(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 670 859**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)
A61K 39/005 (2006.01)
C07K 14/435 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2008** **E 14162925 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018** **EP 2783694**

(54) Título: **Secuencias peptídicas y composiciones de Anopheles gambiae**

(30) Prioridad:

13.09.2007 GB 0717864

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.06.2018

(73) Titular/es:

PEPTCELL LIMITED (100.0%)
100 Fetter Lane
London EC4A 1BN, GB

(72) Inventor/es:

STOLOFF, GREGORY ALAN y
CAPARROS-WANDERLEY, WILSON ROMERO

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 670 859 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).

Secuencias peptídicas y composiciones de Anopheles gambiae

Descripción

[0001] La invención se refiere a secuencias peptídicas, composiciones que comprenden las secuencias de péptidos, en las vacunas particulares contra enfermedades transmitidas por artrópodos que comprenden las secuencias y las composiciones, y usos de las secuencias. La presente invención se refiere particularmente a vacunas que son protectoras contra una o más enfermedades transmitidas por mosquitos, que incluyen una o más cepas de malaria.

[0002] La defensa contra la enfermedad es crítica para la supervivencia de todos los animales, y el mecanismo de defensa empleado para este fin es el sistema inmune animal. La comprensión del sistema inmune es, por lo tanto, una clave para comprender el desarrollo de tratamientos nuevos y más sofisticados tanto para humanos como para animales.

[0003] El mecanismo de funcionamiento del sistema inmunológico ha estado bajo investigación durante muchos años. El sistema está compuesto por varios tipos de células y una variedad de moléculas, lo que lo hace extremadamente complejo. Incluso después de muchos años de estudio, se comprende imperfectamente el alcance total de los componentes del sistema inmune y su interacción entre ellos.

[0004] Hace muchos años se reconoció que una persona que se recupera de una enfermedad en particular puede adquirir algún tipo de protección en el futuro contra esa enfermedad, pero no contra una enfermedad que esa persona todavía no ha contratado. Este aspecto fundamental del sistema inmune fue interpretado en ese momento al considerar que el sistema inmune adquirió una especie de "memoria" contra ciertos patógenos una vez que se había producido la exposición a tales patógenos, que la memoria es específica de una determinada enfermedad.

[0005] Poco a poco, se conocía que la exposición a variantes menos nocivos de un patógeno podría inducir la protección contra las variantes más nocivas (por ejemplo, la exposición a la viruela vacuna para proteger contra la viruela, o la exposición a un ántrax inactivado para proteger contra el ántrax vivo). Por lo tanto, surgió la idea de la vacunación contra una enfermedad.

[0006] Ahora se sabe que el sistema inmune tiene al menos dos divisiones: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. El sistema innato es completamente funcional antes de que un patógeno ingrese al sistema, mientras que el sistema adaptativo se enciende luego de que el patógeno ingrese al sistema. Luego desarrolla un ataque específico para el patógeno. El sistema innato comprende una serie de componentes, incluidos los fagocitos, como los macrófagos, que (como su nombre indica) "comen" o engullen cuerpos extraños como los patógenos.

[0007] Típicamente, pero no exclusivamente, la presente invención se refiere al sistema inmune adaptativo, y a menos que se indique específicamente lo contrario, 'sistema inmune' en el presente contexto se refiere al sistema inmune adaptativo.

[0008] Con el fin de comprender mejor cómo funciona el sistema inmunológico, el papel de sus componentes individuales debe ser considerado cuidadosamente. Con respecto al sistema inmune adaptativo, es bien sabido que la inmunidad contra los patógenos es proporcionada por la acción de los linfocitos, que constituyen el tipo de célula más común en el sistema inmune. Hay dos tipos de linfocitos: el linfocito B y el linfocito T. Generalmente se denominan células B y células T, respectivamente.

[0009] Las células B tienen la capacidad de convertirse en células plasmáticas, que fabrican anticuerpos. Los anticuerpos son componentes muy importantes del sistema inmune de los animales. Se producen en respuesta a una porción característica del patógeno invasor (un antígeno del patógeno - antígenos que aquí se definen como cualquier sustancia extraña reconocida por el sistema inmune) y generalmente son específicos de ese patógeno. Sin embargo, si dos patógenos son muy similares, o al menos contienen el mismo antígeno, entonces los anticuerpos producidos contra uno pueden, no obstante, ser efectivos contra el otro (pueden tener una reacción cruzada). Esto explica por qué la inoculación con viruela vacuna puede proteger contra la viruela. Es importante darse cuenta de que los anticuerpos "reconocen" solo una pequeña porción de la molécula antigénica del patógeno en lugar del patógeno como un todo. Estas porciones se denominan epítopes.

[0010] Las células T no poseen o producen anticuerpos. Por el contrario, reconocen fragmentos (es decir, epítopes) del antígeno extraño complejado con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (o en el caso de humanos, antígeno leucocitario humano (HLA)) a través de un receptor especializado conocido como TCR (receptor de células T). Las células T son divisibles en subconjuntos que pueden tener una función reguladora o una función efectora. Las células efectoras están involucradas en "efectuar" la eliminación de sustancias extrañas. Por ejemplo, las células T citotóxicas (CTL) son células efectoras capaces de matar las células infectadas, así como otras especies no deseadas, como las células tumorales. Las células reguladoras T, por otro lado, juegan un papel en ayudar a las células T y B efectoras a ser más efectivas. Debido a esta función, estas células T reguladoras a menudo se denominan células T "auxiliares". Se cree que otras células T reguladoras, denominadas células T "supresoras", inhiben la respuesta inmune, pero estas se conocen menos. Las células T reguladoras también pueden interactuar

con los componentes del sistema inmune innato para estimular su actividad.

[0011] En un individuo sano normal, los linfocitos en el sistema inmunológico permanecen en un estado inactivo "reposo: hasta que se desencadena una respuesta inmune. Cuando se requiere una respuesta inmune, los linfocitos se activan, proliferan y comienzan a llevar a cabo sus funciones designadas. Por ejemplo, cualquier célula T en reposo que muestra en su superficie un TCR que reconoce un epítopo del patógeno invasor complejado con una molécula MHC se activa, prolifera (esto se denomina expansión clonal) y la descendencia resultante comienza a llevar a cabo activamente sus funciones efectoras predeterminadas requeridas para combatir a los organismos invasores.

[0012] Cuando se ha completado la respuesta inmune, (es decir, los patógenos y/o células infectadas han sido eliminadas) los linfocitos revierten a un estado de reposo una vez más. Sin embargo, este estado de reposo no es equivalente al estado inicial de reposo inactivo. Los linfocitos activados, pero en reposo, pueden ser rápidamente reclutados e inducidos a proliferar en respuesta a una infección por el mismo patógeno, o estrechamente relacionados, en un momento posterior.

[0013] Esta capacidad de activar linfocitos en reposo, para ofrecer una respuesta más rápida y más potente después de un segundo encuentro con un patógeno invasor, proporciona eficazmente el sistema inmune con “memoria”. La explotación de la memoria del sistema inmune es la base de todos los fármacos inmunoprofilácticos a largo plazo (por ejemplo, vacunas) y sigue siendo el objetivo de mucho desarrollo de fármacos inmunoterapéuticos a largo plazo.

[0014] Para que las células realicen sus funciones dentro de los complejos sistemas de un animal, las células necesitan tener “receptores” en sus superficies. Estos receptores son capaces de "reconocer" sustancias específicas que controlan diversos procesos esenciales, como la activación, la proliferación y la adherencia a otras células o sustratos. Por ejemplo, en el caso del sistema inmune, los receptores en las células T y B les permiten no solo reconocer el antígeno sino también interactuar entre sí y así regular sus actividades. Sin estos receptores, las células carecerían de un medio esencial de comunicación y no podrían actuar eficazmente de la manera concertada que es esencial para el sistema inmune de un organismo multicelular.

[0015] Con el fin de ser capaz de reconocer específicamente y ocuparse de la amplia gama de patógenos presentes en el medio ambiente, el sistema inmune ha desarrollado dos tipos de receptor de antígeno altamente variable en los linfocitos: los anticuerpos en las células B y receptores de células T, o TCR , en células T.

[0016] Hay un gran número de diferentes posibles receptores de antígenos presentes en el cuerpo, para que el sistema inmune reconozca una amplia variedad de patógenos invasores. De hecho, hay aproximadamente 10^{12} células B diferentes y receptores de células T en un individuo. Cada célula B individual tiene solo un tipo de receptor y, por lo tanto, para ocuparse de un patógeno particular, se debe seleccionar una célula B que tenga el receptor "mejor adaptado" para un antígeno de ese patógeno. Este proceso se denomina “selección clonal”. En teoría, solo un clon puede responder (una respuesta monoclonal) o varias (una respuesta oligoclonal) o muchas (una respuesta policlonal) dependiendo del número de antígenos/epítopos exhibidos por el patógeno, y la especificidad de las diversas células B seleccionadas a estos antígenos/epítopes.

[0017] Existe una gran diferencia entre los tipos de antígenos que pueden ser reconocidos por las células B y células T. Por lo que se sabe, solo los receptores en la superficie de los linfocitos B (es decir, anticuerpos) son capaces de reconocer directamente antígenos tales como proteínas en virus y bacterias, o moléculas extrañas disueltas en el fluido corporal. Los anticuerpos también pueden ser producidos en una forma soluble por las células B cuando se activan y se convierten en células plasmáticas. Los anticuerpos también se denominan inmunoglobulinas (abreviadas a Ig). Los receptores de células T, por otro lado, reconocen solo péptidos cortos, también conocidos como epítopos de células T, en la superficie de las células del cuerpo. Estos epítopos de células T se producen por degradación de proteínas más grandes que son propias (es decir, proteínas corporales naturales) o no propias (es decir, derivadas de organismos extraños que infectan el cuerpo). Solo aquellos derivados de proteínas extrañas, es decir, antígenos, son normalmente capaces de inducir una respuesta inmune en el cuerpo. Una vez producidos, estos epítopos se unen a un tipo especial de molécula, el MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) y el complejo resultante se presenta luego en la superficie de la célula para unirse al receptor de la célula T.

[0018] Debe quedar claro que, debido a la naturaleza destructiva de la respuesta inmune, la respuesta tiene que actuar sólo contra patógenos extraños, no contra las células o proteínas propias del cuerpo. Por lo tanto, el sistema inmune necesita distinguir entre "yo" y "no yo". Se ha propuesto que aunque se producen clones de linfocitos que reaccionan contra uno mismo, se eliminan antes de que pueda producirse cualquier reacción. Este proceso se denomina “eliminación clonal”. También se ha propuesto que cualquier linfocito que reacciona por sí mismo podría retenerse, pero solo en un estado desconectado. Este mecanismo se denomina “anergia clonal”. Independientemente del proceso considerado, sigue sin estar claro cuál es el mecanismo subyacente exacto que permite que los tejidos linfoides, como el timo, identifiquen clones de células T individuales que reaccionan contra sí mismos del grupo de linfocitos T que reaccionan solo contra los no propios.

[0019] Se ha sabido durante muchos años que el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) desempeña un papel clave en el sistema inmunológico de los animales. Las moléculas MHC permiten a las células T reconocer los antígenos, como ya se ha discutido anteriormente. Hay tres tipos generales de molécula MHC, clase I, clase II y clase III. Las moléculas del MHC de clase I y clase II son glicoproteínas que están presentes en la superficie de la célula, mientras que las de clase III suelen ser moléculas solubles presentes en el interior de la célula. Hay una gran cantidad de diferentes tipos de moléculas MHC. Por ejemplo, en humanos (donde el MHC se denomina HLA, antígeno leucocitario humano) existen varios cientos de alelos diferentes de los genes que codifican las moléculas del MHC, lo que significa que en la población humana hay muchos tipos diferentes de HLA. El MHC de diferentes especies se nombra típicamente según diferentes convenciones, por lo que MHC para ratón se denomina H-2, para RT1 de rata y para RLA de conejo. Las diferentes regiones de genes que codifican diferentes moléculas de MHC en un individuo se nombran individualmente de forma individual, tales como HLA-A, HLA-C, etc. en humanos.

[0020] La molécula de MHC es una molécula del sistema inmunológico crítico, ya que es esta molécula que presenta los epítopos de los antígenos al sistema inmune. Por ejemplo, si una célula T responde a un patógeno en particular, el patógeno debe tener al menos un antígeno (como una proteína) que tenga al menos un epítopo (como una porción peptídica de la proteína) que pueda unirse a un patógeno. Molécula MHC en la superficie de una célula y así interactuar con una célula T que se une al complejo de péptido MHC. Por lo tanto, la respuesta inmune depende de la capacidad del MHC para unirse a un epítopo. Si no hay un epítopo al que se una el MHC, o si no hay células T que se unirán al complejo de péptido MHC, entonces no se producirá una respuesta inmune.

[0021] Con respecto a las proteínas “yo”, sin embargo, uno de varios epítopos puede ser capaz de unirse a la molécula MHC y, por lo tanto, potencialmente inducen una respuesta inmune. En estas ocasiones, debe proporcionarse una "señal" específica para que los clones de linfocitos que reaccionan espontáneamente se eliminen o "se apaguen".

[0022] A pesar del creciente conocimiento del funcionamiento del sistema inmune de los vertebrados, las vacunas contra muchas enfermedades siguen siendo difíciles de alcanzar. Ciertos patógenos están sujetos a mutación rápida (por ejemplo, VIH e influenza), de forma que los epítopos que pueden ser objetivos de vacuna útiles para una cepa, no son útiles después de que se ha producido la mutación porque el epítopo ha cambiado en la nueva cepa. Otros patógenos como el plasmodium (el patógeno responsable de la malaria) han sido ampliamente investigados, pero los objetivos en el patógeno que pueden ser útiles en el desarrollo de la vacuna han demostrado ser difíciles de identificar, o simplemente no han logrado administrar una vacuna efectiva *in vivo.*

[0023] Los agentes patógenos para los que existe una necesidad particular de progreso son aquellos que son a cargo de los artrópodos y causar las llamadas "enfermedades transmitidas por artrópodos". Dichas enfermedades son una de las principales causas de muerte en todo el mundo e incluyen, entre otros, la malaria y el dengue, algunas de las principales causas de muerte en la población actual, especialmente en las regiones más pobres del mundo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los enumerados en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1 - Enfermedades transmitidas por artrópodos, con sus patógenos y vectores

Enfermedad	**Patógeno (parásito/virus)**	**Vector de artrópodo**
Malaria	*Plasmodium sp.*	*Anopheles sp.*
Filariasis	*Wuchereria sp.* *Brugia sp.* *Loa sp.* *Mansonella sp.*	*Anopheles sp.* *Aedes sp.* *Culex sp.* *Mansonia sp.* *Chrysops sp.*
Ceguera del río	*Onchocerca sp.*	*Simulium sp.*
Enfermedad de Chagas Enfermedad del sueño	*Trypanosoma sp.*	*Triatoma sp.* *Rhodnius sp.*
		Panstrongylus sp. *Glossina sp.* *Tabanus sp.*
Leishmaniasis	*Leishmania sp.*	*Phlebotomus sp.* *Lutzomyia sp.*
Tularemia	*Franciscella tulariensis*	*Tabanus sp.*
Fiebre recidivante Enfermedad de Lyme	*Borrelia sp.*	*Pediculus sp.* *Ornithodoros sp.* *Ixodes sp.*
Tifus	*Rickettsia sp.*	*Pediculus sp.* *Pulex sp.*
Plaga	*Yersinia sp.*	*Pulex sp.*
Dengue	*Flavivirus DEN-1 a -4*	*Aedes sp.*
Fiebre amarilla	*Flavivirus de la fiebre amarilla*	*Aedes sp.* *Hemagogo spegazzani.*
Fiebre del valle del Rift	*Virus del valle del Rift*	*Aedes sp.*
Encefalitis Incluyendo Encefalitis de San Luis Fiebre del Nilo Occidental Encefalitis equina oriental Encefalitis equina oriental Encefalitis equina	*Virus Flavi-, Alpha- y Bunya*	*Culex sp.* *Ochlerotatus sp.* *Aedes sp.* *Coquillettidia sp.* *Anopheles sp.*

[0024] Anteriormente, los intentos para proporcionar vacunas contra la enfermedad transmitidas por artrópodos han implicado la identificación de cepas de patógenos existentes y luego producir una vacuna específica para ese patógeno. En general, las vacunas se han basado en una respuesta de células B (anticuerpo) (u ocasionalmente una respuesta de células T) siendo el anticuerpo reactivo con los antígenos de superficie de la cepa patógena específica contra la que se ha desarrollado. Típicamente, las proteínas de superficie que comprenden los antígenos son variables de una cepa de enfermedad a la siguiente, y completamente diferentes para diferentes patógenos. La consecuencia de esto es que las vacunas convencionales generalmente protegen solo contra un patógeno específico o cepa patógena (si son efectivas en absoluto) y no protegerán contra otras cepas o una nueva cepa que resulte de una mutación. Por lo tanto, se requiere una vacuna por separado para la protección contra cada enfermedad y, a menudo, contra cepas diferentes y/o nuevas de la misma enfermedad.

[0025] Se ha sabido desde hace tiempo que la inmunización contra la saliva de artrópodos, o en contra de antígenos expresados en el intestino de los artrópodos puede proteger a un individuo de la infección. Los artículos que discuten esto incluyen los que se resumen a continuación.

[0026] R.G. Tito et al. "The immunomodulatory factors of arthropod saliva and the potential for these factors to serve as vaccine targets to prevent pathogen transmission.", Parasite Immunology, 2006, 28, 131-141. El artículo revisa los inmunomoduladores conocidos en las glándulas salivales de artrópodos. Los factores inmunomoduladores pueden mejorar la transmisión de patógenos por artrópodos. La saliva de vectores contiene una gran cantidad de sustancias cuyas actividades incluyen la capacidad de inhibir la hanostasis, la vasoconstricción y el desarrollo de inflamación y una respuesta inmune. En los mosquitos hay varios inhibidores de células T. Si la saliva artrópoda aumenta la infección con los patógenos transmitidos por artrópodos, debería ser posible controlar la transmisión del patógeno vacunando al huésped contra la(s) molécula(s) en la saliva que potencian la infección, bloqueando los efectos potenciadores de la saliva y evitando que el patógeno establezca infección en el anfitrión. El gen maxadilan o MAX que codifica el potente vasodilatador en la saliva de sandfly se clonó y se examinaron las actividades del producto proteico del gen. Los efectos de sandfly MAX se manifiestan a través de efectos primarios sobre las células

fagocíticas y esto conduce a efectos inmunomoduladores/inhibidores corriente abajo sobre las respuestas de las células T. Los ratones se vacunaron contra MAX inyectando MAX en adyuvante de Freund completo seguido de MAX en adyuvante de Freund incompleto y luego se reforzaron con MAX soluble hasta que el título de anticuerpos anti-MAX circulante estuvo entre 1/10.000 y 1/20.000. Los ratones vacunados estaban marcadamente protegidos de la infección.

[0027] G.A.T. Targett, "Parasites, arthropod vectors, and immune responses.", Parasite Immunology, 2006, 28, 117-119. Este artículo muestra que la alimentación de sangre por los mosquitos induce respuestas inmunes a la saliva de los insectos. Incluyen reacciones de hipersensibilidad y anticuerpos anti-mosquito. La medición de estas respuestas de anticuerpos puede ser de valor epidemiológico para el monitoreo de poblaciones de vectores y la aplicación de tales respuestas a la evaluación de la efectividad de las estrategias de intervención. La producción de vacunas que perjudiquen la alimentación, el desarrollo y/o la supervivencia de vectores de artrópodos o ectoparásitos es una idea atractiva aunque ambiciosa. Un objetivo importante es el control de los propios artrópodos ectoparasitarios, mientras que el segundo es usar la vacuna antiartrópodo como una forma de dañar los parásitos que el artrópodo transmite dentro del propio artrópodo o cuando se produce la transmisión al huésped vertebrado.

[0028] M.M.A. Whitten et al, "Mosquito midguts and malaria: cell biology, compartmentalization and immunology.", Parasite Immunology, 2006, 28, 121-130. El intestino medio de mosquito representa uno de los entornos más desafiantes para la supervivencia y el desarrollo de Plasmodium. Durante sus intentos de cruzar el epitelio del intestino medio hacia las glándulas salivales, los oocinatos móviles se detectan rápidamente y se etiquetan mediante factores de reconocimiento de mosquitos y se destruyen mediante una variedad de respuestas inmunes que reclutan factores asesinos tanto del intestino medio como de otros tejidos del cavidad corporal circundante. La interacción exacta entre estos factores y el parásito es altamente específica de especie y cepa, así como el momento y la ruta de la invasión del parásito. El intestino medio forma una barrera física que separa y protege los tejidos de hemocoel de las enzimas digestivas y los agentes infecciosos. Está compuesto por una sola capa de células epiteliales polarizadas, con cualquier polo que muestra diferentes adaptaciones morfológicas para aumentar el área de superficie involucrada en el intercambio de moléculas. La superficie apical microvellositaria distinta está expuesta a la luz y su función principal es la secreción de enzimas digestivas y la absorción de nutrientes. Las modificaciones estructurales desencadenadas por la alimentación sanguínea incluyen la formación de una gruesa matriz peritrófica (PM) no celular, quitinosa, secretada por el epitelio del intestino medio y que es polimerizada por la harina de sangre ingerida. El PM rodea el bolo de sangre y forma una barrera para los parásitos y las bacterias que intentan penetrar en el epitelio del intestino medio.

[0029] P.F. Billingsley et al. " Immune interactions between mosquitoes and their hosts.", Parasite Immunology, 2006, 28, 143-153. Los anticuerpos dirigidos al intestino medio del mosquito también son importantes en el desarrollo de vacunas contra mosquitos. La secreción de saliva por un mosquito durante la alimentación es importante para la ubicación exitosa de los vasos sanguíneos del huésped y la manipulación de la respuesta hemostática e inmunitaria del huésped. Las técnicas de inmunotransferencia se han usado para caracterizar el reconocimiento por anticuerpos anti-mosquito del huésped de antígenos salivales. Cuando un mosquito se alimenta, ingiere factores inmunes del huésped, tanto solubles como celulares, que permanecen activos en el intestino medio. A diferencia de los antígenos salivales, el huésped normalmente no ha estado expuesto a antígenos de los órganos internos del mosquito, lo que lleva a la idea de que estos antígenos "ocultos" sean objetivos de la vacuna. La mejor fuente de antígenos ocultos es el intestino medio, porque después de alimentarse contiene la harina de sangre con sus moléculas y moléculas efectoras inmunes componentes. Intestinos medios y preparaciones de todo el cuerpo de *Ae. Aegypti* indujeron altos títulos de anticuerpos en ratones y la mayor mortalidad de los mosquitos que se alimentan de ellos se correlacionó con anticuerpos que se unen a las microvellosidades del intestino medio. Las respuestas de IgG se indujeron en ratones a los que se había inyectado una biblioteca de ADNc de intestino medio de *An. Gambiae,* y altos títulos de anticuerpos logrados después del refuerzo con proteínas del intestino medio. Los mosquitos que se alimentan de estos ratones mostraron reducciones reproducibles en la supervivencia y la fecundidad, pero las respuestas interesantes más celulares que humorales parecían ser responsables de los efectos mosquitocidas. Estos estudios han encontrado problemas. Incluso dentro de los experimentos, la variabilidad puede ser alta y la reproducibilidad del efecto difícil de lograr. La inmunización con una mezcla compleja de extractos de proteína del intestino medio o una biblioteca de ADNc del intestino medio ha significado que no se han identificado antígenos diana protectores.

[0030] Sin embargo, a pesar de este conocimiento, no existe una vacuna eficaz contra las enfermedades transmitidas por artrópodos que hace uso de este mecanismo de acción. Otro problema significativo con las vacunas existentes contra los patógenos transmitidos por artrópodos, ya sea que se basen en una respuesta de células B o células T, es que cada protección solo protege contra un único patógeno o como máximo una única cepa patógena existente y no proporciona protección contra posibles cepas futuras o contra múltiples patógenos. Existe una necesidad desesperada de una vacuna para proteger contra una pluralidad de enfermedades transmitidas por artrópodos, que incluyen asesinos a gran escala como la malaria y el dengue.

[0031] Los inventores han sido ahora capaces de identificar secuencias de péptidos inmunogénicos específicos presentes en proteínas de la saliva de artrópodos que pueden proporcionar protección contra todos los patógenos transmitidos por artrópodos, y se han desarrollado vacunas para las enfermedades que causan, utilizando las

secuencias identificadas. Por lo tanto, los inventores han desarrollado péptidos útiles en vacunas que provocan una respuesta inmune, y en particular una respuesta inmune secundaria rápida contra enfermedades transmitidas por artrópodos.

[0032] En consecuencia, es un objetivo de la presente invención resolver los problemas asociados con la técnica anterior conocida tal como se establece anteriormente. Un objetivo adicional de la presente invención consiste en proporcionar una composición polipeptídica que sea capaz de provocar una respuesta inmune (por ejemplo, una respuesta celular que incluye una respuesta de células T y/o células B) en vertebrados frente a una pluralidad de enfermedades transmitidas por artrópodos, es decir, enfermedades causadas por una pluralidad de patógenos o cepas de patógenos. Un objetivo adicional de la presente invención consiste en proporcionar una vacuna contra la enfermedad transmitida por artrópodos usando las composiciones polipeptídicas de la invención.

[0033] Por consiguiente, la presente invención proporciona un polipéptido que consiste en entre 20 y 55 aminoácidos, cuyo polipéptido comprende la SEQ ID NO: 35, una secuencia polipeptídica que tiene al menos un 90% de homología con la SEQ ID NO: 35, o una subsecuencia de SEQ ID NO: 35, las sub-secuencias que tienen 20 aminoácidos o más, donde el polipéptido no es una proteína de saliva de artrópodo entera, en donde el polipéptido es inmunogénico en un vertebrado y en el que el vertebrado produce células del sistema inmunitario capaces de reconocer al menos un epítopo de una fracción proteica de saliva de artrópodos.

[0034] La presente invención también proporciona una composición de polipéptido que comprende uno o más polipéptidos de la invención.

[0035] La presente invención también proporciona un polipéptido de la invención o una composición de polipéptido de la invención, para uso en medicina.

[0036] Se proporciona además de acuerdo con la invención un método para producir una composición de polipéptido de la invención, método que comprende la mezcla o combinación de uno o más polipéptidos de la invención con uno o más componentes adicionales, tal como un vehículo, un excipiente, un adyuvante, un tampón o un estabilizador.

[0037] Se proporciona además de acuerdo con la invención una construcción de ácido nucleico que comprende uno o más ácidos nucleicos que comprenden la secuencia codificante de un polipéptido de la invención.

[0038] Se proporciona además de acuerdo con la invención un medicamento o composición de vacuna contra una enfermedad transmitida por artrópodos, que comprende un polipéptido de la invención o una composición de polipéptido de la invención y un excipiente y/o adyuvante adecuado.

[0039] Se proporciona además de acuerdo con la invención un método de producción de una composición de medicamento o vacuna de la invención, método que comprende unir, combinar o mezclar un polipéptido de la invención y/o una composición de polipéptido de la invención y/o un constructo de ácido nucleico de la invención con un excipiente y/o adyuvante apropiado.

[0040] Se proporciona además de acuerdo con la invención un polipéptido de la invención, una composición de polipéptido de la invención, un constructo de ácido nucleico de la invención, o una composición de medicamento o vacuna de la invención para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad portada por artrópodo; preferiblemente en donde la enfermedad transmitida por artrópodos es una enfermedad en un vertebrado, preferiblemente, en donde el vertebrado se selecciona de un mamífero, un pájaro, un reptil y un pez, y preferiblemente de un ser humano, un animal doméstico o un animal de granja, un bovino animal o aves de corral.

[0041] La presente descripción incluye una composición de polipéptido que comprende uno o más polipéptidos, cuyos polipéptidos son inmunogénicos en un vertebrado, de tal manera que hacen que el vertebrado produzca células del sistema inmunológico (o promueva la producción de tales células) capaces de reconocer en al menos un epítopo de una fracción de proteína de saliva de artrópodo, en donde la fracción de proteína de saliva de artrópodo tiene una masa de 40 kDa o menos, y en donde los polipéptidos se seleccionan independientemente de:
(a) las secuencias polipeptídicas de SEQ ID 1-44 o las sub-secuencias de estas secuencias, las sub-secuencias que tienen 7 aminoácidos o más:

SEQ ID 1	HLTLFTVAVLLLAAAALLLLLPPAYSTTLTPP
SEQ ID 2	PLSYCHLFLTHTLARALSFSRSDCL
SEQ ID 3	KNVFFALLLVVLVCCLVSVQGNEI
SEQ ID 4	KLLVLLICLFFYHTHCTTAYLWLAMGV
SEQ ID 5	FLKGSFPRFQMCVMLIGFFSSAKCL
SEQ ID 6	NDYQALLGLCCPWIDLAAADLPMRRHAKA
SEQ ID 7	FYSVGKLVKVLLVMAVCCLLLCTAPTGADPL
SEQ ID 8	MKFAFAFVLIALFAVFAVSQALPQPEQAAA
SEQ ID 9	DGASAITKIVLELTPEQAAAV

SEQ ID 10	TLFIFLVCCQIPLFGIMSSDSADPFYWIRVILA
SEQ ID 11	GRVMCLLRLMSTLLVVLSIVGK
SEQ ID 12	LYSGYRLLVLLVMTVCCLLLFIAPTGADPLPGQTQRTL
SEQ ID 13	MYCVIKGKTGGYCNSEGLCTCRAEDLHFLLKPIINKD
SEQ ID 14	NAEDPRTELIGCGSVLFHLAANRLSLQLEEFAVCKR
SEQ ID 15	ALIGLLLCSVQSVTANDPVDALGACSGNLFGLLMTRL
SEQ ID 16	SKLFVLAFLCLALVVVVQSAPQYARGDVPT
SEQ ID 17	SMLVAFATLSVALVVVVAIPANFNYGGGGGYFINGTGQ
SEQ ID 18	IYEKLPAYLSEVSARVNVLQVSLQHDLPNLQ
SEQ ID 19	EMKLAKVALVTISLWFMAWTPYLVINFTGI
SEQ ID 20	LLPAKVIPDKTAAYVAYGGQETLVEHVEVLV
SEQ ID 21	FYTCFLGTSSLAGFKNAVDYDELLKAG
SEQ ID 22	VLEVLGFVEDNGELVFQELLGVLKMVDPDGD
SEQ ID 23	KLTPTVVVVLLCLTFVADALTIQELRAQIAQQRIQQRYGVTVATT
SEQ ID 24	SLSDYGLIELKEHCLECCQKDTEADSKLKVYPAAVLEV
SEQ ID 25	TYICFILHGVSEIIPQQQKKTMKFLLLVASVLCLVLI
SEQ ID 26	RYFVVIALICPLIIVETLAV
SEQ ID 27	LLLYLDAADLRRALHQYQLLAAQGDRHLPQQIVKFV
SEQ ID 28	VLLTPALQAYIMDEHNLNRSNIALGRIRPYPSAVKMP
SEQ ID 29	VLKGETHKALKLKDGGHYLVEFKSIYM
SEQ ID 30	VLHSMLVNASLAEMVKESYQTHGADGRMVVRMLKFVRLLP
SEQ ID 31	RVRALRALLETLLQHQGEQNNDVYLIRLAHET
SEQ ID 32	ELQQALSSLNAGSGSCAEVFNAYLPVHNKYIGVSRKI
SEQ ID 33	KFYRLISTLLVVVVIAPRHQCSPFFFQYNRPYL
SEQ ID 34	NYVPDVSALEQDIIEVDPETKEMLKHLDFNNIVVQL
SEQ ID 35	QYSMECLEAAEPKYLDGLKTLADETAQC
SEQ ID 36	EYAQVTKMLGNGRLEAMCFDGVKRLCHIRGKL
SEQ ID 37	KLFLTLLSTLSVAMVFALPAHHHSRG
SEQ ID 38	ELEEARLVAEELEERQQELDYLKRYLVGRLQAV
SEQ ID 39	SYFLTVCLLALVQSETVQD
SEQ ID 40	AMTNANLVGLTISLAYAIFFLLYTPPTGRSS
SEQ ID 41	SFAWLLYGIILRSNFLVVQNLMALALSAVQLSLFII
SEQ ID 42	AFPFISGFLSCFMWLKYGVLTEESTLILVNFIGSAL
SEQ ID 43	GLLCCCLAVLFFASPLTMLAHVIR
SEQ ID 44	LLLAMVLLPLLLLESVVPYAAAEKVW

(b) las secuencias definidas por los siguientes residuos de aminoácidos de una proteína de saliva de artrópodo, o sub-secuencias de estas secuencias, las sub-secuencias que tienen 7 aminoácidos o más:

residuos 2-33 de >gi|18389913|gb|AAL68793.1|AF457563_1 proteína hipotética 16 [Anopheles gambiae]
residuos 2-26 de >gi|18389909|gb|AAL68791.1|AF457561_1 proteína hipotética 14 [Anopheles gambiae]
residuos 2-25 de >gi|18389907|gb|AAL68790.1|AF457560_1 proteína hipotética 13 [Anopheles gambiae]
residuos 10-36 de >gi|18389903|gb|AAL68788.1|AF457558_1 proteína hipotética 11 [Anopheles gambiae]
residuos 2-26 de >gi|62546227|gb|AAX86005.1|precursor de hyp3.5 [Anopheles gambiae]
residuos 14-42 de gi|18389899|gb|AAL68786.1|AF457556_1 glándula salival 7-proteína similar [Anopheles gambiae]
residuos 3-33 de >gi|18389911|gb|AAL68792.1|AF457562_1 proteína hipotética 15 [Anopheles gambiae]
residuos 1-30 de >gi|62546225|gb|AAX86004.1|precursor de hyp6.3 [Anopheles gambiae]
residuos 34-54 de >gi|62546225|gb|AAX86004.1|precursor de hyp6.3 [Anopheles gambiae]
residuos 38-70 de >gi|17026153|emb|CAD12038.1|proteína Sec61 [Anopheles gambiae]
residuos 2-23 de >gi|62546223|gb|AAX86003.1|precursor de hyp6.2 [Anopheles gambiae]
residuos 17-54 de >gi|18389915|gb|AAL68794.1|AF457564_1 proteína hipotética 17 [Anopheles gambiae]
residuos 57-93 de >gi|87080391|gb|ABD18596.1|defensina [Anopheles gambiae]
residuos 22-57 de >gi|18389901|gb|AAL68787.1|AF457557_1 proteína hipotética 10 [Anopheles gambiae]
residuos 7-43 de >gi|18389905|gb|AAL68789.1|AF457559_1 proteína hipotética 12 [Anopheles gambiae]
residuos 3-32 de >gi|4127344|emb|CAA76832.1|proteína cE5 [Anopheles gambiae]
residuos 3-40 de >gi|4210617|emb|CAA10259.1|proteína SG2 [Anopheles gambiae]
residuos 91-121 de >gi|4127309|emb|CAA76820.1|proteína hipotética [Anopheles gambiae]
residuos 65-94 de >gi|4375824|emb|CAA76825.1|opsina [Anopheles gambiae]
residuos 41-71 de >gi|62546233|gb|AAX86008.1|desconocido [Anopheles gambiae]
residuos 117-143 de >gi|3378531|emb|CAA03872.1|proteína D7r2 [Anopheles gambiae]
residuos 63-93 de >gi|3378529|emb|CAA03871.1|proteína D7r3 [Anopheles gambiae]
residuos 23-67 de >gi|18389893|gb|AAL68783,1|AF457553_1 proteína similar a mucina [Anopheles gambiae]
residuos 43-80 de >gi|18389881|gb|AAL68777.1|AF457547_1 selenoproteína [Anopheles gambiae]
residuos 6-42 de >gi|18389879|gb|AAL68776.1|AF457546_1 proteína de 30 kDa [Anopheles gambiae]
residuos 4-23 de >gi|18378603|gb|AAL68639.1|AF458073_1 proteína relacionada con D7 5 [Anopheles gambiae]

residuos 20-55 de >gi|18389897|gb|AAL68785.1|AF457555_1 glándula salival tipo 1 4 proteína [Anopheles gambiae] residuos 59-95 de >gi|18389883|gb|AAL68778.1|AF457548_1 antígeno 5-relacionado 1 proteína [Anopheles gambiae]
residuos 158-184 de >gi|83016748|dbj|BAE53441.1|DsRed [construcción sintética]
residuos 37-76 de >gi|18389895|gb|AAL68784.1|AF457554_1 glándula salival 1 proteína de tipo 3 [Anopheles gambiae]
residuos 191-222 de >gi|18389895|gb|AAL68784. 1|AF457554_l glándula salival de tipo 1 3 proteína [Anopheles gambiae]
residuos 113-149 de >gi|18389891|gb|AAL68782.1|AF457552_1 proteína D7 de forma larga [Anopheles gambiae] residuos 1-37 de >emb|CAC35527.1|proteína gSG9 [Anopheles gambiae]
residuos 81-120 de >sp|Q9U9L1|RS17_ANOGA 40S proteína ribosomal S17
residuos 111-142 de >emb|CAC35523.1|proteína gSG7 [Anopheles gambiae]
residuos 32-67 de >gb|AAD47075.1|AF164151_1 factor de iniciación de traducción 4C (1A) [Anopheles gambiae]
residuos 1-29 de >emb|CAC35519.1|proteína tipo gSG2 [Anopheles gambiae]
residuos 106-142 de >emb|CAC35451.1|proteína hipotética [Anopheles gambiae]
residuos 6-28 de >emb|CAC35524.1|proteína D7r4 [Anopheles gambiae]
residuos 70-104 de >ref|XP_001230998.1|ENSANGP00000014906 [Anopheles gambiae str. PEST]
residuos 174-213 de >ref|XP_316361.2|ENSANGP00000012984 [Anopheles gambiae str. PEST]
residuos 41-80 de >ref|XP_314140.3|ENSANGP00000015780 [Anopheles gambiae str. PARÁSITO]
residuos 126-153 de >ref|XP_314140.3|ENSANGP00000015780 [Anopheles gambiae str. PEST]
residuos 5-34 de >emb|CAC35522.1|proteína gSG6 [Anopheles gambiae]

(c) y de secuencias polipeptídicas que tienen 85% de homología o más con una o más de las secuencias en (a) o (b) y que están contenidas en una o más de las siguientes bases de datos: GenBank, Protein Data Bank (PDB), SwissProt, Protein Information Resource (PIR), Protein Research Foundation (PRF), o las traducciones de CDS de estos.

