIQNGGIA	GNTTVTTNGR	QVVLEGGTAS	DTVIRDGGGQ	SLNGLAVNTT
cepa	E22			GQWIQNGGIA	GNTTVTTNGR	QVVLEGGTAS	DTVIRDGGGQ	SLNGLAVNTT
cepa	B171			GQWIQNGGIA	NNTTVTGGGL	QVRNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQGQAVNTT
cepa	B171			GQWIQNGGIA	NNTTVTGGGL	QVRNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQGQAVNTT
cepa	E24377A	y	O42	GQWIQNGGIA	NNTTVTGGGL	QVRNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQGQAVNTT
cepa	E24377A			GQWIQNGGIA	NNTTVTGGGL	QVRNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQGQAVNTT
Grupo B				GQWIQNGGIA	NNTTVTGGGL	QVRNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQGQAVNTT
cepa	E110019			GQWIQNGGIA	NNTTVTGGGL	QVRNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQGQAVNTT
cepa	E22			GQWIQNGGTA	NNTTVTGGGL	QVRNTGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQGQAVNTT
cepa	H10407			GQWIQNGGIA	NNTTVTGGGL	QVRNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQGQAVNTT
cepa	F11	y	536	GQWIQNGGIA	NNTTVTGGGL	QVRNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQGQAVNTT
cepa	SECEC			GQWVQDGGTA	SNTTISSGGL	QFVGAGGKAT	DTIINEGGGQ	SLKGLALNTT
cepa	H10407			GQWVQDGGTA	SNTTISSGGL	QFVGAGGKAT	DTIINEGGGQ	SLKGLALNTT
cepa	W3110	y	DH10B	GQWVQDGGTA	NKTTVTSGGL	QVRNPGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQGRAVNTT
cepa	MG1655			GQWVQDGGTA	NKTTVTSGGL	QVRNPGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQGRAVNTT
cepa	O42			GQWVQDGGTA	NKTTVTSGGL	QVRNPGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQGRAVNTT
cepa	B7A			GQWIQNGGIA	NNTTVTGGGL	QVRNAGGSVS	DTVISAGGGQ	SLQGQAVNTT
cepa	CFT073			GQQIARGGTA	RNTRVTANGL	QDVMAGGST	DTVISTGGGQ	NLRGKASGTV
cepa	O42			GQQIARGGTA	RNTTVTANGL	QDVMAGGSAT	DTVISAGGGQ	NLRGQAYGTV
cepa	CFT073			GQWIKAGGTG	RNTTVTANGR	QIVQAGGTAS	DTVIRDGGGQ	SLNGLAVNTT
Consenso				GQ----	GG--	--T-----G-	Q-V--GG---	DT-I--GGGQ
Epitopos de célula B				*****	*****	*****	*****	*****
				151				200
cepa	E110019			LNNRGEQWVH	EGGVATGTII	NRDGYQSVKS	GGLATGTIIN	TGAEGGPDS
Grupo A				LNNRGEQWVH	EGGVATGTII	NRDGYQSVKS	GGLATGTIIN	TGAEGGPDS
cepa	B171			LNNRGEQWVH	EGGVATGTII	NRDGYQSVKS	GGLATGTIIN	TGAEGGPDS
cepa	E22			LNNRGEQWVH	EGGVATGTII	NRDGYQSVKS	GGLATGTIIN	TGAEGGPDS
cepa	B171			LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE
cepa	B171			LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE
cepa	E24377A	y	O42	LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE
cepa	E24377A			LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE
Grupo B				LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE
cepa	E110019			LNG.GEQWVH	EGGIATVTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE
cepa	E22			LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE
cepa	H10407			LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE
cepa	F11	y	536	LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE
cepa	SECEC			LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE
cepa	H10407			LNG.GEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE
cepa	W3110	y	DH10B	L.NGGEQWVH	EGAIATGTVI	NDKGWQVVKP	GTVATDTVVN	TGAEGGPDAE
cepa	MG1655			L.NGGEQWVH	EGAIATGTVI	NDKGWQVVKP	GTVATDTVVN	TGAEGGPDAE
cepa	O42			L.NGGEQWVH	EGAIATGTVI	NDKGWQVVKP	GTVATDTVVN	TGAEGGPDAE
cepa	B7A			L.NGGEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE
cepa	CFT073			L.NGGEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE
cepa	O42			L.NGGEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE
cepa	CFT073			L.NGGEQWVH	EGGIATGTVI	NEKGWQAVKS	GAMATDTVVN	TGAEGGPDAE
Consenso				L---G-QW-H	-G--A--T-I	N--G-Q--K-	G---T-T--N	TGAEGGP---
Epitopos de célula B				*****	*****	*****	*****	*****
				201				250
cepa	E110019			NSYTGQKVQG	TAESTTINKN	GRQIILFSGI	ARDTLIYAGG	DQSVHGRALN
Grupo A				NSYTGQKVQG	TAESTTINKN	GRQIILFSGI	ARDTLIYAGG	DQSVHGRALN
cepa	B171			NSYTGQKVQG	TAESTTINKN	GRQIILFSGI	ARDTLIYAGG	DQSVHGRALN
cepa	E22			NSYTGQKVQG	TAESTTINKN	GRQIILFSGI	ARDTLIYAGG	DQSVHGRALN
cepa	B171			NGDTGQFVRG	NAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
cepa	B171			NGDTGQFVRG	NAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
cepa	E24377A	y	O42	NGDTGQFVRG	NAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
cepa	E24377A			NGDTGQFVRG	NAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
Grupo B				NGDTGQFVRG	NAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD

ES 2 662 716 T3

cepa	E110019	NGDTGQFVRG	NAVRTTINKN	GRQIVAVEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
cepa	E22	NGDTGQTVYG	DAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
cepa	H10407	NGDTGQFVRG	NAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
cepa	F11 y 536	NGDTGQFVRG	NAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
cepa	SECEC	NGDTGQFVRG	NAVRTTINKN	GRQIVTVEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
cepa	H10407	NADTGQFVRG	DAVRTTINKN	GRQIVVATGV	ANTTVVYAGG	DQTVHGHYALD
cepa	W3110 y DH10B	NGDTGQFVRG	DAVRTTINKN	GRQIVRAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
cepa	MG1655	NGDTGQFVRG	DAVRTTINKN	GRQIVRAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
cepa	O42	NGDTGQFVRG	DAVRTTINKN	GRQIVRAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
cepa	B7A	NGDTGQTVYG	DAVRTTINKN	GRQIVAAEGT	ANTTVVYAGG	DQTVHGHALD
cepa	CFT073	NVSTGQMVGG	IAESTTINKN	GRQVIWSSGI	ARDTLIYGG	DQTVHGEAHN
cepa	O42	NVSSGQMVGG	TAESTTINKN	GRQVIWSSGM	ARDTLIYAGG	DQTVHGEAHN
cepa	CFT073	NVSSGQMVGG	TAESTTINKN	GRQVIWSSGM	ARDTLIYAGG	DQTVHGEAHN
Consenso		N---GQ-V-G	-A--TTIN-N	GRQ-----G-	A--T--Y-GG	DQ-VHG-A-
Epitopos de célula B		*****	*****	*****	***	*****

		251	300			
cepa	E110019	TTLNGGYQYV	HRDGLALNTV	INEGGWQVVK	AGGAAGNTTI	NQNGELRVHA
Grupo A		TTLNGGYQYV	HRDGLALNTV	INEGGWQVVK	AGGAAGNTTI	NQNGELRVHA
cepa	B171	TTLNGGYQYV	HKDGLALNTV	INEGGWQVVK	AGGAVGNNTI	NQNGELRVHA
cepa	E22	TTLNGGYQYV	HKDGLALNTV	INEGGWQVVK	AGGAVGNNTI	NQNGELRVHA
cepa	B171	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQIIK	EGGLADFTTV	NQKGKLVNA
cepa	B171	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQIIK	EGGLADFTTV	NQKGKLVNA
cepa	E24377A y O42	TTLNGGYQYV	HNGGTASDTV	VNSDGWQIVK	EGGLADFTTV	NQKGKLVNA
cepa	E24377A	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQIIK	EGGLADFTTV	NQKGKLVNA
Grupo B		TTLNGGYQYV	HNGGTASDTV	VNSDGWQIIK	EGGLADFTTV	NQKGKLVNA
cepa	E110019	TTLNGGYQYV	HNGGTASDTV	VNSDGWQIVK	EGGLADFTTV	NQKGKLVNA
cepa	E22	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQIIK	EGGLADFTTV	NQKGKLVNA
cepa	H10407	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQIIK	EGGLADFTTV	NQKGKLVNA
cepa	F11 y 536	TTLNGGNQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQIVK	EGGLADFTIV	NQKGKLVNA
cepa	SECEC	TTLNGGNQYV	HNGGTTSDTV	VNSDGWQIIK	EGGLADFTTV	NQKGKLVNA
cepa	H10407	TTLNGGNQYV	HNGGTASDTV	VNSDGWQIIK	EGGLADFTTV	NQKGKLVNA
cepa	W3110 y DH10B	TTLNGGYQYV	HNGGTASDTV	VNSDGWQIVK	NGGVAGNTTV	NQKGRLLQVDA
cepa	MG1655	TTLNGGYQYV	HNGGTASDTV	VNSDGWQIVK	NGGVAGNTTV	NQKGRLLQVDA
cepa	O42	TTLNGGYQYV	HNGGTASDTV	VNSDGWQIVK	NGGVAGNTTV	NQKGRLLQVDA
cepa	B7A	TTLNGGYQYV	HNGGTASGTV	VNSDGWQIVK	NGGVAGNTTV	NQKGRLLQVDA
cepa	CFT073	TRLEGGNQYV	HKYGLALNTV	INEGGWQVVK	AGGTAGNTTI	NQNGELRVHA
cepa	O42	TRLEGGNQYV	HKYGLALNTV	INEGGWQVIK	EGGTTAHTTI	NQKGKLVNA
cepa	CFT073	TRLEGGNQYV	HNGGTATETL	INRDGWQVIK	EGGTAAHTTI	NQKGKLVNA
Consenso		T-L-GG-QYV	H--G---T-	-N--GWQ--K	-GG---T--	NQ-G-L-V-A
Epitopos de célula B		***	*****	***	*****	***

		301	350			
cepa	E110019	GGEATAVTQN	TGGALVTSTA	ATVIGTNRLG	NFTVENKAD	GVVLES GGRL
Grupo A		GGEATAVTQN	TGGALVTSTA	ATVIGTNRLG	NFTVENKAD	GVVLES GGRL
cepa	B171	GGEATAVTQN	TGGALVTSTA	ATVTGANRLG	HFSVGNMGAD	NVVLENGGRL
cepa	E22	GGEATAVTQN	TGGALVTSTA	ATVTGANRLG	HFSVGNMGAD	NVVLENGGRL
cepa	B171	GGTATHVTLK	QGGALVTSTA	ATVLGSNRLG	NFTVENKAD	GVVLES GGRL
cepa	B171	GGTATHVTLK	QGGALVTSTA	ATVLGSNRLG	NFTVENKAD	GVVLES GGRL
cepa	E24377A y O42	GGTATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVTGSNRLG	NFTVENGNAD	GVVLES GGRL
cepa	E24377A	GGTATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVTGSNRLG	NFTVENKAD	GVVLES GGRL
Grupo B		GGTATNVTLT	QGGALVTSTA	ATVTGSNRLG	NFTVENGNAD	GVVLES GGRL
cepa	E110019	GGTATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVTGSNRLG	NFTVENGNAD	GVVLES GGRL
cepa	E22	GGTATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVLGSNRLG	NFTVENKAD	GVVLES GGRL
cepa	H10407	GGTATHVTLK	QGGALVTSTA	ATVLGSNRLG	NFTVENKAD	GVVLES GGRL
cepa	F11 y 536	GGTATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVTGSNRLG	NFTVENGNAD	GVVLES GGRL
cepa	SECEC	GGTATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVTGSNRLG	NFAVENKAD	GVVLES GGRL
cepa	H10407	GGTATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVLGSNRLG	NFTVENKAD	GVVLES GGRL
cepa	W3110 y DH10B	GGTATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVTGINRLG	AFSVVEGKAD	NVVLENGGRL

cepa	MG1655	GGTATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVTGINRLG	AFSVVEGKAD	NVVLENGGRL
cepa	O42	GGTATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVTGINRLG	AFSVVEGKAD	NVVLENGGRL
cepa	B7A	GGTATNVTLK	QGGALVTSTA	ATVTGINRLG	AFSVVEGKAD	NVVLENGGRL
cepa	CFT073	GGEASDVTQN	TGGALVTSTA	ATVTGTNRLG	AFSVVEGKAD	NVVLENGGRL
cepa	O42	GGKASDVTQN	TGGALVTSTA	ATVTGTNRLG	AFSVLAGKAD	NVVLENGGRL
cepa	CFT073	GGKASDVTQN	TGGALVTSTA	ATVTGTNRLG	AFSVVAGKAD	NVVLENGGRL
	Consenso	GG-A--VT--	-GGALVTSTA	ATV-G-NRLG	-F-V--G-AD	-VVLE-GGRL
			SEQ ID NO: 308			

Epitopos de célula B		*****				
		351			400	
cepa	E110019	DVLESHSAQN	TLVDDGGTTL	VSAGGKATSV	TITSGGALIA	DSGATVEGTN
Grupo A		DVLESHSAQN	TLVDDGGTTL	VSAGGKATSV	TITSGGALIA	DSGATVEGTN
cepa	B171	DVLEGHSAQN	TLVDDGGTTL	VSAGGKATDV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
cepa	E22	DVLEGHSAQN	TLVDDGGTTL	VSAGGKATDV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
cepa	B171	DVLEGHSAQK	TRVDDGGTTL	VSAGGKATDV	TMTSGSALIA	DSGATVEGTN
cepa	B171	DVLEGHSAQK	TRVDDGGTTL	VSAGGKATDV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
cepa	E24377A	y	O42	DVLEGHSAWK	TLVDDGGTTL	VSAGGKATDV
cepa	E24377A			DVLEGHSAWK	TLVDDGGTTL	VSAGGKATDV
Grupo B		DVLEGHSAWK	TLVDDGGTTL	VSAGGKATDV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
cepa	E110019	DVLEGHSAWK	TRVDDGGTTL	VSAGGKATGV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
cepa	E22	DVLEGHSAWK	TLVDDGGTTL	VSAGGKATGV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
cepa	H10407	DVLEGHSAQK	TRVDDGGTTL	VSAGGKATGV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
cepa	F11	y	536	DVLEGHSAWK	TLVDDGGTTL	VSAGGKATDV
cepa	SECEC			DVLEGHSAQK	TRVDDGGTTL	VSAGGKATGV
cepa	H10407	DVLEGHSAWK	TLVDDGGTTL	VSAGGKATDV	TMTSGGALIA	DSGATVEGTN
cepa	W3110	y	DH10B	DVLTGHTATN	TRVDDGGTLD	VRNGGTATTV
cepa	MG1655			DVLTGHTATN	TRVDDGGTLD	VRNGGTATTV
cepa	O42			DVLTGHTATN	TRVDDGGTLD	VRNGGTATTV
cepa	B7A			DVLTGHTATN	TRVDDGGTLD	VRNGGTATTV
cepa	CFT073			DVLSGHTATN	TLVDDGGTLD	VRNGGTATTV
cepa	O42			DVLSGHTATN	TRVDDGGTLD	VRNGGAATTV
cepa	CFT073			DVLSGHTATN	TRVDDGGTLD	IRNGGAATTV
	Consenso	DVL--H-A--	T-VDDGG-L-	---GG-AT-V	----G--L-A	DSGA-V-GT-
Epitopos de célula B		*****	*****	*****	***	*****

		401			450	
cepa	E110019	ASGK.FSIDG	TSGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQAGNTTVG	HRGTLTLAAG
Grupo A		ASGK.FSIDG	TSGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQAGNTTVG	HRGTLTLAAG
cepa	B171	ASGK.FSIDG	ISGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQAGNTTVG	HRGTLTLAAG
cepa	E22	ASGK.FSIDG	ISGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQAGNTTVG	HRGTLTLAAG
cepa	B171	ASGK.FSIDG	TSGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGLASNTTVG	HRGTLTLAAG
cepa	B171	ASGK.FSIDG	TSGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGLASNTTVG	HRGTLTLAAG
cepa	E24377A	y	O42	ASGK.FSIDG	TSGQASGLLL	ENGGSFTVNA
cepa	E24377A			ASGK.FSIDG	TSGQASGLLL	ENGGSFTVNA
Grupo B		ASGK.FSIDG	ISGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGLASNTTVG	HRGTLTLAAG
cepa	E110019	ASGK.FSIDG	ISGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQASNTTVG	HRGTLMLAAG
cepa	E22	ASGK.FSIDG	ISGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQASNTTVG	HRGTLMLAAG
cepa	H10407	ASGK.FSIDG	TSGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQASNTTVG	HRGTLMLAAG
cepa	F11	y	536	ASGK.FSIDG	ISGQASGLLL	ENGGSFTVNA
cepa	SECEC			ASGK.FSIDG	ISGQASGLLL	ENGGSFTVNA
cepa	H10407	ASGK.FSIDG	ISGQASGLLL	ENGGSFTVNA	GGQAGNTTVG	HRGTLTLAAG
cepa	W3110	y	DH10B	SDGKAFSIGG	..GQADALML	EKGSSFTLNA
cepa	MG1655			SDGKAFSIGG	..GQADALML	EKGSSFTLNA
cepa	O42			SDGKAFSIGG	..GQADALML	EKGSSFTLNA
						GDTATDTTV.
cepa	B7A			SDGKAFSIGG	..GQADALML	EKGSSFTLNA
cepa	CFT073			SDGTAFRIGG	..GQADALML	EKGSSFTLNA
cepa	O42			SDGTAFRIGG	..GQADALML	EKGSSFTLNA
cepa	CFT073			SDGKAFSIGG	..GQADALML	EKGSSFTLNA
	Consenso	--G--F-I-G	--GQA--L-L	E-G-SFT-NA	G--A--TTV-	--G-L--A-G
Epitopos de célula B		*****		****	*****	

		451		500
cepa	E110019	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST..... .GDIV.....
Grupo A		GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST..... .GDIV.....
cepa	B171	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST..... .GDIV.....
cepa	E22	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST..... .GDIV.....
cepa	B171	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST..... .GDIV.....
cepa	B171	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST..... .GDIV.....
cepa	E24377A	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST..... .GDIV.....
cepa	E24377A	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST..... .GDIV.....
Grupo B		GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST..... .GDIV.....
cepa	E110019	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST..... .GDIV.....
cepa	E22	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST..... .GDIV.....
cepa	H10407	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST..... .GDIV.....
cepa	F11 y 536	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST..... .GDIV.....
cepa	SECEC	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST..... .GDIV.....
cepa	H10407	GSLSGRTQLS	KGASMLVNGD	VVST..... .GDIV.....
cepa	W3110 y DH10B	GTLAGTTTLN	NGAILTLGSK	TVNNDTLTIR EGDALLQGGG LTGNGSVEKS
cepa	MG1655	GTLAGTTTLN	NGAILTLGSK	TVNNDTLTIR EGDALLQGGG LTGNGSVEKS
cepa	O42	GTLAGTTTLN	NGAILTLGSK	TVNNDTLTIR EGDALLQGGG LTGNGSVEKS
cepa	B7A	GTLAGTTTLN	NGAILTLGSK	TVNNDTLTIR EGDALLQGGG LTGNGSVEKS
cepa	CFT073	GSLAGTTTLN	NGATFTLAGK	TVNNDTLTIR EGDALLQGGG LTGNGRVEKS
cepa	O42	GSLAGTTTLN	NGATFTLAGK	TVNNDTLTIR EGDALLQGGG LTGNGRVEKS
cepa	CFT073	GTLAGTTTLN	NGAILTLGSK	TVNNDTLTIR EGDALLQGGG LTGNGSVEKS
	Consenso	G-L-G-T-L-	-GA---L-G-	-V----- -GD-----
Epitopos de célula B		*****		*****

		501		550
cepa	E110019	NAGEIRFDNQ	T.TPNAA.LS	R.AVAKSNSP VTFH..... .KLTITT..
Grupo A		NAGEIRFDNQ	T.TPNAA.LS	R.AVAKSNSP VTFH..... .KLTITT..
cepa	B171	NAGEIRFDNQ	T.TQDAV.LS	R.AVAKGDSP VTFH..... .KLTITT..
cepa	E22	NAGEIRFDNQ	T.TQDAV.LS	R.AVAKGDSP VTFH..... .KLTITT..
cepa	B171	NAGEIRFDNQ	T.TQDAV.LS	R.AVAKGDSP VTFH..... .KLTITT..
cepa	B171	NAGEIRFDNQ	T.TQDAV.LS	R.AVAKGDSP VTFH..... .KLTITT..
cepa	E24377A	NAGEIRFDNQ	T.TPDAA.LS	R.AVAKGDSP VTFH..... .KLTITT..
cepa	E24377A	NAGEIRFDNQ	T.TPDAA.LS	R.AVAKGDSP VTFH..... .KLTITT..
Grupo B		NAGEIRFDNQ	T.TPDAA.LS	R.AVAKGDSP VTFH..... .KLTITT..
cepa	E110019	NAGEIYFDNQ	T.TPDAA.LS	R.AVAKGNAP VTFH..... .KLTITT..
cepa	E22	NAGEIYFDNQ	T.TPDAA.LS	R.AVAKGNAP VTFH..... .KLTITT..
cepa	H10407	NAGEIHFDNQ	T.TQDAV.LS	R.AVAKSNSP VTFH..... .KLTITT..
cepa	F11 y 536	NAGEIHFDNQ	T.TPDAA.LS	R.AVAKGDSP VTFH..... .KLTITT..
cepa	SECEC	NAGEIRFDNQ	T.TQDAV.LS	R.AVAKGDAP VTFH..... .KLTITT..
cepa	H10407	NAGEIHFDNQ	T.TQDAV.LS	R.AVAKSNSP VTFH..... .KLTITT..
cepa	W3110 y DH10B	GSGTLTVSNT	TLTQKAVNLN	EGTLTLNDST VTDTVIAQRG TALKLTGSTV
cepa	MG1655	GSGTLTVSNT	TLTQKAVNLN	EGTLTLNDST VTDTVIAQRG TALKLTGSTV
cepa	O42	GSGTLTVSNT	TLTQKAVNLN	EGTLTLNDST VTDTVIAQRG TALKLTGSTV
cepa	B7A	GSGTLTVSNT	TLTQKAVNLN	EGTLTLNDST VTDTVIAQRG TALKLTGSTV
cepa	CFT073	GSGTLTVSNT	TLTQKAVNLN	EGTLTLNDST VTDDIIAHRG TALKLTGSTV
cepa	O42	GSGTLTVSNT	TLTQKAVNLN	EGTLTLNDST VTDTVIAQRG TALKLTGSTV
cepa	CFT073	GSGTLTVSNT	TLTQKAVNLN	EGTLTLNDST VTDTVIAQRG TALKLTGSTV
	Consenso	--G-----N-	T-T-----L-	----- VT----- ---KLT----
Epitopos de célula B		*****		

		551		600
cepa	E110019			
Grupo A				
cepa	B171			

cepa	E22								
cepa	B171								
cepa	B171								
cepa	E24377A	y	O42						
cepa	E24377A								
Grupo B									
cepa	E110019								
cepa	E22								
cepa	H10407								
cepa	F11	y	536						
cepa	SECEC								
cepa	H10407								
cepa	W3110	y	DH10B	LNGAIDPTNV	TLASGATWNI	PDNATVQSVV	DDLSHAGQIH	FTSTRTGKFFV	
cepa	MG1655			LNGAIDPTNV	TLASGATWNI	PDNATVQSVV	DDLSHAGQIH	FTSTRTGKFFV	
cepa	O42			LNGAIDPTNV	TLASGATWNI	PDNATVQSVV	DDLSHAGQIH	FTSTRTGKFFV	
cepa	B7A			LNGAIDPTNV	TLASGATWNI	PDNATVQSVV	DDLSHAGQIH	FTSTRTGKFFV	
cepa	CFT073			LNGAIDPTNV	TLTSGATWNI	PDNATVQSVV	DDLSHAGQIH	FTSARTGKFFV	
cepa	O42			LNGAIDPTNV	TLTSGATWNI	PDNATVQSVV	DDLSHAGQIH	FTSTRTGKFFV	
cepa	CFT073			LNGAIDPTNV	TLASDATWNI	PDNATVQSVV	DDLSHAGQIH	FTSSRTGTFFV	
Consenso				-----	-----	-----	-----	-----	-----

Epitopos de célula B

				601					650
cepa	E110019			NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV	
Grupo A				NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV	
cepa	B171			NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV	
cepa	E22			NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV	
cepa	B171			NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNTSD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV	
cepa	B171			NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNTSD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV	
cepa	E24377A	y	O42	NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNTSD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV	
cepa	E24377A			NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNTSD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV	
Grupo B				NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV	
cepa	E110019			NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV	
cepa	E22			NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNTSD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV	
cepa	H10407			NLT	GQGGTINMRV	SLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV	
cepa	F11	y	536	NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNTSD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV	
cepa	SECEC			NLT	GQGGTINMRV	RLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV	
cepa	H10407			NLT	GQGGTINMRV	SLD.GSNASD	QLVINGGQAT	GKTWLAFTNV	
cepa	W3110	y	DH10B	PATLKVKNLN	GQNGTISLRV	RPDMAQNNAD	RLVIDGGRAT	GKTIILNLVNA	
cepa	MG1655			PATLKVKNLN	GQNGTISLRV	RPDMAQNNAD	RLVIDGGRAT	GKTIILNLVNA	
cepa	O42			PATLKVKNLN	GQNGTISLRV	RPDMAQNNAD	RLVIDGGRAT	GKTIILNLVNA	
cepa	B7A			PATLKVKNLN	GQNGTISLRV	RPDMAQNNAD	RLVIDGGRAT	GKTIILNLVNA	
cepa	CFT073			PTTLQVKNLN	GQNGTISLRV	RPDMAQNNAD	RLVIDGGRAT	GKTIILNLVNA	
cepa	O42			PATLQVKNLN	GQNGTISLRV	RPDMAQNNAD	RLVIDGGRAT	GKTIILNLVNA	
cepa	CFT073			PATLKVKNLN	GQNGTISLRV	RPDMAQNNAD	RLVIDGGRAT	GKTIILNLVNA	
Consenso				-----NL-	GQ-GTI--RV	--D---N--D	-LVI-GG-AT	GKT-L---N-	
Epitopos de célula B				**	****	*****		*	

				651					700
cepa	E110019			GNSNLGVATT	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD	
Grupo A				GNSNLGVATT	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD	
cepa	B171			GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD	
cepa	E22			GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEESAF	ALSRPLHAGA	FNYTLNRDSD	
cepa	B171			GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD	
cepa	B171			GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD	
cepa	E24377A	y	O42	GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD	
cepa	E24377A			GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD	
Grupo B				GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD	
cepa	E110019			GNSNLGVATT	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGVF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD	
cepa	E22			GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD	
cepa	H10407			GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD	
cepa	F11	y	536	GNSNLGVATT	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD	
cepa	SECEC			GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD	

cepa	H10407		GNSNLGVATS	GQGIRVVDAQ	NGATTEEGAF	ALSRPLQAGA	FNYTLNRDSD
cepa	W3110	y DH10B	GNSASGLATS	GKGIQVVEAI	NGATTEEGAF	VQGNRLQAGA	FNYSLNRDSD
cepa	MG1655		GNSASGLATS	GKGIQVVEAI	NGATTEEGAF	VQGNRLQAGA	FNYSLNRDSD
cepa	O42		GNSASGLATS	GKGIQVVEAI	NGATTEEGAF	VQGNRLQAGA	FNYSLNRDSD
cepa	B7A		GNSASGLATS	GKGIQVVEAI	NGATTEEGAF	IQGNKLQAGA	FNYSLNRDSD
cepa	CFT073		GNSGTGLATT	GKGIQVVEAI	NGATTEEGAF	VQGNMLQAGA	FNYTLNRDSD
cepa	O42		GNSGTGLATT	GKGIQVVEAI	NGATTEEGAF	VQGNMLQAGA	FNYTLNRDSD
cepa	CFT073		GNSASGLATS	GKGIQVVEAI	NGATTEEGAF	VQGNRLQAGA	FNYSLNRDSD
		Consenso	GNS--G-AT-	G-GI-VV-A-	NGATTEE--F	-----L-AGA	FNY-LNRDSD
Epitopos de célula B			*****	***	*****	*	*****

			701			750
cepa	E110019		EDWYLRSENA	YRAEVPLYTS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT
Grupo A			EDWYLRSENA	YRAEVPLYTS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT
cepa	B171		EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT
cepa	E22		EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQS
cepa	B171		EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT
cepa	B171		EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT
cepa	E24377A	y O42	EDWYLRSENA	YRAEVPLYTS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT
cepa	E24377A		EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT
Grupo B			EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQS
cepa	E110019		EDWYLRSENA	YRAEVPLYTS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT
cepa	E22		EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQS
cepa	H10407		EDWYLRSENA	YRAEVPLYTS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT
cepa	F11	y 536	EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT
cepa	SECEC		EDWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT
cepa	H10407		EDWYLRSENA	YRAEVPLYTS	MLTQAMDYDR	ILAGSRSHQT
cepa	W3110	y DH10B	ESWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	IVAGSRSHQT
cepa	MG1655		ESWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	IVAGSRSHQT
cepa	O42		ESWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	IVAGSRSHQT
cepa	B7A		ESWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	IVAGSRSHQT
cepa	CFT073		ESWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	IVAGSRSHQT
cepa	O42		ESWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	IVAGSRSHQT
cepa	CFT073		ESWYLRSENA	YRAEVPLYAS	MLTQAMDYDR	IVAGSRSHQT
		Consenso	E-WYLRS--	YRAEVPLY-S	MLTQAMDYDR	I-AGSRSHQT
Epitopos de célula B			****		SEQ ID NO: 309	SEQ ID NO: 310-313

			751			800
cepa	: E110019		LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT
Grupo A			LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT
cepa	B171		LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGL	VRLEGDLLRT
cepa	E22		LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESNGSYGF	VRLEGDLLRT
cepa	B171		LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESNGSYGF	VRLEGDLLRT
cepa	B171		LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESNGSYGF	VRLEGDLLRT
cepa	E24377A	y O42	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT
cepa	E24377A		LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT
Grupo B			LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESNGSYGF	VRLEGDLLRT
cepa	E110019		LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT
cepa	E22		LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESNGSYGF	VRLEGDLLRT
cepa	H10407		LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT
cepa	F11	y 536	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGL	VRLEGDLLRT
cepa	SECEC		LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLESDLLRT
cepa	H10407		LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT
cepa	W3110	y DH10B	LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLMT
cepa	MG1655		LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLMT
cepa	O42		LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT
cepa	B7A		LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT
cepa	CFT073		LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT
cepa	O42		LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT
cepa	CFT073		LSIQGGHLGH	DNNGGIARGA	TPESSGSYGF	VRLEGDLLRT
		Consenso	LSIQGGHLGH	-NNNGIARGA	TPES-GSYG-	VRLE-DL-RT
			SEQ ID NO: 314	SEQ ID NO: 315		-VAGMS-T-G

ES 2 662 716 T3

Epitopos de célula B

**** *****

		801			850			
cepa	E110019	VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYLNLVHTS	SGLWADIVAQ		
Grupo A		VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYLNLVHTS	SGLWADIVAQ		
cepa	B171	VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYLNLTHTS	SGLWADIVAQ		
cepa	E22	VYGAAGHSSV	DVKNDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYLNLVHTS	SGLWADIVAQ		
cepa	B171	VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYLNLTHTS	SGLWADIVAQ		
cepa	B171	VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYLNLTHTS	SGLWADIVAQ		
cepa	E24377A	y	042	VHGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYLNLTHTS	SGLWADIVAQ
cepa	E24377A			VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTARDDAGSL	GGYLNLVHTS	SGLWADIVAQ
Grupo B		VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYLHLVHTS	SGLWADIVAQ		
cepa	E110019	VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYLNLVHTS	SGLWADIVAQ		
cepa	E22	VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYLNLTHTS	SGLWADIVAQ		
cepa	H10407	VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYLNLTHTS	SGLWADIVAQ		
cepa	F11	y	536	VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYLNLVHTS	SGLWADIVAQ
cepa	SECEC			VYSAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYLNLVHTS	SGLWADIMAQ
cepa	H10407			VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYLNLVHTS	SGLWADIVAQ
cepa	W3110	y	DH10B	VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYLNLVHTS	SGLWADIVAQ
cepa	MG1655			VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGCL	GGYLNLVHTS	SGLWADIVAQ
cepa	O42			VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYLNLTHTS	SGLWADIVAQ
cepa	B7A			VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYLNLIHNA	SGLWADIVAQ
cepa	CFT073			VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYMNLTHTS	SGLWADIVAQ
cepa	O42			VYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYMNLTHTS	SGLWADIVAQ
cepa	CFT073			IYGAAGHSSV	DVKDDDGSRA	GTVRDDAGSL	GGYMNLTHTS	SGLWADIVAQ
	Consenso	---	AAGHSSV	DVK--DDGSRA	GT--RDDAG-L	GGY--L-H--	SGLWADI-AQ	
		SEQ ID NO:		316				

Epitopos de célula B

			851				900
cepa	E110019		GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLQYTWQG
Grupo A			GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLQYTWQG
cepa	B171		GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLQYTWQG
cepa	E22		GTHHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLQYTWQG
cepa	B171		GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNVML	EPQLQYTWQG
cepa	B171		GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLQYTWQG
cepa	E24377A	y 042	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLQYTWQG
cepa	E24377A		GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLQYTWQG
Grupo B			GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLQYTWQG
cepa	E110019		GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLQYTWQG
cepa	E22		GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLQYTWQG
cepa	H10407		GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLHYTWQG
cepa	F11	y 536	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLQYTWQG
cepa	SECEC		GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLQYTWQG
cepa	H10407		GTRHSMKAST	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLQYTWQG
cepa	W3110	y DH10B	GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLQYTWQG
cepa	MG1655		GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLQYTWQG
cepa	O42		GTRHSMKASS	DNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLHYTWQG
cepa	B7A		GTRHSMKASS	DNNDFRVRGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPQLQYTWQG
cepa	CFT073		GTRHSMKASS	DNNDFRARGR	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPRLQYTWQG
cepa	O42		GTRHSMKASS	GNNDFRARGW	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPRLQYTWQG
cepa	CFT073		GTRHSMKASS	GNNDFRARGR	GWLGSLETGL	PFSITDNML	EPRLQYTWQG
Consenso			GT-HSMKAS-	-NNDFR-RG-	GWLGSLETGL	PFSITDN-ML	EP-L-YTWQG
			SEQ ID NO: 317		SEQ ID NO:		

318

Epitopos de célula B

		901				950
cepa	E110019	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMTFGE	TSSRDTLRDS
Grupo A		LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMTFGE	TSSRDTLRDS
cepa	B171	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMTFGE	TSSRDTLRDS
cepa	E22	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMTFGE	TSSRDTLRDS
cepa	B171	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGE	TSSRDTLRDS

ES 2 662 716 T3

cepa	B171		LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG	TSSRDTLRDS
cepa	E24377A	y	042	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG
cepa	E24377A			LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG
Grupo B				LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG
cepa	E110019			LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG
cepa	E22			LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG
cepa	H10407			LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG
cepa	F11	y	536	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG
cepa	SECEC			LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG
cepa	H10407			LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG
cepa	W3110	y	DH10B	LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG
cepa	MG1655			LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG
cepa	O42			LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG
cepa	B7A			LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG
cepa	CFT073			LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG
cepa	O42			LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG
cepa	CFT073			LSLDDGQDNA	GYVKFGHGSA	QHVRAGFRLG	SHNDMSFGEG
				Consenso			
				LSLDDG-DNA	-YVKFGHGS-	QH-RAGFRLG	SH-DM-FG-G
				*****	**	*****	*****

Epitopos de célula B

				951			1000
cepa	E110019			AKHSVSELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT
Grupo A				AKHSVSELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT
cepa	B171			AKHSVSELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT
cepa	E22			AKHRVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT
cepa	B171			AKHRVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT
cepa	B171			AKHRVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT
cepa	E24377A	y	042	AKHRVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT
cepa	E24377A			AKHSVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT
Grupo B				AKHSVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT
cepa	E110019			AKHRVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT
cepa	E22			AKHRVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT
cepa	H10407			TKHGVSELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT
cepa	F11	y	536	AKHSVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT
cepa	SECEC			AKHRVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT
cepa	H10407			AKHSMRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT
cepa	W3110	y	DH10B	AKHSVSELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMRV	GTSTAGSGMT
cepa	MG1655			AKHSVSELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMRV	GTSTAGSGMT
cepa	O42			TKHGVSELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT
cepa	B7A			AKHSVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMSM	GTAAAGSNMT
cepa	CFT073			AKHSVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMRV	GTSTAGSGMT
cepa	O42			AKHSVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMRV	GTSTAGSGMT
cepa	CFT073			AKHSVRELPV	NWWVQPSVIR	TFSSRGDMRV	GTSTAGSGMT
				Consenso			
				-KH---ELPV	NWWVQPSVIR	T-SSRGDM--	GT--AGS-MT
				SEQ ID NO: 319			

Epitopos de célula B

				1001			1044
cepa	E110019			DLQAGLEARI	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL
Grupo A				DLQAGLEARI	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL
cepa	B171			DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL
cepa	E22			DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL
cepa	B171			DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL
cepa	B171			DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL
cepa	E24377A	y	042	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL
cepa	E24377A			DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL
Grupo B				DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL
cepa	E110019			DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL
cepa	E22			DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL
cepa	H10407			DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGNS	AEGYNGQATL
cepa	F11	y	536	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL
cepa	SECEC			DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL

cepa	H10407		DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVIGSS	AEGYNGQATL	NVTF
cepa	W3110	y DH10B	DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NVTF
cepa	MG1655		DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NVTF
cepa	O42		DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NVTF
cepa	B7A		DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYVHSVSGSS	AEGYNGQATL	NVTF
cepa	CFT073		DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSINGSS	AEGYNSQATL	NVTF
cepa	O42		DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNSQATL	NVTF
cepa	CFT073		DLQAGLEARV	RENITLGVQA	GYAHSVSGSS	AEGYNGQATL	NVTF
		Consenso	DLQAGLEAR-	RENITLGVQA	GY-HS--G-S	AEGYN-QATL	N-TF

SEQ ID NO: 320 SEQ ID NO: 321

Epitopos de célula B

SEQ ID NO: 310 SRSHQ(T/S)GV(N/S)GENNS
 SEQ ID NO: 311 SRSHQTGVNGENNS
 SEQ ID NO: 312 SRSHQSGVSGENNS
 SEQ ID NO: 313 SRSHQTGVSGENNS

Epitopos de célula B

SEQ ID NO: 322 RARGKRGG
 SEQ ID NO: 323 GETVNGGTLAN
 SEQ ID NO: 324 GLEYGPDNEANTGGQWVQDGGTANKTTVTSGGLQRVNPGGSVSDTVISAGGGQSLQGR
 SEQ ID NO: 325 WQVVKPGTVATDTVVNTGAEGGPDAENGDTGQFV
 SEQ ID NO: 326 AVRTTINKN
 SEQ ID NO: 327 RAEGTANT
 SEQ ID NO: 328 YAGGDQTVHG
 SEQ ID NO: 329 QYVHNGGTASDTVVNS
 SEQ ID NO: 330 GGVAGNTTVNQKGRQLQVDAGGTATNVTLK
 SEQ ID NO: 331 HTATNTRVDDGGTLDVRNGGTATTVSMG
 SEQ ID NO: 332 GAAVSGTRSDGKAFSIGG
 SEQ ID NO: 333 TLNAGDTATDTTV
 SEQ ID NO: 334 GTLAGTTTLN
 SEQ ID NO: 335 LTGNGSVEKSGSGTLTV
 SEQ ID NO: 336 AIDPTNVTL
 SEQ ID NO: 337 TWNIPDNATVQ
 SEQ ID NO: 338 SHAGQI
 SEQ ID NO: 339 NLNGQNG
 SEQ ID NO: 340 DMAQNN
 SEQ ID NO: 341 AGNSASGLATSGKG
 SEQ ID NO: 342 NGATTEEGAFV
 SEQ ID NO: 343 NRDSDESWY
 SEQ ID NO: 344 HLGHDNNGGIARGATPESSGSY
 SEQ ID NO: 345 YGAAGHSSVDVKDDGSRAGTVRD
 SEQ ID NO: 346 TRHSMKASSDNDFRA
 SEQ ID NO: 347 SLDDGKDNAGY
 SEQ ID NO: 348 DMTFGEGTSSRAPLRDSAKHS
 SEQ ID NO: 349 DMRVGTSTAGSGMTFSPSQNGTSL
 SEQ ID NO: 350 YAHSVSGSSAEGYNGQAT

Proteína orf1767

La proteína transportadora de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia de NodT se cita en el presente documento "orf1767". La proteína "orf1767" de *E. coli* NMEC se describe en la referencia 5 (SEQ ID 3533 y 3534) también se conoce como: "orf1488" de la cepa IHE3034 de *E. coli* NMEC, "c1765" de CFT073 y ecp_1346 de 536.

Cuando se usa de acuerdo con la presente invención, la proteína orf1767 puede tomar varias formas. Las secuencias preferidas de orf1767 tienen el 50 % o más de identidad (por ejemplo el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más) con las SEQ ID NOs 41-47. Esto incluye variantes (por ejemplo, variantes alélicas, homólogos, ortólogos, parálogos, mutantes, etc).

Otras secuencias preferidas de orf1767 comprenden al menos *n* aminoácidos consecutivos de SEQ ID NOs 41-47, en donde *n* es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos comprenden un epítipo o fragmento inmunogénico de orf1767. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-

terminal y/o del N-terminal de SEQ ID NOs 41-47. Los fragmentos de ejemplo son los fragmentos conservados SEQ ID NOs identificados en la alineación de secuencia posterior.

- 5 cepa UTI89 y IHE3034 (SEQ ID NO: 41)
 cepa 536 y F11 (SEQ ID NO: 42)
 cepa SECEC (SEQ ID NO: 43)
 cepa APECO1 (SEQ ID NO: 44)
 cepa CFT073 (SEQ ID NO: 45)
 cepa E2348-69 (SEQ ID NO: 46)

- 10 Grupo A: cepa Sakai, EDL933, EC508, EC869, EC4024, EC4042, EC4045, EC4076, EC4113, EC4115, EC4196, EC4206, EC4401, EC4486, EC4501 y TW14588 (SEQ ID NO: 47)

		1		50
cepa	UTI89 y IHE3034	MLRRSLIFLV	LLSAGCVSLD	PHYSTPESPI
cepa	536 y F11	MLRRSLIFLV	LLSAGCVSLD	PHYSTPESPI
cepa	SECEC	MLRRSLIFLV	LLSAGCVSLD	PHYSTPESPI
cepa	APECO1	MLRRSLIFLV	LLSAGCVSLD	PHYSTPESPI
cepa	CFT073	MLRRSLIFLV	LLSAGCVSLD	PHYSTPESPI
cepa	E2348-69	MLRRSLIFLV	LLSAGCVSLD	PHYSTPESPI
Grupo A		MLRRSLIFLV	LLSAGCVSLD	PHYSTPESPI
	Consenso	MLRRSLIFLV	LLSAGCVSLD	PHYSTPESPI

SEQ ID NO: 351

Epitopos de célula B

* * * * *

		51		100
cepa	UTI89 y IHE3034	VIHDPRLQQV	VTIALNSNRD	VQKAIADIDS
cepa	536 y F11	VIHDPRLQQV	VTIALNSNRD	VQKAIADIDS
cepa	SECEC	VIHDPRLQQV	VTIALNSNRD	VQKAIADIDS
cepa	APECO1	VIHDPRLQQV	VTIALNSNRD	VQKAIADIDS
cepa	CFT073	VIHDPRLQQV	VTIALNSNRD	VQKAIADIDS
cepa	E2348-69	VIHDPRLQQV	VTIALNSNRD	VQKAIADIDS
Grupo A		VIHDPRLQQV	VTIALNSNRD	VQKAIADIDS
	Consenso	VIHDPRLQQV	VTIALNSNRD	VQKAIADIDS

SEQ ID NO: 352

		101		150
cepa	UTI89 y IHE3034	SSTRSRSLAN	GTGTTAEADG	TVSSYTDLDF
cepa	536 y F11	SSTRSRSLAN	GTGTTAEADG	TVSSYTDLDF
cepa	SECEC	SSTRSRSLAN	GTGTTAEADG	TVSSYTDLDF
cepa	APECO1	SSTRSRSLAN	GTGTTAEADG	TVSSYTDLDF
cepa	CFT073	SSTRSRSLAN	GTGTTAEADG	TVSSYTDLDF
cepa	E2348-69	SSTRSRSLAN	GTGTTAEADG	TVSSYTDLDF
Grupo A		SSTRSRSLAN	GTGTTAEADG	TVSSYTDLDF
	Consenso	SSTRSRSLAN	GTGTTAEADG	TVSSYTDLDF

SEQ ID NO: 353

SEQ ID NO: 354

Epitopos de célula B

* * * * *

		151		200
cepa	UTI89 y IHE3034	AQNTRLTLIA	EISTAWLTLA	ADNSNLALAK
cepa	536 y F11	AQNTRLTLIA	EISTAWLTLA	ADNSNLALAK
cepa	SECEC	AQNTRLTLIA	EISTAWLTLA	ADNSNLALAK
cepa	APECO1	AQNTRLTLIA	EISTAWLTLA	ADNSNLALAK
cepa	CFT073	AQNTRLTLIA	EISTAWLTLA	ADNSNLALAK
cepa	E2348-69	AQNTRLTLIA	EISTAWLTLA	ADNSNLALAK
Grupo A		AQNTRLTLIA	EISTAWLTLA	ADNSNLALAK

Consenso

AQ-TRLTLIA EISTAWLTLA ADNSNLALAK ETM-SAENSL KIIQRQQQVG

SEQ ID NO: 355

SEQ ID NO: 356

Epitopos de célula B

* * * * *

			201				250
cepa	UTI89 y IHE3034	TAAATDVSEA	MSVYQQARAS	VASYQTQVMQ	DKNALNLLAG	TTLAENLLPG	
cepa	536 y F11	TAAATDVSEA	MSVYQQARAS	VASYQTQVMQ	DKNALNLLAG	TTLAENLLPG	
cepa	SECEC	TAAATDVSEA	MSVYQQARAS	VASYQTQVMQ	DKNALNLLAG	TTLAENLLPG	
cepa	APEC01	TAAATDVSEA	MSVYQQARAS	VASYQTQVMQ	DKNALNLLAG	TTLAENLLPG	
cepa	CFT073	TAAATDVSEA	MSVYQQARAS	VASYQTQVMQ	DKNALNLLAG	TTLAENLLPG	
cepa	E2348-69	TAAATDVSEA	MSVYQQARAS	VASYQTQVMQ	DKNALNLLAG	TTLAENLLPG	
Grupo A		TAAATDVSEA	MSVYQQARAS	VASYQTQVMQ	DKNALNLLAG	TTLAENLLPG	
			Consenso	TAAATDVSEA	MSVYQQARAS	VASYQTQVMQ	DKNALNLLAG
Epitopos de célula B			*****	***	***		
			251				300
cepa	UTI89 y IHE3034	TLESLPEQMI	SLVPAGVSSD	VLLRRPDIQE	AEHNLSKANA	DIGAARANFF	
cepa	536 y F11	TLESLPEQMI	SLVPAGVSSD	VLLRRPDIQE	AEHNLSKANA	DIGAARANFF	
cepa	SECEC	TLESLPEQMI	SLVPAGVSSD	VLLRRPDIQE	AEHNLSKANA	DIGAARANFF	
cepa	APEC01	TLESLPEQMI	SLVPAGVSSD	VLLRRPDIQE	AEHNLSKANA	DIGAARANFF	
cepa	CFT073	TLESLPEQMI	SLVPAGVSSD	VLLRRPDIQE	AEHNLSKANA	DIGAARANFF	
cepa	E2348-69	TLESLPEQMI	SLVPAGVSSD	VLLRRPDIQE	AEHNLSKANA	DIGAARANFF	
Grupo A		TLESLPEQMI	SLVPAGVSSD	VLLRRPDIQE	AEHNLSKANA	DIGAARANFF	
			Consenso	TLESLPEQMI	SLVPAGVSSD	VLLRRPDIQE	AEHNLSKANA
				SEQ ID NO: 357			
Epitopos de célula B				****	*****	****	
			301				350
cepa	UTI89 y IHE3034	PTISLTASAG	VGSDALSSLF	SHGMQIWSFA	PSVTLPPLFTG	GSNLAQLRYA	
cepa	536 y F11	PTISLTASAG	VGSDALSSLF	SHGMQIWSFA	PSVTLPPLFTG	GSNLAQLRYA	
cepa	SECEC	PTISLTASAG	VGSDALSSLF	SHGMQIWSFA	PSVTLPPLFTG	GSNLAQLRYA	
cepa	APEC01	PTISLTASAG	VGSDALSSLF	SHGMQIWSFA	PSVTLPPLFTG	GSNLAQLRYA	
cepa	CFT073	PTISLTASAG	VGSDALSSLF	SHGMQIWSFA	PSVTLPPLFTG	GSNLAQLRYA	
cepa	E2348-69	PTISLTASAG	VGSDALSSLF	SHGMQIWSFA	PSVTLPPLFTG	GSNLAQLRYA	
Grupo A		PTISLTASAG	VGSDALSSLF	SHGMQIWSFT	PSVTLPPLFTG	GSNLAQLRYA	
			Consenso	PTISLTASAG	VGSDALSSLF	SHGMQIWSF-	PSVTLPPLFTG
							SEQ ID NO: 358
Epitopos de célula B			***	***			
			351				400
cepa	UTI89 y IHE3034	EAQKRGLIAT	YEKTVQSAFK	DVANALARRT	TLEEQLDAQR	QYVKAQQTV	
cepa	536 y F11	EAQKRGLIAT	YEKTVQSAFK	DVANALARRT	TLEEQLDAQR	QYVKAQQTV	
cepa	SECEC	EAQKRGLIAT	YEKTVQSAFK	DVANALARRT	TLEEQLDAQR	QYVKAQQTV	
cepa	APEC01	EAQKRGLIAT	YEKTVQSAFK	DVANALARRT	TLEEQLDAQR	QYVKAQQTV	
cepa	CFT073	EAQKRGLIAT	YEKTVQSAFK	DVANALARRT	TLEEQLDAQR	QYVKAQQTV	
cepa	E2348-69	EAQKRGLIAT	YEKTVQSAFK	DVANALARRT	TLEEQLDAQS	QYVKAQQTV	
Grupo A		EAQKRGLIAT	YEKTVQSAFK	DVANALARRT	TLEEQLDAQR	QYVKAQQTV	
			Consenso	EAQKRGLIAT	YEK-VQ-AFK	-VANALARRT	TLEEQLDAQ-
							QYVKAQQTV
				SEQ ID NO: 359	SEQ ID NO: 360		
Epitopos de célula B					*****		
			401				450
cepa	UTI89 y IHE3034	DVGLRRYQAG	VG DYLTVLTA	QRSLWSAQQE	LLALQLTDFT	NRITLWQSLG	
cepa	536 y F11	DVGLRRYQAG	VG DYLTVLTA	QRSLWSAQQE	LLALQLTDFT	NRITLWQSLG	
cepa	SECEC	DVGLRRYQAG	VG DYLTVLTA	QRSLWSAQQE	LLALQLTDFT	NRITLWQSLG	
cepa	APEC01	DVGLRRYQAG	VG DYLTVLTA	QRSLWSAQQE	LLALQLTDFT	NRITLWQSLG	
cepa	CFT073	DVGLRRYQAG	VG DYLTVLTA	QRSLWSAQQE	LLALQLTDFT	NRITLWQSLG	
cepa	E2348-69	DVGLRRYQAG	VG DYLTVLTA	QRSLWSAQQE	LLALQLTDFT	NRITLWQSLG	
Grupo A		DVGLRRYQAG	VG DYLTVLTA	QRSLWSAQQE	LLALQLTDFT	NRITLWQSLG	
			Consenso	DVGLRRYQ-G	VG DYLTVLTA	QRSLWSAQQE	LLALQLTDFT
							NRITLWQSLG
				SEQ ID NO: 361			

451

cepa	UTI89	Y	IHE3034	GGMSSLK
cepa	536	y	F11	GGMSSLK
cepa	SECEC			GGMSSLK
cepa	APECO1			GGMSSLK
cepa	CFT073			GGMSSLK
cepa	E2348-69			GGMSSLK
Grupo A				GGMSSLK
	Consenso			<u>GGMSSLK</u>

Epítomos de células B

SEQ ID NO: 362 DPHYSTPESPIPATLPGAQQGKAIS
 SEQ ID NO: 363 SRSLANGTGTTAEADGTVS
 SEQ ID NO: 364 QQVGTAAATDVSE
 SEQ ID NO: 365 RASVAS
 SEQ ID NO: 366 DIQEAHNLKSANADIGA
 SEQ ID NO: 367 SAGVGSD
 SEQ ID NO: 368 QYVKAEEQQT

10 **Proteína orf3515**

La proteína de la ruta general de secreción de gspK se cita en el presente documento como “orf3515”. La proteína “orf3515” de *E. coli* NMEC se describe en la referencia 5 (SEQ ID 7029 y 7030) también se conoce como: “orf3332” de la cepa IHE3034 de *E. coli* NMEC, “c3702” de CFT073 y ecp_3039 de 536.

