

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 076**

51 Int. Cl.:

A61K 39/12 (2006.01)

C07K 4/02 (2006.01)

C07K 14/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2012 PCT/DK2012/050381**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13050048**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2012 E 12781027 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2763696**

54 Título: **Identificación de los dominios inmunosupresores en las proteínas de fusión de los virus de ARN con envoltura**

30 Prioridad:

07.10.2011 DK 201170564

07.10.2011 US 201161544441 P

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

30.01.2019

73 Titular/es:

**ISD IMMUNOTECH APS (100.0%)
Palle Juul-Jensens Boulevard 82
8200 Aarhus N, DK**

72 Inventor/es:

**RYTTERGÅRD DUCH, MOGENS y
BAHRAMI, SHERVIN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 698 076 T3

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

DESCRIPCIÓN

Identificación de los dominios inmunosupresores en las proteínas de fusión de los virus de ARN con envoltura

La presente invención se refiere a virus de ARN con envoltura. En particular, la invención se refiere a la identificación de los dominios inmunosupresores en proteínas de fusión de virus de ARN con envoltura.

5 Antecedentes en el estado de la técnica

Clasificación de virus

Clasificación del ICTV

10 El Comité Internacional sobre Taxonomía de Virus (ICTV) desarrolló el sistema de clasificación actual y escribió pautas que ponen un mayor peso en ciertas propiedades del virus para mantener la uniformidad de la familia. Se ha establecido una taxonomía unificada (un sistema universal para clasificar virus). El séptimo informe del ICTV formalizó por primera vez el concepto de las especies de virus como el taxón (grupo) más bajo en una jerarquía de ramificaciones de taxones virales. Sin embargo, en la actualidad solo se ha estudiado una pequeña parte de la diversidad total de virus, encontrándose a partir de los análisis de muestras de humanos que aproximadamente el 20% de las secuencias de virus recuperadas no se habían observado antes, y muestras del medio ambiente, como las del agua de mar y sedimentos oceánicos, encontrándose que la gran mayoría de las secuencias son completamente nuevas.

15

La estructura taxonómica general es la siguiente:

Orden (-virales)

Familia (-viridae)

Subfamilia (-virinae)

20 Género (-virus)

Especies (-virus)

25 En la taxonomía actual (2008) del ICTV, se han establecido cinco órdenes, los Caudovirales, Herpesvirales, Mononegavirales, Nidovirales y Picornavirales. El comité no distingue formalmente entre subespecies, cepas y aislados. En total hay 5 órdenes, 82 familias, 11 subfamilias, 307 géneros, 2.083 especies y cerca de 3.000 tipos aún sin clasificar.

25

Clasificación de Baltimore

La clasificación de Baltimore de virus se basa en el método de síntesis de ARNm viral.

El sistema de clasificación del ICTV se utiliza junto con el sistema de clasificación de Baltimore en la clasificación moderna de virus.

30 La clasificación de virus de Baltimore se basa en el mecanismo de producción de ARNm. Los virus deben generar ARNm de sus genomas para producir proteínas y replicarse a sí mismos, pero se utilizan diferentes mecanismos para lograr esto en cada familia de virus. Los genomas virales pueden ser de cadena sencilla (cs) o de cadena doble (cd), ARN o ADN, y pueden o no usar transcriptasa inversa (TI). Además, los virus de ARNcs pueden ser sentido (+) o antisentido (-). Esta clasificación coloca los virus en siete grupos:

- 35 • I: virus de ADNcd (por ejemplo, Adenovirus, Herpesvirus, Poxvirus)
- II: virus de ARNcs ADN sentido (+) (por ejemplo, Parvovirus)
- III: virus ARNcd (por ejemplo, Reovirus)
- IV: virus de ARNcs ARN sentido (+) (por ejemplo, Picornavirus, Togavirus)
- V: virus de ARNcs (-) ARN sentido (-) (por ejemplo, Orthomixovirus, Rabdovirus)
- 40 • VI: virus de ARNcs-RT ARN sentido (+) con ADN intermedio en el ciclo de vida (por ejemplo, Retrovirus)
- VII: virus de ADNcd-RT (por ejemplo, Hepadnavirus)

Como ejemplo de clasificación viral, el virus de la varicela, varicela zoster (VZV), pertenece al orden Herpesvirales, familia *Herpesviridae*, subfamilia *Alfaherpesvirinae*, y género *Varicellovirus*. VZV está en el Grupo I de la Clasificación de Baltimore porque es un virus de ADNcd que no utiliza transcriptasa inversa.