[0042] CDS es la abreviatura de "CoDing Sequence", es decir, una región de nucleótidos que corresponde a la secuencia de aminoácidos en una proteína predicha. El CDS incluye codones de inicio y finalización, por lo tanto, las secuencias de codificación comienzan con un "ATG" y terminan con un codón de parada. Las secuencias no expresadas, que incluyen la 5'-UTR, la 3'-UTR, intrones o bases no expresadas debido al cambio de marco de lectura, no están incluidas dentro de un CDS. Tenga en cuenta que el CDS no se corresponde con la secuencia de ARNm real. Como resultado, una traducción de CDS es la proteína que resultaría si se tradujeran todos los codones entre los codones de inicio y de detención.

[0043] APB significa Protein Data Bank. Esta base de datos (http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do) es mantenida por Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB), un consorcio sin fines de lucro dedicado a mejorar la comprensión de la función de los sistemas biológicos. a través del estudio de la estructura 3-D de las macromoléculas biológicas.

[0044] El Recurso de Información de Proteína (PIR) (http://pir.georgetown.edu/), es un recurso de bioinformática público integrado establecido en 1984 por la National Biomedical Research Foundation (NBRF) como un recurso para ayudar a los investigadores en la identificación e interpretación de la información de secuencia de proteínas (Wu CH, Yeh LS, Huang H, Arminski L, Castro-Alvear J, Chen Y, Hu Z, Kourtesis P, Ledley RS, Suzek BE, Garrett L, Vinayaka CR, Zhang J, Barker WC (2003). "The Protein Information Resource". Nucleic Acids Res 31 (1): 345-7.)

[0045] PRF es una base de datos mantenida por el Protein Research Foundation (PRF) (http://www.prf.or.jp/en/index.shtml). La base de datos contiene información relacionada con aminoácidos, péptidos y proteínas recogidos de diarios científicos, datos de secuencias de proteínas y péptidos, datos sobre compuestos sintéticos y aspectos moleculares de proteínas.

[0046] GenBank es la base de datos de secuencia genética NIH (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/), una colección comentada de todas las secuencias de ADN disponibles públicamente. Se realiza una nueva versión cada dos meses. GenBank forma parte de la Colaboración Internacional de Base de Datos de Secuencia de Nucleótidos, que está compuesta por el Banco de Datos de ADN de Japón (DDBJ), el Laboratorio de Biología Molecular Europeo (EMBL) y GenBank en el Centro Nacional de Información Biotecnológica.

[0047] Swissprot (también conocido como UniProtKB/Swiss-Prot) es una base de datos de secuencias de proteínas curada (http://expasy.org/sprot/) mantenida por el Instituto Suizo de Bioinformática (SIB). La base de datos trata de proporcionar un alto nivel de anotación (como la descripción de la función de una proteína, su estructura de dominios, modificaciones postraduccionales, variantes, etc.), un nivel mínimo de redundancia y un alto nivel de integración con otras bases de datos.

[0048] Estas bases de datos se actualizan semanalmente o mensualmente, y las secuencias se extienden a las de las bases de datos en el momento de presentación de esta solicitud. Al encontrar secuencias dentro de las bases de datos que tienen la homología deseada, se puede emplear cualquier método, dependiendo de los criterios de

coincidencia. Sin embargo, preferiblemente se puede emplear el programa BLASTP [BLAST y sus programas derivados (por ejemplo, BLASTP) son software de dominio público].

[0049] En lugar de (o además de) el 85% de homología mencionado anteriormente en la parte (c), las secuencias de polipéptidos dentro de las bases de datos anteriores que tienen al menos 85% de sus aminoácidos en común (en términos tanto de identidad de aminoácidos, como posición en la secuencia) con una parte de una secuencia en (a) o (b) que 8 aminoácidos o más de longitud, y preferiblemente de 8 aminoácidos de longitud hasta un tercio de la longitud del secuencia en (a) o (b). En otras palabras, para una secuencia en (a) o (b) que tiene 30 aminoácidos de longitud, también se incluye una secuencia en la base de datos si comparte 85% o más de sus aminoácidos con cualquier parte de la secuencia en (a) o (b) que tiene 8 aminoácidos de longitud o más, preferiblemente de 8-10 aminoácidos. De manera similar, si una secuencia en (a) o (b) tiene 60 aminoácidos de longitud, también se incluye una secuencia en la base de datos si comparte 85% o más de sus aminoácidos con cualquier parte de la secuencia en (a) o (b) que tiene 8 aminoácidos de longitud o más, preferiblemente de 8-20 aminoácidos. Los aminoácidos coincidentes no necesitan ser consecutivos. Por ejemplo, en el caso de una secuencia de 20 aminoácidos en (a) o (b), donde una secuencia de base de datos correspondiente comparte 17 o más aminoácidos en las posiciones correctas, se incluye, incluso si estas posiciones no son todas consecutivas.

[0050] Típicamente, los polipéptidos en la composición no son proteínas de saliva de artrópodo completas (no llenas o no enteras). Por completos (o llenos o enteros) se entiende que los polipéptidos no contienen todos los residuos de aminoácidos presentes en cualquiera de las proteínas de saliva de artrópodo que se producen de forma natural.

[0051] Por lo tanto, el polipéptido es uno que puede comprender la totalidad de (o puede comprender al menos un 7 o más partes de residuos de) cualquiera de las secuencias anteriores. El polipéptido también debe ser inmunogénico en un vertebrado. Típicamente, esta inmunogenicidad es tal que los polipéptidos provocan que el vertebrado produzca células del sistema inmunitario capaces de reconocer al menos un epítopo de una fracción de proteína de saliva de artrópodo. Por lo tanto, cuando un polipéptido desencadena una respuesta de células T o células B, es inmunogénico en un vertebrado. El polipéptido puede ser alternativamente un epítopo de linfocito T auxiliar (Th), o puede ser un epítopo de linfocito B.

[0052] Un método para determinar si un polipéptido posee inmunogenicidad se expone en el Experimento 2 a continuación. Sin embargo, la presente invención no se limita a dichos métodos, y la persona experta puede seleccionar cualquier método conocido para determinar la inmunogenicidad, según se desee.

[0053] Se prefiere particularmente que los polipéptidos de la composición de polipéptido se seleccionan independientemente de SEQ ID 1-6, 20, 28, 30-32 y 35, o sub-secuencias de estas secuencias, las sub-secuencias que tienen de 7 aminoácidos o más, o de secuencias polipeptídicas que tienen un 85% de homología o más con una de estas secuencias y están contenidas en una o más de las siguientes bases de datos: GenBank, Protein Data Bank (PDB), SwissProt, Protein Information Resource (PIR), Protein Research Foundation (PRF), o traducciones de CDS de estos.

[0054] Típicamente, pero no exclusivamente, la composición de polipéptido de la presente invención, comprende 2 o más polipéptidos, preferiblemente de 2 a 10 polipéptidos, o más preferiblemente de 2-6 polipéptidos. Sin embargo, la composición puede comprender un único polipéptido y otros componentes no polipeptídicos, si se desea.

[0055] En general, en la composición polipeptídica, la fracción de proteína de saliva de artrópodo tiene una masa de 40 kDa o menos, 30 kDa o menos, o más preferiblemente 20 kDa o menos. La fracción también puede tener una masa de 20-40 kDa, de 20-30 kDa, o de 10-20 kDa.

[0056] Como se describe en el presente documento la composición de polipéptido comprende la SEQ ID 131, o comprende una o más sub-secuencias de SEQ ID 131 que tienen de 7 aminoácidos o más, o comprende secuencias de polipéptido que tienen 85% de homología o más con una de estas secuencias y contenida en una o más de las siguientes bases de datos: GenBank, Protein Data Bank (PDB), SwissProt, Protein Information Resource (PIR), Protein Research Foundation (PRF), o traducciones CDS de estos.

SEQ ID 131

FLKGSFPRFQMCVMLIGFFSSAKCLFYSVGKLVKVLLVMAVCCLLLCTAPTGADPL
MKFAFAFVLIALFAVFAVSQALPQPEQAAAGRVMCLLRLMSTLLVVLSIVGKLYSGY
RLLVLLVMTVCCLLLFIAPTGADPLPGQTQRTLALIGLLLCSVQSVTANDPVDALGA
CSGNLFGLLMTRLSKLFVLAFLCLALVVVVQSAPQYARGDVPTLLPAKVIPDKTAAY
VAYGGQETLVEHVEVLVRYFVVIALICPLIIVETLAVVLLTPALQAYIMDEHNLNRSN
IALGRIRPYPSAVKMPVLHSMLVNASLAEMVKESYQTHGADGRMVVRMLKFVRLL
PRVRALRALLETLLQHQGEQNNDVYLIRLAHETELQQALSSLNAGSGSCAEVFNAYL
PVHNKYIGVSRKIQYSMECLEAAEPKYLDGLKTLADETAQCSFAWLLYGIILRSNFL
VVQNLMALALSAVQLSLFIIAFPFISGFLSCFMWLKYGVLTEESTLILVNFIGSAL

[0057] Como también se da a conocer en el presente documento, la composición de polipéptido comprende una o más secuencias seleccionadas de SEQ ID 1-4, 6, 9, 10, 13, 14, 17-19, 21-25, 27, 29, 33, 34, 36-40, 43 y 44 o comprende una o más sub-secuencias de estas secuencias que tienen 7 aminoácidos o más, o comprende secuencias polipeptídicas que tienen un 85% de homología o más con una de estas secuencias y que están contenidas en una o más de las siguientes bases de datos: GenBank, Protein Data Bank (PDB), SwissProt, Protein Information Resource (PIR), Protein Research Foundation (PRF), o CDS traducciones de estos.

[0058] Como también se da a conocer en el presente documento, la composición de polipéptido comprende la SEQ ID 132, o comprende una o más sub-secuencias de SEQ ID 132 que tiene 7 aminoácidos o más, o comprende secuencias de polipéptido que tiene 85% de homología o más con una de estas secuencias y contenida en una o más de las siguientes bases de datos: GenBank, Protein Data Bank (PDB), SwissProt, Protein Information Resource (PIR), Protein Research Foundation (PRF), o traducciones CDS de estos.

SEQ ID 132

HLTLFTVAVLLLAAAALLLLLPPAYSTTLTPPPLSYCHLFLTHITLARALSFSRSDCLKN
VFFALLLVVLVCCLVSVQGNEIKLLVLLICLFFYHTHCTTAYLWLAMGVNDYQALL
GLCCPWIDLAAADLPMRRHAKADGASAITKIVLELTPEQAAAVTLFIFLVCCQIPLFGI
MSSDSADPFYWIRVILAMYCVIKGKTGGYCNSEGLCTCRAEDLHFLLKPIINKDNAE
DPRTELIGCGSVLFHLAANRLSLQLEEFAVCKRSMLVAFATLSVALVVVVAIPANFN
YGGGGGYFINGTGQIYEKLPAYLSEVSARVNVLQVSLQHDLPNLQEMKLAKVALVT
ISLWFMAWTPYLVINFTGIFYTCFLGTSSLAGFKNAVDYDELLKAGVLEVLGFVEDN
GELVFQELLGVLKMVDPDGDKLTPTVVVVLLCLTFVADALTIQELRAQIAQQRIQQR
YGVTVATTSLSDYGLIELKEHCLECCQKDTEADSKLKVYPAAVLEVTYICFILHGVSE
IIPQQQKKTMKFLLLVASVLCLVLILLLYLDAADLRRALHQYQLLAAQGDRHLPQQI
VKFVVLKGETHKALKLKDGGHYLVEFKSIYMKFYRLISTLLVVVVIAPRHQCSPFFF
QYNRPYLNYVPDVSALEQDIIEVDPETKEMLKIILDFNNIVVQLEYAQVTKMLGNGR
LEAMCFDGVKRLCHIRGKLKLFLTLLSTLSVAMVFALPAIIIHSRGELEEARLVAEEL
EERQQELDYLKRYLVGRLQAVSYFLTVCLLALVQSETVQDAMTNANLVGLTISLAY
AIFFLLYTPPTGRSSGLLCCCLAVLFFASPLTMLAHVIRLLLAMVLLPLLLLESVVPYA
AAEKVW

[0059] Como también se da a conocer en el presente documento la composición de polipéptido comprende la SEQ ID 133, o comprende una o más sub-secuencias de SEQ ID 133 que tiene de 7 aminoácidos o más, o comprende

secuencias de polipéptido que tiene 85% de homología o más con una de estas secuencias y contenida en una o más de las siguientes bases de datos: GenBank, Protein Data Bank (PDB), SwissProt, Protein Information Resource (PIR), Protein Research Foundation (PRF), o traducciones CDS de estos.

SEQ ID 133

HLTLFTVAVLLLAAAALLLLLPPAYSTTLTPPPLSYCHLFLTHTLARALSFSRSDCLKN
VFFALLLVVLVCCLVSVQGNEIKLLVLLICLFFYHTHCTTAYLWLAMGVFLKGSFPR
FQMCVMLIGFFSSAKCLNDYQALLGLCCPWIDLAAADLPMRRHAKA

[0060] Como también se da a conocer en el presente documento la composición de polipéptido comprende la SEQ ID 134, o comprende una o más sub-secuencias de SEQ ID 134 que tiene de 7 aminoácidos o más, o comprende secuencias de polipéptido que tiene 85% de homología o más con una de estas secuencias y contenida en una o más de las siguientes bases de datos: GenBank, Protein Data Bank (PDB), SwissProt, Protein Information Resource (PIR), Protein Research Foundation (PRF), o traducciones CDS de estos.

SEQ ID 134

LLPAKVIPDKTAAYVAYGGQETLVEHVEVLVVLLTPALQAYIMDEHNLNRSNIALGR
IRPYPSAVKMPVLHSMLVNASLAEMVKESYQTHGADGRMVVRMLKFVRLLPRVRA
LRALLETLLQHQGEQNNDVYLIRLAHETELQQALSSLNAGSGSCAEVFNAYLPVHN
KYIGVSRKIQYSMECLEAAEPKYLDGLKTLADETAQC

[0061] De manera importante, en todas las realizaciones de la invención, se puede emplear cualquier combinación de las secuencias enumeradas, ya sea solas o en combinación. Los polipéptidos particularmente preferidos son aquellos que tienen secuencias de SEQ ID 1-6, y/o aquellos que tienen secuencias de SEQ ID 20, 28, 30-32 y 35. Se prefiere especialmente que uno o más de estos estén presentes, y particularmente preferidos que todas las SEQ ID 1-6 y/o todas las SEQ ID 20, 28, 30-32 y 35 están presentes.

[0062] Los presentes inventores han encontrado que las secuencias anteriores comprenden un epítopo, o una pluralidad de epítopos, que puede ofrecer una protección contra las enfermedades transmitidas por artrópodos para una amplia variedad de vertebrados en una población. Las picaduras de artrópodos inducen en el huésped respuestas inmunes a los componentes de la saliva que se caracterizan por un fenotipo Th2 (es decir, regulación a la baja de la producción de IFN-γ y regulación positiva de la producción de IL-4) (Mbow et al, 1998). Se ha encontrado que esta respuesta inmune, junto con el efecto antiheosatético de muchas de estas moléculas salivales, facilita y potencia la transmisión del parásito en general (Dhar y Kumar, 2003) y promueve la infección por Leishmania en particular (Kamhawi et al., 2000). Por el contrario, se ha demostrado que un aumento en la respuesta inmune celular caracterizado por una producción incrementada de IFN-γ e IL-12, ambas citocinas de tipo Th1, en el sitio de la infección (es decir, el sitio de mordida) induce protección contra la infección por *Leishmania* por la picadura de moscas de arena infectadas (Kamhawi et al., 2000).

[0063] Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la inmunización con proteínas salivales que conducen a la activación de una respuesta de tipo Th1 dará lugar al rápido reconocimiento de antígenos salivales en el sitio de la mordedura por las células del sistema inmune (tales como células T citotóxicas activadas (CTL) y células T auxiliares tipo 1) y la producción de IFN-γ. Esta citocina (1) estimula las células T y NK para producir más IFN-γ, (2) promueve la actividad microbicida de los macrófagos, (3) induce el cambio de isotipo y aumenta la producción de IgG2a por las células B y, (4) la producción de múltiples citoquinas (p. ej., TNF-α, interleuquina (IL) 12 e IL-18) que, combinadas, desencadenan una cascada de reacciones inmunes que conducen a la muerte de parásitos intracelulares. Las referencias que detallan esto se establecen a continuación.

[0064] Mbow ML, Bleyenberg JA, Hall LR & Tito RG. 1998. Phlebotomus papatasi sandfly salivary gland lysate down- regulates a Th1, but up-regulates a Th2, response in mice infected with Leishmania major. J. Immunol; 161: 5571-5577.

[0065] Dhar, R., Kumar, N., 2003. Role of mosquito salivary glands.. Canalla. Sci. 85, 1308-1313. Kamhawi, S., Belkaid, Y., Modi, G., Rowton, E., Sacks, D., 2000. Protection against cutaneous leishmaniasis resulting from bites of uninfected sand flies. Science 290, 1351-1354

[0066] Malaguarnera L, Musumeci S. 2002. The immune response to Plasmodium falciparum malaria. Lancet Infect Di. Aug; 2 (8): 472-8.

[0067] Como se discutió anteriormente, las secuencias se han identificado después de un análisis de secuencias de saliva en *Anopheles gambiae.* Será evidente para los expertos en la materia que la invención se extiende no solo a las secuencias y sus epítopos, sino también a secuencias más grandes en proteínas de saliva de artrópodos que contienen estas secuencias, y a secuencias que son homólogas a estas secuencias y tienen actividad inmunogénica. Por lo tanto, las secuencias con alguna homología con las secuencias consenso también están dentro del alcance de la invención. Tal homología permite la sustitución de, por ejemplo, hasta 3 aminoácidos en un epítopo de 8-mer (62,5% de homología) o en un epítopo de 9-mer, 10-mer u 11-mer. Se prefiere que no más de 10 de tales sustituciones sean identificables en una secuencia de la invención correspondiente a las secuencias completas de SEQ ID 1-44 (66,6% de homología para un 30-mer). Tales sustituciones son preferiblemente sustituciones conservadoras en línea con esquemas de sustitución conocidos.

[0068] También se describe un polipéptido que comprende una o más secuencias definidas por las siguientes secuencias de SEQ ID 1-44, o de los siguientes residuos de aminoácidos de una proteína de la saliva de artrópodos, o que comprende una o más sub-secuencias de estas secuencias, las sub-secuencias que tienen 7 aminoácidos o más, o que comprenden secuencias polipeptídicas que tienen un 85% de homología o más con una de las secuencias y están contenidas en una o más de las siguientes bases de datos: GenBank, Protein Data Bank (PDB), SwissProt, Protein Information Resource (PIR), Protein Research Foundation (PRF), o las traducciones de CDS de estos.

SEQ ID 1	HLTLFTVAVLLLAAAALLLLLPPAYSTTLTPP
SEQ ID 2	PLSYCHLFLTHTLARALSFSRSDCL
SEQ ID 3	KNVFFALLLVVLVCCLVSVQGNEI
SEQ ID 4	KLLVLLICLFFYHTHCTTAYLWLAMGV
SEQ ID 5	FLKGSFPRFQMCVMLIGFFSSAKCL
SEQ ID 6	NDYQALLGLCCPWIDLAAADLPMRRHAKA
SEQ ID 7	FYSVGKLVKVLLVMAVCCLLLCTAPTGADPL
SEQ ID 8	MKFAFAFVLIALFAVFAVSQALPQPEQAAA
SEQ ID 9	DGASAITKIVLELTPEQAAAV
SEQ ID 10	TLFIFLVCCQIPLFGIMSSDSADPFYWIRVILA
SEQ ID 11	GRVMCLLRLMSTLLVVLSIVGK
SEQ ID 12	LYSGYRLLVLLVMTVCCLLLFIAPTGADPLPGQTQRTL
SEQ ID 13	MYCVIKGKTGGYCNSEGLCTCRAEDLHFLLKPIINKD
SEQ ID 14	NAEDPRTELIGCGSVLFHLAANRLSLQLEEFAVCKR
SEQ ID 15	ALIGLLLCSVQSVTANDPVDALGACSGNLFGLLMTRL
SEQ ID 16	SKLFVLAFLCLALVVVVQSAPQYARGDVPT
SEQ ID 17	SMLVAFATLSVALVVVVAIPANFNYGGGGGYFINGTGQ
SEQ ID 18	IYEKLPAYLSEVSARVNVLQVSLQHDLPNLQ
SEQ ID 19	EMKLAKVALVTISLWFMAWTPYLVINFTGI
SEQ ID 20	LLPAKVIPDKTAAYVAYGGQETLVEHVEVLV
SEQ ID 21	FYTCFLGTSSLAGFKNAVDYDELLKAG
SEQ ID 22	VLEVLGFVEDNGELVFQELLGVLKMVDPDGD
SEQ ID 23	KLTPTVVVVLLCLTFVADALTIQELRAQIAQQRIQQRYGVTVATT
SEQ ID 24	SLSDYGLIELKEHCLECCQKDTEADSKLKVYPAAVLEV
SEQ ID 25	TYICFILHGVSEIIPQQQKKTMKFLLLVASVLCLVLI
SEQ ID 26	RYFVVIALICPLIIVETLAV
SEQ ID 27	LLLYLDAADLRRALHQYQLLAAQGDRHLPQQIVKFV
SEQ ID 28	VLLTPALQAYIMDEHNLNRSNIALGRIRPYPSAVKMP
SEQ ID 29	VLKGETHKALKLKDGGHYLVEFKSIYM
SEQ ID 30	VLHSMLVNASLAEMVKESYQTHGADGRMVVRMLKFVRLLP
SEQ ID 31	RVRALRALLETLLQHQGEQNNDVYLIRLAHET
SEQ ID 32	ELQQALSSLNAGSGSCAEVFNAYLPVHNKYIGVSRKI
SEQ ID 33	KFYRLISTLLVVVVIAPRHQCSPFFFQYNRPYL
SEQ ID 34	NYVPDVSALEQDIIEVDPETKEMLKHLDFNNIVVQL
SEQ ID 35	QYSMECLEAAEPKYLDGLKTLADETAQC
SEQ ID 36	EYAQVTKMLGNGRLEAMCFDGVKRLCHIRGKL
SEQ ID 37	KLFLTLLSTLSVAMVFALPAHHHSRG
SEQ ID 38	ELEEARLVAEELEERQQELDYLKRYLVGRLQAV
SEQ ID 39	SYFLTVCLLALVQSETVQD
SEQ ID 40	AMTNANLVGLTISLAYAIFFLLYTPPTGRSS
SEQ ID 41	SFAWLLYGIILRSNFLVVQNLMALALSAVQLSLFII
SEQ ID 42	AFPFISGFLSCFMWLKYGVLTEESTLILVNFIGSAL
SEQ ID 43	GLLCCCLAVLFFASPLTMLAHVIR
SEQ ID 44	LLLAMVLLPLLLLESVVPYAAAEKVW

residuos 2-33 de >gi|18389913|gb|AAL68793.1|AF457563_1 proteína hipotética 16 [Anopheles gambiae]
residuos 2-26 de >gi|18389909|gb|AAL68791.1|AF457561_1 proteína hipotética 14 [Anopheles gambiae]

residuos 2 -25 de >gi|18389907|gb|AAL68790.1|AF457560_1 proteína hipotética 13 [Anopheles gambiae]
residuos 10-36 de >gi|18389903|gb|AAL68788.1|AF457558_1 proteína hipotética 11 [Anopheles gambiae]
residuos 2-26 de >gi|62546227|gb|AAX86005.1|precursor de hyp3.5 [Anopheles gambiae]
residuos 14-42 de gi|18389899|gb|AAL68786.1|AF457556_1 glándula salival 7-proteína similar [Anopheles gambiae]
residuos 3-33 de >gi|18389911|gb|AAL68792.1|AF457562_1 proteína hipotética 15 [Anopheles gambiae]
residuos 1-30 de >gi|62546225|gb|AAX86004.1|precursor de hyp6.3 [Anopheles gambiae]
residuos 34-54 de >gi|62546225|gb|AAX86004.1|precursor de hyp6.3 [Anopheles gambiae]
residuos 38-70 de >gi|17026153|emb|CAD12038.1|proteína Sec61 [Anopheles gambiae]
residuos 2-23 de >gi|62546223|gb|AAX86003.1|precursor de hyp6.2 [Anopheles gambiae]
residuos 17-54 de >gi|18389915|gb|AAL68794.1|AF457564_1 proteína hipotética 17 [Anopheles gambiae]
residuos 57-93 de >gi|87080391|gb|ABD18596.1|defensina [Anopheles gambiae]
residuos 22-57 de >gi|18389901|gb|AAL68787.1|AF457557_1 proteína hipotética 10 [Anopheles gambiae]
residuos 7-43 de >gi|18389905|gb|AAL68789.1|AF457559_1 proteína hipotética 12 [Anopheles gambiae]
residuos 3-32 de >gi|4127344|emb|CAA76832.1|proteína cE5 [Anopheles gambiae]
residuos 3-40 de >gi|4210617|emb|CAA10259.1|proteína SG2 [Anopheles gambiae]
residuos 91-121 de >gi|4127309|emb|CAA76820.1|proteína hipotética [Anopheles gambiae]
residuos 65-94 de >gi|4375824|emb|CAA76825.1|opsina [Anopheles gambiae]
residuos 41-71 de >gi|62546233|gb|AAX86008.1|desconocido [Anopheles gambiae]
residuos 117-143 de >gi|3378531|emb|CAA03872.1|proteína D7r2 [Anopheles gambiae]
residuos 63-93 de >gi|3378529|emb|CAA03871.1|proteína D7r3 [Anopheles gambiae]
residuos 23-67 de >gi|18389893|gb|AAL68783.1|AF457553_1 proteína de mucina [Anopheles gambiae]
residuos 43-80 de >gi|18389881|gb|AAL68777.1|AF457547_1 selenoproteína [Anopheles gambiae]
residuos 6-42 de >gi|18389879|gb|AAL68776.1|AF457546_1 proteína de 30 kDa [Anopheles gambiae]
residuos 4-23 de >gi|18378603|gb|AAL68639.1|AF458073_1 proteína relacionada con D7 5 [Anopheles gambiae]
residuos 20-55 de >gi|18389897|gb|AAL68785.1|AF457555_1 glándula salival tipo 1 4 proteína [Anopheles gambiae]
residuos 59-95 de >gi|18389883|gb|AAL68778.1|AF457548_1 antígeno 5 relacionado 1 proteína [Anopheles gambiae]
residuos 158-184 de >gi|83016748|dbj|BAE53441.1|DsRed [construcción sintética]
residuos 37-76 de >gi|18389895|gb|AAL68784.1|AF457554_1 glándula salival tipo 1 3 proteínas [Anopheles gambiae]
residuos 191-222 de >gi|18389895|gb|AAL68784.1|AF457554_1 glándula salival tipo 1 3 protein [Anopheles gambiae]
residuos 113-149 de >gi|18389891|gb|AAL68782.1|AF457552_1 proteína D7 de forma larga [Anopheles gambiae] residuos 3-35 de >gi|13537676|emb|CAC35527. 1|proteína gSG9 [Anopheles gambiae]
residuos 83-118 de sp|Q9U9L1|RS17_ANOGA 40S proteína ribosomal S17 y gb|AAD47077.1|AF164153_1 proteína ribosómica S17 [Anopheles gambiae]
residuos 113-140 de >emb|CAC35523.1|proteína gSG7 [Anopheles gambiae]
residuos 34-65 de> gb|AAD47075.1|AF164151_1 factor de iniciación de traducción 4C (1A) [Anopheles gambiae]
residuos 2-27 de >emb|CAC35519.1|proteína gSG2-like [Anopheles gambiae]
residuos 108-140 de >emb|CAC35451.1|proteína hipotética [Anopheles gambiae] y >gb|EAU75730.1|ENSANGP00000031975 [Anopheles gambiae str. PEST]
residuos 8-26 de >emb|CAC35524.1|proteína D7r4 [Anopheles gambiae] y >gb|AAK84945.1|proteína 4 relacionada con D7 [Anopheles gambiae]
residuos 72-102 de >ref|XP_001230998.1|ENSANGP00000014906 [Anopheles gambiae str. PEST] y gb|EAU76798.1|ENSANGP00000014906 [Anopheles gambiae str. PEST]
residuos 176-211 de >ref|XP_316361.2|ENSANGP00000012984 [Anopheles gambiae str. PEST] y >gb|EAA10852.2|ENSANGP00000012984 [Anopheles gambiae str. PEST]
residuos 43-78 de >ref|XP_314140.3|ENSANGP00000015780 [Anopheles gambiae str. PEST] y gb|EAA09398.3|ENSANGP00000015780 [Anopheles gambiae str. PEST]
residuos 128-151 de >ref|XP_314140.3|ENSANGP00000015780 [Anopheles gambiae str. PEST] y gb|EAA09398.3|ENSANGP00000015780 [Anopheles gambiae str. PEST]
residuos 7-32 de >emb|CAC35522.1|proteína gSG6 [Anopheles gambiae]

[0069] Preferiblemente, el polipéptido no es una proteína de saliva de artrópodo completa.

[0070] La secuencia de numeración se hace referencia en la presente invención se define de acuerdo con principios bien reconocidos. Por lo tanto, la numeración comienza en 1 del codón de inicio de traducción reconocido (ATG). Esto corresponde a una metionina (M), para el segmento del genoma que codifica la proteína de interés. En otras palabras, comienza en 1 con respecto a la metionina mostrada como el primer aminoácido en la secuencia de proteína de interés tal como se usa y se define por las bases de datos en las que se han establecido las secuencias (es decir, GenBank, SwissProt, etc.).

[0071] La presente invención se describirá en más detalle a modo de ejemplo solamente con referencia a las siguientes figuras, en las que:

Figuras 1 y 9 muestran geles de IEF de glándulas anopheles gambiae salivales (mancha azul Comassie), tal como se produce de acuerdo con los protocolos establecidos en los Ejemplos;
Figura 2 muestra una SDS-PAGE del gel IEF de la Figura 1 (tinción de plata) - el rectángulo rojo indica la ubicación de una de las proteínas diana (<30 kDa)
Figuras 3A-3I muestran datos sobre el efecto de la vacuna en la fecundidad de mosquitos, de la siguiente manera:

3A: Porcentaje que se alimentó
3B: Promedio sin huevos producidos
3C: Promedio sin huevos puestos
3D: Porcentaje de eclosión
3E: Promedio sin larvas
3F: Promedio sin pupas
3G: Porcentaje de pupación
3H: Porcentaje de aparición
3I: Promedio sin adultos

Figura 4 muestra los datos sobre la supervivencia porcentual de los mosquitos después de alimentarse de ratones inmunizados.
Figura 5 muestra la producción de IFN-gamma después de la estimulación de 96 horas *in vitro* con los antígenos en el Experimento 3.
Figura 6 muestra la respuesta total de Ig en suero a los antígenos según el Experimento 3.
Figura 7 muestra la respuesta total de Ig en sueros a la mezcla AGS en el día 21 de acuerdo con el Experimento 4.
Figura 8 muestra el grupo inmunizado con mezcla AGS del Experimento 4 que muestra una tasa de supervivencia aumentada en comparación con el grupo de control inmunizado de mezcla de NRP.

[0072] El polipéptido descrito anteriormente comprende típicamente uno o más (preferiblemente dos o más) epítopos. Estos epítopes son preferiblemente epítopos de células T, tales como epítopos de linfocitos T citotóxicos (CTL), pero también pueden contener epítopos de células B. Generalmente, el polipéptido es inmunogénico a una proteína de saliva de artrópodo, y preferiblemente a una pluralidad de tales proteínas. En el presente contexto, se entiende que un polipéptido inmunogénico para una proteína de saliva de artrópodo significa un polipéptido que es parte de una proteína de saliva de artrópodo y que provoca una respuesta del sistema inmune. Un método para determinar si un polipéptido posee tal inmunogenicidad se establece en el Experimento 2 a continuación. Sin embargo, la presente invención no se limita a dichos métodos, y la persona experta puede seleccionar cualquier método conocido para determinar la inmunogenicidad, según se desee.

[0073] En la presente invención, la composición de polipéptido comprende una o más secuencias como se describió anteriormente. Típicamente, dos, tres, cuatro, cinco o más de tales secuencias pueden estar presentes en el polipéptido, si se desea. Cuantos más epítopos estén presentes, mayor será la amplitud de protección ofrecida dentro de una población de seres humanos y/o animales individuos con HLA o MHC diferentes. Esto es particularmente así si los epítopos incluidos son de la saliva de una pluralidad de artrópodos diferentes o compartidos por proteínas salivales de diferentes especies de artrópodos, y por lo tanto pueden ofrecer protección contra enfermedades portadas por una pluralidad de diferentes artrópodos. Típicamente, la composición polipeptídica comprende 10 polipéptidos o menos, preferiblemente 6 polipéptidos o menos, y típicamente de 2-10 polipéptidos, y más preferiblemente de 2-6 polipéptidos.

[0074] La composición de polipéptido de acuerdo con la presente invención también puede comprender una o más secuencias que no son epítopos, si se desea. Típicamente, las secuencias adicionales son de una o más proteínas de saliva de artrópodo, preferiblemente seleccionadas de las secuencias de SEQ ID 45-85 o sub-secuencias de éstas. Estas secuencias pueden estar situadas entre dos o más de las secuencias (los epítopos) descritas anteriormente, o pueden estar situadas en uno o ambos extremos del polipéptido. La presencia de tales secuencias adicionales no debería afectar a la función del polipéptido, con la condición de que el polipéptido como un todo no se vuelva demasiado grande, interfiriendo con la presentación de los epítopos en el sistema inmune del vertebrado.