15 Cuando se usa de acuerdo con la presente invención, la proteína orf3515 puede tomar varias formas. Las secuencias preferidas de orf3515 tienen el 50 % o más identidad (por ejemplo el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más) con las SEQ ID NOs 48-60. Esto incluye variantes (por ejemplo, variantes alélicas, homólogos, ortólogos, parálogos, mutantes, etc).

20 Otras secuencias preferidas de orf3515 comprenden al menos *n* aminoácidos consecutivos de las SEQ ID NOs 48-60, en donde *n* es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos comprenden un epítipo o fragmento inmunogénico de orf3515. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o del N-terminal de las SEQ ID NOs 48-60. Los fragmentos de ejemplo son los fragmentos conservados de las SEQ ID NOs identificados en la alineación de secuencia a continuación.

25	cepa 536 (SEQ ID NO: 48)
	cepa SECEC (SEQ ID NO: 49)
	cepa E22 y B7A (SEQ ID NO: 50)
	cepa HS (SEQ ID NO: 51)
	cepa E24377A (SEQ ID NO: 52)
30	cepa 53638 (SEQ ID NO: 53)
	cepa H10407 (SEQ ID NO: 54)
	cepa E2348-69 (SEQ ID NO: 55)
	Grupo A: cepa APECO1, UTI89, RS218 y IHE3034 (SEQ ID NO: 56)
	cepa E110019 (SEQ ID NO: 57)
	cepa F11 (SEQ ID NO: 58)
35	cepa 101-1 (SEQ ID NO: 59)
	cepa 042 (SEQ ID NO: 60)

ES 2 662 716 T3

		1		50
cepa	536	MITLPPKRG	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS GRMQQQLGRT RSQQEYQQAL
cepa	SECEC	MITLPPKRG	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS GRMQQQLGRT RSQQEYQQAL
cepa	E22 and B7A	MITSPPKRG	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS GRMQQQLGRT RSQQEYQQAL
cepa	HS	MITSPPKRG	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS GRMQQQLGRT RSQQEYQQAL
cepa	E24377A	MITSPPKRG	ALVVVLVLLA	VMMLVIITLS GRMQQQLGRT RSQQEYQQAL
cepa	53638	MITSPPKRG	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS GRMQQQLGRT RSQQEYQQAL
cepa	H10407	MITSPPKRG	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS GRMQQQLGRT RSQQEYQQAL
cepa	E2348-69	MITSPPKRG	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS SRMQQQLGRT RSQQEYQQAL
Grupo A		MITSPPKRG	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS GRMQQQLGRT RSQQEYQQAL
cepa	E110019	MITSPPKRG	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS GRMQQQLGRT RSQQEYQQAL
cepa	F11	MITSPPKRG	ALVVVLVLLA	VIMLVITITLS GRMQQQLGRT RSQQEYQLAL
cepa	101-1	MITLPPKRG	ALVVVLVLLA	VMMLVTITLS GRMQQQLGRT RSQQEYQQAL
cepa	042	MIISPPKRG	ALAVVLVLLA	VMMLVTITLS ARMQQQLGRT RSQQEYQQAL
	Consenso	MI--PPKRG	AL-VVLVLLA	V-MLV-ITLS -RMQQQLGRT RSQQEYQ-AL
				SEQ ID NO: 369

Epitopos de célula B

		51		100
cepa	536	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW ASGPRFFPLP QGQIAVTLRD
cepa	SECEC	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW ASGPRFFPLP QGQIAVTLRD
cepa	E22 y B7A	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLEQPW ASGPRFFPLP QGQIAVTLRD
cepa	HS	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLEQPW ASGPRFFPLP QGQIAVTLRD
cepa	E24377A	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLEQPW ASGPRFFPLP QGQIAVTLRD
cepa	53638	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW TSGPRFFPLP QGQIAVTLRD
cepa	H10407	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW ASGPRFFPLP QGQIAVTLRD
cepa	E2348-69	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW ASGPRFFPLP QGQIAVTLRD
Grupo A		WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW ASGPRFFPLP QGQIAVTLRD
cepa	E110019	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLTQPW ASGPRFFPLP QGQIAVTLRD
cepa	F11	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW ASGPRFFPLP QGQIAVTLRD
cepa	101-1	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW ASGPRFFPLP QGQIAVTLRD
cepa	042	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHLAQPW ASGPRFFPLP QGQIAVTLRD
	Consenso	WYSASAESLA	LSALSLSLKN	EKRVHL-QPW -SGPRFFPLP QGQIAVTLRD
				SEQ ID NO: 370
				SEQ ID NO: 371

Epitopos de célula B

** *****

		101		150
cepa	536	AQACFNLNAL	AQPTTASRPI	AVQQIALIALIS RLDVPAYRAE LIAESLWEFI
cepa	SECEC	AQACFNLNAL	AQPTTTSRPL	AVQQIALIALIS RLDVPAYRAE LIAESLWEFI
cepa	E22 y B7A	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQIALIALIT RLDVPAYRAE LIAESLWEFI
cepa	HS	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQIALIALIT RLDVPAYRAE LIAESLWEFI
cepa	E24377A	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQIALIALIS RLDVPAYRAE LIAESLWEFI
cepa	53638	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQIALIALIS RLDVPAYRAE LIAESLWEFI

ES 2 662 716 T3

cepa	H10407	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLIALIS	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI
cepa	E2348-69	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLIALIS	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI
Grupo A		AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLIALIS	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI
cepa	E110019	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLIALIS	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI
cepa	F11	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLISLIS	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI
cepa	101-1	AQACFNLNAL	AQPTTASRPL	AVQQLIALIT	RLGVPAYRAE	LIAESLWEFI
cepa	042	AQACFNLNAL	AQPTTATRPL	AVQQLIALIT	RLDVPAYRAE	LIAESLWEFI
	Consenso	<u>AQACFNLNAL</u>	<u>AQPTT--RP-</u>	<u>AVQQLI-LI-</u>	<u>RL-VPAYRAE</u>	<u>LIAESLWEFI</u>

SEQ ID NO: 372

Epitopos de célula B

		151		200
cepa	536	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP
cepa	SECEC	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP
cepa	E22 y B7A	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP
cepa	HS	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP
cepa	E24377A	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP
cepa	53638	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP
cepa	H10407	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP
cepa	E2348-69	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP
Grupo A		DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP
cepa	E110019	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP
cepa	F11	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP
cepa	101-1	DEDRSVQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP
cepa	042	DEDRSIQTRL	GREDSEYLAR	SVPFYAANQP
	Consenso	<u>DEDRS-QTRL</u>	<u>GREDSEYLAR</u>	<u>SVPFYAANQP</u>

SEQ ID NO: 373

Epitopos de célula B

** ***** **

		201		250
cepa	536	LKPLVCALPM	ARQQININTL	DVTQSVILEA
cepa	SECEC	LKPLVCALPM	ARQQININTL	DVTQSVILEA
cepa	E22 y B7A	LKPLVCALPM	TRQQININTL	DVTQSVILEA
cepa	HS	LKPLVCALPM	TRQQININTL	DVTQSVILEA
cepa	E24377A	LKPLVCALPM	TRQQININTL	DVTQSVILEA
cepa	53638	LKPLVCALPM	TRQQININTL	DVTQSVILEA
cepa	H10407	LKPLVCALPM	TRQQININTL	DVTQSVILEA
cepa	E2348-69	LKPLVCALPM	ARQQININTL	DVTQSVILEA
Grupo A		LKPLVCALPM	ARQQININTL	DVTQSVILEA
cepa	E110019	LKPLVCALPM	TRQQININTL	DVTQSVILEA
cepa	F11	LKPLVCALPM	ARQQININTL	DVTQSVILEA
cepa	101-1	LKPLVCALPM	TRQQININTL	DVTQSVILEA
cepa	042	LKPLVCALPM	ARQQININTL	DVTQSVILEA
	Consenso	<u>LKPLVCALPM</u>	<u>-RQQININTL</u>	<u>DVTQSV-LEA</u>

SEQ ID NO: 374 SEQ ID NO: 375 SEQ ID NO: 376

Epitopos de célula B

		251		300
cepa	536	KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL
cepa	SECEC	KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL
cepa	E22 y B7A	KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL
cepa	HS	KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL
cepa	E24377A	KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL
cepa	53638	KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL
cepa	H10407	KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL
cepa	E2348-69	KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL
Grupo A		KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL
cepa	E110019	KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL
cepa	F11	KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL

cepa	101-1		KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKTVL	SVDSNYFWLR	SDITVNEIEL
cepa	042		KGWEDVDQFL	AQPLLADVDD	RTKKQLKTVL	SVDSNYFWLR	SDITVNEIEL
		Consenso	KGWEDVDQFL	AQPLLADVDE	RTKKQLKT-L	SVDSNYFWLR	SDITVNEIEL

SEQ ID NO: 377

Epitopos de célula B ***** ** *****

			301		325
cepa	536		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE
cepa	SECEC		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE
cepa	E22 y B7A		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE
cepa	HS		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE
cepa	E24377A		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE
cepa	53638		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE
cepa	H10407		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE
cepa	E2348-69		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE
Grupo A			TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE
cepa	E110019		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE
cepa	F11		TMNSLIIRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE
cepa	101-1		TMNSLIVRMG	SQHFSVIWHQ	TGESE
cepa	042		TMNSLIVRMG	PQHFSVLWHQ	TGESE
		Consenso	TMNSLI-RMG	-QHFSV-WHQ	TGESE

Epítomos de célula B

SEQ ID NO: 378 QLGRTRSQQEY
 SEQ ID NO: 379 PWASGPRFFPL
 SEQ ID NO: 380 AQPTTASRP
 SEQ ID NO: 381 RLGREDESEY
 SEQ ID NO: 382 YAANQPLA
 SEQ ID NO: 383 RPAKGWED
 SEQ ID NO: 384 DERTKK

10 **Proteína orf3516**

La proteína de la ruta general de secreción de gspJ se cita en el presente documento como "orf3516". La proteína "orf3516" de *E. coli* NMEC se describe en la referencia 5 (SEQ ID 7031 y 7032) también se conoce como: "orf3333" de la cepa IHE3034 de *E. coli* NMEC y ecp_3040 de 536.

15 Cuando se usa de acuerdo con la presente invención, la proteína orf3516 puede tomar varias formas. Las secuencias preferidas de orf3516 tienen el 50 % o más de identidad (por ejemplo el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más) con las SEQ ID NOs 61-71. Esto incluye variantes (por ejemplo, variantes alélicas, homólogos, ortólogos, parálogos, mutantes, etc).

20 Otras secuencias preferidas de orf3516 comprenden al menos *n* aminoácidos consecutivos de las SEQ ID NOs 61-71, en donde *n* es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos comprenden un epítipo o fragmento inmunogénico de orf3516. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o del N-terminal de las SEQ ID NOs 61-71. Los fragmentos de ejemplo son los fragmentos conservados de las SEQ ID NOs identificados en la alineación de secuencia a continuación.

25	Grupo A: cepa E22, E24377A y B7A (SEQ ID NO: 61)
	cepa E110019 (SEQ ID NO: 62)
	cepa H10407 (SEQ ID NO: 63)
	cepa HS y 53638 (SEQ ID NO: 64)
	Grupo B: cepa APECO1, UTI89, RS218 y IHE3034 (SEQ ID NO: 65)
	cepa F11 (SEQ ID NO: 66)
30	cepa SECEC (SEQ ID NO: 67)
	cepa 536 (SEQ ID NO: 68)
	cepa E2348-69 (SEQ ID NO: 69)
	cepa 101-1 (SEQ ID NO: 70)
	cepa 042 (SEQ ID NO: 71)

	1	50
Grupo A	MLVAIAIFAS LALMAQQVTN GVTRVNSAVA GHDQKLNLMQ QTMSFLTHDL	
cepa E110019	MLVAIAIFAS LALMAQQVTN GVTRVNSAVA GHDQKLNLMQ QTMSFLTHDL	
cepa H10407	MLVAIAIFAS LALMAQQVTN GVTRVNSAVA GHDQKLNLMQ QTMSFLTHDL	
cepa HS y 53638	MLVAIAIFAS LALMAQQVTN GVTRVNSAVA GHDQKLNLMQ QTMSFLTHDL	
Grupo B	MLVAIAIFAS LALMAQQVTN GVTRVNSAVA GHDQKLNLMQ QTMSFLTHDL	
cepa F11	MLVAIAIFAS LALMAQQVTN GVTRVNSAVA GHDQKLNLMQ QTMSFLTHDL	
cepa SECEC	MLVAIAIFAS LALMAQQVTN GVTRVNSAVA GHDQKLNLMQ QTMSFLTHDL	
cepa 536	MLVAIAIFAS LALMAQQVTN GVTRVNSAVA GHDQKLNLMQ QTMSFLTHDL	
cepa E2348-69	MLVAIAIFAS LALMAQQVTN GVTRVNSAVA GHDQKLNLMQ QTMSFLTHDL	
cepa 101-1	MLVAIAIFAS LALMAQQVTN GVTRVNSAVA GHDQKLNLMQ QTMSFLTHDL	
cepa 042	MLVAIAIFAS LALMAQQVTN GVTRVNSAVA GHDQKLNLMQ QTMSFLTHDL	
Consenso	MLVAIAIFA- LALMAQQVTN GVTRVN-A-- -HDQKLNLMQ QTMSFL-HDL	
	SEQ ID NO: 385	SEQ ID NO: 386

Epitopos de célula B

*** **

	51	100
Grupo A	TQMMRPVVRG DQGQREPALL AGAGVLASES EGMRFVRGGV VNPLMRLPRS	
cepa E110019	TQMMRPVVRG DQGQREPALL AGAGVLASES EGMRFVRGGV VNPLMRLPRS	
cepa H10407	TQMMRPVVRG DQGQREPALL AGAGVLASES EGMRFVRGGV VNPLMRLPRS	
cepa HS y 53638	TQMMRPVVRG DQGQREPALL AGAGVLASES EGMRFVRGGV VNPLMRLPRS	
Grupo B	TQMMRPVVRG DQGQREPALL AGAGVLASES EGMRFVRGGV VNPLMRLPRS	
cepa F11	TQMMRPVVRG DQGQREPALL AGAGVLASES EGMRFVRGGV VNPLMRLPRS	
cepa SECEC	TQMMRPVVRG DQGQREPALL AGAGVLASES EGMRFVRGGV VNPLMRLPRS	
cepa 536	TQMMRPVVRG DQGQREPALL AGAGVLASES EGMRFVRGGV VNPLMRLPRS	
cepa E2348-69	TQMMRPVVRG DQGQREPALL AGAGVLASES EGMRFVRGGV VNPLMRLPRS	
cepa 101-1	TQMMRPVVRG DQGQREPALL AGAGVLASES EGMRFVRGGV VNPLMRLPRS	
cepa 042	TQMMRPVVRG DQGQREPALL AGAGVLASES EGMRFVRGGV VNPLMRLPRS	
Consenso	TQMMRPVVRG -DQGQREPALL AG-GVL-SES -G-RFVRGGV VN-LMR-PRS	
	SEQ ID NO: 387	SEQ ID NO: 388

Epitopos de célula B

	101	150
Grupo A	NLLTVGYRIH DGYLERLAWP LTDAAGSVKP TMQKLIPADS LRLQFYDGTR	
cepa E110019	NLLTVGYRIH DGYLERLAWP LTDAAGSVKP TMQKLIPADS LRLQFYDGTR	
cepa H10407	NLLTVGYRIH DGYLERLAWP LTDAAGSVKP TMQKLIPADS LRLQFYDGTR	
cepa HS and 53638	NLLTVGYRIH DGYLERLSWP LTDAAGSVKP TMQKLIPADS LRLQFYDGTR	
Grupo B	NLLTVGYRIH DGYLERLAWP LTDAAGSVKP TTQKLIPADS LRLQFYDGTR	
cepa F11	NLLTVGYRIH GGYLERLAWP LTDAAGSVKP TTQKLIPADS LRLQFYDGTR	
cepa SECEC	NLLTVGYRIH GGYLERLAWP LTDAAGSVKP TTQKLIPADS LRLQFYDGTR	
cepa 536	NLLTVGYRIH GGYLERLAWP LTDAAGSVKP TTQKLIPADS LRLQFYDGTR	
cepa E2348-69	NLLTVGYRIH GGYLERLAWP LTDAAGSVKP TTQKLIPADS LRLQFYDGTR	
cepa 101-1	NLLTVGYRIH GGYLERLAWP LTDAAGSVKP TTQKLIPADS LRLQFYDGTR	
cepa 042	NLLTVGYRIH GGYLERLAWP LTDAAGSVKP TTQKLIPADS LRLQFYDGTR	
Consenso	NLLTVGYRIH -GYLERL-WP LTDAAGSVKP T-QKLIPADS L-LQF-DGT-	
	SEQ ID NO: 389	SEQ ID NO: 390-391

Epitopos de célula B

**

		151		189
Grupo A		WQESWSSVQA	IPVAVRMTLH	SPQWGEIERI
cepa E110019		WQESWSSVQA	IPVAVRMTLH	SPQWGEIERI
cepa H10407		WQESWSSVQA	IPVAVRMTLH	SPQWGEIERI
cepa HS and 53638		WQESWSSVQA	IPVAVRMTLH	SPQWGEIERI
Grupo B		WQESWSSVQA	IPVAVRITLH	SPQWGEIERI
cepa F11		WQESWSSVQA	IPVAVRITLH	SPQWGEIERI
cepa SECEC		WQESWSSVQA	IPVAVRITLH	SPQWGEIERI
cepa 536		WQESWSSVQA	VPVAVRITLH	SPQWGEIERI
cepa E2348-69		WQESWSSVQA	IPVAVRITLH	SPQWGEIERI
cepa 101-1		WQESWSSVQA	IPVAVRITLH	SPQWGEIERI
cepa 042		WQESWSSVQA	IPVAVRMTLH	SPQWGEIERI
	Consenso	WQESWSSVQA	-PVAVR-TLH	SPQWGEIERI
		SEQ ID NO: 393		SEQ ID NO: 394

Epítomos de célula B

SEQ ID NO: 390 WPLTDAA(G/D)SVKPT
 SEQ ID NO: 391 WPLTDAAGSVKPT
 SEQ ID NO: 392 WPLTDAADSVKPT

5 Epítomos de célula B

SEQ ID NO: 395 TNGVTR
 SEQ ID NO: 396 AVAGHD
 SEQ ID NO: 397 PRPVRGDQGQREPA
 SEQ ID NO: 398 TRWQESWSS

10 **Proteína orf3597**

La proteína de receptor sideróforo dependiente de tonB se cita en el presente documento como "orf3597". La proteína "orf3597" de *E. coli* NMEC se describe en la referencia 5 (SEQ ID 7193 y 7194) también se conoce como: "orf3415" de *E. coli* NMEC cepa IHE3034, "c3775" de CFT073 y ecp_3121 de 536.

15 Cuando se usa de acuerdo con la presente invención, la proteína orf3597 puede tomar varias formas. Las secuencias preferidas de orf3597 tienen el 50 % o más de identidad (por ejemplo el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más) con las SEQ ID NOs 72-79. Esto incluye variantes (por ejemplo, variantes alélicas, homólogos, ortólogos, parálogos, mutantes, etc).

20 Otras secuencias preferidas de orf3597 comprenden al menos *n* aminoácidos consecutivos de las SEQ ID NOs 72-79, en donde *n* es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos comprenden un epítipo o fragmento inmunogénico de orf3597. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o del N-terminal de SEQ ID NOs 72-79. Los fragmentos de ejemplo son los fragmentos conservados de las SEQ ID NOs identificados en la alineación de secuencia a continuación.

25 cepa E2348-69 (SEQ ID NO: 72)
 cepa F11 (SEQ ID NO: 73)
 Grupo A: cepa APECO1, UTI89, CFT073, RS218 y IHE3034 (SEQ ID NO: 74)
 cepa SECEC (SEQ ID NO: 75)
 Grupo B: cepa EC508, EC869, EC4024, EC4042, EC4045, EC4076, EC4113, EC4115, EC4196, EC4206, EC4401 y EC4486 (SEQ ID NO: 76)
 30 cepa 042 (SEQ ID NO: 77)
 Grupo C: cepa Sakai, EDL933, EC4501 y TW14588 (SEQ ID NO: 78)
 cepa 536 (SEQ ID NO: 79)

ES 2 662 716 T3

		1		50
cepa	E2348-69	MAMFTPSFSG	LKGRALFSL	FAAPMIHATD SVTTKDGETI TVTADANTAT
cepa	F11	MAMFTPSFSG	LKGRALFSL	FAAPMIHATD SVTTKDGETI TVTADANTAT
Grupo A		MAMFTPSFSG	LKGRALFSL	FAAPMIHATD SVTTKDGETI TVTADANTAT
cepa	SECEC	MAMFTPSFSG	LKGRALFSL	FAAPMIHATD SVTTKDGETI TVTADANTAT
Grupo B		MAKFTPSFSG	IKGRALFSL	FAAPMIHATD TATTKDGETI TVTADANTAT
cepa	042	MAKFTPSFSG	IKGRALFSL	FAAPMIHATD TATTKDGETI TVTADANTAT
Grupo C		MAKFTPSFSG	IKGRALFSL	FAAPMIHATD TATTKDGETI TVTADANTAT
cepa	536	MAKFTPSFSG	IKGRALFSL	FAAPMIHATD TATTKDGETI TVTADANTAT
	Consenso	MA-FTPSFSG	-KGRALFSL	FAAPMIHATD --TTKDGETI TVTADANTAT
		SEQ ID NO: 399		SEQ ID NO: 400
Epitopos de célula B		*****		
		51		100
cepa	E2348-69	EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT VSDQVLENQN ATTLDEALYN
cepa	F11	EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT VSDQVLENQN ATTLDEALYN
Grupo A		EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT VSDQVLENQN ATTLDEALYN
cepa	SECEC	EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT VSDQVLENQN ATTLDEALYN
Grupo B		EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT VSDQVLENQN ATTLDEALYN
cepa	042	EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT VSDQVLENQN ATTLDEALYN
Grupo C		EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT VSDQVLENQN ATTLDEALYN
cepa	536	EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT VSDQVLENQN ATTLDEALYN
	Consenso	EATDGYQPLS	TSTATLTDM	MLDIPQVVNT VSDQVLENQN ATTLDEALYN
Epitopos de célula B		*****		
		101		150
cepa	E2348-69	VSNVVQTNTL	GGTQDAFVRR	GFGANRDGSI MTNGLRTVLP RSFNAATERV
cepa	F11	VSNVVQTNTL	GGTQDAFVRR	GFGANRDGSI MTNGLRTVLP RSFNAATERV
Grupo A		VSNVVQTNTL	GGTQDAFVRR	GFGANRDGSI MTNGLRTVLP RSFNAATERV
cepa	SECEC	VSNVVQTNTL	GGTQDAFVRR	GFGANRDGSI MTNGLRTVLP RSFNAATERV
Grupo B		VSNVVQTNTL	GGTQDAFVRR	GFGANRDGSI MTNGLRTVLP RSFNAATERV
cepa	042	VSNVVQTNTL	GGTQDAFVRR	GFGANRDGSI MTNGLRTVLP RSFNAATERV
Grupo C		VSNVVQTNTL	GGTQDAFVRR	GFGANRDGSI MTNGLRTVLP RSFNAATERV
cepa	536	VSNVVQTNTL	GGTQDAFVRR	GFGANRDGSI MTNGLRTVLP RSFNAATERV
	Consenso	VSNVVQTNTL	GGTQDAFVRR	GFGANRDGSI MTNGLRTVLP RSFNAATERV
Epitopos de célula B		*** *****		
		151		200
cepa	E2348-69	EVLKGPASTL	YGILDPGGLI	NVVTKRPEKT FHGSVSATSS SFGGGTGQLD
cepa	F11	EVLKGPASTL	YGILDPGGLI	NVVTKRPEKT FHGSVSATSS SFGGGTGQLD
Grupo A		EVLKGPASTL	YGILDPGGLI	NVVTKRPEKT FHGSVSATSS SFGGGTGQLD
cepa	SECEC	EVLKGPASTL	YGILDPGGLI	NVVTKRPEKT FHGSVSATSS SFGGGTGQLD
Grupo B		EVLKGPASTL	YGILDPGGLI	NVVTKRPEKT FHGSVSATSS SFGGGTGQLD
cepa	042	EVLKGPASTL	YGILDPGGLI	NVVTKRPEKT FHGSVSATSS SFGGGTGQLD
Grupo C		EVLKGPASTL	YGILDPGGLI	NVVTKRPEKT FHGSVSATSS SFGGGTGQLD
cepa	536	EVLKGPASTL	YGILDPGGLI	NVVTKRPEKT FHGSVSATSS SFGGGTGQLD
	Consenso	EVLKGPASTL	YGILDPGGLI	NVVTKRPEKT FHGSVSATSS SFGGGTGQLD
Epitopos de célula B		*****		
		201		250
cepa	E2348-69	ITGPIEGTQL	AYRLTGEVQD	EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM
cepa	F11	ITGPIEGTQL	AYRLTGEVQD	EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM
Grupo A		ITGPIEGTQL	AYRLTGEVQD	EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM
cepa	SECEC	ITGPIEGTQL	AYRLTGEVQD	EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM
Grupo B		ITGPIEGTQL	AYRLTGEVQD	EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM
cepa	042	ITGPIEGTQL	AYRLTGEVQD	EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM
Grupo C		ITGPIEGTQL	AYRLTGEVQD	EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM
cepa	536	ITGPIEGTQL	AYRLTGEVQD	EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM
	Consenso	ITGPIEGTQL	AYRLTGEVQD	EDYWRNFGKE RSTFIAPSLT WFGDNATVTM
Epitopos de célula B		*****		

		251		300		
cepa	E2348-69	LYSHRDYKTP	FDRGTIFDLT	TKQPVNVDRK	IRFDEPFNIT	DGQSDLAQLN
cepa	F11	LYSHRDYKTP	FDRGTIFDLT	TKQPVNVDRK	IRFDEPFNIT	DGQSDLAQLN
Grupo A		LYSHRDYKTP	FDRGTIFDLT	TKQPVNVDRK	IRFDEPFNIT	DGQSDLAQLN
cepa	SECEC	LYSHRDYKTP	FDRGTIFDLT	TKQPVNVDRK	IRFDEPFNIT	DGKSDLAQLN
Grupo B		LYSHRDYKTP	FDRGTIFDLT	TKQPVNVDRK	IRFDEPFNIT	DGQSDLAQLN
cepa	042	LYSHRDYKTP	FDRGTIFDLT	TKQPVNVDRK	IRFDEPFNIT	DGQSDLAQLN
Grupo C		LYSHRDYKTP	FDRGTIFDLT	TKQPVNVDRK	IRFDEPFNIT	DGQSDLAQLN
cepa	536	LYSHRDYKTP	FDRGTIFDLT	TKQPVNVDRK	IRFDEPFNIT	DGQSDLAQLN
	Consenso	LYSHRDYKTP	FDRGTIFDLT	TKQPVNVDRK	IRFDEPFNIT	DG-SDLAQLN
Epitopos de célula B		*****	**	*****	****	*****
		301		350		
cepa	E2348- Consenso	AEYHLNSQWT	ARFDYSYSQD	KYSDNQARVT	AYDATTGTLT	RRVDATQGST
cepa	F11	AEYHLNSQWT	ARFDYSYSQD	KYSDNQARVT	AYDATTGTLT	RRVDATQGST
Grupo A		AEYHLNSQWT	ARFDYSYSQD	KYSDNQARVT	AYDATTGTLT	RRVDATQGST
cepa	SECEC	AEYHLNSQWT	ARFDYSYSQD	KYSDNQARVT	AYDATTGTLT	RRVDATQGST
Grupo B		AEYHLNSQWT	ARFDYSYSQD	KYSDNQARVT	AYDATTGTLT	RRVDATQGST
cepa	042	AEYHLNSQWT	ARFDYSYSQD	KYSDNQARVT	AYDATTGTLT	RRVDATQGST
Grupo C		AEYHLNSQWT	ARFDYSYSQD	KYSDNQARVT	AYDATTGTLT	RRVDATQGST
cepa	536	AEYHLNSQWT	ARFDYSYSQD	KYSDNQARVT	AYDATTGTLT	RRVDATQGST
	Consenso	AEYHLNSQWT	ARFDYSYSQD	KYSDNQARVT	AYDATTGTLT	RRVDATQGST
Epitopos de célula B		SEQ ID NO: 401				
		351		400		
cepa	E2348-69	QRMHATRADL	QGNVDIAGFY	NEILGGVSYE	YYDLLRTDMI	RCKKAKDFNI
cepa	F11	QRMHATRADL	QGNVDIAGFY	NEILGGVSYE	YYDLLRTDMI	RCKKAKDFNI
Grupo A		QRMHATRADL	QGNVDIAGFY	NEILGGVSYE	YYDLLRTDMI	RCKKAKDFNI
cepa	SECEC	QRMHATRADL	QGNVDIAGFY	NEILGGVSYE	YYDLLRTDMI	RCKKAKDFNI
Grupo B		QRMHSTRADL	QGNVDIAGFY	NEILGGVSYE	YYDLLRTDMI	RCKNAKDFNI
cepa	042	QRMHSTRADL	QGNVDIAGFY	NEILGGVSYE	YYDLLRTDMI	RCKNAKDFNI
Grupo C		QRMHSTRADL	QGNVDIAGFY	NEILGGVSYE	YYDLLRTDMI	RCKNAKDFNI
cepa	536	QRMHATRADL	QGNVDIAGFY	NEILGGVSYE	YYDLLRTDMI	RCKKAKDFNI
	Consenso	QRMH-TRADL	QGNVDIAGFY	NEILGGVSYE	YYDLLRTDMI	RCK- AK DFNI
Epitopos de célula B		SEQ ID NO: 402				
		401		450		
cepa	E2348-69	YNPVYGNTSK	CTTVSASDSD	QTIKQESYSA	YAQDALYLT	NWIAVAGIRY
cepa	F11	YNPVYGNTSK	CTTVSASDSD	QTIKQESYSA	YAQDALYLT	NWIAVAGIRY
Grupo A		YNPVYGNTSK	CTTVSASDSD	QTIKQENYSA	YAQDALYLT	NWIAVAGIRY
cepa	SECEC	YNPVYGNTSK	CTTVSASDSD	QTIKQESYSA	YAQDALYLT	NWIAVAGIRY
Grupo B		YNPVYGNTSK	CTTVSASDSD	QTIKQESYSA	YAQDALYLT	NWIAVAGIRY
cepa	042	YNPVYGNTSK	CTTVSASDSD	QTIKQESYSA	YAQDALYLT	NWIAVAGIRY
Grupo C		YNPVYGNTSK	CTTVSASDSD	QTIKQESYSA	YAQDALYLT	NWIAVAGIRY
cepa	536	YNPVYGNTSK	CTTVSASDSD	QTIKQESYSA	YAQDALYLT	NWIAVAGIRY
	Consenso	YNPVYGNTSK	CTTVSASDSD	QTIKQE-YSA	YAQDALYLT	NWIAVAGIRY
Epitopos de célula B		SEQ ID NO: 403		SEQ ID NO: 404		
		451		500		
cepa	E2348-69	QYYTQYAGKG	RPFNVNTDSR	DEQWTPKLGL	VYKLTPSVSL	FANYSQTFMP
cepa	F11	QYYTQYAGKG	RPFNVNTDSR	DEQWTPKLGL	VYKLTPSVSL	FANYSQTFMP
Grupo A		QYYTQYAGKG	RPFNVNTDSR	DEQWTPKLGL	VYKLTPSVSL	FANYSQTFMP
cepa	SECEC	QYYTQYAGKG	RPFNVNTDSR	DEQWTPKLGL	VYKLTPSVSL	FANYSQTFMP
Grupo B		QYYTQYAGKG	RPFNVNTDSR	DEQWTPKLGL	VYKLTPSVSL	FANYSQTFMP
cepa	042	QYYTQYAGKG	RPFNVNTDSR	DEQWTPKLGL	VYKLTPSVSL	FANYSQTFMP
Grupo C		QYYTQYAGKG	RPFNVNTDSR	DEQWTPKLGL	VYKLTPSVSL	FANYSQTFMP
cepa	536	QYYTQYAGKG	RPFNVNTDSR	DEQWTPKLGL	VYKLTPSVSL	FANYSQTFMP

Consenso QYYTQYAGKG RPFNVNTDSR DEQWTPKLGL VYKLTSPVSL FANYSQTFMP
Epitopos de célula B *****

501 550
cepa E2348-69 QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES
cepa F11 QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES
Grupo A QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES
cepa SECEC QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES
Grupo B QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES
cepa 042 QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES
Grupo C QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES
cepa 536 QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES

Consenso QSSIASYIGD LPPESSNAYE VGAKFELFDG ITADIALFDI HKRNVLYTES
Epitopos de célula B ** ***** *

551 600
cepa E2348-69 VGDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA
cepa F11 VGDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA
Grupo A IGDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA
cepa SECEC VGDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA
Grupo B IGDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA
cepa 042 IGDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA
Grupo C IGDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA
cepa 536 VGDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA

Consenso -GDETIAKTA GRVRSRGVEV DLAGALTENI NIIASYGYTD AKVLEDDPYA
SEQ ID NO: 405
Epitopos de célula B *****

601 650
cepa E2348-69 GKPLPNVPRH TGSFLTYDI HNMPGNNTLT FGGGGHGVSR RSATNGADYY
cepa F11 GKPLPNIPRH TGSFLTYDI HNMPGNNTLT FGGGGHGVSR RSATNGADYY
Grupo A GKPLPNVPRH TGSFLTYDI HNMPGNNTLT FGGGGHGVSR RSATNGADYY
cepa SECEC GKPLPNVPRH TGSFLTYDI HNMPGNNTLT FGGGGHGVSR RSATNGADYY
Grupo B GKPLPNVPRH TGSFLTYDI HNMPGNNTLT FGGGGHGVSR RSATNGADYY
cepa 042 GKPLPNVPRH TGSFLTYDI HNMPGNNTLT FGGGGHGVSR RSATNGADYY
Grupo C GKPLPNVPRH TGSFLTYDI HNMPGNNTLT FGGGGHGVSR RSATNGADYY
cepa 536 GKPLPNVPRH TGSFLTYDI HNMPGNNTLT FGGGGHGVSR RSATNGADYY

Consenso GKPLPN-PRH TGSFLTYDI HNMPGNNTLT FGGGGH-VSR RSATNGADYY
SEQ ID NO: 406 SEQ ID NO: 407
Epitopos de célula B *****

651 700
cepa E2348-69 LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG
cepa F11 LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG
Grupo A LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG
cepa SECEC LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG
Grupo B LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG

cepa 042 LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG
Grupo C LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG
cepa 536 LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG

Consenso LPGYFVADAF AAYKMKLQYP VTLQLNVKNL FDKTYTSSI ATNNLGNQIG
Epitopos de célula B * *****

		701	713
cepa	E2348-69	DPREVQFTVK	MEF
cepa	F11	DPREVQFTVK	MEF
Grupo A		DPREVQFTVK	MEF
cepa	. SECEC	DPREVQFTVK	MEF
Grupo B		DPREVQFTVK	MEF
cepa	O42	DPREVQFTVK	MEF
Grupo C		DPREVQFTVK	MEF
cepa	. 536	DPREVQFTVK	MEF
	Consenso	<u>DPREVQFTVK</u>	<u>MEF</u>
Epitopos de célula B		*****	

Epítomos de célula B

5 SEQ ID NO: 408 SVTTKDGETITVTADANTATEATDGYQPLSTSTATL
 SEQ ID NO: 409 VLENQNATTL
 SEQ ID NO: 410 NTLGGTQDA
 SEQ ID NO: 411 GANRDGSI
 SEQ ID NO: 412 KRPEKTFHGSVSATSSSFGGGTGQLDITGPIEG
 SEQ ID NO: 413 GEVQDEDEYWRN
 10 SEQ ID NO: 414 DYKTPFD
 SEQ ID NO: 415 KQPVNV
 SEQ ID NO: 416 FNITDGGSDL
 SEQ ID NO: 417 SYSQDKYSDNQARVTAYDATTGTLT
 SEQ ID NO: 418 VDATQGSGTQRM
 SEQ ID NO: 419 PVYGNTSKCTTVSASDSDQTIKQESYSAY
 15 SEQ ID NO: 420 QYAGKGRPFNVNTDSRDEQWT
 SEQ ID NO: 421 GDLPPSSNAYE
 SEQ ID NO: 422 SVGDETIKT
 SEQ ID NO: 423 AKVLEDPDYAGKPLPNVPRH
 SEQ ID NO: 424 NMPGNNTLTFGGGGGHGVSRRSATNGADYY
 20 SEQ ID NO: 425 IATNNLGNQIGDPREV

Proteína orf3613

La proteína Fimbrial se cita en el presente documento como "orf3613". La proteína "orf3613" de *E. coli* NMEC se describe en la referencia 5 (SEQ ID 7225 y 7226) también se conoce como: "orf3431" de *E. coli* NMEC cepa IHE3034, y "c3791" de CFT073.

25 Cuando se usa de acuerdo con la presente invención, la proteína orf3613 puede tomar varias formas. Las secuencias preferidas de orf3613 tienen el 50 % o más de identidad (por ejemplo el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más) con las SEQ ID NOs 80-81. Esto incluye variantes (por ejemplo, variantes alélicas, homólogos, ortólogos, parálogos, mutantes, etc).

30 Otras secuencias preferidas de orf3613 comprenden al menos *n* aminoácidos consecutivos de las SEQ ID NOs 80-81, en donde *n* es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos comprenden un epítipo o fragmento inmunogénico de orf3613. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o del N-terminal de las SEQ ID NOs 80-81. Los fragmentos de ejemplo son los fragmentos conservados de las SEQ ID NOs identificados en la alineación de secuencia a continuación.

35 Grupo A: cepa UTI89, CFT073, APECO1, RS218 y IHE3034 (SEQ ID NO: 80) cepa 042 (SEQ ID NO: 81)

Grupo A	1	50
cepa . 042	MLKKTLLSMF ATALLSGVAF NALADDANQG SGKITFKGEV IDAPCSIAPG	
Consenso	MFKKTLLSMF ATALLSGVAF NALADDANQG SGKITFKGEV IDAPCSIAPG	
	SEQ ID NO: 426	
Epitopos de célula B	*****	*****
Grupo A	51	100
cepa . 042	DEDQTINLGE VADTVLKSGQ KSLPVDVTIH LQDCILSDGT NTVDKVKITF	
Consenso	DEDQTINLGE VADTVLKSGQ KSLPVDVTIH LQDCILSDGT NTVDKVKITF	
Epitopos de célula B	*****	
Grupo A	101	150
cepa . 042	SSASVDATDS NLLKNTLEGN IGGATDVGVV LVKSDNTNVT LGTPITINFP	
Consenso	SSASVDATDS NLLKNTLEGN IGGATDVGVV LVKSDNTNVT LGTPITINFP	
Epitopos de célula B	*****	***
Grupo A	151	187
cepa . 042	TTNSYQELNF KARMESLGRT ATPGNVQAQA NYVLDYK	
Consenso	TTNSYQELNF KARMESLGRT ATPGNVQAQA NYVLDYK	
Epitopos de célula B	*****	**** *****

Epitopos de célula B

- 5
- SEQ ID NO: 427 ADDANQGSKIT
 - SEQ ID NO: 428 CSIAPGDEDQTIN
 - SEQ ID NO: 429 ASVDATDS
 - SEQ ID NO: 430 EGNIGGATD
 - SEQ ID NO: 431 NFPTTNSY
 - SEQ ID NO: 432 LGRTATPGNVQAQ

Proteína recp3768

- 10
- La proteína de hemolisina A se refiere en el presente documento "recp3768". La proteína "recp3768" de *E. coli* UPEC se describe en la referencia WO2008/020330 (SEQ ID 3) también se conoce como: "c3570" de CFT073 y ecp_3827 de 536.

- 15
- Cuando se usa de acuerdo a la presente invención, la proteína recp3768 puede tomar varias formas. Las secuencias preferidas de recp3768 tienen el 50 % o más de identidad (por ejemplo el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más) con las SEQ ID NOs 101-105. Esto incluye variantes (por ejemplo, variantes alélicas, homólogos, ortólogos, parálogos, mutantes, etc).

- 20
- Otras secuencias preferidas de recp3768 comprenden al menos *n* aminoácidos consecutivos de las SEQ ID NOs 101-105, en donde *n* es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos comprenden un epítipo o fragmento inmunogénico de recp3768. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o el N-terminal de SEQ ID NOs 101-105. Los fragmentos de ejemplo son los fragmentos conservados de las SEQ ID NOs identificados en la alineación de secuencia a continuación.