45 Muchos virus (por ejemplo, virus de la influenza y muchos virus animales) tienen envolturas virales que cubren sus núcleos de proteína. Las envolturas típicamente se derivan de porciones de las membranas de la célula huésped (fosfolípidos y proteínas), pero incluyen algunas glicoproteínas virales. Funcionalmente, las envolturas virales se utilizan para permitir que los virus ingresen a las células huésped. Las glicoproteínas en la superficie de la envoltura sirven para

identificar y unirse a los sitios receptores en la membrana del huésped. Posteriormente, la envoltura viral se fusiona con la del huésped, lo que permite que la cápside viral y el genoma viral entren e infecten al huésped.

Normalmente, en los virus de ARN, una única glucoproteína transmembrana, una proteína de fusión, experimenta una transición conformacional activada por el reconocimiento del receptor o bajo pH, lo que lleva a la inserción de un péptido de fusión en la membrana plasmática o la membrana de una vesícula endocítica. Para algunos virus de ARN, incluidos los miembros de la familia de los paramixovirus, las proteínas separadas de la envoltura median la unión y la fusión.

La fusión a la membrana puede ocurrir en la membrana plasmática o en una localización intracelular después de la internalización del virus por endocitosis mediada por receptor. La fusión está mediada por proteínas transmembrana virales conocidas como proteínas de fusión. Tras la activación apropiada, la proteína de fusión interactúa con la membrana objetivo a través de un péptido de fusión hidrófobo y experimenta un cambio conformacional que impulsa la reacción de fusión a la membrana. Existen una variedad de factores desencadenantes de la fusión, que incluyen varias combinaciones de unión del receptor, unión del receptor/correceptor y exposición al pH levemente ácido dentro de la vía endocítica. Las proteínas de fusión de diferentes virus tienen nombres diferentes a pesar de la funcionalidad común.

Con base en importantes características estructurales, muchas proteínas de fusión a la membrana de virus están actualmente anotadas en las proteínas de fusión a la membrana de "clase I" ejemplificadas por la hemaglutinina (HA) de la influenza o gp41 del VIH-1, o las proteínas de "clase II" de alfavirus y flavivirus. Los alfavirus y flavivirus son miembros de las familias Togaviridae y Flaviviridae, respectivamente. Estos virus de ARN de sentido positivo con envoltura pequeña están compuestos por una proteína de la cápside que se ensambla con el RNA en la nucleocápside y una bicapa lipídica que contiene las proteínas transmembrana (TM) virales.

Las proteínas de fusión de clase I se sintetizan como precursores de cadena sencilla, que luego se ensamblan en trímeros. Luego, los polipéptidos son escindidos por las proteasas del huésped, lo que es un paso esencial para que las proteínas sean competentes para la fusión. Este evento proteolítico ocurre tarde en el proceso biosintético debido a que las proteínas de fusión, una vez escindidas, son metaestables y se activan fácilmente. Una vez activada, la proteína se repliega en una conformación altamente estable. La sincronización de este último evento es de importancia crucial en el proceso de fusión. El mantenimiento del polipéptido precursor intacto durante el plegado y el ensamblaje de la estructura oligomérica es esencial si la energía libre que se libera durante el evento de replegamiento debe estar disponible para superar las barreras inherentes a la fusión a la membrana. La nueva región amino-terminal que se crea por el evento de escisión contiene una secuencia hidrófoba, que se conoce como el péptido de fusión. La auténtica región carboxi-terminal del polipéptido precursor contiene el anclaje transmembrana. En el polipéptido carboxi-terminal, hay secuencias conocidas como la repetición en héptadas que se predice que tienen una estructura de hélice alfa y forman una estructura de bobina enrollada. Estas secuencias participan en la formación de una estructura altamente estable que caracteriza la conformación posterior a la fusión de la proteína de fusión.