[0075] En las realizaciones más preferidas, las secuencias adicionales de las proteínas antes mencionadas son las que son (o se encuentran dentro de) las secuencias siguientes:

SEQ ID 45 - >gi|18389913|gb|AAL68793.1|AF457563_1 proteína hipotética 16 [Anopheles gambiae] MHLTLFTVAVLLLAAAALLLLLPPAYSTTLTPPAPPRLSHLGITIGRI

SEQ ID 46 - >gi|18389909|gb|AAL68791.1|AF457561_1 proteína hipotética 14 [Anopheles gambiae] MPLSYCHLFLTHTLARALSFSRSDCLKFSEKRLLFSGSKTFPTTLL

SEQ ID 47 - >gi|18389907|gb|AAL68790.1|AF457560_1 proteína hipotética 13 [Anopheles gambiae] MKNVFFALLLVVLVCCLVSVQGNEIIQNVVKRSIPLRQLILQHNALDDSNSDSGSQ

SEQ ID 48 - >gi|18389903|gb|AAL68788.1|AF457558_1 proteína hipotética 11 [Anopheles gambiae] MCIFFQAGIKLLVLLICLFFYHTHCTTAYLWLAMGVEAKSIKARGTAHSKSRTSTN

SEQ ID 49 - >gi|62546227|gb|AAX86005.1|precursor de hyp3.5 [Anopheles gambiae]

MFLKGSFPRFQMCVMLIGFFSSAKCLMCFADWEGMLLMTMEVFDFQLIVFTPVLKR
S

SEQ ID 50 - >gi|18389899|gb|AAL68786.1|AF457556_1 glándula salival tipo 7 protein [Anopheles gambiae]

MAGESQKNARSKQNDYQALLGLCCPWIDLAAADLPMRRHAKAREAINFLLQAHEA
GPNEEPSLPA

SEQ ID 51 - >gi|18389911|gb|AAL68792.1|AF457562_1 proteína hipotética 15 [Anopheles gambiae]

MKFYSVGKLVKVLLVMAVCCLLLCTAPTGADPLPGRDRNTIANKSKDKKASAPKHS
LGTGARMALTGGGVLGGVLTNM

SEQ ID 52 - >gi|62546225|gb|AAX86004.1|precursor de hyp6.3 [Anopheles gambiae]

MKFAFAFVLIALFAVFAVSQALPQPEQAAASSNDGASAITKIVLELTPEQAAAVQKM
GGRGFWPIMMKSVKKIMAIGCDLIDC

SEQ ID 53 - >gi|17026153|emb|CAD12038.1|proteína Sec61 [Anopheles gambiae]

MGIKFLEIIKPFCGILPEIAKPERKIQFREKVLWTAITLFIFLVCCQIPLFGIMSSDSADPF
YWIRVILASNRGTLM

SEQ ID 54 - >gi|62546223|gb|AAX86003.1|precursor de hyp6.2 [Anopheles gambiae]

MGRVMCLLRLMSTLLVVLSIVGKKTNAAPQVTEAPGNVGSTYSPMADIGRLATGAT
KLFGQFWNTGTRFGTELSRRTFDFLRVKK

SEQ ID 55 - >gi|18389915|gb|AAL68794.1|AF457564_1 proteína hipotética 17 [Anopheles gambiae]

MAGDIQLFSTRETTMKLYSGYRLLVLLVMTVCCLLLFIAPTGADPLPGQTQRTLGYR
GNDKRATPPMHSLGSGARMAMTGGGILGGIFSAL

SEQ ID 56 - >gi|87080391|gb|ABD18596.1|defensina [Anopheles gambiae]

MDQCSVPRLCIIIMKSFIAAAVIALICAIAVSGTTVTLQSTCKLFTADVVSSITCKMYC
VIKGKTGGYCNSEGLCTCRAEDLHFLLKPIINKD

SEQ ID 57 - >gi|18389901|gb|AAL68787.1|AF457557_1 proteína hipotética 10 [Anopheles gambiae]

MRFLSVLTVGLLVWVGVFATVNAEDPRTELIGCGSVLFHLAANRLSLQLEEFAVCK
RSNPGYDCSDSIHRAISDLQQGLFDLNHCTKDIR

SEQ ID 58 - >gi|18389905|gb|AAL68789.1|AF457559_1 proteína hipotética 12 [Anopheles gambiae]

MRFCCVALIGLLLCSVQSVTANDPVDALGACSGNLFGLLMTRLQQMVEDFTACRQE
ATANDPQHDRSDSIQRAKVDLQQQLVNYSYCTKNIQ

SEQ ID 59 - >gi|4127344|emb|CAA76832.1|proteína cE5 [Anopheles gambiae]

MASKLFVLAFLCLALVVVVQSAPQYARGDVPTYDEEDFDEESLKPHSSSPSDDGEEE
FDPSLLEEHADAPTARDPGRNPEFLRNSNTDEQASAPAASSSDS

SEQ ID 60 - >gi|4210617|emb|CAA10259.1|proteína SG2 [Anopheles gambiae]

MKSMLVAFATLSVALVVVVAIPANFNYGGGGGYFINGTGQSFNFSGESNGTSIPGLP
DFGSFLPNLGNLTQQFGGSSGAFPQFSIPSWTNFTDAFTSILPFFGNGQGGGFPFFG

SEQ ID 61 - >gi|4127309|emb|CAA76820.1|proteína hipotética [Anopheles gambiae]

MTPLIATLAACALTLSIVHSRGLPESSDKLEACGQHYGXLLKASTTWNEKECNGSTK
LAACVVSEHEQAYRELKQRCQEAHDERTAKVNAIYEKLPAYLSEVSARVNVLQVSL
QHDLPNLQE

SEQ ID 62 - >gi|4375824|emb|CAA76825.1|opsina [Anopheles gambiae]

PDVAEPLVHHHLRHLRVLAAAADHHLLVHLHPEGCVRSREEHARAGQEGNVASLR
TQEAQNTSTEMKLAKVALVTISLWFMAWTPYLVINFTGIFKAAPISPLATIRGSLFAK
ANAVYNPIVYG

SEQ ID 63 - >gi|62546233|gb|AAX86008.1|desconocido [Anopheles gambiae]

MATTWIPTSVHGPYPPHMVPGGVDSDGAQIFVGRAHHAGDLLPAKVIPDKTAAYVA
YGGQETLVEHVEVLVHKQLIWDTASAGQVPLGAVVGGHTSDGEILYVGRAYHEGS
QTIGKVQCSHNCIYIPYGGAEVSVPTYEVLCER

SEQ ID 64 - >gi|3378531|emb|CAA03872.1|proteína D7r2 [Anopheles gambiae]

MFKKLLLSVGLVWCLISLGQARKESTVEECEKNIGDSLKDRVCELRQYTPVSSDDM
DKHMQCVLEVVGFVDGNGEVKESVLLELLQRVDSGVNHAANMKKCVTEASTSGSD
KKANTFYTCFLGTSSLAGFKNAVDYDELLKAGKMQTSDP

SEQ ID 65 - >gi|3378529|emb|CAA03871.1|proteína D7r3 [Anopheles gambiae]

MFGKLLPCAILLWCLFSLGQARQEETVEECERNIPASLKERVCELRQYTPVQGKDMD
SHMQCVLEVLGFVEDNGELVFQELLGVLKMVDPDGDHAGSMKKCNGEAEKVDTSS
KANTFYTCFLGTSSAQAFKYAVDYVXAXRAGKLDMGTTFNAGQV

SEQ ID 66 - >gi|18389893|gb|AAL68783.1|AF457553_1 proteína tipo mucina [Anopheles gambiae]

AGGFSLFEALKQTTTRGEMFRRKLTPTVVVVLLCLTFVADALTIQELRAQIAQQRIQQ
RYGVTVATTSAATTTAATTSAATTSEATTTAAASTTQASDSDNTTTTAEATTTTEAQ
TTSSSDNSTTTEAAATTTAASETTADSSSTGTTSVEAGLRAQYRDQVRQQAIERALA
RAAAFG

SEQ ID 67 - >gi|18389881|gb|AAL68777.1|AF457547_1 selenoproteína [Anopheles gambiae]

MRLFAITCLLFSIVTVIGAEFSAEDCRELGLIKSQLFCSACSSLSDYGLIELKEHCLECC
QKDTEADSKLKVYPAAVLEVCTCKFGAYPQIQAFIKSDRPAKFPNLTIKYVRGLDPIV
KLMDEQGTVKETLSINKWNTDTVQEFFETRLAKVEDDDYIKTNRV

SEQ ID 68 - >gi|18389879|gb|AAL68776.l|AF457546_1 proteína de 30 kDa [Anopheles gambiae]

MAGAITYICFILHGVSEIIPQQQKKTMKFLLLVASVLCLVLIVSARPADDTSDQESSTE
LSDDAGAEEGAEDAGSDAEADAGAADGEEGATDTESGAEGDDSEMDSAMKEGEEG
AGSDDAVSGADDETEESKDDAEEDSEEGGEEGGDSASGGEGGEKESPRNTYRQVHK
LLKKIMKVDTKD

SEQ ID 69 - >gi|18378603|gb|AAL68639.1|AF458073_1 proteína relacionada con D7 5 [Anopheles gambiae]

MEWRYFVVIALICPLIIVETLAVSDCVRHVSESARNTVCDVRQYRVTKGVEADRYVQ
CFMTALGFADESGSIQRSNVLTALDAVETHDGVYTDAVDVCLSKAKKLPGTERSGY
FFSCMLRTESALNFRDAVELQELRVASKWPEGERFDRSKVQQMMRELNSQLRC

SEQ ID 70 - >gi|18389897|gb|AAL68785.1|AF457555_1 glandula salival tipo 1 4 protein [Anopheles gambiae]

GREAIETMRTEQRNHRQQLLLLYLDAADLRRALHQYQLLAAQGDRHLPQQIVKFVY
AAPRHENRRLENLLDLVRQLPARQDQRTLYQLLQPEIMKRPAQNQSTLAMLTALEM
GQVVEGNGELKKQQDAMYQLVLKRWMFLCLAGQYREIVQFATKHPRLFE

SEQ ID 71 - >gi|18389883|gb|AAL68778.1|AF457548_1 proteína 5 relacionada con antígeno 5 [Anopheles gambiae]

MAIWIVCATLLLAVLSVVSVGGQYCSSDLCPRGGPHVGCNPPSSSGGPTCQGKQKA
RKVLLTPALQAYIMDEHNLNRSNIALGRIRPYPSAVKMPTLTWDPELASLADANARS
CNYGHDRCRATKKFPYAGQNIAITQFFGYRFTEKDLIHKFVSSWWSEYLDARPEHVR
KYPSSYSG

SEQ ID 72 - >gi|83016748|dbj|BAE53441.1|DsRed [construcción sintética]

MKLASSENVITEFMRFKVRMEGTVNGHEFEIEGEGEGRPYEGHNTVKLKVTKGGPL
PFAWDILSPQFQYGSKVYVKHPADIPDYKKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVATVTQD
SSLQDGCFIYKVKFIGVNFPSDGPVMQKKTMGWEASTERLYPRDGVLKGETHKALK
LKDGGHYLVEFKSIYMAKKPVQLPGYYYVDAKLDITSHNEDYTIVEQYERTEGRHH
LFLRSRAPPPPPLT

SEQ ID 73 - >gi|18389895|gb|AAL68784.1|AF457554_1 glandula salival tipo 1 3 protein [Anopheles gambiae]

MAGQRHLIEQAWQYGAQLQHELMLTSMESDRVQRALVLHSMLVNASLAEMVKES
YQTHGADGRMVVRMLKFVRLLPGADERVAVYKQLAELLKSNGQDGRFPAVIFSTD
VRQLEDRYKPDHAQYEGKVVERWLAELQAGTFHEVVEFARDYPEYFARVEEPLYE
TLKQQWSAEGLDRMVSFPNALPVGVQRVRALRALLETLLQHQGEQNNDVYLIRLA
HETGRVEATVGQADAAVRQALDDVKKLFEQFKYQRGFPDYEALYKLFKGL

SEQ ID 74 - >gi|18389891|gb|AAL68782.1|AF457552_1 proteína D7 de forma alargada [Anopheles gambiae]

MIVPRVLLFILLELFVQATQAFKALDPEEAWYVYERCHEDHLPSGPNRETYLKTWKF
WKLEPNDAVTHCYVKCTLAGLQMYDEKTNTFKPETVPVQHEAYKSFTEVESSKVN
ELQQALSSLNAGSGSCAEVFNAYLPVHNKYIGVSRKIYHGTVDSVAKIYEAKPEIKK
QEESFFAYCAKKALGANGKEGYKKIRDYELADSAEFRNAMDCVFRGFRYMDDSGL
KVDEVVRDFNLINKSDLEPEVRSVLASCTGTHAYDYYSCLLNSSVKEDFRNAFYFHE
LRSANYGYLAMGKVYEGPEKVKEELKKLNY

SEQ ID 75 -> emb|CAC35527.1|proteína gSG9 [Anopheles gambiae]

MCKFYRLISTLLVVVVIAPRHQCSPFFFQYNRPYLSQPSSQLASTAANVVQRSNVTVA
LGNRINTDTALDDYGTRV

SEQ ID 76 -> sp|Q9U9L1|RS17_ANOGA 40S proteína ribosomal S17

MGRVRTKTIKKASKVIIEKYYTRLTMDFDTNKRIVEEVAIIPTKPLRNKIAGFVTHLM
KRLRHSQVRGISIKLQEEERERRDNYVPDVSALEQDIIEVDPETKEMLKHLDFNNIVV
QLTNPTAPGYSNRRN

SEQ ID 77 -> emb|CAC35523.1|proteína gSG7 [Anopheles gambiae]

MHAKPAFVLIALGVICLLQTTPTSASTNHVQQLMKVFRSMTQNFDYTKKPSYLQRA
KYGVQNQLRNPLVQKAGNLPKSAKLSDGCLKQMVARVTDLEASFYASFSYNCHDH
DQYSMECLEAAEPKYLDGLKTLADETAQCMRDQQ

SEQ ID 78 -> gb|AAD47075.1|AF164151_1 factor de inicio de traducción 4C (1A) [Anopheles gambiae]

MPKNKGKGGKNRRRGKNENESEKRELIFKEDEQEYAQVTKMLGNGRLEAMCFDGV
KRLCHIRGKLRKKVWINQGDIILIGLRDYQDSKADVILKYTPDEARNLKTYGEFPESV
RINETVTFVENDMDDDIEFGDDYSSSEEGDAIDAI

SEQ ID 79 -> emb|CAC35519.1|proteína similar a gSG2 [Anopheles gambiae]

MKLFLTLLSTLSVAMVFALPAHHHSRGGDGSSANSTGNSDNNSAGVPDFGFNSQSN
VPGFGNGQQPGQQQQGQQGQGFPFFGQGQSGFPSFGNRLQPFFGQNQQGQDGDAQ
QGRGVPFFGQGGGQGGIPSFGSGQQNGGVPFLGNGQGQSGFPSFGNGQQGGNFPFF
G

SEQ ID 80 -> emb|CAC35451.1|proteína hipotética [Anopheles gambiae]

MKLYAFALVLCVGLAVGAEVDSVPEVPSDLQQQLDELQLADKPEAPVDDAEQPLPP
NGDELPEDAPEPVPEDGSPDEEHLEEEQEEEAEADEEEADESESEESEESDELEEARL
VAEELEERQQELDYLKRYLVGRLQAVAILDRRVRPAVIRRPWIRRPWIRRPG

SEQ ID 81> emb|CAC35524.1|proteína D7r4 [Anopheles gambiae]

MIRQVIISYFLTVCLLALVQSETVQDCENKLPPSLKSRLCEIRRYEIIEGPEMDKHIHCV
MRALDFVYEDGRGDYHKLYDPLNIIELDKRHDVNLEKCIGECVQVPTSERAHVFYK
CLLKSTTGRTFKKVFDLMELKKAGKVPQHQRYTAEFVQIMKDYDKALNC

SEQ ID 82 -> ref|XP_001230998.1|ENSANGP00000014906 [Anopheles gambiae str. PEST]

MEAISEALQPYKEQVGMAAGILTVGQMFSGCFVCNDIRKKGTTDGFSAMPFVGGCG
LTVLFLQHGMLMNDSAMTNANLVGLTISLAYAIFFLLYTPPTGRSSYWRQVGGTALF
TITLLGYVKVENPSVVEDRFGMIITVLMLALIGQPLFGLPDIIRRKSTEGLPFAMILSGT
IVGLSWLLYGVILNNVFVVCQNLAAVTLSGIQLALFAIYPSKAAPPSKKRE

SEQ ID 83 -> ref|XP_316361.2|ENSANGP00000012984 [Anopheles gambiae str. PEST]

MESIAVALQPYKDTVGLTAAIVTVVQFFSGVLALNAIRRQGNTRGFSALPFLGGTVF
CLLNIQFGQMLRDDGMIRVNFIGLALNLLYVCGFYLYTEGPAKTAVWGQIGLAGAL
TAGVLSYVQYEDPQLVEFRFGLILTGLLWTLVGMPLLGLGDILKKKSTEGLPFPIIFLG
AVVSFAWLLYGIILRSNFLVVQNLMALALSAVQLSLFIIFPSGAAKPPPTPAKKRN

SEQ ID 84 -> ref|XP_314140.3|ENSANGP00000015780 [Anopheles gambiae str. PEST]

MDGIMSKGSLASLATVATVLQFLTGTVICNRYIRKKSTGDTSAFPFISGFLSCFMWLK
YGVLTEESTLILVNFIGSALFFSYTVVFFIFCVNKREVIRQMMVISCIILSATLYTLFETD
DEKSIRVIGLLCCCLAVLFFASPLTMLAHVIRTQNTDSLPFPIIMASFFVCLLWTAYGV
LIGDRFIQIPNLLGGILAGIQLTLYVIYPKKKASFSGGPRYSPLVSENPIL

SEQ ID 85 -> emb|CAC35522.1|proteína gSG6 [Anopheles gambiae]

MAIRVELLLAMVLLPLLLLESVVPYAAAEKVWVDRDKVYCGHLDCTRVATFKGER
FCTLCDTRHFCECKETREPLPYMYACPGTEPCQSSDRLGSCSKSMHDVLCDRIDQAF
LEQ

[0076] Los péptidos de la presente invención, tales como los de SEQ ID 1-44 y aquellos dentro de la SEQ ID 131-134 descritos anteriormente comprenden preferentemente uno o más aminoácidos en uno o ambos de sus extremos con el fin de ayudar en su procesamiento en vacunas. Típicamente, estos aminoácidos adicionales son los adyacentes a cada uno de los términos de SEQ ID 1-44, como se muestra en las proteínas más grandes de SEQ ID 45-85 anterior (estas proteínas más grandes contienen las secuencias de SEQ ID 1-44). Preferiblemente, el número de aminoácidos adicionales en cada extremo es de 1-5, más preferiblemente de 1-3, y lo más preferiblemente 2 en cada término. En cada uno de estos casos, si hay menos de dos aminoácidos adicionales en ese extremo de las secuencias de SEQ ID 1-44, entonces los aminoácidos adicionales incluyen todos los aminoácidos restantes en ese extremo. Las secuencias particularmente preferidas de este tipo, que corresponden a SEQ ID 1-44, son las siguientes:

SEQ ID NO: 86 MHLTLFTVAVLLLAAAALLLLLPPAYSTTLTPPAP
SEQ ID 87 MPLSYCHLFLTHTLARALSFSRSDCLKF
SEQ ID 88 MKNVFFALLLVVLVCCLVSVQGNEIIQ
SEQ ID 89 GIKLLVLLICLFFYHTHCTTAYLWLAMGVEA
SEQ ID 90 MFLKGSFPRFQMCVMLIGFFSSAKCLMC

SEQ ID 91 KQNDYQALLGLCCPWIDLAAADLPMRRHAKARE
SEQ ID 92 MKFYSVGKLVKVLLVMAVCCLLLCTAPTGADPLPG
SEQ ID 93 MKFAFAFVLIALFAVFAVSQALPQPEQAAASS
SEQ ID 94 SNDGASAITKIVLELTPEQAAAVQK
SEQ ID 95 AITLFIFLVCCQIPLFGIMSSDSADPFYWIRVILASN
SEQ ID 96 MGRVMCLLRLMSTLLVVLSIVGKKT
SEQ ID 97 MKLYSGYRLLVLLVMTVCCLLLFIAPTGADPLPGQTQRTLGY
SEQ ID 98 CKMYCVIKGKTGGYCNSEGLCTCRAEDLHFLLKPIINKD
SEQ ID 99 TVNAEDPRTELIGCGSVLFHLAANRLSLQLEEFAVCKRSN
SEQ ID 100 CVALIGLLLCSVQSVTANDPVDALGACSGNLFGLLMTRLQQ
SEQ ID 101 MASKLFVLAFLCLALVVVVQSAPQYARGDVPTYD
SEQ ID 102 MKSMLVAFATLSVALVVVVAIPANFNYGGGGGYFINGTGQSF
SEQ ID 103 NAIYEKLPAYLSEVSARVNVLQVSLQHDLPNLQE
SEQ ID 104 STEMKLAKVALVTISLWFMAWTPYLVINFTGIFK
SEQ ID 105 GDLLPAKVIPDKTAAYVAYGGQETLVEHVEVLVHK
SEQ ID 106 NTFYTCFLGTSSLAGFKNAVDYDELLKAGKM
SEQ ID 107 QCVLEVLGFVEDNGELVFQELLGVLKMVDPDGDHA
SEQ ID 108 RRKLTPTVVVVLLCLTFVADALTIQELRAQIAQQRIQQRYGVTVATTSA
SEQ ID 109 CSSLSDYGLIELKEHCLECCQKDTEADSKLKVYPAAVLEVCT
SEQ ID 110 AITYICFILHGVSEIIPQQQKKTMKFLLLVASVLCLVLIVS
SEQ ID 111 EWRYFVVIALICPLIIVETLAVSD
SEQ ID 112 QLLLLYLDAADLRRALHQYQLLAAQGDRHLPQQIVKFVYA
SEQ ID 113 RKVLLTPALQAYIMDEHNLNRSNIALGRIRPYPSAVKMPTL
SEQ ID 114 DGVLKGETHKALKLKDGGHYLVEFKSIYMAK
SEQ ID 115 ALVLHSMLVNASLAEMVKESYQTHGADGRMVVRMLKFVRLLPGA
SEQ ID 116 VQRVRALRALLETLLQHQGEQNNDVYLIRLAHETGR
SEQ ID 117 VNELQQALSSLNAGSGSCAEVFNAYLPVHNKYIGVSRKIYH
SEQ ID 118 MCKFYRLISTLLVVVVIAPRHQCSPFFFQYNRPYLSQ
SEQ ID 119 RDNYVPDVSALEQDIIEVDPETKEMLKHLDFNNIVVQLTN
SEQ ID 120 HDQYSMECLEAAEPKYLDGLKTLADETAQCMR
SEQ ID 121 EQEYAQVTKMLGNGRLEAMCFDGVKRLCHIRGKLRK
SEQ ID 122 MKLFLTLLSTLSVAMVFALPAHHHSRGGD
SEQ ID 123 SDELEEARLVAEELEERQQELDYLKRYLVGRLQAVAI
SEQ ID 124 IISYFLTVCLLALVQSETVQDCE
SEQ ID 125 DSAMTNANLVGLTISLAYAIFFLLYTPPTGRSSYW
SEQ ID 126 VVSFAWLLYGIILRSNFLVVQNLMALALSAVQLSLFIIFP
SEQ ID 127 TSAFPFISGFLSCFMWLKYGVLTEESTLILVNFIGSALFF
SEQ ID 128 VIGLLCCCLAVLFFASPLTMLAHVIRTQ
SEQ ID 129 VELLLAMVLLPLLLLESVVPYAAAEKVWVD

[0077] particularmente preferidos tales péptidos también incluyen los siguientes:

residuos 1-35 de >gi|18389913|gb|AAL68793.1|AF457563_1 proteína hipotética 16 [Anopheles gambiae]
residuos 1-28 de >gi|18389909|gb|AAL68791.1|AF457561_1 proteína hipotética 14 [Anopheles gambiae]
residuos 1 -27 de >gi|18389907|gb|AAL68790.1|AF457560_1 proteína hipotética 13 [Anopheles gambiae]
residuos 8-38 de >gi|18389903|gb|AAL68788.1|AF457558_1 proteína hipotética 11 [Anopheles gambiae]
residuos 1-28 de >gi|62546227|gb|AAX86005.1|precursor de hyp3.5 [Anopheles gambiae]
residuos 12-44 de gi|18389899|gb|AAL68786.1|AF457556_1 glándula salival proteína tipo 7 [Anopheles gambiae]
residuos 1-35 de >gi|18389911|gb|AAL68792.1|AF457562_1 proteína hipotética 15 [Anopheles gambiae]
residuos 1-32 de >gi|62546225|gb|AAX86004.1|precursor de hyp6.3 [Anopheles gambiae]
residuos 32-56 de >gi|62546225|gb|AAX86004.1|precursor de hyp6.3 [Anopheles gambiae]
residuos 36-72 de >gi|17026153|emb|CAD12038.1|proteína Sec61 [Anopheles gambiae]
residuos 1-25 de >gi|62546223|gb|AAX86003.1|hyp6.2 precursor [Anopheles gambiae]
residuos 15-56 de >gi|18389915|gb|AAL68794.1|AF457564_1 proteína hipotética 17 [Anopheles gambiae]
residuos 55-93 de >gi|87080391|gb|ABD18596.1|restos de defensina [Anopheles gambiae]
20-59 de >gi|18389901|gb|AAL68787.1|AF457557_1 proteína hipotética 10 [Anopheles gambiae]
residuos 5-45 de >gi|18389905|gb|AAL68789.1|AF457559_1 proteína hipotética 12 [Anopheles gambiae]
residuos 1-34 de >gi|4127344|emb|CAA76832.1|proteína cE5 [Anopheles gambiae]
residuos 1-42 de >gi|4210617|emb|CAA10259.1|proteína SG2 [Anopheles gambiae]
residuos 89-122 de >gi|4127309|emb|CAA76820.1|proteína hipotética [Anopheles gambiae]
residuos 63-96 de >gi|4375824|emb|CAA76825.1|opsina [Anopheles gambiae]
residuos 39-73 de >gi|62546233|gb|AAX86008.1|
restos [Anopheles gambiae] desconocidos 115-145 de >gi|3378531|emb|CAA03872.1|proteína D7r2 [Anopheles gambiae]
residuos 61-95 de >gi|3378529|emb|CAA03871.1|proteína D7r3 [Anopheles gambiae]
residuos 21-69 de >gi|18389893|gb|AAL68783.1|AF457553_1 proteína de mucina [Anopheles gambiae]

residuos 41-82 de >gi|18389881|gb|AAL68777.1|AF457547_1 selenoproteína [Anopheles gambiae]
residuos 4-44 de >gi|18389879|gb|AAL68776.1|AF457546_1 proteína de 30 kDa [Anopheles gambiae]
residuos 2-25 de >gi|18378603|gb|AAL68639.1|AF458073_1 proteína relacionada con D7 5 [Anopheles gambiae]
residuos 18-57 de >gi|18389897|gb|AAL68785.1|AF457555_1 glándula salival proteína tipo 1 4 [Anopheles gambiae] residuos 57-97 de >gi|18389883|gb|AAL68778.1|AF457548_1 antígeno 5-proteína relacionada 1 [Anopheles gambiae] residuos 156-186 de >gi|83016748|dbj|BAE53441.1|DsRed [constructo sintético]
residuos 35-78 de >gi|18389895|gb|AAL68784.1|AF457554_1 glándula salival tipo 1 3 proteínas [Anopheles gambiae] residuos 189-224 de >gi|18389895|gb|AAL68784.1|AF457554_1 glándula salival tipo 1 3 proteína [Anopheles gambiae] residuos 111-151 de >gi|18389891|gb|AAL68782.1|AF457552_1 proteína D7 de forma larga [Anopheles gambiae] residuos 1-37 de >emb|CAC35527.1|proteína gSG9 [Anopheles gambiae]
residuos 81-120 de> sp|Q9U9L1|RS17_ANOGA 40S proteína ribosómica S17
residuos 111 a 142 de >emb|CAC35523.1|proteína gSG7 [Anopheles gambiae]
residuos 32-67 de> gb|AAD47075.1|AF164151_1 factor de iniciación de traducción 4C (1A) [Anopheles gambiae]
residuos 1-29 de >emb|CAC35519.1|proteína gSG2-like [Anopheles gambiae]
residuos 106-142 de >emb|CAC35451.1] proteína hipotética [Anopheles gambiae]
residuos 6-28 de >emb|CAC35524.1|proteína D7r4 [Anopheles gambiae]
residuos 70-104 de >ref|XP_001230998.1|ENSANGP00000014906 [Anopheles gambiae str. PEST]
residuos 174-213 de >ref|XP_316361.2|ENSANGP00000012984 [Anopheles gambiae str. PEST]
residuos 41-80 de >ref|XP_314140.3|ENSANGP00000015780 [Anopheles gambiae str. PEST]
residuos 126-153 de >ref|XP_314140.3|ENSANGP00000015780 [Anopheles gambiae str. PEST]
residuos 5-34 de >emb|CAC35522.1|proteína gSG6 [Anopheles gambiae]

[0078] En formas de realización alternativas de la presente invención, la invención se refiere a composiciones que comprenden polipéptidos que son homólogos a los descritos anteriormente, en particular los péptidos que son homólogos a cualquiera de las SEQ ID 1-134. La homología referida anteriormente con respecto a estas secuencias es preferiblemente 60%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o sustancialmente 100%.

[0079] El porcentaje de homología de una primera secuencia de polipéptidos con una segunda secuencia de polipéptido, como se indica en el contexto de la presente invención, se define como el número de residuos de aminoácidos en la segunda secuencia que coincide tanto en la posición como la identidad a los en la primera secuencia, dividida por el número total de residuos de aminoácidos en el segundo polipéptido (tanto el primer como el segundo polipéptido deben tener el mismo número de residuos de aminoácidos) y multiplicados por 100. En la presente divulgación, se prefiere que la homología del polipéptido a las secuencias definidas es 75% o más, 80% o más, 85% o más, 90% o más, 95% o más o 100% (o sustancialmente 100%).

[0080] En la presente invención, la enfermedad transmitida por artrópodos no está especialmente limitada, y los polipéptidos pueden ser inmunogénicos contra, y/o derivados de cualquier enfermedad conocida transmitida por artrópodos. Los ejemplos de enfermedades, patógenos y vectores cubiertos por la presente invención se exponen en la Tabla 1 anterior. Preferiblemente, sin embargo, la enfermedad relevante es la malaria (incluyendo cualquier cepa de malaria), como causada por una cualquiera de las cepas de Plasmodium.

[0081] Las secuencias específicas homólogas a cualquiera de las SEQ ID 1-134 descritas anteriormente son preferentemente las que están en las posiciones apropiadas dentro de las proteínas de artrópodos conocidas, que se pueden encontrar en la base de datos pública de proteínas NCBI, a la que se puede acceder en línea en la siguiente dirección URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/help/help-doc.html#Protein. La lista suele tener el formato|número de versión (número gi)|identificación de base de datos (por ejemplo, gb para Gen-Bank)|número de adhesión NCBI|información adicional opcional (por ejemplo, el número de acceso de la secuencia de nucleótidos de la que se deriva la secuencia de proteína). Las secuencias La base de datos de proteínas contiene datos de secuencia de las regiones de codificación traducidas de secuencias de ADN en GenBank, EMBL y DDBJ, así como secuencias de proteínas enviadas a Protein Information Resource (PIR), SWISS-PROT, Protein Research Foundation (PRF) y Protein Data Bank (PDB) (secuencias de estructuras resueltas).

[0082] Los epítopos dentro de las secuencias definidas anteriormente no son especialmente limitados, siempre que contengan 7 residuos de aminoácidos o más. Preferiblemente, los epítopos son al menos de una longitud que es apropiada para los epítopos inmunogénicos más pequeños, tales como CTL, auxiliares T y epítopes de células B en una especie de vertebrado particular, tal como en un ser humano. Típicamente, los epítopos contienen 8, 9, 10 u 11 residuos de aminoácidos, pero pueden contener más si se desea.

[0083] A pesar de que puede comprender más aminoácidos típicamente, el polipéptido comprende 100 aminoácidos o menos, preferiblemente entre 7 y 100 aminoácidos, y más preferiblemente de 8-75 aminoácidos. El tamaño no debería ser tan grande que los epítopos útiles compitan con epítopos no protectores en el sistema inmune (por esta razón, no se incluyen proteínas completas), ni el tamaño debería ser tan pequeño que solo se ofrezca un rango de protección muy estrecho. Los intervalos más preferidos son de 15-75 aminoácidos, 20-55 aminoácidos y 23-50 aminoácidos. Se prefiere particularmente que el polipéptido consista (o consista sustancialmente) en una secuencia seleccionada de las secuencias definidas anteriormente.

[0084] Además de los polipéptidos descritos anteriormente, la presente descripción también incluye polipéptidos inmunogénicos de múltiples epítopos que comprenden dos o más polipéptidos de la presente invención ya sea como polipéptidos multi-ramificados o secuencias concatenadas. Estos polipéptidos de múltiples epítopos no están limitados en tamaño y pueden comprender, por ejemplo, hasta 1.400, o hasta 900, o hasta 550 aminoácidos. Por lo tanto, se extienden no solo a los polipéptidos descritos anteriormente, sino también a polipéptidos más grandes, con la condición de que estos polipéptidos más grandes comprendan dos o más unidades, cada unidad constituida por un polipéptido de la invención. Por lo tanto, un polipéptido que tiene 100 unidades repetitivas de un 7-mer de acuerdo con la presente invención se incluye en la presente invención, como es un polipéptido que tiene, digamos 52 unidades de un epítopo de 8 meros, y 23 unidades de un segundo epítopo 10-mer. Los polipéptidos de este tipo no sufrirán los problemas de competición asociados con polipéptidos de longitud similar que comprenden solo uno o dos epítopos. Para evitar dudas, el polipéptido multi-epítopo puede comprender múltiples copias del mismo epítopo, o copias únicas de una pluralidad de epítopos diferentes, o copias múltiples de 2 o más epítopos. Es particularmente preferido que un polipéptido multiepítopo comprenda dos o más de las secuencias descritas anteriormente en SEQ ID 1-44 (y especialmente las de SEQ ID 1-6, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 20, 26, 28, 30-32, 35, 41 y 42) o en la SEQ ID 86-134.

[0085] Como se ha mencionado, la invención proporciona una composición de polipéptido que comprende uno o más, preferiblemente dos o más polipéptidos diferentes como se define anteriormente. De este modo, la composición polipeptídica puede comprender cualquier número de polipéptidos de la presente invención juntos en la misma secuencia, mezcla o formulación. La presencia de una pluralidad de polipéptidos juntos es útil ya que cada uno puede provocar su propia respuesta inmune, ampliando el efecto protector de la composición. Se prefiere particularmente que la composición contenga dos o más de (o todas) las secuencias de SEQ ID 1-44 (y especialmente las de SEQ ID 1-6, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 20, 26, 28, 30-32, 35, 41 y 42), y/o dos o más de los epítopos dentro de la SEQ ID 86-134. En la composición, cada secuencia y/o epítopo puede estar presente como un péptido separado, o como un número de péptidos mayores que comprenden varios epítopos y/o secuencias concatenadas (por ejemplo, tres secuencias concatenadas en un péptido mayor y otras 4 en otro péptido mayor; etc.).

[0086] La invención también proporciona una construcción de polipéptido, cuyo constructo comprende un polipéptido como se ha definido anteriormente y un portador. La construcción puede formarse combinando uno o más epítopos y/o polipéptidos como se definió anteriormente con el vehículo. El vehículo puede ser una molécula, tal como un adyuvante y/o un excipiente. La combinación en este contexto significa mezclar juntos, o unir juntos (por ejemplo, a través de un enlace covalente).

[0087] La presente invención proporciona además un polipéptido como se define anteriormente para su uso en medicina. También se proporciona un medicamento o composición de vacuna contra enfermedades transmitidas por artrópodos, que comprende un polipéptido como se definió anteriormente, y uno o más excipientes y/o adyuvantes apropiados, o una construcción polipeptídica como se definió anteriormente y opcionalmente uno o más excipientes y/o adyuvantes apropiados (si la parte del portador de la construcción es ella misma un excipiente o adyuvante, entonces puede no ser necesario otro excipiente o adyuvante). El excipiente o adyuvante no está especialmente limitado, y se puede emplear cualquier excipiente o adyuvante usado en medicamentos y vacunas. El medicamento o composición de vacuna puede producirse de acuerdo con cualquier método conocido apropiadamente adaptado a la presente invención, tal como mezclando un polipéptido de la invención con un excipiente apropiado.

[0088] La invención también proporciona un método para producir un polipéptido como se definió anteriormente. El método no está especialmente limitado, y típicamente comprende unir dos o más epítopos para formar el polipéptido. Sin embargo, el polipéptido puede sintetizarse mediante síntesis química directa (por ejemplo, incorporando un aminoácido por vez hasta que se forma el polipéptido completo) o mediante métodos recombinantes. Tales métodos generales son bien conocidos por la persona experta y pueden adaptarse a la presente invención según se desee. En algunos casos, el polipéptido de la presente invención puede comprender secuencias de aminoácidos adicionales en uno o ambos extremos para ayudar en la síntesis del polipéptido. Estas secuencias adicionales son preferiblemente de 1-5 aminoácidos de longitud. Típicamente 2 aminoácidos están involucrados. Los ejemplos de tales secuencias se proporcionan como SEQ ID 86-129, como se describió anteriormente.

[0089] La invención se refiere además al uso de un polipéptido o composición como se define anteriormente, en la fabricación de un medicamento o vacuna, eficaz en el tratamiento o prevención de una enfermedad transmitida por artrópodos. También se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad transmitida por artrópodos, cuyo método comprende administrar un polipéptido, una composición, un medicamento o una vacuna como se definió anteriormente a un vertebrado. El método de administración no está especialmente limitado y puede comprender administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica o intranasal, o puede administrarse por vía oral (p. ej., en forma de píldora o preparación líquida), o puede estar en la forma de un supositorio, si se desea. La forma de tales preparaciones de administración no está especialmente limitada, y las formas conocidas se pueden emplear con modificaciones apropiadas que serán evidentes para la persona experta. La dosificación no está especialmente limitada y puede variar de 1 pg a 100 g, preferiblemente de 1 ng a 100 g del polipéptido por individuo, dependiendo del tamaño, peso y especies del individuo involucrado.

[0090] La invención se puede aplicar a cualquier vertebrado, ya que los sistemas inmunes de los vertebrados funcionan de una manera relacionada. Típicamente, el vertebrado al que se hace referencia en el presente contexto es un mamífero, pájaro, reptil o pez. Se prefiere especialmente que el vertebrado sea un humano, un animal doméstico (como un perro o un gato), un animal de granja (como un cerdo o un caballo), un animal bovino (como el ganado) o aves de corral (tales como ave doméstica, ave de granja o ave de caza). Cuando el vertebrado es un pájaro, es preferible un pollo, un pavo, un pato o un ganso.