- 25
- cepa 536 (SEQ ID NO: 101)
 - cepa 536 (SEQ ID NO: 102)
 - cepa CFT073 (SEQ ID NO: 103)
 - Grupo A: cepa RS218, UTI89 y F11 (SEQ ID NO: 104)
 - cepa E110019 (SEQ ID NO: 105)

ES 2 662 716 T3

```

1
cepa 536 MPTITTAQIK STLQSAKQSA ANKLHSAGQS TKDALKKAAE QTRNAGNRLI
cepa 536 MPTITTAQIK STLQSAKQSA ANKLHSAGQS TKDALKKAAE QTRNAGNRLI
cepa CFT073 MPTITTAQIK STLQSAKQSS ANKLHSAGQS TKDALKKAAE QTRNAGNRLI
Grupo A MPTITTAQIK STLQSAKQSA ANKLHSAGQS TKDALKKAAE QTRNAGNRLI
cepa E110019 MPTITTAQIK STLQSAKQSA ENKLHSAGQS TKDALKKAAE KTRNAGNRLI
Consenso MPTITTAQIK STLQSAKQS- -NKLHSAGQS TKDALKKAAE -TRNAGNRLI
SEQ ID NO: 433 SEQ ID NO: 434
Epitopos de célula B *****

```

```

51
cepa 536 LLIPKDYKGQ GSSLNDLVRT ADELGIEVQY DEKNGTAITK QVFGTAEKLI
cepa 536 LLIPKDYKGQ GSSLNDLVRT ADELGIEVQY DEKNGTAITK QVFGTAEKLI
cepa CFT073 LLIPKDYKGQ GSSLNDLVRT ADELGIEVQY DEKNGTAITK QVFGTAEKLI
Grupo A LLIPKDYKGQ GSSLNDLVRT ADELGIEVQY DEKNGTAITK QVFGTAEKLI
cepa E110019 LLIPKDYKGQ GSSLNDLVRT ADELGIEVQY DEKNGTAITK QVFGTAEKLI
Consenso LLIPKDYKGQ GSSLNDLVRT ADELGIEVQY DEKNGTAITK QVFGTAEKLI
SEQ ID NO: 435
Epitopos de célula B *****

```

```

101
cepa 536 GLTERGVITF APQLDKLLQK YQKAGNKLGG SAENIGDNLG KAGSVLSTFQ
cepa 536 GLTERGVITF APQLDKLLQK YQKAGNKLGG SAENIGDNLG KAGSVLSTFQ
cepa CFT073 GLTERGVITF APQLDKLLQK YQKAGNKLGG SAENIGDNLG KAGSVLSTFQ
Grupo A GLTERGVITF APQLDKLLQK YQKAGNKLGG SAENIGDNLG KAGSVLSTFQ
cepa E110019 GLTERGVITF APKLDKLLQK YQKAGNKLGG SAENIGDNLG KAGGILSTFQ
Consenso GLTERGVITF AP-LDKLLQK YQKAGNKLGG SAENIGDNLG KAG--LSTFQ
SEQ ID NO: 436
Epitopos de célula B *****

```

```

151
cepa 536 NFLGTALSSM KIDELIKKQK SGSNVSSSEL AKASIELINQ LVDTAASINN
cepa 536 NFLGTALSSM KIDELIKKQK SGGNVSSSEL AKASIELINQ LVDTAASLNN
cepa CFT073 NFLGTALSSM KIDELIKRQK SGSNVSSSEL AKASIELINQ LVDTAASINN
Grupo A NFLGTALSSM KIDELIKKQK SGSNVSSSEL AKASIELINQ LVDTAASINN
cepa E110019 NFLGTALSSM KIDELIKKQK SGGNVSSSEM AEASIELINQ LVDTAASLNN
Consenso NFLGTALSSM KIDELIK-QK SG-NVSSSE- A-ASIELINQ LVDTAAS-NN
SEQ ID NO: 437 SEQ ID NO: 438
Epitopos de célula B *****

```

```

201
cepa 536 NVNSFSQQLN KLGSVLSNTK HLNQVGNKLQ NLPNLDNIGA GLDTVSGILS
cepa 536 NVNSFSQQLN KLGSVLSNTK HLNQVGNKLQ NLPNLDNIGA GLDTVSGILS
cepa CFT073 NVNSFSQQLN KLGSVLSNTK HLTGVGNKLQ NLPNLDNIGA GLDTVSGILS
Grupo A NVNSFSQQLN KLGSVLSNTK HLNQVGNKLQ NLPNLDNIGA GLDTVSGILS
cepa E110019 NVNSFSQQLN TLGSVLSNTK HLNQVGNKLQ NLPNLDNIGA GLDTVSGILS
Consenso NVNSFSQQLN -LGSVLSNTK HL-GVGNKLQ NLPNLDNIGA GLDTVSGILS
SEQ ID NO: 439 SEQ ID NO: 440 SEQ ID NO: 441

```

```

251
cepa 536 VISASFILSN ADADTGTCAA AGVELTTKVL GNVGKGISQY IIAQRAAQGL
cepa 536 AISASFILSN ADADTGTCAA AGVELTTKVL GNVGKGISQY IIAQRAAQGL
cepa CFT073 AISASFILSN ADADTGTCAA AGVELTTKVL GNVGKGISQY IIAQRAAQGL

Grupo A AISASFILSN ADADTGTCAA AGVELTTKVL GNVGKGISQY IIAQRAAQGL
cepa E110019 TISASFILSN ADADTRTKAA AGVELTTKVL GNVGKGISQY IIAQRAAQGL
Consenso -ISASFILSN ADADT-TKAA AGVELTTKVL GNVGKGISQY IIAQRAAQGL
SEQ ID NO: 442 SEQ ID NO: 443
Epitopos de célula B *****

```

ES 2 662 716 T3

	301		350
cepa 536	STSAAAAGLI ASAVTLAISP LSFLSIADKF KRANKIEEYS QRFKKLGVDG		
cepa 536	STSAAAAGLI ASVVTLAISP LSFLSIADKF KRANKIEEYS QRFKKLGVDG		
cepa CFT073	STSAAAAGLI ASVVTLAISP LSFLSIADKF KRANKIEEYS QRFKKLGVDG		
Grupo A	STSAAAAGLI ASVVTLAISP LSFLSIADKF KRANKIEEYS QRFKKLGVDG		
cepa E110019	STSAAAAGLI ASAVILAISP LSFLSIADKF KRANKIEEYS QRFKKLGVDG		
Consenso	STSAAAAGLI AS-V-LAISP LSFLSIADKF KRANKIEEYS QRFKKLGVDG		
		SEQ ID NO: 444	
Epitopos de célula B	*****		
	351		400
cepa 536	DSLLAAFHKE TGAIDASLTT ISTVLASVSS GISAAATTSL VGAPVSALVG		
cepa 536	DSLLAAFHKE TGAIDASLTT ISTVLASVSS GISAAATTSL VGAPVSALVG		
cepa CFT073	DSLLAAFHKE TGAIDASLTT ISTVLASVSS GISAAATTSL VGAPVSALVG		
Grupo A	DSLLAAFHKE TGAIDASLTT ISTVLASVSS GISAAATTSL VGAPVSALVG		
cepa E110019	DSLLAAFHKA TGAIDASLTT ISTVLASVSS GISAAATTSL VGAPVSALVG		
Consenso	DSLLAAFHK- TGAIDASLTT ISTVLASVSS GISAAATTSL VGAPVSALVG		
		SEQ ID NO: 444	
Epitopos de célula B		* *****	
	401		450
cepa 536	AVTGIISGIL EASKQAMFEH VASKMADVIA EWEKKHGKNY FENGYDARHA		
cepa 536	AVTGIISGIL EASKQAMFEH VASKMADVIA EWEKKHGKNY FENGYDARHA		
cepa CFT073	AVTGIISGIL EASKQAMFEH VASKMADVIA EWEKKHGKNY FENGYDARHA		
Grupo A	AVTGIISGIL EASKQAMFEH VASKMADVIA EWEKKHGKNY FENGYDARHA		
cepa E110019	AVTGIISGIL EASKQAMFEH VASKMADVIA EWEKKHGKNY FENGYDARHA		
Consenso	AVTGIISGIL EASKQAMFEH VASKMADVIA EWEKKHGKNY FENGYDARHA		
Epitopos de célula B		*****	
	451		500
cepa 536	AFLEDNFKIL SQYNKEYSVE RSVLITQQHW DTLIGELAGV TRNGDKTSLG		
cepa 536	AFLEDNFEIL SQYNKEYSVE RSVLITQQHW DTLIGELAGV TRNGDKTSLG		
cepa CFT073	AFLEDNFKIL SQYNKEYSVE RSVLITQQHW DTLIGELAGV TRNGDKTSLG		
Grupo A	AFLEDNFKIL SQYNKEYSVE RSVLITQQHW DTLIGELASV TRNGDKTSLG		
cepa E110019	AFLEDNFKIL SQYNKKYSVE RSVLITQQHW DTLIGELAGV TRNGDKTSLG		
Consenso	AFLEDNF-IL SQYNK-YSVE RSVLITQQHW D-LIGELA-V TRNGDKTSLG		
		SEQ ID NO: 446	SEQ ID NO: 447
Epitopos de célula B		** *****	
	501		550
cepa 536	KSYIDYYEEG KRLEKKPDEF QKQVFDPLKG NIDLSDSKSS TLLKFVTPLL		
cepa 536	KSYIDYYEEG KRLEKEPDEF QKQVFDPLKG NIDLSVIKSS TLLKFITPLL		
cepa CFT073	KSYIDYYEEG KRLEKKPDEF QKQVFDPLKG NIDLSDSKSS TLLKFVTPLL		
Grupo A	KSYIDYYEEG KRLEKRPKEF QQQIFDPLKG NIDLSDSKSS TLLKFVTPLL		
cepa E110019	KSYIDYYEEG KRLEKKTDEF QKQVFDPLKG NIDLSDSKSS TLLKFVTPLL		
Consenso	KSYIDYYEEG KRLE----EF Q-Q-FDPLKG NIDLS--KSS TLLKF-TPLL		
		SEQ ID NO: 448	
Epitopos de célula B	*****	*****	*
	551		600
cepa 536	TPGEEIRERR QSGKYEYITE LLVKGVDKWT VKGVQDKGSV YDYSNLIQHA		
cepa 536	TPGKEIRERR QSGKYEYITE LLVKGVDKWT VKGVQDKGSV YDYSNLIQHA		
cepa CFT073	TPGEEIRERR QSGKYEYITE LLVKGVDKWT VKGVQDKGSV YDYSNLIQHA		
Grupo A	TPGEEIRERR QSGKYEYITE LLVKGVDKWT VKGVQDKGSV YDYSNLIQHA		
cepa E110019	TPGEEIRERR QSGKYEYITE LLVKGVDKWT VKGVQDKGAV YDYSNLIQHA		
Consenso	TPG-EIRERR QSGKYEYITE LLVKGVDKWT VKGVQDKG-V YDYSNLIQHA		
		SEQ ID NO: 449	SEQ ID NO: 450
Epitopos de célula B	*****	*****	*

	601		650
cepa 536	SVGNNQYREI RIESHLGDGD DKVFLAAGSA NIYAGKGHDV VYYDKTDTGY		
cepa 536	SVGNNQYREI RIESHLGDGD DKVFLSAGSA NIYAGKGHDV VYYDKTDTGY		
cepa CFT073	SVGNNQYREI RIESHLGDGD DKVFLSAGSA NIYAGKGHDV VYYDKTDTGY		
Grupo A	SVGNNQYREI RIESHLGDGD DKVFLSAGSA NIYAGKGHDV VYYDKTDTGY		
cepa E110019	SVGNNQYRGI RIESHLGDGD DKVFLSAGSA NIYAGKGHDV VYYDKTDTGY		
Consenso	<u>SVGNNQYR-I RIESHLGDGD DKVFL-AGSA NIYAGKGHDV VYYDKTDTGY</u>		
	SEQ ID NO: 451		SEQ ID NO: 452
Epitopos de célula B	*****	***** *	*****
	651		700
cepa 536	LTIDGTKATE AGNYTVTRVL GGDVKVLQEV VKEQEVSVGK RTEKTQYRSY		
cepa 536	LTIDGTKATE AGNYTVTRVL GGDVKVLQEV VKEQEVSVGK RTEKTQYRSY		
cepa CFT073	LTIDGTKATE AGNYTVTRVL GGDVKILQEV VKEQEVSVGK RTEKTQYRSY		
Grupo A	LTIDGTKATE AGNYTVTRVL GGDVKVLQEV VKEQEVSVGK RTEKTQYRSY		
cepa E110019	LTIDGTKATE AGNYTVTRVL GGDVKVLQEV AKEQEVSVGK RTEKTQYRSY		
Consenso	<u>LTIDGTKATE AGNYTVTRVL GGDVK-LQEV -KEQEVSVGK RTEKTQYRSY</u>		
			SEQ ID NO: 453
Epitopos de célula B	*	***** ****	***** *****
	701		750
cepa 536	EFTHINGTDL TETDNLYSVE ELIGTNRADK FFGSKFTDIF HGADGDDHIE		
cepa 536	EFTHINGTDL TETDNLYSVE ELIGTNRADK FFGSKFTDIF HGADGDDHIE		
cepa CFT073	EFTHINGKNL TETDNLYSVE ELIGTTADK FFGSKFTDIF HGADGDDHIE		
Grupo A	EFTHINGKNL TETDNLYSVE ELIGTTADK FFGSKFTDIF HGADGDDHIE		
cepa E110019	EFTHINGKNL TETDNLYSVE ELIGTTADK FFGSKFTDIF HGADGDDLIE		
Consenso	<u>EFTHING--L TETDNLYSVE ELIGT-RADK FFGSKFTDIF HGADGDD-IE</u>		
	SEQ ID NO: 454		SEQ ID NO: 455
Epitopos de célula B	**** **		*****
	751		800
cepa 536	GNDGNDRLYG DKGNDTLRGG NGDDQLYGGD GNDKLTGGVG NNYLNGGDGD		
cepa 536	GNDGNDRLYG DKGNDTLRGG NGDDQLYGGD GNDKLTGGVG NNYLNGGDGD		
cepa CFT073	GNDGNDRLYG DKGNDTLRGG NGDDQLYGGD GNDKLIGGTG NNYLNGGDGD		
Grupo A	GNDGNDRLYG DKGNDTLRGG NGDDQLYGGD GNDKLIGGTG NNYLNGGDGD		
cepa E110019	GNDGNDRLYG DKGNDTLSSG NGDDQLYGGD GNDKLIGGAG NNYLNGGDGD		
Consenso	<u>GNDGNDRLYG DKGNDTL-GG NGDDQLYGGD GNDKL-GG-G NNYLNGGDGD</u>		
	SEQ ID NO: 456	SEQ ID NO: 457	SEQ ID NO: 458
Epitopos de célula B	*****	*****	*****
	801		850
cepa 536	DELQVQGNSL AKNVLSGGKG NDKLYGSEGA DLLDGGEGND LLKGGYGNDI		
cepa 536	DELQVQGNSL AKNVLSGGKG NDKLYGSEGA DLLDGGEGND LLKGGYGNDI		
cepa CFT073	DELQVQGNSL AKNVLSGGKG NDKLYGSEGA DLLDGGEGND LLKGGYGNDI		
Grupo A	DELQVQGNSL AKNVLSGGKG NDKLYGSEGA DLLDGGEGND LLKGGYGNDI		
cepa E110019	DELQVQGNSL AKNVLSGGKG NDKLYGSEGA DLLDGGEGND LLKGGYGNDI		
Consenso	<u>DELQVQGNSL AKNVLSGGKG NDKLYGSEGA DLLDGGEGND LLKGGYGNDI</u>		
Epitopos de célula B	*****	*****	*****
	851		900
cepa 536	YRYLSGYGHH IIDDDGGKDD KLSLADIDFR DVAFKREGND LIMYKAEGNV		
cepa 536	YRYLSGYGHH IIDDDGGKDD KLSLADIDFR DVAFKREGND LIMYKAEGNV		
cepa CFT073	YRYLSGYGHH IIDDDGGKDD KLSLADIDFR DVAFRREGND LIMYKAEGNV		
Grupo A	YRYLSGYGHH IIDDEGGKDD KLSLADIDFR DVAFKREGND LIMYKAEGNV		
cepa E110019	YRYLSGYGHH IIDDDGGKED KLSLADIDFR DVAFKREGND LIMYKAEGNV		
Consenso	<u>YRYLSGYGHH IIDD-GGK-D KLSLADIDFR DVAF-REGND LIMYKAEGNV</u>		
	SEQ ID NO: 459		SEQ ID NO: 460
Epitopos de célula B	*****	**	

901 950

cepa 536 LSIGHKNGIT FRNWFEKESG DISNHQIEQI FDKDGRVITP DSLKKAFEYQ
 cepa 536 LSIGHKNGIT FRNWFEKESG DISNHQIEQI FDKDGRVITP DSLKKAFEYQ

cepa CFT073 LSIGHKNGIT FRNWFEKESG DISNHQIEQI FDKDGRVITP DSLKKALEYQ
 Grupo A LSIGHKNGIT FKNWFEKESD DLSNHQIEQI FDKDGRVITP DSLKKAFEYQ
 cepa E110019 LSIGHENGIT FRNWFEKESG DISNHQIEQI FDKGGRIITP DSLKKALEYQ
 Consenso LSIGH-NGIT F-NWFEKES- D-SNHQIEQI FDK-GR-ITP DSLKKA-EYQ
 SEQ ID NO: 461

Epitopos de célula B *****

951 1000

cepa 536 QSNNQANYVY GEYASTYADL DNLNPLINEI SKIISAAGNF DVKEERSAAS
 cepa 536 QSNNQANYVY GEYASTYADL DNLNPLINEI SKIISAAGNF DVKEERSAAS
 cepa CFT073 QSNNKASYVY GNDALAYGSQ DNLNPLINEI SKIISAAGNF DVKEERAAAS
 Grupo A QSNNKASYVY GHDASTYGSQ DNLNPLINEI SKIISAAGNF DVKEERSAAS
 cepa E110019 QRNNKASYVY GNDALAYGSQ DNLNLLINEI SKIISAAGNF DVKEERTAAS
 Consenso Q-NN--YVY G--A--Y-- DNLN-LINEI SKIISAAGNF DVKEER-AAS
 SEQ ID NO: 462

Epitopos de célula B *****

1001 1024

cepa 536 LLQLSGNASD FSYGRNSITL TASA
 cepa 536 LLQLSGNASD FSYGRNSITL TASA
 cepa CFT073 LLQLSGNASD FSYGRNSITL TASA
 Grupo A LLQLSGNASD FSYGRNSITL TASA
 cepa E110019 LLQLSGNASD FSYGRNSITL TTSA
 Consenso LLQLSGNASD FSYGRNSITL T-SA
 SEQ ID NO: 463

Epitopos de célula B *****

Epitopos de célula B

5 SEQ ID NO: 464 QSAKQSAANKLHSAGQSTKDALKKAAEQTRNA
 SEQ ID NO: 465 DYKGQGSS
 SEQ ID NO: 466 QYDEKNGTAI
 SEQ ID NO: 467 QKAGNKLGGSAENIGDNLGK
 SEQ ID NO: 468 IKKQKSGSNVSSSEL
 10 SEQ ID NO: 469 ADADTGTKAAAG
 SEQ ID NO: 470 AQGLSTSAA
 SEQ ID NO: 471 SGISAA
 SEQ ID NO: 472 EKKHGKNYFENGYDA
 SEQ ID NO: 473 GVTRNGDKTLS
 SEQ ID NO: 474 DYYEEGKRLEKPPDEFQK
 15 SEQ ID NO: 475 IDLSDSKS
 SEQ ID NO: 476 LTPGEEIRERRQSGKY
 SEQ ID NO: 477 VKGVQDKGSVY
 SEQ ID NO: 478 SVGNNQY
 SEQ ID NO: 479 HLGDDGDD
 20 SEQ ID NO: 480 YDKTDTGYL
 SEQ ID NO: 481 GTKATEAGNY
 SEQ ID NO: 482 EVSVGKRTEKTQY
 SEQ ID NO: 483 GTDLTET
 SEQ ID NO: 484
 25 SEQ ID NO: 485 LSGGKGNDKLYGSEGADLLDGEGENDLLKGGYGN
 SEQ ID NO: 486 IDDDGGKDDKL
 SEQ ID NO: 487 EKESGDISNH
 SEQ ID NO: 488 GRVITPDSLK
 30 SEQ ID NO: 489 EYQSSNNQANYV
 SEQ ID NO: 490 YASTYADL
 SEQ ID NO: 491 NFDVKEERS
 SEQ ID NO: 492 GNASDFS

Proteína upec948

La proteína “upec948” de *E. coli* UPEC también se conoce como: “c0975” de CFT073.

Cuando se usa de acuerdo con la presente invención, la proteína upec948 puede tomar varias formas. Las secuencias preferidas de upec948 tienen el 50 % o más de identidad (por ejemplo el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más) con las SEQ ID NOs 82-84. Esto incluye variantes (por ejemplo, variantes alélicas, homólogos, ortólogos, parálogos, mutantes, etc).

Otras secuencias preferidas de upec948 comprenden al menos *n* aminoácidos consecutivos de las SEQ ID NOs 82-84, en donde *n* es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos comprenden un epítipo o fragmento inmunogénico de upec948. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o el N-terminal de las SEQ ID NOs 82-84. Los fragmentos de ejemplo son los fragmentos conservados de las SEQ ID NOs identificados en la alineación de secuencia a continuación.

Grupo A: cepa RS218, E2348-69 y CFT073 (SEQ ID NO: 82)

cepa HS (SEQ ID NO: 83)

cepa B y C (SEQ ID NO: 84)

	1		50
Grupo A	VSLSTALRMT	CRRRLSLIV GPASLNRFP	PFQHFQQRHN VSNWGRPKN
cepa HS	VSLSTALRMT	CRRRLSLIV GPASLNRFP	PFQHFQQRHN VSNWGRPKN
cepa B y C	VSLSTALRMT	CRRRLSLIV GPASLNRFP	PVQHFQQRHN VSNWGRPKN
Consenso	VSLSTALRMT	CRRRLSLIV GPASLNRFP	P-QHFQQRHN VSNWGRPKN
		SEQ ID NO: 493	SEQ ID NO: 494
Epítipos de célula B			** *****

	51		100
Grupo A	GGDICHQIVN	RQAVGKPAST DFFNKKVTTS	TDMAVRSAGS ISAISCAVSA
cepa HS	GGDICHQIVN	RQAVGKPAST DFFNKKVTTS	TDMAVRSAGS ISAISCAVSA
cepa B y C	GGDICHQIVN	RQAVGKPAST DFFNKKVTTS	TDMAVRSAGS ISAISCAVSA
Consenso	GGDICHQIVN	RQAVGKPAST DFFNKKVTTS	TDMAVRSAGS ISAISCAVSA
		SEQ ID NO: 495	
Epítipos de célula B	***	***** **	**** *****

	101		150
Grupo A	GLEMRGITVI	IAFTSISIMA CRRVPRSAPD	CGLRSTISVI SVLPRMLGVS
cepa HS	GLEMRGITVI	IAFTSISIMA CRRVPRSAPD	CGLRSTISVI SVLPRMMGVS
cepa B y C	GLEMRGITVI	IAFTSISIMA CRRVPRSAPD	CGLRSTISVI SVLPRMMGVS
Consenso	GLEMRGITVI	IAFTSISIMA CRRVPRSAPD	CGLRSTISVI SVLPR-MGVS
Epítipos de célula B			***** **

	151
Grupo A	S
cepa HS	S
cepa B y C	S
Consenso	S

Epítipos de célula B

SEQ ID NO: 496 HNVSNWGRPKNNGGD
 SEQ ID NO: 497 AVGKPASTDF
 SEQ ID NO: 498 VTTSTDMAVR
 SEQ ID NO: 499 VPRSAPDCG

Proteína upec1232

La proteína “upec1232” de *E. coli* UPEC se describe en la referencia 6 (SEQ ID 138) también se conoce como: “c1275” de CFT073.

Cuando se usa de acuerdo con la presente invención, la proteína upec1232 puede tomar varias formas. Las secuencias preferidas de upec1232 tienen el 50 % o más de identidad (por ejemplo, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más) con las SEQ ID NOs 85-91. Esto incluye variantes (por ejemplo, variantes alélicas, homólogos, ortólogos, parálogos, mutantes, etc).

Otras secuencias preferidas de upec1232 comprenden al menos n aminoácidos consecutivos de las SEQ ID NOs 85-91, en donde n es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos comprenden un epítipo o fragmento inmunogénico de upec1232. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o el N-terminal de las SEQ ID NOs 85-91. Los fragmentos de ejemplo son los fragmentos conservados de las SEQ ID NOs identificados en la alineación de secuencia posterior.

cepa H10407 (SEQ ID NO: 85)
 cepa H10407 (SEQ ID NO: 86)
 cepa B7A (SEQ ID NO: 87)
 cepa 042 (SEQ ID NO: 88)
 cepa CFT073 (SEQ ID NO: 89)
 cepa 042 (SEQ ID NO: 90)
 cepa CFT073 (SEQ ID NO: 91)

		1				50
cepa	H10407	MIHLFKTCMI	TTFILGLMWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF
cepa	H10407	MIHLFKTCMI	TTFILGLMWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF
cepa	B7A	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF
cepa	042	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF
cepa	CFT073	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF
cepa	042	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF
cepa	CFT073	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF

cepa	H10407	MIHLFKTCMI	TTFILGLMWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF
cepa	H10407	MIHLFKTCMI	TTFILGLMWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF
cepa	B7A	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF
cepa	042	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF
cepa	CFT073	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF
cepa	042	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF
cepa	CFT073	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF
	Consenso	MIHLFKTCMI	TAFILGLTWS	APLRAQDQRY	ISIRNTDTIW	LPGNICAYQF
		SEQ ID NO: 500			SEQ ID NO: 501	

		51				100
cepa	H10407	RLDNNGNDEG	FGPLTITLQL	KDKYGQTLVT	RKMETEAFGD	SNATRTTDAF
cepa	H10407	RLDNNGNDEG	FGPLTITLQL	KDKYGQTLVT	RKMETEAFGD	SNATRTTDAF
cepa	B7A	RLDNNGNDEG	FGPLTITLQL	KDKYGQTLVT	RKMETEAFGD	SNATRTTDAF
cepa	042	RLDNNGNDEG	FGPLTITLQL	KDKYGQTLVT	RKMETEAFGD	SNATRTTDAF
cepa	CFT073	RLDNNGNDEG	FGPLTITLQL	KDKYGQTLVT	RKMETEAFGD	SNATRTTDAF
cepa	042	RLDNNGNDEG	FGPLTITLQL	KDKYGQTLVT	RKMETEAFGD	SNATRTTDAF
cepa	CFT073	RLDNNGNDEG	FGPLTITLQL	KDKYGQTLVT	RKMETEAFGD	SNATRTTDAF
	Consenso	RLDNNGNDEG	FGPLTITLQL	KDKYGQTLVT	RKMETEAFGD	SNATRTTDAF
Epitopos de célula B		*****	**		*****	*****

		101				150
cepa	H10407	LETECVENVA	TTEIIKATEE	SNGHRVSLPL	SVFDPQDYHP	LLITVSGKNV
cepa	H10407	LETECVENVA	TTEIIKATEE	SNGHRVSLPL	SVFNPQDYHP	LLITVSGKNV
cepa	B7A	LETECVENVA	TTEIIKATEE	SNGHRVSLPL	SVFNPQDYHP	LLITVSGKNV
cepa	042	LETECVENVA	TTEIIKATEE	SNGHRVSLPL	SVFNPQDYHP	LLITVSGKNV
cepa	CFT073	LETECVENVA	TTEIIKATEE	SNGHRVSLPL	SVFDPQDYHP	LLITVSGKNV
cepa	042	LETECVENVA	TTEIIKATEE	SNGHRVSLPL	SVFDPQDYHP	LLITVSGKNV

cepa CFT073 LETECVENVA TTEIIKATEE SNGHRVSLPL SVFDPQDYHP LLITVSGKNV
 Consenso LETECVENVA TTEIIKATEE SNGHRVSLPL SVF-PQDYHP LLITVSGKNV
 SEQ ID NO: 502

Epítomos de célula B *****

151
 cepa H10407 N
 cepa H10407 N
 cepa B7A N
 cepa O42 N
 cepa CFT073 N
 cepa O42 N
 cepa CFT073 N
 Consenso N

Epítomos de célula B

5 SEQ ID NO: 503 DNGGNDEGFG
 SEQ ID NO: 504 TEAFGDSNATRT
 SEQ ID NO: 505 KATEESNGHR
 SEQ ID NO: 506 FDPQDY

Proteína upec1875

10 La proteína fimbrial tipo 1, precursor de cadena A, se cita en el presente documento como "upec1875". La proteína "upec1875" de *E. coli* UPEC se describe en la referencia 6 (SEQ ID 221) también se conoce como: "orf1642" de *E. coli* NMEC cepa IHE3034, "c1936" de CFT073.

15 Cuando se usa de acuerdo a la presente invención, la proteína upec1875 puede tomar varias formas. Las secuencias preferidas de upec1875 tienen el 50 % o más de identidad (por ejemplo el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más) con las SEQ ID NOs 92-98. Esto incluye variantes (por ejemplo, variantes alélicas, homólogos, ortólogos, parálogos, mutantes, etc).

20 Otras secuencias preferidas de upec1875 comprenden al menos *n* aminoácidos consecutivos de las SEQ ID NOs 92-98, en donde *n* es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos comprenden un epítipo o fragmento inmunogénico de upec1875. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o el N-terminal de las SEQ ID NOs 92-98. Los fragmentos de ejemplo son los fragmentos conservados de las SEQ ID NOs identificados en la alineación de secuencia a continuación.

25 Grupo A: cepa E22, E110019, B7A y B171 (SEQ ID NO: 92)
 Grupo B: cepa EDL933, SAKAI, EC508, EC869, EC4024, EC4042, EC4045, EC4076, EC4113, EC4115, EC4196, EC4206, EC4401, EC4486, EC4501 and TW14588 (SEQ ID NO: 93)
 cepa SECEC (SEQ ID NO: 94)
 cepa O42 (SEQ ID NO: 95)
 Grupo C: cepa IHE3034, RS218, UTI89, F11 y APECO1 (SEQ ID NO: 96)
 cepa CFT073 (SEQ ID NO: 97)
 cepa E2348-69 (SEQ ID NO: 98)

	1	50
Grupo A	MKLKHVGMIV VSVLAMSSAA VSAAEGDESV TTTVNGGVIH FKGEVVNAAC	
Grupo B	MKLKHVGMIV VSVLAMSSAA VSAAEGDESV TTTVNGGVIH FKGEVVNAAC	
cepa SECEC	MKLKHVGMIV VSVLAMSSAA VSAAEGDESV TTTVNGGVIH FKGEVVNAAC	
cepa 042	MKLKHVGMIV VSVLAMSSAA VSAAEGDESV TTTVNGGVIH FKGEVVNAAC	
Grupo C	MKLKHVGIIIV VSVLAMSSAA VSAAEGDESV TTTVNGGVIH FKGEVVNAAC	
cepa CFT073	MKLKHVGIIIV VSVLAMSSAA VSAAEGDESV TTTVNGGVIH FKGEVVNAAC	

cepa E2348-69	MKLKHVGIIIV VSVLAMSSAA VSAAEGDESV MTTVNGGVIH FKGEVVNAAC	
Consenso	MKLKHVG-IV VSVLAMSSAA VSAAEGDESV -TTVNGGVIH FKGEVVNAAC	
	SEQ ID NO: 507	SEQ ID NO: 508

Epitopos de célula B

	51	100
Grupo A	AIDSESMNQT VELGQVRSSR LAKAGDLSSA VGFNIKLNDC DTNVSSNAAV	
Grupo B	AIDSESMNQT VELGQVRSSR LAKAGDLSSA VGFNIKLNDC DTNVSSNAAV	
cepa SECEC	AIDSESMNQT VELGQVRSSR LAKAGDLSSA VGFNIKLNDC DTNVSSNAAV	
cepa 042	AIDSESMNQT VELGQVRSSR LAKAGDLSSA VGFNIKLNDC DTNVSSNAAV	
Grupo C	AIDSESMNQT VELGQVRSSR LAKAGDLSSA VGFNIKLNDC DTNVSSNAAV	
cepa CFT073	AIDSESMNQT VELGQVRSSR LAKAGDLSSA VGFNIKLNDC DTNVSSNAAV	
cepa E2348-69	AIDSESMNQT VELGQVRSSR LAKAGDLSSA VGFNIKLNDC DTNVSSNAAV	
Consenso	AIDSESMNQT VELGQVRSSR LAKAGDLSSA VGFNIKLNDC DTNVSSNAAV	

Epitopos de célula B

	101	150
Grupo A	AFLGTTVTSN DDTLALQSSA AGSAQNVGIQ ILDRTGEVLI LDGATFSAKT	
Grupo B	AFLGTTVTSN DDTLALQSSA AGSAQNVGIQ ILDRTGEVLI LDGATFSAKT	
cepa SECEC	AFLGTTVTSN DDTLALQSSA AGSAQNVGIQ ILDRTGEVLI LDGATFSAKT	
cepa 042	AFLGTTVTSN DDTLALQSSA AGSAQNVGIQ ILDRTGEVLI LDGGTFSAKT	
Grupo C	AFLGTTVTSN DDTLALQSSA AGSAQNVGIQ ILDRTGEVLV LDGATFSAKT	
cepa CFT073	AFLGTTVTSN DDTLALQSSA AGSAQNVGIQ ILDSTGEVLV LDGATFSAKT	
cepa E2348-69	AFLGTTVTSN DDTLALQSSA AGSAQNVGIQ ILDRTGEVLV LDGATFSAKT	
Consenso	AFLGTTVTSN DDTLALQSSA AGSAQNVGIQ ILD-TGEVL- LDG-TFSAKT	

Epitopos de célula B

	151	187
Grupo A	DLIDGTNILP FQARYIALGQ SVAGTANADA TFKVQYL	
Grupo B	DLIDGTNILP FQARYIALGQ SVAGTANADA TFKVQYL	
cepa SECEC	DLIDGTNILP FQARYIALGQ SVAGTANADA TFKVQYL	
cepa 042	DLIDGTNILP FQARYIALGQ SVAGTANADA TFKVQYL	
Grupo C	DLIDGTNILP FQARYIALGQ SVAGTANADA TFKVQYL	
cepa CFT073	DLIDGTNILP FQARYIALGQ SVAGTANADA TFKVQYL	
cepa E2348-69	DLIDGTNILS FQARYIALGQ SVAGTANADA TFKVQYL	
Consenso	DLIDGTNIL- FQARYIALGQ SVAGTANADA TFKVQYL	
	SEQ ID NO: 509	SEQ ID NO: 510

Epitopos de célula B

Epitopos de célula B

- 5
- SEQ ID NO: 511 VSAAEGDESVTITV
 SEQ ID NO: 512 DTNVSSN
 SEQ ID NO: 513 TVTSNDDTLA
 SEQ ID NO: 514 SAAGSAQN
 SEQ ID NO: 515 SVAGTANADA

Proteína upec2820

- 10 La proteína homóloga YapH se cita en el presente documento como "upec2820". La proteína "upec2820" de *E. coli* NMEC se describe en la referencia 6 (SEQ ID 307) también se conoce como: "c2895" de CFT073.

Cuando se usa de acuerdo con la presente invención, la proteína upec2820 puede tomar varias formas. Las secuencias preferidas de upec2820 tienen el 50 % o más de identidad (por ejemplo el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más) con la SEQ ID NOs 99-100. Esto incluye variantes (por ejemplo, variantes alélicas, homólogos, ortólogos, parálogos, mutantes, etc).

- 15

Otras secuencias preferidas de upec2820 comprenden al menos n aminoácidos consecutivos de las SEQ ID NOs 99-100, en donde n es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos comprenden un epítipo o fragmento inmunogénico de upec2820. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o el N-terminal de las SEQ ID NOs 99-100. Los fragmentos de ejemplo son los fragmentos conservados de las SEQ ID NOs identificados en la alineación de secuencia a continuación.

cepa CFT073 (SEQ ID NO: 99)
cepa SECEC (SEQ ID NO: 100)

		1		50
cepa	CFT073	MNKVYKVIWN	HTTQKWDVVS ELTSCRKKCK STRLGIALSA MVLGGAIIN	
cepa	SECEC	MNKIYKVIWN	HTTQKWDVVS ELTSCRKKCK STRLGIALSA MVLGGAIIN	
	Consenso	MNK-YKVIWN	HTTQKWDVVS ELTSCRKKCK STRLGIALSA MVLGGAIIN	
			SEQ ID NO: 516	

		51		100
cepa	CFT073	CNNAMADVIL	SPDWRPGTNN SGVGAATVSG KTEYITGPNV VQSGGSGLIW	
cepa	SECEC	CNNAMADVIL	SPDWRPGTNN SGVGAATVSG KTEYITGPNV VQSGGSGLIW	
	Consenso	CNNAMADVIL	SPDWRPGTNN SGVGAATVSG KTEYITGPNV VQSGGSGLIW	
	Epitopos de célula B		*****	

		101		150
cepa	CFT073	MTVEQAILNG	YTTGDNLSGL IYVNTGEKTK TITVKDEVTG ASQTLQVFDT	
cepa	SECEC	MTVEQAILNG	YTTGDNLSGL IYVNTGEKTK TITVKDEVTG AYQTLQVFDT	
	Consenso	MTVEQAILNG	YTTGDNLSGL IYVNTGEKTK TITVKDEVTG A-QTLQVFDT	
	Epitopos de célula B		*****	

		151		200
cepa	CFT073	DSFSQRDAGT	GGNETIPGFS GTADFFNATR FVTANNGGTA ILDVGSPAIG	
cepa	SECEC	DSFSQRDAGT	GGNETIPGFS GTADFFNATR FVTANNGGTA ILDVGSPAIG	
	Consenso	DSFSQRDAGT	GGNETIPGFS GTADFFNATR FVTANNGGTA ILDVGSPAIG	
	Epitopos de célula B		SEQ ID NO: 517	

		201		250
cepa	CFT073	NFFKNTQLAV	ADGEGSSVVW NSVNDFYFQP GATMQGGGVT QKIIDSMKYA	
cepa	SECEC	NFFKNTQLAV	ADGEGSSVVW NSVNDFYFQP GATMQGGGVT QKIIDSMKYA	
	Consenso	NFFKNTQLAV	ADGEGSSVVW NSVNDFYFQP GATMQGGGVT QKIIDSMKYA	
	Epitopos de célula B		** *****	

		251		300
cepa	CFT073	GTITDWAGKV	HHINSLDDLK QYNQYLIKSL EDKTLQYKQY DAEFNKALIV	
cepa	SECEC	GTITDWAGKV	HHINSLDDLK QYNQYLIKSL EDKTLQYKQY DAEFNKALIV	
	Consenso	GTITDWAGKV	HHINSLDDLK QYNQYLIKSL EDKTLQYKQY DAEFNKALIV	

		301		350
cepa	CFT073	TKHNYNVDMT	AGGRIDSTPY KENVGLLAVL HATNNARAIL GKTGKLTGVL	
cepa	SECEC	TKHNYNVDMT	AGGRIDSTPY KENVGLLAVL HATNNARAIL GKTGKLTGVL	
	Consenso	TKHNYNVDMT	AGGRIDSTPY KENVGLLAVL HATNNARAIL GKTGKLTGVL	
	Epitopos de célula B		*** *****	

		351		400
cepa	CFT073	PAYGNNGGIV	ATNGGTGVNE GVIDAIGTEM IAYQDSTIVN DGTLFVWDNN	
cepa	SECEC	PAYGNNGGIV	ATNGGTGVNE GVIDAIGTEM IAYQDSTIVN DGTLFVWDNN	
	Consenso	PAYGNNGGIV	ATNGGTGVNE GVIDAIGTEM IAYQDSTIVN DGTLFVWDNN	
	Epitopos de célula B		*****	

		401		450
cepa	CFT073	DKYALQAEQM	VAGSNGSSAI NNGVINIRPF KNAFAPEGIN TAIVVSNGGM	
cepa	SECEC	DKYALQAEQM	VAGSNGSSAI NNGVINIRPF KNAFAPEGIN TAIVVSNGGM	
	Consenso	DKYALQAEQM	VAGSNGSSAI NNGVINIRPF KNAFAPEGIN TAIVVSNGGM	
	Epitopos de célula B		*****	

ES 2 662 716 T3

		451	500
cepa	CFT073	ATNKGITINIT ADASTNDNNG KTRGVNVGAG GSFINSAFGS INV GIAEDKT	
cepa	SECEC	ATNKGITINIT ADASTNDNNG KTRGVNVGAG GSFINSAFGS INV GIAEDKT	
Consenso		ATNKGITINIT ADASTNDNNG KTRGVNVGAG GSFINSAFGS INV GIAEDKT	
Epitopos de célula B		*****	*****
		501	550
cepa	CFT073	ATHSAVGSA IEVQNGANKV VNEGTFILGR GAQNGYILA KDAGTVDVVN	
cepa	SECEC	ATHSAVGSA IEVQNGANKV VNEGTFILGR GAQNGYILA KDAGSDVVN	
Consenso		ATHSAVGSA IEVQNGANKV VNEGTFILGR GAQNGYILA KDAG-VDVVN	
Epitopos de célula B		*****	*****
		551	600
cepa	CFT073	KGTITIDGHD SDAPALNVGM LANNSSGMKN SGIINVNLN STGLQVINAG	
cepa	SECEC	KGTITIDGYD SDAPALNVGM LANNSSGMKN SGIINVNLN STGLQVINAG	
Consenso		KGTITIDG-D SDAPALNVGM LANNSSGMKN SGIINVNLN STGLQVINAG	
SEQ ID NO: 518		SEQ ID NO: 519	
Epitopos de célula B		*****	*****
		601	650
cepa	CFT073	QLNSDGTINV GGKGISSGFR NYGAWVEGAG SNVNVSGKIS LAGTGAVGVF	
cepa	SECEC	QLNSDGTINV GEGISSGFR NYGAWVEGAR SNVNVSGKIN LSGTGAVGVF	
Consenso		QLNSDGTINV GG-GISSGFR NYGAWVEGA- SNVNVSGKI- L-GTGAVGVF	
SEQ ID NO: 520			
Epitopos de célula B		*****	*****
		651	700
cepa	CFT073	AKDGGSLTSL GNGAVLFGSS DQIGFYVYGK DSAIHNTGSG VMDVSTENST	
cepa	SECEC	AKDGGSLTSL GNGAVLFGSS DQIGFYVYGK DSAIHNTGSG VMDVSTENST	
Consenso		AKDGGSLTSL GNGAVLFGSS DQIGFYVYGK DSAIHNTGSG VMDVSTENST	
SEQ ID NO: 521			
Epitopos de célula B		*****	*****
		701	750
cepa	CFT073	LFRIASGATF QGTADASSAL TASGKNSYAL IATGKSDGGV ASTVTSGGMT	
cepa	SECEC	LFRIASGATF QGTADASSAL TASGKNSYAL IATGKSDGGV ASTVTSGGMT	
Consenso		LFRIASGATF QGTADASSAL TASGKNSYAL IATGKSDGGV ASTVTSGGMT	
Epitopos de célula B		***	*****
		751	800
cepa	CFT073	INLTGEGATA TLIEGGAQGT IESNAIINMD NASAIAGIAD GNGYDISGKL	
cepa	SECEC	INLTGEGATA TLIEGGAQGT IESNAIINMD NASAIAGIAD GNGYDISGKL	
Consenso		INLTGEGATA TLIEGGAQGT IESNAIINMD NASAIAGIAD GNGYDISGKL	
Epitopos de célula B		*****	*****
		801	850
cepa	CFT073	INPKDKTLL TAGAQLSSTQ DKVTGYIARN GATLNNTGNI IFTGKNTVGV	
cepa	SECEC	INPKDKTLL TAGAQLSSTQ DKVTGYIARN GATLNNTGNI IFTGKNTVGV	
Consenso		INPKDKTLL TAGAQLSSTQ DKVTGYIARN GATLNNTGNI IFTGKNTVGV	
Epitopos de célula B		*****	*****
		851	900
cepa	CFT073	RVEEGAVGTN SGNITVQDGG VGLIANATQD VTTINNSGNL VLKGGDNANR	
cepa	SECEC	RVEEGAVGTN SGNITVQDGG VGLIANATQD VTTINNSGNL VLKGGDNANR	
Consenso		RVEEGAVGTN SGNITVQDGG VGLIANATQD VTTINNSGNL VLKGGDNANR	
Epitopos de célula B		*****	*****
		901	950
cepa	CFT073	TTGIKASGTT TTVNMTAGTI SLQGQGAIGV EASNKGTVNL DGSAPNFAA	
cepa	SECEC	TTGIKASGTT TTVNMTAGTI SLQGQGAIGV EASNKGTVNL DGSAPNFAA	
Consenso		TTGIKASGTT TTVNMTAGTI SLQGQGAIGV EASNKGTVNL DGSAPNFA-	
Epitopos de célula B		*****	*****

		951		1000
cepa	CFT073	DGSGITDQIA	FRIIGDGATI	KTNIAPGTLL
cepa	SECEC	DGSGITDQIA	FRIIGDGATI	KTNIAPGTLL
	Consenso	DGSGITDQIA	FRIIGDGATI	KTNIAPGTLL
		SEQ ID NO: 522		
Epitopos de célula B		*****	***	*****
		1001		1050
cepa	CFT073	SLLMKTS GTG	SRGIWATGKG	SNVLADAGSD
cepa	SECEC	SLLMKTS GTG	SRGIWATGKG	SNVLADAGSD
	Consenso	SLLMKTS GTG	SRGIWATGKG	SNVLADAGSD
		****	*****	*****
		1051		1100
cepa	CFT073	LKQGASVNLV	GDGAVVAEVD	GNEYALD GSI
cepa	SECEC	LKQGASVNLV	GDGAVVAEVD	GNEYALD GSI
	Consenso	LKQGASVNLV	GDGAVVAEVD	GNEYALD GSI
Epitopos de célula B		****	*****	*****
		1101		1150
cepa	CFT073	NAKG FITRNQ	GLLINNGNID	FTTGT DNIGV
cepa	SECEC	NAKG FITRNQ	GLLINNGNID	FTTGT DNIGV
	Consenso	NAKG FITRNQ	GLLIN-GNID	FTTGT DNIGV
		SEQ ID NO: 523		
Epitopos de célula B		*	**	*****
		1151		1200
cepa	CFT073	LFVEGAQSQI	TSTGGDIVAV	DGEAAIKLGA
cepa	SECEC	LFVEGEHAQI	TSTGGDIVAV	DGEAAIKLGA
	Consenso	LFVEG---QI	TSTGGDIVAV	DGEAAIKLGA
		SEQ ID NO: 524		
Epitopos de célula B		****	*****	*****
		1201		1250
cepa	CFT073	HGILLDTGAV	GLVIDGAKIN	VNAAGAVGHG
cepa	SECEC	HGILLDTGAV	GLVIDGAKIN	VNAAGAVGHG
	Consenso	HGILLDTGAV	GLVIDGAKIN	VNAAGAVGHG
Epitopos de célula B		*****	*****	
		1251		1300
cepa	CFT073	ADGIGVRTSA	SLAKTNSGTI	NVDGSGIALA
cepa	SECEC	ADGIGVRTSA	SLAKTNSGTI	NVDGSGIALA
	Consenso	ADGIGVRTSA	SLAKTNSGTI	NVDGSGIALA
Epitopos de célula B		*****	****	*****
		1301		1350
cepa	CFT073	LVINLKGT DG	TGIFANTKDG	AVVKSGASVN
cepa	SECEC	LVINLKGT DG	TGIFANTKDG	AVVKSGASVN
	Consenso	LVINLKGT-G	TGIFANTKDG	AVVKSGASVN
		SEQ ID NO: 525		SEQ ID NO: 526
Epitopos de célula B		****	*****	*****
		1351		1400
cepa	CFT073	QSGNLISASL	SHAVVDASKA	QSFTNKGQIK
cepa	SECEC	QSGNLISASL	SHAVVDASKA	QSFTNKGQIK
	Consenso	QSGNLISASL	SHAVVDASKA	QSFTNKGQIK
		SEQ ID NO: 527		
Epitopos de célula B		****	*****	*****
		1401		1450
cepa	CFT073	NDSGAEIQGV	VALNGGDNTF	TNKG SITGTV
		SAKEGNNTFL		
		FDDGSTLTGE		

cepa	SECEC		NDSGAEIQGV VALNGGDNTF TNKGSITGTV SAKEGNNTFL FDDGSILTGE
	Consenso		NDSGAEIQGV VALNGGDNTF TNKGSITGTV SAKEGNNTFL FDDGS-LTGE
Epitopos de célula B		*****	*****
1451			
cepa	CFT073		VTAGNGNNNV TLNGKTHVDQ VTAGTGKNTF TIKGEGATWN LLDGGQGDS
cepa	SECEC		VAAGNGNNNV TLNGKAHVDK VTAGTGKNTF TIKGEGATWN LLDGGQGDS
	Consenso		V-AGNGNNNV TLNGK-HVD- VTAGTGKNTF TIKGEGATWN LLDGGQGDS
		SEQ ID NO: 528	SEQ ID NO: 529
Epitopos de célula B		*****	*****
1501			
cepa	CFT073		SLIFDNAIHT LDSVVKLQNF EHVGLKNSSL VTLKEALVLT DGGNGPGSVD
cepa	SECEC		SLIFDNAIHT LDSAVKLRNF EHVGLKNSSL VTLKEALVLT DGGTGPVSVD
	Consenso		SLIFDNAIHT LDS-VKL-NF EHVGLKNSSL VTLKEALVLT DGG-GPGSVD
		SEQ ID NO: 530	
Epitopos de célula B		*	*****
1551			
cepa	CFT073		IESGSELAI PAVAGNFTFD PLLTGKGTLS ARLDADTSF EFSHNVDQF
cepa	SECEC		IESGSELAI PAVAGNFTFD PLLTGKGTLS ARLDADTSF EFSHNVDQF
	Consenso		IESGSELAI PAVAGNFTFD PLLTGKGTLS ARLDADTSF EFSHNVDQF
		SEQ ID NO: 531	
Epitopos de célula B		***	*****
1601			
cepa	CFT073		AGTLKLGTSS FALEGLNTSG LTHAMLMSET GNITTVGSGV QQIGGLGFNG
cepa	SECEC		AGTLKLGTSS FALEGLNTSG LTHAMLMSET GNITTVGSGV QQIGGLGFNG
	Consenso		AGTLKLGTSS FALEGLNTSG LTHAMLMSET GNITTVGSGV QQIGGLGFNG
Epitopos de célula B			*****
1651			
cepa	CFT073		GTLIFGSVMP GDTIASNSIE TSAAGTLDIR GKGTIQVTMP DEVINDIPAV
cepa	SECEC		GTLIFGSVMP GDTIASNSIE TSAAGTLDIR GKGTIQVTMP DEVINDIPAV
	Consenso		GTLIFGSVMP GDTIASNSIE TSAAGTLDIR GKGTIQVTMP DEVINDIPAV
Epitopos de célula B		**	*****
1701			
cepa	CFT073		DTRKNLLEQD DAQTLVTLVN AAGTVTGTGG QLQLVDENGQ AISHSQTDFV
cepa	SECEC		DTRKNLLEQD DAQTLVTLVN AAGTVTGTGG QLQLVDENGQ AISHSQTDFV
	Consenso		DTRKNLLEQD DAQTLVTLVN AAGTVTGTGG QLQLVDENGQ AISHSQTDFV
Epitopos de célula B		***	***
1751			
cepa	CFT073		TQGGEVVAQG NYDYKLLGSS DGIKGDGLYI GYGLKSLDLQ GTGDKALVLT
cepa	SECEC		TQGGEVVAQG NYDYKLLGSS DGVKGDGLYI GYGLKSLDLQ GTGDKALVLT
	Consenso		TQGGEVVAQG NYDYKLLGSS DG-KGDGLYI GYGLKSLDLQ GTGDKALVLT
		SEQ ID NO: 532	
Epitopos de célula B		*****	*****
1801			
cepa	CFT073		PRANAQGLQT DLGAQLTGAG DLAIEAAGQV VTLNNGGNNY TGDTLVRSQT
cepa	SECEC		PRANAQGLQT DLGAQLTGAG DLAIEAAGQV VTLNNGGNNY TGDTLVRSQT
	Consenso		PRANAQGLQT DLGAQLTGAG DLAIEAAGQV VTLNNGGNNY TGDTLVRSQT
Epitopos de célula B		*****	*****
1851			
cepa	CFT073		LQMANDNVLG ATGNLNVASN AVFRTNGYSQ TVGALQTETG AHQILDGSGV
cepa	SECEC		LQMANDNVLG ATGSLNVASN AVFRTDYSQ TVGALQTETG AHQILDGSGV
	Consenso		LQMANDNVLG ATG-LNVASN AVFRT-GYSQ TVGALQTETG AHQILDGSGV
		SEQ ID NO: 533	SEQ ID NO: 534

Epitopos de célula B

**** *

		1901		1950
cepa	CFT073	LTVSGTQRQP	GDDNGGIIEN NVLSGEGTLA VTGSNLTVHG	TNIGFTGNAS
cepa	SECEC	LTVSGTQRQP	GDDNGGIIEN NVLTGDGTLA VTGSNLTVHG	TNIGFTGNVS
	Consenso	<u>LTVSGTQRQP</u>	<u>GDDNGGIIEN NVL-G-GTLA</u>	<u>VTGSNLTVHG TNIGFTGN-S</u>
				SEQ ID NO: 535

Epitopos de célula B

***** *

		1951		2000
cepa	CFT073	LTQGALVEMN	GAQGLGSQGS ISFESLNDRL AIDIADGSGV	SSNLSKSLSG
cepa	SECEC	LTRGSLVEMN	GAQGLGSQGS ISFESLNDRL AIDIADGSGV	SSNLSKSLSG
	Consenso	<u>LT-G-LVEMN</u>	<u>GAQGLGSQGS ISFESLNDRL</u>	<u>AIDIADGSGV SSNLSKSLSG</u>
				SEQ ID NO: 536

Epitopos de célula B

***** * ***** *

		2001		2050
cepa	CFT073	EGSVGILNTT	DLTSLGDNEN FSGEFRVQKD AALRASDEKH	LGTGLIDSDG
cepa	SECEC	KGSVGILNTT	DLTSLGDNEN FSGEFRVQKD AALRASDEKH	LGTGLIDSDG
	Consenso	<u>-GSVGILNTT</u>	<u>DLTSLGDN-N FSGEFRVQKD</u>	<u>AALRASDEKH LGTGLIDSDG</u>
				SEQ ID NO: 537
				SEQ ID NO: 538

Epitopos de célula B

*** ***** **

		2051		2100
cepa	CFT073	VTWLTASGNW	LLKNDITGSG ALVKQGAGNL IINHELTYTG	DTTVESGVLI
cepa	SECEC	VTWLTASGNW	LLKNDITGSG ALVKQGAGNL IINHELTYTG	DTTVENGVLII
	Consenso	<u>VTWLTASGNW</u>	<u>LLKNDITGSG ALVKQGAGNL</u>	<u>IINHELTYTG DTTVE-GVLI</u>
				**** *

Epitopos de célula B

		2101		2150
cepa	CFT073	VGDDSVTRAA	GATLSGSKNI HVLNGGTLTG LGTVSGQVNN	QGTLASINAL
cepa	SECEC	VGDDSVTRAA	GATLSGSKNI HVLNGGTLTG LGTVSGQVNN	QGTLASINAL
	Consenso	<u>VGDDSVTRAA</u>	<u>GATLSGSKNI HVLNGGTLTG</u>	<u>LGTVSGQVNN QGTLASINAL</u>
				SEQ ID NO: 539

Epitopos de célula B

***** ***** *

		2151		2200
cepa	CFT073	SGYETAIEVGN	FTVGSLTNTG VIRLAGGKTG NTLTVNGDYT	GGGTLIINTV
cepa	SECEC	SGYETAIEAGN	FTVGSLTNTG VIRLAGGKTG NTLTVNGDYT	GGGTLIINTV
	Consenso	<u>SGYETAIE-GN</u>	<u>FTVGSLTNTG VIRLAGGKTG</u>	<u>NTLTVNGDYT GGGTLIINTV</u>
				SEQ ID NO: 540

Epitopos de célula B

***** ***** *

		2201		2250
cepa	CFT073	LGDDTSTTDK	LIVTGNTSGD TGVVVNNVRG QGAQTADGIE	IVHVGGQSDG
cepa	SECEC	LGDDTSATDK	LIVTGNTSGD TGVVVNNVRG QGAQTADGIE	IVHVGGQSDG
	Consenso	<u>LGDDTS-TDK</u>	<u>LIVTGNTSGD TGVVVNNVRG</u>	<u>QGAQTADGIE IVHVGGQSDG</u>
				SEQ ID NO: 541