Las proteínas de fusión de clase II son moléculas alargadas similares a dedos con tres dominios globulares compuestos casi en su totalidad por láminas β . El dominio I es un barril β que contiene el extremo N y dos inserciones largas que conectan cadenas β adyacentes y juntas forman el dominio II alargado. La primera de estas inserciones contiene el bucle peptídico de fusión altamente conservado en su punta, que conecta las cadenas β c y d del dominio II (denominado bucle cd) y que contiene 4 enlaces disulfuro conservados, incluidos varios que se encuentran en la base del bucle de fusión. La segunda inserción contiene el bucle ij en su punta, adyacente al bucle de fusión, y un enlace disulfuro conservado en su base. Una región bisagra está situada entre los dominios I y II. Una región enlazadora corta conecta el dominio I al dominio III, un barril β con un pliegue similar al de inmunoglobulina estabilizado por tres enlaces disulfuro conservados. En la molécula de longitud completa, el dominio III es seguido por una región del tallo que conecta la proteína con el anclaje de TM del virus. La adaptación de la estructura del alfavirus E1 a las reconstrucciones microscópicas crioelectrónicas de la partícula viral revela que E1 se ubica casi en paralelo a la membrana del virus y que las interacciones E1-E1 forman una red icosaédrica.

Propiedades inmunosupresoras de virus empacados con proteínas de fusión tipo I

Se ha demostrado previamente que las proteínas de fusión de un subconjunto de virus tipo I [1] empacados (retrovirus, lentivirus y filovirus) presentan una actividad inmunosupresora. Los retrovirus inactivados son capaces de inhibir la proliferación de células inmunes tras la estimulación [2-4]. La expresión de estas proteínas es suficiente para permitir que las células alogénicas crezcan hasta convertirse en un tumor en ratones inmunocompetentes. En un estudio, la introducción de constructos que expresan ENV en células tumorales murinas MCA205, que no proliferan tras la inyección sc en un huésped alogénico, o en células tumorales murinas CL8.1 (que sobreexpresan los antígenos de clase I y se rechazan en un huésped singénico) dio lugar a un crecimiento tumoral en ambos casos [5]. Dichos dominios inmunosupresores se han encontrado en una variedad de virus diferentes con mecanismo de fusión de tipo 1, tal como gamma-retrovirus similares al virus del mono Mason-Pfizer (MPMV) y el virus de la leucemia murina (MLV), lentivirus como el VIH y en filovirus como el virus del Ébola y de Marburgo [6-9].

Esta actividad supresora del sistema inmunitario se localizó en todos los casos en una estructura muy bien definida dentro de las proteínas de fusión de clase I, más precisamente en la curva en la héptada repetida solo en el extremo N-terminal de la estructura transmembrana en la proteína de fusión. Los efectos inmunosupresores varían desde una inhibición significativa de la proliferación de linfocitos [7,8], sesgo de citoquinas (sobrerregulación de IL-10,

subregulación de TNF- α , IL-12, IFN- γ) [10] e inhibición de la explosión monocítica [11] para la muerte de células T citotóxicas [12]. Es importante destacar que los péptidos que abarcan ISD en estos ensayos deben estar unidos como dímeros o acoplados a un portador (es decir, > monoméricos) para que estén activos. Dichos péptidos derivados de dominios inmunosupresores son capaces de reducir o abolir respuestas inmunes tales como la secreción de citoquinas o la proliferación de células T tras la estimulación. La protección mediada por las propiedades inmunosupresoras de la proteína de fusión del sistema inmunitario del huésped no se limita a la proteína de fusión, sino que cubre todas las proteínas de la envoltura viral mostradas en las membranas virales o celulares, en particular, también la unión mediadora de la proteína del virus a la célula.

Ubicación conjunta del dominio de inmunosupresión y el dominio de fusión

El dominio inmunosupresor de retrovirus, lentivirus y filovirus se superpone a una parte estructuralmente importante de las subunidades de fusión de las proteínas de la envoltura. Aunque la estructura primaria (secuencia) de esta parte de las proteínas de fusión puede variar mucho de un virus a otro, la estructura secundaria, que está muy bien conservada entre diferentes familias de virus, es la de una hélice alfa que se dobla de diferentes maneras durante el proceso de fusión. Esta estructura juega un papel crucial durante los eventos que resultan en la fusión de las membranas virales y celulares. Es evidente que los dominios inmunosupresores de estas proteínas de fusión de clase I (retrovirales, lentivirales y filovirales) se superponen con una estructura proteica muy importante necesaria para la función mecánica de las proteínas de fusión.