[0091] Ejemplos de MHCs humanos (HLA) que pueden estar asociados con un epítopo particular de células T en la presente invención incluyen los siguientes:

HLA-A

[0092] A*010101, A*010102, A*010103, A*0102, A*0103, A*0104N, A*0106, A*0107, A*0108, A*0109, A*0110, A*02010101, A*02010102L, A*020102, A*020103, A*020104, A*020105, A*020106, A*020107, A*020108, A*020109, A*020110, A*020111, A*0202, A*020301, A*020302, A*0204, A*0205, A*020601, A*020602, A*020603, A*0207, A*0208, A*0209, A*0 010, A*0211, A*0212, A*0213, A*0214, A*0215N, A*0216, A*021701, A*021702, A*0218, A*0219, A*022001, A*022002, A*0221, A*0222, A*0224, A*0225, A*0226, A*0227, A*0228, A*0229, A*0230, A*0231, A*0232N, A*0233, A*0234, A*023501, A*023502, A*0236, A*0237, A*0238, A*0239, A*0240, A*0241, A*0242, A*0243N, A*0244, A*0245, A*0246, A*0247, A*0248, A*0249, A*0250, A*0251, A*0252, A*0253N, A*0254, A*0255, A*0256, A*0257, A*0258, A*0259, A*0260, A*0261, A*0262, A*0263, A*0264, A*0265, A*0266, A*0267, A*0268, A*0269, A*0701, A*0271, A*0272, A*0273, A*03010101, A*03010102N, A*03010103, A*030102, A*030103, A*0302, A*0303N, A*0304, A*0305, A*0306, A*0307, A*0308, A*0309, A*0310, A*0311N, A*0312, A*1103, A*0314, A*110101, A*110102, A*1102, A*1103, A*1104, A*1105, A*1106, A*1107, A*1108, A*1109, A*1110, A*1111, A*1112, A*1113, A*1114, A*1115, A*1116, A*1117, A*1118, A*1119, A*2301, A*2302, A*2303, A*2304, A*2305, A*2306, A*2307N, A*2308N, A*2309, A*2310, A*2311N, A*2312, A*24020101, A*24020102L, A*240202, A*240203, A*240204, A*240205, A*240206, A*240301, A*240302, A*2404, A*2405, A*2406, A*2407, A*2408, A*2409N, A*2410, A*2411N, A*2413, A*2414, A*2415, A*2417, A*2418, A*2419, A*2420, A*2421, A*2422, A*2423, A*2424, A*2425, A*2426, A*2427, A*2428, A*2429, A*2430, A*2431, A*2432, A*2433, A*2434, A*2435, A*2436N, A*2437, A*2438, A*2439, A*2440N, A*2441, A*2442, A*2443, A*2444, A*2445N, A*2446, A*250101, A*250102, A*2502, A*2503, A*2504, A*2601, A*2602, A*2603, A*2604, A*2605, A*2606, A*260701, A*260702, A*2608, A*2609, A*2610, A*2611N, A*2612, A*2613, A*2614, A*2615, A*2616, A*2617, A*2618, A*2619, A*2620, A*2621, A*2622, A*2623, A*29010101, A*29010102N, A*290201, A*290202, A*290203, A*2903, A*2904, A*2905, A*2906, A*2907, A*2908N, A*2909, A*2910, A*2911, A*300101, A*300102, A*300201, A*300202, A*3003, A*3004, A*3006, A*3007, A*3008, A*3009, A*3010, A*3011, A*3012, A*310102, A*3102, A*3103, A*3104, A*3105, A*3106, A*3107, A*3108, A*3109, A*3110, A*3201, A*3202, A*3203, A*3204, A*3205, A*3206, A*3207, A*3208, A*3301, A*330301, A*330302, A*3304, A*3305, A*3306, A*3307, A*3401, A*3402, A*3403, A*3404, A*3405, A*3406, A*3601, A*3602, A*3603, A*3604, A*4301, A*6601, A*6602, A*6603, A*6604, A*680101, A*680102, A*680103, A*6802, A*680301, A*680302, A*6804, A*6805, A*6806, A*6807, A*6808, A*6809, A*6810, A*6811N, A*6812, A*6813, A*6814, A*6815, A*6816, A*6817, A*6818N, A*6819, A*6820, A*6821, A*6822, A*6823, A*6824, A*6825, A*6826, A*6827, A*6901, A*7401, A*7402, A*7403, A*7404, A*7405, A*7406, A*7407, A*7408, A*7409, A*7410, A*8001.

HLA-B

[0093] B*070201, B*070202, B*070203, B*070204, B*0703, B*0704, B*0705, B*0706, B*0707, B*0708, B*0709, B*0710 , B*0711, B*0712, B*0713, B*0714, B*0715, B*0716, B*0717, B*0718, B*0719, B*0720, B*0721, B*0722, B*0723, B*0724, B*0725, B*0726, B*0727, B*0728, B*0729, B*0730, B*0731, B*0732, B*0733, B*0734, B*0735 , B*0736, B*0737, B*0738, B*0801, B*0802, B*0803, B*0804, B*0805, B*0806, B*0807, B*0808N, B*0809, B*0810, B*0811, B*0812, B*0813, B*0814, B*0815, B*0816, B*0817, B*0818, B*0819N, B*0820, B*0821, B*0822 , B*1301, B*1302, B*1303, B*1304, B*1306, B*1307N, B*1308, B*1309, B*1310, B*1311, B*1312, B*1313, B*1401, B*1402, B*1403, B*1404, B*1405, B*140601, B*140602, B*15010101, B*15010102N, B*150102, B*150103, B*150104, B*150105 , B*1502, B*1503, B*1504, B*1505, B*1506, B*1507, B*1508, B*1509, B*1510, B*151101, B*151102, B*1512, B*1513, B*1514, B*1515, B*1516, B*15170101, B*15170102, B*1518, B*1519, B*1520, B*1521, B*1523, B*1524, B*1525 , B*1526N, B*1527, B*1528, B*1529, B*1530, B*1531, B*15 32, B*1533, B*1534, B*1535, B*1536, B*1537, B*1538, B*1539, B*1540, B*1542, B*1543, B*1544, B*1545, B*1546, B*1547, B*1548, B*1549, B*1550, B*1551, B*1552, B*1553, B*1554, B*1555, B*1556, B*1557, B*1558, B*1560, B*1561, B*1562, B*1563, B*1564, B*1565, B*1566, B*1567, B*1568, B*1569, B*1570, B*1571, B*1572, B*1573, B*1574, B*1575, B*1576, B*1577, B*1578, B*1579N, B*1580, B*1581, B*1582, B*1583, B*1584, B*1585, B*1586, B*1587, B*1588, B*1589, B*1590, B*1591, B*1592, B*1593, B*1594N, B*180101, B*180102, B*1802, B*1803, B*1804, B*1805, B*1806, B*1807, B*1808, B*1809, B*1810, B*1811, B*1812, B*1813, B*1814, B*1815, B*1817N, B*1818, B*1819, B*1820, B*2701, B*2702, B*2703, B*2704, B*270502, B*270503, B*270504, B*270505, B*270506, B*270507, B*2706, B*2707, B*2708, B*2709, B*2710, B*2711, B*2712, B*2713, B*2714, B*2715, B*2716, B*2717, B*2718, B*2719, B*2720, B*2721, B*2723, B*2724, B*2725, B*2726, B*350101, B*350102, B*3502, B*3503, B*3504, B*3505, B*3506, B*3507, B*3508, B*350901, B*350902, B*3510, B*3511, B*3512, B*3513, B*351401, B*351402, B*3515, B*3516, B*3517, B*3518, B*3519, B*3520, B*3521 , B*3522, B*3523, B*3524, B*3525, B*3526, B*3527, B*3528, B*3529, B*3530, B*3531, B*3532, B*3533, B*3534, B*3535, B*3536, B*3537, B*3538, B*3539, B*3540N, B*3541, B*3542, B*3543, B*3544, B*3545, B*3546 , B*3547, B*3548, B*3549, B*3550, B*3551, B*3552, B*3553N, B*3701, B*3702, B*3703N,

B*3704, B*3705, B*3706, B*3707, B*3801, B*380201, B*380202, B*3803, B*3804, B*3805, B*3806, B*3807, B*3808, B*3809, B*3810 , B*390101, B*390103, B*390104, B*390201, B*390202, B*3903, B*3904, B*3905, B*390601, B*390602, B*3907, B*3908, B*3909, B*3910, B*3911, B*3912, B*3913, B*3914, B*3915, B*3916, B*3917, B*3918, B*3919, B*3920, B*3922 , B*3923, B*3924, B*3925N, B*3926, B*3927, B*3928, B*3929, B*3930, B*3931, B*3932, B*400101, B*400102, B*400103, B*400104, B*400105, B*400201, B*400202, B*4003, B*4004, B*4005, B*40060101, B*40060102, B*4007, B*4008, B*4009 , B*4010, B*4011, B*4012, B*4013, B*401401, B*40140 2, B*401403, B*4015, B*4016, B*4018, B*4019, B*4020, B*4021, B*4022N, B*4023, B*4024, B*4025, B*4026, B*4027, B*4028, B*4029, B*4030, B*4031, B*4032, B*4033, B*4034, B*4035, B*4036, B*4037, B*4038, B*4039, B*4040, B*4042, B*4043, B*4044, B*4045, B*4046, B*4047, B*4048, B*4049, B*4050, B*4051, B*4052, B*4053, B*4054, B*4055, B*4056, B*4057, B*4101, B*4102, B*4103, B*4104, B*4105, B*4106, B*4201, B*4202, B*4204, B*420501, B*420502, B*4206, B*44020101, B*44020102S, B*440202, B*440203, B*440301, B*440302, B*4404, B*4405, B*4406, B*4407, B*4408, B*4409, B*4410, B*4411, B*4412, B*4413, B*4414, B*4415, B*4416, B*4417, B*4418, B*4419N, B*4420, B*4421, B*4422, B*4423N, B*4424, B*4425, B*4426, B*4427, B*4428, B*4429, B*4430, B*4431, B*4432, B*4433, B*4434, B*4435, B*4436, B*4437, B*4438, B*4439, B*4440, B*4501, B*4502, B*4503, B*4504, B*4505, B*4506, B*4507, B*4601, B*4602, B*4603, B*4604, B*47010101, B*47010102, B*4702, B*4703, B*4704, B*4705, B*4801, B*4802, B*4803, B*4804, B*4805, B*4806, B*4807, B*4808, B*4809, B*4810, B*4901, B*4902, B*4903, B*5001, B*5002, B*5004, B*510101, B*510102, B*510103, B*5 10104, B*510105, B*510201, B*510202, B*5103, B*5104, B*5105, B*5106, B*5107, B*5108, B*5109, B*5110, B*5111N, B*5112, B*511301, B*511302, B*5114, B*5115, B*5116, B*5117, B*5118, B*5119, B*5120, B*5121, B*5122, B*5123, B*5124, B*5126, B*5127N, B*5128, B*5129, B*5130, B*5131, B*5132, B*5133, B*5134, B*5135, B*5136, B*520101, B*520102, B*520103, B*520104, B*5202, B*5203, B*5204, B*5205, B*5206, B*530101, B*530102, B*5302, B*5303, B*5304, B*5305, B*5306, B*5307, B*5308, B*5309, B*5401, B*5402, B*5501, B*5502, B*5503, B*5504, B*5505, B*5507, B*5508, B*5509, B*5510, B*5511, B*5512, B*5513, B*5514, B*5515, B*5516, B*5601, B*5602, B*5603, B*5604, B*560501, B*560502, B*5606, B*5607, B*5608, B*5609, B*5610, B*5611, B*5612, B*5613, B*5614, B*570101, B*570102, B*5702, B*570301, B*570302, B*5704, B*5705, B*5706, B*5707, B*5708, B*5709, B*5801, B*5802, B*5804, B*5805, B*5806, B*5807, B*5808, B*5809, B*5810N, B*5901, B*670101, B*670102, B*6702, B*7301, B*7801, B*780201, B*780202, B*7803, B*7804, B*78 05, B*8101, B*8102, B*8201, B*8202, B*8301.

HLA-C

[0094] Cw*010201, Cw*010202, Cw*0103, Cw*0104, Cw*0105, Cw*0106, Cw*0107, Cw*0108, Cw*0109, Cw*0110, Cw*020201, Cw*020202 , Cw*020203, Cw*020204, Cw*020205, Cw*0203, Cw*0204, Cw*0205, Cw*0206, Cw*0207, Cw*0208, Cw*0209, Cw*030201, Cw*030202, Cw*030301, Cw*030302, Cw*030303, Cw*030304, Cw*030401, Cw*030402, Cw*030403, Cw*0305, Cw*0306, Cw*0307, Cw*0308, Cw*0309, Cw*0310 , Cw*0311, Cw*0312, Cw*0313, Cw*0314, Cw*0315, Cw*0316, Cw*0317, Cw*0318, Cw*04010101, Cw*04010102, Cw*040102, Cw*0403, Cw*040401, Cw*040402, Cw*0405, Cw*0406, Cw*0407, Cw*0408, Cw*0409N, Cw*0410, Cw*0411, Cw*0412, Cw*0413, Cw*0414, Cw*0415 , Cw*050101, Cw*050102, Cw*0502, Cw*0503, Cw*0504, Cw*0505, Cw*0506, Cw*0507N, Cw*0508, Cw*0509, Cw*0510, Cw*0602, Cw*0603, Cw*0604, Cw*0605, Cw*0606, Cw*0607, Cw*0608, Cw*0609, Cw*0610, Cw*0611, Cw*070101, Cw*070102, Cw*070103, Cw*07020101 , Cw*07020102, Cw*07020103, Cw*0703, Cw*070401, Cw*070402, Cw*0705, Cw*0706, Cw*0707, Cw*0708, Cw*0709, Cw*0710, Cw*0711, Cw*0712, Cw*0713, Cw*0714, C w * 0715, Cw*0716, Cw*0717, Cw*0718, Cw*0719, Cw*0720, Cw*0721, Cw*0722, Cw*0723, Cw*0724, Cw*0725, Cw*0726, Cw*0727, Cw*0728, Cw*0729, Cw*080101, Cw*080102, Cw*0802, Cw*0803, Cw*0804, Cw*0805, Cw*0806, Cw*0807, Cw*0808, Cw*0809, Cw*0810, Cw*0811, Cw*0812, Cw*120201, Cw*120202, Cw*120203, Cw*120301, Cw*120302, Cw*120303, Cw*120401, Cw*120402, Cw*1205, Cw*1206, Cw*1207, Cw*1208, Cw*1209, Cw*1210, Cw*1211, Cw*1212, Cw*1213, Cw*1214, Cw*1215, Cw*140201, Cw*140202, Cw*140203, Cw*1403, Cw*1404, Cw*1405, Cw*150201, Cw*150202, Cw*1503, Cw*1504, Cw*150501, Cw*150502, Cw*150503, Cw*150504, Cw*1506, Cw*1507, Cw*1508, Cw*1509, Cw*1510, Cw*1511, Cw*1512, Cw*1601, Cw*1602, Cw*160401, Cw*1606, Cw*1701, Cw*1702, Cw*1703, Cw*1801, Cw*1802.

HLA-E

[0095] E*0101, E*010301, E*010302, E*010303, E*0104.

HLA-F

[0096] F*010101, F*010102.

HLA-G

[0097] G*010101, G*010102, G*010103, G*010104, G*010105, G*010106, G*010107, G*010108, G*0102, G*0103, G*010401, G*010402 , G*010403, G*0105N, G*0106.

HLA-DRA

[0098] DRA*0101, DRA*010201, DRA*010202.

HLA-DRB1

[0099] DRB1*010101, DRB1*010102, DRB1*010103, DRB1*010201, DRB1*010202, DRB1*010203, DRB1*010204, DRB1*0103, DRB1*0104, DRB1*0105, DRB1*0106, DRB1*0107 , DRB1*0108, DRB1*0109, DRB1*0110, DRB1*0111, DRB1*030101, DRB1*030102, DRB1*030201, DRB1*030202, DRB1*0303, DRB1*0304, DRB1*030501, DRB1*030502, DRB1*0306, DRB1*0307, DRB1*0308, DRB1*0309, DRB1*0310, DRB1*0311, DRB1*0312, DRB1*0313, DRB1*0314, DRB1*0315, DRB1*0316, DRB1*0317, DRB1*0318 , DRB1*0319, DRB1*0320, DRB1*0321, DRB1*0322, DRB1*0323, DRB1*0324, DRB1*0325, DRB1*0326, DRB1*0327, DRB1*0328, DRB1*040101, DRB1*040102, DRB1*0402, DRB1*040301, DRB1*040302, DRB1*0404, DRB1*040501, DRB1*040502, DRB1*040503, DRB1*040504, DRB1*0406, DRB1*040701, DRB1*040702, DRB1*040703, DRB1*0408 , DRB1*0409, DRB1*0410, DRB1*0411, DRB1*0412, DRB1*0413, DRB1*0414, DRB1*0415, DRB1*0416, DRB1*0417, DRB1*0418, DRB1*0419, DRB1*0420, DRB1*0421, DRB1*0422, DRB1*0423, DRB1*0424, DRB1*0425, DRB1*0426, DRB1*0427, DRB1*0428, DRB1*0429, DRB1*0430, DRB1*0431, DRB1*0432, DRB1*0433, DRB1*0434, DRB1*0435, DRB1*0436, DRB1*0437, DRB1*0438, DRB1*0439, DRB1*0440, DRB1*0441, DRB1*0442, DRB1*0443, DRB1*0444, DRB1*0445, DRB1*0446, DRB1*0447, DRB1*0448, DRB1*0449, DRB1*0450, DRB1*070101, DRB1*070102, DRB1*0703, DRB1*0704, DRB1*0705, DRB1*0706, DRB1*0707, DRB1*0708, DRB1*080101, DRB1*080102, DRB1*080201, DRB1*080202, DRB1*080203, DRB1*080302, DRB1*080401, DRB1*080402, DRB1*080403, DRB1*080404, DRB1*0805, DRB1*0806, DRB1*0807, DRB1*0808, DRB1*0809, DRB1*0810, DRB1*0811, DRB1*0812, DRB1*0813, DRB1*0814, DRB1*0815, DRB1*0816, DRB1*0817, DRB1*0818, DRB1*0819, DRB1*0820, DRB1*0821, DRB1*0822, DRB1*0823, DRB1*0824, DRB1*0825, DRB1*0826, DRB1*0827, DRB1*0828, DRB1*0829, DRB1*090102, DRB1*090103, DRB1*0902, DRB1*0903, DRB1*100101, DRB1*100102, DRB1*110101, DRB1*110102, DRB1*110103, DRB1*110104, DRB1*110105, DRB1*1102, DRB1*1103, DRB1*110401, DRB1*110402, DRB1*1105, DRB1*110601, DRB1*110602, DRB1*1107, DRB1*110801, DRB1*110802, DRB1*1109, DRB1*1110, DRB1*1111, DRB1*11120 1, DRB1*111202, DRB1*1113, DRB1*1114, DRB1*1115, DRB1*1116, DRB1*1117, DRB1*1118, DRB1*1119, DRB1*1120, DRB1*1121, DRB1*1122, DRB1*1123, DRB1*1124, DRB1*1125, DRB1*1126, DRB1*112701, DRB1*112702, DRB1*1128, DRB1*1129, DRB1*1130, DRB1*1131, DRB1*1132, DRB1*1133, DRB1*1134, DRB1*1135, DRB1*1136, DRB1*1137, DRB1*1138, DRB1*1139, DRB1*1140, DRB1*1141, DRB1*1142, DRB1*1143, DRB1*1144, DRB1*1145, DRB1*1146, DRB1*1147, DRB1*1148, DRB1*1149, DRB1*1150, DRB1*1151, DRB1*1152, DRB1*1153, DRB1*1154, DRB1*120101, DRB1*120102, DRB1*120201, DRB1*120202, DRB1*120302, DRB1*1204, DRB1*1205, DRB1*1206, DRB1*1207, DRB1*1208, DRB1*1209, DRB1*1210, DRB1*130101, DRB1*130102, DRB1*130103, DRB1*130201, DRB1*130202, DRB1*130301, DRB1*130302, DRB1*1304, DRB1*1305, DRB1*1306, DRB1*130701, DRB1*130702, DRB1*1308, DRB1*1309, DRB1*1310, DRB1*1311, DRB1*1312, DRB1*1313, DRB1*131401, DRB1*131402, DRB1*1315, DRB1*1316, DRB1*1317, DRB1*1318, DRB1*1319, DRB1*1320, DRB1*1321, DRB1*1322, DRB1*1323, DRB1*1324, DRB1*1325, DR B1 * 1326, DRB1*1327, DRB1*1328, DRB1*1329, DRB1*1330, DRB1*1331, DRB1*1332, DRB1*1333, DRB1*1334, DRB1*1335, DRB1*1336, DRB1*1337, DRB1*1338, DRB1*1339, DRB1*1340, DRB1*1341, DRB1*1342, DRB1*1343, DRB1*1344, DRB1*1345, DRB1*1346, DRB1*1347, DRB1*1348, DRB1*1349, DRB1*1350, DRB1*1351, DRB1*1352, DRB1*1353, DRB1*1354, DRB1*1355, DRB1*1356, DRB1*1357, DRB1*1358, DRB1*1359, DRB1*1360, DRB1*1361, DRB1*1362, DRB1*1363, DRB1*1364, DRB1*1365, DRB1*140101, DRB1*140102, DRB1*1402, DRB1*140301, DRB1*140302, DRB1*1404, DRB1*140501, DRB1*140502, DRB1*1406, DRB1*140701, DRB1*140702, DRB1*1408, DRB1*1409, DRB1*1410, DRB1*1411, DRB1*1412, DRB1*1413, DRB1*1414, DRB1*1415, DRB1*1416, DRB1*1417, DRB1*1418, DRB1*1419, DRB1*1420, DRB1*1421, DRB1*1422, DRB1*1423, DRB1*1424, DRB1*1425, DRB1*1426, DRB1*1427, DRB1*1428, DRB1*1429, DRB1*1430, DRB1*1431, DRB1*1432, DRB1*1433, DRB1*1434, DRB1*1435, DRB1*1436, DRB1*1437, DRB1*1438, DRB1*1439, DRB1*1440, DRB1*1441, DRB1*1442, DRB1*1443, DRB1*1444, DRB1*1445, DRB1*14 46, DRB1*1447, DRB1*1448, DRB1*150101, DRB1*150102, DRB1*150103, DRB1*150104, DRB1*150105, DRB1*150201, DRB1*150202, DRB1*150203, DRB1*1503, DRB1*1504, DRB1*1505, DRB1*1506, DRB1*1507, DRB1*1508, DRB1*1509, DRB1*1510, DRB1*1511, DRB1*1512, DRB1*1513, DRB1*1514, DRB1*1515, DRB1*1516, DRB1*160101, DRB1*160102, DRB1*160201, DRB1*160202, DRB1*1603, DRB1*1604, DRB1*160501, DRB1*160502, DRB1*1607, DRB1*1608.

HLA-DRB2-9

[0100] DRB2*0101, DRB3*010101, DRB3*01010201, DRB3*01010202, DRB3*010103, DRB3*010104, DRB3*0102, DRB3*0103, DRB3*0104, DRB3*0105, DRB3*0106, DRB3*0107 , DRB3*0108, DRB3*0109, DRB3*0110, DRB3*0111, DRB3*0201, DRB3*020201, DRB3*020202, DRB3*020203, DRB3*020204, DRB3*0203, DRB3*0204, DRB3*0205, DRB3*0206, DRB3*0207, DRB3*0208, DRB3*0209, DRB3*0210, DRB3*0211, DRB3*0212, DRB3*0213, DRB3*0214, DRB3*0215, DRB3*0216, DRB3*0217, DRB3*0218 , DRB3*0219, DRB3*030101, DRB3*030102, DRB3*0302, DRB3*0303, DRB4*01010101, DRB4*0102, DRB4*01030101, DRB4*01030102N, DRB4*010302, DRB4*010303, DRB4*010304, DRB4*0104, DRB4*0105, DRB4*0106, DRB4*0107, DRB4*0201N, DRB4*0301N, DRB5*010101, DRB5*010102, DRB5*0102, DRB5*0103, DRB5*0104, DRB5*0105, DRB5*0106, DRB5*0107, DRB5*0108N, DRB5*0109, DRB5*0110N, DRB5*0111, DRB5*0112, DRB5*0113, DRB5*0202, DRB5*0203, DRB5*0204, DRB5*0205, DRB6*0101, DRB6*0201, DRB6*0202, DRB7*010101, DRB7*010102, DRB8*0101, DRB9*0101.

HLA-DQA1

[0101] DQA1*010101, DQA1*010102, DQA1*010201, DQA1*010202, DQA1*0103, DQA1*010401, DQA1*010402, DQA1*0105, DQA1*0106, DQA1*0107, DQA1*0201, DQA1*030101 , DQA1*0302, DQA1*0303, DQA1*040101, DQA1*040102, DQA1*0402, DQA1*0403N, DQA1*0404, DQA1*050101, DQA1*050102, DQA1*0502, DQA1*0503, DQA1*0504, DQA1*0505, DQA1*060101, DQA1*060102, DQA1*0602.

HLA-DQB1

[0102] DQB1*020101, DQB1*020102, DQB1*0202, DQB1*0203, DQB1*030101, DQB1*030102, DQB1*030201, DQB1*030202, DQB1*030302, DQB1*030303, DQB1*0304, DQB1*030501 , DQB1*030502, DQB1*030503, DQB1*0306, DQB1*0307, DQB1*0308, DQB1*0309, DQB1*0310, DQB1*0311, DQB1*0312, DQB1*0313, DQB1*0401, DQB1*0402, DQB1*050101, DQB1*050102, DQB1*050201, DQB1*050202, DQB1*050301, DQB1*050302, DQB1*0504, DQB1*060101, DQB1*060102, DQB1*060103, DQB1*0602, DQB1*0603, DQB1*060401 , DQB1*060402, DQB1*060501, DQB1*060502, DQB1*0606, DQB1*0607, DQB1*0608, DQB1*0609, DQB1*0610, DQB1*061101, DQB1*061102, DQB1*0612, DQB1*0613, DQB1*0614, DQB1*0615, DQB1*0616, DQB1*0617, DQB1*0618, DQB1*0619, DQB1*0620, DQB1*0621, DQB1*0622, DQB1*0623.

HLA-DPA1

[0103] DPA1*010301, DPA1*010302, DPA1*010303, DPA1*0104, DPA1*0105, DPA1*0106, DPA1*0107, DPA1*0108, DPA1*020101, DPA1*020102, DPA1*020103, DPA1*020104 , DPA1*020105, DPA1*020106, DPA1*020201, DPA1*020202, DPA1*020203, DPA1*0203, DPA1*0301, DPA1*0302, DPA1*0303, DPA1*0401.

HLA-DPB1

[0104] DPB1*010101, DPB1*010102, DPB1*010103, DPB1*0102, DPB1*020102, DPB1*020103, DPB1*020104, DPB1*020105, DPB1*020106, DPB1*0202, DPB1*0203, DPB1*030101 , DPB1*030102, DPB1*0302, DPB1*040101, DPB1*040102, DPB1*0402, DPB1*0501, DPB1*0601, DPB1*0801, DPB1*0901, DPB1*1001, DPB1*110101, DPB1*110102, DPB1*1301, DPB1*1401, DPB1*1501, DPB1*1601, DPB1*1701, DPB1*1801, DPB1*1901, DPB1*200101, DPB1*200102, DPB1*2101, DPB1*2201, DPB1*2301, DPB1*2401 , DPB1*2501, DPB1*260101, DPB1*260102, DPB1*2701, DPB1*2801, DPB1*2901, DPB1*3001, DPB1*3101, DPB1*3201, DPB1*3301, DPB1*3401, DPB1*3501, DPB1*3601, DPB1*3701, DPB1*3801, DPB1*3901, DPB1*4001, DPB1*4101, DPB1*4401, DPB1*4501, DPB1*4601, DPB1*4701, DPB1*4801, DPB1*4901, DPB1*5001 , DPB1*5101, DPB1*5201, DPB1*5301, DPB1*5401, DPB1*5501, DPB1*5601, DPB1*5701, DPB1*5801, DPB1*5901, DPB1*6001, DPB1*6101N, DPB1*6201, DPB1*6301, DPB1*6401N, DPB1*6501, DPB1*6601, DPB1*6701, DPB1*6801, DPB1*6901, DPB1*7001, DPB1*7101, DPB1*7201, DPB1*7301, DPB1*7401, DPB1*7501 , DPB1*7601, DPB1*7701, DPB1*7801, DPB1*7901, DPB1*8001, DPB1*8101, DPB1*8201, DPB1*8301, DPB1*8401, DPB1*8501, DPB1*8601, DPB1*8701, DPB1*8801, DPB1*8901, DPB1*9001, DPB1*9101, DPB1*9201, DPB1*9301, DPB1*9401, DPB1*9501, DPB1*9601, DPB1*9701, DPB1*9801, DPB1*9901.

HLA-DMA

[0105] DMA*0101, DMA*0102, DMA*0103, DMA*0104.

HLA-DMB

[0106] DMB*0101, DMB*0102, DMB*0103, DMB*0104, DMB*0105, DMB*0106.

HLA-DOA

[0107] DOA*010101, DOA*01010201, DOA*01010202, DOA*01010203, DOA*010103, DOA*01010401, DOA*01010402, DOA*010105.

HLA-DOB

[0108] DOB*01010101, DOB*01010102, DOB*010102, DOB*010201, DOB*010202, DOB*0103, DOB*01040101, DOB*01040102.

MHC Clase I

[0109] H-2Db, H-2Dd, H-2Dk, H-2Dq, H-2Kb, H-2Kd, H-2Kk, H-2Ld, H-2M3, H-2Ad, H-2Ag7, H-2Ak, H2-Ab, H-2Ed, H-2Ek, H-2Bxk, H-2F, H-2I, H-2P, H-2R, H-2S, H-2Sxd, H-2T4, H-2U.

MHC Clase II

[0110] I-Ab, I-Ad, I-Ag7, I-Ak, I-Ap, I-Aq, I-Ar, I-As, I-Au, I-Av, I-Ea, I-Eb , I-Ed, I-Ek, I-Es, I-Eu, H-2Q, H-2Qa-2, H-2Qa-2a, Qa-1a, Qa-1b.

[0111] La invención no se limita a tales moléculas de MHC y HLA, y se puede adaptar a tales moléculas recién descubiertas, si se desea, simplemente mediante el establecimiento de la reactividad de las sustancias tales como péptidos con las moléculas. Esto se puede lograr fácilmente utilizando técnicas conocidas que son estándar en el campo. Los alelos de HLA particularmente preferidos para usar con la presente invención incluyen los siguientes:

HLA Clase I

HLA A	HLA B	HLA Cw
A*6802	B*5801	Cw*1701
A*6801	B*5701	Cw*1601
A*6601	B*5501	Cw*1502
A*3303	B*5201	Cw*1402
A*3301	B*5101	Cw*1203
A*3201	B*5001	Cw*0802
A*310102	B*4901	Cw*0801
A*3002	B*4501	Cw*0704
A*3001	B*4403	Cw*0703
A*2902	B*4402	Cw*0702
A*2608	B*4101	Cw*0701
A*2601	B*4002	Cw*0602
A*2501	B*4001	Cw*0501
A*2402	B*3901	Cw*0401
A*2301	B*3801	Cw*0304
A*1101	B*3701	Cw*0303
A*0302	B*3503	Cw*0202
A*0301	B*3501	Cw*0102
A*0205	B*2705	
A*0201	B*1801	
A*0101	B*1501	
	B*1402	
	B*1401	
	B*1302	
	B*0801	
	B*0705	
	B*0702	

HLA Clase II

HLADPB	HLADQA	HLA DQB	HLADRB
DPB1*1701	DQA1*0505	DQB1*0604	DRB1*1601
DPB1*1301	DQA1*0501	DQB1*0603	DRB1*1501
DPB1*1001	DQA1*0401	DQB 1*0602	DRB1*1401
DPB1*0601	DQA1*0303	DQB1*0503	DRB1*1302
DPB1*0501	DQA1*0302	DQB1*0502	DRB1*1301
DPB1*0402	DQA1*0301	DQB1*0501	DRB1*1201
DPB1*0401	DQA1*0201	DQB1*0402	DRB1*1104
DPB1*0301	DQA1*0104	DQB1*0303	DRB1*1101
DPB1*0201	DQA1*0103	DQB1*0302	DRB1*0801
DPB1*0101	DQA1*0102	DQB1*0301	DRB1*0701
	DQA1*0101	DQB1*0202	DRB1*0404
		DQB1*0201	DRB1*0401
			DRB1*0301
			DRB1*0103
			DRB1*0102
			DRB1*0101

[0112] Los alelos más preferidos según la invención son los siguientes:

HLA-A*0201, HLA-A*0206, HLA-A*0301, HLA-A*1101, HLA-A*2402, HLA-A*3401 , HLA-B*0702, HLA-B*0801, HLA-B*1301, HLA-B*27, HLA-B*4002, HLA-B*5101, HLA-Cw*03, HLA-Cw*07

HLA-DRB1*0301, HLA-DRB1*0401, HLA-DRB1*0701, HLA-DRB1*1501, HLA-DRB1*1104, HLA-DRB1*1101, HLA-DRB4*0101

HLA-DQA1*01, HLA-DQA1*02, HLA-DQA1*05

HLA-DQB1*03, HLA-DQB1*04, HLA-DQB1*05, HLA-DQB1*06

HLA-DPA1*01, HLA-DPA1*02

HLA-DPB1*02, HLA-DPB1*04

[0113] Las realizaciones de la invención incluyen:
1. Una composición polipeptídica que comprende uno o más polipéptidos, polipéptidos que son inmunogénicos en un vertebrado de manera que causan que el vertebrado produzca células del sistema inmunitario capaces de reconocer al menos un epítopo de una proteína de saliva artrópoda fracción, en la que la fracción de proteína de saliva de artrópodo tiene una masa de <20 kDa, y en la que el polipéptido se selecciona independientemente de:
(a) las secuencias polipeptídicas de las SEQ ID 1-28, 33-39, 44 o sub-secuencias de estas secuencias, las sub-secuencias que tienen 7 aminoácidos o más:

SEQ ID 1	HLTLFTVAVLLLAAAALLLLLPPAYSTTLTPP
SEQ ID 2	PLSYCHLFLTHTLARALSFSRSDCL
SEQ ID 3	KNVFFALLLVVLVCCLVSVQGNEI
SEQ ID 4	KLLVLLICLFFYHTHCTTAYLWLAMGV
SEQ ID 5	FLKGSFPRFQMCVMLIGFFSSAKCL
SEQ ID 6	NDYQALLGLCCPWIDLAAADLPMRRHAKA
SEQ ID 7	FYSVGKLVKVLLVMAVCCLLLCTAPTGADPL
SEQ ID 8	MKFAFAFVLIALFAVFAVSQALPQPEQAAA
SEQ ID 9	DGASAITKIVLELTPEQAAAV
SEQ ID 10	TLFIFLVCCQIPLFGIMSSDSADPFYWIRVILA
SEQ ID 11	GRVMCLLRLMSTLLVVLSIVGK
SEQ ID 12	LYSGYRLLVLLVMTVCCLLLFIAPTGADPLPGQTQRTL

SEQ ID 13	MYCVIKGKTGGYCNSEGLCTCRAEDLHFLLKPIINKD
SEQ ID 14	AEDPRTELIGCGSVLFHLAANRLSLQLEEFAVCKR
SEQ ID 15	ALIGLLLCSVQSVTANDPVDALGACSGNLFGLLMTRL
SEQ ID 16	SKLFVLAFLCLALVVWQSAPQYARGDVPT
SEQ ID 17	SMLVAFATLSVALVVVVAIPANFNYGGGGGYFINGTGQ
SEQ ID 18	IYEKLPAYLSEVSARVNVLQVSLQHDLPNLQ
SEQ ID 19	EMKLAKV ALVTISLWFMA WTP YLVINFTGI
SEQ ID 20	LLPAKVIPDKTAAYVAYGGQETLVEHVEVLV
SEQ ID 21	FYTCFLGTSSLAGFKNAVDYDELLKAG
SEQ ID 22	VLEVLGFVEDNGELVFQELLGVLKMVDPDGD
SEQ ID 23	KLTPTVVVVLLCLTFVADALTIQELRAQIAQQRIQQRYGVTVATT
SEQ ID 24	SLSDYGLIELKEHCLECCQKDTEADSKLKVYPAAVLEV
SEQ ID 25	TYICFILHGVSEIIPQQQKKTMKFLLLVASVLCLVLI
SEQ ID 26	RYFVVIALICPLIIVETLAV
SEQ ID 27	LLLYLDAADLRRALHQYQLLAAQGDRHLPQQIVKFV
SEQ ID 28	VLLTPALQAYIMDEHNLNRSNIALGPJRPYPSAVKMP
SEQ ID 29	VLKGETHKALKLKDGGHYLVEFKSIYM
SEQ ID 30	VLHSMLVNASLAEMVKESYQTHGADGRMVVRMLKFVRLLP
SEQ ID 31	RVRALRALLETLLQHQGEQNNDVYLIRLAHET
SEQ ID 32	ELQQALSSLNAGSGSCAEVFNAYLPVHNKYIGVSRKI
SEQ ID 33	KFYRLISTLLVVVVIAPRHQCSPFFFQYNRPYL
SEQ ID 34	NYVPDVSALEQDIIEVDPETKEMLKHLDFNNIVVQL
SEQ ID 35	QYSMECLEAAEPKYLDGLKTLADETAQC
SEQ ID 36	EYAQVTKMLGNGRLEAMCFDGVKRLCHIRGKL
SEQ ID 37	KLFLTLLSTLSVAMVFALPAHHHSRG
SEQ ID 38	ELEEARLVAEELEERQQELDYLKRYLVGRLQAV
SEQ ID 39	SYFLTVCLLALVQSETVQD
SEQ ID 40	AMTNANLVGLTISLAYAIFFLLYTPPTGRSS
SEQ ID 41	SFAWLLYGIILRSNFLVVQNLMALALSAVQLSLFII
SEQ ID 42	AFPFISGFLSCFMWLKYGVLTEESTLILVNFIGSAL
SEQ ID 43	GLLCCCLAVLFFASPLTMLAHVIR
SEQ ID 44	LLLAMVLLPLLLLESVVPYAAAEKVW

(b) las secuencias definidas por los siguientes residuos de aminoácidos de una proteína de saliva de artrópodo, o sub-secuencias de estas secuencias, las sub-secuencias que tienen 7 aminoácidos o más:

residuos 2-33 de >gi|18389913|gb|AAL68793.1|AF457563_1 proteína hipotética 16 [Anopheles gambiae]
residuos 2-26 de >gi|18389909|gb|AAL68791.1|AF457561_1 proteína hipotética 14 [Anopheles gambiae]
residuos 2 -25 de >gi|18389907|gb|AAL68790.1|AF457560_1 proteína hipotética 13 [Anopheles gambiae]
residuos 10-36 de >gi|18389903|gb|AAL68788.1|AF457558_1 proteína hipotética 11 [Anopheles gambiae]
residuos 2-26 de >gi|62546227|gb|AAX86005.1|precursor de hyp3.5 [Anopheles gambiae]
residuos 14-42 de gi|18389899|gb|AAL68786.1|AF457556_1 glándula salival proteína tipo 7 [Anopheles gambiae]
residuos 3-33 de >gi|18389911|gb|AAL68792.1|AF457562_1 proteína hipotética 15 [Anopheles gambiae]
residuos 1-30 de >gi|62546225|gb|AAX86004.1|precursor de hyp6.3 [Anopheles gambiae]
residuos 34-54 de >gi|62546225|gb|AAX86004.1|precursor de hyp6.3 [Anopheles gambiae]
residuos 38-70 de >gi|17026153|emb|CAD12038.1|proteína Sec61 [Anopheles gambiae]
residuos 2-23 de >gi|62546223|gb|AAX86003.11 precursor de hyp6.2 [Anopheles gambiae]
residuos 17-54 de >gi|18389915|gb|AAL68794.1|AF457564_1 proteína hipotética 17 [Anopheles gambiae]
residuos 57-93 de >gi|87080391|gb|ABD18596.1 defensina [Anopheles gambiae]
residuos 22-57 de >gil 18389901|gb|AAL68787.1|AF457557_1 proteína hipotética 10 [Anopheles gambiae]
residuos 7-43 de >gi|18389905|gb|AAL68789.1|AF457559_1 proteína hipotética 12 [Anopheles gambiae]
residuos 3-32 de >gi|4127344|emb|CAA76832.1|proteína cE5 [Anopheles gambiae]
residuos 3-40 de >gi|4210617|emb|CAA10259.1|proteína SG2 [Anopheles gambiae]
residuos 91-121 de >gi|4127309|emb|CAA76820.1|proteína hipotética [Anopheles gambiae]
residuos 65-94 de >gi|4375824|emb|CAA76825.1|opsina [Anopheles gambiae]
residuos 41-71 de >gi|62546233|gb|AAX86008.1|desconocido [Anopheles gambiae]
residuos 117-143 de >gi|3378531|emb|CAA03872.1|proteína D7r2 [Anopheles gambiae]
residuos 63-93 de >gij3378529|emb|CAA03871.1|proteína D7r3 [Anopheles gambiae]
residuos 23-67 de >gi|18389893|gb|AAL68783.1|AF457553_1 proteína de mucina [Anopheles gambiae]

residuos 43-80 de >gi|18389881|gb|AAL68777.1|AF457547_1 selenoproteína [Anopheles gambiae]
residuos 6-42 de >gi|18389879|gb|AAL68776.1|AF457546_1 proteína de 30 kDa [Anopheles gambiae]
residuos 4-23 de >gi|18378603|gb|AAL68639.1|AF458073_1 proteína relacionada con D7 5 [Anopheles gambiae]
residuos 20-55 de >gi|18389897|gb|AAL68785.1|AF457555_1 glándula salival tipo 1 4 proteína [Anopheles gambiae]
residuos 59-95 de >gi|18389883|gb|AAL68778.1|AF457548 1 antígeno relacionado 5 proteína 1 [Anopheles gambiae]
residuos 1-37 de >emb|CAC35527.1|proteína gSG9 [Anopheles gambiae]
residuos 81-120 de> sp|Q9U9L1|RSI 7_AN0GA 40S proteína ribosomal S17
residuos 111 a 142 de >emb|CAC35523.11 proteína gSG7 [Anopheles gambiae]
residuos 32-67 de> gb|AAD47075.1|AF164151_1 factor de iniciación de traducción 4C (1A) [Anopheles gambiae]
residuos 1-29 de >emb|CAC35519.1|proteína tipo gSG2 [Anopheles gambiae]
residuos 106-142 de >emb|CAC35451.1|proteína hipotética [Anopheles gambiae]
residuos 6-28 de >emb|CAC35524.1|proteína D7r4 [Anopheles gambiae]
residuos 5-34 de >emb|CAC35522.11 proteína gSG6 [Anopheles gambiae]

(c) o de secuencias polipeptídicas que tienen 85% de homología o más con una o más de las secuencias en (a) o (b) y que están contenidas en una o más de las siguientes bases de datos: GenBank, Protein Data Bank (PDB), SwissProt, Protein Information Resource (PIR), Protein Research Foundation (PRF), o las traducciones de CDS de estos.