Epitopos de célula B

***** ***** *

		2251		2300
cepa	CFT073	NFRLQNRAVA	GAWEYFLHKG NAGGTDGNWY LRSELPPEPQ	PQPQPQPQPQ
cepa	SECEC	NFRLQNRAVA	GAWEYFLHKG NAGGTDGNWY LRSELPPE..	
	Consenso	<u>NFRLQNRAVA</u>	<u>GAWEYFLHKG NAGGTDGNWY</u>	<u>LRSELPPE-~</u>

Epitopos de célula B

** * ***** *

2301 2350
 cepa CFT073 PQQPQPQPQ PQPHTPDKP VQKVYRPEAG SYIANIAAAN TLFNIRMHDR
 cepa SECEC PQQPQPQPQ PQPHTPDKP VQKVYRPEAG SYIANIAAAN TLFNIRMHDR
 Consenso PQQPQPQPQ PQPHTPDKP VQKVYRPEAG SYIANIAAAN TLFNIRMHDR
 SEQ ID NO: 542

Epitopos de célula B ***** **

2351 2400
 cepa CFT073 EGETYYTDVF TGEKKATSMW MRHIGGHNRW KDSSSQLNTQ SNRYVVQLGG
 cepa SECEC EGETYYTDVF TGEKKATSMW MRHIGGHNRW KDSSSQLNTQ SNRYVVQLGG
 Consenso EGETYYTDVF TGEKKATSMW MRHIGGHNRW KDSSSQLNTQ SNRYVVQLGG
 Epitopos de célula B *****

2401 2450
 cepa CFT073 SIAQWTDGQD RLQQGIMAGY GNEKSSTTSS LSGYKSKGAI NGYSTGLYGT
 cepa SECEC SIAQWTDGQD RLQLGIMAGY GNEKSSTTSS LSGYKSKGAI NGYSTGLYGT
 Consenso SIAQWTDGQD RLQ-GIMAGY GNEKSSTTSS LSGYKSKGAI NGYSTGLYGT
 SEQ ID NO: 543
 Epitopos de célula B ***** **

2451 2500
 cepa CFT073 WQQNDGNDNG AYVDTWIIQY WFNNTVNGEK LAESWKS RG FTGSVEAGYT
 cepa SECEC WQQNDGNDNG AYVDTWIIQY WFNNTVNGEK LAESWKS RG FTGSVEAGYT
 Consenso WQQNDGNDNG AYVDTWIIQY WFNNTVNGEK LAESWKS RG FTGSVEAGYT
 Epitopos de célula B *****

2501 2550
 cepa CFT073 FKAGEFTGSQ GSHYDWYIQP QSQITWMNVR ASEHTEKNGT KVQLSGDGNI
 cepa SECEC FKAGEFTGSQ GSHYDWYIQP QSQITWMNVR ASEHTEKNGT KVQLSGDGNI
 Consenso FKAGEFTGSQ GSHYDWYIQP QSQITWMNVR ASEHTEKNGT KVQLSGDGNI

2551 2600
 cepa CFT073 QSRLGVRTYL KGKSASDDNK AHQFEPFVEV NWIHNTRSWG VKMDNTALSQ
 cepa SECEC QSRLGVRTYL KGKSASDDNK AHQFEPFVEV NWIHNTRSWG VKMDNTALSQ
 Consenso QSRLGVRTYL KGKSASDDNK AHQFEPFVEV NWIHNTRSWG VKMDNTALSQ
 Epitopos de célula B * *****

2601 2649
 cepa CFT073 DGATNIAEVK TGVQGKLSDN LNVWGNVGVO AGDKGYSDAQ AMLGIKYIF
 cepa SECEC DGATNIAEVK TGVQGKLSDN LNVWGNVGVO AGDKGYSDAQ AMLGIKYIF
 Consenso DGATNIAEVK TGVQGKLSDN LNVWGNVGVO AGDKGYSDAQ AMLGIKYIF
 Epitopos de célula B *****

Epitopos de célula B

- 5 SEQ ID NO: 544 DWRPGTNNSGVGAATVSGKTEYITGPNVVQSGG
- SEQ ID NO: 545 YTTGDN
- SEQ ID NO: 546 TGEKTKTITVKDEVTGASQ
- SEQ ID NO: 547 DSFSQRDAGTGGNETIPGFSGT
- SEQ ID NO: 548 TANNGGT
- 10 SEQ ID NO: 549 AVADGEGSSV
- SEQ ID NO: 550 GATMQGGGV
- SEQ ID NO: 551 DMTAGGRIDSTPYKE
- SEQ ID NO: 552 PAYGNGGGIVATNGGTGVNEG
- SEQ ID NO: 553 NDKYAL
- 15 SEQ ID NO: 554 MVAGSNGSSAI
- SEQ ID NO: 555 AFAPEGI
- SEQ ID NO: 556 GGMATNKGITINITADASTNDNNGKTRGVNVGAG
- SEQ ID NO: 557 AEDKTATHSAV
- SEQ ID NO: 558 QNGANKVV
- 20 SEQ ID NO: 559 AGTVDVV
- SEQ ID NO: 560 TITIDGHSDAPA

SEQ ID NO: 561 QLNSDGTINVGGKGISSG
 SEQ ID NO: 562 AWWEGAGSNVNV
 SEQ ID NO: 563 AKDGGSLTLS
 SEQ ID NO: 564 SAIHNTGSGVMDVSTE
 5 SEQ ID NO: 565 ATFQGTADASSALTASGKN
 SEQ ID NO: 566 TGKSDGGVASTVTSG
 SEQ ID NO: 567 TGEATATLIEGGAQGTIE
 SEQ ID NO: 568 GIADGNGYDI
 SEQ ID NO: 569 INPKDKTT
 10 SEQ ID NO: 570 QLSSTQDKVT
 SEQ ID NO: 571 TVGVRVEEGAVGTNSGNITVQDG
 SEQ ID NO: 572 TQDVTINN
 SEQ ID NO: 573 GDNANRTTGKASGTTTTVNM
 SEQ ID NO: 574 AIGVEASNKGTVNLDGSAVPNFAADGSGIT
 15 SEQ ID NO: 575 ATIKTNIA
 SEQ ID NO: 576 LLDASGE
 SEQ ID NO: 577 SGTGSRGIWATGKGSNVLAD
 SEQ ID NO: 578 GATATLKQG
 SEQ ID NO: 579 AVVAEVDGNEYALD
 20 SEQ ID NO: 580 SITQNTGSVITNEADISSPLNN
 SEQ ID NO: 581 IDFTTGTDN
 SEQ ID NO: 582 GRFENTGSRI
 SEQ ID NO: 583 QSQITSTGGDIVAV
 SEQ ID NO: 584 LGTIEGQKN
 25 SEQ ID NO: 585 AGAVGHGIENRAE
 SEQ ID NO: 586 SLAKTNSGTINVDG
 SEQ ID NO: 587 KADGSETDNNLDMS
 SEQ ID NO: 588 GTDGTGIFANTKDGAVVK
 SEQ ID NO: 589 IQADGG
 30 SEQ ID NO: 590 ASKAQSFTNKGQIKAATTGTAMA
 SEQ ID NO: 591 VLNDSGAEI
 SEQ ID NO: 592 LNGGDNTFTNKSITGTVSAKEGN
 SEQ ID NO: 593 STLTGEVTAGNGNNVTLN
 SEQ ID NO: 594 KTHVDQVTAGTGKNTFTIKGEA
 35 SEQ ID NO: 595 LDGGQGDSDS
 SEQ ID NO: 596 DGGNGPGSVDIESG
 SEQ ID NO: 597 LDADTSA
 SEQ ID NO: 598 NITTVGSGVQQ
 SEQ ID NO: 599 MPGDTIASNSIETSAAGT
 40 SEQ ID NO: 600 LEQDDAQ
 SEQ ID NO: 601 GTVTGTGG
 SEQ ID NO: 602 ENGQAIS
 SEQ ID NO: 603 TFDVTQGGEVVAQGN
 SEQ ID NO: 604 SDGIKG
 45 SEQ ID NO: 605 LQGTGD
 SEQ ID NO: 606 RANAQGLQTD
 SEQ ID NO: 607 GAQLTGA
 SEQ ID NO: 608 SNGGNNTGDTLV
 SEQ ID NO: 609 GYSQTVGALQTETG
 50 SEQ ID NO: 610 SGTQRQPGDDNGGI
 SEQ ID NO: 611 AQGLGSQGS
 SEQ ID NO: 612 ADGSGVSSN
 SEQ ID NO: 613 SKSLSGEGS
 SEQ ID NO: 614 TLSGDNSNFS
 55 SEQ ID NO: 615 TYTGDTTVE
 SEQ ID NO: 616 DSVTRAAGATLSG
 SEQ ID NO: 617 TVSGQVNNQGT
 SEQ ID NO: 618 GYETAEV
 SEQ ID NO: 619 GGKTGNLTVNGDYTGG
 60 SEQ ID NO: 620 GDDTSTT
 SEQ ID NO: 621 NTSGDTGV
 SEQ ID NO: 622 VRGQGAQTAD
 SEQ ID NO: 623 GGQSDGNF
 SEQ ID NO: 624 GNAGGTDGNWY
 65 SEQ ID NO: 625 ELPPEPQPQPQPQPQPQPQPQPQPQPHTPDKPVQKVYRPEAGS
 SEQ ID NO: 626 DREGETYY

SEQ ID NO: 627 FTGEKKA
 SEQ ID NO: 628 NRWKDSSSQLNTQ
 SEQ ID NO: 629 AQWTDGQDRL
 SEQ ID NO: 630 GYGNEKSSTTSSLSGYKSKGAINGY
 SEQ ID NO: 631 GTWQQNDGNDNGAY
 SEQ ID NO: 632 TVNGEKLAAESWKSARGFTGSVEAG
 SEQ ID NO: 633 GEFTGSQGS
 SEQ ID NO: 634 ASEHTEKNGTKVQLSGDGNIG
 SEQ ID NO: 635 KGKSASDDNKAHQ
 SEQ ID NO: 636 TALSQDGATNIAE
 SEQ ID NO: 637 TGVQGKLS
 SEQ ID NO: 638 GVGAGDKGYSD

Polipéptido upec-5211

La proteína que contiene la repetición Sel1 se cita en el presente documento como "upec-5211". El polipéptido "epec-5211" de *E. coli* también se conoce como: "c5321" de CFT073; "ECEDI_5081" de ED1a y "EFER_4303" de *E. fergusonii* ATCC 35469.

Cuando se usa de acuerdo con la presente invención, la proteína upec-5211 puede tomar varias formas. Las secuencias preferidas de upec-5211 tienen el 50 % o más de identidad (por ejemplo el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 87,5 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 %, el 99,5 % o más) con las SEQ ID NOs 653-655. Esto incluye variantes (por ejemplo, variantes alélicas, homólogos, ortólogos, parálogos, mutantes, etc).

Otras secuencias preferidas de upec-5211 comprenden al menos *n* aminoácidos consecutivos de las SEQ ID NOs 653-655, en donde *n* es 7 o más (por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos comprenden un epítipo o fragmento inmunogénico de upec-5211. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o el N-terminal de SEQ ID NOs 653-655. Los fragmentos de ejemplo son los fragmentos conservados de las SEQ ID NOs identificados en la alineación de secuencia a continuación.

cepas CFT073 y 83972 (SEQ ID NO: 653)

cepa ED1a (SEQ ID NO: 654)

Escherichia fergusonii ATCC 35469 (SEQ ID NO: 655)

cepa	CFT073	y	83972	MKKSLLAVML	TGLFALVSLP	ALGNVNLEQL	KQKAESGEAK	AQLELGYYF
cepa	ED1a			MKKSLLAVML	TGLFALVSLP	ALGNVNLEQL	KQKAESGEAK	AQLELGYYF

<i>E. fergusonii</i>				MKKSLLAALL	TGLFALVSLP	ALGNVNFEQL	KQKAERGEAK	AQLELGYYF
Consenso				MKKSLLA +L	TGLFALVSLP	ALGNVN EQL	KQKAE	GEAK AQLELGYYF
					SEQ ID NO: 656			SEQ ID NO: 657

Epitopos de célula B

cepa	CFT073	y	83972	QGNETTCDLT	QAMDWFRRAA	EQGYTPAEYV	LGLRYMNGEG	VPQDYAQAVI
cepa	ED1a			QGNETTCDLT	LAMDWFRRAA	EQGYTPAEYV	LGLRYMNGEG	VPQDYAQAVI
<i>E. fergusonii</i>				QGNETTCDLT	QAIDWFRRAA	EQGYTPAEFV	LGLRYMNGEG	VPKDIAQAVI
Consenso				QGNETTCDLT	A+DWFRRAA	EQGYTPAE+V	LGLRYMNGEG	VP+DYAQAVI
Epitopos de célula B				*****		*	*****	*** *****

cepa	CFT073	y	83972	WYKKAALKGL	PQAQQNLGVM	YHEGNGVKVD	KAESVKWFRL	AAEQGRDSGQ
cepa	ED1a			WYKKAALKGL	PQAQQNLGVM	YHEGNGVKVD	KAESVKWFRL	AAEQGRDSGQ
<i>E. fergusonii</i>				WYKKAALKGL	PQAQQNLGVM	YHDGKGKID	KAESVKWFRL	AAEQGRDSGQ
Consenso				WYKKAALKGL	PQAQQNLGVM	YH+G GVK+D	KAESVKWFRL	AAEQGRDSGQ
					SEQ ID NO: 658			

Epitopos de célula B

cepa	CFT073	y	83972	QSMGDAYFEG	DGVTRDYVMA	REWYSKAAEQ	GNVWSCNQLG	YMYSRGLGVE
cepa	ED1a			QSMGDAYFEG	DGVTRDYVMA	REWYSKAAEQ	GNVWSCNQLG	YMYSRGLGVE

<i>E. fergusonii</i>				QSMGDAYFEG	DGVTRDYVMA	REWYSKAAEQ	GNVWSCNQLG	YIYSGGLGVE
Consenso				QSMGDAYFEG	DGVTRDYVMA	REWYSKAAEQ	GNVWSCNQLG	Y+YS+GLGVE
					SEQ ID NO: 659			

Epitopos de célula B

cepa CFT073 y 83972 RNDAlSAQWY RKSATSGDEL GOLHLADMY FGIGVTQDYT QSRVLFSSQA
 cepa ED1a RNDAlSAQWY RKSATSGDEL GOLHLADMY FGIGVTQDYT QSRVLFSSQA
 E. fergusonii Consenso RNDAlSAQWY RKSATSGDEL GOLHLADMY FGIGVTQDYT QSRILFTQSA
 +NDAlSAQWY RKSATSGDEL GOLHLADMY FGIGVTQDYT QSR+LF+QSA

SEQ ID NO: 660

Epitopos de célula B

* ***** *

cepa CFT073 y 83972 EQGNSIAQFR LGYILEQGLA GAKEPLKALE WYRKSAEQGN SDGQYYLAHL
 cepa ED1a EQGNSIAQFR LGYILEQGLA GAKEPLKALE WYRKSAEQGN SDGQYYLAHL
 E. fergusonii Consenso EQGNAIAQYR LGYILEEGLA GAKEPLKALE WYRKSAEQGN AIGQYYLAEI
 EQGN+IAQ+R LGYILE+GLA GAKEPLKALE WYRKSAEQGN + GQYYLA +

SEQ ID NO: 661

Epitopos de célula B

** *****

cepa CFT073 y 83972 YDKGAEGVAK NREQAISWYT KSAEQGDATA QANLGAIYFR LGSEEEHKKK
 cepa ED1a YDKGAEGVAK NREQAISWYT KSAEQGDATA QANLGAIYFR LGSEEEHKKK
 E. fergusonii Consenso YIRRAEGIPY NREQAIWYT KSAEQGDTDA QVNLGALLYR HGSEEEQRRR
 Y + AEG+ NREQAI WYT KSAEQGD A Q NLGA+ +R GSEEE ++A

cepa CFT073 y 83972 VEWFRKAAK GEKAAQFNLG NALLQGKGVK KDEQQAIIWM RKAAEQGLSA
 cepa ED1a VEWFRKAAK GEKAAQFNLG NALLQGKGVK KDEQQAIIWM RKAAEQGLSA
 E. fergusonii Consenso VDWYRKAAE GVAMAQFNLG NALLQGKGVK KDEQQAIIWM RKAAEQGFSS
 V+W+RKAA + G AQFNLG NALLQGKGVK KDEQQAIIWM RKAAEQG S+

SEQ ID NO: 662

Epitopos de célula B

*** *****

cepa CFT073 y 83972 AQVQLGEIYY YGLGVERDYV QAWAFDTAS TNDMNLFGTE NRNITEKKLT
 cepa ED1a AQVQLGEIYY YGLGVERDYV QAWAFDTAS TNDMNLFGTE NRNITEKKLT
 E. fergusonii Consenso AQVQLGEIYY YGLGVERDYV QAWAFDTAS TNDMNLFGTE NRNITEKKLT
 AQVQLGEIYY YGLGVERDYV QAWAFDTAS TNDMNLFGTE NRNITEKKLT

SEQ ID NO: 663

Epitopos de célula B

*** **

cepa CFT073 y 83972 AKQLQQAELL SQQYIEKYAP EAWARMQKLN AQS AVKTGNK
 cepa ED1a TKQLQQAELL SQQYIEKYAT EAWARMQKLN AQS AVKTGNK

E. fergusonii Consenso AKQLQQAELL SQQYIEKYAP EAWARMQKLN ARSTVTTGNK
 KQLQQAELL SQQYIEKYA EAWARMQKL A+S V TGNK
 SEQ ID NO: 664

Epitopos de células B

- 5 SEQ ID NO: 665 FQGNETTKDLT
 SEQ ID NO: 666 AEQGYTPA
 SEQ ID NO: 667 GEGVP(K/Q)DYA
 SEQ ID NO: 668 LPQAQQ
 SEQ ID NO: 669 EQGRDSGQQSMGDAYFEGDGV
 10 SEQ ID NO: 670 SKAAEQGNV
 SEQ ID NO: 671 YRKSATSGDEL
 SEQ ID NO: 672 TQDYT
 SEQ ID NO: 673 LAGAKEPL
 SEQ ID NO: 674 GVKKDEQQ
 SEQ ID NO: 675 TASTN
 15 SEQ ID NO: 676 NRNIT

Polipéptidos específicos usados con la invención

Un aspecto de la invención incluye un polipéptido asilado o recombinante que comprende una proteína de *E. coli* seleccionada del grupo que consiste de orf353, proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405), antígeno 43 de flu (orf1364), el transportador de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia NodT(orf1767), gspK (orf3515), gspJ (orf3516), receptor sideróforo dependiente de tonB (orf3597), proteína fibrial (orf3613), upec-948, upec-1232, precursor de cadena A de la proteína fimbrial tipo 1 (upec-1875), homólogo yapH (upec-2820), y hemolisina A (recp-3768).

En ciertas realizaciones, el polipéptido aislado o recombinante puede tener una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un % de identidad con las SEQ ID NOs: 1-105.

- En ciertas realizaciones, el polipéptido comprende un aminoácido que cuando se alinea con cualquiera de las SEQ ID NOs: 1-105 usando un algoritmo de alineación en pares, cada ventana móvil de x aminoácidos del N-terminal al C—término tiene al menos $x \cdot y$ aminoácidos idénticos alineados, donde: x se selecciona de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200; y se selecciona de 0,50, 0,60, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,91, 0,92, 0,93, 0,94, 0,95, 0,96, 0,97, 0,98, 0,99; y si $x \cdot y$ no es un número entero entonces se redondea al número entero más cercano.
- En ciertas realizaciones, el polipéptido aislado o recombinante incluirá al menos b aminoácidos consecutivos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 1-105, en donde al menos b aminoácidos consecutivos son inmunogénicos.
- En ciertas realizaciones cuando el polipéptido recombinante o aislado es orf353, el polipéptido aislado o recombinante comprenderá menos de 160, menos de 150, menos de 140 o menos de 130 aminoácidos de las SEQ ID NOs: 1-2. Los ejemplos preferidos incluirán las SEQ ID NOs: 211-218.
- En ciertas realizaciones, en donde el polipéptido aislado o recombinante es proteína de dominio tipo Ig bacteriano (grupo 1) (orf405), el polipéptido aislado o recombinante comprenderá menos de 1410, menos de 1400, menos de 1390 o menos de 1380 aminoácidos de las SEQ ID NOs: 3-18. Los ejemplos preferidos incluirán SEQ ID NOs: 219-307 y 683.
- En ciertas modalidades, en donde el polipéptido aislado o recombinante es antígeno 43 de flu (orf1364), el polipéptido aislado o recombinante comprenderá menos de 1040, menos de 1030, menos de 1020 o menos de 1010 aminoácidos de las SEQ ID NOs: 19-40. Los ejemplos preferidos incluirán las SEQ ID NOs: 308-350.
- En ciertas modalidades, donde el polipéptido aislado o recombinante es el transportador de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia NodT (orf1767), el polipéptido aislado o recombinante comprenderá menos de 450, menos de 440, menos de 430 o menos de 420 aminoácidos de las SEQ ID NOs: 41-47. Los ejemplos preferidos incluirán SEQ ID NOs: 351-368.
- En ciertas realizaciones, en donde el polipéptido aislado o recombinante es gspK (orf3515), el polipéptido aislado o recombinante comprenderá menos de 320, menos de 310, menos de 300 o menos de 290 aminoácidos de las SEQ ID NOs: 48-60. Los ejemplos preferidos incluirán las SEQ ID NOs: 369-384.
- En ciertas realizaciones, en donde el polipéptido aislado o recombinante es gspJ (orf3516), el polipéptido aislado o recombinante comprenderá menos de 180, menos de 170, menos de 160 o menos de 150 aminoácidos de las SEQ ID NOs: 61-71. Los ejemplos preferidos incluirán SEQ ID NOs: 385-398.
- En ciertas realizaciones, en donde el polipéptido aislado o recombinante es receptor sideróforo dependiente de tonB (orf3597), el polipéptido aislado o recombinante comprenderá menos de 710, menos de 700, menos de 690 o menos de 680 aminoácidos de las SEQ ID NOs: 72-79. Los ejemplos preferidos incluirán las SEQ ID NOs: 399-425.
- En ciertas realizaciones, en donde el polipéptido aislado o recombinante es proteína fimbria (orf3613), el polipéptido aislado o recombinante comprenderá menos de 180, menos de 170, menos de 160 o menos de 150 aminoácidos de las SEQ ID NOs: 80-81. Los ejemplos preferidos incluirán las SEQ ID NOs: 426-432.
- En ciertas realizaciones, en donde el polipéptido aislado o recombinante es upec-948, el polipéptido aislado o recombinante comprenderá menos de 150, menos de 140, menos de 130 o menos de 120 aminoácidos de las SEQ ID NOs: 82-84. Los ejemplos preferidos incluirán las SEQ ID NOs: 493-499.
- En ciertas realizaciones, en donde el polipéptido aislado o recombinante es upec-1232, el polipéptido aislado o recombinante comprenderá menos de 150, menos de 140, menos de 130 o menos de 120 aminoácidos de las SEQ ID NOs: 85-91. Los ejemplos preferidos incluirán las SEQ ID NOs: 500-506.
- En ciertas realizaciones, en donde el polipéptido aislado o recombinante es precursor de cadena de la proteína fimbria de tipo 1 (upec-1875), el polipéptido aislado o recombinante comprenderá menos de 180, menos de 170, menos de 160 o menos de 150 aminoácidos de las SEQ ID NOs: 92-98. Los ejemplos preferidos incluirán las SEQ ID NOs: 507-515.
- En ciertas realizaciones, donde el polipéptido aislado o recombinante es homólogo de yapH (upec-2820), el polipéptido aislado o recombinante comprenderá menos de 2640, menos de 2620, menos de 2600 o menos de 2580 aminoácidos de las SEQ ID NOs: 99-100. Los ejemplos preferidos incluirán las SEQ ID NOs: 516-638.
- En ciertas realizaciones modalidades, en donde el polipéptido aislado o recombinante es hemolisina A (recp-3768), el polipéptido aislado o recombinante comprenderá menos de 1020, menos de 1010, menos de 1000 o menos de 990 aminoácidos de las SEQ ID NOs: 101-105. Los ejemplos preferidos incluirán las SEQ ID NOs: 433-492. En ciertas realizaciones, el polipéptido aislado o recombinante incluye un fragmento de una hemolisina A de *E. coli* (recp-3768) en donde el fragmento contiene una delección en relación con la proteína AcfD de *E. coli* que aumenta la solubilidad del fragmento en comparación con la proteína de longitud completa y en donde el fragmento genera una respuesta inmunitaria sustancialmente similar en un sujeto como la proteína AcfD de *E. coli*.

En ciertas realizaciones que se pueden combinar con cualquiera de las realizaciones anteriores, el polipéptido no comprende la correspondiente proteína de longitud completa (por ejemplo, orf353, proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405), antígeno 43 de flu (orf1364), el transportador de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia NodT(orf1767), gspK (orf3515), gspJ (orf3516), receptor sideróforo dependiente de tonB (orf3597), proteína fibrial (orf3613), upec-948, upec-1232, precursor de cadena A de la proteína fimbrial tipo 1 (upec-1875), homólogo de yapH (upec-2820), y hemolisina A (recp-3768)). Los ejemplos de estas correspondientes proteínas de longitud completa incluyen las SEQ ID NOs: 1-105.

Un aspecto de la divulgación incluye un polipéptido aislado o recombinante que comprende una proteína que contiene la repetición Sel1 de *Escherichia* (upec-5211).

- 10 En ciertas realizaciones, el polipéptido aislado o recombinante puede tener una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un % de identidad con las SEQ ID NOs: 653-655.

En ciertas modalidades, el polipéptido comprende un aminoácido que cuando se alinea con cualquiera de las SEQ ID NOs: 653-655 usando un algoritmo de alineación en pares, cada ventana en movimiento de x aminoácidos del N-terminal al C—término tiene al menos x•y aminoácidos idénticos alineados, donde: x se selecciona de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200; y se selecciona de 0,50, 0,60, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,91, 0,92, 0,93, 0,94, 0,95, 0,96, 0,97, 0,98, 0,99; y si x•y no es un número entero entonces se redondea al número entero más cercano.

En ciertas realizaciones, el polipéptido aislado o recombinante incluirá al menos b aminoácidos consecutivos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 653-655, en donde al menos los b aminoácidos consecutivos son inmunogénicos.

- 20 En ciertas realizaciones el polipéptido recombinante o aislado comprenderá menos de 480, menos de 470, menos de 460 o menos de 450, menos de 425, menos de 400, menos de 350, menos de 200, o menos de 250 aminoácidos de las SEQ ID NOs: 653-655. Los ejemplos preferidos incluirán las SEQ ID NOs: 656-676.

Cualquiera de los polipéptidos desvelados en el presente documento tendrá utilidad como componentes de vacunas. De esta manera, en otra realización, el polipéptido aislado o recombinante estará con un adyuvante.

- 25 Otro aspecto de la divulgación incluye un polipéptido que codifica cualquiera de los polipéptidos anteriores. En ciertas realizaciones, el polipéptido tiene un % de identidad de secuencia con una secuencia de ácido nucleico del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 106-210.

Otro aspecto de la divulgación incluye un polipéptido inmunogénico que incluye un fragmento de una proteína orf405 en donde el fragmento contiene una delección con relación con la orf405 de *E. coli* que aumenta la solubilidad del fragmento en comparación con la proteína de longitud completa y en donde el fragmento genera una respuesta inmunitaria sustancialmente similar en un sujeto como la orf405 de *E. coli*. Un ejemplo de esto es la SEQ ID NO:642. En ciertas realizaciones, el fragmento de una proteína orf405 tiene menos de 1200 aminoácidos, menos de 1100 aminoácidos, menos de 1000 aminoácidos, menos de 950 aminoácidos, menos de 900 aminoácidos, menos de 850 aminoácidos, menos de 800 aminoácidos, menos de 750 aminoácidos, menos de 700 aminoácidos, menos de 650 aminoácidos, menos de 600 aminoácidos, menos de 590 aminoácidos, menos de 580 aminoácidos de la proteína orf405. En ciertas realizaciones con las que se puede combinar con cualquiera de las modalidades anteriores, el fragmento de orf405 con solubilidad aumentada tiene (a) la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs 3-18; (b) de 1 a 10 alteraciones individuales de aminoácido en comparación con las SEQ ID NOs: 3-18; (c) al menos un % de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NOs: 3-18; y/o (d) cuando se alinea con cualquiera de las SEQ ID NOs: 3-18 usando un algoritmo de alineación en pares, cada ventana móvil de x aminoácidos de N-terminal a C—término tiene al menos x•y aminoácidos idénticos alineados, donde: x se selecciona de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200; y se selecciona de 0,50, 0,60, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,91, 0,92, 0,93, 0,94, 0,95, 0,96, 0,97, 0,98, 0,99; y si x•y no es un número entero entonces se redondea al entero más cercano. En ciertas realizaciones con las que se puede combinar con cualquiera de las modalidades anteriores, el fragmento de orf405 con solubilidad aumentada se aísla, se purifica o es recombinante. En ciertas realizaciones con las que se puede combinar con cualquiera de las modalidades anteriores, el polipéptido inmunogénico se puede combinar con un adyuvante.

Otro aspecto de la invención incluye un polipéptido inmunogénico que comprende un fragmento de un antígeno 43 de flu (orf1364) en donde el fragmento contiene una delección en relación con el antígeno 43 de flu (orf1364) de *E. coli* que aumenta la solubilidad del fragmento en comparación con la proteína de longitud completa y en donde el fragmento genera una respuesta inmunitaria sustancialmente similar en un sujeto como el antígeno 43 de flu de *E. coli* (orf1364). Un ejemplo de esto es la SEQ ID NO:652. En ciertas realizaciones, el antígeno 43 de flu de *E. coli* tiene menos de 950 aminoácidos, menos de 900 aminoácidos, menos de 850 aminoácidos, menos de 800 aminoácidos, menos de 750 aminoácidos, menos de 700 aminoácidos, menos de 650 aminoácidos, menos de 600 aminoácidos, menos de 550 aminoácidos, menos de 500 aminoácidos, menos de 450 aminoácidos, menos de 440 aminoácidos, o menos de 430 aminoácidos del antígeno 43 de flu (orf1364). En ciertas realizaciones con las que se pueden combinar con cualquiera de las realizaciones anteriores, el fragmento del antígeno 43 de flu (orf1364) con solubilidad aumentada tiene (a) la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID

NOs 19-40; (b) de 1 a 10 alteraciones individuales de aminoácido en comparación con las SEQ ID NOs: 19-40; (c) al menos un % de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NOs: 19-40; y/o (d) cuando se alinea con cualquiera de las SEQ ID NOs: 19-40 usando un algoritmo de alineación en pares, cada ventana móvil de x aminoácidos del N-terminal al C-terminal tiene al menos x•y aminoácidos idénticos alineados, donde: x se selecciona de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200; y se selecciona de 0,50, 0,60, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,91, 0,92, 0,93, 0,94, 0,95, 0,96, 0,97, 0,98, 0,99; y si x•y no es un número entero entonces se redondea al número entero más cercano. En ciertas modalidades con las que se pueden combinar con cualquiera de las modalidades anteriores, el fragmento del antígeno 43 de flu (orf1364) con solubilidad aumentada se aísla, se purifica o es recombinante. En ciertas realizaciones con las que se puede combinar con cualquiera de las realizaciones anteriores, el polipéptido inmunogénico se puede combinar con un adyuvante.

Otro aspecto de la invención incluye un polipéptido inmunogénico que comprende un fragmento de una proteína homóloga yapH (upec-2820) en donde el fragmento contiene una supresión con relación con el homólogo yapH de *E. coli* (upec-2820) que aumenta la solubilidad del fragmento en comparación con la proteína de longitud completa y en donde el fragmento genera una respuesta inmunitaria sustancialmente similar en un sujeto como el homólogo yapH de *E. coli* (upec-2820). Los ejemplos de estos son la SEQ ID NO:644, la SEQ ID NO:646, la SEQ ID NO:648, o la SEQ ID NO:650. En ciertas realizaciones, el fragmento de un homólogo yapH de *E. coli* tiene menos de 2500 aminoácidos, menos de 2000 aminoácidos, menos de 1750 aminoácidos, menos de 1500 aminoácidos, menos de 1400 aminoácidos, menos de 1300 aminoácidos, menos de 1200 aminoácidos, menos de 1100 aminoácidos, menos de 1000 aminoácidos, menos de 900 aminoácidos, menos de 850 aminoácidos, menos de 800 aminoácidos, menos de 750 aminoácidos, menos de 700 aminoácidos, menos de 650 aminoácidos, menos de 600 aminoácidos, menos de 550 aminoácidos, menos de 500 aminoácidos, menos de 450 aminoácidos, menos de 400 aminoácidos, o menos de 390 aminoácidos de la proteína de homólogo yapH (upec-2820). En ciertas realizaciones con las que se pueden combinar cualquiera de las realizaciones anteriores, el fragmento del homólogo yapH (upec-2820) con solubilidad aumentada tiene (a) la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs 99-100; (b) de 1 a 10 alteraciones individuales de aminoácido en comparación con las SEQ ID NOs: 99-100; (c) al menos un % de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NOs: 99-100; y/o (d) cuando se alinea con cualquiera de las SEQ ID NOs: 99-100 usando un algoritmo de alineación en pares, cada ventana en movimiento de x aminoácidos del N-terminal al C-terminal tiene al menos x•y aminoácidos idénticos alineados, donde: x se selecciona de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200; y se selecciona de 0,50, 0,60, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,91, 0,92, 0,93, 0,94, 0,95, 0,96, 0,97, 0,98, 0,99; y si x•y no es un número entero entonces se redondea al número entero más cercano. En ciertas realizaciones con las que se pueden combinar cualquiera de las modalidades anteriores, el fragmento del homólogo yapH (upec-2820) con solubilidad incrementada se aísla, se purifica o es recombinante. En ciertas realizaciones con las que se puede combinar cualquiera de las realizaciones anteriores, el polipéptido inmunogénico se puede combinar con un adyuvante.

Otro aspecto de la invención incluye un polipéptido inmunogénico que comprende un fragmento de una proteína de hemolisina A (recp3768) en donde el fragmento contiene una deleci en relación con la hemolisina A de *E. coli* (recp3768) que aumenta la solubilidad del fragmento en comparación con la proteína de longitud completa y en donde el fragmento genera una respuesta inmunitaria sustancialmente similar en un sujeto como la hemolisina A de *E. coli* (recp3768). Un ejemplo de esto es la SEQ ID NO:640. En ciertas realizaciones, el fragmento de una hemolisina A de *E. coli* tiene menos de 1000 aminoácidos, menos de 950 aminoácidos, menos de 900 aminoácidos, menos de 850 aminoácidos, menos de 800 aminoácidos, menos de 750 aminoácidos, menos de 700 aminoácidos, menos de 650 aminoácidos, menos de 600 aminoácidos, menos de 550 aminoácidos, menos de 500 aminoácidos, menos de 450 aminoácidos, menos de 400 aminoácidos, menos de 390 aminoácidos, menos de 380 aminoácidos, menos de 350 aminoácidos, menos de 300 aminoácidos, menos de 250 aminoácidos, menos de 240 aminoácidos, menos de 230 aminoácidos, o menos de 220 aminoácidos de la proteína de hemolisina A (recp3768). En ciertas realizaciones con las que se pueden combinar cualquiera de las realizaciones anteriores, el fragmento de la hemolisina A (recp3768) con solubilidad aumentada tiene (a) la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs 101-105; (b) de 1 a 10 alteraciones individuales de aminoácido en comparación con las SEQ ID NOs: 101-105; (c) al menos un % de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NOs: 101-105; y/o (d) cuando se alinea con cualquiera de las SEQ ID NOs: 101-105 usando un algoritmo de alineación en pares, cada ventana en movimiento de x aminoácidos del N-terminal al C-terminal tiene al menos x•y aminoácidos idénticos alineados, donde: x se selecciona de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200; y se selecciona de 0,50, 0,60, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,91, 0,92, 0,93, 0,94, 0,95, 0,96, 0,97, 0,98, 0,99; y si x•y no es un número entero entonces se redondea al entero más cercano. En ciertas realizaciones con las que se pueden combinar cualquiera de las modalidades anteriores, el fragmento de hemolisina (recp3768) con solubilidad aumentada se aísla, se purifica o es recombinante. En ciertas realizaciones con las que se pueden combinar cualquiera de las realizaciones anteriores, el polipéptido inmunogénico se puede combinar con un adyuvante.

El algoritmo de alineación en pares preferido para determinar el porcentaje de identidad es el algoritmo de alineación global de Needleman-Wunsch [7], que usa parámetros por defecto (por ejemplo con penalización de apertura de separación = 10,0, y con penalización de extensión de separación = 0,5, usando la matriz de puntuación EBLOSUM62). Este algoritmo se implementa de manera conveniente en la herramienta *needle* en el paquete EMBOSS [8].

Estos polipéptidos incluyen variantes de las SEQ ID NOs 1 a 105, incluyendo variantes alélicas, formas polimórficas, homólogos, ortólogos, parálogos, mutantes, etc., así como variantes de las SEQ ID NOs 653 a 655.

El valor de a se puede seleccionar del 50 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 87,5 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 %, el 99,5 % o más.

- 5 El valor de b se puede seleccionar de 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más. Los fragmentos preferidos comprenden un epítipo o fragmento inmunogénico de las SEQ ID NOs 1 a 105, así como un epítipo o fragmento inmunogénico de las SEQ ID NOs 653 a 655. Otros fragmentos preferidos carecen de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del C-terminal y/o uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más) del N-terminal de las SEQ ID NOs 1 a 105, mientras que retienen de manera preferente al menos un epítipo o fragmento inmunogénico de las SEQ ID NOs 1 a 105, o del N-terminal de las SEQ ID NOs 653 a 655, mientras que retienen de manera preferente al menos un epítipo o fragmento inmunogénico de las SEQ ID NOs 653 a 655. Otros fragmentos omiten uno o más dominios de proteína, por ejemplo, omisión de un péptido de señal, de un dominio citoplásmico, de un dominio transmembrana, de un dominio extracelular, etc. El fragmento (B4) de hemolisina A (recp3768) se obtuvo al suprimir el dominio hidrófobo amino-terminal requerido para la inserción en membrana y la formación de poro (la región α -hélice hidrófoba), la secuencia de señal carboxil-terminal y dominios requeridos para la actividad formadora de poro después de la acilación post-transduccional. El fragmento soluble obtenido es una lámina β carboxilo-terminal y una región rica en glicina requerida para la unión a calcio. El fragmento de antígeno 43 de flu (orf1364) se obtuvo al deletar el dominio de barril β de carboxil-terminal mientras que se retiene el dominio pasajero (aminoácidos 53-620). El fragmento orf405 se obtuvo por delección de un dominio translocalizador amino-terminal putativo mientras que se retienen cuatro dominios de tipo unión a inmunoglobulina predichos (aminoácidos 595-1008).

- 25 Un epítipo dentro de un fragmento puede ser un epítipo de célula B y/o un epítipo de linfocito T. Estos epítipos se pueden identificar de manera empírica (usando por ejemplo PEPSCAN [9, 10] o procedimientos similares), o se pueden predecir (por ejemplo usando el índice antigénico de Jameson-Wolf [11], aproximaciones basadas en matriz [12], MAPITOPE [13], TEPITOPE [14, 15], redes neurales [16], OptiMer y EpiMer [17, 18], ADEPT [19], Tsites [20], hidrofiliidad [21], índice antigénico [22] o los procedimientos desvelados en las referencias 23, 24, etc.). Los epítipos son las partes de un antígeno que se reconocen por y se unen a los sitios de unión al antígeno de los anticuerpos o receptores de linfocitos T, y también se pueden citar como "determinantes antigénicos".

- 30 Los fragmentos inmunogénicos de las SEQ ID NOs 1 a 105 o de las SEQ ID NOs 653 a 655 analizados anteriormente incluyen, sin limitación, fragmentos inmunogénicos que, cuando se administran a un sujeto en una composición adecuada que puede incluir un adyuvante (incluyendo sin limitación cualquiera de los adyuvantes enumerados o analizados en la sección "composiciones y medicamentos inmunogénicos", a continuación), o un portador adecuado acoplado al polipéptido, induce un anticuerpo o una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T que reconoce el polipéptido aislado de longitud completa de las SEQ ID NOs 1 a 105 o de las SEQ ID NOs 653 a 655, respectivamente, de la cual deriva el fragmento inmunogénico.

- 40 Un polipéptido de la invención puede, en comparación a cualquiera de las SEQ ID NOs 1 a 105 o de las SEQ ID NOs 653 a 655, incluir una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, etc.) sustituciones de aminoácidos, tales como sustituciones conservativas (es decir, sustituciones de un aminoácido con otro que tiene una cadena lateral relacionada). Los aminoácidos idénticamente codificados se dividen en general en cuatro familias: (1) ácidos, es decir, aspartato, glutamato; (2) básicos, es decir, lisina, arginina, histidina; (3) no polares, es decir, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano; y (4) polares no cargados, es decir, glicina, asparagina, glutamina, cisteína, serina, treonina, tirosina. La fenilalanina, el triptófano y la tirosina se clasifican algunas veces conjuntamente como aminoácidos aromáticos. En general, la sustitución de aminoácidos individuales dentro de estas familias no tiene un efecto principal en la actividad biológica.

- 45 Un polipéptido puede incluir una o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, etcétera) delecciones individuales de aminoácido con relación con cualquiera de las SEQ ID NOs 1 a 105 o de las SEQ ID NOs 653 a 655. De manera similar, un polipéptido puede incluir una o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, etcétera) inserciones (por ejemplo, cada uno de 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos) en relación con cualquiera de las SEQ ID NOs 1 a 105 o de las SEQ ID NOs 653 a 655.

- 50 Dentro del grupo (c), las delecciones o sustituciones pueden estar en el N-terminal y/o en el C-terminal, o puede estar entre los dos extremos. De esta manera, un truncamiento es un ejemplo de una delección. Los truncamientos pueden comprender la delección de hasta 40 aminoácidos (o más) en el N-terminal y/o en el C-terminal. Como se mencionó anteriormente, por ejemplo, se puede usar el truncamiento para eliminar el N-terminal hasta la secuencia GGGSG.

- 55 En general, cuando un polipéptido de la invención comprende una secuencia que no es idéntica a una completa de las SEQ ID NOs 1 a 105 o de las SEQ ID NOs 653 a 655 (por ejemplo, cuando comprende un listado de secuencia con <100 % de identidad de secuencia con la misma, o cuando comprende un fragmento de la misma), se prefiere que el polipéptido pueda producir un anticuerpo que reconoce un polipéptido que consiste en la secuencia de la SEQ ID completa, es decir, el anticuerpo se une a una o más de las SEQ ID NOs 1 a 105 o de las SEQ ID NOs 653 a 655. Este anticuerpo puede unirse de manera específica a las SEQ ID NOs 1 a 105 o a las SEQ ID NOs 653 a 655,

respectivamente, mientras que no se une a otras proteínas que no son homólogas con afinidad significativamente mayor que la afinidad más específica del anticuerpo a albúmina de suero humano como una norma de referencia de unión no específica.

5 Un polipéptido de la invención puede incluir un ion metálico, por ejemplo, un ion metálico que se coordine por uno o más aminoácidos en la cadena de polipéptido. Por ejemplo, el polipéptido puede incluir un catión metálico monovalente, divalente o trivalente. Los cationes divalentes son típicos, tales como Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , etcétera. El catión divalente es de manera preferente Zn^{2+} . El ion se puede coordinar por una secuencia de aminoácidos de HEAGH o HEVGH.

10 Los polipéptidos usados con la invención pueden tomar varias formas (por ejemplo, natural, fusiones, glicosilada, no glicosilada, lipídada, no lipídada, fosforilada, no fosforilada, miristoilada, no miristoilada, monomérica, multimérica, en partículas, desnaturalizada, etcétera). Por ejemplo, un polipéptido de la invención puede tener un cisteína lipídada en N-terminal.

15 Los polipéptidos usados en la invención se pueden preparar por varios medios (por ejemplo, expresión recombinante, purificación de cultivo celular, síntesis química, etcétera). Se prefieren proteínas expresadas de manera recombinante.

20 Los polipéptidos usados con la invención se proporcionan de manera preferente en forma purificada o sustancialmente purificada, es decir, sustancialmente libre de otros polipéptidos (por ejemplo, libres de polipéptidos que se presentan de forma natural), particularmente de otros polipéptidos de *E. coli* o de células hospedadoras, y en general son al menos aproximadamente el 50 % puros (en peso), y usualmente al menos aproximadamente el 90 % puros, es decir, menos de aproximadamente el 50 %, y de manera más preferente menos de aproximadamente el 10 % (por ejemplo el 5 %) de una composición está constituida por otros polipéptidos expresados. De esta manera, los antígenos en las composiciones se separan del organismo entero con el cual se expresa la molécula.

Los polipéptidos usados con la invención son preferentemente polipéptidos de *E. coli*. Estos polipéptidos se pueden seleccionar adicionalmente de polipéptidos de *E. coli* de NMEC, APEC, UPEC, EAEC, EIEC, EPEC y ETEC.

25 El término "polipéptido" se refiere a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados, y puede estar interrumpido por no aminoácidos. Los extremos también abarcan un polímero de aminoácido que se ha modificado de forma natural o por intervención, por ejemplo, formación de enlace de disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación, o cualquier otra manipulación o modificación, tal como conjugación con un componente de marcaje. También se incluyen, por
30 ejemplo, polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido (incluyendo, por ejemplo, aminoácidos no naturales, etcétera), así como otras modificaciones conocidas en la técnica. Los polipéptidos pueden presentarse como cadenas individuales o cadenas asociadas.

35 La invención proporciona polipéptidos que comprenden una secuencia -P-Q- o -Q-P-, en donde: -P- es una secuencia de aminoácidos tal como se define anteriormente y -Q- no es una secuencia tal como se define anteriormente, es decir, la invención proporciona proteínas de fusión. Cuando el codón de N-terminal de -P- no es ATG, pero este codón no está presente en N-terminal de un polipéptido, se traducirá como el aminoácido normal para ese codón, en lugar de como una Met. Cuando este codón esté en el N-terminal de un polipéptido, sin embargo, se traducirá como Met. Los ejemplos de porciones -Q- incluyen, pero no se limitan a, marcadores de histidina (es decir, His_n, donde n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más), una proteína de unión a maltosa, o glutatión-S-
40 transferasa (GST).

La invención también proporciona una proteína oligomérica que comprende un polipéptido de la invención. El oligómero puede ser un dímero, un trímero, un tetramero, etcétera. El oligómero puede ser un homooligómero o heterooligómero. Los polipéptidos en el oligómero se pueden asociar de manera covalente o de forma no covalente.

45 La invención también proporciona polipéptidos de *E. coli* que son fragmentos de la orf405 de longitud completa, antígeno 43 de flu (orf1364), homólogo yapH (upec-2820), y hemolisina A (recp3768) (de los cuales, las SEQ ID NOs: 3-18, las SEQ ID NOs: 19-40, las SEQ ID NOs: 99-100, y las SEQ ID NOs 101 a 105, respectivamente, son ejemplos representativos) que tienen solubilidad aumentada con respecto a la proteína de longitud completa, mientras que genera una respuesta inmunitaria sustancialmente similar en un sujeto como la formulada por la proteína de longitud completa. Los ejemplos de estos fragmentos de polipéptido inmunogénico incluyen cualquiera
50 de las SEQ ID NOs 640, 642, 644, 646, 648, 650 y 652. La solubilidad aumentada se puede medir por cualquier medio disponible para el experto en la técnica. Un procedimiento simple comprende la sobreexpresión del fragmento en bacterias y correr muestras comparativas de lisado bacteriano total frente a sobrenadante de lisado bacteriano después de la centrifugación o muestras de sedimento de lisado bacteriano después de la centrifugación frente a muestras de sobrenadante de lisado bacteriano después de la centrifugación. Un experto en la técnica
55 cultivará y expresará estos fragmentos de polipéptido inmunogénico usando técnicas normales (por ejemplo, transformar bacterias BL21(DE3) con un vector de expresión pET21 que expresa el fragmento, cultivar la bacteria a 0,6 OD₆₀₀ en LB e inducir con IPTG 1 mM, y cultivar durante 3 horas después de la inducción). Estas muestras se pueden dejar correr en SDS-PAGE (por ejemplo, MOPS al 4,12 %) y cuantificar aproximadamente al explorar el gel

teñido resultante y al medir el tamaño relativo de las bandas. La solubilidad aumentada tal como se usa en el presente documento es tal como se determina a 25 °C. Esta solubilidad aumentada puede ser un aumento del 10 % en el polipéptido soluble, un aumento del 20 % en el polipéptido soluble, un aumento del 30 % en el polipéptido soluble, un aumento del 50 % en el polipéptido soluble, un aumento del 75 % en el polipéptido soluble, un aumento del 100 % (es decir, dos veces) en el polipéptido soluble, un incremento de tres veces en el polipéptido soluble, un incremento de cuatro veces en el polipéptido soluble, un incremento de cinco veces en el polipéptido soluble, un incremento de siete veces en el polipéptido soluble, o un incremento de diez veces en el polipéptido soluble.

La comparación de la respuesta inmunitaria generada en un sujeto por el polipéptido con la respuesta inmunitaria generada por la proteína de longitud completa se puede llevar a cabo por el uso de cualquier medio disponible para al experto en la técnica. Un procedimiento simple tal como se usa en los ejemplos posteriores comprende la inmunización de un sujeto modelo tal como ratón y la estimulación posterior con una dosis letal de *E. coli*. Para una comparación apropiada, un experto en la técnica seleccionará de manera natural el mismo adyuvante tal como el adyuvante completo de Freund. En esta prueba, los fragmentos de polipéptido inmunogénico de la presente invención generarán una respuesta inmunitaria sustancialmente similar en un sujeto (por ejemplo, proporcionará sustancialmente la misma protección contra la exposición letal) si, por ejemplo, el polipéptido proporciona al menos el 70 % de la protección proporcionada por la proteína de longitud completa, al menos el 80 % de la protección proporcionada por la proteína de longitud completa, al menos el 85 % de la protección proporcionada por la proteína de longitud completa, al menos el 90 % de la protección proporcionada por la proteína de longitud completa, al menos el 95 % de la protección proporcionada por la proteína de longitud completa, al menos el 97 % de la protección proporcionada por la proteína de longitud completa, al menos el 98 % de la protección proporcionada por la proteína de longitud completa, o al menos el 99 % de la protección proporcionada por la proteína de longitud completa.