La energía necesaria para mediar la fusión de las membranas virales y celulares se almacena en las proteínas de fusión, que se encuentran así en una conformación metaestable en la superficie viral. Una vez que se libera la energía para impulsar el evento de fusión, la proteína encontrará su conformación más estable energéticamente. En este sentido, las proteínas de fusión pueden compararse con resortes cargados que están listos para combarse. Esta conformación de alta energía hace que las proteínas de fusión viral sean muy susceptibles a modificaciones; pequeños cambios en la estructura primaria de la proteína a menudo dan como resultado que la proteína se pliegue en su conformación estable posterior a la fusión. Las dos conformaciones presentan estructuras terciarias muy diferentes de la misma proteína.

En el caso de los retrovirus simples, se ha demostrado que pequeños cambios estructurales en la proteína de la envoltura son suficientes para eliminar el efecto inmunosupresor sin cambiar la estructura y, por lo tanto, el perfil antigénico.

Las proteínas de la envoltura inmunosupresora mutadas son antígenos mucho mejores para la vacunación. Las proteínas pueden inducir un aumento de 30 veces de los títulos de anticuerpos anti-env cuando se usan para la vacunación y son mucho mejores para lanzar una respuesta CTL efectiva [6]. Además, los virus que contienen la forma no inmunosupresora de la proteína amiga de la envoltura del virus de la leucemia murina, aunque son completamente infecciosos en ratones inmunocomprometidos irradiados no pueden establecer una infección en animales inmunocompetentes. Curiosamente, en el último grupo, los virus no inmunosupresores inducen una respuesta inmune tanto celular como humeral, que protege completamente a los animales de la exposición posterior por virus de tipo salvaje [13].

Los dominios inmunosupresores en las proteínas de fusión (proteínas de envoltura viral) de retrovirus, lentivirus y filovirus se conocen desde 1985 para retrovirus [7], desde 1988 para lentivirus [8] y desde 1992 para filovirus [14]. Estos virus, como se mencionó anteriormente, todos pertenecen a virus de ARN con envoltura con un mecanismo de fusión de tipo I. Los dominios inmunosupresores de lentivirus, retrovirus y filovirus muestran una gran similitud estructural. Además, el dominio inmunosupresor de estos virus se encuentra en la misma posición en la estructura de la proteína de fusión, más precisamente en el enlazador entre las dos estructuras de repetición en héptadas justo N-terminal del dominio transmembrana en la proteína de fusión. Estas regiones de repetición en héptadas constituyen dos hélices alfa que desempeñan un papel crítico en el mecanismo activo de la fusión a la membrana por estas proteínas. Los dominios inmunosupresores pueden ubicarse en relación con dos residuos de cisteína bien conservados que se encuentran en estas estructuras. Estos residuos de cisteína están entre 4 y 6 residuos aminoácidos entre sí y en muchos casos se cree que forman puentes disulfuro que estabilizan las proteínas de fusión. Los dominios inmunosupresores en los tres casos incluyen al menos algunos de los primeros 22 aminoácidos que están ubicados en el extremo N con respecto al primer residuo de cisteína. Recientemente, los dominios inmunosupresores en la proteína de fusión de estos virus se han alterado con éxito de tal manera que se han conservado las propiedades fusogénicas de la proteína de fusión. Dichas proteínas de fusión mutadas con propiedades inmunosupresoras disminuidas han demostrado ser antígenos superiores para propósitos de vacunación [13].

La solicitud de patente estadounidense US2007185025A1 se refiere a secuencias que tienen una fuerte conservación de la estructura secundaria entre el dominio C-terminal de la glicoproteína de la envoltura de los filovirus y un dominio inmunosupresor encontrado en las glicoproteínas de la envoltura retroviral, los péptidos filovirales y sus derivados modificados con una fuerte bioactividad inmunosupresora y su identificación.

K. Yaddanapudi et al. 2006 "Implication of a retrovirus-like glycoprotein peptide in the immunopathogenesis of Ebola and Marburg viruses" se refiere a un método para identificar un dominio inmunosupresor en ciertos virus al identificar

primero la región con una estructura secundaria fuerte similar a la glicoproteína del retrovirus seguida por la alineación de la secuencia para revelar la similitud de secuencia primaria predictiva de estos dominios inmunosupresores.