2. Una composición polipeptídica según la realización 1, cuya composición comprende además una o más secuencias seleccionadas independientemente de:

(a) secuencias polipeptídicas de SEQ ID 29-32 o 40-43 o sub-secuencias de estas secuencias, teniendo las sub-secuencias 7 aminoácidos o más:

SEQ ID 29	VLKGETHKALKLKDGGHYLVEFKSIYM
SEQ ID 30	VLHSMLVNASLAEMVKESYQTHGADGRMVVRMLKFVRLLP
SEQ ID 31	RVRALRALLETLLQHQGEQNNDVYLIRLAHET
SEQ ID 32	ELQQALSSLNAGSGSCAEVFNAYLPVHNKYIGVSRKI
SEQ ID 40	AMTNANLVGLTISLAYAIFFLLYTPPTGRSS
SEQ ID 41	SFAWLLYGIILRSNFLVVQNLMALALSAVQLSLFII
SEQ ID 42	AFPFISGFLSCFMWLKYGVLTEESTLILVNFIGSAL
SEQ ID 43	GLLCCCLAVLFFASPLTMLAHVIR

(b) las secuencias definidas por los siguientes residuos de aminoácidos de una proteína de saliva de artrópodo, o sub-secuencias de estas secuencias, teniendo las sub-secuencias 7 aminoácidos o más:

residuos 158-184 de >gi:83016748:dbj:BAE53441.1: residuos DsRed [constructo sintético]

residuos 37-76 de >gi:18389895:gb:AAL68784.1:AF457554_1 glandula salival tipo 1 proteina 3 [Anopheles gambiae]

residuos 191-222 de >gi:18389895:gb:AAL68784.1:AF457554_1 glándula salival tipo 1 proteína 3 [Anopheles gambiae]

residuos 113-149 de >gi:18389891:gb:AAL68782.1¡A454552_1 proteína D7 de forma larga [Anopheles gambiae]

residuos 70-104 de >ref¡XP_001230998.1¡ ENSANGP00000014906 [Anopheles gambiae str. PEST]

residuos 174-213 de >ref¡XP_316361.2¡ ENSANGP00000012984 [Anopheles gambiae str. PEST]

residuos 41-80 de >ref¡XP_314140.3¡ ENSANGP00000015780 [Anopheles gambiae str. PEST]

residuos 126-153 de >ref¡XP_314140.3¡ ENSANGP00000015780 [Anopheles gambiae str. PEST]

(c) y de secuencias polipeptídicas que tienen 85% de homología o más con una o más de las secuencias en (a) o (b) y que están contenidas en una o más de las siguientes bases de datos: GenBank, Protein Data Bank (PDB), SwissProt, Protein Information Resource (PIR), Protein Research Foundation (PRF), o las traducciones de CDS de estos.

3. Una composición polipeptídica según la realización 1 o la realización 2, cuya composición comprende de 2 a 12 polipéptidos, o más preferiblemente de 2-6 polipéptidos, y/o en el que uno o más polipéptidos son epítopos de linfocitos T citotóxicos (CTL), y/o el uno o más polipéptidos son epítopos de linfocitos T cooperadores (Th), y/o uno o más polipéptidos son epítopes de linfocitos B,
y/o en el que uno o más polipéptidos son inmunogénicos frente a una pluralidad de proteínas salivales de artrópodo.

y/o en el que la composición comprende 2, 3, 4, 5, 6 o más epítopos,
y/o en la que la fracción de proteína de saliva de artrópodo es una fracción de proteína de saliva de mosquito de cualquier especie de mosquito, preferiblemente de Anopheles gambiae,
y/o en el que la composición comprende además una o más secuencias adicionales de una proteína salivar de artrópodo, y/o en la que la subsecuencia comprende 8, 9, 10 u 11 aminoácidos o más,
y/o en la que cada polipéptido no comprende más de 100 aminoácidos, preferiblemente de 15-75 residuos de aminoácidos, y más preferiblemente de 17-55 residuos de aminoácidos,
y/o en el que la composición consiste sustancialmente en dos o más polipéptidos que tienen una secuencia de las secuencias SEQ ID 1-44,
y/o en la que están todos los polipéptidos que tienen secuencias de SEQ ID 1-6, y/o en los que los polipéptidos tienen las secuencias de SEQ ID 20, 28, 30-32 y 35 están todas presentes.
4. Una composición polipeptídica, como se define en cualquiera de las formas de realización 1 a 3 para uso en medicina, y/o para uso veterinario.
5. Un método para producir una composición polipeptídica como se define en cualquiera de las realizaciones 1-4, cuyo método comprende mezclar o combinar uno o más polipéptidos como se define en cualquiera de las realizaciones 1-4 con uno o más polipéptidos adicionales como se define en cualquiera de las realizaciones 1-4, y/o con uno o más componentes adicionales, tales como un vehículo, un excipiente, un adyuvante, un tampón o un estabilizador.
6. Una construcción polipeptídica, construcción que comprende una composición polipeptídica como se define en cualquiera de las realizaciones 1-4 y un vehículo.
7. Un método para producir una construcción polipeptídica como se define en la realización 6, cuyo método comprende unir, combinar o mezclar una composición polipeptídica como se define en cualquiera de las realizaciones 1-4 con el vehículo.
8. Una construcción polipeptídica o un método de acuerdo con la realización 6 o la realización 7, en donde el vehículo comprende un adyuvante y/o un excipiente.
9. Una construcción de ácido nucleico que comprende uno o más ácidos nucleicos que comprende la secuencia codificante de uno o más polipéptidos en la composición polipeptídica como se define en cualquiera de las realizaciones 1-4, preferiblemente en la que la construcción de ácido nucleico es una construcción de ADN o ARN.
10. Una construcción de ácido nucleico de acuerdo con la realización 9, que comprende un plásmido o un virus recombinante.
11. Una composición de medicamento o vacuna contra una enfermedad transmitida por artrópodos, que comprende una composición polipeptídica, una construcción polipeptídica o una construcción de ácido nucleico como se define en cualquiera de las realizaciones 1-4, 6 y 8-10 y opcionalmente un excipiente y/o adyuvante apropiado.
12. Un método para producir un medicamento o composición de vacuna como se define en la realización 11, cuyo método comprende unir, combinar o mezclar una composición polipeptídica, una construcción polipeptídica y/o una construcción de ácido nucleico, como se define en cualquiera de las realizaciones 1-4, 6 y 8-10 con un excipiente y/o adyuvante apropiado.
13. Uso de una composición polipeptídica, una construcción polipeptídica, una construcción de ácido nucleico o una composición de medicamento o vacuna como se define en cualquiera de las realizaciones 1-4, 6 y 8-10 en la fabricación de un medicamento o vacuna, efectiva en el tratamiento o prevención de una enfermedad transmitida por artrópodos; preferiblemente en donde la enfermedad transmitida por artrópodos es una enfermedad en un vertebrado, preferiblemente, en donde el vertebrado se selecciona de un mamífero, un pájaro, un reptil y un pez, y preferiblemente de un ser humano, un animal doméstico o un animal de granja, un bovino animal o aves de corral.
14. Una composición polipeptídica, construcción polipeptídica, construcción de ácido nucleico, método, medicamento, vacuna o uso de acuerdo con cualquier realización anterior, en donde el artrópodo es un artrópodo hematófago, preferiblemente, en donde el artrópodo hematófago se selecciona de mosquitos, garrapatas, moscas de arena, ácaros, y pulgas, más preferiblemente en donde el artrópodo se selecciona de Anopheles sp., Aedes sp., Culex sp., Mansonia sp., Chrysops sp., Simulium sp., Triatoma sp., Rhodnius sp., Panstrongylus sp., Glossina sp., Tabanus sp., Phlebotomus sp., Lutzomyia sp., Pediculus sp., Ornitodoros sp., Ixodes sp., Pediculus sp., Pulex sp., Hemagogous spegazzani., Ochlerotatus sp., Y Coquillettidia sp.
15. Un medicamento, composición de vacuna, método o uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 12-14, en donde la enfermedad transmitida por artrópodos es una enfermedad seleccionada de malaria, filariasis, tripanosomiasis, leishmaniasis, oncocercosis, dengue, enfermedad de Lyme, tularemia, fiebre recurrente, tifus, peste, fiebre amarilla, fiebre del valle del rift y encefalitis, como la encefalitis de San Luis, la fiebre del Nilo occidental, la encefalitis equina del este, la encefalitis de La Crosse y la encefalitis equina del este.

[0114] La invención se describirá ahora a modo de ejemplo solamente, con referencia a las siguientes realizaciones específicas.

EJEMPLOS

Preparación de fracciones de proteínas de saliva de artrópodos

[0115] Para determinar el efecto de las secuencias específicas de la invención, su inmunogenicidad se puede ensayar frente a diversas fracciones de proteína de saliva de artrópodo. Aquellas secuencias que hacen que un vertebrado produzca células del sistema inmunitario que reconocen al menos un epítopo en fracciones proteicas de

saliva específicas son útiles en las vacunas de la presente invención.

[0116] Las fracciones de proteína de saliva pueden aislarse fácilmente usando técnicas de laboratorio estándar, que son bien conocidas por la persona experta. Se puede usar cualquier fracción de proteína de saliva de artrópodo, ya que los inventores han determinado que es la masa de la fracción de proteína lo que es importante. Las fracciones de masa 40 kDa o menos, 30 kDa o menos, preferiblemente de 20 a 40 kDa, y más preferiblemente 20 kDa o menos, son particularmente útiles.

[0117] Se proporciona el siguiente protocolo para ejemplificar la fracción de proteína contra la que secuencias candidatas se pueden ensayar. Utiliza la saliva de los mosquitos Anopheles gambiae, aunque se puede emplear cualquier saliva artrópoda.

[0118] Pares de glándulas salivales *Anopheles gambiae* (PEC) se diseccionaron a partir de colonias de mosquitos hembra. Se recogieron quince SGP en 20 µl de PBS y se lisaron añadiendo 5 µl de tampón de muestra SDS-PAGE 5x que contenía 0,25% de 2-β-ME. Después de agitar en vórtice y ebullición durante 5 minutos, la mezcla de proteínas se cargó en un gel Novex 4-20% en gradiente de Tris-Glicina (INVITRO-GEN). El gel se tiñó con plata y se fotografió (véase Figura 9).

[0119] Las flechas discontinuas indican la posición de los puntos de corte para la selección de las fracciones del PPD que pueden ser utilizadas para la inmunización y el estudio (es decir, <20 kDa, 20-40 kDa, 40-80 kDa y> 80 kDa). La flecha sólida indica la posición del punto de corte para la selección de fracciones SGP de <30 kDa y> 30 kDa.

Identificar muestras de proteínas candidatas de la saliva de mosquito

[0120] Tomando un enfoque similar al protocolo ejemplar descrito anteriormente, se prepararon varias muestras de proteína de saliva para el estudio.

[0121] Las glándulas salivales (SG) fueron disecadas de mosquitos hembra Anopheles gambiae y se almacenaron en PBS a -70°C hasta su uso.

[0122] Para el análisis en gel, los GS se lisaron mediante congelación-descongelación, se añadió el tampón de muestra Novex® IEF pH 3-10 (Invitrogen) y el material resultante se analizó en un gel Novex® IEF (Invitrogen). El gel se fijó luego con TCA al 12%, se lavó tres veces en agua y se tiñó con Comassie Blue. El gel resultante se muestra en la Figura 1.

[0123] Después de teñir y decolorar, el gel de IEF se incubó en etanol al 20% durante 10 minutos y se cortó la tira de gel que contenía el carril con las proteínas SG. Esta tira de gel se equilibró durante 5 min en tampón de muestra SDS-PAGE 2x que contenía etanol al 20%, se enjuagó dos veces en tampón de muestra SDS-PAGE y se cargó en el único pocillo de un gel Novex® 4-20% Tris-Glicina (Invitrogen). El gel resultante se muestra en la Figura 2.

[0124] El gel que contiene las proteínas SG separadas fue finalmente teñido usando el kit de mancha Proteosilver (Sigma) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

[0125] A partir del gel, se identificaron cuatro grupos de proteínas (compuestos designados 1, 2, 3 y 4) para el análisis:

Compuesto 1 *Fracción de proteína de glándula salival <20 kDa*
Compuesto 2 *Fracción de proteína de glándula salival 20 kDa <X <40 kDa*
Compuesto 3 *Fracción de proteína de glándula salival 40 kDa <X < 80 kDa*
Compuesto 4 *Fracción de proteína de la glándula salival> 80 kDa*

EXPERIMENTO 1

[0126] Objetivos:

(A) Establecer la eficacia de los candidatos para proteger a los animales frente a la picadura de mosquitos infectados (es decir, Anopheles gambiae infectado por Plasmodium yoelii nigeriensis)
(B) Establecer un nivel de reactividad cruzada de la respuesta antimosquitos inducida por candidatos en diferentes especies de mosquitos (por ejemplo, Anopheles gambiae y Anopheles stephensi).
(C) Establecer la eficacia de los candidatos en la prevención de la infección de mosquitos (Anopheles gambiae y Anopheles stephensi) por Plasmodium yoelii nigeriensis después de morder ratones inmunizados e infectados.

Compuestos candidatos

[0127] Los compuestos seleccionados fueron los identificados anteriormente:

Compuesto 1 *Fracción de proteína de glándula salival <20 kDa*
Compuesto 2 *Fracción de proteína de glándula salival 20 kDa < X <40 kDa*
Compuesto 3 *Fracción de proteína de glándula salival 40 kDa <X <80 kDa*
Compuesto 4 *Fracción de proteína de la glándula salival > 80 kDa*

Cepa y número de animales involucrados:

[0128] Se usan ratones CD1. Hubo cinco grupos experimentales (1, 2, 3, 4 y 5) siendo el grupo 1 el grupo de control negativo y los grupos de 2-5 los grupos de prueba, teniendo cada grupo nueve (9) animales.

Protocolo experimental

[0129] Día 1:4 grupos se inmunizaron (grupos 2, 3, 4 y 5) de 9 ratones CD1 cada uno (N = 4 x 9 = 36) con dosis subcutáneas de compuestos vacunales candidatos (Grupo 2 con compuesto 1, Grupo 3 con el compuesto 2, y así sucesivamente).

[0130] Día 14: Todos los animales se reforzaron con las mismas dosis de compuestos vacunales candidatos a candidatos vacunales (Grupo 2 con compuesto 1, Grupo 3 con compuesto 2, etc.).

[0131] Día 21: Se sangraron todos los animales de prueba. Las muestras se almacenaron congeladas (-20°C) hasta la recolección. Cada grupo se dividió en otros subgrupos: A - 5 animales, B - 4 animales.

Grupo 1A - 5 animales	Grupo 1B - 4 animales
Grupo 2A - 5 animales	Grupo 2B - 4 animales
Grupo 3A - 5 animales	Grupo 3B - 4 animales
Grupo 4A - 5 animales	Grupo 4B - 4 animales
Grupo 5A - 5 animales	Grupo 5B - 4 animales

Subgrupos A

[0132] Día 28: Todos los animales en los subgrupos A fueron desafiados a través de la picadura de 5-9 mosquitos infectados (es decir, *Anopheles gambiae* infectado con *Plasmodium yoelii nigeriensis*) en el área del vientre. Todos los animales se mantuvieron hasta que se estableció por primera vez la parasitemia o durante un máximo de 6 semanas después de la exposición a los mosquitos infectados. Todos los animales se sacrificaron por exsanguinación y las muestras de suero se almacenaron congeladas (-20°C) hasta la recolección.

Subgrupos B

[0133] Día 28: Todos los animales en los subgrupos B se utilizaron para alimentar (en el área del vientre) la siguiente cantidad de mosquitos frescos (no infectados):

5-10 *Anopheles gambiae* Y 5-10 *Anopheles stephensi*

[0134] Todos estos mosquitos fueron ensayados para:

1. Supervivencia durante un período de 8 días.
2. Número de huevos puestos.
3. Número de huevos producidos.
4. Número de adultos (F1) producidos a partir de los huevos puestos.

[0135] Día 32: Todos los animales en los subgrupos B se infectaron con *Plasmodium yoelii nigeriensis* por inoculación IV directa de parásitos.

[0136] Día 32: Una vez que se identificó la infección activa de malaria en todos (o al menos el 75%) animales en el Grupo B, todos los animales infectados se utilizaron para alimentar (en el área abdominal) números grandes (> 10 por ratón) de tanto *Anopheles gambiae* fresco COMO *Anopheles stephensi* fresco.

[0137] Todos estos mosquitos se ensayaron para:

1. Supervivencia durante un período de 8 días.

2. Número de mosquitos con parásitos palúdicos en sus glándulas salivales entre los que sobrevivieron el período de incubación requerido (17 días).

3. Número de huevos puestos.

4. Número de huevos producidos.

5. Número de adultos (F1) producidos a partir de los huevos puestos.

[0138] Después de la alimentación de mosquitos, todos los animales se sacrificaron por exanguinación y las muestras de suero se almacenaron congeladas (-20°C) hasta la recolección.

[0139] Cualquier volumen del compuesto experimental que quedaba al final del estudio se almacenó congelado (-20°C) hasta la recolección.

Resultados

[0140] Las representaciones gráficas de los resultados de los experimentos se muestran en las figuras 3A-3I y 4. El primer conjunto de Figuras (Figuras 3x) muestran datos sobre el efecto de la vacuna sobre la fecundidad de los mosquitos, para cada uno de los Grupos 1 -5, de la siguiente manera:

3A: Por ciento que se alimentó
3B: Promedio que no pusieron huevos
3C: Promedio que no se pusieron huevos
3D: Porcentaje de eclosión
3E: Promedio sin larvas
3F: Promedio sin pupas
3G: Porcentaje de pupación
3H: Porcentaje de aparición
3I: Promedio sin adultos

[0141] Los datos numéricos que sustentan cada una de estas representaciones gráficas A-I se establecen respectivamente (columna A para la Figura 3A, etc.) en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2 - Datos para Figuras 3A-3I

Promedio ± Error Est.	A	B	C	D	E
Grupo 1	82,7±4	29,6±5	37,5±4,6	20,1±3,9	54,6±4,7
Grupo 2	66,7±6,5	17,1±3,8	12±3	9,7±2,4	51,9±7,4
Grupo 3	81,2±3,4	19,1±4,6	16±3,7	12,9±4	44,3±8,7
Grupo 4	73,7±4,9	24,1±3,9	26,4±3,9	15±2,8	56,6±6,6
Grupo 5	75,7±4,5	30,1±4,1	32,4±5	16,9±2,5	55±4,6

Promedio ± Error Est.	F	G	H	I
Grupo 1	15,6±3	82,9±3	14±2,8	92,4±2,6
Grupo 2	7,8±1,8	86,1±5,7	6,9±1,8	80±7,8
Grupo 3	12,6±3,7	77,7±7,3	12,5±3,6	92±1,8
Grupo 4	12,3±2,1	88,5±3,3	10,8±1,9	88,8±2,4
Grupo 5	14,4±2,2	88,4±2,7	12,1±1,8	84,8±3,7

[0142] Los datos que figuran en las Tablas 3A-3I a continuación muestran los valores p obtenidos usando un análisis estadístico no paramétrico de Mann-Whitney de los datos anteriores.

Tabla 3A - Valores de P para el porcentaje que se alimentó

	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Grupo 1				
Grupo 2	0,10504			
Grupo 3	0,41727	0,14813		
Grupo 4	0,14813	0,26543	0,10504	
Grupo 5	0,23235	0,23235	0,26543	0,5

Tabla 3B - Valores de P para la media sin huevos producidos

	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Grupo 1				
Grupo 2	4,6E-05			
Grupo 3	0,00042	0,1612		
Grupo 4	0,04038	0,0032	0,01602	
Grupo 5	0,17836	0,0018	0,00551	0,22172

Tabla 3C - Valores de P para la media sin huevos puestos

	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Grupo 1				
Grupo 2	0,09451			
Grupo 3	0,07626	0,49308		
Grupo 4	0,27329	0,09416	0,10891	
Grupo 5	0,30616	0,01171	0,00879	0,15145

Tabla 3D - Valores de P para la tasa de sombreado porcentual

	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Grupo 1				
Grupo 2	0,46767			
Grupo 3	0,19155	0,29445		
Grupo 4	0,36699	0,33803	0,14632	
Grupo 5	0,40058	0,47907	0,15041	0,40187

Tabla 3E - Valores de P para el promedio sin larvas

	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Grupo 1				
Grupo 2	0,04897			
Grupo 3	0,07371	0,45038		
Grupo 4	0,29801	0,06197	0,11695	
Grupo 5	0,4499	0,0164	0,06524	0,23691

Tabla 3F - Valores de P para la media sin pupas

	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Grupo 1				
Grupo 2	0,06224			
Grupo 3	0,28662	0,22088		
Grupo 4	0,44057	0,04081	0,35186	
Grupo 5	0,40546	0,01118	0,17373	0,25066

Tabla 3G - Valores de P para el porcentaje de pupación

	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Grupo 1				
Grupo 2	0,11277			
Grupo 3	0,3664	0,13511		
Grupo 4	0,11848	0,50798	0,07764	
Grupo 5	0,10627	0,41971	0,08354	0,37388

Tabla 3H - Valores de P para el porcentaje de emergencia

	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Grupo 1				
Grupo 2	0,06876			
Grupo 3	0,12815	0,25697		
Grupo 4	0,059	0,33712	0,2767	
Grupo 5	0,02006	0,4853	0,18532	0,2943

Tabla 31 - Valores de P para la media sin adultos

	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Grupo 1				
Grupo 2	0,04391			
Grupo 3	0,47127	0,06735		
Grupo 4	0,3981	0,03908	0,47468	
Grupo 5	0,46488	0,0123	0,31328	0,24603

[0143] La Figura 4 muestra el porcentaje de supervivencia de los mosquitos en cada uno de los cinco grupos, durante un período de 8 días. La cantidad de mosquitos en cada grupo en el día cero fue la siguiente:

Grupo 1 (control): 100
Grupo 2: 89
Grupo 3: 100
Grupo 4: 99
Grupo 5: 98

[0144] Los datos relevantes para la representación gráfica de la Figura 4 se establecen en la Tabla 4 a continuación:

Promedio ± Error Est.	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Grupo 1	100±0	86±4,2	77±5	73±5,2	61±4,6
Grupo 2	100±0	53,4±5,5	40,4±5,3	36,4±4,9	28±5,2
Grupo 3	100±0	67±4,5	51±4,7	44±4,9	36±4,4
Grupo 4	100±0	78±5,1	62±5,7	60±5,6	51±4,9
Grupo 5	100±0	73±5,6	53,4±6,7	48,4±6,3	41,4±5,6

Promedio ± Error Est.	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
Grupo 1	58±4,8	56±4,4	53±4,5	53±4,5
Grupo 2	23,7±5	21,4±4,8	20±4,8	20±4,8
Grupo 3	30±4,1	28±3,7	28±3,7	28±3,7
Grupo 4	46±5	46±5	43±5,2	43±5,2
Grupo 5	36,7±5	33,7±5,3	29,4±5	29,4±5

[0145] Los datos expuestos en la Tabla 5(i)-5(viii) a continuación muestran los valores p obtenidos usando un análisis estadístico Mann-Whitney no paramétrico de los datos anteriores.

Tabla 5 (i) - Valores de P para el día 1

Día 1	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Grupo 1				
Grupo 2	2,6E-05			
Grupo 3	0,00217	0,0326		
Grupo 4	0,13228	0,0007	0,0387	
Grupo 5	0,0526	0,0071	0,1588	0,2738

Tabla 5 (ii) - Valores de P para el día 2

Dia 2	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Grupo 1				
Grupo 2	1,1E-05			
Grupo 3	0,0003	0,0676		
Grupo 4	0,0274	0,00453	0,06759	
Grupo 5	0,0049	0,07833	0,44598	0,166

Tabla 5 (iii) - Valores de P para el día 3

Día 3	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Grupo 1				
Grupo 2	1,1E-05			
Grupo 3	0,0002	0,20756		
Grupo 4	0,04955	0,00253	0,0213	
Grupo 5	0,00311	0,07692	0,26734	0,10538

Tabla 5 (iv) - Valores de P para el día 4

Día 4	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Grupo 1				
Grupo 2	3,8E-05			
Grupo 3	0,00032	0,12615		
Grupo 4	0,09515	0,00175	0,01525	
Grupo 5	0,0065	0,04759	0,24854	0,09848

Tabla 5 (v) - Valores de P para el día 5

Dia 5	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Grupo 1				
Grupo 2	2,6E-05			
Grupo 3	6,9E-05	0,14515		
Grupo 4	0,07976	0,00198	0,00944	
Grupo 5	0,00393	0,03955	0,14962	0,09848

Tabla 5 (vi) - Valores de P para el día 6

Día 6	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Grupo 1				
Grupo 2	1E-05			
Grupo 3	2,3E-05	0,12817		
Grupo 4	0,12022	0,00081	0,00393	
Grupo 5	0,0034	0,05802	0,22172	0,0558

Tabla 5 (vii) - Valores de P para el día 7

Día 7	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Grupo 1				
Grupo 2	2,3E-05			
Grupo 3	8,4E-05	0,07147		
Grupo 4	0,13648	0,00175	0,01315	
Grupo 5	0,00132	0,09032	0,40795	0,03713

Tabla 5 (viii) - Valores de P para el día 8

Día 8	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Grupo 1				
Grupo 2	2,3E-05			
Grupo 3	8,4E-05	0,07147		
Grupo 4	0,13648	0,00175	0,01315	
Grupo 5	0,00132	0,09032	0,40795	0,03713

EXPERIMENTO 2: Inducción de producción de citocina por inmunización con antígenos polipeptídicos

Péptidos y proteínas recombinantes

[0146] A partir del experimento 1, la fracción más efectiva se estudió adicionalmente, para identificar polipéptidos para los que se pueden emplear en vacunas. La utilidad de los péptidos de la presente invención se determinó usando el siguiente protocolo.

Vacunas

[0147] Todos los polipéptidos en estudio (preparaciones de antígeno) se sintetizan mediante la química de Fmoc.

[0148] Ratones de seis a diez semanas de edad C57BL/6 se inmunizaron por vía subcutánea con una dosis de 200 µl de la preparación antigénica por ratón. En el grupo de prueba, cada dosis de la preparación de antígeno contiene una mezcla equimolar de los péptidos (10 nmol cada uno) preparados en adyuvante (Sigma) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En el grupo de control, cada dosis de la preparación de antígeno contiene una dosis equivalente de un polipéptido no relevante preparado en IFA (Sigma) de acuerdo con las instrucciones del fabricante (preparación de NRP).

[0149] El día 15 después de la inmunización, todos los animales reciben una vacuna de refuerzo usando las mismas dosis y la misma vía de administración que originalmente.

[0150] Finalmente, el día 20 todos los animales son sacrificados y se recogen sus bazos y sueros.

ELISA de citocinas

[0151] Se reúnen bazos de ratón que pertenecen al mismo grupo experimental, se presionan suavemente a través de tamices celulares y células rojas de la sangre eliminadas por tratamiento con tampón de lisis de glóbulos rojos (nueve partes de 0,16 M NH_4Cl y una parte de 0,17 M Tris, pH 7,2). Las suspensiones de esplenocitos de cada grupo experimental se colocan en placas de 96 pocillos por cuadruplicado a una densidad de 4 x 10^6 células/pocillo en medio IMDM (Invitrogen) suplementado con β-mercaptoetanol 0,02 mM (Sigma), 50 IU/50 mg/ml de penicilina/estreptomicina (Sigma) y 10% FCS (Sigma) y que contiene cada uno de los antígenos polipeptídicos en estudio (2 mM). Después de 3 días de incubación a 37°C, el sobrenadante se recoge y se analiza para detectar IFN-γ e IL-4 mediante un ELISA de citoquina sándwich de acuerdo con el protocolo del fabricante (Pharmingen). Los límites de detección más bajos para el ensayo son 9,77 pg/ml para IL-4 y 39,06 pg/ml para IFN-γ.

ELISA específico de IgG2a

[0152] Se recubren placas de 96 pocillos ELISA de microtitulación (Becton-Dickinson) con 2 mM de cada polipéptido experimental en PBS. Después de una noche en la incubación a 4°C, las placas se lavan dos veces en PBST (PBS que contiene 0,05% de Tween 20) y los pocillos se bloquean con BSA al 1% Fracción V en PBST. Después de 1 h de incubación, las placas se lavan tres veces en PBST y se agregan a los pocillos un rango de diluciones de suero de prueba y control en PBST. Después de 2 h de incubación, las placas se lavan seis veces en PBST, y se añaden los sueros primarios de anti-Ig2a de ratón a todos los pocillos. Después de 1 h de incubación, las placas se lavan

seis veces en PBST, y se añaden sueros anti-ratón anti-Ig2a de ratón a todos los pocillos. Después de 1 hora de incubación, las placas se lavan siete veces con sustrato PBST y TMB en todos los pocillos. Después de 20-30 minutos de incubación, la reacción se detiene con HCl y se lee la absorbancia a 450 nm.

Análisis estadístico

[0153] Se establecen diferencias estadísticamente significativas en la respuesta de IFN-γ a diferentes antígenos entre los grupos de prueba y control a través del análisis no paramétrico de Mann-Whitney de las muestras. Las diferencias se consideran estadísticamente significativas si el valor p está por debajo de 0,05.

EXPERIMENTO 3 - Evaluación de la respuesta inmune a varios polipéptidos:

[0154] Se investigaron los siguientes polipéptidos: SEQ ID 20, SEQ ID 28, SEQ ID 30, SEQ ID 31, SEQ ID 32 y SEQ ID 35. Estos péptidos se mezclaron juntos para formar una vacuna candidata para la prueba (llamada la mezcla de péptido AGS).

[0155] El tipo y nivel de la respuesta inmune inducida por la vacunación con estos péptidos se evaluó de acuerdo con el protocolo que se muestra a continuación:

Día 1: Inmunizar 2 grupos de 4 ratones CD1 cada uno con las siguientes dosis subcutáneas de productos candidatos para vacunas:

- Mezcla de péptido no relevante (NRP) (10 nmol cada uno) + ISA-51
- Mezcla de péptidos AGS (10 nmol cada uno) + ISA-51

Día 15: Impulsar a todos los animales con las mismas dosis de productos vacunales candidatos.

Día 21: Sangrar definitivamente a todos los animales. Cosechar los bazos individualmente y evaluar la reactividad de IFN-gamma a:

- Péptidos AGS individuales (2 μM cada uno)
- Mezcla AGS (0,5 μM y 2 μM cada uno)
- Con A (7,5 μg/ml)
- Blanco

Post-día 21: Ensayar todos los sueros para determinar la reactividad contra los péptidos AGS.

Resultados

[0156] La producción de IFN-gamma después de una estimulación de 96 horas *in vitro* con los antígenos se indica en el gráfico de la Figura 5.

[0157] Las respuestas de IFN-gamma a SEQ ID 28, SEQ ID 30 y SEQ ID 35 así como a la preparación de la mezcla AGS son estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

[0158] La SEQ ID 20, la SEQ ID 31 y la SEQ ID 32 inducen una respuesta más alta en los animales inmunizados con mezcla AGS, pero también parecen ser estimulantes, de una manera no específica, a los esplenocitos de ratones inmunizados con mezcla de NRP.

[0159] La respuesta total de Ig en el suero a los antígenos indicados en el gráfico de la Figura 6. Respuestas totales de Ig con la SEQ ID 20 y SEQ ID 30 son estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

EXPERIMENTO 4 - Estudio de desafío después de la inmunización con mezcla de péptidos AGS:

[0160] Para ensayar la capacidad de la preparación de la mezcla AGS para conferir protección contra la infección natural por malaria, los ratones CD1 se inmunizaron y desafiaron de acuerdo con el siguiente protocolo:

Día 0: Sangrado de prueba a todos los animales. Retenga las muestras para un análisis posterior.

Día 1: Inmunizar 2 (dos) grupos de 8 ratones CD1 cada uno con las siguientes dosis subcutáneas de productos candidatos para vacunas:

- Mezcla de péptido no relevante (NRP) (10 nmol cada uno) + ISA-51
- Mezcla de péptidos AGS (10 nmol cada uno) + ISA-51

Día 7: Sangrado de prueba a todos los animales. Retenga las muestras para un análisis posterior.

Día 14: Impulsar a los animales con las mismas dosis de productos candidatos para vacunas.

Día 21: Sangrado de prueba a todos los animales. Retenga las muestras para un análisis posterior.

Día 28: Todos los animales son desafiados a través de la picadura de 8 mosquitos infectados (es decir, *Anopheles gambiae* infectado por *Plasmodium yoelii nigeriensis*) en el área del vientre. Todos los animales se mantienen hasta que se establece la parasitemia o durante un máximo de 6 semanas después de la exposición con mosquitos infectados.

Día 70 (max): Sangrado terminal a todos los animales.

Resultados

[0161] La respuesta total de Ig en los sueros a la mezcla AGS en el día 21 se indica en el gráfico de la Figura 7.

[0162] Un animal en el grupo inmunizado de la mezcla AGS mostró una respuesta de Ig total significativamente menor que los restantes animales en el grupo (<50% de respuesta de Ig total promedio en el grupo de la mezcla AGS).