La proteína correspondiente contra la cual se compararía el fragmento de polipéptido inmunogénico (tanto para solubilidad como para la respuesta inmunitaria formulada) puede ser cualquier proteína de *E. coli* correspondiente de sustancialmente todas las regiones altamente hidrófobas o transmembrana de las secuencias de longitud completa, por ejemplo, el dominio formador de poro amino-terminal para la proteína de hemolisina A (recp3768), el dominio de barril β de la proteína de antígeno 43 de Flu (orf1364), y el dominio translocador putativo para proteína orf405.

En algunas modalidades, el polipéptido inmunogénico contendrá una delección en relación con la proteína correspondiente de *E. coli* que da como resultado la solubilidad aumentada. La delección puede incluir la eliminación de sustancialmente todas las regiones altamente hidrófobas o transmembrana de las secuencias de longitud completa, por ejemplo, el dominio formador de poro amino-terminal para la proteína de hemolisina A (recp3768), el dominio de barril β de la proteína de antígeno 43 de Flu (orf1364), y el dominio translocador putativo para proteína orf405.

La invención también proporciona un procedimiento para producir un polipéptido de la invención, que comprende la etapa de cultivar una célula hospedadora transformada con ácido nucleico de la invención bajo condiciones que induzcan la expresión del polipéptido. El polipéptido entonces se puede purificar, por ejemplo, a partir de sobrenadantes de cultivo.

La invención proporciona una célula de *E. coli*, que contiene un plásmido que codifica un polipéptido de la invención. El cromosoma de la célula de *E. coli* puede incluir un homólogo de la proteína aplicable (por ejemplo, orf353, proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo I), (orf405), antígeno 43 de flu (orf1364), transportador de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia NodT (orf1767), gspK (orf3515), gspJ (orf3516), receptor de sideróforo dependiente de tonB (orf3597), proteína fibrial (orf3613), upec-948, upec-1232, precursor de cadena A de la proteína fimbrial tipo I (upec-1875), homólogo yapH (upec-2820), y hemolisina A (recp-3768)), o éste homólogo puede estar ausente, pero en ambos casos el polipéptido de la invención se puede expresar del plásmido. El plásmido puede incluir un gen que codifica un marcador, etcétera. Estos y otros detalles de los plásmidos solubles se dan a continuación.

Aunque la expresión de los polipéptidos de la invención puede tener lugar en una cepa de *E. coli*, la invención usará normalmente un hospedador heterólogo para la expresión. El hospedador heterólogo puede ser procariótico (por ejemplo, una bacteria) o eucariótico. Los hospedadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, *Bacillus subtilis*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria cinerea*, *Mycobacteria* (por ejemplo, *M. tuberculosis*), levaduras, etcétera.

La invención proporciona un procedimiento para producir un polipéptido de la invención, que comprende el paso de sintetizar al menos parte del polipéptido por medios químicos.

Cualquiera y todas las anteriores proteínas, polipéptidos, polipéptidos híbridos, epítomos y fragmentos inmunogénicos pueden estar en cualquiera de varias formas que incluyen, sin limitación, recombinante, aislada o sustancialmente purificada (de materiales coexistentes con estas proteínas, polipéptidos, polipéptidos híbridos, epítomos y fragmentos inmunogénicos en su estado natural).

Ácidos nucleicos

La invención también proporciona ácido nucleico que codifica polipéptidos y polipéptidos híbridos de la invención. También proporciona ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica uno o más polipéptidos o polipéptidos híbridos de la invención.

- 5 La invención también proporciona ácido nucleico que comprende secuencias de nucleótidos que tienen identidad de secuencia con estas secuencias de nucleótidos. La identidad entre secuencias se determina de manera preferente por el algoritmo de búsqueda de homología de Smith-Waterman tal como se describe anteriormente. Estos ácidos nucleicos incluyen aquellos que usan codones alternativos para codificar el mismo aminoácido.

- 10 La invención también proporciona ácido nucleico que puede hibridar con estos ácidos nucleicos. Las reacciones de hibridación se pueden realizar bajo condiciones de diferente "rigurosidad". Las condiciones que aumentan la rigurosidad de una reacción de hibridación son ampliamente conocidas y están publicadas en la técnica (por ejemplo, página 7.52 de Sambrook y col. (2001) *Molecular Cloning: A laboratory Manual*, 3ª edición (Cold Spring Harbor Laboratory Press)). Los ejemplos de condiciones relevantes incluyen (en orden creciente de rigurosidad): temperaturas de incubación de 25 °C, 37 °C, 50 °C, 55 °C y 68 °C; concentraciones de tampón de 10 x SSC, 6 x SSC, 1 x SSC, 0,1 x SSC (en donde SSC es tampón de NaCl 0,15 M y citrato 15 mM) y sus equivalentes usando otros sistemas de tampón; concentraciones de formamida al 0 %, 25 %, 50 % y 75 %; tiempos de incubación de 5 minutos a 24 horas, 1, 2, o más etapas de lavado; tiempos de incubación de lavado de 1, 2, o 15 minutos; y soluciones de lavado de 6 x SSC, 1 x SSC, 0,1 x SSC, o agua desionizada. Las técnicas de hibridación y su optimización se conocen bien en la técnica (ver por ejemplo, referencias 25, 26, Sambrook y col. (2001), etcétera).

- 20 En algunas realizaciones, el ácido nucleico de la invención hibrida con una diana bajo condiciones de baja rigurosidad, en otras realizaciones, hibrida en condiciones de rigurosidad intermedia; en realizaciones preferidas, hibrida en condiciones de alta rigurosidad. Un conjunto ejemplar de condiciones de hibridación de baja rigurosidad es 50 °C y 10 x SSC. Un conjunto ejemplar de condiciones de hibridación de rigurosidad intermedia es 55 °C y 1 x SSC. Un conjunto de ejemplo de condiciones de hibridación de alta rigurosidad es 68 °C y 0,1 x SSC.

- 25 La invención incluye ácido nucleico que comprende secuencias complementarias a estas secuencias (por ejemplo, para antisentido o sondeo, o para el uso como cebadores).

Los ácidos nucleicos de la invención se pueden usar en reacciones de hibridación (por ejemplo análisis por transferencias de Northern o de Southern, o en micromatrices de ácido nucleico o "chips génicos") y reacciones de amplificación (por ejemplo, PCR, SDA, SSSR, LCR, TMA, NASBA, etcétera) y otras técnicas de ácido nucleico.

- 30 El ácido nucleico de acuerdo a la invención puede tomar varias formas (por ejemplo, de cadena simple, de cadena doble, vectores, cebadores, sondas, marcado, etcétera). Los ácidos nucleicos de la invención pueden ser circulares o ramificados, pero en general serán lineales. A menos que se especifique o requiera de otro modo, cualquier realización de la invención que utilice un ácido nucleico puede utilizar tanto la forma de cadena doble como cada una de las dos formas de cadena simple complementarias que constituyen la forma de doble cadena. Los cebadores y sondas en general son de cadena simple, como son los ácidos nucleicos antisentido.

- 35 Los ácidos nucleicos de la invención se proporcionan de manera preferente en forma purificada o sustancialmente purificada, es decir, sustancialmente libre de otros ácidos nucleicos (por ejemplo, libres de ácidos nucleicos que se presentan de forma natural), particularmente de otros ácidos nucleicos de *E. coli* o célula hospedadora, en general, que son al menos aproximadamente el 50 % puros (en peso), y normalmente al menos aproximadamente el 90 % puros. Los ácidos nucleicos de la invención son de manera preferente ácidos nucleicos de *E. coli*. Los ácidos nucleicos de la invención se pueden preparar de muchas maneras, por ejemplo por síntesis química (por ejemplo, síntesis de fosforamida de ADN) en su totalidad o en parte, al digerir ácidos nucleicos más largos usando nucleasas (por ejemplo, enzimas de restricción), al unir ácidos nucleicos o nucleótidos más cortos (por ejemplo, usando ligasas o polimerasas), a partir de bibliotecas genómicas o de ADNc, etcétera.

- 45 El ácido nucleico de la invención se puede unir a un soporte sólido (por ejemplo, una perla, placa, filtro, película, portaobjetos, soporte de micromatriz, resina, etcétera). El ácido nucleico de la invención se puede marcar por ejemplo, con un marcador radiactivo o fluorescente, o un marcador de biotina. Esto es particularmente útil cuando el ácido nucleico se va a usar en técnicas de detección, por ejemplo cuando el ácido nucleico es un cebador o como una sonda.

- 50 El término "ácido nucleico" incluye, en general, una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, que contiene desoxirribonucleótidos, ribonucleótidos, y/o sus análogos. Incluye ADN, ARN, híbridos de ADN/ARN. También incluye análogos de ADN o ARN, tal como aquellos que contienen estructuras modificadas (por ejemplo, ácidos nucleicos peptídicos (PNA) o fosforotioatos) o bases modificadas. De esta manera, la invención incluye ARNm, ARNt, ARNr, ribozimas, ADN, ADNc, ácidos nucleicos recombinantes, ácidos nucleicos ramificados, plásmidos, vectores, sondas, cebadores, etcétera. Cuando el ácido nucleico de la invención toma la forma de ARN, pueden tener o no un casquete de 5'.

Los ácidos nucleicos de la invención puede ser parte de un vector, es decir, parte de una construcción de ácido nucleico diseñada para transducción/transfección de uno o más tipos de células. Los vectores pueden ser, por ejemplo, "vectores de clonación", que se diseñan para aislamiento, propagación y repetición de nucleótidos insertados, "vectores de expresión", que se diseñan para la expresión de una secuencia de nucleótidos en una célula hospedadora, "vectores virales", que se diseñan para dar como resultado la producción de un virus recombinante o partículas tipo vírico, o "vectores de transposición", que comprenden los atributos de más de un tipo de vector. Los vectores preferidos son plásmidos, tal como se menciona anteriormente. Una "célula hospedadora", incluye una célula individual o un cultivo celular que pueden ser o ha sido un receptor de ácido nucleico exógeno. Las células hospedadoras incluyen la progenie de una única célula hospedadora, y la progenie no necesariamente puede ser completamente idéntica (en morfología o en complemento de ADN total) a la célula progenitora original, debido al cambio y/o a la mutación natural, accidental o deliberada. Las células hospedadoras incluyen linfocitos Transfectadas o infectadas *in vivo* o *in vitro* con ácido nucleico de la invención.

Cuando un ácido nucleico es ADN, se apreciará que "U" en una secuencia de ARN se reemplazará "T" en el ADN. De manera similar, cuando un ácido nucleico es ARN, se apreciará que "T" en una secuencia de ADN se reemplazará por "U" en el ARN.

El término "complemento" o "complementariedad" cuando se usa en relación con ácidos nucleicos se refiere a apareamiento de bases de Watson-Crick. De esta manera, el complementario de C es G, el complementario de G es C, el complementario de A es T (o U), y el complementario de T (o U) es A. También es posible usar bases tal como I (la purina inosina), por ejemplo para complementar pirimidinas (C o T).

Los ácidos nucleicos de la invención se pueden usar, por ejemplo: para producir polipéptidos, como sondas de hibridación para la detección de ácidos nucleicos en muestras biológicas; para generar copias adicionales de los ácidos nucleicos; para generar ribozimas u oligonucleótidos antisentido; como sondas o cebadores de ADN de cadena simple; o como oligonucleótidos que forman triple hebra.

La invención proporciona un procedimiento para producir ácido nucleico de la invención, en el que el ácido nucleico se sintetiza en parte o en su totalidad usando medios químicos.

La invención proporciona vectores que comprenden secuencias de nucleótidos de la invención (por ejemplo, vectores de clonación o de expresión) y las células hospedadoras transformadas con estos vectores.

La amplificación de ácido nucleico de acuerdo con la invención puede ser cuantitativa y/o en tiempo real.

Para ciertas realizaciones de la invención, los ácidos nucleicos son de manera preferente de al menos 7 nucleótidos de longitud (por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 225, 250, 275, 300 nucleótidos o más largos).

Para ciertas realizaciones de la invención, los ácidos nucleicos son preferentemente como máximo de 500 nucleótidos de longitud (por ejemplo, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15 nucleótidos o más cortos).

Los cebadores y sondas de la invención, y otros ácidos nucleicos usados para hibridación, son preferentemente de entre 10 y 30 nucleótidos de longitud (por ejemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos).

Composiciones y medicamentos inmunogénicos

Los polipéptidos de la invención son útiles como ingredientes activos (inmunógenos) en composiciones inmunogénicas, y estas composiciones pueden ser útiles como vacunas. Las vacunas de acuerdo a la invención, pueden ser ya sea profilácticas (es decir, para impedir la infección) o terapéuticas (es decir, para tratar la infección), pero típicamente serán profilácticas.

Las composiciones inmunogénicas serán farmacéuticamente aceptables. Normalmente, incluirán componentes además de los antígenos por ejemplo, incluirán típicamente uno o más vehículos, excipientes y/o adyuvantes farmacéuticos. Un análisis completo de los vehículos y excipientes está disponible en la referencia 155. Los análisis completos de adyuvantes de vacunas están disponibles en las referencias 27 y 28.

Las composiciones se administrarán en general a un mamífero en forma acuosa. Antes de la administración, sin embargo, la composición puede haber estado en una forma no acuosa. Por ejemplo, aunque algunas vacunas se elaboran en forma acuosa, después se rellenan y se distribuyen y se administran también en una forma acuosa, otras vacunas se liofilizan durante la elaboración y se reconstituyen en una forma acuosa en el momento de su uso. De esta manera, una composición de la invención puede estar seca, tal como una formulación liofilizada.

La composición puede incluir conservantes tales como tiomersal o 2-fenoxietanol. Sin embargo, se prefiere que la vacuna deba estar sustancialmente libre (es decir, menos de 5 µg/ml) material de mercurio por ejemplo, sin tiomersal. Las vacunas que no contienen mercurio son más preferidas. Se prefieren particularmente vacunas sin conservantes.

- 5 Para mejorar la estabilidad térmica, una composición puede incluir un agente protector de la temperatura.

Para la controlar la tonicidad, se prefiere una sal fisiológica, tal como una sal sódica. Se prefiere cloruro de sodio (NaCl), que puede estar presente entre 1 y 20 mg/ml, por ejemplo aproximadamente 10±2 mg/ml de NaCl. Otras sales que pueden estar presentes incluyen cloruro de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, fosfato disódico deshidratado, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, etcétera.

- 10 En general, las composiciones tendrán una osmolalidad de entre 200 mOsm/kg y 400 mOsm/kg, preferentemente entre 240-360 mOsm/kg, y estarán más preferentemente dentro del intervalo de 290-310 mOsm/kg.

- 15 Las composiciones pueden incluir uno o más tampones. Los tampones típicos incluyen: un tampón de fosfato, un tampón Tris, un tampón de borato, un tampón de succinato, un tampón de histidina (particularmente, con un adyuvante de hidróxido de aluminio), o un tampón de citrato. Los tampones se incluirán típicamente en el intervalo de 5-20 mM.

El pH de una composición estará en general entre 5,0 y 8,1, y más típicamente entre 6,0 y 8,0, por ejemplo 6,5 y 7,5 o entre 7,0 y 7,8.

- 20 La composición es preferentemente estéril. La composición es preferentemente no pirogénica por ejemplo, que contiene <1 UE (unidad de endotoxina, una medida estándar) por dosis, y de manera preferente <0,1 UE por dosis. La composición es preferentemente sin gluten.

La composición puede incluir material para una inmunización individual, o puede incluir material para múltiples inmunizaciones (es decir, un kit "multidosis"). La inclusión de un conservante se prefiere en disposiciones multidosis. Como una alternativa (o además) para incluir un conservante en las composiciones multidosis, las composiciones pueden estar contenidas en un recipiente que tiene un adaptador aséptico para eliminación del material.

- 25 Las vacunas humanas se administran típicamente en un volumen de dosis de aproximadamente 0,5 ml, aunque se pueden administrar medias dosis (es decir, aproximadamente 0.25 ml) a niños.

- 30 Las composiciones inmunogénicas de la invención también pueden comprender uno o más agentes inmunorreguladores. Preferentemente, uno o más de los agentes inmunorreguladores incluyen uno o más adyuvantes. Los adyuvantes pueden incluir un adyuvante TH1 y/o un adyuvante TH2, analizados adicionalmente a continuación

Los adyuvantes que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a:

A. Composiciones que contienen minerales

- 35 Las composiciones que contienen minerales adecuadas para el uso como adyuvantes en la invención incluyen sales minerales, tales como sales de aluminio y sales de calcio (o mezclas de estas). Las sales de calcio incluyen fosfato de calcio (por ejemplo, las partículas "CAP" descritas en la referencia 29). Las sales de aluminio incluyen hidróxidos, fosfatos, sulfatos, etcétera, con las sales que toman cualquier forma adecuada (por ejemplo, gel, cristalina, amorfa, etcétera). Se prefiere la adsorción a estas sales. Las composiciones que contienen mineral también se pueden formular como una partícula de sal de metálica [30].

- 40 Se pueden usar los adyuvantes conocidos tales como hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio. Estos nombres son convencionales, pero se usan sólo por conveniencia, puesto que no es una descripción precisa del compuesto químico real que está presente (véase por ejemplo, el capítulo 9 de la referencia 27). La invención puede usar cualquiera de los adyuvantes de "hidróxido" o "fosfato" que son de uso en general como adyuvantes. Los adyuvantes conocidos como "hidróxido de aluminio" son típicamente sales de oxihidróxido de aluminio, que normalmente son al menos parcialmente cristalinas. Los adyuvantes conocidos como "fosfato de aluminio" son típicamente hidroxifosfatos de aluminio, que también contienen frecuentemente una pequeña cantidad de sulfato (es decir, sulfato de hidroxifosfato de aluminio). Se pueden obtener por precipitación, y las condiciones de reacción y concentraciones durante la precipitación influyen en el grado de sustitución de hidroxilo por fosfato en la sal.

- 50 Una morfología fibrosa (por ejemplo, como se ve en micrografías electrónicas de transmisión) es típica para adyuvantes de hidróxido de aluminio. El pl de los adyuvantes de hidróxido de aluminio es típicamente de aproximadamente 11, es decir, el propio adyuvante tiene una carga superficial positiva a pH fisiológico. Se han documentado capacidades absorbentes de entre 1,8-2,6 mg de proteína por mg de Al⁺⁺⁺ a pH 7,4 para adyuvantes de hidróxido de aluminio.

Los adyuvantes de fosfato de aluminio tienen en general una relación molar de PO₄/Al entre 0,3 y 1,2, preferentemente entre 0,8 y 1,2 y más preferentemente de 0,95±0,1. El fosfato de aluminio en general, será amorfo,

particularmente para sales de hidroxifosfato. Un adyuvante típico es hidroxifosfato de aluminio amorfo con una relación molar de PO_4/Al entre 0,84 y 0,92, incluido a 0,6 mg de Al^{3+}/ml . El fosfato de aluminio está en general en partículas (por ejemplo, morfología tipo placa tal como se ve en micrografías electrónicas de transmisión). Los diámetros típicos de las partículas están en el intervalo de 0,5-20 μm (por ejemplo, aproximadamente de 5-10 μm) después de cualquier adsorción de antígeno. Las capacidades adsorbentes de entre 0,7-1,5 mg de proteína por mg Al^{+++} a pH 7,4 se han documentado para adyuvantes de fosfato de aluminio.

El punto de carga cero (PZC, por sus siglas en inglés) de fosfato de aluminio está inversamente relacionado con el grado de sustitución de hidroxilo por fosfat y este grado de sustitución puede variar dependiendo de las condiciones de reacción y de la concentración de los reactivos usados para preparar la sal por precipitación. El PZC también se altera al cambiar la concentración de iones libres de fosfato en solución (más fosfato = más PZC ácido) o al añadir un tampón tal como un tampón de histidina (que hace al PZC más básico). Los fosfatos de aluminio usados de acuerdo con la invención tendrán en general un PZC de entre 4,0 y 7,0, más preferentemente entre 5,0 y 6,5, por ejemplo aproximadamente de 5,7.

Las suspensiones de sales de aluminio usadas para preparar las composiciones de la invención pueden contener un tampón (por ejemplo, un tampón de fosfato o de histidina o de Tris), pero esto no siempre es necesario. Las suspensiones son preferentemente estériles y sin pirógenos. Una suspensión puede incluir iones fosfato, acuosos, libres, por ejemplo presentes a una concentración de entre 1,0 y 20 mM, preferentemente entre 5 y 15 mM, y más preferentemente de aproximadamente 10 mM. Las suspensiones también pueden comprender cloruro de sodio.

La invención puede usar una mezcla tanto de un hidróxido de aluminio como de un fosfato de aluminio. En este caso, puede haber más fosfato de aluminio que hidróxido, por ejemplo una proporción en peso de al menos 2:1 por ejemplo, $\geq 5:1$, $\geq 6:1$, $\geq 7:1$, $\geq 8:1$, $\geq 9:1$, etcétera.

La concentración de Al^{+++} en una composición para la administración a un paciente es de manera preferente menos de 10 mg/ml por ejemplo ≤ 5 mg/ml, ≤ 4 mg/ml, ≤ 3 mg/ml, ≤ 2 mg/ml, ≤ 1 mg/ml, etcétera. Un intervalo preferido está entre 0,3 y 1 mg/ml. Se prefiere un máximo de 0,85 mg/dosis.

B. Emulsiones de aceite

Las composiciones de emulsión de aceite adecuadas para su uso como adyuvantes en la invención incluyen emulsiones de escualeno-agua, tal como MF59 [Capítulo 10 de la referencia 27, véase también la referencia 31] (escualeno al 5%, Tween 80 al 0,5 % y Span 85 al 0,5 %, formulado en partículas submicrométricas usando un microfluidizador). El adyuvante completo de Freund (CFA, por sus siglas en inglés) y el adyuvante incompleto de Freund (IFA, por sus siglas en inglés), también se pueden usar.

Se conocen varios adyuvantes de emulsión de aceite en agua, y típicamente incluyen al menos un aceite y al menos un agente tensioactivo, siendo los aceites y agentes tensioactivos biodegradables (metabolizables) y biocompatibles. Las gotas de aceite en la emulsión en general son de menos de 5 μm de diámetro, y de manera ideal tiene un diámetro submicrométrico, alcanzando estos tamaños pequeños con un microfluidizador para proporcionar emulsiones estables. Se prefieren gotas con un tamaño menor de 220 nm, puesto que se pueden someter a esterilización en filtro.

La emulsión puede comprender aceites, tales como aquellos de origen animal (tales como pescado) o vegetal. Las fuentes para aceites vegetales incluyen frutos secos, semillas y granos. El aceite de cacahuete, el aceite de soja, el aceite de coco y el aceite de oliva, los más comúnmente disponibles, ejemplifican los aceites de frutos secos. Se puede usar aceite de jojoba por ejemplo, obtenido de frijol de jojoba. Los aceites de semillas incluyen aceite de cártamo, aceite de algodón, aceite de semilla de girasol, aceite de ajonjolí, y similares. En el grupo de granos, el aceite de maíz es el más fácilmente disponible, pero también se puede usar el aceite de otros cereales de grano tales como trigo, avena, centeno, arroz, tef, triticale y similares. Los ésteres de ácidos grasos de 6-10 carbonos de glicerol y 1,2-propanodiol, aunque no son aceites de semilla de origen natural, se pueden preparar por hidrólisis, separación y esterificación de los materiales apropiados partiendo de los aceites de frutos secos y de semillas. Las grasas y aceites de leche de mamífero son metabolizables y por lo tanto se pueden usar en la práctica de la presente invención. Los procedimientos para la separación, purificación, saponificación y otros medios necesarios para obtener aceites puros de fuentes animales son bien conocidos en la técnica. La mayoría de los animales marinos contienen aceites metabolizables que se pueden recuperar fácilmente. Por ejemplo, el aceite de hígado de bacalao, los aceites de hígado de tiburón y el aceite ballena tal como el esperma ejemplifican varios de los aceites de animales marinos que se pueden usar en el presente documento. Se sintetizan bioquímicamente varios aceites de cadena ramificada en unidades de isopreno de 5 carbonos y en general se refieren como terpenoides. El aceite de hígado de tiburón contiene terpenoides ramificados, insaturados conocidos como escualeno, 2,6,10,15,19,23-hexametil-2,6,10,14,18,22-tetracosahexaeno, que es particularmente preferido en la presente. El escualano, el análogo saturado de escualeno, también es un aceite preferido. Los aceites de animales marinos, que incluyen escualeno y escualano, están fácilmente disponibles de fuentes comerciales o se pueden obtener por procedimientos conocidos en la técnica. Otros aceites preferidos son los tocoferoles (véase a continuación). Se pueden usar mezclas de aceites.

Los agentes tensioactivos se pueden clasificar por su "HLB", por sus siglas en inglés (equilibrio hidrófilo/lipófilo). Los agentes tensioactivos preferidos de la invención tienen un HLB de al menos 10, preferentemente al menos 15, y más preferentemente al menos 16. La invención se puede usar con agentes tensioactivos, que incluyen pero no se limitan a: los agentes tensioactivos de ésteres de polioxietilen-sorbitán (citados comúnmente como los Tweens), especialmente polisorbato 20 y polisorbato 80; copolímeros de óxido de etileno (OE), óxido de propileno (OP), y/o óxido de butileno (OB), vendidos bajo el nombre comercial Dowfax™, tal como copolímeros de bloque lineales de OE/OP; octoxinóles, que pueden variar en el número de grupos repetitivos etoxi (oxi-1,2-etanodiilo), con octoxinol-9 (Triton X-100 o t-octilfenoxipoli-etoxietanol) que es de interés particular; (octilfenoxi) polietoxietanol (IGEPAL CA-630/NP-40); fosfolípidos tales como fosfatidilcolina (lecitina), etoxilatos de nonilfenol, tales como la serie Tergitol™ NP; éteres grasos de polioxietileno derivados de alcoholes láurico, cetílico, esteárico y oleílico (conocidos como agentes tensioactivos Brij), tales como éter monolaurílico de trietilenglicol (Brij 30) y ésteres de sorbitán (comúnmente conocidos como los SPAN), tales como trioleato de sorbitan (Span 85) y monolaurato de sorbitan. Se prefieren agentes tensioactivos no iónicos. Los agentes tensioactivos preferidos para incluir en emulsión son Tween 80 (monooleato de polioxietileno sorbitán), Span 85 (trioleato de sorbitán), lecitina y Triton X-100.

Se pueden usar mezclas de agentes tensioactivos, por ejemplo, mezclas de Tween 80/Span 85. Una combinación de un éster de polioxietileno-sorbitan tal como monooleato de polioxietileno-sorbitan (Tween 80) y también es adecuado un octoxinol tal como t-octilfenoxipoli-etoxietanol (Triton X-100). Otra combinación útil comprende laureth 9 más un éster de polioxietileno-sorbitan y/o un octoxinol.

Las cantidades preferidas de agentes tensioactivos (% en peso) son: éster de polioxietileno-sorbitan (tal como Tween 80) del 0,01 al 1 %, en particular aproximadamente el 0,1 %; octil- o nonilfenoxi-poli-etoxietanoles (tales como Triton X-100, u otros detergentes en la serie Triton) del 0,001 al 0,1 %, en particular del 0,005 al 0,02 %; éteres de polioxietileno (tales como laureth 9) del 0,1 al 20 %, preferentemente del 0,1 al 10 % y en particular, del 0,1 al 1 % o aproximadamente el 0,5 %.

Los adyuvantes de emulsión preferidos tienen un tamaño promedio de gota de <1 µm por ejemplo ≤750nm, ≤500nm, ≤400nm, ≤300nm, ≤250nm, ≤220nm, ≤200nm, o más pequeño. Estos tamaños de gota se pueden alcanzar de manera conveniente por técnicas tal como microfluidización.

Los adyuvantes específicos de emulsión de aceite en agua útiles en la invención incluyen, pero no se limitan a:

- Una emulsión submicrométrica de escualeno, Tween 80, y Span 85. La composición de la emulsión en volumen puede ser aproximadamente de escualeno al 5 %, polisorbato 80 a aproximadamente el 0,5 % y Span 85 al 0,5 %. En términos de peso, estas relaciones llegan a ser del 4,3 % de escualeno, el 0,5 % de polisorbato 80 y el 0,48 % de Span 85. Este adyuvante se conoce como 'MF59' [32-33], tal como se describe en más detalle en el capítulo 10 de la referencia 34 y en el capítulo 12 de la referencia 35. La emulsión MF59 incluye de manera ventajosa iones citrato, por ejemplo tampón de citrato de sodio 10 mM.
- Una emulsión de escualeno, un tocoferol, y Tween 80. La emulsión puede incluir solución salina tamponada con fosfato. También puede incluir Span 85 (por ejemplo al 1 %) y/o lecitina. Estas emulsiones pueden tener del 2 al 10 % de escualeno, del 2 al 10 % de tocoferol y del 0,3 al 3 % de Tween 80, y la relación en peso de escualeno:tocoferol es preferentemente ≤1 puesto que esto proporciona una emulsión más estable. El escualeno y el Tween 80 pueden estar presentes a una proporción volumétrica de aproximadamente 5:2. Esta emulsión se puede producir al disolver Tween 80 en PBS para dar una solución al 2 %, después mezclar 90 ml de esta solución con una mezcla de (5 g de DL-α-tocoferol y 5 ml de escualeno), luego microfluidizar la mezcla. La emulsión resultante puede tener gotas submicrométricas de aceite, por ejemplo con un diámetro promedio de entre 100 y 250 nm, preferentemente de aproximadamente 180 nm.
- Una emulsión de escualeno, un tocoferol, y un detergente Triton (por ejemplo Triton X-100). La emulsión también puede incluir un 3d-MPL (ver posteriormente). La emulsión puede contener un tampón de fosfato.
- Una emulsión que comprende un polisorbato (por ejemplo polisorbato 80), un detergente Triton (por ejemplo Triton X-100) y un tocoferol (por ejemplo un succinato de α-tocoferol). La emulsión puede incluir estos tres componentes a una relación en masa de aproximadamente 75:11:10 (por ejemplo 750 µg/ml de polisorbato 80, 110 µg/ml de Triton X-100 y 100 µg/ml de succinato de α-tocoferol), y estas concentraciones deben incluir cualquier contribución de estos componentes a partir de antígenos. La emulsión también puede incluir escualeno. La emulsión también puede incluir un 3d-MPL (ver posteriormente). La fase acuosa puede contener un tampón de fosfato.
- Una emulsión de escualeno, polisorbato 80 y poloxámero 401 ("Pluronic™ L121"). La emulsión se puede formular en solución salina tamponada con fosfato, a pH 7,4. Esta emulsión es un vehículo de distribución útil para muramil-dipéptidos, y se ha usado con treonil-MDP en el adyuvante "SAF-1" [36] (Thr-MDP al 0,05-1 %, escualeno al 5 %, Pluronic L 121 al 2,5 % y polisorbato 80 al 0,2 %). También se puede usar sin el Thr-MDP, como en el adyuvante "AF": [37] (escualeno al 5 %, Pluronic L 121 al 1,25 % y polisorbato 80 al 0,2 %). Se prefiere la microfluidización.

- Una emulsión que comprende escualeno, un disolvente acuoso, un agente tensioactivo no iónico hidrófilo de polioxietileno-alquil-éter (por ejemplo éter cetostarílico de polioxietileno (12) y un agente tensioactivo no iónico hidrófobo (por ejemplo éster de sorbitan o éster de manida, tal como monoleato de sorbitan o "Span 80"). La emulsión es preferentemente termoreversible y/o tiene al menos el 90 % de gotas de aceite (en volumen) con un tamaño menor de 200 nm [38]. La emulsión también puede incluir uno o más de: alditol; un agente crioprotector (por ejemplo un azúcar tal como dodecilmaltosida y/o sacarosa); y/o un alquilpoliglicósido. Estas emulsiones se pueden liofilizar.
- Una emulsión de escualeno, poloxámero 105 y Abil-Care [39]. La concentración final (en peso) de estos componentes en vacunas con adyuvante son el 5 % de escualeno, el 4 % de poloxámero 105 (poliol plurónico) y el 2 % de Abil-Care 85 (Bis-PEG/PPG-16/16 PEG/PPG-16/16 dimeticona; triglicérido caprílico/cáprico).
- Una emulsión que tiene el 0,5-50 % de un aceite, el 0,1-10 % de un fosfolípido, y el 0,05-5 % de un agente tensioactivo no iónico. Tal como se describe en la referencia 40, los componentes preferidos de fosfolípidos son fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, esfingomielina y cardiolipina. Los tamaños submicrométricos de las gotas son ventajosos.
- Una emulsión de aceite en agua submicrométrica de un aceite no metabolizable (tal como aceite mineral ligero) y al menos un agente tensioactivo (tal como lecitina, Tween 80 o Span 80). Se pueden incluir aditivos, tales como saponina QuilA, colesterol, un conjugado de saponina-lipófilo (tal como GPI-0100, descrito en la referencia 41, producido por la adición de amina alifática a desacilsaponina mediante el grupo carboxilo de ácido glucurónico), bromuro de dimetildiodecildiamonio y/o N,N-diodecildil-N,N-bis (2-hidroxietil)propanodiamina.
- Una emulsión en la cual están asociados una saponina (por ejemplo QuilA o QS21) y un esterol (por ejemplo un colesterol) como micelas helicoidales [42].
- Una emulsión que comprende un aceite mineral, un alcohol grado etoxilado lipófilo no iónico, y un agente tensioactivo hidrófilo no iónico (por ejemplo un alcohol graso etoxilado y/o copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno) [43].
- Una emulsión que comprende un aceite mineral, un alcohol graso etoxilado, hidrófilo, no iónico, y un agente tensioactivo lipófilo no iónico (por ejemplo un alcohol graso etoxilado y/o copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno) [43].

En algunas realizaciones, se puede mezclar una emulsión con antígeno de forma extemporánea, en el momento de la administración, y de esta manera, el adyuvante y el antígeno se puede mantener de forma separada en una vacuna envasada o distribuida, lista para formulación final en el momento del uso. En otras realizaciones, una emulsión se mezcla con antígeno durante la elaboración, y de esta manera la composición se envasa en una forma líquida con adyuvante. El antígeno estará en general en una forma acuosa, de manera que la vacuna se prepare finalmente al mezclar los líquidos. La relación en volumen de los dos líquidos para mezclado puede variar (por ejemplo entre 5:1 y 1:5) pero en general es aproximadamente 1:1. Cuando se dan concentraciones de componentes en las descripciones anteriores de emulsiones específicas, estas concentraciones son típicamente para una composición no diluida, y la concentración después del mezclado con una solución de antígeno disminuirá de esta manera.

Cuando una composición incluye un tocoferol, se puede usar cualquiera de los α , β , γ , δ , ϵ o ξ tocoferoles, pero se prefieren los α -tocóferoles. El tocoferol puede tomar varias formas, por ejemplo, diferentes sales y/o isómeros. Las sales incluyen sales orgánicas, tales como succinato, acetato, nicotinato, etc. Se pueden usar tanto D- α -tocóferol como DL- α -tocóferol. Los tocoferoles se incluyen de manera ventajosa en vacunas para uso en pacientes de edad avanzada (por ejemplo con edad de 60 años o más) debido a que se ha documentado que la vitamina E tiene un efecto positivo en la respuesta inmunitaria en este grupo de pacientes [44]. También tienen propiedades antioxidantes que pueden ayudar a estabilizar las emulsiones [45]. Un α -tocóferol preferido es DL- α -tocóferol, y la sal preferida de este tocoferol es el succinato. Se ha descubierto que la sal de succinato coopera con ligandos relacionados con TF *in vivo*.

C. Formulaciones de saponina [capítulo 22 de referencia 27]

También se pueden usar formulaciones de saponina como adyuvantes en la invención. Las saponinas son un grupo heterogéneo de glucósidos de esterol y glucósidos triterpenoides que se encuentran en la corteza, hojas, tallos, raíces e incluso flores de una amplia variedad de especies vegetales. La saponina de la corteza del árbol de Molina *Quillaia saponaria* se ha estudiado ampliamente como adyuvante. La saponina también se puede obtener de forma comercial de *Smilax ornata* (sarsapilla), *Gypsophilla paniculata* (velo de novia), y *Saponaria officinalis* (raíz de jabón). Las formulaciones con adyuvante de saponina incluyen formulaciones purificadas, tal como QS21, así como formulaciones de lípidos, tal como ISCOM. El QS21 se comercializa como Stimulon™.

Las composiciones de saponina se han purificado usando HPLC y RP-HPLC. Se han identificado fracciones purificadas específicas usando estas técnicas, que incluyen QS7, QS17, QS18, QS21, QH-A, QH-B y QH-C.

Preferentemente, la saponina es QS21. Un procedimiento de producción de QS21 se describe en la referencia 46. Las formulaciones de saponina también pueden comprender un esteroide, tal como colesterol [47].

Las combinaciones de saponinas y colesterol se pueden usar para formar partículas únicas llamadas complejos inmunoestimuladores (ISCOM) [capítulo 23 de la referencia 27]. Los ISCOM incluyen también típicamente un fosfolípido tal como fosfatidiletanolamina o fosfatidilcolina. Se puede usar cualquier saponina conocida en los ISCOM. Preferentemente, el ISCOM incluye uno o más de QuilA, QHA y QHC. Los ISCOM se describen adicionalmente en las referencias 47-48. Opcionalmente, los ISCOMS pueden estar desprovisto de detergente adicional [49].

En la referencia 50 y 51 se puede encontrar una revisión de desarrollo de adyuvantes basados en saponina.

10 *D. Virosomas y partículas de tipo virus*

También se pueden usar virosomas y partículas tipo virus (VLP) como adyuvantes en la invención. Estas estructuras contienen en general una o más proteínas de un virus opcionalmente combinadas o formuladas con un fosfolípido. En general no son patógenos, no son replicantes y en general no contienen nada del genoma vírico natural. Las proteínas víricas se pueden producir de manera recombinante o se aíslan de los virus completos. Estas proteínas víricas adecuadas para su uso en los virosomas o VLP incluyen proteínas que derivan del virus de la gripe (tal como HA o NA), del virus de la hepatitis B (tal como proteínas del núcleo o de la cápside), del virus de la hepatitis E, del virus del sarampión, del virus Sindbis, de rotavirus, del virus de la enfermedad de pies y boca, de retrovirus, del virus de Norwalk, de virus de papiloma humano, del VIH, de ARN-fagos, del fago Q β (tales como proteínas de la cubierta), de fago GA, de fago fr, de fago AP205, y de Ty (tal como proteína p1 de Ty de retrotransposon). Las VLP se analizan adicionalmente en las referencias 52-53. Los virosomas se analizan adicionalmente por ejemplo en la referencia 54.

E. Derivados bacterianos o microbianos

Los adyuvantes adecuados para el uso en la invención incluyen derivados bacterianos o microbianos tales como derivados no tóxicos de lipopolisacárido enterobacteriano (LPS), derivados de lípido A, oligonucleótidos inmunoestimuladores y toxinas ADP-ribosilantes y derivados detoxificados de estos.

Los derivados no tóxicos de LPS incluyen monofosforil-lípido A (MPL) y MPL 3-O-deacilado (3dMPL). El 3dMPL es una mezcla de monofosforil-lípido A 3-des-O-acilado con 4, 5 o 6 cadenas aciladas. Una forma preferida de "partícula pequeña" del monofosforil-lípido A 3-des-O-acilado se describe en la referencia 55. Estas "partículas pequeñas" de 3dMPL son suficientemente pequeñas para esterilizarlas por filtración a través de una membrana de 0,22 μ m [55]. Otros derivados de LPS no tóxicos incluyen imitadores de monofosforil-lípido A, tal como derivados de aminioalquil-glucosaminida-fosfato, por ejemplo RC-529 [56,57].

Los derivados de lípido A incluyen derivados de lípido A de *Escherichia coli* tales como OM-174. El OM-174 se describe por ejemplo en las referencias 58 y 59.

Los oligonucleótidos inmunoestimuladores adecuados para su uso, adyuvantes de la invención incluyen secuencias de nucleótidos que contienen un motivo CpG (una secuencia de dinucleótidos que contiene una citocina no metilada enlazada por un enlace de fosfato a una guanina). Los ARN de cadena doble y los oligonucleótidos que contienen secuencias palindrómicas o poli(dG) también han demostrado ser inmunoestimuladores.

El CpG puede incluir modificaciones de nucleótidos/análogos tales como modificaciones de fosforotioato y pueden ser de doble cadena o de cadena simple. Las referencias 60, 61 y 62 describen posibles sustituciones análogas por ejemplo reemplazo de guanina con 2'-desoxi-7-desazaguanina. El efecto adyuvante de los oligonucleótidos de CpG se analiza adicionalmente en las referencias 63-64.

La secuencia de CpG se puede dirigir a TLR9, tal como el motivo GTCGTT o TTCGTT [65]. La secuencia de CpG puede ser específica para inducir una respuesta inmunitaria de Th1, tal como un CpG-AODN, o puede ser más específico para inducir una respuesta de células B, tal como CpG-B ODN. CpG-A y CpG-B ODN se analizan en las referencias 66-67. Preferentemente, el CpG es un CpG-A ODN.

Preferentemente, el oligonucleótido está construido tal forma que el extremo 5' es accesible para el reconocimiento del receptor. Opcionalmente, se pueden unir dos secuencias de oligonucleótidos de CpG en sus extremos 3' para formar "inmunómeros". Véase, por ejemplo, las referencias 65 y 68-69.

Un adyuvante útil de CpG es CpG7909, también conocido como ProMune™ (Coley Pharmaceutical Group, Inc.). Otro es CpG1826. Como alternativa, o adicionalmente, al uso de la secuencia de CpG, se pueden usar secuencias de TpG [70], y estos oligonucleótidos pueden estar sin de motivos de CpG no metilados. El oligonucleótido inmunoestimulador puede ser rico en pirimidina. Por ejemplo, puede comprender más de un nucleótido consecutivo de timidina (por ejemplo TTTT, tal como se describe en la referencia 70), y/o puede tener una composición de nucleótidos con >25 de timidina (por ejemplo >35 %, >40 %, >50 %, >60 %, >80 %, etc.). Por ejemplo, puede comprender más de un nucleótido consecutivo de citosina (por ejemplo CCCC, tal como se describe en la referencia

70), y/o puede tener una composición de nucleótidos con >25 % de citosina (por ejemplo >35 %, >40 %, >50 %, >60 %, >80 %, etc.). Estos oligonucleótidos pueden estar sin motivos de CpG no metilados. Típicamente los oligonucleótidos inmunoestimuladores comprenderán al menos 20 nucleótidos. Pueden comprender menos de 100 nucleótidos.

- 5 Un adyuvante particularmente útil basado en oligonucleótidos inmunoestimuladores se conoce como IC-31™ [71]. De esta manera, un adyuvante usado con la invención puede comprender una mezcla de (i) un oligonucleótido (por ejemplo entre 15-40 nucleótidos) que incluye al menos un (y preferentemente muchos) motivo Cpl (es decir, una citosina enlazada a una inosina para formar un dinucleótido), y (ii) un polímero catiónico tal como un oligopéptido (por ejemplo entre 5-20 aminoácidos) que incluyen al menos una (y preferentemente muchas) secuencia tripeptídica de Lys-Arg-Lys. El oligonucleótido puede ser un desoxinucleótido que comprende la secuencia 26-meros 5'-(IC)₁₃-3' (SEQ ID NO: 684). El polímero policatiónico puede ser un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos 11-mero KLKLLLLLKLK (SEQ ID NO: 685).

- 15 Se pueden usar toxinas ADP-ribosilantes bacterianas y derivados desoxificados de las mismas, adyuvantes en la invención. Preferentemente, la proteína deriva de *E. coli* (enterotoxina "LT" térmicamente lábil de *E. coli*), cólera ("CT"), o pertussis ("PT"). El uso de toxinas ADP-ribosilantes destoxificadas, adyuvantes mucosos se describe en la referencia 72 y como adyuvantes parenterales en la referencia 73. La toxina o toxoide está preferentemente en la forma de una holotoxina, que comprende tanto subunidades A como B. Preferentemente, la subunidad A contiene una mutación destoxificante; preferentemente, la subunidad B no está mutada. Preferentemente, el adyuvante es un mutante LT destoxificado tal como LT-K63, LT-R72, y LT-G192. El uso de toxinas ADP-ribosilantes y derivados destoxificados de las mismas, particularmente LT-K63 y LT-R72, como adyuvantes se puede encontrar en la referencia 74-75. Un mutante CT útil es CT-E29H [76]. La referencia numérica para las sustituciones de aminoácido se basa preferentemente en las alineaciones de las subunidades A y B de las toxinas ADP-ribosilantes expuestas en la referencia 77, incorporada específicamente en el presente documento como referencia en su totalidad sólo para el propósito de la alineación y numeración de aminoácidos de la presente.

25 *F. Inmunomoduladores humanos*

Los inmunomoduladores humanos adecuados para el uso como adyuvantes en la invención incluyen citocinas tales como interleucinas (por ejemplo IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12 [78], etc.) [79], interferones (por ejemplo interferon-γ), factor estimulante de colonia de macrófagos, y factor de necrosis tumoral. Un inmunomodulador preferido es IL-12.

30 *G. Bioadhesivos y mucoadhesivos*

También se pueden usar bioadhesivos y mucoadhesivos como adyuvantes en la invención. Los bioadhesivos adecuados incluyen microesferas esterificadas de ácido hialurónico [80] o mucoadhesivos tal como derivados reticulados de poli(ácido acrílico), alcohol polivinílico, polivinil-pirolidona, polisacáridos y carboximetilcelulosa. También se pueden usar quitosán y derivados del mismo como adyuvantes en la invención [81].

35 *H. Micropartículas*

- También se pueden usar micropartículas como adyuvantes en la invención. Las micropartículas (es decir, una partícula con un diámetro de ~100 nm a ~150 μm, preferentemente de ~200 nm a ~30 μm, y más preferentemente un diámetro de ~500 nm a ~10 μm) formadas de materiales que son biodegradables y no tóxicos (por ejemplo un poli(α-hidroxi-ácido), un ácido polihidroxibutírico, un poliortoéster, un polianhídrido, una policaprolactona, etc.), con poli(lactido-co-glucolida) son preferidos, opcionalmente tratados para tener una superficie de carga negativa (por ejemplo con SDS) o una superficie positivamente cargada (por ejemplo con un detergente catiónico, tal como CTAB).

I. Liposomas (Capítulos 13 y 14 de la referencia 27)

- 45 Los ejemplos de formulaciones de liposoma adecuadas para su uso como adyuvantes se describen en las referencias 82-83.

J. Formulaciones de éter de polioxietileno y éster de polioxietileno

- Los adyuvantes adecuados para el uso en la invención incluyen éteres de polioxietileno y ésteres de polioxietileno [84]. Tales formulaciones incluyen además agentes tensioactivos de éster de polioxietileno-sorbitan en combinación con un octoxinol [85] así como agentes tensioactivos de éster o éter de polioxietileno-alquilo en combinación con al menos un agente tensioactivo no iónico adicional tal como octoxinol [86]. Los éteres de polioxietileno preferidos se seleccionan del siguiente grupo: éter de polioxietileno-9-lauril (laureth 9), éter de polioxietileno-9-estearilo, éter de polioxietileno-8-estearilo, éter de polioxietileno-4-laurilo, éter de polioxietileno-35-laurilo, y éter de polioxietileno-23-laurilo.

K. Fosfazenos

Se puede usar un fosfazeno, tal como poli[di(carboxilatofenoxi)fosfazeno] ("PCPP") tal como se describe, por ejemplo, en las referencias 87 y 88.

L. Péptidos de muramilo

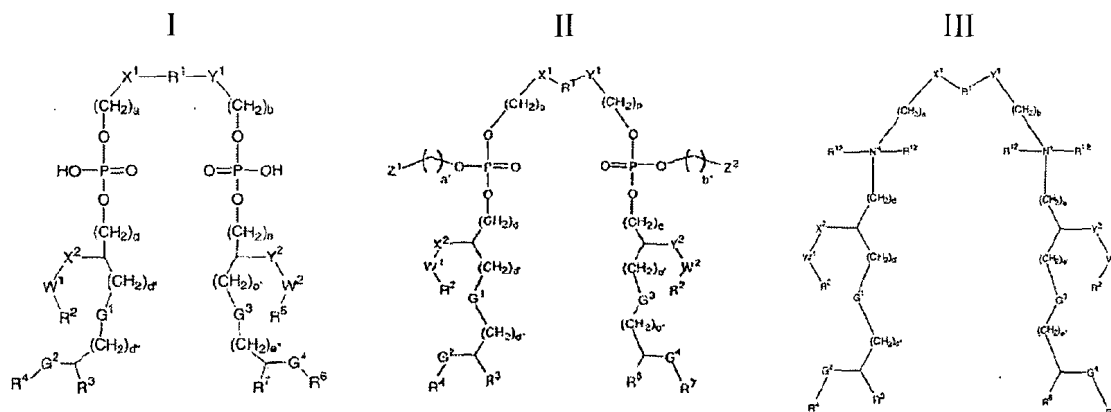
- 5 Los ejemplos de péptidos de muramilo adecuados para su uso como adyuvantes de la invención incluyen N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramil-L-alanil-D-isoglutamina (nor-MDP), y N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2-(1'-2'-dipalmitoil-sn-glicero-3-hidroxifosforiloxi)-etilamina MTP-PE).

M. Compuestos de Imidazoquinolona

- 10 Los ejemplos de compuestos de imidazoquinolona adecuados para su uso como adyuvantes de la invención incluyen Imiquimod ("R-837") [89,90], Resiquimod ("R-848") [91], y sus análogos; y sales de los mismos (por ejemplo, las sales de clorhidrato). Los detalles adicionales a cerca de las imidazoquinolinas inmunoestimuladoras se pueden encontrar en referencias 92 a 93.