5 Fass D et al. 1995 "Dissection of a retrovirus envelope protein reveals structural similarity to influenza hemagglutinin", divulga una secuencia de aminoácidos específica denominada "repetición hidrofóbica 4-3" que se encuentra en las proteínas de la envoltura retroviral y en la proteína HA de la influenza, análisis estructural de esta "repetición hidrofóbica 4-3", y una "secuencia inmunosupresora" presente en la subunidad TM, carboxiterminal a la "repetición hidrofóbica 4-3".

10 D8 George J G et al. 1985 "Inhibition of lymphocyte proliferation by a synthetic peptide homologous to retroviral envelope proteins" divulga una proteína de envoltura transmembrana retroviral p15E, que tiene propiedades inmunosupresoras. D8 en particular se refiere a una región conservada de p15E y un péptido sintético, CKS-17, correspondiente a esta región conservada de p15E y las propiedades inmunosupresoras de CKS-17.

Sumario de la invención

15 Los inventores han podido idear métodos para la identificación de nuevos dominios inmunosupresores o dominios potencialmente inmunosupresores localizados en proteínas mostradas en la superficie de los virus de ARN con envoltura. Los inventores de la presente invención han encontrado sorprendentemente dominios inmunosupresores o dominios potencialmente inmunosupresores en proteínas de fusión en un gran número de otros virus de ARN con envoltura además de lentivirus, retrovirus y filovirus, en los que dichos dominios inmunosupresores no se han descrito previamente.

De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un método para identificar un dominio inmunosupresor en la proteína de fusión de un virus de ARN con envoltura que tiene una membrana lipídica, comprendiendo dicho método:

20 a. Identificar al menos un dominio bien conservado entre el grupo que consiste en los dominios de membrana de la proteína de fusión y los dominios de superficie de la proteína de fusión;

i. alinear candidatos de virus de virus dentro de un orden usando una herramienta de alineación;

si no se identifican en la etapa (i) tramos de aminoácidos conservados que varían de 6 a 30 aminoácidos de longitud,

ii. alinear candidatos de virus de la familia de virus utilizando una herramienta de alineación;

25 si no se identifican en la etapa (ii) tramos de aminoácidos conservados que varían de 6 a 30 aminoácidos de longitud,

iii. alinear candidatos de virus de la subfamilia de virus utilizando una herramienta de alineación;

si no se identifican en la etapa (iii) tramos de aminoácidos conservados que varían de 6 a 30 aminoácidos de longitud,

iv. alinear candidatos de virus de virus de un género utilizando una herramienta de alineación;

si no se identifican en la etapa (iv) tramos de aminoácidos conservados que varían de 6 a 30 aminoácidos de longitud,

30 v. alinear secuencias virales individuales de una sola especie de virus usando una herramienta de alineación;

b. Proporcionar al menos un péptido con la secuencia de dicho al menos un dominio bien conservado identificado;

c. Opcionalmente, dimerizar o multimerizar dicho al menos un péptido; y

d. Confirmar la actividad inmunosupresora de dicho al menos un péptido opcionalmente dimerizado o multimerizado probando dicho al menos un péptido opcionalmente dimerizado o multimerizado para la actividad inmunosupresora.

35 De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere al método descrito anteriormente, en el que la identificación de dicho al menos un dominio bien conservado se realiza entre el grupo que consiste en los dominios de superficie de la proteína de fusión en una o más de las diferentes conformaciones de la proteína de fusión sometidas a fusión.

De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere al método descrito anteriormente, en el que el virus de ARN con envoltura es de la familia Orthomyxoviridae.

40 De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere al método descrito anteriormente, en el que el virus de ARN con envoltura es del género Influenzavirus A.

De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere al método descrito anteriormente, en el que el virus de ARN con envoltura es de la especie de virus de la Influenza A.

45 De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere al método descrito anteriormente, en el que el virus de ARN con envoltura se selecciona del grupo de cepas de virus que consiste en H1 hasta H16 de Influenza A.

De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere al método descrito anteriormente, en el que el virus de ARN con envoltura se selecciona del grupo de cepas de virus que consiste en H3, H7 y H10 de la Influenza A.

De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere al método descrito anteriormente, en el que dicho al menos un dominio bien conservado comprende la secuencia dada en la SEQ ID NO. 4.