[0163] El día del desafío, un animal en el grupo inmunizado con mezcla de NRP y dos animales en el grupo inmunizado con mezcla AGS no pudo ser desafiado debido a una escasez de mosquitos infecciosos.

[0164] De los animales que fueron desafiados, aquellos en el grupo inmunizado con la mezcla AGS mostraron una tasa de supervivencia incrementada que aquellos en el grupo inmunizado de control con la mezcla NRP (véase Figura 8). El único animal que murió en el grupo inmunizado de mezcla AGS fue el mismo que no había logrado desarrollar una fuerte respuesta de anticuerpos a la preparación de AGS.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0165]

<110> PepTcell Limited

<120> Secuencias y composiciones de péptidos

<130> P40013EPD3

<140> PCT/EP 08/061824
<141> 2008-09-05

<150> GB 0717864.3
<151> 2007-09-13

<160> 134

<170> PatentIn versión 3.1

<210> 1
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 1

```
His Leu Thr Leu Phe Thr Val Ala Val Leu Leu Leu Ala Ala Ala Ala
1               5                   10                  15

Leu Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Tyr Ser Thr Thr Leu Thr Pro Pro
            20                  25                  30
```

<210> 2
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 2

```
Pro Leu Ser Tyr Cys His Leu Phe Leu Thr His Thr Leu Ala Arg Ala
1               5                   10                  15

Leu Ser Phe Ser Arg Ser Asp Cys Leu
            20                  25
```

<210> 3
<211> 24
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 3

```
Lys Asn Val Phe Phe Ala Leu Leu Leu Val Val Leu Val Cys Cys Leu
1               5                   10                  15

Val Ser Val Gln Gly Asn Glu Ile
            20
```

<210> 4
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 4

```
Lys Leu Leu Val Leu Leu Ile Cys Leu Phe Phe Tyr His Thr His Cys
1               5                   10                  15

Thr Thr Ala Tyr Leu Trp Leu Ala Met Gly Val
            20                  25
```

<210> 5
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 5

Phe Leu Lys Gly Ser Phe Pro Arg Phe Gln Met Cys Val Met Leu Ile
1 5 10 15

Gly Phe Phe Ser Ser Ala Lys Cys Leu
20 25

<210> 6
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 6

Asn Asp Tyr Gln Ala Leu Leu Gly Leu Cys Cys Pro Trp Ile Asp Leu
1 5 10 15

Ala Ala Ala Asp Leu Pro Met Arg Arg His Ala Lys Ala
20 25

<210> 7
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 7

Phe Tyr Ser Val Gly Lys Leu Val Lys Val Leu Leu Val Met Ala Val
1 5 10 15

Cys Cys Leu Leu Leu Cys Thr Ala Pro Thr Gly Ala Asp Pro Leu
20 25 30

<210> 8
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 8

Met Lys Phe Ala Phe Ala Phe Val Leu Ile Ala Leu Phe Ala Val Phe
1 5 10 15

Ala Val Ser Gln Ala Leu Pro Gln Pro Glu Gln Ala Ala Ala
20 25 30

<210> 9

<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 9

Asp Gly Ala Ser Ala Ile Thr Lys Ile Val Leu Glu Leu Thr Pro Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Ala Val
20

<210> 10
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 10

Thr Leu Phe Ile Phe Leu Val Cys Cys Gln Ile Pro Leu Phe Gly Ile
1 5 10 15

Met Ser Ser Asp Ser Ala Asp Pro Phe Tyr Trp Ile Arg Val Ile Leu
20 25 30

Ala

<210> 11
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 11

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

Leu Ser Ile Val Gly Lys
20

<210> 12
<211> 38
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 12

Leu Tyr Ser Gly Tyr Arg Leu Leu Val Leu Leu Val Met Thr Val Cys
1 5 10 15

Cys Leu Leu Leu Phe Ile Ala Pro Thr Gly Ala Asp Pro Leu Pro Gly
20 25 30

Gln Thr Gln Arg Thr Leu
35

<210> 13
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 13

Met Tyr Cys Val Ile Lys Gly Lys Thr Gly Gly Tyr Cys Asn Ser Glu
1 5 10 15

Gly Leu Cys Thr Cys Arg Ala Glu Asp Leu His Phe Leu Leu Lys Pro
20 25 30

Ile Ile Asn Lys Asp
35

<210> 14
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 14

Asn Ala Glu Asp Pro Arg Thr Glu Leu Ile Gly Cys Gly Ser Val Leu
1 5 10 15

Phe His Leu Ala Ala Asn Arg Leu Ser Leu Gln Leu Glu Glu Phe Ala
20 25 30

Val Cys Lys Arg
35

<210> 15
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> polipéptido inmunogénico
<400> 15

Ala Leu Ile Gly Leu Leu Leu Cys Ser Val Gln Ser Val Thr Ala Asn
1 5 10 15

Asp Pro Val Asp Ala Leu Gly Ala Cys Ser Gly Asn Leu Phe Gly Leu
20 25 30

Leu Met Thr Arg Leu
35

<210> 16
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 16

Ser Lys Leu Phe Val Leu Ala Phe Leu Cys Leu Ala Leu Val Val Val
1 5 10 15

Val Gln Ser Ala Pro Gln Tyr Ala Arg Gly Asp Val Pro Thr
20 25 30

<210> 17
<211> 38
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 17

Ser Met Leu Val Ala Phe Ala Thr Leu Ser Val Ala Leu Val Val Val
1 5 10 15

Val Ala Ile Pro Ala Asn Phe Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Gly Tyr Phe
20 25 30

Ile Asn Gly Thr Gly Gln
35

<210> 18
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 18

Ile Tyr Glu Lys Leu Pro Ala Tyr Leu Ser Glu Val Ser Ala Arg Val
1 5 10 15

Asn Val Leu Gln Val Ser Leu Gln His Asp Leu Pro Asn Leu Gln
20 25 30

<210> 19
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido inmunogénico

<400> 19

Glu Met Lys Leu Ala Lys Val Ala Leu Val Thr Ile Ser Leu Trp Phe
1 5 10 15

Met Ala Trp Thr Pro Tyr Leu Val Ile Asn Phe Thr Gly Ile
20 25 30

<210> 20
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 20

Leu Leu Pro Ala Lys Val Ile Pro Asp Lys Thr Ala Ala Tyr Val Ala
1 5 10 15

Tyr Gly Gly Gln Glu Thr Leu Val Glu His Val Glu Val Leu Val
20 25 30

<210> 21
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 21

Phe Tyr Thr Cys Phe Leu Gly Thr Ser Ser Leu Ala Gly Phe Lys Asn
1 5 10 15

Ala Val Asp Tyr Asp Glu Leu Leu Lys Ala Gly
20 25

<210> 22

<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 22

```
Val Leu Glu Val Leu Gly Phe Val Glu Asp Asn Gly Glu Leu Val Phe
1               5                   10                  15

Gln Glu Leu Leu Gly Val Leu Lys Met Val Asp Pro Asp Gly Asp
            20                  25                  30
```

<210> 23
<211> 45
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 23

```
Lys Leu Thr Pro Thr Val Val Val Val Leu Leu Cys Leu Thr Phe Val
1               5                   10                  15

Ala Asp Ala Leu Thr Ile Gln Glu Leu Arg Ala Gln Ile Ala Gln Gln
            20                  25                  30

Arg Ile Gln Gln Arg Tyr Gly Val Thr Val Ala Thr Thr
        35                  40                  45
```

<210> 24
<211> 38
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 24

```
Ser Leu Ser Asp Tyr Gly Leu Ile Glu Leu Lys Glu His Cys Leu Glu
1               5                   10                  15

Cys Cys Gln Lys Asp Thr Glu Ala Asp Ser Lys Leu Lys Val Tyr Pro
            20                  25                  30

Ala Ala Val Leu Glu Val
        35
```

<210> 25
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 25

Thr Tyr Ile Cys Phe Ile Leu His Gly Val Ser Glu Ile Ile Pro Gln
1 5 10 15

Gln Gln Lys Lys Thr Met Lys Phe Leu Leu Leu Val Ala Ser Val Leu
20 25 30

Cys Leu Val Leu Ile
35

<210> 26
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 26

Arg Tyr Phe Val Val Ile Ala Leu Ile Cys Pro Leu Ile Ile Val Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ala Val
20

<210> 27
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 27

Leu Leu Leu Tyr Leu Asp Ala Ala Asp Leu Arg Arg Ala Leu His Gln
1 5 10 15

Tyr Gln Leu Leu Ala Ala Gln Gly Asp Arg His Leu Pro Gln Gln Ile
20 25 30

Val Lys Phe Val
35

<210> 28
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 28

Val Leu Leu Thr Pro Ala Leu Gln Ala Tyr Ile Met Asp Glu His Asn
1 5 10 15

Leu Asn Arg Ser Asn Ile Ala Leu Gly Arg Ile Arg Pro Tyr Pro Ser
20 25 30

Ala Val Lys Met Pro
35

<210> 29
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 29

Val Leu Lys Gly Glu Thr His Lys Ala Leu Lys Leu Lys Asp Gly Gly
1 5 10 15

His Tyr Leu Val Glu Phe Lys Ser Ile Tyr Met
20 25

<210> 30
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 30

Val Leu His Ser Met Leu Val Asn Ala Ser Leu Ala Glu Met Val Lys
1 5 10 15

Glu Ser Tyr Gln Thr His Gly Ala Asp Gly Arg Met Val Val Arg Met
20 25 30

Leu Lys Phe Val Arg Leu Leu Pro
35 40

<210> 31
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 31

Arg Val Arg Ala Leu Arg Ala Leu Leu Glu Thr Leu Leu Gln His Gln
1 5 10 15

Gly Glu Gln Asn Asn Asp Val Tyr Leu Ile Arg Leu Ala His Glu Thr
20 25 30

<210> 32
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 32

Glu Leu Gln Gln Ala Leu Ser Ser Leu Asn Ala Gly Ser Gly Ser Cys
1 5 10 15

Ala Glu Val Phe Asn Ala Tyr Leu Pro Val His Asn Lys Tyr Ile Gly
20 25 30

Val Ser Arg Lys Ile
35

<210> 33
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico
<400> 33

Lys Phe Tyr Arg Leu Ile Ser Thr Leu Leu Val Val Val Val Ile Ala
1 5 10 15

Pro Arg His Gln Cys Ser Pro Phe Phe Phe Gln Tyr Asn Arg Pro Tyr
20 25 30

Leu

<210> 34
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 34

Asn Tyr Val Pro Asp Val Ser Ala Leu Glu Gln Asp Ile Ile Glu Val
1 5 10 15

Asp Pro Glu Thr Lys Glu Met Leu Lys His Leu Asp Phe Asn Asn Ile
20 25 30

Val Val Gln Leu
35

<210> 35
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 35

Gln Tyr Ser Met Glu Cys Leu Glu Ala Ala Glu Pro Lys Tyr Leu Asp
1 5 10 15

Gly Leu Lys Thr Leu Ala Asp Glu Thr Ala Gln Cys
20 25

<210> 36
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 36

Glu Tyr Ala Gln Val Thr Lys Met Leu Gly Asn Gly Arg Leu Glu Ala
1 5 10 15

Met Cys Phe Asp Gly Val Lys Arg Leu Cys His Ile Arg Gly Lys Leu
20 25 30

<210> 37
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 37

Lys Leu Phe Leu Thr Leu Leu Ser Thr Leu Ser Val Ala Met Val Phe
1 5 10 15

Ala Leu Pro Ala His His His Ser Arg Gly
20 25

<210> 38
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 38

Glu Leu Glu Glu Ala Arg Leu Val Ala Glu Glu Leu Glu Glu Arg Gln
1 5 10 15

Gln Glu Leu Asp Tyr Leu Lys Arg Tyr Leu Val Gly Arg Leu Gln Ala
20 25 30

Val

<210> 39
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 39

Ser Tyr Phe Leu Thr Val Cys Leu Leu Ala Leu Val Gln Ser Glu Thr
1 5 10 15

Val Gln Asp

<210> 40
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 40

Ala Met Thr Asn Ala Asn Leu Val Gly Leu Thr Ile Ser Leu Ala Tyr
1 5 10 15

Ala Ile Phe Phe Leu Leu Tyr Thr Pro Pro Thr Gly Arg Ser Ser
20 25 30

<210> 41
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 41

```
Ser Phe Ala Trp Leu Leu Tyr Gly Ile Ile Leu Arg Ser Asn Phe Leu
1               5                   10                  15

Val Val Gln Asn Leu Met Ala Leu Ala Leu Ser Ala Val Gln Leu Ser
            20                  25                  30

                            Leu Phe Ile Ile
                                    35
```

<210> 42
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 42

```
Ala Phe Pro Phe Ile Ser Gly Phe Leu Ser Cys Phe Met Trp Leu Lys
1               5                   10                  15

Tyr Gly Val Leu Thr Glu Glu Ser Thr Leu Ile Leu Val Asn Phe Ile
            20                  25                  30

Gly Ser Ala Leu
        35
```

<210> 43
<211> 24
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 43

```
Gly Leu Leu Cys Cys Cys Leu Ala Val Leu Phe Phe Ala Ser Pro Leu
1               5                   10                  15

Thr Met Leu Ala His Val Ile Arg
            20
```

<210> 44
<211> 26

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 44

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

Val Pro Tyr Ala Ala Ala Glu Lys Val Trp
20 25

<210> 45
<211> 48
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 45

Met His Leu Thr Leu Phe Thr Val Ala Val Leu Leu Leu Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Leu Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Tyr Ser Thr Thr Leu Thr Pro
20 25 30

Pro Ala Pro Pro Arg Leu Ser His Leu Gly Ile Thr Ile Gly Arg Ile
35 40 45

<210> 46
<211> 46
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 46

Met Pro Leu Ser Tyr Cys His Leu Phe Leu Thr His Thr Leu Ala Arg
1 5 10 15

Ala Leu Ser Phe Ser Arg Ser Asp Cys Leu Lys Phe Ser Glu Lys Arg
20 25 30

Leu Leu Phe Ser Gly Ser Lys Thr Phe Pro Thr Thr Leu Leu
35 40 45

<210> 47
<211> 56
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 47

Met Lys Asn Val Phe Phe Ala Leu Leu Leu Val Val Leu Val Cys Cys
1 5 10 15

Leu Val Ser Val Gln Gly Asn Glu Ile Ile Gln Asn Val Val Lys Arg
20 25 30

Ser Ile Pro Leu Arg Gln Leu Ile Leu Gln His Asn Ala Leu Asp Asp
35 40 45

Ser Asn Ser Asp Ser Gly Ser Gln
50 55

<210> 48
<211> 56
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 48

Met Cys Ile Phe Phe Gln Ala Gly Ile Lys Leu Leu Val Leu Leu Ile
1 5 10 15

Cys Leu Phe Phe Tyr His Thr His Cys Thr Thr Ala Tyr Leu Trp Leu
20 25 30

Ala Met Gly Val Glu Ala Lys Ser Ile Lys Ala Arg Gly Thr Ala His
35 40 45

Ser Lys Ser Arg Thr Ser Thr Asn
50 55

<210> 49
<211> 57
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 49

Met Phe Leu Lys Gly Ser Phe Pro Arg Phe Gln Met Cys Val Met Leu
1 5 10 15

Ile Gly Phe Phe Ser Ser Ala Lys Cys Leu Met Cys Phe Ala Asp Trp
20 25 30

Glu Gly Met Leu Leu Met Thr Met Glu Val Phe Asp Phe Gln Leu Ile
35 40 45

Val Phe Thr Pro Val Leu Lys Arg Ser
50 55

<210> 50
<211> 65
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 50

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

Gln Ala Leu Leu Gly Leu Cys Cys Pro Trp Ile Asp Leu Ala Ala Ala
            20                  25                  30

Asp Leu Pro Met Arg Arg His Ala Lys Ala Arg Glu Ala Ile Asn Phe
        35                  40                  45

Leu Leu Gln Ala His Glu Ala Gly Pro Asn Glu Glu Pro Ser Leu Pro
    50                  55                  60

Ala
65
```

<210> 51
<211> 78
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 51

```
Met Lys Phe Tyr Ser Val Gly Lys Leu Val Lys Val Leu Leu Val Met
1               5                   10                  15

Ala Val Cys Cys Leu Leu Leu Cys Thr Ala Pro Thr Gly Ala Asp Pro
            20                  25                  30

Leu Pro Gly Arg Asp Arg Asn Thr Ile Ala Asn Lys Ser Lys Asp Lys
        35                  40                  45

Lys Ala Ser Ala Pro Lys His Ser Leu Gly Thr Gly Ala Arg Met Ala
    50                  55                  60

Leu Thr Gly Gly Gly Val Leu Gly Gly Val Leu Thr Asn Met
65                  70                  75
```

<210> 52
<211> 83
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 52

Met Lys Phe Ala Phe Ala Phe Val Leu Ile Ala Leu Phe Ala Val Phe
1 5 10 15

Ala Val Ser Gln Ala Leu Pro Gln Pro Glu Gln Ala Ala Ala Ser Ser
20 25 30

Asn Asp Gly Ala Ser Ala Ile Thr Lys Ile Val Leu Glu Leu Thr Pro
35 40 45

Glu Gln Ala Ala Ala Val Gln Lys Met Gly Gly Arg Gly Phe Trp Pro
50 55 60

Ile Met Met Lys Ser Val Lys Lys Ile Met Ala Ile Gly Cys Asp Leu
65 70 75 80

Ile Asp Cys

<210> 53
<211> 77
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 53

Met Gly Ile Lys Phe Leu Glu Ile Ile Lys Pro Phe Cys Gly Ile Leu
1 5 10 15

Pro Glu Ile Ala Lys Pro Glu Arg Lys Ile Gln Phe Arg Glu Lys Val
20 25 30

Leu Trp Thr Ala Ile Thr Leu Phe Ile Phe Leu Val Cys Cys Gln Ile
35 40 45

Pro Leu Phe Gly Ile Met Ser Ser Asp Ser Ala Asp Pro Phe Tyr Trp
50 55 60

Ile Arg Val Ile Leu Ala Ser Asn Arg Gly Thr Leu Met
65 70 75

<210> 54
<211> 85
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 54

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

Val Leu Ser Ile Val Gly Lys Lys Thr Asn Ala Ala Pro Gln Val Thr
20 25 30

Glu Ala Pro Gly Asn Val Gly Ser Thr Tyr Ser Pro Met Ala Asp Ile
35 40 45

Gly Arg Leu Ala Thr Gly Ala Thr Lys Leu Phe Gly Gln Phe Trp Asn
50 55 60

Thr Gly Thr Arg Phe Gly Thr Glu Leu Ser Arg Arg Thr Phe Asp Phe
65 70 75 80

Leu Arg Val Lys Lys
85

<210> 55
<211> 91
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 55

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

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

Cys Leu Leu Leu Phe Ile Ala Pro Thr Gly Ala Asp Pro Leu Pro Gly
35 40 45

Gln Thr Gln Arg Thr Leu Gly Tyr Arg Gly Asn Asp Lys Arg Ala Thr
50 55 60

Pro Pro Met His Ser Leu Gly Ser Gly Ala Arg Met Ala Met Thr Gly
65 70 75 80

Gly Gly Ile Leu Gly Gly Ile Phe Ser Ala Leu
85 90

<210> 56
<211> 93
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 56

Met Asp Gln Cys Ser Val Pro Arg Leu Cys Ile Ile Ile Met Lys Ser
1 5 10 15

Phe Ile Ala Ala Ala Val Ile Ala Leu Ile Cys Ala Ile Ala Val Ser
20 25 30

Gly Thr Thr Val Thr Leu Gln Ser Thr Cys Lys Leu Phe Thr Ala Asp
35 40 45

Val Val Ser Ser Ile Thr Cys Lys Met Tyr Cys Val Ile Lys Gly Lys
50 55 60

Thr Gly Gly Tyr Cys Asn Ser Glu Gly Leu Cys Thr Cys Arg Ala Glu
65 70 75 80

Asp Leu His Phe Leu Leu Lys Pro Ile Ile Asn Lys Asp
85 90

<210> 57
<211> 90
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 57

Met Arg Phe Leu Ser Val Leu Thr Val Gly Leu Leu Val Trp Val Gly
1 5 10 15

Val Phe Ala Thr Val Asn Ala Glu Asp Pro Arg Thr Glu Leu Ile Gly
20 25 30

Cys Gly Ser Val Leu Phe His Leu Ala Ala Asn Arg Leu Ser Leu Gln
35 40 45

Leu Glu Glu Phe Ala Val Cys Lys Arg Ser Asn Pro Gly Tyr Asp Cys
50 55 60

Ser Asp Ser Ile His Arg Ala Ile Ser Asp Leu Gln Gln Gly Leu Phe
65 70 75 80

Asp Leu Asn His Cys Thr Lys Asp Ile Arg
85 90

<210> 58
<211> 92
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 58

Met Arg Phe Cys Cys Val Ala Leu Ile Gly Leu Leu Leu Cys Ser Val
1 5 10 15

Gln Ser Val Thr Ala Asn Asp Pro Val Asp Ala Leu Gly Ala Cys Ser
20 25 30

Gly Asn Leu Phe Gly Leu Leu Met Thr Arg Leu Gln Gln Met Val Glu
35 40 45

Asp Phe Thr Ala Cys Arg Gln Glu Ala Thr Ala Asn Asp Pro Gln His
50 55 60

Asp Arg Ser Asp Ser Ile Gln Arg Ala Lys Val Asp Leu Gln Gln Gln
65 70 75 80

Leu Val Asn Tyr Ser Tyr Cys Thr Lys Asn Ile Gln
85 90

<210> 59
<211> 101
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 59

Met Ala Ser Lys Leu Phe Val Leu Ala Phe Leu Cys Leu Ala Leu Val
1 5 10 15

Val Val Val Gln Ser Ala Pro Gln Tyr Ala Arg Gly Asp Val Pro Thr
20 25 30

Tyr Asp Glu Glu Asp Phe Asp Glu Glu Ser Leu Lys Pro His Ser Ser
35 40 45

Ser Pro Ser Asp Asp Gly Glu Glu Glu Phe Asp Pro Ser Leu Leu Glu
50 55 60

Glu His Ala Asp Ala Pro Thr Ala Arg Asp Pro Gly Arg Asn Pro Glu
65 70 75 80

Phe Leu Arg Asn Ser Asn Thr Asp Glu Gln Ala Ser Ala Pro Ala Ala
85 90 95

Ser Ser Ser Asp Ser
100

<210> 60
<211> 114
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 60

```
Met Lys Ser Met Leu Val Ala Phe Ala Thr Leu Ser Val Ala Leu Val
1               5                   10                  15

Val Val Val Ala Ile Pro Ala Asn Phe Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30

Tyr Phe Ile Asn Gly Thr Gly Gln Ser Phe Asn Phe Ser Gly Glu Ser
        35                  40                  45

Asn Gly Thr Ser Ile Pro Gly Leu Pro Asp Phe Gly Ser Phe Leu Pro
    50                  55                  60

Asn Leu Gly Asn Leu Thr Gln Gln Phe Gly Gly Ser Ser Gly Ala Phe
65                  70                  75                  80

Pro Gln Phe Ser Ile Pro Ser Trp Thr Asn Phe Thr Asp Ala Phe Thr
                85                  90                  95

Ser Ile Leu Pro Phe Phe Gly Asn Gly Gln Gly Gly Gly Phe Pro Phe

    Phe Gly

                100                 102                 110
```

<210> 61
<211> 122
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<220>
<221> misc_feature
<222> (39) .. (39)
<223> Cualquier aminoácido

<400> 61

Met Thr Pro Leu Ile Ala Thr Leu Ala Ala Cys Ala Leu Thr Leu Ser
1 5 10 15

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

Cys Gly Gln His Tyr Gly Xaa Leu Leu Lys Ala Ser Thr Thr Trp Asn
35 40 45

Glu Lys Glu Cys Asn Gly Ser Thr Lys Leu Ala Ala Cys Val Val Ser
50 55 60

Glu His Glu Gln Ala Tyr Arg Glu Leu Lys Gln Arg Cys Gln Glu Ala
65 70 75 80

His Asp Glu Arg Thr Ala Lys Val Asn Ala Ile Tyr Glu Lys Leu Pro
85 90 95

Ala Tyr Leu Ser Glu Val Ser Ala Arg Val Asn Val Leu Gln Val Ser
100 105 110

Leu Gln His Asp Leu Pro Asn Leu Gln Glu
115 120

<210> 62
<211> 124
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 62

Pro Asp Val Ala Glu Pro Leu Val His His His Leu Arg His Leu Arg
1 5 10 15

Val Leu Ala Ala Ala Ala Asp His His Leu Leu Val His Leu His Pro
20 25 30

Glu Gly Cys Val Arg Ser Arg Glu Glu His Ala Arg Ala Gly Gln Glu
35 40 45

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

Glu Met Lys Leu Ala Lys Val Ala Leu Val Thr Ile Ser Leu Trp Phe
65 70 75 80

Met Ala Trp Thr Pro Tyr Leu Val Ile Asn Phe Thr Gly Ile Phe Lys
85 90 95

Ala Ala Pro Ile Ser Pro Leu Ala Thr Ile Arg Gly Ser Leu Phe Ala
100 105 110

Lys Ala Asn Ala Val Tyr Asn Pro Ile Val Tyr Gly
115 120

<210> 63
<211> 144
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 63

Met Ala Thr Thr Trp Ile Pro Thr Ser Val His Gly Pro Tyr Pro Pro
1 5 10 15

His Met Val Pro Gly Gly Val Asp Ser Asp Gly Ala Gln Ile Phe Val
20 25 30

Gly Arg Ala His His Ala Gly Asp Leu Leu Pro Ala Lys Val Ile Pro
35 40 45

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

Glu His Val Glu Val Leu Val His Lys Gln Leu Ile Trp Asp Thr Ala
65 70 75 80

Ser Ala Gly Gln Val Pro Leu Gly Ala Val Val Gly Gly His Thr Ser
85 90 95

Asp Gly Glu Ile Leu Tyr Val Gly Arg Ala Tyr His Glu Gly Ser Gln
100 105 110

Thr Ile Gly Lys Val Gln Cys Ser His Asn Cys Ile Tyr Ile Pro Tyr
115 120 125

Gly Gly Ala Glu Val Ser Val Pro Thr Tyr Glu Val Leu Cys Glu Arg
130 135 140

<210> 64
<211> 150
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 64

Met Phe Lys Lys Leu Leu Leu Ser Val Gly Leu Val Trp Cys Leu Ile
1 5 10 15

Ser Leu Gly Gln Ala Arg Lys Glu Ser Thr Val Glu Glu Cys Glu Lys
20 25 30

Asn Ile Gly Asp Ser Leu Lys Asp Arg Val Cys Glu Leu Arg Gln Tyr
35 40 45

Thr Pro Val Ser Ser Asp Asp Met Asp Lys His Met Gln Cys Val Leu
50 55 60

Glu Val Val Gly Phe Val Asp Gly Asn Gly Glu Val Lys Glu Ser Val
65 70 75 80

Leu Leu Glu Leu Leu Gln Arg Val Asp Ser Gly Val Asn His Ala Ala
85 90 95

Asn Met Lys Lys Cys Val Thr Glu Ala Ser Thr Ser Gly Ser Asp Lys
100 105 110

Lys Ala Asn Thr Phe Tyr Thr Cys Phe Leu Gly Thr Ser Ser Leu Ala
115 120 125

Gly Phe Lys Asn Ala Val Asp Tyr Asp Glu Leu Leu Lys Ala Gly Lys
130 135 140

Met Gln Thr Ser Asp Pro
145 150

<210> 65
<211> 156
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<220>

<221> misc_feature
<222> (138) .. (138)
<223> Cualquier aminoácido

<220>
<221> misc_feature
<222> (140) .. (140)
<223> Cualquier aminoácido

<400> 65

```
Met Phe Gly Lys Leu Leu Pro Cys Ala Ile Leu Leu Trp Cys Leu Phe
1               5                   10                  15

Ser Leu Gly Gln Ala Arg Gln Glu Glu Thr Val Glu Glu Cys Glu Arg
            20                  25                  30

Asn Ile Pro Ala Ser Leu Lys Glu Arg Val Cys Glu Leu Arg Gln Tyr
        35                  40                  45

Thr Pro Val Gln Gly Lys Asp Met Asp Ser His Met Gln Cys Val Leu
    50                  55                  60

Glu Val Leu Gly Phe Val Glu Asp Asn Gly Glu Leu Val Phe Gln Glu
65                  70                  75                  80

Leu Leu Gly Val Leu Lys Met Val Asp Pro Asp Gly Asp His Ala Gly
                85                  90                  95

Ser Met Lys Lys Cys Asn Gly Glu Ala Glu Lys Val Asp Thr Ser Ser
            100                 105                 110

Lys Ala Asn Thr Phe Tyr Thr Cys Phe Leu Gly Thr Ser Ser Ala Gln
        115                 120                 125

Ala Phe Lys Tyr Ala Val Asp Tyr Val Xaa Ala Xaa Arg Ala Gly Lys
    130                 135                 140

Leu Asp Met Gly Thr Thr Phe Asn Ala Gly Gln Val
145                 150                 155
```

<210> 66
<211> 178
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 66

Ala Gly Gly Phe Ser Leu Phe Glu Ala Leu Lys Gln Thr Thr Thr Arg
1 5 10 15

Gly Glu Met Phe Arg Arg Lys Leu Thr Pro Thr Val Val Val Val Leu
20 25 30

Leu Cys Leu Thr Phe Val Ala Asp Ala Leu Thr Ile Gln Glu Leu Arg
35 40 45

Ala Gln Ile Ala Gln Gln Arg Ile Gln Gln Arg Tyr Gly Val Thr Val
50 55 60

Ala Thr Thr Ser Ala Ala Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Ser Ala Ala
65 70 75 80

Thr Thr Ser Glu Ala Thr Thr Thr Ala Ala Ala Ser Thr Thr Gln Ala
85 90 95

Ser Asp Ser Asp Asn Thr Thr Thr Thr Ala Glu Ala Thr Thr Thr Thr
100 105 110

Glu Ala Gln Thr Thr Ser Ser Ser Asp Asn Ser Thr Thr Thr Glu Ala
115 120 125

Ala Ala Thr Thr Thr Ala Ala Ser Glu Thr Thr Ala Asp Ser Ser Ser
130 135 140

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

Gln Val Arg Gln Gln Ala Ile Glu Arg Ala Leu Ala Arg Ala Ala Ala
165 170 175

Phe Gly

<210> 67
<211> 163
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 67

Met Arg Leu Phe Ala Ile Thr Cys Leu Leu Phe Ser Ile Val Thr Val
1 5 10 15

Ile Gly Ala Glu Phe Ser Ala Glu Asp Cys Arg Glu Leu Gly Leu Ile
20 25 30

Lys Ser Gln Leu Phe Cys Ser Ala Cys Ser Ser Leu Ser Asp Tyr Gly
35 40 45

Leu Ile Glu Leu Lys Glu His Cys Leu Glu Cys Cys Gln Lys Asp Thr

50 55 60

Glu Ala Asp Ser Lys Leu Lys Val Tyr Pro Ala Ala Val Leu Glu Val
65 70 75 80

Cys Thr Cys Lys Phe Gly Ala Tyr Pro Gln Ile Gln Ala Phe Ile Lys
85 90 95

Ser Asp Arg Pro Ala Lys Phe Pro Asn Leu Thr Ile Lys Tyr Val Arg
100 105 110

Gly Leu Asp Pro Ile Val Lys Leu Met Asp Glu Gln Gly Thr Val Lys
115 120 125

Glu Thr Leu Ser Ile Asn Lys Trp Asn Thr Asp Thr Val Gln Glu Phe
130 135 140

Phe Glu Thr Arg Leu Ala Lys Val Glu Asp Asp Asp Tyr Ile Lys Thr
145 150 155 160

Asn Arg Val

<210> 68
<211> 182
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 68

Met Ala Gly Ala Ile Thr Tyr Ile Cys Phe Ile Leu His Gly Val Ser
1 5 10 15

Glu Ile Ile Pro Gln Gln Gln Lys Lys Thr Met Lys Phe Leu Leu Leu
20 25 30

Val Ala Ser Val Leu Cys Leu Val Leu Ile Val Ser Ala Arg Pro Ala
35 40 45

Asp Asp Thr Ser Asp Gln Glu Ser Ser Thr Glu Leu Ser Asp Asp Ala
50 55 60

Gly Ala Glu Glu Gly Ala Glu Asp Ala Gly Ser Asp Ala Glu Ala Asp
65 70 75 80

Ala Gly Ala Ala Asp Gly Glu Glu Gly Ala Thr Asp Thr Glu Ser Gly
85 90 95

Ala Glu Gly Asp Asp Ser Glu Met Asp Ser Ala Met Lys Glu Gly Glu

100 105 110

Glu Gly Ala Gly Ser Asp Asp Ala Val Ser Gly Ala Asp Asp Glu Thr
115 120 125

Glu Glu Ser Lys Asp Asp Ala Glu Glu Asp Ser Glu Glu Gly Gly Glu
130 135 140

Glu Gly Gly Asp Ser Ala Ser Gly Gly Glu Gly Gly Glu Lys Glu Ser
145 150 155 160

Pro Arg Asn Thr Tyr Arg Gln Val His Lys Leu Leu Lys Lys Ile Met
165 170 175

Lys Val Asp Thr Lys Asp
180

<210> 69
<211> 166
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 69

Met Glu Trp Arg Tyr Phe Val Val Ile Ala Leu Ile Cys Pro Leu Ile
1 5 10 15

Ile Val Glu Thr Leu Ala Val Ser Asp Cys Val Arg His Val Ser Glu
20 25 30

Ser Ala Arg Asn Thr Val Cys Asp Val Arg Gln Tyr Arg Val Thr Lys
35 40 45

Gly Val Glu Ala Asp Arg Tyr Val Gln Cys Phe Met Thr Ala Leu Gly
50 55 60

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

Leu Asp Ala Val Glu Thr His Asp Gly Val Tyr Thr Asp Ala Val Asp
85 90 95

Val Cys Leu Ser Lys Ala Lys Lys Leu Pro Gly Thr Glu Arg Ser Gly
100 105 110

Tyr Phe Phe Ser Cys Met Leu Arg Thr Glu Ser Ala Leu Asn Phe Arg
115 120 125

Asp Ala Val Glu Leu Gln Glu Leu Arg Val Ala Ser Lys Trp Pro Glu

130 135 140

Gly Glu Arg Phe Asp Arg Ser Lys Val Gln Gln Met Met Arg Glu Leu
145 150 155 160

Asn Ser Gln Leu Arg Cys
165

<210> 70
<211> 161
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 70

Gly Arg Glu Ala Ile Glu Thr Met Arg Thr Glu Gln Arg Asn His Arg
1 5 10 15

Gln Gln Leu Leu Leu Leu Tyr Leu Asp Ala Ala Asp Leu Arg Arg Ala
20 25 30

Leu His Gln Tyr Gln Leu Leu Ala Ala Gln Gly Asp Arg His Leu Pro
35 40 45

Gln Gln Ile Val Lys Phe Val Tyr Ala Ala Pro Arg His Glu Asn Arg
50 55 60

Arg Leu Glu Asn Leu Leu Asp Leu Val Arg Gln Leu Pro Ala Arg Gln
65 70 75 80

Asp Gln Arg Thr Leu Tyr Gln Leu Leu Gln Pro Glu Ile Met Lys Arg
85 90 95

Pro Ala Gln Asn Gln Ser Thr Leu Ala Met Leu Thr Ala Leu Glu Met
100 105 110

Gly Gln Val Val Glu Gly Asn Gly Glu Leu Lys Lys Gln Gln Asp Ala
115 120 125

Met Tyr Gln Leu Val Leu Lys Arg Trp Met Phe Leu Cys Leu Ala Gly
130 135 140

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

Glu

<210> 71
<211> 178
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 71

Met Ala Ile Trp Ile Val Cys Ala Thr Leu Leu Leu Ala Val Leu Ser
1 5 10 15

Val Val Ser Val Gly Gly Gln Tyr Cys Ser Ser Asp Leu Cys Pro Arg
20 25 30

Gly Gly Pro His Val Gly Cys Asn Pro Pro Ser Ser Ser Gly Gly Pro
35 40 45

Thr Cys Gln Gly Lys Gln Lys Ala Arg Lys Val Leu Leu Thr Pro Ala
50 55 60

Leu Gln Ala Tyr Ile Met Asp Glu His Asn Leu Asn Arg Ser Asn Ile
65 70 75 80

Ala Leu Gly Arg Ile Arg Pro Tyr Pro Ser Ala Val Lys Met Pro Thr
85 90 95

Leu Thr Trp Asp Pro Glu Leu Ala Ser Leu Ala Asp Ala Asn Ala Arg
100 105 110

Ser Cys Asn Tyr Gly His Asp Arg Cys Arg Ala Thr Lys Lys Phe Pro
115 120 125

Tyr Ala Gly Gln Asn Ile Ala Ile Thr Gln Phe Phe Gly Tyr Arg Phe
130 135 140

Thr Glu Lys Asp Leu Ile His Lys Phe Val Ser Ser Trp Trp Ser Glu
145 150 155 160

Tyr Leu Asp Ala Arg Pro Glu His Val Arg Lys Tyr Pro Ser Ser Tyr
165 170 175

Ser Gly

<210> 72
<211> 238
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción sintética

<400> 72

Met Lys Leu Ala Ser Ser Glu Asn Val Ile Thr Glu Phe Met Arg Phe
1 5 10 15

Lys Val Arg Met Glu Gly Thr Val Asn Gly His Glu Phe Glu Ile Glu
20 25 30

Gly Glu Gly Glu Gly Arg Pro Tyr Glu Gly His Asn Thr Val Lys Leu
35 40 45

Lys Val Thr Lys Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu Ser
50 55 60

Pro Gln Phe Gln Tyr Gly Ser Lys Val Tyr Val Lys His Pro Ala Asp
65 70 75 80

Ile Pro Asp Tyr Lys Lys Leu Ser Phe Pro Glu Gly Phe Lys Trp Glu
85 90 95

Arg Val Met Asn Phe Glu Asp Gly Gly Val Ala Thr Val Thr Gln Asp
100 105 110

Ser Ser Leu Gln Asp Gly Cys Phe Ile Tyr Lys Val Lys Phe Ile Gly
115 120 125

Val Asn Phe Pro Ser Asp Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Met Gly
130 135 140

Trp Glu Ala Ser Thr Glu Arg Leu Tyr Pro Arg Asp Gly Val Leu Lys
145 150 155 160

Gly Glu Thr His Lys Ala Leu Lys Leu Lys Asp Gly Gly His Tyr Leu
165 170 175

Val Glu Phe Lys Ser Ile Tyr Met Ala Lys Lys Pro Val Gln Leu Pro
180 185 190

Gly Tyr Tyr Tyr Val Asp Ala Lys Leu Asp Ile Thr Ser His Asn Glu
195 200 205

Asp Tyr Thr Ile Val Glu Gln Tyr Glu Arg Thr Glu Gly Arg His His
210 215 220

Leu Phe Leu Arg Ser Arg Ala Pro Pro Pro Pro Pro Leu Thr
225 230 235

<210> 73
<211> 269
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 73