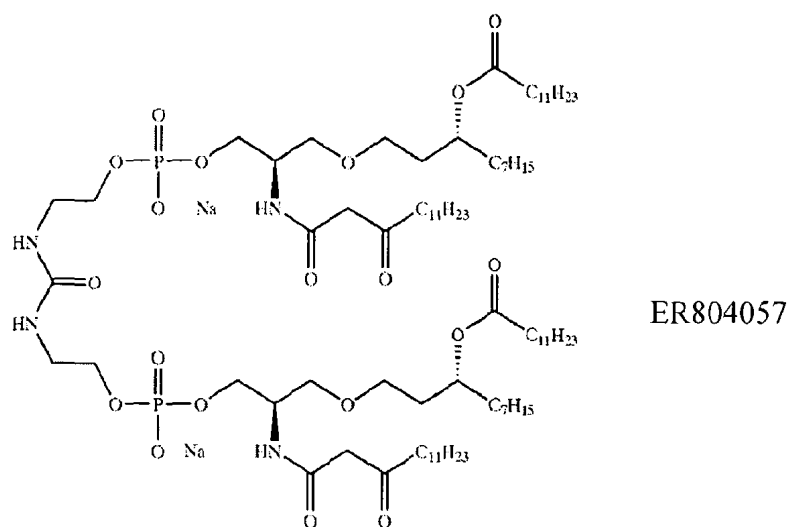
N. Ureas Sustituídas

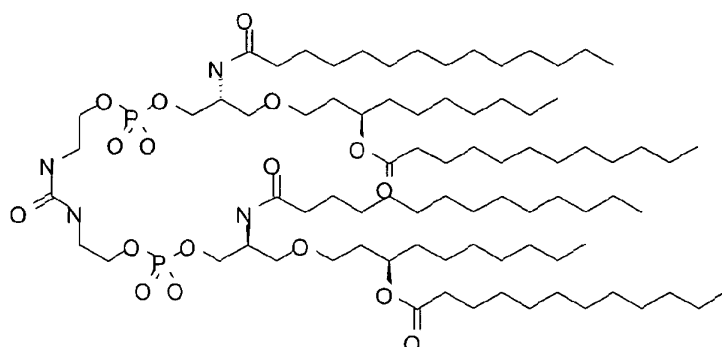
Las ureas sustituidas útiles como adyuvantes incluyen compuestos de la fórmula I, II o III, o sales de los mismos:



15

como se define en la referencia 94, tal como 'ER 803058', 'ER 803732', 'ER 804053', 'ER 804058', 'ER 804059', 'ER 804442', 'ER 804680', 'ER 804764', 'ER 803022' o 'ER 804057' por ejemplo:



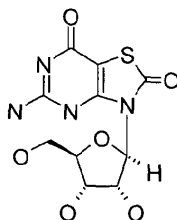


ER-803022:

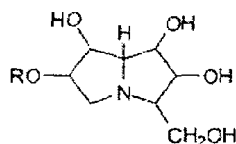
O. Adyuvantes Adicionales

Los adyuvantes adicionales que se pueden usar con la invención incluyen:

- Un derivado de fosfato de aminoalquil-glucosaminida, tal como RC-529 [95,96].
- 5 • Un compuesto de tiosemicarbazona, tales como los descritos en la referencia 97. Los procedimientos para formular, elaborar y examinar compuestos activos también se describen en la referencia 97. Las tiosemicarbazonas son particularmente eficaces en la estimulación de células mononucleares de sangre periférica humana para la producción de citocinas, tal como TNF- α .
- 10 • Un compuesto de triptantrina, tal como aquellos descritos en la referencia 98. Los procedimientos para formular, elaborar y examinar compuestos activos también se describen en la referencia 98. Las tiosemicarbazonas son particularmente eficaces en la estimulación de células mononucleares de sangre periférica humana para la producción de citocinas, tal como TNF- α .
- Un análogo de nucleósido, tal como: (a) Isatorabina (ANA-245; 7-tia-8-oxoguanosina):

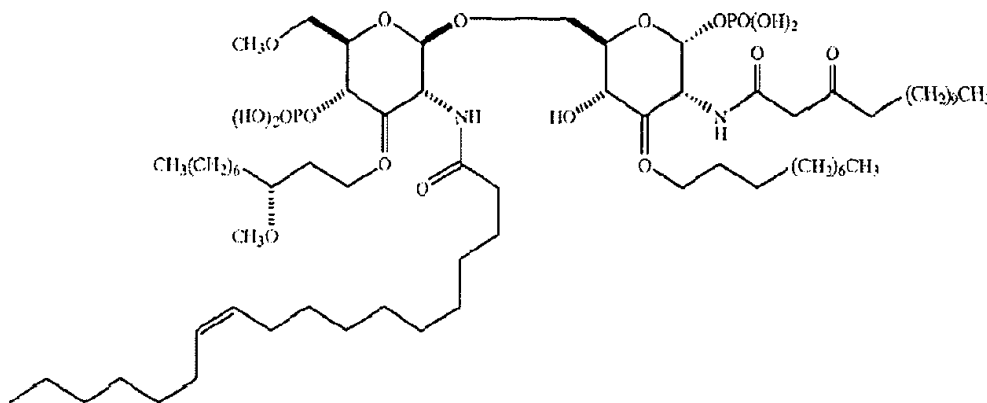


- 15 y profármacos de los mismos; (b) ANA975; (c) ANA-025-1; (d) ANA380; (e) los compuestos descritos en las referencias 99 a 100, Loxoribina (7-alil-8-oxoguanosina) [101].
- Compuestos descritos en la referencia 102, que incluyen: compuestos de acilpiperazina, compuestos de indole-diona, compuestos de tetrahidraisoquinolina (THIQ), compuestos de benzociclodiona, compuestos de aminoazavinilo, compuestos de aminobenzimidazol-quinolinona (ABIQ) [103, 104], compuestos de hidraftalamida, compuestos de benzofenona, compuestos de isoxazol, compuestos de estero, compuestos de quinazolinona, compuestos de Pirrol [105], compuestos de antraquinona, compuestos de quinoxalina, compuestos de triazina, compuestos de pirazalopirimidina, y compuestos de benzazol [106].
- 20 • Compuestos que contienen lípidos enlazados a una estructura acíclica que contiene fosfato, tal como el antagonista de TLR4 E5564 [107,108]:
- 25 • Polímero de polioxidonio [109, 110] u otro derivado de polietileno-piperazina N-oxidado.
- 5'-monofosfato de metil-inosina ("MIMP") [111].
- Un compuesto de pirrolizidina polihidroxiado [112], tal como uno que tiene la fórmula:



cuando R se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, grupos acilo, alquilo, (por ejemplo cicloalquilo), alqueno, alquino y arilo, rectos o ramificados, insustituídos o sustituidos, saturados o insaturados, o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: casuarina, casuarina-6- α -D-glucopiranos, 3-epi-casuarina, 7-epi-casuarina, 3,7-diepi-casuarina, etc.

- 5 • Un ligando de CD1d, tal como α -glicosilceramida [113-114] (por ejemplo α -galactosilceramida), α -glicosilceramidas que contienen fitoesfingosina, OCH, KRN7000 [(2S,3S,4R)-1-O-(α -D-galactopiranosil)-2-(N-hexacosanoilamino)-1,3,4-octadecanotriol], CRONY-101, 3'-O-sulfo-galactosilceramida, etc.
- Una gamma-inulina [115] o derivado de la misma, tal como algammulina.



10 Combinaciones de adyuvantes

La invención también puede comprender combinaciones de aspectos de uno o más de los adyuvantes identificados anteriormente. Por ejemplo, se pueden usar las siguientes composiciones de adyuvantes en la invención: (1) una saponina y una emulsión de aceite en agua [116]; (2) una saponina (por ejemplo QS21) + un derivado de LPS no tóxico (por ejemplo 3dMPL) [117]; (3) una saponina (por ejemplo QS21) + un derivado de LPS no tóxico (por ejemplo 3dMPL) + un colesterol; (4) una saponina (por ejemplo QS21) + 3dMPL + IL-12 (opcionalmente + un esteroide) [118]; (5) combinaciones de 3dMPL con, por ejemplo, QS21 y/o emulsiones de aceite en agua [119]; (6) SAF, que contiene escualano al 10 %, Tween 80TM al 0,4 %, polímero de bloque plurónico L121 al 5 %, y thr-MDP, ya sea microfluidizado en una emulsión submicrométrica o sometido a agitación vorticial para generar una emulsión con tamaño más grande de partícula. (7) sistema adyuvante RibiTM (RAS), (Ribi Immunochem) que contiene escualano al 2 %, Tween 80 al 0,2 %, y uno o más componentes de pared celular bacteriana del grupo que consiste en monofosforilípido A (MPL), dimicolato de trehalosa (TDM), y estructura de pared celular (CWS), de manera preferente MPL + CWS (DetoxTM); y (8) una o más sales minerales (tal como una sal de aluminio) + un derivado no tóxico de LPS (tal como 3dMPL).

Otras sustancias que actúan como agentes inmunomoduladores se describen en el capítulo 7 de la referencia 27.

- 25 El uso de un adyuvante de hidróxido de aluminio y/o fosfato de aluminio se prefiere en particular, y los antígenos se adsorben en general en estas sales. El fosfato de calcio es otro adyuvante preferido. Otras combinaciones preferidas de adyuvantes incluyen combinaciones de adyuvantes de Th1 y Th2 tal como CpG y alumbre o resiquimod y alumbre. Se puede usar una combinación de fosfato de aluminio y 3dMPL.

- 30 Las composiciones de la invención pueden generar tanto una respuesta inmunitaria mediada por células así como una respuesta inmunitaria humoral. Esta respuesta inmunitaria inducirá preferentemente anticuerpos de larga duración (por ejemplo neutralizantes) y una inmunidad mediada por células que pueda responder rápidamente en la exposición a neumococos.

- 35 En general, se piensa que son necesarios dos tipos de linfocitos T, linfocitos CD4 y CD8, para iniciar y/o mejorar la inmunidad mediada por células y la inmunidad humoral. Los linfocitos T CD8 pueden expresar un co-receptor de CD8 y se refieren comúnmente como linfocitos T citotóxicos (CTL, por sus siglas en inglés). Los linfocitos T CD8 son capaces de ser reconocidos o interactuar con antígenos presentados en las moléculas de MHC de clase I.

- 40 Los linfocitos T CD4 pueden expresar un co-receptor de CD4 y se citan comúnmente como linfocitos T colaboradores. Los linfocitos T CD4 son capaces de reconocer péptidos antigénicos unidos a moléculas del MHC clase II. En la interacción con una molécula de MHC de clase II, las células CD4 pueden segregar factores tales como citocinas. Estas citocinas segregadas pueden activar células B, linfocitos T citotóxicos, macrófagos, y otras células que participan en una respuesta inmunitaria. Los linfocitos T colaboradores o las células CD4+ positiva se pueden dividir adicionalmente en dos subconjuntos funcionalmente distintos: el fenotipo TH1 y el fenotipo TH2 que difieren en su función efectora y de citocina.

- Los linfocitos TH1 activados mejoran la inmunidad celular (incluyendo un aumento en la producción de CTL específicas del antígeno) y por lo tanto son de especial valor en la respuesta a infecciones intracelulares. Los linfocitos TH1 activados pueden segregar uno o más de IL-2, IFN- γ , y TNF- β . Una respuesta inmunitaria de TH1 puede dar como resultado reacciones inflamatorias locales al activar macrófagos, células NK (células citolíticas naturales), y linfocitos T citotóxicos CD8 (CTL). Una respuesta inmunitaria de TH1 también puede actuar para expandir la respuesta inmunitaria al estimular el crecimiento de células B y T con IL-12. Las células B estimuladas con TH1 pueden segregar IgG2a.
- Los linfocitos TH2 activados mejoran la producción de anticuerpos y por lo tanto son de valor a responder a infecciones extracelulares. Las linfocitos TH2 activadas pueden segregar una o más de IL-4, IL-5, IL-6, e IL-10. Una respuesta inmunitaria de TH2 puede dar por resultado la producción de IgG1, IgE, IgA y células B de memoria para protección futura.
- Una respuesta inmunitaria mejorada puede incluir una o más de una respuesta inmunitaria de TH1 mejorada y una respuesta inmunitaria de TH2.
- Una respuesta inmunitaria de TH1 puede incluir uno o más de un aumento en la CTL, un aumento en una o más de las citocinas asociadas con una respuesta inmunitaria con TH1 (tal como IL-2, IFN- γ , e TNF- β), un aumento en macrófagos activados, un aumento en la actividad de NK, o un aumento en la producción de IgG2a. Preferentemente, la respuesta inmunitaria de TH1 mejorada incluirá un aumento en la producción de IgG2a.
- Una respuesta inmunitaria de TH1 se puede producir usando un adyuvante de TH1. Un adyuvante de TH1 producirá en general niveles aumentados de producción de IgG2a en relación con la inmunización del antígeno sin el adyuvante. Los adyuvantes de TH1 adecuados para el uso en la invención pueden incluir por ejemplo formulaciones de saponina, virosomas y partículas tipo virus, derivados no tóxicos de lipopolisacárido enterobacteriano (LPS), oligonucleótidos inmunoestimuladores. Los oligonucleótidos inmunoestimuladores, tal como oligonucleótidos que contienen un motivo CpG, son adyuvantes de TH1 preferidos para su uso en la invención.
- Una respuesta inmunitaria de TH2 puede incluir uno o más de un aumento en una o más de las citocinas asociadas con una respuesta inmunitaria de TH2 (tal como IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10), o un aumento en la producción de IgG1, IgE, IgA y células B de memoria. Preferentemente, la respuesta inmunitaria de TH2 mejorada incluirá un aumento en la producción de IgG1.
- Se puede producir una respuesta inmunitaria de TH2 usando un adyuvante de TH2. En general un adyuvante de TH2 producirá niveles aumentados de producción de IgG1 en relación con la inmunización del antígeno sin adyuvante. Los adyuvantes de TH2 adecuados para su uso en la invención incluyen, por ejemplo, composiciones que contienen minerales, emulsiones de aceite, y toxinas ADP-ribosilantes y derivados destoxificados de las mismas. Las composiciones que contienen minerales tales como sales de aluminio son adyuvantes de TH2 preferidos para su uso en la invención.
- Preferentemente, la invención incluye una composición que comprende una combinación de un adyuvante de TH1 y un adyuvante de TH2. Preferentemente, esta composición produce una respuesta de TH1 mejorada y de TH2 mejorada, es decir, un aumento en la producción tanto de IgG1 como de IgG2a en relación con la inmunización sin un adyuvante. Preferentemente, la composición que comprende una combinación de un adyuvante de TH1 y de TH2 produce una respuesta inmunitaria de TH1 aumentada y/o de TH2 aumentada en relación con la inmunización con un adyuvante individual (es decir, en relación con la inmunización con un adyuvante de TH1 solo o inmunización con un adyuvante de TH2 solo).
- La respuesta inmunitaria puede ser una o ambas de una respuesta inmunitaria de TH1 y una respuesta de TH2. Preferentemente, la respuesta inmunitaria proporciona una o ambas de una respuesta de TH1 mejorada y una respuesta de TH2 mejorada.
- La respuesta inmunitaria mejorada puede ser una o ambas de una respuesta inmunitaria sistémica y de mucosa. Preferentemente, la respuesta inmunitaria proporciona una o ambas de una respuesta inmunitaria sistémica mejorada y de mucosa mejorada. Preferentemente la respuesta inmunitaria de mucosa es una respuesta inmunitaria de TH2. Preferentemente, la respuesta inmunitaria de mucosa incluye un aumento en la producción de IgA.
- E. coli* puede provocar enfermedad en varias localizaciones anatómicas [4] y de este modo las composiciones de la invención se pueden preparar de diversas formas. Por ejemplo, las composiciones se pueden preparar como productos inyectables, ya sea como suspensiones o soluciones líquidas. Las formas sólidas adecuadas para solución en, o suspensión en, vehículos líquidos antes de la inyección también se pueden preparar (por ejemplo, una composición liofilizada o una composición secada por liofilización). La composición se puede preparar para la administración tópica, por ejemplo, como un ungüento, crema o polvo. La composición se puede preparar para administración oral, por ejemplo, como un comprimido o cápsula, como un pulverizador o como un jarabe (opcionalmente aromatizado). La composición se puede preparar para administración pulmonar por ejemplo como un inhalador, usando un polvo fino o un pulverizador. La composición se puede preparar como un supositorio o un óvulo vaginal. La composición se puede preparar para administración nasal, ótica u ocular, por ejemplo, como gotas. La composición puede estar en forma de kit, diseñado de manera que se reconstituya una composición combinada

justo antes de la administración a un paciente. Estos kits pueden comprender uno o más antígenos en forma líquida o uno o más antígenos liofilizados.

5 Cuando se va a preparar extemporáneamente una composición antes de su uso, (por ejemplo, cuando se presenta un componente en forma liofilizada) y se presenta como un kit, el kit puede comprender dos frascos, o puede comprender una jeringa ya rellena y un frasco, con los contenidos de la jeringa que se usan para reactivar los contenidos del frasco antes de la inyección.

10 Las composiciones inmunogénicas usadas como vacunas comprenden una cantidad inmunológicamente eficaz de antígenos, así como cualquiera de otros componentes, tal como sea necesario. Por “cantidad inmunológicamente eficaz” se quiere decir que la administración de esa cantidad a un individuo, ya sea en una dosis individual o como parte de una serie, es eficaz para el tratamiento o la prevención. Esta cantidad varía dependiendo de la salud y condición física del individuo que se va a tratar, de la edad, del grupo taxonómico del individuo que se va a tratar (por ejemplo, primate no humano, primate, etc.), de la capacidad del sistema inmunitario del individuo para sintetizar anticuerpos, del grado de protección deseado, de la formulación de la vacuna, de la valoración de la situación médica por parte del doctor que trata, y de otros factores pertinentes. Se espera que la cantidad esté dentro de un intervalo relativamente amplio que se puede determinar a través de ensayos habituales.

Procedimientos de tratamiento, y administración de la vacuna

20 La invención también proporciona un procedimiento para formular una respuesta inmunitaria en un mamífero que comprende el paso de administrar una cantidad eficaz de una composición de la invención. La respuesta inmunitaria es preferentemente protectora y comprende preferentemente anticuerpos y/o inmunidad mediada por células. El procedimiento puede generar una respuesta de refuerzo.

La invención también proporciona un polipéptido de la invención para su uso como un medicamento, por ejemplo, para su uso en la generación de una respuesta inmunitaria en un mamífero.

La invención también proporciona el uso de un polipéptido de la invención en la elaboración de un medicamento para generar una respuesta inmunitaria en un mamífero.

25 La invención también proporciona un dispositivo de administración relleno previamente con una composición inmunitaria de la invención.

30 Al generar una respuesta inmunitaria en el mamífero mediante estos usos y procedimientos, el mamífero se puede proteger contra la infección de *E. coli*, incluyendo las cepas ExPEC y las que no son de ExPEC. La invención es particularmente útil para proporcionar una amplia protección contra *E. coli*, patógeno, incluyendo los patotipos intestinales tales como los patotipos de EPEC, EAEC, EIEC, ETEC y DAEC. De esta manera, el mamífero se puede proteger contra enfermedades que incluyen, pero no se limitan a peritonitis, pielonefritis, cistitis, endocarditis, prostatitis, infecciones del tracto urinario (UTI, por sus siglas en inglés), meningitis (particularmente meningitis neonatal), sepsis (o SIRS), deshidratación, neumonía, diarrea (infantil, de viajero, aguda, persistente, etc.), disentería bacilar, síndrome urémico hemolítico (HUS, por sus siglas en inglés), pericarditis, bacteriuria, etc.

35 El mamífero es preferentemente un ser humano pero puede ser por ejemplo una vaca, un cerdo, un pollo, un gato o un perro, puesto que la enfermedad de *E. coli* también es problemática en estas especies [4]. Cuando la vacuna es para uso profiláctico, el ser humano es preferentemente un niño (por ejemplo un niño que empieza a andar o un lactante) o un adolescente; cuando la vacuna es para uso terapéutico, el ser humano es preferentemente un adolescente o un adulto. Una vacuna propuesta para niños también se puede administrar a adultos por ejemplo para valorar la seguridad, dosis, inmunogenicidad, etc.

40 Un modo de verificar la eficacia del tratamiento terapéutico comprende el control de la infección de *E. coli* después de la administración de las composiciones de la invención. Un modo de verificar la eficacia del tratamiento profiláctico comprende el control de las respuestas inmunitarias, de manera sistemática (tal como mediante el control del nivel de producción de IgG1 e IgG2a) y/o de forma mucosa (tal como mediante el control del nivel de producción de IgA), contra los antígenos en las composiciones de la invención después de la administración de la composición. Típicamente, las respuestas de anticuerpos en suero específicas de antígeno se determinan tras la inmunización pero antes de la exposición mientras que las respuestas de antígeno de mucosa específicas de antígeno se determinan tras la inmunización y tras la exposición.

45 Otro modo de valorar la inmunogenicidad de las composiciones de la presente invención es expresar las proteínas de manera recombinante para examinar sueros de pacientes o secreción de mucosas por inmunotransferencia y/o micromatrices. Una reacción positiva entre la proteína y la muestra del paciente indica que el paciente ha generado una respuesta inmunitaria a la proteína en cuestión. Este procedimiento también se puede usar para identificar antígenos inmunodominantes y/o epítomos dentro de antígenos. La eficacia de las composiciones de vacuna también se puede determinar *in vivo* al exponer modelos animales de infección de *E. coli*, por ejemplo, cobayas o ratones, a las composiciones de vacuna. Un modelo murino de ExPEC y sepsis letal se describe en la referencia 120. En la referencia 121 se describe un modelo de rata de algodón.

Las composiciones de la invención se administrarán en general directamente a un paciente. La administración directa se puede lograr mediante inyección parenteral (por ejemplo, por vía subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular o al espacio intersticial de un tejido), o por vía mucosal, tal como mediante administración rectal, oral (por ejemplo comprimido, pulverizador), vaginal, tópica, transdérmica o transcutánea, intranasal, ocular, ótica, pulmonar u otra administración mucosal. Las nuevas formas de administración directa también pueden incluir la expresión transgénica de los polipéptidos descritos en el presente documento en alimentos por ejemplo, expresión transgénica en una patata.

La invención se puede usar para producir inmunidad sistémica y/o de mucosa, preferentemente para producir una inmunidad sistémica y/o de mucosa mejorada.

Preferentemente, la inmunidad sistémica y/o de mucosa mejorada se refleja en una respuesta inmunitaria de TH1 y/o TH2 mejorada. Preferentemente, la respuesta inmunitaria mejorada incluye un aumento en la producción de IgG1 y/o IgG2a y/o IgA.

La dosis puede ser por un programa de dosis individual o un programa de múltiples dosis. Se pueden usar múltiples dosis en un programa de inmunización primaria y/o en un programa de inmunización de refuerzo. En un programa de múltiples dosis, se pueden dar las varias dosis por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, una primera vacuna en mucosa y un refuerzo parenteral, una primera vacuna parenteral y un refuerzo en mucosa, etc. Las múltiples dosis se administrarán típicamente con al menos 1 semana de separación (por ejemplo aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 16 semanas, etc.).

Las vacunas de la invención se pueden usar para tratar tanto niños como adultos. De esta manera, un paciente humano puede ser de menos de 1 año de edad, de 1-5 años de edad, 5-15 años de edad, 15-55 años de edad, o de al menos 55 años de edad. Los pacientes preferidos para recibir las vacunas son los pacientes de edad avanzada (por ejemplo ≥ 50 años de edad, ≥ 60 años de edad, preferentemente ≥ 65 años), los pacientes jóvenes (por ejemplo ≤ 5 años de edad), los pacientes hospitalizados, los trabajadores de cuidado de la salud, personal militar y de servicio armado, las mujeres embarazadas, los pacientes inmunodeficientes o enfermos crónicos. Las vacunas no son adecuadas solo para estos grupos, sin embargo, y se pueden usar de manera más general en una población.

Las vacunas de la invención son particularmente útiles para pacientes que están esperando una operación quirúrgica, u otros pacientes del hospital. También son útiles en pacientes a los que se les pondrá catéter. También son útiles en mujeres adolescentes (por ejemplo de una edad de 11-18) y en pacientes con infecciones crónicas del tracto urinario.

Las vacunas de la invención se pueden administrar a pacientes sustancialmente en el mismo momento como (por ejemplo durante la misma consulta médica o visita a un profesional de cuidado de la salud o centro de vacunación) otras vacunas por ejemplo sustancialmente al mismo tiempo como una vacuna de sarampión, una vacuna de paperas, una vacuna de rubeola, una vacuna de SPR, una vacuna de varicela, una vacuna de SPRV, una vacuna de difteria, una vacuna de tétanos, una vacuna de pertussis, una vacuna de DTP, una vacuna de *H. influenzae* de tipo b conjugada, una vacuna de poliovirus inactivado, una vacuna de virus de hepatitis B, una vacuna de conjugado meningocócico (tal como la vacuna tetravalente A-C-W135-Y), una vacuna de virus sincicial respiratorio, etc.

Inmunización de ácido nucleico

Las composiciones inmunogénicas descritas anteriormente incluyen antígenos de polipéptido. En todos los casos, sin embargo, los antígenos de polipéptido se pueden reemplazar por ácidos nucleicos (típicamente ADN) que codifican estos polipéptidos, para dar composiciones, procedimientos y usos basados en la inmunización de ácido nucleico. La inmunización de ácido nucleico ahora es un campo desarrollado (por ejemplo ver referencias 122 a 123 etc.).

El ácido nucleico que codifica un inmunógeno se expresa *in vivo* después de la administración a un paciente y el inmunógeno expresado entonces estimula el sistema inmunitario. El ingrediente activo tomará típicamente la forma de un vector de ácido nucleico que comprende: (i) un promotor; (ii) una secuencia que codifica el inmunógeno, unida de manera operativa al promotor; y opcionalmente (iii) un marcador seleccionable. Los vectores preferidos pueden comprender además (iv) un origen de replicación; y (v) un terminador de transcripción aguas abajo de y unido de manera operativa a (ii). En general, (i) y (v) serán eucarióticos y (iii) y (iv) serán procarióticos.

Los promotores preferidos son promotores víricos, por ejemplo, de citomegalovirus (CMV). El vector también puede incluir secuencias reguladoras de transcripción (por ejemplo, potenciadores) además del promotor y que interactúan de manera funcional con el promotor. Los vectores preferidos incluyen el potenciador/promotor de CMV inmediatamente temprano, y los vectores más preferidos también incluyen el intrón A de CMV. El promotor está unido de manera operativa a una secuencia en la dirección 3' que codifica un inmunógeno, de manera que la expresión de la secuencia que codifica el inmunógeno está bajo el control del promotor.

Cuando se usa un marcador, preferentemente funciona en un hospedador microbiano (por ejemplo en un procariota, en una bacteria, en una levadura). El marcador es preferentemente un marcador seleccionable procariótico (por ejemplo, transcrito bajo el control de un promotor procariótico). Por conveniencia, los marcadores típicos son genes de resistencia a antibióticos.

- 5 El vector de la invención es preferentemente un vector extracromosómico o episómico autónomamente replicante, tal como un plásmido.

El vector de la invención comprende preferentemente un origen de replicación. Se prefiere que el origen de replicación esté activo en procariotas pero no en eucariotas.

- 10 Los vectores preferidos incluyen de esta manera un marcador procariótico para la selección del vector, un origen procariótico de replicación, pero un promotor eucariótico para activar la transcripción de la secuencia que codifica el inmunógeno. Los vectores por lo tanto se (a) amplificarán y seleccionarán en hospedadores procarióticos sin expresión de polipéptido, pero (b) se expresarán en hospedadores eucarióticos sin que se amplifiquen. Esta disposición es ideal para vectores de inmunización de ácido nucleico.

- 15 El vector de la invención puede comprender una secuencia de terminación de la transcripción eucariótica aguas abajo de la secuencia codificante. Esto puede mejorar los niveles de transcripción. Cuando la secuencia codificante no tiene en sí misma, el vector de la invención comprende de manera preferente una secuencia de poliadenilación. Una secuencia de poliadenilación preferida es de hormona de crecimiento bovino.

El vector de la invención puede comprender un sitio de clonación múltiple.

- 20 Además de las secuencias que codifican el inmunógeno y un marcador, el vector puede comprender una segunda secuencia codificante eucariótica. El vector también puede comprender un IRES en dirección 5' de la segunda secuencia con el fin de permitir la traducción de un segundo polipéptido eucariótico del mismo transcrito como el inmunógeno. Como alternativa, la secuencia que codifica el inmunógeno puede estar en dirección 3' de un IRES.

- 25 El vector de la invención puede comprender motivos de CpG no metilados, por ejemplo secuencias de ADN no metiladas que tienen en común una citosina que precede una guanosina, flanqueada por dos purinas 5' y dos pirimidinas 3'. En su forma no metilada, se ha demostrado que estos motivos de ADN son potentes estimuladores de varios tipos de célula inmunitaria.

- 30 Se pueden administrar vectores de una manera dirigida. Las técnicas de administración de ADN mediada por receptor se describen, por ejemplo, en la referencia 124 a 125. Las composiciones terapéuticas que contienen un ácido nucleico se administran en un intervalo de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 200 mg de ADN para administración local en un protocolo de terapia génica. Los intervalos de concentración de aproximadamente 500 ng a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 500 µg, y de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 100 µg de ADN también se pueden usar durante un protocolo de terapia génica. Los factores tales como el procedimiento de acción (por ejemplo para potenciar o inhibir los niveles del producto génico codificado) y la eficiencia de transformación y expresión son consideraciones que afectarán la dosis requerida para eficiencia final. Cuando se desea mayor expresión sobre una mayor área de tejido, se vuelven a administrar mayores cantidades del vector o las mismas cantidades en un protocolo sucesivo de administraciones o se pueden requerir varias administraciones a diferentes porciones de tejido adyacentes o cercanas para efectuar un resultado terapéutico positivo. En todos los casos, la experimentación habitual en ensayos clínicos determinará los intervalos específicos para el efecto terapéutico óptimo.

- 40 Se pueden administrar vectores usando vehículos de administración génica. El vehículo de administración génica puede ser de origen vírico o no vírico (véase en general, las referencias 126 a 127).

- 45 Los vectores de base vírica para la administración de un ácido nucleico deseado y para la expresión en una célula deseada son bien conocidos en la técnica. Los vehículos de base vírica de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, retrovirus recombinantes (por ejemplo, las referencias 128 a 129), vectores basados en alfavirus (por ejemplo los vectores del virus Sindbis, del virus del bosque Semliki (ATCC VR-67; ATCC VR-1247), del virus de Ross River (ATCC VR-373; ATCC VR-1246) y del virus de encefalitis equina Venezolana (ATCC VR-923; ATCC VR-1250; ATCC VR 1249; ATCC VR-532); también se pueden usar híbridos y quimeras de estos virus), vectores del virus de la viruela (por ejemplo vaccinia, viruela de aves de corral, viruela de canario, vaccinia Ankara modificado, etc.), vectores de adenovirus, y vectores de virus adeno-asociados (AAV) (véase, por ejemplo, las referencias 130 a 131).
50 También se puede emplear la administración de ADN unido a virus eliminados [132].

- También se pueden emplear vehículos de administración y procedimientos no víricos y , incluyendo, pero sin limitación, ADN condensado policationico unido o no a adenovirus eliminado solo [por ejemplo 132], ADN unido a ligando [133], vehículos de administración de células eucarióticas [por ejemplo referencias 134 a 135] y neutralización de carga nucleica o fusión con otras membranas celulares. También se puede emplear ADN desnudo. Los procedimientos ejemplares de introducción de ADN desnudo se describen en las referencias 136 y 137. Los liposomas (por ejemplo inmunoliposomas) que pueden actuar como vehículos de administración génica se describen en la referencia 138 a 139. Los planteamientos adicionales se describen en la referencia 140 y 141.

La administración no vírica adicional adecuada para su uso incluye sistemas de administración mecánica tal como el planteamiento descrito en la referencia 141. Además, la secuencia codificante y el producto de expresión de esta se pueden administrar a través del depósito de materiales de hidrogel fotopolimerizados o el uso de radiación ionizante [por ejemplo, las referencias 142 y 143]. Otros procedimientos convencionales para administración génica que se

pueden usar para la administración y distribución de la secuencia codificadora incluyen, por ejemplo, el uso de pistola de partículas portátil de transferencia génica [144] o el uso de radiación ionizante para activar los genes transferidos [142y 143].

El ADN de administración usando micropartículas de PLG {poli(láctido-co-glicólido)} es un procedimiento particularmente preferido por ejemplo mediante adsorción a las micropartículas, que se tratan opcionalmente para tener una superficie cargada negativamente, (por ejemplo tratada con SDS) o una superficie cargada positivamente (por ejemplo tratada con un detergente catiónico, tal como CTAB).

Anticuerpos

Los anticuerpos contra antígenos de *E. coli* se pueden usar para inmunización pasiva [145]. De esta manera, la invención proporciona un anticuerpo que se une a ambas proteínas orf353 que consisten en las SEQ ID NOs: 1-2. En ciertas realizaciones, el anticuerpo se unirá a un fragmento de orf353 seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 211-218.

La invención también proporciona un anticuerpo que se une a al menos 2 (por ejemplo a 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o a todas las 16) de las 16 proteínas de dominio tipo Ig bacterianas (grupo 1) (orf405) que consisten en las SEQ ID NOs: 3-18. En ciertas realizaciones, el anticuerpo se unirá a un fragmento de la proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405) seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 219-307 y 683.

La invención también proporciona un anticuerpo que se une a al menos 2 (por ejemplo a 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o toda las 16) de las 22 proteínas de antígeno 43 de flu (orf1364) que consisten en las SEQ ID NOs: 19-40. En ciertas realizaciones, el anticuerpo se unirá a un fragmento del antígeno 43 de flu (orf1364) seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 308-350.

La invención también proporciona un anticuerpo que se une a al menos 2 (por ejemplo a 3, 4, 5, 6, o todos los 7) de los 7 transportadores de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia de NodT (orf1767) que consiste en las SEQ ID NOs: 41-47. En ciertas realizaciones, el anticuerpo se unirá a un fragmento del transportador de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia NodT(orf1767) seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 351-368.

La invención también proporciona un anticuerpo que se une a al menos 2 (por ejemplo a 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o todas las 13) de las 13 proteínas gspK (orf3515) que consiste en las SEQ ID NOs: 48-60. En ciertas realizaciones, el anticuerpo se unirá a un fragmento de gspK (orf351) seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 369-384.

La invención también proporciona un anticuerpo que se une a al menos 2 (por ejemplo a 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o todas las 11) de las 11 proteínas gspJ (orf0516) que consisten en las SEQ ID NOs: 61-71. En ciertas realizaciones, el anticuerpo se unirá a un fragmento de gspJ (orf3516) seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 385-398.

La invención también proporciona un anticuerpo que se une a al menos 2 (por ejemplo a 3, 4, 5, 6, 7, o todos los 8) de los 8 receptores de sideróforo dependientes de tonB (orf3597) que consiste en las SEQ ID NOs: 72-79. En ciertas realizaciones, el anticuerpo se unirá a un fragmento del receptor de sideróforo dependiente de tonB (orf3597) seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 399-425.

La invención también proporciona un anticuerpo que se une a ambas proteínas fibriales (orf3613) que consiste en las SEQ ID NOs: 80-81. En ciertas realizaciones, el anticuerpo se unirá a un fragmento de una proteína fibrial (orf3613) seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 426-432.

La invención también proporciona un anticuerpo que se une a al menos 2 (o todas las 3) de las 3 proteínas upec-948 que consiste en las SEQ ID NOs: 82-84. En ciertas realizaciones, el anticuerpo se unirá a un fragmento de upec-948 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 493-499.

La invención también proporciona un anticuerpo que se une a al menos 2 (por ejemplo a 3, 4, 5, 6, o todas las 7) de las 7 proteínas upec-1232 que consiste en las SEQ ID NOs: 85-91. En ciertas realizaciones, el anticuerpo se unirá a un fragmento de upec-1232 seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 500-506.

La invención también proporciona un anticuerpo que se une a al menos 2 (por ejemplo a 3, 4, 5, 6, o a todos los 7) de los 7 precursores de cadena A de las proteínas fimbriales tipo 1 (upec-1875) que consiste en las SEQ ID NOs: 92-98. En ciertas realizaciones, el anticuerpo se unirá a un fragmento del precursor de cadena A de la proteína fimbrial tipo 1 (upec-1875) seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 507-515.

La invención también proporciona un anticuerpo que se une a ambas proteínas del homólogo yapH que consiste en las SEQ ID NOs: 99-100. En ciertas realizaciones, el anticuerpo se unirá a un fragmento del homólogo yapH seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 516-638.

- 5 La invención también proporciona un anticuerpo que se une a al menos 2 (por ejemplo a 3, 4 o a todas las 5) de las 5 hemolisinas A (recp-3768) que consiste en las SEQ ID NOs: 101-105. En ciertas realizaciones, el anticuerpo se unirá a un fragmento de hemolisina A (recp-3768) seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 433-492.

- 10 La invención también proporciona el uso de estos anticuerpos en terapia. La invención también proporciona el uso de esos anticuerpos en la elaboración de un medicamento. La invención también proporciona un procedimiento para tratar un mamífero que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un anticuerpo de la invención. Tal como se describe anteriormente para las composiciones inmunogénicas, estos procedimientos y usos permiten que un mamífero se proteja contra la infección de *E. coli*.

- 15 El término "anticuerpo" incluye moléculas intactas de inmunoglobulina, así como fragmentos de las mismas que son capaces de unirse a un antígeno. Estas incluyen moléculas híbridas (quiméricas) de anticuerpo [146, 147]; fragmentos F(ab')₂ y F(ab) y moléculas Fv; heterodímeros no covalentes [148, 149]; moléculas de Fv de cadena simple (sFv) [150]; construcciones de fragmentos de anticuerpo dimericas y triméricas; minicuerpos [151, 152]; moléculas humanizadas de anticuerpo [153-154]; y cualquiera de los fragmentos funcionales obtenidos de estas moléculas, así como anticuerpos obtenidos a través de procesos no convencionales tales como presentación en fago. Preferentemente, los anticuerpos son anticuerpos monoclonales. En la técnica son bien conocidos los procedimientos para obtener anticuerpos monoclonales. Se prefieren anticuerpos humanizados o completamente humanos.

Aspectos generales

- 25 La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique de otro modo, procedimientos convencionales de química, bioquímica, biología molecular, inmunología y farmacología, dentro de la experiencia de la técnica. Estas técnicas se explican completamente en la bibliografía. Véase, por ejemplo, las referencias 155-156, etc.

El término "que comprende" abarca "que incluye" así como "que consiste" por ejemplo una composición "que comprende" X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional por ejemplo X + Y.

El término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x significa, por ejemplo, $x \pm 10\%$.

- 30 La numeración "GI" se usa en el presente documento. Un número GI, o "Identificador GenInfo", es una serie de dígitos asignados consecutivamente a cada registro de secuencia procesado por el NCBI cuando las secuencias se añaden a sus bases de datos. El número GI no tiene semejanza al número de acceso del registro de secuencia. Cuando se actualiza una secuencia (por ejemplo para una corrección o para añadir más anotaciones o información), entonces recibe un nuevo número GI. De esta manera, la secuencia asociada con un número GI dado nunca se cambia.

- 35 Las referencias a un porcentaje de identidad de secuencia entre dos secuencias de aminoácidos significan que, cuando se alinean, ese porcentaje de aminoácidos son los mismos al comparar las dos secuencias. Esta alineación y el porcentaje de homología o identidad de secuencia se pueden determinar usando programas de software conocidos en la técnica, por ejemplo los descritos en la sección 7.7.18 de la referencia 157. Se determina una alineación preferida por el algoritmo de búsqueda de homología de Smith-Waterman usando una búsqueda de separación de afinidad con una penalización de abertura de separación de 12 y una penalización de extensión de separación de 2, matriz BLOSUM de 62. El algoritmo de búsqueda de homología de Smith-Waterman se describe en la referencia 158.

- 45 Un experto en la técnica entenderá que "aislado" significa alterado "por la mano del hombre" a partir de su estado natural, es decir, si se presenta en la naturaleza, se ha cambiado o eliminado de su ambiente original, o ambos. Por ejemplo, un polinucleótido o un polipéptido presente de forma natural en un organismo vivo no está "aislado" cuando está en este organismo vivo, pero el mismo polinucleótido o polipéptido separado de los materiales coexistentes de su estado natural está "aislado", tal como se usa el término en la presente descripción. Adicionalmente, un polinucleótido o polipéptido que se introduce en un organismo por transformación, manipulación genética o por cualquier otro procedimiento de recombinación se entenderá que está "aislado" aún si está presente en este organismo, organismo que puede estar vivo o no vivo, excepto en donde esta transformación, manipulación genética u otro procedimiento recombinante produce un organismo que de otro modo es indistinguible del organismo que se presenta de forma natural.

Breve descripción de los dibujos

- 55 Las Figuras 1-13 muestran la identidad de aminoácidos para las proteínas de *E. coli* descritas. Para todas las figuras, ## = 100 % de identidad.

La Figura 1 muestra la identidad de aminoácidos entre pares de secuencias de orf353. La Figura 1 muestra el % de identidad entre las secuencias de aminoácidos de orf353. Las etiquetas son de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo: IHE3034 (una cepa NMEC); RS218 (una cepa NMEC); APEC01 (una cepa APEC); CFT073 (una cepa UPEC); 536 (una cepa UPEC); UTI89 (una cepa UPEC); F11 (una cepa UPEC); 101 - 1 (una cepa EAEC); O42 (una cepa EAEC); 53638 (una cepa EIEC); B171 (una cepa EPEC); E22 (una cepa EPEC); E2348/69 (una cepa EPEC); E110019 (una cepa EPEC); B7A (una cepa ETEC); E24377A (una cepa ETEC); H10407 (una cepa ETEC); y SECEC (una cepa resistente a antibióticos).

La Figura 2 muestra la identidad de aminoácidos entre pares de secuencias de la proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405). Las etiquetas son de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo: HS (una cepa comensal); B (una cepa no patógena); 8739 (una cepa no patógena); C (una cepa no patógena); IHE3034 (una cepa NMEC); RS218 (una cepa NMEC); APEC01 (una cepa APEC); CFT073 (una cepa UPEC); 536 (una cepa UPEC); UTI89 (una cepa UPEC); F11 (una cepa UPEC); EDL333 (una cepa EHEC); Sakai (una cepa EHEC); EC508 (una cepa EHEC); EC863 (una cepa EHEC); EC4024 (una cepa EHEC); EC4042 (una cepa EHEC); EC4054 (una cepa EHEC); EC4076 (una cepa EHEC); EC4113 (una cepa EHEC); EC4115 (una cepa EHEC); EC4196 (una cepa EHEC); EC4206 (una cepa EHEC); EC4401 (una cepa EHEC); EC4486 (una cepa EHEC); EC4501 (una cepa EHEC); TW14588 (una cepa EHEC); 101-1 (una cepa EAEC); O42 (una cepa EAEC); B171 (una cepa EPEC); E22 (una cepa EPEC); E2348/69 (una cepa EPEC); E110019 (una cepa EPEC); B7A (una cepa ETEC); E24377A (una cepa ETEC); H10407 (una cepa ETEC); y SECEC (una cepa resistente a antibióticos).

La Figura 3 muestra la identidad de aminoácidos entre pares de secuencias del antígeno 43 de flu (orf1364). Las etiquetas son de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo: MG1655 (una cepa no patógena); DH10B (una cepa no patógena); HS (una cepa comensal); B (una cepa no patógena); 8739 (una cepa no patógena); C (una cepa no patógena); IHE3034 (una cepa NMEC); RS218 (una cepa NMEC); APEC01 (una cepa APEC); CFT073 (una cepa UPEC); 536 (una cepa UPEC); UTI89 (una cepa UPEC); F11 (una cepa UPEC); EDL333 (una cepa EHEC); Sakai (una cepa EHEC); EC508 (una cepa EHEC); EC863 (una cepa EHEC); EC4024 (una cepa EHEC); EC4042 (una cepa EHEC); EC4054 (una cepa EHEC); EC4076 (una cepa EHEC); EC4113 (una cepa EHEC); EC4115 (una cepa EHEC); EC4196 (una cepa EHEC); EC4206 (una cepa EHEC); EC4401 (una cepa EHEC); EC4486 (una cepa EHEC); EC4501 (una cepa EHEC); TW14588 (una cepa EHEC); 101-1 (una cepa EAEC); O42 (una cepa EAEC); 53638 (una cepa EIEC); B171 (una cepa EPEC); E22 (una cepa EPEC); E2348/69 (una cepa EPEC); E110019 (una cepa EPEC); B7A (una cepa ETEC); E24377A (una cepa ETEC); H10407 (una cepa ETEC); y SECEC (una cepa resistente a antibióticos).

La Figura 4 muestra la identidad de aminoácidos entre pares de secuencias del transportador de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia NodT (orf1767). Las etiquetas son de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo: IHE3034 (una cepa NMEC); RS218 (una cepa NMEC); APEC01 (una cepa APEC); CFT073 (una cepa UPEC); 536 (una cepa UPEC); UTI89 (una cepa UPEC); F11 (una cepa UPEC); EDL333 (una cepa EHEC); Sakai (una cepa EHEC); EC508 (una cepa EHEC); EC863 (una cepa EHEC); EC4024 (una cepa EHEC); EC4042 (una cepa EHEC); EC4054 (una cepa EHEC); EC4076 (una cepa EHEC); EC4113 (una cepa EHEC); EC4115 (una cepa EHEC); EC4196 (una cepa EHEC); EC4206 (una cepa EHEC); EC4401 (una cepa EHEC); EC4486 (una cepa EHEC); EC4501 (una cepa EHEC); TW14588 (una cepa EHEC); E2348/69 (una cepa EPEC); y SECEC (una cepa resistente a antibióticos).

La Figura 5 muestra la identidad de aminoácidos entre pares de secuencias de gspK (orf3515). Las etiquetas son de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo: HS (una cepa comensal); B (una cepa no patógena); 8739 (una cepa no patógena); C (una cepa no patógena); IHE3034 (una cepa NMEC); RS218 (una cepa NMEC); APEC01 (una cepa APEC); CFT073 (una cepa UPEC); 536 (una cepa UPEC); UTI89 (una cepa UPEC); F11 (una cepa UPEC); 101-1 (una cepa EAEC); O42 (una cepa EAEC); 53638 (una cepa EIEC); B171 (una cepa EPEC); E22 (una cepa EPEC); E2348/69 (una cepa EPEC); E110019 (una cepa EPEC); B7A (una cepa ETEC); E24377A (una cepa ETEC); H10407 (una cepa ETEC); y SECEC (una cepa resistente a antibióticos).

La Figura 6 muestra la identidad de aminoácidos entre pares de secuencias de gspJ (orf3516). Las etiquetas son de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo: HS (una cepa comensal); IHE3034 (una cepa NMEC); RS218 (una cepa NMEC); APEC01 (una cepa APEC); CFT073 (una cepa UPEC); 536 (una cepa UPEC); UTI89 (una cepa UPEC); F11 (una cepa UPEC); 101-1 (una cepa EAEC); O42 (una cepa EAEC); 53638 (una cepa EIEC); B171 (una cepa EPEC); E22 (una cepa EPEC); E2348/69 (una cepa EPEC); E110019 (una cepa EPEC); B7A (una cepa ETEC); E24377A (una cepa ETEC); H10407 (una cepa ETEC); y SECEC (una cepa resistente a antibióticos).

La Figura 7 muestra la identidad de aminoácidos entre pares de secuencias del receptor de sideróforo dependiente de tonB (orf3597). Las etiquetas son de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo: IHE3034 (una cepa NMEC); RS218 (una cepa NMEC); APEC01 (una cepa APEC); CFT073 (una cepa UPEC); 536 (una cepa UPEC); UTI89 (una cepa UPEC); F11 (una cepa UPEC); EDL333 (una cepa EHEC); Sakai (una cepa EHEC); EC508 (una cepa EHEC); EC869 (una cepa EHEC); EC4024 (una cepa EHEC); EC4042 (una cepa EHEC); EC4045 (una cepa EHEC); EC4076 (una cepa EHEC); EC4113 (una cepa EHEC); EC4115

(una cepa EHEC); EC4196 (una cepa EHEC); EC4206 (una cepa EHEC); EC4401 (una cepa EHEC); EC4486 (una cepa EHEC); EC4501 (una cepa EHEC); TW 14588 (una cepa EHEC); O42 (una cepa EAEC); E2348/69 (una cepa EPEC); y SECEC (una cepa resistente a antibióticos).

5 La Figura 8 muestra la entidad de aminoácidos entre pares de secuencias de la proteína fimbrial (orf3613). Las etiquetas son de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo: 1HE3034 (una cepa NMEC); RS218 (una cepa NMEC); APEC01 (una cepa APEC); CFT073 (una cepa UPEC); 536 (una cepa UPEC); y O42 (una cepa EAEC).

10 La Figura 9 muestra la identidad de aminoácidos entre pares de secuencias de upec-948. Las etiquetas son de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo: HS (una cepa comensal); B (una cepa no patógena); C (una cepa no patógena); RS218 (una cepa NMEC); CFT073 (una cepa UPEC); y E2348/69 (una cepa EPEC).

La Figura 10 muestra la identidad de aminoácidos entre pares de secuencias de upec-1232. Las etiquetas son de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo: CFT073 (una cepa UPEC); O42 (una cepa EAEC); B7A (una cepa ETEC); y H10407 (una cepa ETEC).

15 La Figura 11 muestra la identidad de aminoácidos entre pares de secuencias del precursor de cadena A de la proteína fimbrial tipo 1 (upec-1875). Las etiquetas son de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo: IHE3034 (una cepa NMEC); RS218 (una cepa NMEC); APEC01 (una cepa APEC); CFT073 (una cepa UPEC); UTI89 (una cepa UPEC); FI1 (una cepa UPEC); EDL333 (una cepa EHEC); Sakai (una cepa EHEC); EC508 (una cepa EHEC); EC869 (una cepa EHEC); EC4024 (una cepa EHEC); EC4042 (una cepa EHEC); EC4045 (una cepa EHEC); EC4076 (una cepa EHEC); EC4113 (una cepa EHEC); EC4115 (una cepa EHEC); EC4196 (una cepa EHEC); EC4206 (una cepa EHEC); EC4401 (una cepa EHEC); EC4486 (una cepa EHEC); EC4501 (una cepa EHEC); TW14588 (una cepa EHEC); O42 (una cepa EAEC); B171 (una cepa EPEC); E22 (una cepa EPEC); E2348/69 (una cepa EPEC); EI10019 (una cepa EPEC); B7A (una cepa ETEC); y SECEC (una cepa resistente a antibióticos).

25 La Figura 12 muestra la identidad de aminoácidos entre pares de secuencias del homólogo yapH (upec-2820). Las etiquetas son de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo: CFT073 (una cepa UPEC) y SECEC (una cepa resistente a antibióticos).