5 Los inventores proponen el uso de hasta cuatro parámetros para la identificación del dominio inmunosupresor en virus de ARN con envoltura con propiedades inmunosupresoras hasta ahora no descritas. Los parámetros propuestos utilizados como parte de una estrategia para identificar una secuencia peptídica o un péptido que probablemente actúe como dominios inmunosupresores pueden comprender uno o más de los siguientes parámetros (preferiblemente se utilizan todos los parámetros):

10 1): El péptido se encuentra preferiblemente en la proteína de fusión de los virus de ARN con envoltura;

2): El péptido es preferiblemente capaz de interactuar con las membranas;

3): Preferiblemente, existe un alto grado de homología en la estructura primaria (secuencia) del péptido de dicho dominio, ya sea dentro del Orden, Familia, Subfamilia, Género o Especie de virus. Esta característica se debe a que el dominio inmunosupresor está bajo una presión de selección dual, una como una entidad inmunosupresora que garantiza la protección de la partícula viral del sistema inmunitario del huésped, otra como un péptido que interactúa con las membranas;

15 4): La posición en la superficie de la proteína de fusión en una conformación dada es preferiblemente una característica de los dominios inmunosupresores. Esto puede ser revelado ya sea por posición en una estructura tridimensional o por tinción con anticuerpos de células que expresan la proteína de fusión o en superficies virales que muestran la proteína de fusión.

20 Con base en estos parámetros, los inventores han identificado, entre otras cosas, tres nuevos grupos de virus de ARN con envoltura con dominios inmunosupresores en su proteína de fusión:

1: Los inventores han identificado dominios inmunosupresores entre virus de ARN con envoltura con un mecanismo de fusión de tipo II. Hasta ahora, los dominios inmunosupresores no se han descrito para ningún virus de ARN con envoltura con un mecanismo de fusión de tipo II. Los inventores han identificado dominios inmunosupresores en dos posiciones en dos grupos diferentes de virus:

i. Localización conjunta con el péptido de fusión ejemplificado por la identificación de un dominio inmunosupresor común en el péptido de fusión de Flavivirus (virus del dengue, virus del Nilo occidental, etc.), y

30 ii. En la hélice alfa hidrófoba N-terminal del dominio transmembrana en la proteína de fusión ejemplificada por el hallazgo de un dominio inmunosupresor en dichas hélices de todos los Flaviviridae, por ejemplo, Virus de la hepatitis C, Dengue, Nilo Occidental, etc.

2: Los inventores han identificado dominios inmunosupresores en la proteína de fusión entre virus de ARN con envoltura con mecanismo de fusión de tipo I (excluyendo lentivirus, retrovirus y filovirus). Esta posición se localiza conjuntamente con el péptido de fusión de dicha proteína de fusión como se demuestra mediante la identificación de un dominio inmunosupresor común en el péptido de fusión de todos los tipos de Influenza A y B.

35 3: Los inventores han identificado dominios inmunosupresores potenciales ubicados en varias posiciones de virus de ARN con envoltura de tipo I (excluyendo lentivirus, retrovirus y filovirus), así como en virus de ARN con envoltura que presentan una proteína de fusión sin una estructura de fusión de tipo I ni de tipo II.

40 Después de la identificación de los dominios inmunosupresores, estos podrían mutarse para disminuir o anular completamente las propiedades inmunosupresoras de la proteína de la envoltura completa (preferiblemente tanto la parte de unión como la parte de fusión de la proteína de envoltura si estas son proteínas separadas). Dichas proteínas de envoltura viral con propiedades inmunosupresoras reducidas son candidatos ideales para su uso como antígenos en composiciones de vacunas o para la producción de anticuerpos neutralizantes.

45 De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un método para identificar un dominio inmunosupresor en la proteína de fusión de un virus de ARN con envoltura que tiene una membrana lipídica, comprendiendo dicho método:

a. Identificar al menos un dominio bien conservado entre el grupo que consiste en los dominios de membrana de la proteína de fusión y los dominios de superficie de la proteína de fusión;

i. alinear candidatos de virus de virus dentro de un orden usando una herramienta de alineación;

si no se identifican en la etapa (i) tramos de aminoácidos conservados que varían de 6 a 30 aminoácidos de longitud,

50 ii. alinear candidatos de virus de la familia de virus utilizando una herramienta de alineación;

si no se identifican en la etapa (ii) tramos de aminoácidos conservados que varían de 6 a 30 aminoácidos de longitud,

iii. alinear candidatos de virus de la subfamilia de virus utilizando una herramienta de alineación;

si no se identifican en la etapa (iii) tramos de aminoácidos conservados que varían de 6 a 30 aminoácidos de longitud,

iv. alinear candidatos de virus de virus de un género utilizando una herramienta de alineación;