```
Met Ala Gly Gln Arg His Leu Ile Glu Gln Ala Trp Gln Tyr Gly Ala
1               5                   10                  15

Gln Leu Gln His Glu Leu Met Leu Thr Ser Met Glu Ser Asp Arg Val
            20                  25                  30

Gln Arg Ala Leu Val Leu His Ser Met Leu Val Asn Ala Ser Leu Ala
        35                  40                  45

Glu Met Val Lys Glu Ser Tyr Gln Thr His Gly Ala Asp Gly Arg Met
    50                  55                  60

Val Val Arg Met Leu Lys Phe Val Arg Leu Leu Pro Gly Ala Asp Glu
65                  70                  75                  80

Arg Val Ala Val Tyr Lys Gln Leu Ala Glu Leu Leu Lys Ser Asn Gly
                85                  90                  95

Gln Asp Gly Arg Phe Pro Ala Val Ile Phe Ser Thr Asp Val Arg Gln
            100                 105                 110

Leu Glu Asp Arg Tyr Lys Pro Asp His Ala Gln Tyr Glu Gly Lys Val
        115                 120                 125

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

Val Glu Phe Ala Arg Asp Tyr Pro Glu Tyr Phe Ala Arg Val Glu Glu
145                 150                 155                 160

Pro Leu Tyr Glu Thr Leu Lys Gln Gln Trp Ser Ala Glu Gly Leu Asp
                165                 170                 175

Arg Met Val Ser Phe Pro Asn Ala Leu Pro Val Gly Val Gln Arg Val
            180                 185                 190

Arg Ala Leu Arg Ala Leu Leu Glu Thr Leu Leu Gln His Gln Gly Glu
        195                 200                 205

Gln Asn Asn Asp Val Tyr Leu Ile Arg Leu Ala His Glu Thr Gly Arg
    210                 215                 220

Val Glu Ala Thr Val Gly Gln Ala Asp Ala Ala Val Arg Gln Ala Leu
225                 230                 235                 240
```

Asp Asp Val Lys Lys Leu Phe Glu Gln Phe Lys Tyr Gln Arg Gly Phe
245 250 255

Pro Asp Tyr Glu Ala Leu Tyr Lys Leu Phe Lys Gly Leu
260 265

<210> 74
<211> 311
<212> PRT

<213> Anopheles gambiae

<400> 74

Met Ile Val Pro Arg Val Leu Leu Phe Ile Leu Leu Glu Leu Phe Val
1 5 10 15

Gln Ala Thr Gln Ala Phe Lys Ala Leu Asp Pro Glu Glu Ala Trp Tyr
20 25 30

Val Tyr Glu Arg Cys His Glu Asp His Leu Pro Ser Gly Pro Asn Arg
35 40 45

Glu Thr Tyr Leu Lys Thr Trp Lys Phe Trp Lys Leu Glu Pro Asn Asp
50 55 60

Ala Val Thr His Cys Tyr Val Lys Cys Thr Leu Ala Gly Leu Gln Met
65 70 75 80

Tyr Asp Glu Lys Thr Asn Thr Phe Lys Pro Glu Thr Val Pro Val Gln
85 90 95

His Glu Ala Tyr Lys Ser Phe Thr Glu Val Glu Ser Ser Lys Val Asn
100 105 110

Glu Leu Gln Gln Ala Leu Ser Ser Leu Asn Ala Gly Ser Gly Ser Cys
115 120 125

Ala Glu Val Phe Asn Ala Tyr Leu Pro Val His Asn Lys Tyr Ile Gly
130 135 140

Val Ser Arg Lys Ile Tyr His Gly Thr Val Asp Ser Val Ala Lys Ile
145 150 155 160

Tyr Glu Ala Lys Pro Glu Ile Lys Lys Gln Glu Glu Ser Phe Phe Ala
165 170 175

Tyr Cys Ala Lys Lys Ala Leu Gly Ala Asn Gly Lys Glu Gly Tyr Lys
180 185 190

Lys Ile Arg Asp Tyr Glu Leu Ala Asp Ser Ala Glu Phe Arg Asn Ala
195 200 205

Met Asp Cys Val Phe Arg Gly Phe Arg Tyr Met Asp Asp Ser Gly Leu
210 215 220

Lys Val Asp Glu Val Val Arg Asp Phe Asn Leu Ile Asn Lys Ser Asp
225 230 235 240

Leu Glu Pro Glu Val Arg Ser Val Leu Ala Ser Cys Thr Gly Thr His
245 250 255

Ala Tyr Asp Tyr Tyr Ser Cys Leu Leu Asn Ser Ser Val Lys Glu Asp
260 265 270

Phe Arg Asn Ala Phe Tyr Phe His Glu Leu Arg Ser Ala Asn Tyr Gly
275 280 285

Tyr Leu Ala Met Gly Lys Val Tyr Glu Gly Pro Glu Lys Val Lys Glu
290 295 300

Glu Leu Lys Lys Leu Asn Tyr
305 310

<210> 75
<211> 76
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 75

Met Cys Lys Phe Tyr Arg Leu Ile Ser Thr Leu Leu Val Val Val Val
1 5 10 15

Ile Ala Pro Arg His Gln Cys Ser Pro Phe Phe Phe Gln Tyr Asn Arg
20 25 30

Pro Tyr Leu Ser Gln Pro Ser Ser Gln Leu Ala Ser Thr Ala Ala Asn
35 40 45

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

Thr Asp Thr Ala Leu Asp Asp Tyr Gly Thr Arg Val
65 70 75

<210> 76
<211> 131
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 76

Met Gly Arg Val Arg Thr Lys Thr Ile Lys Lys Ala Ser Lys Val Ile
1 5 10 15

Ile Glu Lys Tyr Tyr Thr Arg Leu Thr Met Asp Phe Asp Thr Asn Lys
20 25 30

Arg Ile Val Glu Glu Val Ala Ile Ile Pro Thr Lys Pro Leu Arg Asn
35 40 45

Lys Ile Ala Gly Phe Val Thr His Leu Met Lys Arg Leu Arg His Ser
50 55 60

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

Arg Asp Asn Tyr Val Pro Asp Val Ser Ala Leu Glu Gln Asp Ile Ile
85 90 95

Glu Val Asp Pro Glu Thr Lys Glu Met Leu Lys His Leu Asp Phe Asn
100 105 110

Asn Ile Val Val Gln Leu Thr Asn Pro Thr Ala Pro Gly Tyr Ser Asn
115 120 125

Arg Arg Asn
130

<210> 77
<211> 145
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 77

Met His Ala Lys Pro Ala Phe Val Leu Ile Ala Leu Gly Val Ile Cys
1 5 10 15

Leu Leu Gln Thr Thr Pro Thr Ser Ala Ser Thr Asn His Val Gln Gln
20 25 30

Leu Met Lys Val Phe Arg Ser Met Thr Gln Asn Phe Asp Tyr Thr Lys
35 40 45

Lys Pro Ser Tyr Leu Gln Arg Ala Lys Tyr Gly Val Gln Asn Gln Leu
50 55 60

Arg Asn Pro Leu Val Gln Lys Ala Gly Asn Leu Pro Lys Ser Ala Lys
65 70 75 80

Leu Ser Asp Gly Cys Leu Lys Gln Met Val Ala Arg Val Thr Asp Leu
85 90 95

Glu Ala Ser Phe Tyr Ala Ser Phe Ser Tyr Asn Cys His Asp His Asp
100 105 110

Gln Tyr Ser Met Glu Cys Leu Glu Ala Ala Glu Pro Lys Tyr Leu Asp
115 120 125

Gly Leu Lys Thr Leu Ala Asp Glu Thr Ala Gln Cys Met Arg Asp Gln
130 135 140

Gln
145

<210> 78
<211> 148
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 78

Met Pro Lys Asn Lys Gly Lys Gly Gly Lys Asn Arg Arg Arg Gly Lys
1 5 10 15

Asn Glu Asn Glu Ser Glu Lys Arg Glu Leu Ile Phe Lys Glu Asp Glu
20 25 30

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

Ala Met Cys Phe Asp Gly Val Lys Arg Leu Cys His Ile Arg Gly Lys
50 55 60

Leu Arg Lys Lys Val Trp Ile Asn Gln Gly Asp Ile Ile Leu Ile Gly
65 70 75 80

Leu Arg Asp Tyr Gln Asp Ser Lys Ala Asp Val Ile Leu Lys Tyr Thr
85 90 95

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

Val Arg Ile Asn Glu Thr Val Thr Phe Val Glu Asn Asp Met Asp Asp
115 120 125

Asp Ile Glu Phe Gly Asp Asp Tyr Ser Ser Ser Glu Glu Gly Asp Ala
130 135 140

Ile Asp Ala Ile
145

<210> 79
<211> 168
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 79

Met Lys Leu Phe Leu Thr Leu Leu Ser Thr Leu Ser Val Ala Met Val
1 5 10 15

Phe Ala Leu Pro Ala His His His Ser Arg Gly Gly Asp Gly Ser Ser
20 25 30

Ala Asn Ser Thr Gly Asn Ser Asp Asn Asn Ser Ala Gly Val Pro Asp
35 40 45

Phe Gly Phe Asn Ser Gln Ser Asn Val Pro Gly Phe Gly Asn Gly Gln
50 55 60

Gln Pro Gly Gln Gln Gln Gln Gly Gln Gln Gly Gln Gly Phe Pro Phe
65 70 75 80

Phe Gly Gln Gly Gln Ser Gly Phe Pro Ser Phe Gly Asn Arg Leu Gln
85 90 95

Pro Phe Phe Gly Gln Asn Gln Gln Gly Gln Asp Gly Asp Ala Gln Gln
100 105 110

Gly Arg Gly Val Pro Phe Phe Gly Gln Gly Gly Gly Gln Gly Gly Ile
115 120 125

Pro Ser Phe Gly Ser Gly Gln Gln Asn Gly Gly Val Pro Phe Leu Gly
130 135 140

Asn Gly Gln Gly Gln Ser Gly Phe Pro Ser Phe Gly Asn Gly Gln Gln
145 150 155 160

Gly Gly Asn Phe Pro Phe Phe Gly
165

<210> 80
<211> 166
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 80

Met Lys Leu Tyr Ala Phe Ala Leu Val Leu Cys Val Gly Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Ala Glu Val Asp Ser Val Pro Glu Val Pro Ser Asp Leu Gln Gln
20 25 30

Gln Leu Asp Glu Leu Gln Leu Ala Asp Lys Pro Glu Ala Pro Val Asp
35 40 45

Asp Ala Glu Gln Pro Leu Pro Pro Asn Gly Asp Glu Leu Pro Glu Asp
50 55 60

Ala Pro Glu Pro Val Pro Glu Asp Gly Ser Pro Asp Glu Glu His Leu
65 70 75 80

Glu Glu Glu Gln Glu Glu Glu Ala Glu Ala Asp Glu Glu Glu Ala Asp
85 90 95

Glu Ser Glu Ser Glu Glu Ser Glu Glu Ser Asp Glu Leu Glu Glu Ala
100 105 110

Arg Leu Val Ala Glu Glu Leu Glu Glu Arg Gln Gln Glu Leu Asp Tyr
115 120 125

Leu Lys Arg Tyr Leu Val Gly Arg Leu Gln Ala Val Ala Ile Leu Asp
130 135 140

Arg Arg Val Arg Pro Ala Val Ile Arg Arg Pro Trp Ile Arg Arg Pro
145 150 155 160

Trp Ile Arg Arg Pro Gly
165

<210> 81
<211> 165
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 81

Met Ile Arg Gln Val Ile Ile Ser Tyr Phe Leu Thr Val Cys Leu Leu
1 5 10 15

Ala Leu Val Gln Ser Glu Thr Val Gln Asp Cys Glu Asn Lys Leu Pro
20 25 30

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Cys Glu Ile Arg Arg Tyr Glu Ile Ile
35 40 45

Glu Gly Pro Glu Met Asp Lys His Ile His Cys Val Met Arg Ala Leu
50 55 60

Asp Phe Val Tyr Glu Asp Gly Arg Gly Asp Tyr His Lys Leu Tyr Asp
65 70 75 80

Pro Leu Asn Ile Ile Glu Leu Asp Lys Arg His Asp Val Asn Leu Glu
85 90 95

Lys Cys Ile Gly Glu Cys Val Gln Val Pro Thr Ser Glu Arg Ala His
100 105 110

Val Phe Tyr Lys Cys Leu Leu Lys Ser Thr Thr Gly Arg Thr Phe Lys
115 120 125

Lys Val Phe Asp Leu Met Glu Leu Lys Lys Ala Gly Lys Val Pro Gln
130 135 140

His Gln Arg Tyr Thr Ala Glu Phe Val Gln Ile Met Lys Asp Tyr Asp
145 150 155 160

Lys Ala Leu Asn Cys
165

<210> 82
<211> 224
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 82

Met Glu Ala Ile Ser Glu Ala Leu Gln Pro Tyr Lys Glu Gln Val Gly
1 5 10 15

Met Ala Ala Gly Ile Leu Thr Val Gly Gln Met Phe Ser Gly Cys Phe
20 25 30

Val Cys Asn Asp Ile Arg Lys Lys Gly Thr Thr Asp Gly Phe Ser Ala
35 40 45

Met Pro Phe Val Gly Gly Cys Gly Leu Thr Val Leu Phe Leu Gln His
50 55 60

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

Leu Thr Ile Ser Leu Ala Tyr Ala Ile Phe Phe Leu Leu Tyr Thr Pro
85 90 95

Pro Thr Gly Arg Ser Ser Tyr Trp Arg Gln Val Gly Gly Thr Ala Leu
100 105 110

Phe Thr Ile Thr Leu Leu Gly Tyr Val Lys Val Glu Asn Pro Ser Val
115 120 125

Val Glu Asp Arg Phe Gly Met Ile Ile Thr Val Leu Met Leu Ala Leu
130 135 140

Ile Gly Gln Pro Leu Phe Gly Leu Pro Asp Ile Ile Arg Arg Lys Ser
145 150 155 160

Thr Glu Gly Leu Pro Phe Ala Met Ile Leu Ser Gly Thr Ile Val Gly
165 170 175

Leu Ser Trp Leu Leu Tyr Gly Val Ile Leu Asn Asn Val Phe Val Val
180 185 190

Cys Gln Asn Leu Ala Ala Val Thr Leu Ser Gly Ile Gln Leu Ala Leu
195 200 205

<210> 83
<211> 228
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 83

Met Glu Ser Ile Ala Val Ala Leu Gln Pro Tyr Lys Asp Thr Val Gly
1 5 10 15

Leu Thr Ala Ala Ile Val Thr Val Val Gln Phe Phe Ser Gly Val Leu
20 25 30

Ala Leu Asn Ala Ile Arg Arg Gln Gly Asn Thr Arg Gly Phe Ser Ala
35 40 45

Leu Pro Phe Leu Gly Gly Thr Val Phe Cys Leu Leu Asn Ile Gln Phe
50 55 60

Gly Gln Met Leu Arg Asp Asp Gly Met Ile Arg Val Asn Phe Ile Gly
65 70 75 80

Leu Ala Leu Asn Leu Leu Tyr Val Cys Gly Phe Tyr Leu Tyr Thr Glu
85 90 95

Gly Pro Ala Lys Thr Ala Val Trp Gly Gln Ile Gly Leu Ala Gly Ala
100 105 110

Leu Thr Ala Gly Val Leu Ser Tyr Val Gln Tyr Glu Asp Pro Gln Leu
115 120 125

Val Glu Phe Arg Phe Gly Leu Ile Leu Thr Gly Leu Leu Trp Thr Leu
130 135 140

Val Gly Met Pro Leu Leu Gly Leu Gly Asp Ile Leu Lys Lys Lys Ser
145 150 155 160

Thr Glu Gly Leu Pro Phe Pro Ile Ile Phe Leu Gly Ala Val Val Ser
165 170 175

Phe Ala Trp Leu Leu Tyr Gly Ile Ile Leu Arg Ser Asn Phe Leu Val
180 185 190

Val Gln Asn Leu Met Ala Leu Ala Leu Ser Ala Val Gln Leu Ser Leu
195 200 205

Phe Ile Ile Phe Pro Ser Gly Ala Ala Lys Pro Pro Pro Thr Pro Ala
210 215 220

Lys Lys Arg Asn
225

<210> 84
<211> 229
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 84

Met Asp Gly Ile Met Ser Lys Gly Ser Leu Ala Ser Leu Ala Thr Val
1 5 10 15

Ala Thr Val Leu Gln Phe Leu Thr Gly Thr Val Ile Cys Asn Arg Tyr
20 25 30

Ile Arg Lys Lys Ser Thr Gly Asp Thr Ser Ala Phe Pro Phe Ile Ser
35 40 45

Gly Phe Leu Ser Cys Phe Met Trp Leu Lys Tyr Gly Val Leu Thr Glu
50 55 60

Glu Ser Thr Leu Ile Leu Val Asn Phe Ile Gly Ser Ala Leu Phe Phe
65 70 75 80

Ser Tyr Thr Val Val Phe Phe Ile Phe Cys Val Asn Lys Arg Glu Val
85 90 95

Ile Arg Gln Met Met Val Ile Ser Cys Ile Ile Leu Ser Ala Thr Leu
100 105 110

Tyr Thr Leu Phe Glu Thr Asp Asp Glu Lys Ser Ile Arg Val Ile Gly
115 120 125

Leu Leu Cys Cys Cys Leu Ala Val Leu Phe Phe Ala Ser Pro Leu Thr
130 135 140

Met Leu Ala His Val Ile Arg Thr Gln Asn Thr Asp Ser Leu Pro Phe
145 150 155 160

Pro Ile Ile Met Ala Ser Phe Phe Val Cys Leu Leu Trp Thr Ala Tyr
165 170 175

Gly Val Leu Ile Gly Asp Arg Phe Ile Gln Ile Pro Asn Leu Leu Gly
180 185 190

Gly Ile Leu Ala Gly Ile Gln Leu Thr Leu Tyr Val Ile Tyr Pro Lys
195 200 205

Lys Lys Ala Ser Phe Ser Gly Gly Pro Arg Tyr Ser Pro Leu Val Ser
210 215 220

Glu Asn Pro Ile Leu
225

<210> 85
<211> 115
<212> PRT
<213> Anopheles gambiae

<400> 85

```
Met Ala Ile Arg Val Glu Leu Leu Leu Ala Met Val Leu Leu Pro Leu
1               5                   10                  15

Leu Leu Leu Glu Ser Val Val Pro Tyr Ala Ala Ala Glu Lys Val Trp
            20                  25                  30

Val Asp Arg Asp Lys Val Tyr Cys Gly His Leu Asp Cys Thr Arg Val
        35                  40                  45

Ala Thr Phe Lys Gly Glu Arg Phe Cys Thr Leu Cys Asp Thr Arg His
    50                  55                  60

Phe Cys Glu Cys Lys Glu Thr Arg Glu Pro Leu Pro Tyr Met Tyr Ala
65                  70                  75                  80

Cys Pro Gly Thr Glu Pro Cys Gln Ser Ser Asp Arg Leu Gly Ser Cys
                85                  90                  95

Ser Lys Ser Met His Asp Val Leu Cys Asp Arg Ile Asp Gln Ala Phe
            100                 105                 110

Leu Glu Gln
        115
```

<210> 86
<211> 35
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 86

```
Met His Leu Thr Leu Phe Thr Val Ala Val Leu Leu Leu Ala Ala Ala
1               5                   10                  15

Ala Leu Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Tyr Ser Thr Thr Leu Thr Pro
            20                  25                  30