30 La Figura 13 muestra la identidad de aminoácidos entre pares de secuencias de hemolisina A (recp-3768). Las etiquetas son de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo: RS218 (una cepa NMEC); APEC01 (una cepa APEC); CFT073 (una cepa UPEC); 536 (una cepa UPEC); UTI89 (una cepa UPEC); FI1 (una cepa UPEC); E110019 (una cepa EPEC); B7A (una cepa ETEC); E24377A (una cepa ETEC); H10407 (una cepa ETEC); y SECEC (una cepa resistente a antibióticos).

Breve descripción del listado de secuencias

SEQ ID	Descripción
1-2	Variantes de Orf353
211-216	Fragmentos conservados de Orf353
217-218	Epítomos de células B lineales, conservados de Orf353
3-18	Variantes de proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405)
219-271	Fragmentos de proteína de dominio tipo Ig bacteriana conservada (grupo 1) (orf405)
272-307	Epítomos de células B lineales de proteína de dominio tipo Ig bacteriana conservadas (grupo 1) (orf405)
19-40	Variantes de antígeno 43 de flu (orf1364)
308-311	Fragmentos de antígeno 43 de flu conservados (orf1364)
312-350	Epítomos de células B lineales de antígeno 43 de flu conservados (orf1364)
41-47	Variantes de transportador de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia NodT (orf1767)
351-361	Fragmentos de el transportador de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia NodT conservados (orf1767)

(continuación)

SEQ ID	Descripción
362-368	Epítomos de células B, lineales de el transportador de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia NodT conservados (orf1767)
48-60	Variantes de gspK (orf3515)
369-377	Fragmentos conservados de gspK (orf3515)
378-384	Epítomos de células B lineales conservados de (orf3515)
61-71	Variantes de gspJ (orf3516)
385-389	Fragmentos conservados de gspJ (orf3516)
390-398	Epítomos de células B lineales conservados de gspJ (orf3516)
72-79	Variantes de receptor de sideróforo dependiente de tonB (orf3597)
399-407	Fragmentos de receptor de sideróforo dependiente de tonB conservados (orf3597)
408-425	Epítomo de células B lineales de receptor de sideróforo dependiente de tonB conservados (orf3597)
80-81	Variantes de proteína fimbrial (orf3613)
426	Fragmento de proteína fimbrial conservado (orf3613)
427-432	Epítomos de células B lineales de proteína fimbrial conservados (orf3613)
82-84	Variantes de upec-948
493-495	Fragmento conservado de upec-948
496-499	Epítomos de células B lineales conservados de upec-948
85-91	Variantes de upec-1232
500-502	Fragmento conservado de upec-1232
503-506	Epítomos de células B lineales conservados de upec-1232
92-98	Variantes de precursor de cadena A de la proteína fimbrial tipo 1 (upec-1875)
507-510	Fragmento de precursor de cadena A de la proteína fimbrial tipo 1 conservado (upec-1875)
511-515	Epítomos de células B lineales de precursor de cadena A de la proteína fimbrial tipo 1 conservados (upec-1875)
99-100	Variantes de homólogo yapH (upec-2820)
516-543	Fragmento de homólogo yapH conservado (upec-2820)
544-638	Epítomos de células B lineales de homólogo yapH conservados (upec-2820)
101-105	Variantes de hemolisina A (recp-3768)
433-463	Fragmento de hemolisina A conservado (recp-3768)
464-492	Epítomos de células B lineales de hemolisina A conservados (recp-3768)
639	Secuencia de polinucleótido para pUPEC-3768B4 que codifica para un fragmento de hemolisina A (recp-3768)
640	Secuencia de polipéptido del fragmento 3768B4 de hemolisina A (recp-3768)

(continuación)

SEQ ID	Descripción
641	Secuencia de polinucleótido para pK1-0405B que codifica un fragmento de proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405)
642	Secuencia de polipéptido de fragmento 0405B de la proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405)
643	Secuencia de polinucleótido de pCFT-2820A que codifica un fragmento de homólogo yapH (upec-2820)
644	Secuencia de polipéptido del fragmento 2820-A de homólogo yapH (upec-2820)
645	Secuencia de polinucleótido para pCFT-2820B que codifica un fragmento de homólogo yapH (upec-2820)
646	Secuencia del polipéptido del fragmento 2820-B de homólogo yapH (upec-2820)
647	Secuencia de polinucleótido para pCFT-2820C que codifica un fragmento de homólogo yapH (upec-2820)
648	Secuencia del polipéptido del fragmento 2820-C de homólogo yapH (upec-2820)
649	Secuencia de polinucleótido para pCFT-2820D que codifica un fragmento homólogo yapH (upec-2820)
650	Secuencia del polipéptido del fragmento 2820-D de homólogo yapH (upec-2820)
651	Secuencia de polinucleótido para pK 1-1364 que codifica un fragmento de antígeno 43 de flu (orf1364)
652	Secuencia del polipéptido del fragmento K1-1364 de antígeno 43 de flu de dominio tipo Ig bacteriano (orf1364)
653-655	Variante de proteína que contiene repetición Sel 1 de <i>Escherichia</i> (upec-5211)
656-664	Fragmentos de proteína que contiene repetición Sel 1 de <i>Escherichia</i> (upec-5211)
665-676	Epítomos de células B lineales de proteína que contiene repetición Sel 1 de <i>Escherichia</i> (upec-5211)
677	Secuencia de polinucleótido para pK1-0405AB que codifica un fragmento de proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405AB)
678	Secuencia de polinucleótido para pK1-0405C que codifica un fragmento de la proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405C)
679	Secuencia de polinucleótido para pK1-0405BC que codifica un fragmento de proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405BC)
680	Secuencia de polipéptido del orf405AB de la proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405)
681	Secuencia del polipéptido de la orf405C de la proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405)
682	Secuencia del polipéptido de la orf405BC de la proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405)
683	Fragmento de proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) conservado (orf405)

Modos de llevar a cabo la invención

La orf353, la proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405), el antígeno 43 de flu (orf1364), el transportador de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia NodT(orf1767), la gspK

(orf3515), la gspJ (orf3516), el receptor de sideróforo dependiente de tonB (orf3597), la proteína fimbrial (orf3613), la upec-948, la upec-1232, el precursor de cadena A de la proteína fimbrial tipo 1 (upec-1875), el homólogo de yapH (upec-2820), la hemolisina A (recp-3768), y la proteína que contiene la repetición Sel 1 (upec-5211), cada uno tal como se describe más completamente en el presente documento, se han expresado y purificado, y confieren protección contra cepas ExPEC en un modelo de animal con sepsis.

Se obtuvieron secuencias para los ortólogos en otras diversas cepas de *E.coli*.

Los antígenos de ejemplo para cada una de la proteína orf353 (SEQ ID NO: 1 - aminoácidos 21-162), proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405) (SEQ ID NO:9 - aminoácidos 595-1008), antígeno 43 de flu (orf1364) (SEQ ID NO: 27 - aminoácidos 53-629), el transportador de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia NodT(orf1767) (SEQ ID NO: 41 - aminoácidos 15-457), gspK (orf3515) (SEQ ID NO: 56 - aminoácidos 32-325), gspJ (orf3516) (SEQ ID NO:65 - aminoácidos 16-189), receptor de sideróforo dependiente de tonB (orf3597) (SEQ ID NO:74 - aminoácidos 29-713), proteína fimbrial (orf3613) (SEQ ID NO:80 - aminoácidos 28-187), upec-948 (SEQ ID NO: 82 -aminoácidos 24-151), upec-1232 (SEQ ID NO:89 - aminoácidos 26-151), precursor de cadena A de la proteína fimbrial tipo 1 (upec-1875) (SEQ ID NO:97 - aminoácidos 25-187), homólogo yapH (upec-2820) (SEQ ID NO:99), hemolisina A (recp-3768) (SEQ ID NO: 103 - aminoácidos 24-1024), y proteína que contiene repetición Sel 1 (upec-5211) (SEQ ID NO:653) - se clonaron en vectores pET-21b (Novagen) y se transformaron en células químicamente competentes DH5 α -T1 para propagación (Invitrogen). Se usaron células químicamente competentes BL21 (DE3) para la expresión. Todos los candidatos se clonaron y expresaron sin la secuencia de señal y como proteínas de fusión marcadas con his. Los candidatos se purificaron por cromatografía de afinidad.

La protección se evaluó en un modelo animal de sepsis. Se inmunizaron ratones hembras cruzados CD1 (de 5 semanas de vida) de Charles River, Italia mediante inyecciones subcutáneas en el 1^o, 21^o y 35^o días con 20 μ g de proteína recombinante en adyuvante de Freund. El control positivo se inmunizó con 10⁸ bacterias térmicamente inactivadas (65°C durante 30 minutos) en 0,15 ml de solución fisiológica en adyuvante de Freund (Sigma), mientras que el control negativo se inmunizó con solución fisiológica en adyuvante de Freund. Se realizó la exposición en el 49^o día con una dosis de 10⁷ de cultivo bacteriano fresco/ratón (LD₅₀) por inyección intraperitoneal (para las cepas IHE3034 y CFT073) o intravenosa (para la cepa 536). Se recolectaron muestras sanguíneas heparinizadas de ratones supervivientes a las 24 horas después de la exposición para determinar los niveles de bacteremia y la mortalidad se observó durante cuatro días después del estímulo.

Candidato	Modelo animal de sepsis		
	Supervivencia con vacunación (%)	Supervivencia sin vacunación (%)	p-valor
hemolisina A (recp-3768)	18/23 (78)	2/26 (7)	<0,0001
upec-1232	15/30 (50)	3/36 (8)	0,0002
gspK (orf3515)	30/110 (27)	11/116 (9)	0,0005
upec-521 I	30/83 (36)	14/91 (15)	0,003
Receptor de sideróforo dependiente de tonB (orf3597)	12/40 (32)	5/48 (10)	0,03
orf353	19/76 (25)	7/67 (10)	0,03
gspJ (orf3516)	10/46 (21)	3/50 (6)	0,03
transportador de eflujo de lipoproteína de factor de membrana externa de la familia NodT(orf1767)	15/74 (20)	6/80 (7)	0,03
Precursor de cadena A de la proteína fimbrial tipo 1 (upec-1875)	11/23 (47)	5/26 (19)	0,06
Proteína fimbrial (orf3613)	24/89 (27)	13/81 (16)	0,09
upec-948	12/31 (38)	7/38 (18)	0,1

Ciertos candidatos anteriores presentan solubilidad limitada o ninguna solubilidad como las proteínas de longitud completa (hemolisina A (recp-3768), fragmento de antígeno 43 de flu (orf1364), proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405), y homólogo yapH (upec-2820)). Por lo tanto, se construyeron los fragmentos y se

ensayó su solubilidad. Aquellos que demostraron solubilidad aumentada se ensayaron adicionalmente para su capacidad para proporcionar protección en el modelo de animal de sepsis tal como se describe anteriormente.

Fragmento Candidato	Modelo animal de sepsis		
	Supervivencia con vacunación (%)	Supervivencia sin vacunación (%)	p-valor
2820-D (Fragmento D de homólogo yapH) (SEQ ID NO: 650)	10/34 (29)	3/36 (8)	0,03
1364 (fragmento de antígeno 43 de flu) (SEQ ID NO: 652)	21/77 (27)	8/84 (9)	0,004
405B (fragmento de proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1)) (SEQ ID NO: 642)	25/81 (30,8)	14/86 (16)	0,03
3768-B4 (con Alumbre) (fragmento B4 de hemolisina A) (SEQ ID NO: 640)	13/24 (54)	6/24 (25)	0,07
2820-C (fragmento C de homólogo yapH) (SEQ ID NO: 648)	9/32 (28)	4/38 (10)	0,07
2820-A (fragmento A de homólogo yapH) (SEQ ID NO: 644)	8/24 (33)	5/28 (17,8)	0,2
2820-B (fragmento B de homólogo yapH) (SEQ ID NO: 646)	10/31 (32)	10/38 (26)	0,6

- 5 Para demostrar la capacidad del fragmento B4 de proteína de hemolisina A (3768-B4) para proporcionar protección cruzada entre otras cepas, se expusieron los ratones inmunizados con el fragmento B4 de proteína de hemolisina A anterior (3768-B4) a diferentes cepas de *E. coli*, tal como se muestra en la siguiente tabla.

Cepa de <i>E. coli</i>	Protección en modelo animal de sepsis			
	3768-B4 20 µg/Alumbre		3768 (insol.) 20 µg/Alumbre	
	Supervivencia con vacunación (%)	Supervivencia sin vacunación (%)	Supervivencia con vacunación (%)	Supervivencia sin vacunación (%)
536	13/24 (54)	6/24 (25)	10/16 (62,5)	0/16 (0)
CFT073	3/8 (37,5)	2/8 (25)	-	-
BK658	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	6/8 (75)	1/8 (12,5)

- 10 Se ensayaron varias combinaciones de los tres fragmentos del fragmento de proteína de dominio tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405) en el modelo de ratón de sepsis tal como se describe anteriormente. Los resultados se proporcionan en la siguiente tabla.

Fragmento candidato	Modelo de Animal de Sepsis		
	Supervivencia con vacunación (%)	Supervivencia sin vacunación (%)	p-valor
405AB (SEQ ID NO: 680)	2/8 (25)	0/8 (0)	0,4
405BC (SEQ ID NO: 682)	0/8 (27)	0/8 (0)	-
405B (SEQ ID NO: 642)	25/81 (30,8)	14/86 (16)	0,03
405C (SEQ ID NO: 681)	0/10 (0)	1/10 (1)	-

Referencias

- [1] Kaper et al. (2004) *Nat Rev Microbiol.* 2(2): 123-40.
- [2] Anjum et al. (2007) *Appl Environ Microbiol* 73:5692-7.
- [3] Russo & Johnson (2000) *J Infect Dis* 181:1753-1754.
- 5 [4] Smith et al. (2007) *Foodborne Pathogens And Disease* 4:134-63.
- [5] WO2006/089264.
- [6] WO2006/091517.
- [7] Needleman & Wunsch (1970) *J. Mol. Biol.*48, 443-453.
- [8] Rice et al. (2000) *Trends Genet* 16:276-277.
- 10 [9] Geysen et al. (1984) *PNAS USA* 81:3998-4002.
- [10] Carter (1994) *Methods Mol Biol* 36:207-23.
- [11] Jameson, BA et al. 1988, *CABIOS* 4(1):181-186.
- [12] Raddizzani & Hammer (2000) *Brief Bioinform* 1(2): 179-89.
- [13] Bublil et al. (2007) *Proteins* 68(1):294-304.
- 15 [14] De Lai la et al. (1999) *J. Immunol.* 163:1725-29.
- [15] Kwok et al. (2001) *Trends Immunol* 22:583-88.
- [16] Brusica et al. (1998) *Bioinformatics* 14(2): 121-30
- [17] Meister et al. (1995) *Vaccine* 13(6):581-91.
- [18] Roberts et al. (1996) *AIDS Res Hum Retroviruses* 12(7):593-610.
- 20 [19] Maksyutov & Zagrebelnaya (1993) *Comput Appl Biosci* 9(3):291-7.
- [20] Feller & de la Cruz (1991) *Nature* 349(6311):720-1.
- [21] Hopp (1993) *Peptide Research* 6:183-190.
- [22] Welling et al. (1985) *FEBS Lett.* 188:215-218.
- [23] Davenport et al. (1995) *Immunogenetics* 42:392-297.
- 25 [24] Chen et al. (2007) *Aminoácidos* 33(3):423-8.
- [25] Patente de los Estados Unidos 5,707,829
- [26] *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel et al. eds., 1987) Supplement 30.
- [27] *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach* (eds. Powell & Newman) Plenum Press 1995 (ISBN 0-306-44867-X).
- 30 [28] *Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and Research Protocols* (Volume 42 of *Methods in Molecular Medicine* series). ISBN: 1-59259-083-7. Ed. O'Hagan.
- [29] Patente de los Estados Unidos 6355271.
- [30] WO00/23105.
- [31] WO90/14837.
- 35 [32] WO90/14837.
- [33] Podda (2001) *Vaccine* 19: 2673-2680.
- [34] *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach* (eds. Powell & Newman) Plenum Press 1995 (ISBN 0-306-44867-X).
- [35] *Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and Research Protocols* (Volume 42 of *Methods in Molecular Medicine* series). ISBN: 1-59259-083-7. Ed. O'Hagan.
- 40 [36] Allison & Byars (1992) *Res Immunol* 143:519-25.
- [37] Hariharan et al. (1995) *Cancer Res* 55:3486-9.
- [38] US-2007/014805.
- [39] Suli et al. (2004) *Vaccine* 22(25-26):3464-9.
- 45 [40] WO95/11700.
- [41] Patente de los Estados Unidos 6,080,725.
- [42] WO2005/097181.
- [43] WO2006/113373.
- [44] Han et al. (2005) *Impact of Vitamin E on Immune Function and Infectious Diseases in the Aged at Nutrition, Immune functions and Health EuroConference, Paris, 9-10 June 2005.*
- 50 [45] US-6630161.
- [46] US 5,057,540.
- [47] WO96/33739.
- [48] WO96/11711.
- 55 [49] WO00/07621.
- [50] Barr et al. (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32:247-271.
- [51] Sjolander et al. (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32:321-338.
- [52] Niiikura et al. (2002) *Virology* 293:273-280.
- [53] WO03/024481.
- 60 [54] Gluck et al. (2002) *Vaccine* 20:B10-B16.
- [55] EP-A-0689454.
- [56] Johnson et al. (1999) *Bioorg Med Chem Lett* 9:2273-2278.
- [57] Evans et al. (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:219-229.
- [58] Meraldi et al. (2003) *Vaccine* 21:2485-2491.
- 65 [59] Pajak et al. (2003) *Vaccine* 21:836-842.

- [60] Kandimalla et al. (2003) *Nucleic Acids Research* 31:2393-2400.
 [61] WO02/26757.
 [62] W099/62923.
 [63] Krieg (2003) *Nature Medicine* 9:831-835.
 5 [64] US 6,429,199.
 [65] Kandimalla et al. (2003) *Biochemical Society Transactions* 31 (part 3):654-658.
 [66] Blackwell et al. (2003) *J Immunol* 170:4061-4068.
 [67] WO01/95935.
 10 [68] Kandimalla et al. (2003) *BBRC* 306:948-953.
 [69] WO03/035836.
 [70] WO01/22972.
 [71] Schellack et al. (2006) *Vaccine* 24:5461-72.
 [72] W095/17211.
 [73] W098/42375.
 15 [74] Beignon et al. (2002) *Infect Immun* 70:3012-3019.
 [75] Pine et al. (2002) *J Control Release* 85:263-270.
 [76] Tebbey et al. (2000) *Vaccine* 18:2723-34.
 [77] Domenighini et al. (1995) *Mol Microbiol* 15:1165-1167.
 [78] WO99/40936.
 20 [79] W099/44636.
 [80] Singh et al] (2001) *J Cont Release* 70:267-276.
 [81] WO99/27960.
 [82] US 6,090,406.
 [83] EP-A-0626169.
 25 [84] W099/52549.
 [85] WO01/21207.
 [86] WO01/21152.
 [87] Andrianov et al. (1998) *Biomaterials* 19:109-115.
 [88] Payne et al. (1998) *Adv Drug Delivery Review* 31:185-196.
 30 [89] US 4,680,338.
 [90] US 4,988,815.
 [91] W092/15582.
 [92] Stanley (2002) *Clin Exp Dermatol* 27:571-577.
 [93] Jones (2003) *Curr Opin Investig Drugs* 4:214-218.
 35 [94] WO03/011223.
 [95] Johnson et al. (1999) *Bioorg Med Chem Lett* 9:2273-2278.
 [96] Evans et al. (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:219-229.
 [97] W02004/060308.
 [98] WO2004/064759.
 40 [99] US 6,924,271.
 [100] US 5,658,731.
 [101] Patente de los Estados Unidos 5,011,828.
 [102] WO2004/87153.
 [103] US 6,605,617.
 45 [104] WO02/18383.
 [105] WO2004/018455.
 [106] WO03/082272.
 [107] Wong et al. (2003) *J Clin Pharmacol* 43(7):735-42.
 [108] US2005/0215517.
 50 [109] Dyakonova et al. (2004) *Inmunopharmacol* 4(13): 1615-23.
 [110] FR-2859633.
 [111] Signorelli & Hadden (2003) *Int Immunopharmacol* 3(8): 1177-86.
 [112] WO2004/064715.
 [113] De Libero et al, *Nature Reviews Immunology*, 2005, 5: 485-496
 55 [114] WO03/105769
 [115] Cooper (1995) *Pharm Biotechnol* 6:559-80.
 [116] W099/11241.
 [117] WO94/00153.
 [118] W098/57659.
 60 [119] Solicitudes de Patente Europea 0835318, 0735898 y 0761231.
 [120] Durant et al. (2007) *Infect Immun* 75:1916-25.
 [121] WO02/081653.
 [122] Donnelly et al. (1997) *Annu Rev Immunol* 15:617-648.
 [123] *Gene Vaccination: Theory and Practice* (1998) ed. Raz (ISBN 3540644288).
 65 [124] Findeis et al., *Trends Biotechnol.* (1993) 11:202
 [125] Wu et al., *J. Biol. Chem.* (1991) 266:338

- [126] Jolly, Cancer Gene Therapy (1994) 7:51
 [127] Kaplitt, Nature Genetics (1994) 6:148
 [128] WO 90/07936.
 [129] WO 91/02805.
 5 [130] WO 94/12649.
 [131] WO 95/00655.
 [132] Curiel, Hum. Gene Ther. (1992) 3: 147
 [133] Wu, J. Biol. Chem. (1989) 264:16985
 [134] Patente de los Estados Unidos 5,814,482.
 10 [135] WO 97/42338.
 [136] WO 90/11092.
 [137] Patente de los Estados Unidos 5,580,859
 [138] Patente de los Estados Unidos 5,422,120
 [139] EP-0524968.
 15 [140] Philip, Mol. Cell Biol. (1994) 74:2411
 [141] Woffendin, Proc. Natl. Acad. Sci. (1994) 97:11581
 [142] Patente de los Estados Unidos 5,206,152.
 [143] WO 92/11033.
 [144] Patente de los Estados Unidos 5,149,655.
 20 [145] Brandt et al. (2006) J Antimicrob Chemother. 58(6):1291-4. Epub 2006 Oct 26
 [146] Winter et al., (1991) Nature 349:293-99
 [147] US 4,816,567.
 [148] Inbar et al., (1972) Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A. 69:2659-62.
 [149] Ehrlich et al., (1980) Bioche 19:4091-96.
 25 [150] Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A. 85:5897-83.
 [151] Pack et al., (1992) Biochem 31, 1579-84.
 [152] Cumber et al., (1992) J. Immunology 149B, 120-26.
 [153] Riechmann et al., (1988) Nature 332, 323-27.
 [154] GB 2,276,169.
 30 [155] Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20th edition, ISBN: 0683306472.
 [156] PCR (Introduction to Biotechniques Series), 2nd ed. (Newton & Graham eds., 1997, Springer Verlag)
 [157] Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel et al, eds., 1987) Supplement 30
 [158] Smith & Waterman (1981) Adv. Appl. Math.2: 482-489.
 [159] Welch et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A. 99(26) 17020-17024.

SEQ ID NO: 639

GATAAGTTTTTTGGCAGCAAATTTACAGATATCTTCCATGGCGCGGATGGTGATGACCACATAGAAGGAAATGATGGGAAT
 GACCGCTTATATGGTGATAAAGGTAATGACACACTGAGGGGCGGAAACGGGGATGACCAGCTCTATGGCGGTGATGGTAAC
 GATAAGCTAACCGGAGGTGTGGGTAATAACTACCTTAATGGCGGAGACGGGGATGATGAGCTTCAGGTTACGGGTAATTCT
 CTTGCTAAAAATGTATTATCCGGTGGAAGGTAATGACAAGCTGTACGGCAGTGAGGGGGCAGATCTGCTTGATGGCGGA
 GAAGGGAATGATCTCCTGAAGGGGGGTATGGTAATGATATTTATCGTTATCTTTTCAGGATATGGCCATCATATTATTGAC
 GATGATGGGGGAAAAGACGATAAACTCAGTTTGGCTGATATTGATTTCCGGGACGTTGCCTTTAAGCGAGAAGGAAATGAC
 CTCATCATGTATAAAGCTGAAGGTAATGTTCTTTCCATTGGTCATAAAATGGTATTACATTTCAGGAACTGGTTTGAAAAA
 GAGTCAGGTGATATCTCTAATCACCAGATAGAGCAGATTTTGTATAAAGATGGCCGG

SEQ ID NO: 640

DKFFGSKFTDIFHGADGDDHIEGNDGNDRLYGDKGNDTLRGGNGDDQLYGGDGNDKLTGGVGNNYLNGGDGDELQVQGNS
 LAKNVLSGGKGNDKLYGSEGADLLDGGEGNDLLKGGYGNDIYRYSYGHHIIDDDGGKDDKLSLADIDFRDVAFKREGND
 LIMYKAEGNVLSIGHKNGITFRNWFEKESGDISNHQIEQIFDKDGR

SEQ ID NO: 641

GTTGCTGATGGTCAGCAAGCCTACACGCTGACACTGACAGCGGTGGACTCCGAGGGTAATCCGGTGACGGGAGAAGCCAGC
 CGCCTGCGACTTGTTCGCAAGACACTAATGGTGTAACCGTTGGTGCCATTTTCGAAATAAAACCAGGGGTTTACAGCGCC
 ACGGTTTTCTTCGACCCGTGCCGAAACGTTGTTGTGCGTGCCTTCAGCGAGCAGTATCAGCTGGGCACATTACAACAAACG
 CTGAAGTTTTGTTGCCGGGCCGCTTGATGCAGCACATTTCGTCCATCACACTGAATCCTGATAAACCGGTGGTTGGCGGTACA
 GTTACGGCAATCTGGACGGCAAAAAGATGCTAATGACAACCCTGTAACCTGGCCTCAATCCGGATGCACCGTCATTATCGGGC
 GCAGCTGCTGCTGGTTCTACGGCATCAGGCTGGACGGATAATGGCGACGGGACCTGGACTGCGCAGATTCTCTCGGCACT
 ACGGCGGGTGAATTAGACGTTATGCCGAAGCTCAATGGGCAGGACGCGGCAGCAAATGCGGCAAAAGTAACCGTGGTGGCT
 GATGCATTATCTTCAAACAGTCGAAAGTCTCTGTGCGAGAAGATCACGTAAAAGCCGGTGAAAGCACAAACCGTAACGCTG
 GTGGCGAAAGATGCGCATGGCAACGCTATCAGTGGTCTTTTCGTTGTGCGCAAGTTTGACGGGGACCGCCTCTGAAGGGGCG
 ACCGTTTTCCAGTTGGACCGAAAAAGGTGACGGTTTCTATGTTGTACGTTAACTACAGGCGGAAAGACGGGCGAGCTTCGT
 GTCATGCCGCTCTTCAACGGCCAGCCTGCAGCCACCGAAGCCGCGCAGCTGACTGTTATTGCGGAGAGATGTCATCAGCG
 AACTCTACGCTTGTGCGGACAATAAACTCCAACGGTTAAACGACGACGGAACCTCACCTTCACCATGAAGGATGCGTAC
 GGAATCCGGTCACCGGGCTGAAGCCAGATGCACCAAGTGTGTTAGTGGTGCCGCCAGCACGGGGAGTGAGCGTCCTTCAGCA
 GGAACTGGACAGAGAAAGGTAATGGGGTCTACGTGTCGACCTTAACGCTGGGATCTGCCGCGGGTCAGTTGTCTGTGATG
 CCGCGAGTGAACGGCCAAAATGCCGTTGCTCAGCCACTGGTGCTGAATGTTGCAGGTGACGCATCTAAGGCTGAGATTTCGT
 GATATGACAGTGAAGGTTAATAACCAA

SEQ ID NO: 642

VADGQQAYTLTLTAVDSEGNPVTGEASRLRLVLPQDTNGVTVGAISEIKPGVYSATVSSTRAGNVVRAFSEQYQLGLTQQT
 LKFVAGPLDAAHSSITLNPDPVVGTVTAIWTAKDANDNPVTGLNPDAPSLSGAAAAGSTASGWTNDNGDGTWTAQISLGT
 TAGELDVMPKLNQDAAANAAKVTVVADALSSNQSKVSVAEDHVKAGESTTVTLVAKDAHGNASGLSLASLTGTASEGA
 TVSSWTEKGDGSYVATLTGKGKTGELRVMPFLNQGPAATEAAQLTVIAGEMSSANSTLVADNKPPTVKTTTELFTMKDAY
 GNPVTGLKPDAPVFSGAASTGSERP SAGNWTEKNGVYVSTLTLSAAGQLSVMRPNVNGQNAVAQPLVLNVAGDASKAEIR
 DMTVKVNNQ

SEQ ID NO: 643

ATTAATTGCAATAACGCAATGGCAGATGTCATATTGTCCAGACTGGCGTCCGGGTACGAATAACTCGGGTGTGGGGCT
 GCAACAGTAAGTGGTAAACCGAATACATCACTGGTCCAAATGTCGTCCAGTCTGGTGGGTGAGGTCTTATCTGGATGACT
 GTAGAACAGGCAATTTTAAATGGCTACACCACTGGAGATAATTTATCCGGATTGATTTACGTCAATACCGGAGAAAAACA
 AAAACCATTACAGTGAAGGATGAGGTTACTGGCGCTTCTCAAACACTTCAAGTGTGTTGATACTGACTCTTTCTCACAACGC
 GATCGCGGGGACTGGGGGAAATGAAACCAATCTCTGGTTTTAGTGGCACTGCGGATTTTTTCAATGCGACACGTTTTGTAA
 GCCAATAATGGCGGTACAGCTATTTTGGATGTGGGTTCCACGCAATCGGTAATTTTTTAAAAATACACAGCTTGCTGTA
 GCTGATGGAGAAGGTTCCCTCTGTGTTGATGGAACCTCGGTCAATGATTTTTATTTTCAGCCTGGTGCAACCATGCAGGGGGC
 GGCGTTACTCAAAAAATCATTGACTCAATGAAATATGCTGGAACAATTACTGATTGGGCGGGAAAAAGTACACCATATTAAC
 TCTCTTGATGATTTAAAGCAATATAATCAATATTTGATAAAGTCACTAGAGGACAAAACGCTTTCTTATAAGCAGTATGAT
 GCTGAATTTAATAAGGCCCTTATTGTACCAAGCATAATTACAATGTGGATATGACCGCTGGGGGACGTATAGACTCAACT
 CCTTACAAAGAAAATGTAGGGCTGCTTGCTGTTCTCCATGCAACCAATAACGCACGAGCAATATTAGGTAAACGGGTAAA
 TTAAGTGGAGTTCTTCTGCTATGGGAATGGAGGAGGGATCGTTGCAACTAATGGTGGGACCGGTGTTAATGAAGGGGTC
 ATTGATGCCATTGGTACTGAAATGATTGCCTATCAAGACAGTACCATTGTTAACGATGGTACACTTTTTGTTTGGGATAAT
 AATGATAAATATGCTCTCCAGGCAGAGGGGATGGTTGCCGGTAGTAATGGTCTTCAGCCATTAATAATGGTGTATTAAAT
 ATTCGCCCATTTAAAAATGCTTTCGCTCCAGAGGGGATTAACACCGCAATTGTTGTTAGTAATGGGGCATGGCAACAAAT
 AAAGGCACAATAAATATTACTGCCGATGCATCAACTAATGATAATAATGGCAAAACACGAGGTGTAAATGTTGGAGCTGGA
 GGCTCTTTTATTAACCTCGGCTTCGGGAGCATCAATGTAGGTATTGCGGAGGATAAACTGCGACTCATTCCGGCTGTGGGT
 TCTGTTGCGATTGAAGTACAAAATGGTGCAAAACAAAGTCGTTAATGAAGGTACTATTTTTTTGGGCAGGGGGGCTCAGGGG
 AACTACGGAATCCTGGCAAAGGATGCCGGGACTGTTGATGTGGTAAATAAAGGGACTATCACTATTGACGGTCATGACAGT
 GAT

SEQ ID NO: 644

INCNNAMADVILSPDWRPPTNNSGVGAATVSGKTEYITGPNVVQSGGSLIWMTEQAILNGYTTGDNLSGLIYVNTGEKT
 KTITVKDEVTGASQTLQVFDTSFSQRDAGTGGNETIPGFSGTADFFNATRFVTANNGGTAILDVGSPAIGNFFKNTQLAV
 ADGEGSSVVWNSVNDYFQPGATMQGGGVTQKIIDSMKYAGTITDWAGKVHHINSLDDLKQYNQYLIKSLDKTLSYKQYD
 AEFNKALIVTKHNYNVDMTAGGRIDSTPYKENVGLLAVLHATNNARAILGKTGKLTGVLPAAYNGGGGIVATNGGTGVNEGV
 IDAIGTEMIAYQDSTIVNDGTLFVWDNNDKYALQAEGMVAGSNGSSAINNGVINIRPFKNAFAPEGINTAIVVSNGGMATN
 KGTINITADASTNDNNGKTRGVNVGAGGSFINSAFGSINVGIAEDKTATHSAVGSVAIEVQNGANKVVNEGTIFLGRGAQG
 NYGILAKDAGTVDDVNVKGTITIDGHDSD

SEQ ID NO: 645

GCACCTGCACTGAATGTTGGCATGCTGGCAAATAATAGCTCCGGGATGAAAACTCCGGGATTATCAATGTTAATGGTCTG
AACAGCACCGGGCTACAGGTAATCAATGCAGGACAGTTGAATTCTGACGGTACGATAAATGTTGGCGGCAAGGGTATCAGT
AGTGGTTTTCCGTAACATATGGTGCCTGGGTGGAAGGTGCCGGAAGCAATGTTAATGTATCCGGAAAAATCAGTCTTGCCGGT
ACGGGGGCTGTGGGGGTTTTTGCTAAAGATGGCGGCAGTCTGACCCCTGTCAGGCAATGGTGCAGTGTCTATTGGCAGCAGC
GATCAGATAGGCTTTTATGTCTATGGAAGGACTCTGCCATTCAATAACCGGAAGCGGTGTTATGGATGTGTCCACTGAA
AACTCAACATTATTCGTAATTGCCAGTGGTGCAGATTCCAGGGAACTGCAGATGCTTCTTCTGCACCTACGGCGTCTGGT
AAGAACTCTTATGCACCTATTGCCACGGGGAAATCGGATGGCGGTGTGGCCTCGACAGTAACGCTCTGGAGGAATGACCATC
AACCTGACGGGTGAGGGGGCTACAGCGACTTTAATTGAAGGGGGAGCGCAGGGCACAATTGAAAGTAATGCCATTATCAAT
ATGGATAATGCCAGTGCATAGCCGGTATTGCGGATGGCAATGGCTATGATATTTCCGGCAAACCTCATTAAATCCGAAGGAC
AAGACCACACTATTAACGCGGGGGGCTCAGTTAAGTTCACCCAGGATAAAAGTGACCGGGTATATCGCCCGTAATGGGGCC
ACTCTAAATAATACCGTAATATCATCTTTACTGGAAGAATAACAGTGGGCGTCCGGGTTGAGGAGGGGGCTGTTGGTACC
AACAGCGGAAATATTACAGTTCAGGATGGTGGTGTGGGACTAATTGCTAATGCCACACAAGATGTTACAACGATTAATAAC
TCGGGAAATCTCGTTCTCAAGGGAGGAGATAATGCTAACCGGTACAACGGGTATAAAAGCATCTGGTACAACAACAACGGTT
AATATGACCGCGGTACTATATCTTTGCGAGGACAGGGGGCGATTGGCGTTGAGGCCAGCAATAAAGGGACTGTTAACCTT
GATGGTTCGGCAGTACCGAACTTTGCTGCTGACGGCTCTGGTATTACCGATCAGATTGCTTTTTCGTATTATCGGAGATGGT
GCAACCATTAAAGACGAATATTGCACCGGGAACCTCTGCTGGATGCCAGT

SEQ ID NO: 646

APALNVGMLANNSSGMKNSGI INVNGLNSTGLQVINAGQLNSDGTINVGGKGISSGFRNYGAWVEGAGSNVNVSGKISLAG
TGAVGVFAKDGSSLTLSNGNAVLFGSSDQIGFYVYGKDSAIHNTGSGVMDVSTENSTLFRIASGATFQGTADASSALTASG
KNSYALIATGKSDGGVASTVTSSGMTINLTGEGATATLIEGGAQGTIESNAIINMDNASAIAGIADNGYDISGKLINPKD
KTTLLTAGAQLSSTQDKVTGYIARNGATLNNITGNIIFTGKNTVGVVVEEGAVGTNSGNIITVQDGGVGLIANATQDVTTINN
SGNLVLKGGDNANRTTGIKASGTTTTVNMTAGTISLQGGGAIGVEASNKGTNVNLDGSAVPNFAADGSGITDQIAFRIIGDG
ATIKTNIAPGTLLDAS

SEQ ID NO: 647

GGGGAACGTTCTGTACTTTTCCGTATTGAAGATGGGGCAAACAGGCCGGCTCTCTGCTGATGAAAACCTCCGGGACAGGC
AGCCGTGGTATCTGGGCCACAGGGAAAGGGAGCAATGTCCTGGCTGATGCTGGCAGTGATTTCCAGATCCTGGGCGCTCAG
GCTCAGGGATTATATGTAACCTGGTGGTGCACAGCGACGCTGAAACAGGGGGCATCAGTTAACCTTGTAGGGGATGGCGCT
GTTGTGCGGGAAGTTGACGGAAATGAATACGCTCTGGATGGCAGTATTACACAAACGAATACTGGCTCGGTTATTACCAAT
GAGGCAGATATCTCTTCGCGCTGAATAATGCCAAGGGCTTTATTACGCGTAATCAGGGACTGTTGATTAAACAACGGCAAC
ATTGATTTCACTACCGGTACAGATAATATCGGCGTCTGGGTTGATAACGGCCGCTTTGAAAATACAGGAAGCCGTATTGCG
GTCAATGGCGTTGCATTATTTGTTGAAGGTGCACAGTCTCAGATTACCAGCACAGGAGGGGATATCGTCGCTGTGGATGGT
GAGGCTGCCATTAAAGCTGGGGGCGGGCGCGTCACTGAACCTGGCAGGGAGTGGCTTGGGTACGATCGAAGGTCAGAAAAAT
GCGCATGGCATCCTGCTGGATACAGGGGCTGTGGGGCTGGTTATTGATGGTGCAGAAAATCAATGTTAATGCTGCAGGTGCG
GTCGGTACGGGATTGAGAACCGCGCAGAAATTGAAGGCATTAGTTAACCAATACGACTGAAATTAATGTGGCTGATGGC
ATTGGTGTACGTACTTCTGCTCCCTGGCCAAGACCAACAGCGGCACTATTATGTAGACGGCAGTGGAAATGCACTGGCG
TTCCAGAAAGCTGACGGAAGTGAAACCGATAATAACCTGGATATGCTGACTCCGCTGGATTGGTCATTAACTGAAGGGT
ACGGACGGCACGGGTATTTTCGCCAACACTAAAGATGGTGTGCTGCTGAAAGTGGTGCAAGTGTCAATGTTATACAGGCC
GATGGCGGTTCCGCTCTGGTGGTTAACAATGCAGCCAGTGAAGTGGTTCAGAGCGGTAATCTCATCTCTGCTTCTCTGAGT
CATGCCGTAGTGGATGCTTCAAAAGCACAACTCTTTACCAATAAAGGTCAGATTAAAGCTGCGTCCACCACGGGACTGCA
ATGGCGTTTGATGACGCCGTGAATACCACCGTACTGAATGACAGCGGTGCTGAAATTCAGGGGGTGTGGCTCTGAACGGC
GGTGATAACACATTACCAATAAAGGCAGTATTACCGGAACCGTCAGTGCGAAAGAGGGTAACAATACATTTTATTATTGAT
GATGGCAGCACACTGACAGGAGAAGTGACTGCAGGAAATGGCAATAATAATGTAACACTCAATGGTAAGACTCATGTTGAT
CAGGTTACTGCCGTTACCGGGAAGAACACCTTCACCATTAAAGGTGAAGGGGCAACCTGGAACCTGCTGGATGGCGGG

SEQ ID NO: 648

GERSVLFRIEDGAKQAGSLLMKTS GTGSRGIWATGKGSNVLADAGSDFQILGAQAQGLYVTGGATATLKQGASVNLVGDGA
VVAEVDGNEYALDGSITQNTGSVITNEADISSPLNNAKGFI TRNQGLLINNGNIDFTTGTDNIGVWVDNGRFENTGSRIA
VNGVALFVEGAQSQITSTGGDIVAVDGEAAIKLGAGASLNLAGSGLGTIEGQKNAHGILLDTGAVGLVIDGAKINVNAAGA
VGHGIENRAEIEGIQLTNTTEINVADGIGVRTSASLAKTNSGTINVDGSGIALAFQKADGSETDNNLMDSDSAGLVINLKG
TDGTGIFANTKDGAVVKSGASVNVIQADGG SALVNNAASEVVQSGNLI SASLSHAVVDASKAQSFNTKGQIKAASTTGTA
MAFDDAVNTTVLNDSGAEIQGVVALNGGDNTFTNKGSI GTVSAKEGNNTFLFDDGSTLTGTEVTAGNNGNNVTLNGKTHVD
QVTAGTGKNFTTIKGEGATWNLDDGG

SEQ ID NO: 649

CAGGGAGATTCTGATTCCCTGATTTTTGATAACGCCATTTCATACGCTGGATTCTGTTGTAAACTACAGAATTTTGAACAT
 GTCGGGCTGAAGAACAGTTCACCTTGTCACCTCTGAAGGAAGCTCTTGTGCTGACCGATGGGGGGAACGGTCCGGGTTCGTC
 GATATTGAATCGGGCAGCGAACTGGCCATTATTCCCGCAGTTGCAGGCAACTTTACCTTTGATCCACTGTTAACAGGCAAA
 GGAACACTGCTCGCCGCTTGTGATGCCGACACATCTGCTTTTGAATTTCAGCCATAACGTCGGGGATCAATTTGCCGGAAC
 CTGAAGCTGGGTACTAGTAGCTTTGCTCTGGAAGGGCTGAATACGAGCGGGTTAACCCATGCAATGCTGATGTCTGAAACC
 GGAATATCACAACGGTTGGCTCCGGTGTTTCAGCAGATTGGCGGTCTTGGGTTCAATGGCGGAACGCTGATTTTTGGTTCC
 GTTATGCCGGGCGATACCATTGCCAGCAACAGTATTGAAACCTCTGCTGCAGGTACGCTGGATATCCGGGGGAAAGGCACA
 ATTCAGGTCACCATGCCAGATGAAGTGATTAATGATATTCCGGCTGTTGATACCCGTAAGAATTTGCTGGAGCAGGATGAT
 GCGCAGACCCTGGTCACGCTGGTGAATGCAGCGGGTACCGTCACCGTACTGGCGGGCAACTGCAACTGGTGGATGAAAAC
 GGGCAGGCTATTTCTCACAGTCAGACGTTTGTATGTCACTCAGGGCGGTGAAGTTGTAGCTCAGGGAAATTATGACTATAAG
 CTGCTGGGAAGCTCCGACGGTATTAAAGGTGACGGACTGTACATAGGCTATGGGCTGAAGTCGCTGGATTTACAGGGAACC
 GGTGATAAAGCGCTGGTGTGACACCGAGAGCGAATGCCAGGGACTGCAGACAGATCTTGGCGCACAGTTAACGGGGGCA
 GGGGATCTGGCCATCGAAGCTGCGGGGCAGGTTGTCACTGTCTAACGGCGGTAATAACTACACGGGGATACGCTGGTG
 CGCAGCGGCACATTACAGATGGCAAATGATAATGTACTTGGCGCAACAGGTAATCTGAACGTCGCCAGCAATGCCGCTCTTC
 AGAACAAAC

SEQ ID NO: 650

QGDSDSLIFDNIHTLDSVVKLQNFHEHVLKNSSLVTLKEALVLTGNGNPGSVDIESGSELAIIPAVAGNFTFDPLLTGK
 GTLSARLDADTSFAFEFSHNVDQFAGTLKLTSSFALEGLNTSGLTHAMLMSETGNITTVGSGVQQIGGLGFNGGTLIFGS
 VMPGDTIASNSIETSAAGTLDIRGKGTIQVTMPDEVINDIPAVDTRKNLLEQDDAQTLVTLVNAAGTVTGTGGQLQLVDEN
 GQAI SHSQTFDVTQGGVEVVAQGNIDYKLLGSSDGIKGDGLYIGYGLKSLDLQGTGDKALVLTPRANAQGLQTDLGAQLTGA
 GD LAIEAAGQVVTLSNGGNNTGDTLVRSGTLQMANDNVLGATGNLNVASNAVFRTN

SEQ ID NO: 651

GCTGACACGGTTGTACAGGCGGGAGAAACCGTGAACGGCGGAACACTGACAAATCATGACAACCAGATTGTCTCGGTACG
 GCCAACGGAATGACCATCAGTACCGGGCTGGAGTATGGGCCGGATAACGAGGCCAATACCGGCGGGCAATGGATACAAAAT
 GCGGGTATCGCCAACAACACTACTGTACCGGTGGTGGTCTTCAGAGAGTGAATGCCGGAGGAAGCGTTTCAGACACGGTT
 ATCAGTGC CGGAGGCGGACAGAGCCTTCAGGGGCAGGCGAGTGAACACCACCTCTGAACGGCGGTGAGCAGTGGGTACATGAA
 GGCGGGATTGCAACGGGTACCGTCATTAATGAGAAGGGCTGGCAGGCCGTCAAATCCGGTGCAATGGCAACCGACACGGTT
 GTGAATACCGGCGCGGAAGGAGGACCGGATGCGGAAAATGGTGATACCGGGCAGACCGTCTACGGAGATGCCGTACGCACC
 ACCATCAATAAAAATGGTCGTCAGATTGTGGCTGCTGAAGGAACGGCAAATACCACTGTGGTTTTATGCCGCGCGCGACCAG
 ACTGTACATGGTCACGCACTGGATACCACGCTGAATGGGGGGTACCAGTATGTGCACAACGGAGGTACAGCATCTGACACT
 GTTGTTAACAGTGACGGCTGGCAGATTATCAAGGAAGGTGGTCTGGCGGATTTACCACCGTTAACAGAAAGGTAAACTG
 CAGGTGAACGCCGGTGGTACAGCCACGAATGTCACCTGACGCAGGGCGGCGCACTGGTCACCAGTACGGCGGCAACCGTC
 ACCGGCAGCAACCGTCTGGGCAATTTCACTGTGGAAAACGGTAATGCTGACGGTGTTGTTCTGGAGTCCGGTGGTTCGCCTG
 GATGTACTGGAGGGCCATTACGCCTGGAAAACACTGGTGGATGACGGCGGTACCCTGGCAGTGTCTGCCGTGGTAAGGCA
 ACAGATGTCACCATGACATCCGGTGGTGCCCTGATTGCAGACAGTGGTGCCACTGTTGAGGGGACCAATGCCAGCGGTAAG
 TTCAGTATTGATGGCATAACCGGTACGGCAGCGCCCTGCTGTGGAAAATGGCGGCAGCTTTACGGTTAATGCCGGAGGA
 CTGGCCAGCAACACCACTGTGCGACATCGTGGAACACTGACGCTGGCCGCCGGGGGAAGTCTGAGTGGCAGAACACAGCTC
 AGTAAAGGCGCCAGTATGGTACTGAATGGTGATGTGGTACGTACCGGCGATATTGTTAACGCCGGAGAGATTTCGCTTTGAT
 AATCAGACGACACCGGATGCCGCACTGAGCCGTGCTGTTGCAAAAGGCGACTCCCCGGTAACGTTCCATAAACTGACCACC
 AGTAACCTCACCGGTCAGGTTGGCACCATCAATATGCGTGTTTCGCTTGATGGCAGCAATGCCTCTGACCAGCTGGTGATT
 AATGGTGGTCAGGCAACCGGCAAAACCTGGCTTGCGTTTACAAATGTCGGAACAGTAACCTCGGGGTGGCAACCTCCGGA
 CAGGGTATCCGGGTTGTGGATGCACAGAATGGTGCCACCACAGAAGAAGGTGCGTTTGCCCTGAGTCGCCCCGCTTCAGGCC
 GCGCCTTTAACTACACCTGAACCGTGACAGCGATGAAGACTGGTACCTGCGCAGTGAAAATGCTTATCGTGCTGAAGTC
 CCC

SEQ ID NO: 652

ADTVVQAGETVNGGTLTNHDNQIVLGTANGMTISTGLEYPDNEANTGGQWIQNGGIANNTTVTGGGLQVRNAGGSVSDTV
 ISAGGQSLQGGAVNTTLNGGEQWVHEGGIATGTVINEKGWQAVKSGAMATD TVVNTGAEGGPDAENGDTGQTVYGDVVRT
 TINKNGRQIVAAEGTANTTVVYAGGDQTVHGHALD T TLNGGYQYVHNGGTASDTVVNSDGWQI I KEGLADFTTVNQKGL
 QVNAGGTATNVTLTQGGALVTSTAATVTGSNRLGNFTVENGNADGVVLES SGRRLDVLEHSAWKTLVDDGGTLAVSAGGKA
 TDVTMTSGGALIADSGATVEGTNASGKFSIDGISGQASGLLLENGGSFTVNAGGLASNTTVGHRGTLTLAAGGSLSGRTQL
 SKGASMLVNGDVVSTGDIVNAGEIRFDNQTTTPDAALSRAVAKGDSPTV FHKLTTSNLTGQGGTINMRVRLDGSNASDQLVI
 NGGQATGKTWLAFTNVGNSNLGVATSGQGIRVVD AQNGATTEEGAFALSRPLQAGAFNYTLNRDSDWYLRSENAYRAEV
 P