5 si no se identifican en la etapa (iv) tramos de aminoácidos conservados que varían de 6 a 30 aminoácidos de longitud,

v. alinear secuencias virales individuales de una sola especie de virus usando una herramienta de alineación;

b. Proporcionar al menos un péptido con la secuencia de dicho al menos un dominio bien conservado identificado;

c. Opcionalmente, dimerizar o multimerizar dicho al menos un péptido; y

10 d. Confirmar la actividad inmunosupresora de dicho al menos un péptido opcionalmente dimerizado o multimerizado probando dicho al menos un péptido opcionalmente dimerizado o multimerizado para la actividad inmunosupresora.

Con respecto a la etapa a, las proteínas de fusión o las proteínas de fusión putativas se identifican usualmente mediante la búsqueda en bases de datos científicas, por ejemplo, tales como la base de datos de búsqueda de taxonomía del NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/>) y seleccionar proteínas de la Familia, Subfamilia, Género o Especie a investigar y posteriormente buscarlas para fusión, o la proteína de fusión específica, tal como la proteína enumerada en la Tabla 1 más adelante.

15

Con respecto a la etapa b, los virus se dividen de acuerdo con la siguiente clasificación: Orden (-virales), Familia (-viridae), Subfamilia (-virinae), Género (-virus), Especie (-virus). Para localizar regiones conservadas en las proteínas de fusión, uno o unos pocos candidatos de todos los virus dentro de un orden se alinean primero utilizando una herramienta de alineación, tal como la herramienta de alineación de cobalto (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/cobalt/>).

20

Si se pueden identificar tramos de aminoácidos conservados, tal como en el intervalo de 6 a 30 aminoácidos de longitud, estos se consideran candidatos para regiones inmunosupresoras y se someten a una investigación adicional. Si no se encuentran candidatos en un orden, se aplica el mismo procedimiento a la familia de virus. Si aún no se encuentran candidatos al probar diferentes virus que pertenecen a una familia de virus, se pasa a la subfamilia de virus. Si no se pueden localizar las regiones de homología entre la subfamilia, se prueban los virus de un género y si todavía no se pueden localizar regiones de homología, finalmente se alinean la mayor cantidad posible de secuencias virales individuales de una sola especie de virus (hasta 1400 secuencias virales individuales). En general, las regiones de homología se identifican por tener al menos un 25%, más preferiblemente al menos un 30%, preferiblemente al menos un 40%, más preferidas al menos un 50%, más preferidas al menos un 60%, preferiblemente al menos un 70%, e incluso más preferiblemente al menos 75% de homología (es decir, identidad de secuencia) dentro de una región dada.

25

30

Con respecto a la etapa c, el péptido dimerizado podría ser sintético, el péptido multimerizado podría mostrarse como proteínas de fusión dimerizadas o trimerizadas mostradas solas o en membranas tales como una partícula viral. Alternativamente, los péptidos multimerizados se pueden acoplar a una proteína transportadora.

Divulgación detallada

La Tabla 1 proporciona una lista de virus y sus dominios inmunosupresores. El asterisco denota una secuencia extremadamente conservada en el dominio inmunosupresor para una determinada clase, grupo, familia o especie de virus. Se enumeran los nuevos dominios inmunosupresores identificados y probados en el ensayo CTLL-2 para una clase, grupo, familia o especie dada de virus. Tanto las columnas con "ISU putativa como se describe en esta solicitud para la identificación de dominios inmunosupresores" como los "Péptidos de dominios de proteínas de fusión que exhiben actividad inmunosupresora (ISU)" son candidatos para dominios que son inmunosupresores. Téngase en cuenta que todas las entradas de la última columna fueron identificadas originalmente por los inventores como miembros de la columna anterior. Debido a la redundancia, las entradas de la última columna no se incluyeron en la columna anterior.