Pro Ala Pro
        35
```

<210> 87
<211> 28
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 87

Met Pro Leu Ser Tyr Cys His Leu Phe Leu Thr His Thr Leu Ala Arg
1 5 10 15

Ala Leu Ser Phe Ser Arg Ser Asp Cys Leu Lys Phe
20 25

<210> 88
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 88

Met Lys Asn Val Phe Phe Ala Leu Leu Leu Val Val Leu Val Cys Cys
1 5 10 15

Leu Val Ser Val Gln Gly Asn Glu Ile Ile Gln
20 25

<210> 89
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 89

Gly Ile Lys Leu Leu Val Leu Leu Ile Cys Leu Phe Phe Tyr His Thr
1 5 10 15

His Cys Thr Thr Ala Tyr Leu Trp Leu Ala Met Gly Val Glu Ala
20 25 30

<210> 90
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 90

Met Phe Leu Lys Gly Ser Phe Pro Arg Phe Gln Met Cys Val Met Leu
1 5 10 15

Ile Gly Phe Phe Ser Ser Ala Lys Cys Leu Met Cys
20 25

<210> 91
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 91

Lys Gln Asn Asp Tyr Gln Ala Leu Leu Gly Leu Cys Cys Pro Trp Ile
1 5 10 15

Asp Leu Ala Ala Ala Asp Leu Pro Met Arg Arg His Ala Lys Ala Arg
20 25 30

Glu

<210> 92
<211> 35
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 92

Met Lys Phe Tyr Ser Val Gly Lys Leu Val Lys Val Leu Leu Val Met
1 5 10 15

Ala Val Cys Cys Leu Leu Leu Cys Thr Ala Pro Thr Gly Ala Asp Pro
20 25 30

Leu Pro Gly
35

<210> 93
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 93

Met Lys Phe Ala Phe Ala Phe Val Leu Ile Ala Leu Phe Ala Val Phe
1 5 10 15

Ala Val Ser Gln Ala Leu Pro Gln Pro Glu Gln Ala Ala Ala Ser Ser
20 25 30

<210> 94
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 94

Ser Asn Asp Gly Ala Ser Ala Ile Thr Lys Ile Val Leu Glu Leu Thr
1 5 10 15

Pro Glu Gln Ala Ala Ala Val Gln Lys
20 25

<210> 95
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 95

Ala Ile Thr Leu Phe Ile Phe Leu Val Cys Cys Gln Ile Pro Leu Phe
1 5 10 15

Gly Ile Met Ser Ser Asp Ser Ala Asp Pro Phe Tyr Trp Ile Arg Val
20 25 30

Ile Leu Ala Ser Asn
35

<210> 96
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 96

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

Val Leu Ser Ile Val Gly Lys Lys Thr
20 25

<210> 97
<211> 42

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 97

Met Lys Leu Tyr Ser Gly Tyr Arg Leu Leu Val Leu Leu Val Met Thr
1 5 10 15

Val Cys Cys Leu Leu Leu Phe Ile Ala Pro Thr Gly Ala Asp Pro Leu
20 25 30

Pro Gly Gln Thr Gln Arg Thr Leu Gly Tyr
35 40

<210> 98
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 98

Cys Lys Met Tyr Cys Val Ile Lys Gly Lys Thr Gly Gly Tyr Cys Asn
1 5 10 15

Ser Glu Gly Leu Cys Thr Cys Arg Ala Glu Asp Leu His Phe Leu Leu
20 25 30

Lys Pro Ile Ile Asn Lys Asp
35

<210> 99
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 99

Thr Val Asn Ala Glu Asp Pro Arg Thr Glu Leu Ile Gly Cys Gly Ser
1 5 10 15

Val Leu Phe His Leu Ala Ala Asn Arg Leu Ser Leu Gln Leu Glu Glu
20 25 30

Phe Ala Val Cys Lys Arg Ser Asn
35 40

<210> 100
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido inmunogénico

<400> 100

Cys Val Ala Leu Ile Gly Leu Leu Leu Cys Ser Val Gln Ser Val Thr
1 5 10 15

Ala Asn Asp Pro Val Asp Ala Leu Gly Ala Cys Ser Gly Asn Leu Phe

20 25 30

Gly Leu Leu Met Thr Arg Leu Gln Gln
35 40

<210> 101
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 101

Met Ala Ser Lys Leu Phe Val Leu Ala Phe Leu Cys Leu Ala Leu Val
1 5 10 15

Val Val Val Gln Ser Ala Pro Gln Tyr Ala Arg Gly Asp Val Pro Thr
20 25 30

Tyr Asp

<210> 102
<211> 42
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 102

Met Lys Ser Met Leu Val Ala Phe Ala Thr Leu Ser Val Ala Leu Val
1 5 10 15

Val Val Val Ala Ile Pro Ala Asn Phe Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Tyr Phe Ile Asn Gly Thr Gly Gln Ser Phe
35 40

<210> 103
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 103

Asn Ala Ile Tyr Glu Lys Leu Pro Ala Tyr Leu Ser Glu Val Ser Ala
1 5 10 15

Arg Val Asn Val Leu Gln Val Ser Leu Gln His Asp Leu Pro Asn Leu
20 25 30

Gln Glu

<210> 104
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 104

Ser Thr Glu Met Lys Leu Ala Lys Val Ala Leu Val Thr Ile Ser Leu
1 5 10 15

Trp Phe Met Ala Trp Thr Pro Tyr Leu Val Ile Asn Phe Thr Gly Ile
20 25 30

Phe Lys

<210> 105
<211> 35
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 105

Gly Asp Leu Leu Pro Ala Lys Val Ile Pro Asp Lys Thr Ala Ala Tyr
1 5 10 15

Val Ala Tyr Gly Gly Gln Glu Thr Leu Val Glu His Val Glu Val Leu
20 25 30

Val His Lys
35

<210> 106

<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 106

Asn Thr Phe Tyr Thr Cys Phe Leu Gly Thr Ser Ser Leu Ala Gly Phe
1 5 10 15

Lys Asn Ala Val Asp Tyr Asp Glu Leu Leu Lys Ala Gly Lys Met
20 25 30

<210> 107
<211> 35
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 107

Gln Cys Val Leu Glu Val Leu Gly Phe Val Glu Asp Asn Gly Glu Leu
1 5 10 15

Val Phe Gln Glu Leu Leu Gly Val Leu Lys Met Val Asp Pro Asp Gly
20 25 30

Asp His Ala
35

<210> 108
<211> 49
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 108

Arg Arg Lys Leu Thr Pro Thr Val Val Val Val Leu Leu Cys Leu Thr
1 5 10 15

Phe Val Ala Asp Ala Leu Thr Ile Gln Glu Leu Arg Ala Gln Ile Ala
20 25 30

Gln Gln Arg Ile Gln Gln Arg Tyr Gly Val Thr Val Ala Thr Thr Ser
35 40 45

Ala

<210> 109
<211> 42

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 109

Cys Ser Ser Leu Ser Asp Tyr Gly Leu Ile Glu Leu Lys Glu His Cys
1 5 10 15

Leu Glu Cys Cys Gln Lys Asp Thr Glu Ala Asp Ser Lys Leu Lys Val
20 25 30

Tyr Pro Ala Ala Val Leu Glu Val Cys Thr
35 40

<210> 110
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 110

Ala Ile Thr Tyr Ile Cys Phe Ile Leu His Gly Val Ser Glu Ile Ile
1 5 10 15

Pro Gln Gln Gln Lys Lys Thr Met Lys Phe Leu Leu Leu Val Ala Ser
20 25 30

Val Leu Cys Leu Val Leu Ile Val Ser
35 40

<210> 111
<211> 24
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 111

Glu Trp Arg Tyr Phe Val Val Ile Ala Leu Ile Cys Pro Leu Ile Ile
1 5 10 15

Val Glu Thr Leu Ala Val Ser Asp
20

<210> 112
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 112

Gln Leu Leu Leu Leu Tyr Leu Asp Ala Ala Asp Leu Arg Arg Ala Leu
1 5 10 15

His Gln Tyr Gln Leu Leu Ala Ala Gln Gly Asp Arg His Leu Pro Gln
20 25 30

Gln Ile Val Lys Phe Val Tyr Ala
35 40

<210> 113
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 113

Arg Lys Val Leu Leu Thr Pro Ala Leu Gln Ala Tyr Ile Met Asp Glu
1 5 10 15

His Asn Leu Asn Arg Ser Asn Ile Ala Leu Gly Arg Ile Arg Pro Tyr
20 25 30

Pro Ser Ala Val Lys Met Pro Thr Leu
35 40

<210> 114
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 114

Asp Gly Val Leu Lys Gly Glu Thr His Lys Ala Leu Lys Leu Lys Asp
1 5 10 15

Gly Gly His Tyr Leu Val Glu Phe Lys Ser Ile Tyr Met Ala Lys
20 25 30

<210> 115
<211> 44
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 115

Ala Leu Val Leu His Ser Met Leu Val Asn Ala Ser Leu Ala Glu Met
1 5 10 15

Val Lys Glu Ser Tyr Gln Thr His Gly Ala Asp Gly Arg Met Val Val
20 25 30

Arg Met Leu Lys Phe Val Arg Leu Leu Pro Gly Ala
35 40

<210> 116
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 116

Val Gln Arg Val Arg Ala Leu Arg Ala Leu Leu Glu Thr Leu Leu Gln
1 5 10 15

His Gln Gly Glu Gln Asn Asn Asp Val Tyr Leu Ile Arg Leu Ala His
20 25 30

Glu Thr Gly Arg
35

<210> 117
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 117

Val Asn Glu Leu Gln Gln Ala Leu Ser Ser Leu Asn Ala Gly Ser Gly
1 5 10 15

Ser Cys Ala Glu Val Phe Asn Ala Tyr Leu Pro Val His Asn Lys Tyr
20 25 30

Ile Gly Val Ser Arg Lys Ile Tyr His
35 40

<210> 118
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 118

Met Cys Lys Phe Tyr Arg Leu Ile Ser Thr Leu Leu Val Val Val Val
1 5 10 15

Ile Ala Pro Arg His Gln Cys Ser Pro Phe Phe Phe Gln Tyr Asn Arg
20 25 30

Pro Tyr Leu Ser Gln
35

<210> 119
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 119

Arg Asp Asn Tyr Val Pro Asp Val Ser Ala Leu Glu Gln Asp Ile Ile
1 5 10 15

Glu Val Asp Pro Glu Thr Lys Glu Met Leu Lys His Leu Asp Phe Asn
20 25 30

Asn Ile Val Val Gln Leu Thr Asn
35 40

<210> 120
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 120

His Asp Gln Tyr Ser Met Glu Cys Leu Glu Ala Ala Glu Pro Lys Tyr
1 5 10 15

Leu Asp Gly Leu Lys Thr Leu Ala Asp Glu Thr Ala Gln Cys Met Arg
20 25 30

<210> 121
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> polipéptido inmunogénico

<400> 121

Glu Gln Glu Tyr Ala Gln Val Thr Lys Met Leu Gly Asn Gly Arg Leu
1 5 10 15

Glu Ala Met Cys Phe Asp Gly Val Lys Arg Leu Cys His Ile Arg Gly
20 25 30

Lys Leu Arg Lys
35

<210> 122
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 122

Met Lys Leu Phe Leu Thr Leu Leu Ser Thr Leu Ser Val Ala Met Val
1 5 10 15

Phe Ala Leu Pro Ala His His His Ser Arg Gly Gly Asp
20 25

<210> 123
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 123

Ser Asp Glu Leu Glu Glu Ala Arg Leu Val Ala Glu Glu Leu Glu Glu
1 5 10 15

Arg Gln Gln Glu Leu Asp Tyr Leu Lys Arg Tyr Leu Val Gly Arg Leu
20 25 30

Gln Ala Val Ala Ile
35

<210> 124
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 124

Ile Ile Ser Tyr Phe Leu Thr Val Cys Leu Leu Ala Leu Val Gln Ser
1 5 10 15

Glu Thr Val Gln Asp Cys Glu
20

<210> 125
<211> 35
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 125

Asp Ser Ala Met Thr Asn Ala Asn Leu Val Gly Leu Thr Ile Ser Leu
1 5 10 15

Ala Tyr Ala Ile Phe Phe Leu Leu Tyr Thr Pro Pro Thr Gly Arg Ser
20 25 30

Ser Tyr Trp
35

<210> 126
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 126

Val Val Ser Phe Ala Trp Leu Leu Tyr Gly Ile Ile Leu Arg Ser Asn
1 5 10 15

Phe Leu Val Val Gln Asn Leu Met Ala Leu Ala Leu Ser Ala Val Gln
20 25 30

Leu Ser Leu Phe Ile Ile Phe Pro
35 40

<210> 127
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 127

Thr Ser Ala Phe Pro Phe Ile Ser Gly Phe Leu Ser Cys Phe Met Trp
1 5 10 15

Leu Lys Tyr Gly Val Leu Thr Glu Glu Ser Thr Leu Ile Leu Val Asn
20 25 30

Phe Ile Gly Ser Ala Leu Phe Phe
35 40

<210> 128
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 128

Val Ile Gly Leu Leu Cys Cys Cys Leu Ala Val Leu Phe Phe Ala Ser
1 5 10 15

Pro Leu Thr Met Leu Ala His Val Ile Arg Thr Gln
20 25

<210> 129
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 129

Val Glu Leu Leu Leu Ala Met Val Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Glu
1 5 10 15

Ser Val Val Pro Tyr Ala Ala Ala Glu Lys Val Trp Val Asp
20 25 30

<210> 130

<400> 130
000

<210> 131
<211> 510
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 131

Phe Leu Lys Gly Ser Phe Pro Arg Phe Gln Met Cys Val Met Leu Ile
1 5 10 15

Gly Phe Phe Ser Ser Ala Lys Cys Leu Phe Tyr Ser Val Gly Lys Leu
20 25 30

Val Lys Val Leu Leu Val Met Ala Val Cys Cys Leu Leu Leu Cys Thr
35 40 45

Ala Pro Thr Gly Ala Asp Pro Leu Met Lys Phe Ala Phe Ala Phe Val
50 55 60

Leu Ile Ala Leu Phe Ala Val Phe Ala Val Ser Gln Ala Leu Pro Gln
65 70 75 80

Pro Glu Gln Ala Ala Ala Gly Arg Val Met Cys Leu Leu Arg Leu Met
85 90 95

Ser Thr Leu Leu Val Val Leu Ser Ile Val Gly Lys Leu Tyr Ser Gly
100 105 110

Tyr Arg Leu Leu Val Leu Leu Val Met Thr Val Cys Cys Leu Leu Leu
115 120 125

Phe Ile Ala Pro Thr Gly Ala Asp Pro Leu Pro Gly Gln Thr Gln Arg
130 135 140

Thr Leu Ala Leu Ile Gly Leu Leu Leu Cys Ser Val Gln Ser Val Thr
145 150 155 160

Ala Asn Asp Pro Val Asp Ala Leu Gly Ala Cys Ser Gly Asn Leu Phe
165 170 175

Gly Leu Leu Met Thr Arg Leu Ser Lys Leu Phe Val Leu Ala Phe Leu
180 185 190

Cys Leu Ala Leu Val Val Val Val Gln Ser Ala Pro Gln Tyr Ala Arg
195 200 205

Gly Asp Val Pro Thr Leu Leu Pro Ala Lys Val Ile Pro Asp Lys Thr
210 215 220

Ala Ala Tyr Val Ala Tyr Gly Gly Gln Glu Thr Leu Val Glu His Val
225 230 235 240

Glu Val Leu Val Arg Tyr Phe Val Val Ile Ala Leu Ile Cys Pro Leu

245 250 255

Ile Ile Val Glu Thr Leu Ala Val Val Leu Leu Thr Pro Ala Leu Gln
260 265 270

Ala Tyr Ile Met Asp Glu His Asn Leu Asn Arg Ser Asn Ile Ala Leu
275 280 285

Gly Arg Ile Arg Pro Tyr Pro Ser Ala Val Lys Met Pro Val Leu His
290 295 300

Ser Met Leu Val Asn Ala Ser Leu Ala Glu Met Val Lys Glu Ser Tyr
305 310 315 320

Gln Thr His Gly Ala Asp Gly Arg Met Val Val Arg Met Leu Lys Phe
325 330 335

Val Arg Leu Leu Pro Arg Val Arg Ala Leu Arg Ala Leu Leu Glu Thr
340 345 350

Leu Leu Gln His Gln Gly Glu Gln Asn Asn Asp Val Tyr Leu Ile Arg
355 360 365

Leu Ala His Glu Thr Glu Leu Gln Gln Ala Leu Ser Ser Leu Asn Ala
370 375 380

Gly Ser Gly Ser Cys Ala Glu Val Phe Asn Ala Tyr Leu Pro Val His
385 390 395 400

Asn Lys Tyr Ile Gly Val Ser Arg Lys Ile Gln Tyr Ser Met Glu Cys
405 410 415

Leu Glu Ala Ala Glu Pro Lys Tyr Leu Asp Gly Leu Lys Thr Leu Ala
420 425 430

Asp Glu Thr Ala Gln Cys Ser Phe Ala Trp Leu Leu Tyr Gly Ile Ile
435 440 445

Leu Arg Ser Asn Phe Leu Val Val Gln Asn Leu Met Ala Leu Ala Leu
450 455 460

Ser Ala Val Gln Leu Ser Leu Phe Ile Ile Ala Phe Pro Phe Ile Ser
465 470 475 480

Gly Phe Leu Ser Cys Phe Met Trp Leu Lys Tyr Gly Val Leu Thr Glu
485 490 495

Glu Ser Thr Leu Ile Leu Val Asn Phe Ile Gly Ser Ala Leu
500 505 510

<210> 132
<211> 864
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 132

His Leu Thr Leu Phe Thr Val Ala Val Leu Leu Leu Ala Ala Ala Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Tyr Ser Thr Thr Leu Thr Pro Pro
20 25 30

Pro Leu Ser Tyr Cys His Leu Phe Leu Thr His Thr Leu Ala Arg Ala
35 40 45

Leu Ser Phe Ser Arg Ser Asp Cys Leu Lys Asn Val Phe Phe Ala Leu
50 55 60

Leu Leu Val Val Leu Val Cys Cys Leu Val Ser Val Gln Gly Asn Glu
65 70 75 80

Ile Lys Leu Leu Val Leu Leu Ile Cys Leu Phe Phe Tyr His Thr His
85 90 95

Cys Thr Thr Ala Tyr Leu Trp Leu Ala Met Gly Val Asn Asp Tyr Gln
100 105 110

Ala Leu Leu Gly Leu Cys Cys Pro Trp Ile Asp Leu Ala Ala Ala Asp
115 120 125

Leu Pro Met Arg Arg His Ala Lys Ala Asp Gly Ala Ser Ala Ile Thr
130 135 140

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

Phe Ile Phe Leu Val Cys Cys Gln Ile Pro Leu Phe Gly Ile Met Ser
165 170 175

Ser Asp Ser Ala Asp Pro Phe Tyr Trp Ile Arg Val Ile Leu Ala Met
180 185 190

195 200 205

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

Ile Asn Lys Asp Asn Ala Glu Asp Pro Arg Thr Glu Leu Ile Gly Cys
225 230 235 240

Gly Ser Val Leu Phe His Leu Ala Ala Asn Arg Leu Ser Leu Gln Leu
245 250 255

Glu Glu Phe Ala Val Cys Lys Arg Ser Met Leu Val Ala Phe Ala Thr
260 265 270

Leu Ser Val Ala Leu Val Val Val Val Ala Ile Pro Ala Asn Phe Asn
275 280 285

Tyr Gly Gly Gly Gly Gly Tyr Phe Ile Asn Gly Thr Gly Gln Ile Tyr
290 295 300

Glu Lys Leu Pro Ala Tyr Leu Ser Glu Val Ser Ala Arg Val Asn Val
305 310 315 320

Leu Gln Val Ser Leu Gln His Asp Leu Pro Asn Leu Gln Glu Met Lys
325 330 335

Leu Ala Lys Val Ala Leu Val Thr Ile Ser Leu Trp Phe Met Ala Trp
340 345 350

Thr Pro Tyr Leu Val Ile Asn Phe Thr Gly Ile Phe Tyr Thr Cys Phe
355 360 365

Leu Gly Thr Ser Ser Leu Ala Gly Phe Lys Asn Ala Val Asp Tyr Asp
370 375 380

Glu Leu Leu Lys Ala Gly Val Leu Glu Val Leu Gly Phe Val Glu Asp
385 390 395 400

Asn Gly Glu Leu Val Phe Gln Glu Leu Leu Gly Val Leu Lys Met Val
405 410 415

Asp Pro Asp Gly Asp Lys Leu Thr Pro Thr Val Val Val Val Leu Leu
420 425 430

Cys Leu Thr Phe Val Ala Asp Ala Leu Thr Ile Gln Glu Leu Arg Ala
435 440 445

Gln Ile Ala Gln Gln Arg Ile Gln Gln Arg Tyr Gly Val Thr Val Ala
450 455 460

Thr Thr Ser Leu Ser Asp Tyr Gly Leu Ile Glu Leu Lys Glu His Cys
465 470 475 480

Leu Glu Cys Cys Gln Lys Asp Thr Glu Ala Asp Ser Lys Leu Lys Val
485 490 495

Tyr Pro Ala Ala Val Leu Glu Val Thr Tyr Ile Cys Phe Ile Leu His
500 505 510

Gly Val Ser Glu Ile Ile Pro Gln Gln Gln Lys Lys Thr Met Lys Phe
515 520 525

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

Tyr Leu Asp Ala Ala Asp Leu Arg Arg Ala Leu His Gln Tyr Gln Leu
545 550 555 560

Leu Ala Ala Gln Gly Asp Arg His Leu Pro Gln Gln Ile Val Lys Phe
565 570 575

Val Val Leu Lys Gly Glu Thr His Lys Ala Leu Lys Leu Lys Asp Gly
580 585 590

Gly His Tyr Leu Val Glu Phe Lys Ser Ile Tyr Met Lys Phe Tyr Arg
595 600 605

Leu Ile Ser Thr Leu Leu Val Val Val Val Ile Ala Pro Arg His Gln
610 615 620

Cys Ser Pro Phe Phe Phe Gln Tyr Asn Arg Pro Tyr Leu Asn Tyr Val
625 630 635 640

Pro Asp Val Ser Ala Leu Glu Gln Asp Ile Ile Glu Val Asp Pro Glu
645 650 655

Thr Lys Glu Met Leu Lys His Leu Asp Phe Asn Asn Ile Val Val Gln
660 665 670

Leu Glu Tyr Ala Gln Val Thr Lys Met Leu Gly Asn Gly Arg Leu Glu
675 680 685

Ala Met Cys Phe Asp Gly Val Lys Arg Leu Cys His Ile Arg Gly Lys
690 695 700

Leu Lys Leu Phe Leu Thr Leu Leu Ser Thr Leu Ser Val Ala Met Val
705 710 715 720

Phe Ala Leu Pro Ala His His His Ser Arg Gly Glu Leu Glu Glu Ala
725 730 735

Arg Leu Val Ala Glu Glu Leu Glu Glu Arg Gln Gln Glu Leu Asp Tyr
740 745 750

Leu Lys Arg Tyr Leu Val Gly Arg Leu Gln Ala Val Ser Tyr Phe Leu
755 760 765

Thr Val Cys Leu Leu Ala Leu Val Gln Ser Glu Thr Val Gln Asp Ala
770 775 780

Met Thr Asn Ala Asn Leu Val Gly Leu Thr Ile Ser Leu Ala Tyr Ala
785 790 795 800

Ile Phe Phe Leu Leu Tyr Thr Pro Pro Thr Gly Arg Ser Ser Gly Leu
805 810 815

Leu Cys Cys Cys Leu Ala Val Leu Phe Phe Ala Ser Pro Leu Thr Met
820 825 830

Leu Ala His Val Ile Arg Leu Leu Leu Ala Met Val Leu Leu Pro Leu
835 840 845

Leu Leu Leu Glu Ser Val Val Pro Tyr Ala Ala Ala Glu Lys Val Trp
850 855 860

<210> 133
<211> 162
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 133

His Leu Thr Leu Phe Thr Val Ala Val Leu Leu Leu Ala Ala Ala Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Tyr Ser Thr Thr Leu Thr Pro Pro
20 25 30

Pro Leu Ser Tyr Cys His Leu Phe Leu Thr His Thr Leu Ala Arg Ala
35 40 45

Leu Ser Phe Ser Arg Ser Asp Cys Leu Lys Asn Val Phe Phe Ala Leu
50 55 60

Leu Leu Val Val Leu Val Cys Cys Leu Val Ser Val Gln Gly Asn Glu
65 70 75 80

Ile Lys Leu Leu Val Leu Leu Ile Cys Leu Phe Phe Tyr His Thr His
85 90 95

Cys Thr Thr Ala Tyr Leu Trp Leu Ala Met Gly Val Phe Leu Lys Gly
100 105 110

Ser Phe Pro Arg Phe Gln Met Cys Val Met Leu Ile Gly Phe Phe Ser
115 120 125

Ser Ala Lys Cys Leu Asn Asp Tyr Gln Ala Leu Leu Gly Leu Cys Cys
130 135 140

Pro Trp Ile Asp Leu Ala Ala Ala Asp Leu Pro Met Arg Arg His Ala
145 150 155 160

Lys Ala

<210> 134
<211> 205
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polipéptido inmunogénico

<400> 134

Leu Leu Pro Ala Lys Val Ile Pro Asp Lys Thr Ala Ala Tyr Val Ala
1 5 10 15

Tyr Gly Gly Gln Glu Thr Leu Val Glu His Val Glu Val Leu Val Val
20 25 30

Leu Leu Thr Pro Ala Leu Gln Ala Tyr Ile Met Asp Glu His Asn Leu
35 40 45

Asn Arg Ser Asn Ile Ala Leu Gly Arg Ile Arg Pro Tyr Pro Ser Ala
50 55 60

Val Lys Met Pro Val Leu His Ser Met Leu Val Asn Ala Ser Leu Ala
65 70 75 80

Glu Met Val Lys Glu Ser Tyr Gln Thr His Gly Ala Asp Gly Arg Met

85 90 95

Val Val Arg Met Leu Lys Phe Val Arg Leu Leu Pro Arg Val Arg Ala
100 105 110

Leu Arg Ala Leu Leu Glu Thr Leu Leu Gln His Gln Gly Glu Gln Asn
115 120 125

Asn Asp Val Tyr Leu Ile Arg Leu Ala His Glu Thr Glu Leu Gln Gln
130 135 140

Ala Leu Ser Ser Leu Asn Ala Gly Ser Gly Ser Cys Ala Glu Val Phe
145 150 155 160

Asn Ala Tyr Leu Pro Val His Asn Lys Tyr Ile Gly Val Ser Arg Lys
165 170 175

Ile Gln Tyr Ser Met Glu Cys Leu Glu Ala Ala Glu Pro Lys Tyr Leu
180 185 190

Asp Gly Leu Lys Thr Leu Ala Asp Glu Thr Ala Gln Cys
195 200 205

Reivindicaciones

1. Un polipéptido que consiste en entre 20 y 55 aminoácidos, cuyo polipéptido comprende SEQ ID NO: 35, una secuencia de polipéptido que tiene al menos 90% de homología con SEQ ID NO: 35, o una subsecuencia de SEQ ID NO: 35, el sub-secuencias que tienen 20 aminoácidos o más, donde el polipéptido no es una proteína de saliva de artrópodo completa, en donde el polipéptido es inmunogénico en un vertebrado y en el que el vertebrado produce células del sistema inmunitario capaces de reconocer al menos un epítopo de una fracción proteica de saliva de artrópodo.

2. El polipéptido de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polipéptido comprende la SEQ ID NO: 120 o una secuencia polipeptídica que tiene al menos un 90% de homología con la SEQ ID NO: 120.

3. Una composición polipeptídica que comprende uno o más polipéptidos como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

4. La composición polipeptídica según la reivindicación 3, composición que comprende además uno o más polipéptidos adicionales seleccionados independientemente de un polipéptido que tiene entre 20 y 55 aminoácidos y que comprende la SEQ ID NO: 1-34 o 36-44, una secuencia polipeptídica que tiene 90 % de homología con SEQ ID NO: 1-34 o 36-44, o una subsecuencia de SEQ ID NO: 1-34 o 36-44, teniendo las sub-secuencias 20 aminoácidos o más, en donde el uno o más polipéptidos adicionales son capaces de provocar una respuesta inmune en vertebrados frente a uno o más patógenos o cepas de patógenos responsables de una enfermedad transmitida por artrópodos.

5. La composición polipeptídica, como se define en la reivindicación 3 o 4, cuya composición comprende un polipéptido de la SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, o SEQ ID NO: 32, a polipéptido que tiene una secuencia polipeptídica que tiene un 90% de homología con la SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, o SEQ ID NO: 32, o un polipéptido que tiene una subsecuencia de SEQ ID Nº 20, SEQ ID Nº 28, SEQ ID Nº 30, SEQ ID Nº 31 o SEQ ID Nº 32, las sub-secuencias que tienen 20 aminoácidos o más.

6. La composición polipeptídica, como se define en la reivindicación 3 o 4, cuya composición comprende un polipéptido de SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, o SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117 o SEQ ID NO: 120 o un polipéptido que tiene una secuencia de polipéptido que tiene 90% de homología con SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, o SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117 o SEQ ID NO: 120.

7. La composición polipeptídica, como se define en la reivindicación 3 o 4, cuya composición comprende un polipéptido de SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 115, SEQ ID Nº 116 o SEQ ID Nº 120 o un polipéptido que tiene una secuencia polipeptídica que tiene 90 % de homología con SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116 o SEQ ID NO: 120.

8. La composición polipeptídica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-7, cuya composición comprende de 2 a 10 polipéptidos, o más preferiblemente de 2-6 polipéptidos,
o en donde uno o más polipéptidos son epítopos de linfocitos T citotóxicos (CTL), o uno o más polipéptidos son epítopos de linfocitos T auxiliares (Th), o uno o más polipéptidos son epítopos de linfocitos B,
o en donde uno o más polipéptidos son inmunogénicos frente a una pluralidad de proteínas salivales de artrópodo.
o en donde la composición comprende 2, 3, 4, 5, 6 o más epítopos,
o en donde la fracción proteica de saliva de artrópodo es una fracción proteica de saliva de mosquito de cualquier especie de mosquito, preferiblemente de *Anopheles gambiae,*
o en donde la composición comprende además uno o más secuencias adicionales de una proteína salival artrópoda,
o en donde la subsecuencia comprende 8, 9, 10 u 11 aminoácidos o más,
o en donde la composición comprende polipéptidos que tienen secuencias de SEQ ID NO: 1-6 todos presentes, y/o en donde la composición comprende polipéptidos que tienen secuencias de SEQ ID NOs: 20, 28, 30-32 y 35 presentes.

9. Un polipéptido como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una composición polipeptídica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3-8, para uso en medicina.

10. Un método para producir una composición polipeptídica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3-9, cuyo método comprende mezclar o combinar uno o más polipéptidos como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 con uno o más componentes adicionales, tales como un vehículo, un excipiente, un adyuvante, un tampón o un estabilizador.

11. Una construcción de ácido nucleico que comprende uno o más ácidos nucleicos que comprende la secuencia codificante de un polipéptido como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

12. Una composición de medicamento o vacuna contra una enfermedad transmitida por artrópodos, que comprende

un polipéptido como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una composición polipeptídica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3-9 y un excipiente y/o adyuvante apropiado.

13. Un método para producir un medicamento o composición de vacuna como se define en la reivindicación 12, cuyo método comprende unir, combinar o mezclar un polipéptido como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 y/o una composición polipeptídica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3-9 y/o una construcción de ácido nucleico como se define en la reivindicación 11 con un excipiente y/o adyuvante apropiado.

14. Un polipéptido como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 2, una composición polipeptídica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 3-9, una construcción de ácido nucleico como se define en la reivindicación 11, o una composición de medicamento o vacuna como se define en la reivindicación 12 para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad transmitida por artrópodos; preferiblemente en donde la enfermedad transmitida por artrópodos es una enfermedad en un vertebrado, preferiblemente, en donde el vertebrado se selecciona de un mamífero, un pájaro, un reptil y un pez, y preferiblemente de un ser humano, un animal doméstico o un animal de granja, un bovino animal o aves de corral.

15. Un polipéptido como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 2, una composición polipeptídica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 3-9, una construcción de ácido nucleico como se define en la reivindicación 11, un medicamento o composición de vacuna como se define en la reivindicación 12, o un polipéptido, composición, construcción de ácido nucleico, medicamento o composición de vacuna para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad transmitida por artrópodos como se define en la reivindicación 14,
en donde el artrópodo es un artrópodo hematófago, o
en donde el artrópodo es un artrópodo hematófago seleccionado entre mosquitos, garrapatas, moscas de arena, ácaros y pulgas, o en donde el artrópodo es *Anopheles sp., Aedes sp., Culex sp., Mansonia sp. Chrysops sp., Simulium sp., Triatoma sp., Rhodnius sp., Panstrongylus sp., Glossina sp., Tabanus sp., Phlebotomus sp., Lutzomyia sp., Pediculus sp., Ornithodoros sp., Ixodes sp., Pediculus sp. , Pulex sp., Hemagogous spegazzani., Ochlerotatus sp.,* O *Coquillettidia sp.*

16. Un polipéptido como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 2, una composición polipeptídica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 3-9, una construcción de ácido nucleico como se define en la reivindicación 11, un medicamento o composición de vacuna como se define en la reivindicación 12, o un polipéptido, composición, construcción de ácido nucleico, medicamento o composición de vacuna para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad transmitida por artrópodos como se define en la reivindicación 14, donde la enfermedad transmitida por artrópodos es una enfermedad seleccionada de malaria, filariasis, tripanosomiasis, leishmaniasis, oncocercosis, dengue, enfermedad de Lyme, tularemia, fiebre recurrente, tifus, peste, fiebre amarilla, fiebre del valle del rift y encefalitis, como encefalitis de St. Louis, fiebre del Nilo occidental, encefalitis de La Crosse y encefalitis equina del este.

FIG. 1

Gel de IEF de glándulas salivares
de Anopheles gambiae
(mancha azul Comassie)

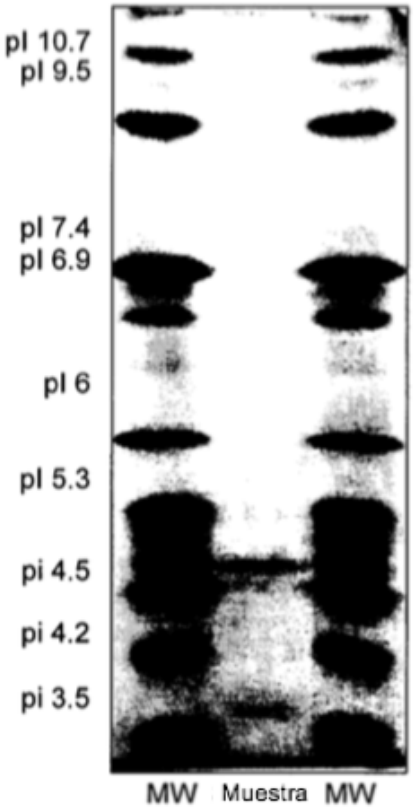


FIG. 2

SDS-PAGE de gel IEF de glándulas salivares Anopheles gambiae (mancha plateada)
Rectángulo rojo indica ubicación de proteínas diana (<30 kDa)

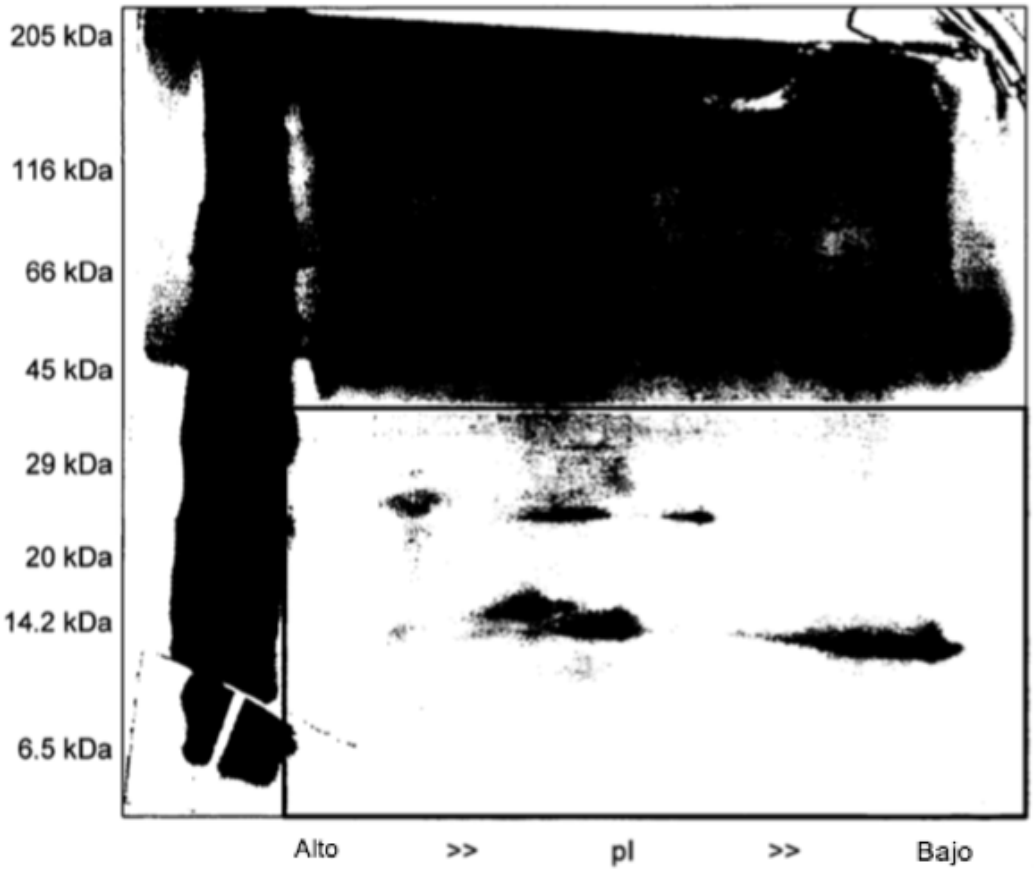


FIG. 3

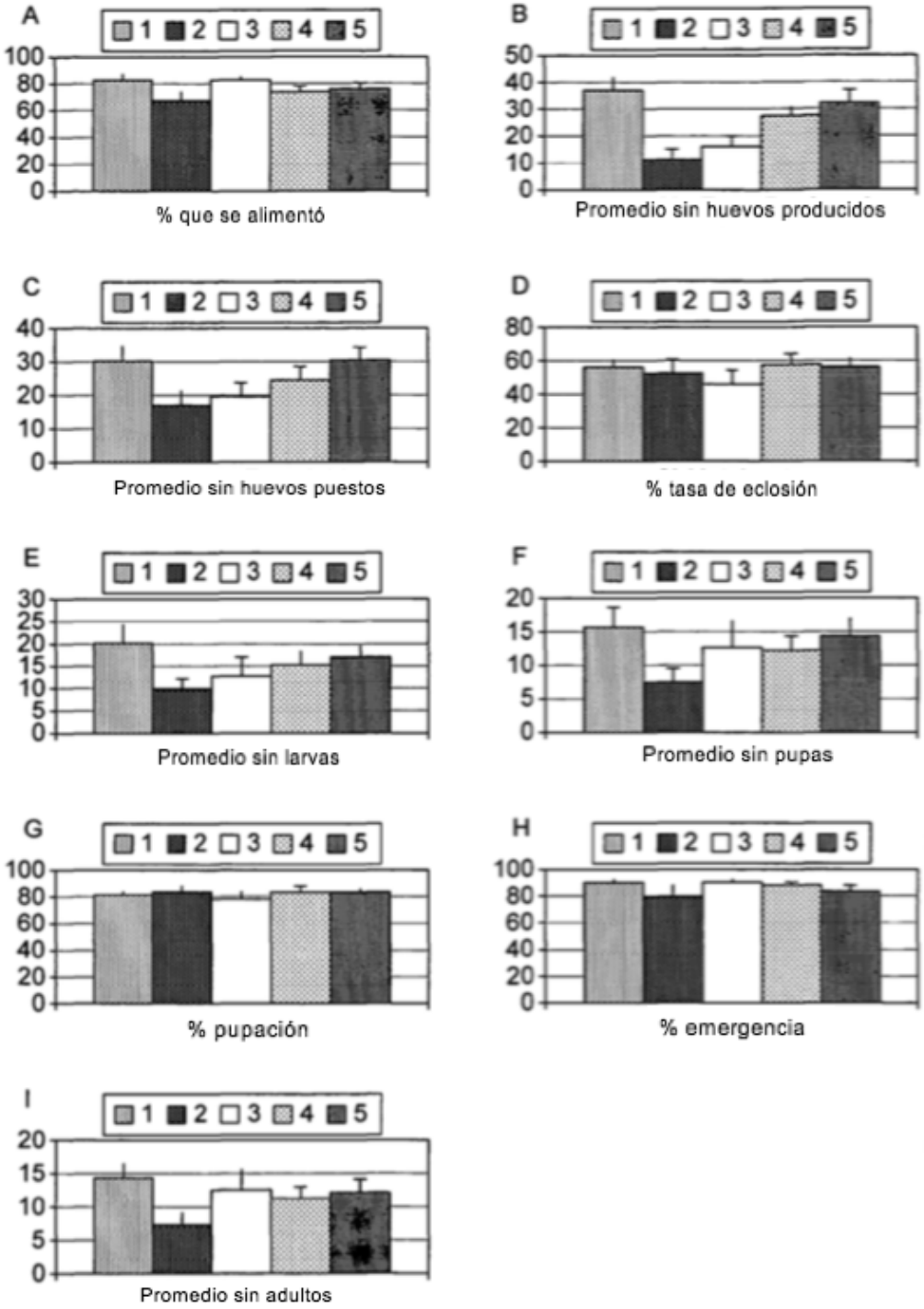

A
1 2 3 4 5
100
80
60
40
20
0
% que se alimentó
B
1 2 3 4 5
50
40
30
20
10
0
Promedio sin huevos producidos
C
1 2 3 4 5
40
30
20
10
0
Promedio sin huevos puestos
D
1 2 3 4 5
80
60
40
20
0
% tasa de eclosión
E
1 2 3 4 5
30
25
20
15
10
5
0
Promedio sin larvas
F
1 2 3 4 5
20
15
10
5
0
Promedio sin pupas
G
1 2 3 4 5
100
80
60
40
20
0
% pupación
H
1 2 3 4 5
100
80
60
40
20
0
% emergencia
I
1 2 3 4 5
20
15
10
5
0
Promedio sin adultos

FIG. 4

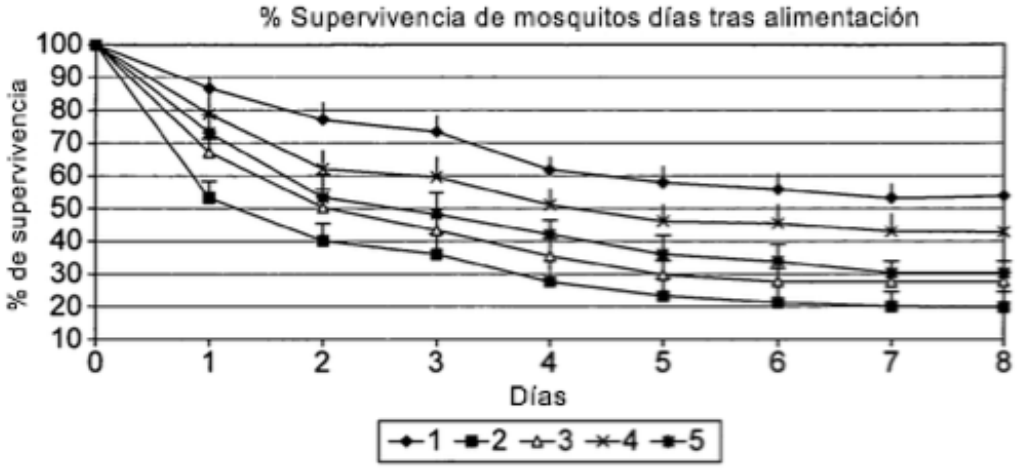

% Supervivencia de mosquitos días tras alimentación
% de supervivencia
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1
2
3
4
5
6
7
8
Días
1
2
3
4
5

FIG. 6

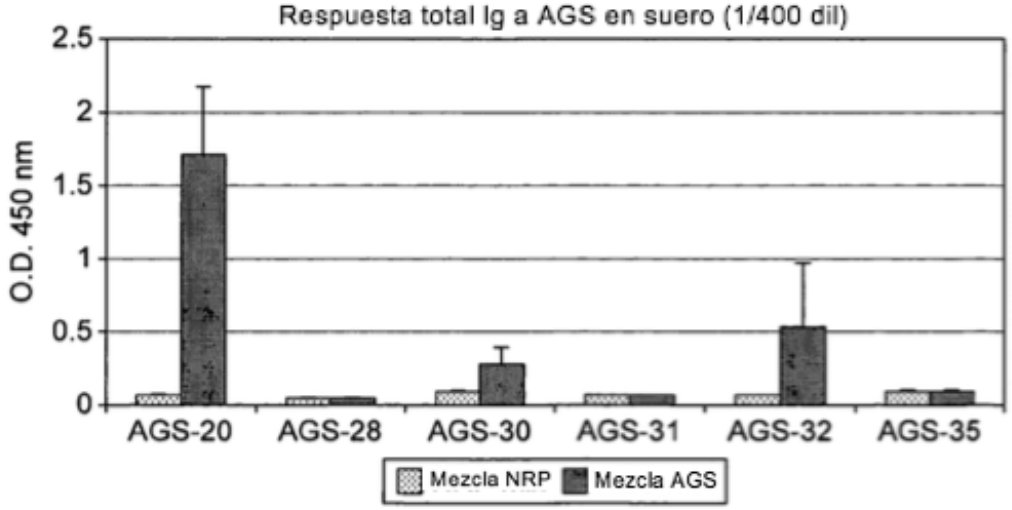

Respuesta total Ig a AGS en suero (1/400 dil)
O.D. 450 nm
2.5
2
1.5
1
0.5
0
AGS-20
AGS-28
AGS-30
AGS-31
AGS-32
AGS-35
Mezcla NRP
Mezcla AGS

FIG. 5

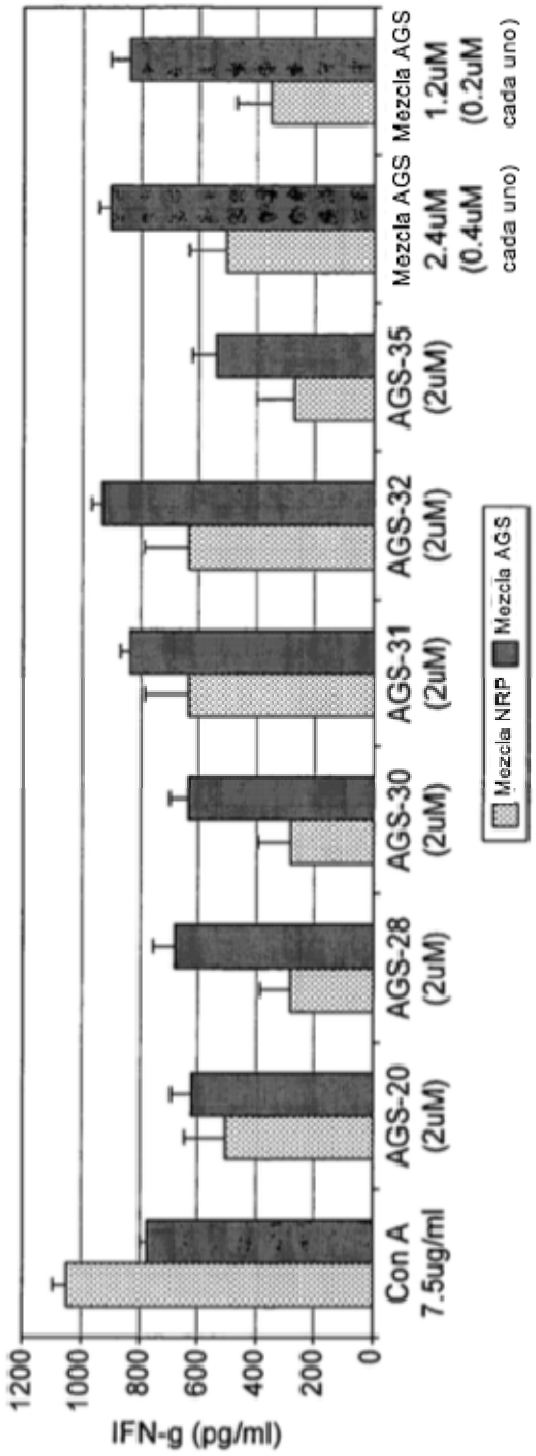

A blanco
IFN-g (pg/ml)
1200
1000
800
600
400
200
0
Con A 7.5ug/ml
AGS-20 (2uM)
AGS-28 (2uM)
AGS-30 (2uM)
AGS-31 (2uM)
AGS-32 (2uM)
AGS-35 (2uM)
Mezcla AGS 2.4uM (0.4uM cada uno)
Mezcla AGS 1.2uM (0.2uM cada uno)
Mezcla NRP
Mezcla AGS

FIG. 7

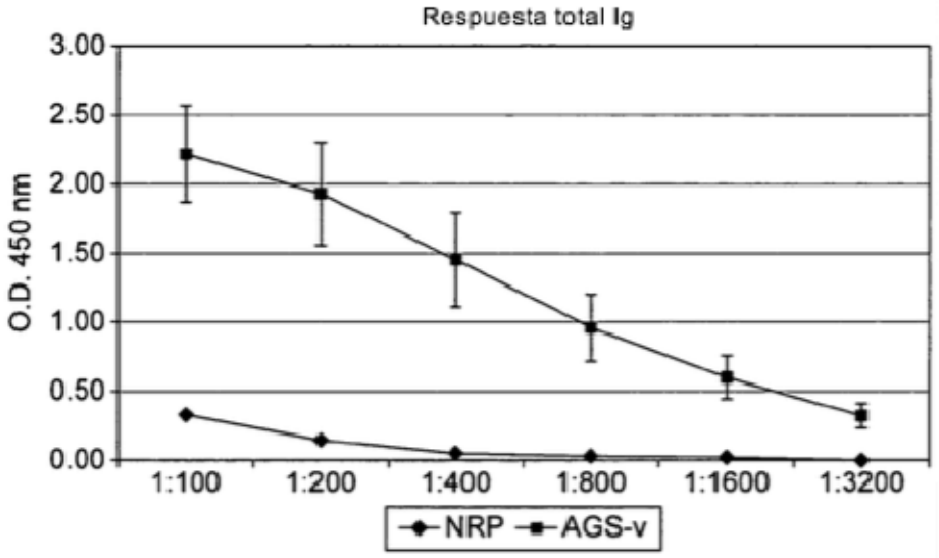

Respuesta total Ig
O.D. 450 nm
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
1:100
1:200
1:400
1:800
1:1600
1:3200
NRP
AGS-v

FIG. 8

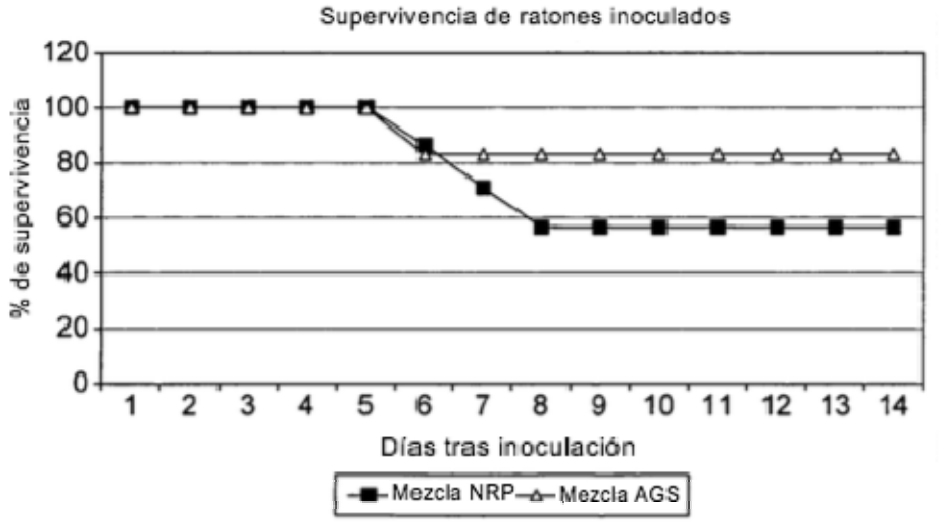
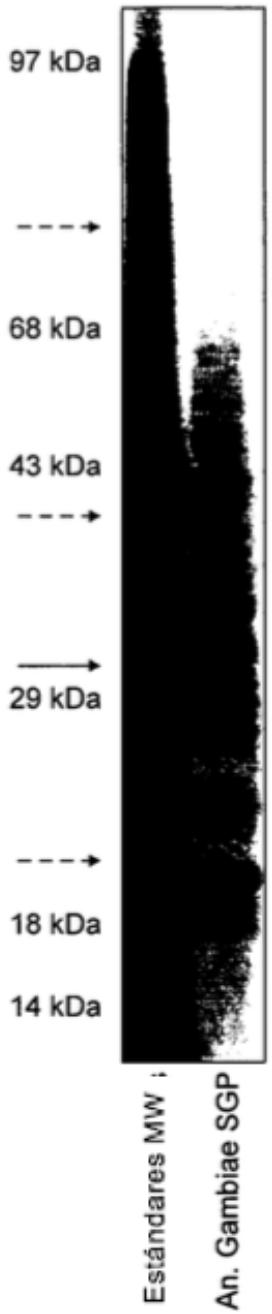

Supervivencia de ratones inoculados
% de supervivencia
120
100
80
60
40
20
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
Días tras inoculación
Mezcla NRP
Mezcla AGS

FIG. 9


97 kDa
68 kDa
43 kDa
29 kDa
18 kDa
14 kDa
Estándares MW
An. Gambiae SGP