SEQ ID NO: 677

TGCGTGGCGTGGGCAAATATCTCTGTTTCAGGTTCTTTTTCCACTCGCTGTACCTTTACGCCAGTAATGGCAGCACGTGCG
 CAGCATGCGGTTTCAGCCACGGTTGAGCATGGAAAATACTACGGTAAGTGTGATAATAACGTGGAGAAAAATGTGCGCTCG
 CTTGCCGCTAATGCCGGGACATTTTTAAGCAGTCAGCCAGATAGCGATGCGACACGTAACCTTTATTACCGGAATGGCCACC
 GCTAAAGCTAACCAGGAAATTCAGGAGTGGCTCGGGAAATACGGTACTGCGCGCGTCAAACCTGAATGTGCGATAAAAAATTC
 TCGCTGAAGGACTCTTCGCTGGAAATGCTTTATCCGATTTATGATACACCGACAAATATGTTGTTCACTCAGGGGGCAATA
 CATCGTACCGACGATCGTACTCAGTCAAATATTGGTTTTGGCTGGCGTCATTTTTAGAAAAATGACTGGATGGCGGGGGTG
 AATACTTTTATCGATCATGATTTATCCCGTAGTCATACCCGCATTGGTGTGGTGGCGGAATACTGGCGTGATTATTTGAAA
 CTGAGCGCCAATGGTTATATCCGGGCTTCTGGCTGGAAAAATCGCCGGATGTTGAGGATTATCAGGAACGCCCGGCGAAT
 GGCTGGGATATTCTGTGCTGAGGGCTATTTACCTGCCTGGCCGCAGCTTGGCGCAAGCCTGATGTATGAACAGTATTATGGC
 GATGAAGTCGGGCTGTTTGGTAAAGATAAACGCCAGAAAGATCCACATGCGATTACCGCTGAAGTGAATTACACGCCAGTG
 CCTCTTCTGACCCTGAGTGCCGGGCATAAGCAGGGCAAGAGTGGTGAGAATGACACTCGCTTTGGCCTGGAAAGTTAATTAT
 CGGATTGGCGAACCTCTGGAAAAACAACCTCGATACAGACAGCATTGCGAGCGTCGAATGCTGGCAGGCAGCCGCTATGAC
 CTGGTTGAGCGTAATAACAATATCGTTCTTGAGTATCGCAAATCTGAAGTGATCCGTATTGCTCTGCCTGAGCGTATTGAA
 GGCAAGGGCGGCCAGACGGTTTTCCCTGGGGCTTGTGGTTCAGCAAAGCAACTCACGGTCTGAAAAATGTGCAATGGGAAGCG
 CCGTCTTTGCTGGCCGAGGCGGAAAAATTACGGGGCAGGGCAATCAGTGGAAGTGACGCTCCCGGCTTATCAGGCAGGC
 AAAGACAATTATTATGCGATTTTCAGCGATTGCCTACGATAACAAAGGCAATGCCTCGAAACGTGTGCAGACAGAAGTAGTT
 ATTAGCGGAGCTGGTATGAGCGCCGATCGTACGGCGTTAACGCTTGACGGTCAGAGCCGATTCAATGCTTGCTAACGGT
 AATGAGCAAAAGCCGCTGGTGTCTCTGCGCGACGCCGAGGGCCAGCCAGTCACGGGCATGAAAGATCAGATCAAGACT
 GAACTAACCTTCAAACCGCTGGAAATATTGTGACTCGTACCCTGAAGGCCACTAAATCACAGGCAAAGCCAACACTGGGT
 GAGTTCACCGAACTGAAGCAGGGGTGTATCAGTCTGTCTTTACTACCGGAACGCAGTCAGGTGAGGCAACGATTACTGTT
 AGCGTTGATGACATGAGCAAACTGTCACTGCAGAACTGCGGGCCACGATGATGGATGTGTCAAACCTCCACCCTGAGTGCT
 AACGAGCCGTCAGGTGATGTGGTTGCTGATGGTCAGCAAGCCTACACGCTGACACTGACAGCGGTGGACTCCGAGGGTAAT
 CCGGTGACGGGAGAAGCCAGCCGCTGCGACTTGTTCGCAAGACACTAATGGTGTAACCGTTGGTGCCATTTCGGAATA
 AAACCAGGGGTTTACAGCGCCACGGTTTCTTCGACCCGTGCCGGAAACGTTGTTGTGCGTGCCCTCAGCGAGCAGTATCAG
 CTGGGCACATTACAACAAACGCTGAAGTTTGTGCGGGGCCGCTTGATGCAGCACATTTCGTCCATCACACTGAATCCTGAT
 AAACCGGTGGTTGGCGGTACAGTTACGGCAATCTGGACGGCAAAAGATGCTAATGACAACCTGTAACTGGCCTCAATCCG
 GATGCACCGTCATTATCGGGCGCAGCTGCTGTCTGGTTCTACGGCATCAGGCTGGACGGATAATGGCGACGGGACCTGGACT
 GCGCAGATTTCTCTCGGCACTACGGCGGGTGAATTAGACGTTATGCCGAAGCTCAATGGGCAGGACGCGGCAGCAAATGCG
 GCAAAAGTAACCGTGGTGGCTGATGCATTATCTTCAAACCAAGTCGAAAGTCTCTGTGCGCAGAAGATCACGTAAAAGCCGGT
 GAAAGCACAAACCGTAACGCTGGTGGCGAAAGATGCGCATGGCAACGCTATCAGTGGTCTTTCTGTTGTGCGCAAGTTTGACG
 GGGACCGCCTCTGAAGGGGCGACCGTTTCCAGTTGGACCGAAAAAGGTGACGGTTTCTATGTTGCTACGTTAACTACAGGC
 GGAAGACGGGCGAGCTTCGTGTCTATGCCGCTCTTCAACGGCCAGCCTGCAGCCACCGAAGCCGCGCAGCTGACTGTTATT
 GCCGAGAGATGTCTACAGCAACTCTACGCTTGTTCGCGACAATAAACTCCAACGGTTAAACGACGACGGAACCTCACC
 TTCACCATGAAGGATGCGTACGGGAATCCGCTACCCGGCTGAAGCCAGATGCACCAGTGTTTGTGGTGGCGCCAGCACG
 GGGAGTGAGCGTCTTTCAGCAGGAACTGGACAGAGAAAGGTAATGGGGTCTACGTGTGACCTTAACGCTGGGATCTGCC
 GCGGGTCAAGTTGTCTGTGATGCCGCGAGTGAACGGCCAAATGCCGTTGCTCAGCCACTGGTGTGAATGTTGCAGGTGAC
 GCATCTAAGGCTGAGATTCTGTGATATGACAGTGAAGGTTAATAACCAA

SEQ ID NO: 678

CTGGCTAATGGACAGTCTGCTAACCAAGATCACCCCTGACCGTCTGTGGACAGCTATGGTAACCCGTTGCAGGGGCAAGAAGTT
 ACGCTGACTTTACCGCAGGGTGTGACCAGCAAGACGGGGAATACAGTAACAACCAATGCGGCAGGGAAAGTGACATTGAG
 CTTATGTCAACGGTTGCAGGGGAACCTTGAGATCGAGGCCTCGGTGAAAACTCTCAGAAGACGGTCAAGGTGAAATTCAG
 GCGGATTTTCAGTACCGGTACAGGCGAGCCTGGAGGTAGACGCCGTGCTCAAAAGTGGCAAACGGCAAAGATGCCTTTACG
 CTGACGGCAACGGTTAAGGATCAATACGGCAACCTTCTTCTGGCGCTGTGGTCTCTTTAATCTGCCCTCGGGGCGCTCAA
 CCGCTTGCAGACGTTAATCATGTTGAACGCCAGCAAGGAGGTTAAACGGAACTGAAAGTGGTTTCCGTGACTGCCGA
 ACCTATGAGATCACGGCTCAGCAGGAAATGACCAGCCTTCGAATGCGCAGTCTGTAAACGTTTGTGGTGTATAAGACTACG
 GCGACCATCTCCAGTATTGAGGTGATTGGCAACCGTGCAGTGGCGGACGGCAAAACCAACAGACGTATAAAGTTACGGTG
 ACTGATGCCAATAACAACCTGCTGAAAGATAGCGAAGTGACGCTGACTGCCAGCCCGGAAAAATTTAGTTCTGACTCCCAAT
 GGGACGGCGACAACGAATGAGCAAGGGCAGGCTATTTTACCGCCACGACCCTGTGCGCAGCGACATATACACTACGGCG
 AAAGTGGAACAGGCCGACGGTCAGGAATCGACGAAAACTGCCGAATCTAAATTCGTGCGGATGATAAAAAACGGGTGCTC
 GCTGCATCTCCAGAGCGTGTAGATTCTCTGGTGGCGGACGGGAAGACTACTGCAACACTGACGGTTACTCTGATGTGCGGT
 GTCAACCCCGTAGGAGGAACCATGTGGGTGACATTGAGGCTCCGGAAGGGGTGACAGAGGCGGATTATCAGTTTCTGCCG
 TCGAAAAATGACCATTTTCGCGAGCGGGAAAAATCACGCGTACATTTAGTACCAACAAGCCAGGTACATACACATTACATTC
 AACTCTTTGACATATGGAGGGTATGAAATGAAACCAAGTACTGTGACAATTAACGCCGTTCTGCGAGATACTGAAGGCGCT
 GAGGAGAAA

SEQ ID NO: 679

GACGGTCAGAGCCGTATTCAAATGCTTGCTAACGGTAATGAGCAAAAGCCGCTGGTGCTGTCTCTGCGCGACGCCGAGGGC
 CAGCCAGTCACGGGCATGAAAAGATCAGATCAAGACTGAACTAACCTTCAAACCGGCTGGAAATATTGTGACTCGTACCCTG
 AAGGCCACTAAATCACAGGCAAAGCCAACACTGGGTGAGTTACCGAAAAGTGAAGCAGGGGTGTATCAGTCTGTCTTTACT
 ACCGGAACGCAGTCAGGTGAGGCAACGATTACTGTTAGCGTTGATGACATGAGCAAAACTGTCTGAGAACTGCGGGCC
 ACGATGATGGATGTGTCAAACCTCCACCCTGAGTGCTAACGAGCCGTCAGGTGATGTGGTTGCTGATGGTCAGCAAGCCTAC
 ACGCTGACACTGACAGCGGTGGACTCCGAGGGTAATCCGGTGACGGGAGAAGCCAGCCGCCTGCGACTTGTTCGCAAGAC
 ACTAATGGTGTAACCGTTGGTGCCATTTTCGGAATAAAACCAGGGGTTTACAGCGCCACGGTTTTCTTCGACCCGTGCCGGA
 AACGTTGTTGTGCGTGCCCTTACGCGAGCAGTATCAGCTGGGCACATTACAACAAACGCTGAAGTTTGTTCGGGGCCGCTT
 GATGCAGCACATTTCGTCCATCACACTGAATCCTGATAAACCGGTGGTTGGCGGTACAGTTACGGCAATCTGGACGGCAAAA
 GATGCTAATGACAACCTGTAACTGGCCTCAATCCGGATGCACCGTCATTATCGGGCGCAGCTGCTGCTGGTTCTACGGCA
 TCAGGCTGGACGGATAATGGCGACGGGACCTGGACTGCGCAGATTTCTCTCGGCACTACGGCGGGTGAATTAGACGTTATG
 CCGAAGCTCAATGGGCAGGACGCGGCAGCAAAATGCGGCAAAAGTAACCGTGGTGGCTGATGCATTATCTTCAAACAGTCG
 AAAGTCTCTGTGCGAGAAGATCAGTAAAAGCCGGTGAAGCACAACCGTAACGCTGGTGGCGAAAGATGCGCATGGCAAC
 GCTATCAGTGGTCTTTTCGTTGTGCGCAAGTTTGACGGGGACCGCTCTGAAGGGGCGACCGTTTTCCAGTTGGACCGAAAAA
 GGTGACGGTTCCATGTTGCTACGTTAACTACAGGCGGAAAGACGGGCGAGCTTTCGTGTATGCCGCTCTTCAAACGGCCAG
 CCTGCAGCCACCGAAGCCGCGCAGCTGACTGTTATTGCCGGAGAGATGTCATCAGCGAACTCTACGTTGTTGCGGACAAT
 AAAACTCCAACGGTTAAAACGACGACGGAACCTCACCTTACCATGAAGGATGCGTACGGGAATCCGGTCACCGGGCTGAAG
 CCAGATGCACCAAGTGTGTTAGTGGTGCCGCCAGCACGGGGAGTGAGCGTCTTCAGCAGGAACTGGACAGAGAAAGGTAAT
 GGGGTCTACGTGTGACCTTAACGCTGGGATCTGCCGCGGGTCAGTTGTCTGTGATGCCGCGAGTGAACGGCCAAAATGCC
 GTTGCTCAGCCACTGGTGCTGAATGTTGCAGGTGACGCATCTAAGGCTGAGATTTCGTGATATGACAGTGAAGGTTAATAAC
 CAACTGGCTAATGGACAGTCTGCTAACCAGATCACCTTGACCGTCGTGGACAGCTATGGTAACCCGTTGCAGGGGCAAGAA
 GTTACGCTGACTTTACCGCAGGGTGTGACCAGCAAGACGGGGAATACAGTAACAACCAATGCGGCAGGGAAAGTGGACATT
 GAGCTTATGTCAACGGTTGACGGGGAACCTTGAGATCGAGGCTCGGTGAAAAACTCTCAGAAGACGGTCAAGGTGAAATTC
 AAGCGGATTTTCAGTACCGGTACGGCGAGCCTGGAGGTAGACGCCGCTGCTCAAAAAGTGGCAACGGCAAGATGCCTTT
 ACGCTGACGGCAACGGTTAAGGATCAATACGGCAACCTTCTTCTGCGCTGTGGTCTGCTTTAATCTGCCTCGGGGCGTC
 AAACCGCTTGACAGCGGTAATATCATGGTGAACGCCGACAAGGAGGGTAAAGCGGAACCTGAAAGTGGTTCCGTGACTGCC
 GGAACCTATGAGATCACGGCGTCAGCAGGAAATGACCAGCCTTCGAATGCGCAGTCTGTAACGTTTGTGGCTGATAAGACT
 ACGGCGACCATCTCCAGTATTGAGGTGATTGGCAACCGTGCAGTGGCGGACGGCAAAACCAACAGACGTATAAGTTACG
 GTGACTGATGCCAATAACAACCTGCTGAAAGATAGCGAAGTGACGTGACTGCCAGCCCGGAAAAATTTAGTTCTGACTCCC
 AATGGGACGGCGACAACGAATGAGCAAGGGCAGGCTATTTTCACCGCCACGACCACTGTGCGAGCGACATATACACTCACG
 GCGAAAGTGGAAACAGGCCGACGGTCAGGAATCGACGAAAACCTGCCGAATCTAAATTCGTGCGGGATGATAAAAAACCGGTG
 CTCGCTGCATCTCCAGAGCGTGTAGATTCTCTGGTGGCGGACGGGAAGACTACTGCAACACTGACGGTTACTCTGATGTG
 GGTGTCAACCCCGTAGGAGGAACCATGTGGGTGACATTGAGGCTCCGGAAGGGGTGACAGAGCGGATTATCAGTTCCTG
 CCGTCGAAAAATGACCATTTTCGCGAGCGGGAAAAATCACGCGTACATTTAGTACCAACAAGCCAGGTACATACACATTACA
 TTCAACTCTTTGACATATGGAGGGTATGAAATGAAACCAGTGACTGTGACAATTAACGCCGTTCTGCGAGATACTGAAGGC
 GCTGAGGAGAAA

SEQ ID NO: 680

CVAWANISVQVLFPLAVTFTFVMAARAQHAVQPRLSMENTTVTADNNVEKNVASLAANAGTFLSSQPDSDATRNFIITGMAT
 AKANQEIQEWLGKYGTARVKLNVDKNFSLKDDSSLEMLYPIYDPTNMLFTQGAIHRTDDRTQSNIGFWRHFSENDWMAGV
 NTFIDHDLRSRSHTRIGVGAEYWRDYLKLSANGYIRASGWKSPDVEDYQERPANGWDIRAEGYLPAPWQLGASLMYEQYYG
 DEVLFGKDKRQKDPHAITAEVNYTPVPLLTLSAGHKQKSGENDTRFGLEVNYRIGEPELEKQLDTSIRERRMLAGSRYD
 LVERNINNIVLEYRKSEVIRIALPERIEGKGGQTVSLGLVSKATHGLKNVQWEAPSLAAGGKITGQGNQWQVTLPAYQAG
 KDNYAISAIAYDNKGNASKRVQTEVVISGAGMSADRTALTLDGQSRIOMLANGNEQKPLVLSLRDAEQPVTGMKDQIKT
 ELTFKPAGNIVRTLKATKSQAKPTLGEFTETEAGVYQSVFTTGTQSGEATITVSVDMSKTVTAELRATMMDVSNSTLSA
 NEPSGDVVADGQAYTLTLTAVDSEGNPVTGEASRLRLVPQDTNGVTVGAISEIKPGVYSATVSSTRAGNVVVRASFSEQYQ
 LGTLQQTTLKFVAGPLDAAHSSITLNPDKPVVGGTGTVAIWTAKDANDNPVTGLNPDAPSLSGAAAAGSTASGWDNDGDTWT
 AQISLGTTAGELDVMPKLNQDAAANAAKVTVVADALSSNQSKVSVAEDHVKAGESTTVTLVAKDAHGNAISGLSLASLT
 GTASEGATVSSWTEKGDGSYVATLTTGGKTGELRVMLFNGQPAATEAAQLTVIAGEMSSANSTLVADNKPTPVKTTTELT
 FTMKDAYGNPVTGLKPDAPVFSGAASTGSRPSSAGNWTEKNGVYVSTLTLSAAGQLSVMPRVNGQNAVAQPLVLNVAGD
 ASKAEIRDMTVKVNNO

SEQ ID NO: 681

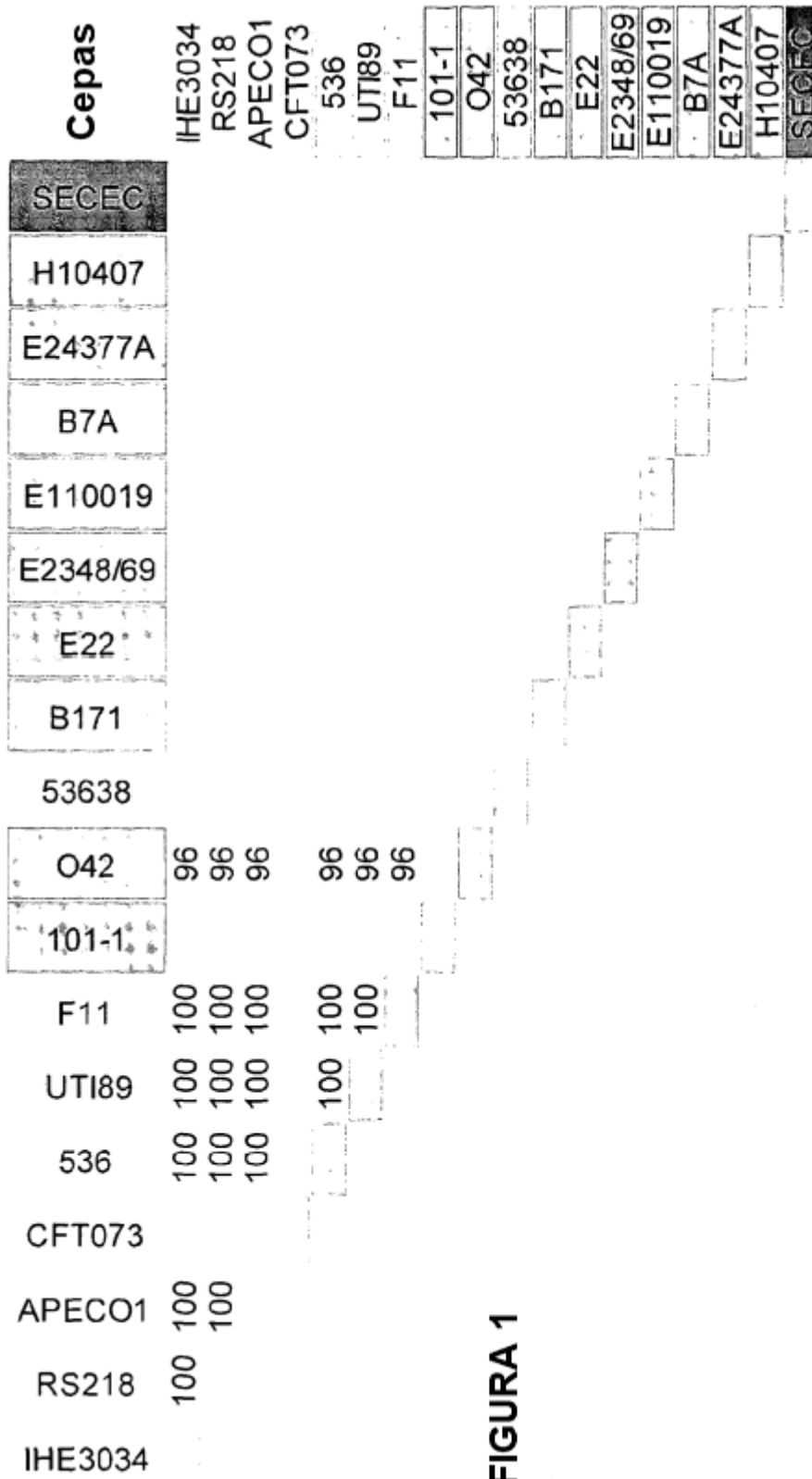
LANGQSANQITLTVVDSYGNPLQGGQEVTLTLTPQGVTSKTGNVTITNAAGKVDIELMSTVAGELEIEASVKNSQKTVKVKFK
 ADFSTGQASLEVDAQAQKANGKDAFTLTATVKDQYGNLLPGAVVVFNLPRGVKPLADGNIMVNADKEGKAEKLVSVTAG
 TYEITASAGNDQPSNAQSVTFVADKTTATISSIEVIGNRAVADGKTKQTYKVTVTDANNLLKDSSEVTLTASPENLVLT
 GTATTNEQGGAIPTATTVAATYTLTAKVEQADGQESTKTAESKFVADDKNAVLAASPERVDSLVDGKTTATLTVTLMSG
 VNPVGGTMMVDIEAPEGVTEADYQFLPSKNDHFASGKITRTFSTNKPQTYTFTFNSLTYYGYEMKPVTVTINAVPADTEGA
 EEK

SEQ ID NO: 682

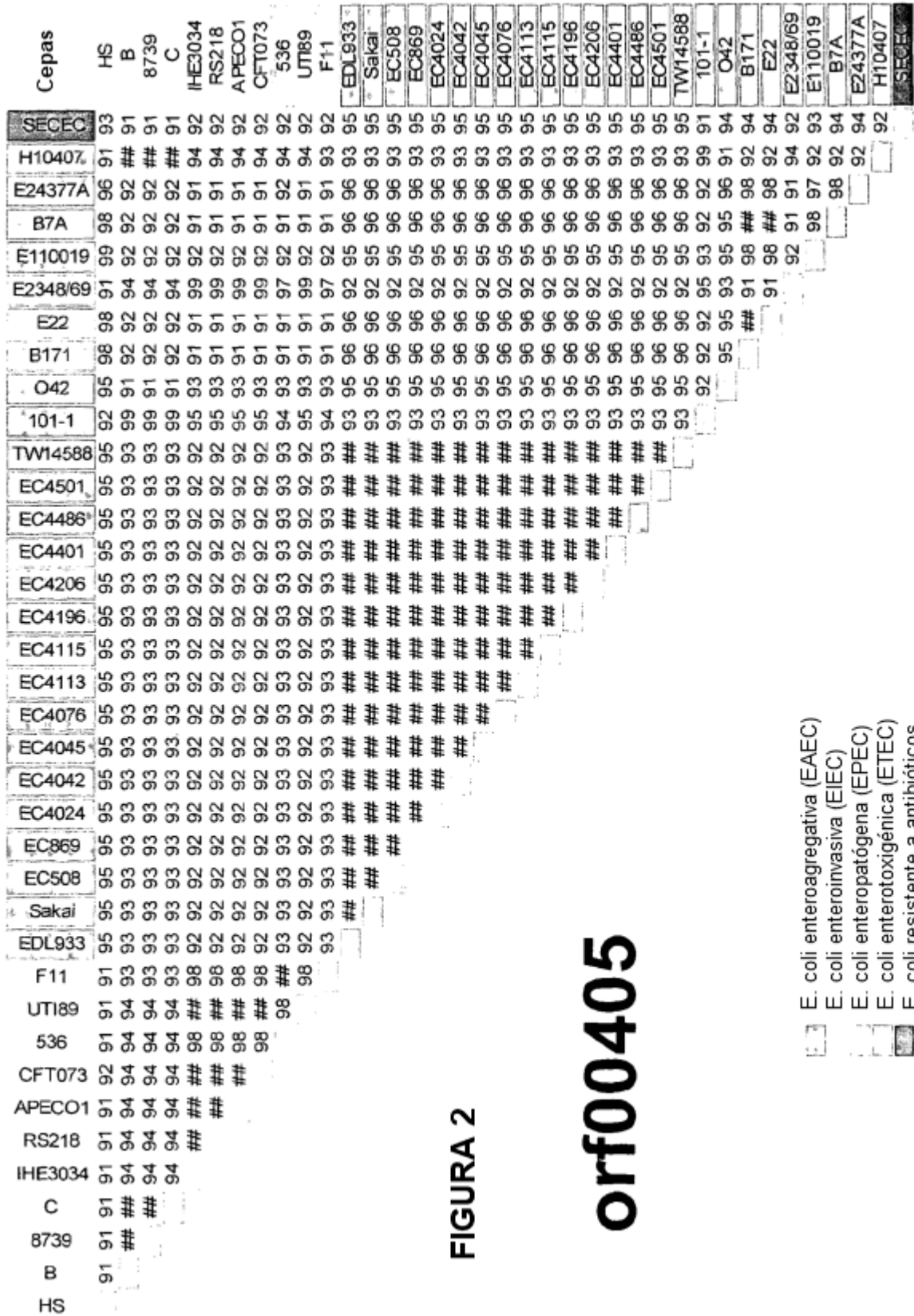
DGQSRIQMLANGNEQKPLVLSLRDAEGQPVTGMKDQIKTELTFKPAGNIVTRTLKATKSQAKPTLGEFTETEAGVYQSVFT
 TGTQSGEATITVSVDDMSKTVTAELRATMMDVSNSTLSANEPSEGDVADGQQAYTLTLTAVDSEGNPVTGEASRLRLVPQD
 TNGVTVGAISEIKPGVYSATVSSSTRAGNVVVRASFSEQYQLGTLQQTILKFVAGPLDAAHSSITLNPDKPVVGGTVTAIWTAK
 DANDNPVTGLNPDAPSLSGAAAAGSTASGWTDNNGDGTWTAQISLGTTAGELDVMPKLNQDAAANAAKVTVVADALSSNQS
 KVSVAEDHVKAGESTTVTLVAKDAHGNAISGLSLSASLTGTASEGATVSSWTEKGDGSYVATLTTGGKTGELRVMPLFNGQ
 PAATEAAQLTVIAGEMSSANSTLVADNKTPTVKTTTELFTTMKDAYGNPVTGLKPDAPVFSGAASTGSERP SAGNWTEKGN
 GVVYSTLTLSAAGQLSVMPRVNGQNAVAQPLVLNVAGDASKAEIRDMTVKVNNQLANGQSANQITLTVVDSYGNPLQGQE
 VTLLTPQGVTSTGTNTVTNAAGKVDIELMSTVAGELEIEASVKNSQKTVKVFKADFSTGQASLEVDAAAQKVANGKDAF
 TLTATVKDQYGNLLPGAVVFNLPBGVKPLADGNIMVNADKEGKAEKVVSVTAGTYEITASAGNDQPSNAQSVTFVADKT
 TATISSIEVIGNRAVADGKTKQTYKVTVDANNLLKDSEVTLTASPENLVLT PNGTATTNEQQQAIFTATTTVAATYTLT
 AKVEQADGQESTKTAESKFVADDKNAVLAASPERVDSLADGKTTATLTVTLMSGVNPVGGTMMWVDIEAPEGVTEADYQFL
 PSKNDHFASGKITRTFSTNKP GTYTFTFNSLTYGGYEMKPVTVTINAVPADTEGAEEK

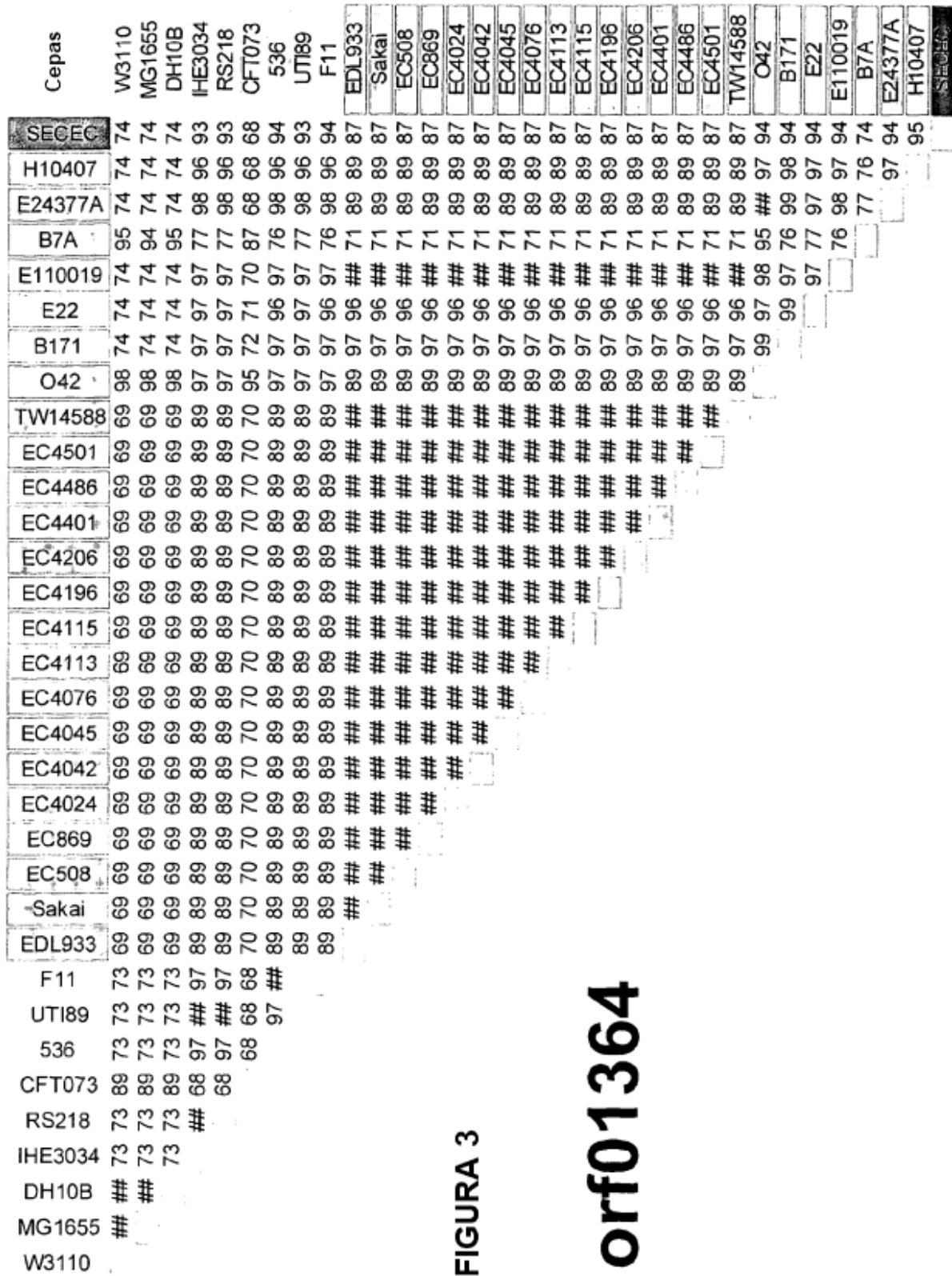
REIVINDICACIONES

1. Un fragmento de polipéptido aislado o recombinante que comprende al menos los aminoácidos 595-1008 de las SEQ ID Nos: 3-18, en los que el fragmento es inmunogénico, comprende menos de 580 aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID Nos:2-18, presenta una mayor solubilidad en comparación con la proteína de longitud completa de una cualquiera de las SEQ ID Nos: 3-18 y genera una respuesta inmune sustancialmente similar en un sujeto como la que genera la proteína de longitud completa de cualquiera de las SEQ ID Nos: 3-18.
2. El polipéptido aislado o recombinante de la reivindicación 1, en el que los aminoácidos 595-1008 se corresponden con la SEQ ID NO: 642.
3. El polipéptido aislado o recombinante de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el fragmento se corresponde con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 642.
4. El polipéptido inmunogénico aislado o recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que el fragmento de polipéptido está purificado.
5. El polipéptido inmunogénico aislado o recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que comprende adicionalmente un adyuvante.
6. Un polipéptido que codifica el polipéptido inmunogénico de cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
7. Una célula hospedadora que comprende un plásmido que codifica el polipéptido inmunogénico de cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
8. Una composición inmunogénica que comprende un polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
9. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o la composición inmunogénica de la reivindicación 8 para su uso en la generación de una respuesta inmune en un mamífero.
10. El polipéptido o la composición inmunogénica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la respuesta inmune es protectora frente a infección por *E. coli* con cepas ExPEC y no ExPEC.



orf00353





Cepas	IHE3034	RS218	APECO1	CFT073	536	UTI89	F11	EDL933	Sakai	EC508	EC869	EC4024	EC4042	EC4045	EC4076	EC4113	EC4115	EC4196	EC4206	EC4401	EC4486	EC4501	TW14588	E2348/69	SECEC
SECEC	#	#	#	#	#	#	#	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	#
E2348/69	99	99	99	99	99	99	99	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	99	99
TW14588	99	99	98	99	99	99	99	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	99	99
EC4501	99	99	98	99	99	99	99	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	99	99
EC4486	99	99	98	99	99	99	99	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	99	99
EC4401	99	99	98	99	99	99	99	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	99	99
EC4206	99	99	98	99	99	99	99	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	99	99
EC4196	99	99	98	99	99	99	99	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	99	99
EC4115	99	99	98	99	99	99	99	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	99	99
EC4113	99	99	98	99	99	99	99	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	99	99
EC4076	99	99	98	99	99	99	99	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	99	99
EC4045	99	99	98	99	99	99	99	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	99	99
EC4042	99	99	98	99	99	99	99	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	99	99
EC4024	99	99	98	99	99	99	99	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	99	99
EC869	99	99	98	99	99	99	99	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	99	99
EC508	99	99	98	99	99	99	99	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	99	99
Sakai	99	99	98	99	99	99	99	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	99	99
EDL933	99	99	98	99	99	99	99	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	99	99
F11	#	#	#	#	#	#	#																		
UTI89	#	#	#	#	#	#	#																		
536	#	#	#	#	#	#	#																		
CFT073	#	99	99	99	99	99	99																		
APECO1	#																								
RS218																									
IHE3034																									

FIGURA 4

orf01767

Cepas	SECEC	98	IHE3034	99
HS	H10407	99	RS218	99
B	E24377A	99	APECO1	99
8739	B7A	#	CFT073	99
C	E110019	99	536	99
	E2348/69	99	UT189	99
	E22	#	F11	98
	B171		101-1	98
	53638	99	O42	97
	O42	98	53638	99
	101-1	99	B171	
	F11	98	E22	98
	UT189	99	E2348/69	99
	536	99	E110019	98
	CFT073		B7A	98
	APECO1	99	E24377A	98
	RS218	99	H10407	99
	IHE3034	99	SECEC	
C				
8739				
B				
HS				

FIGURA 5

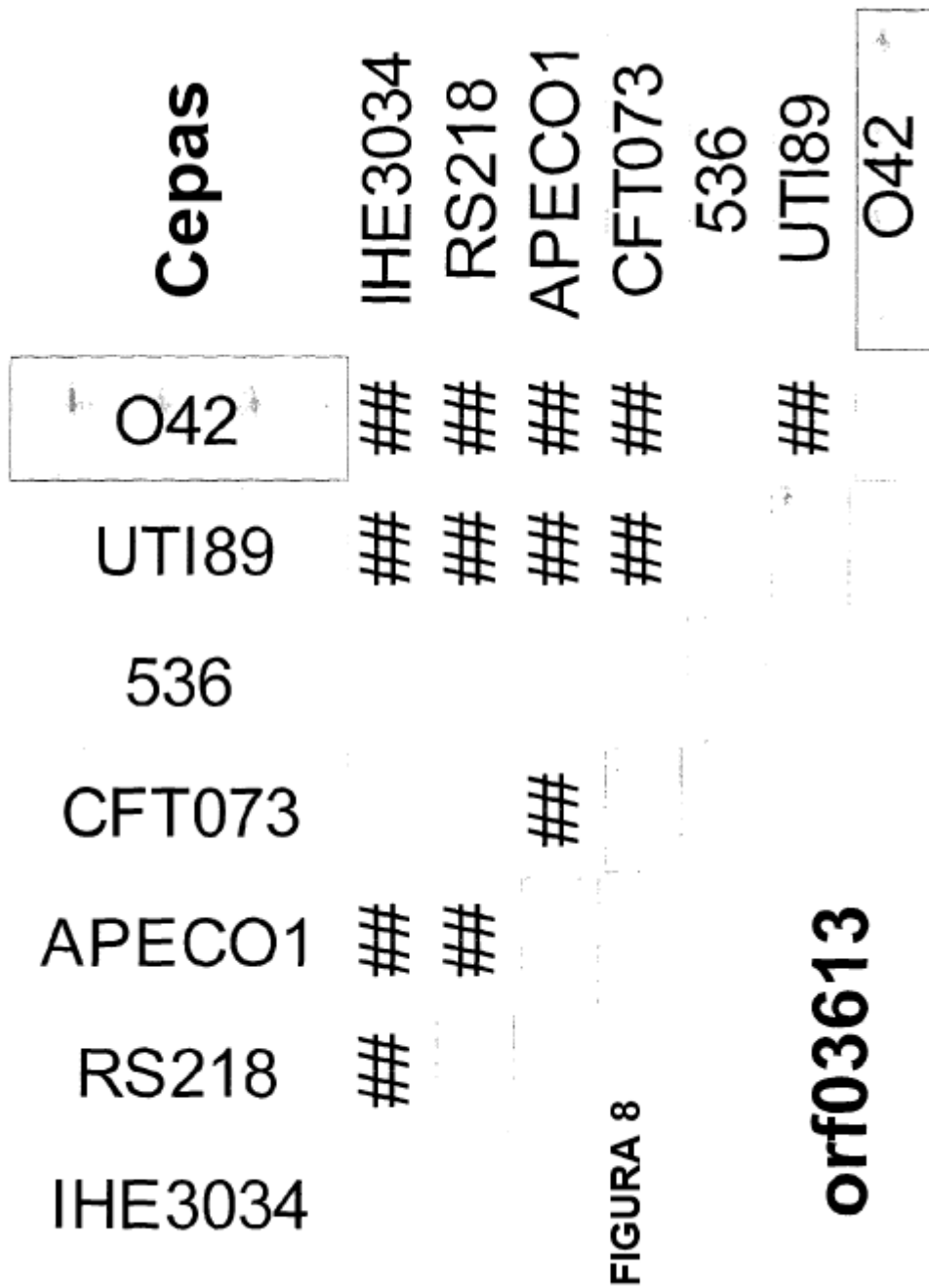
orf03515

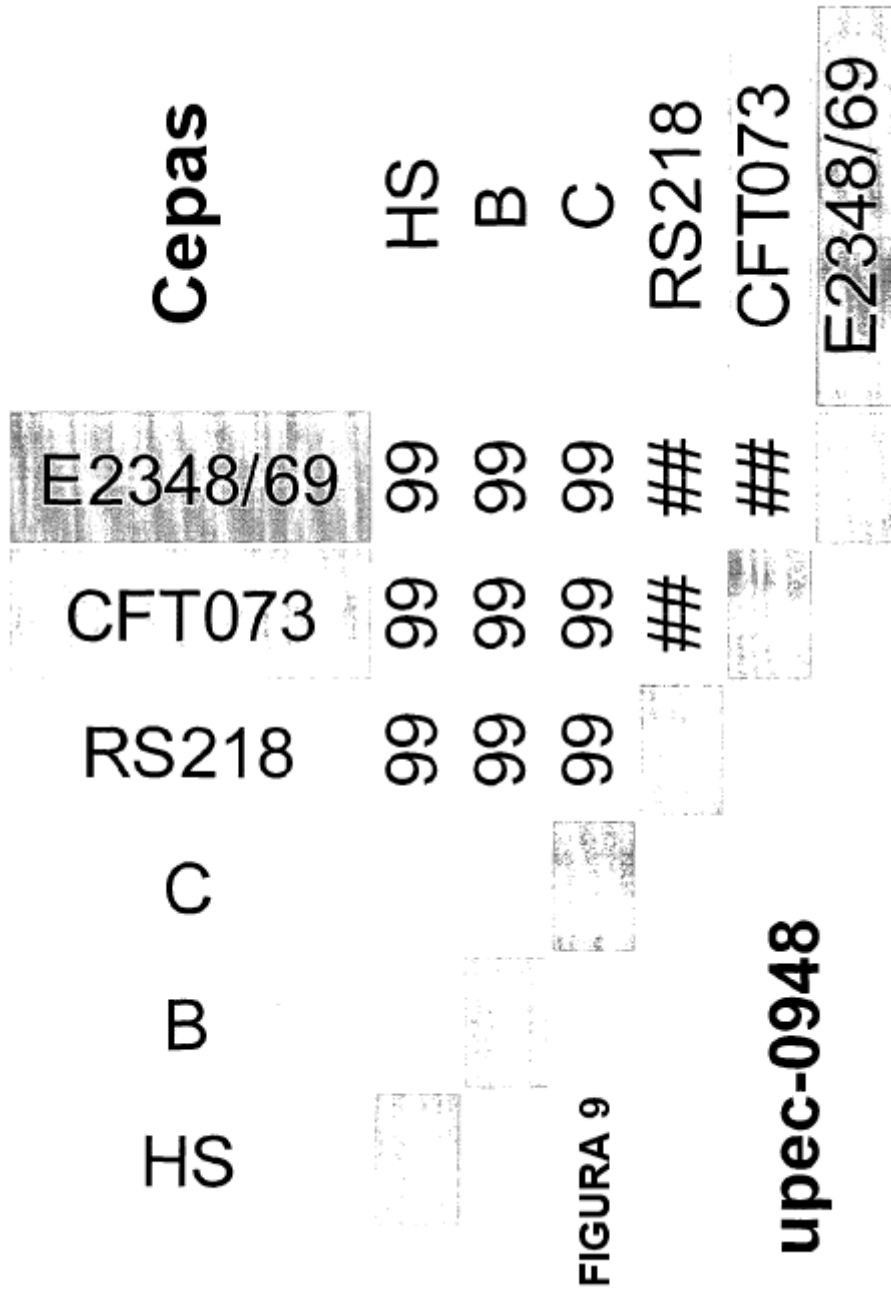
Cepas	HS	IHE3034	RS218	APECO1	CFT073	536	UTI89	F11	101-1	O42	53638	B171	E22	E2348/69	E110019	B7A	E24377A	H10407	SECEC
SECEC	96					99	97	##	98	96	96		97	99	96	97	##	97	
H10407	98	97	97	97	97	97	97	97	96	96	98		##	96	98	##	##		
E24377A	98	98	98	98		97	98	97	96	96	98		##	96	99	##			
B7A	98	98	98	98		97	98	97	96	96	98		##	96	99				
E110019	97	97	97	97		96	97	96	95	95	97		99	95					
E2348/69	95	96	96	96		98	96	99	97	95	95		96						
E22	98	98	98	98		97	98	97	96	96	98								
B171																			
53638	##	96	96	96		96	96	96	95	95									
O42	95	95	95	95		96	95	96	95										
101-1	95	97	97	97		97	97	98											
F11	96	97	97	97		99	97												
UTI89	96	##	##	##		97													
536	96	97	97	97															
CFT073																			
APECO1	96	##	##																
RS218	96	##																	
IHE3034	96																		
HS																			

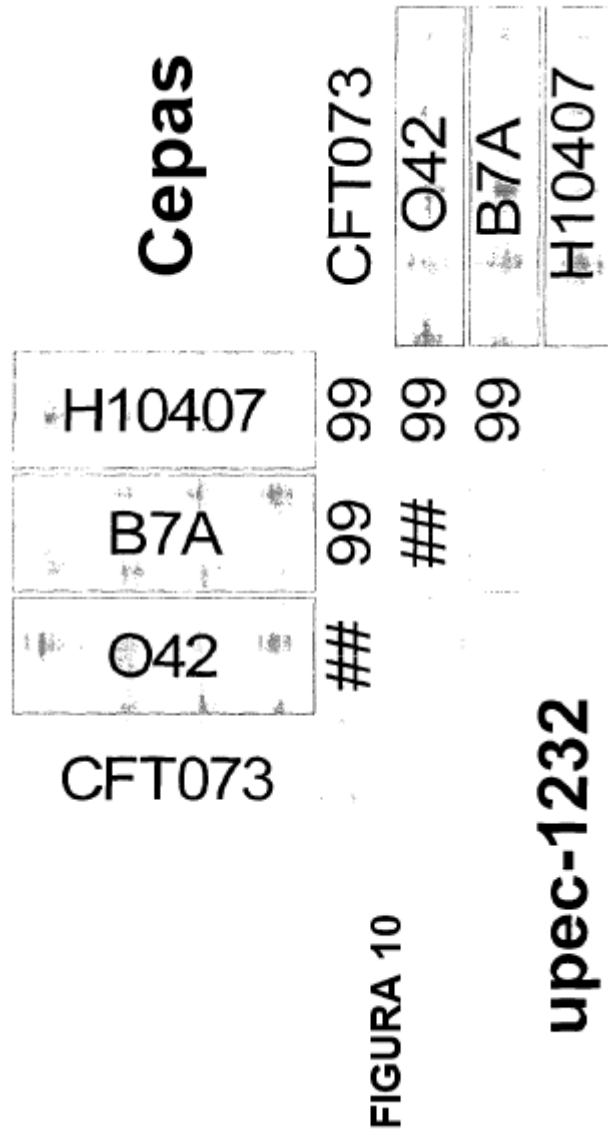
FIGURA 6

orf03516

orf03597



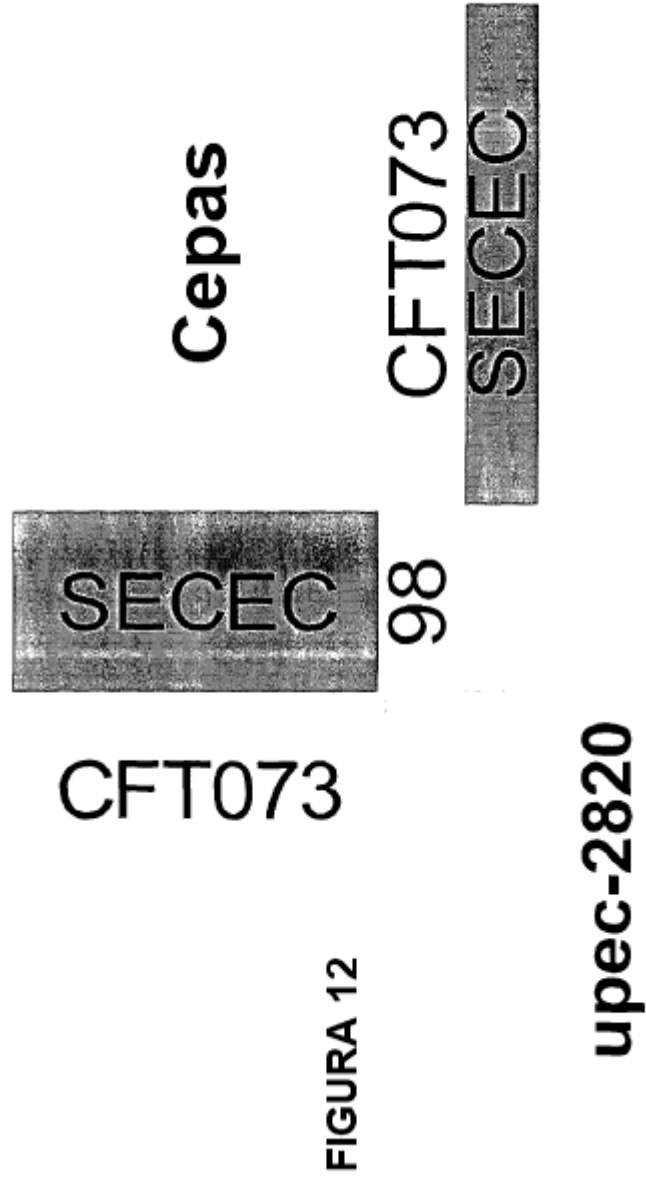




Cepas		SECEC	
IHE3034	99	99	99
RS218	99	99	99
APECO1	99	99	99
CFT073	98	98	98
UTI89	99	99	99
F11	99	99	99
EDL933	##	##	##
Sakai	##	##	##
EC508	##	##	##
EC869	##	##	##
EC4024	##	##	##
EC4042	##	##	##
EC4045	##	##	##
EC4076	##	##	##
EC4113	##	##	##
EC4115	##	##	##
EC4196	##	##	##
EC4206	##	##	##
EC4401	##	##	##
EC4486	##	##	##
EC4501	##	##	##
TW14588	##	##	##
O42	##	##	##
B171	##	##	##
E22	##	##	##
E2348/69	98	98	98
E110019	98	98	98
B7A	##	##	##
SECEC	##	##	##

FIGURA 11

upec-1875



RS218	98	97	98	100	95
APECO1		98	98	98	97
CFT073		98	97	97	96
536				100	95
UTI89					95
F11					
E110019					
B7A					
E24377A					
H10407					

FIGURA 13

recp3768

DISTRIBUCIÓN DE CANDIDATOS

353	W3110	MG1655	DH108	HS	B	8739	C	IHE3034	RS218	APECO1	CFT073	536	UTI89	F11	EDL933	Sakai	EC508	EC889	EC4024	EC4042	EC4045	EC4076	EC4113	EC4115	EC4196	EC4206	EC4401	EC4486	EC4501	TW14588	101-1	O42	53638	B171	E22	E2348/89	E110019	B7A	E24377A	H10407	SEI01					
405	73	73	73	91	94	94	94	94	94	94	94	98	98	98	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	91	91	99	92	91	91	94	92						
948				99	99	99	99	99	99	99	99	98	98	98	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	91	91	99	92	91	91	94	92						
1232																																														
1364	73	73	73								68	97	97	97	89	89	89	89	89	89	89	89	89	89	89	89	89	89	89	89	89	97	97	97	97	97	97	98	96	93						
1767															99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	97	97	97	99	99	99	99	99	99						
1875															98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98				
2820															98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98				
3515												99	99	99																					98	98	99	99	99	99	99	98				
3516												97	97	97																					97	95	96	97	96	97	97	97				
3587												99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99			
3613															99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99		
3768									97	98	98	98	97	97																																96

FIGURA 14