35

40

1: Los inventores han identificado dominios inmunosupresores en las proteínas de fusión entre virus de ARN con envoltura con un mecanismo de fusión de tipo II. En la medida en que, no se han descrito previamente dominios inmunosupresores para los virus de ARN con envoltura de tipo II. El dominio inmunosupresor se ha identificado en dos posiciones en la proteína de fusión en dos grupos diferentes de virus A: localización conjunta con el péptido de fusión ejemplificado por la identificación de un dominio inmunosupresor común en el péptido de fusión de Flavivirus (virus del dengue, virus del Nilo Occidental, etc.) y B: en la hélice alfa hidrófoba N-terminal del dominio transmembrana en la proteína de fusión ejemplificada por el hallazgo de un dominio inmunosupresor en dichas hélices de Flaviviridae, por ejemplo, Virus de la hepatitis C, Dengue, virus del Nilo Occidental, etc., consultar la Tabla 1.

45

50

2: Los inventores han identificado dominios inmunosupresores en la proteína de fusión entre virus de ARN con envoltura con mecanismo de fusión de tipo I (excluyendo lentivirus, retrovirus y filovirus). Esta nueva posición se localiza conjuntamente con el péptido de fusión de dicha proteína de fusión como se demuestra mediante la identificación de un dominio inmunosupresor común en el péptido de fusión de todos los tipos de Influenza A y B, consultar la Tabla 1.

3: Los inventores han identificado dominios inmunosupresores potenciales ubicados en varias posiciones de virus de ARN con envoltura de tipo I (excluyendo lentivirus, retrovirus y filovirus) y virus de ARN con envoltura sin mecanismo de fusión de tipo I ni de tipo II, consultar la Tabla 1.

TABLA 1

Familia	Género	Especie (grupo)	Especie (Cepa)	ISU putativa como la identificada utilizando los criterios descritos en esta solicitud para identificación de dominios inmunosupresores	Péptidos de dominios de proteínas de fusión que exhiben actividad inmunosupresora (ISU)	Mutantes desactivados (KO) del dominio inmunosupresor (ISU)	Nombre de la envoltura de unión/proteína de fusión	Grupo I y tipo de fusión	
Flavi-viridae	Flavi-virus	Virus Aroa	Virus Bussuquara	NRGNNGCGLFGK *****		DRGWNGCGDFGK	Proteína de la envoltura pME	Mecanismo de fusión Grupo 1	
			virus guape	GDAWDFGSGVGFNSLKG **O****O****O**			Proteína de fusión E	Tipo II	
		Virus del dengue	Dengue 1	GGTAWDFGSI GG VFTSVGK *O*****	DRGWNGCGLFGK ***** KGSSIGKMFESTYRGAKRMAI LG				
			Dengue 2	GDTAWDFGSLGGVFTSVGK *****O**	DRGWNGCGLFGK *****				
Dengue 3	KGSSIGKMFETARGARRMAILG KSSIGQMFETTMRGAKRMAILG	DRGWNGCGLFGK ***** GDTAWDFGSGVGVLSLKG *****							
Dengue 4	GDTAWDFGSGVGLLITSLGK	DRGWNGCGLFGK							

			*****OO***** KGSSIGKMFETARGARRMAILG	***** *****	
	Virus de encefalitis japonesa		LGDTAWDFSGIGGVFNSIG **O*****	DRGWNGCGLFGKG *****	
	Virus Koutango		LGDTAWDFGSGVGGIFTSLG	DRGWNGCGLFGKG *****	
Grupo del virus de encefalitis japonesa	Virus de encefalitis del Valle Murray		LGDTAWDFGSGVGGVFNSIG	DRGWNGCGLFGKG *****	
	Virus de encefalitis de St Louis		LGDTAWDFSGIGGVFNSIG *****	DRGWNGCGLFGKG *****	
	Virus Usutu		LGDTAWDFGSGVGGIFNSVG *****	DRGWNGCGLFGKG *****	
	Virus del Nilo Occidental		LGDTAWDFGSGVGGVFTSVG *****O*****	DRGWNGCGLFGKG *****	
Grupo del virus Kokobera	Virus Kokobera no clasificado Grupo del virus Kokobera		IGDDAWDFGSGVGGIINSVG	DRGWNGCGLFGKG	
Grupo del virus Modoc	Virus Modoc		VGSFAFWSNDQRFSAINLMD DRGWNGCALFGKG		
	Virus de la cresta de la vaca Virus Jutipa Virus Sal Vieja Virus San Perita				
Virus transmitidos por mosquitos	Virus Ilheus		LGDTAWDFGSGVGGIFNSIG	DRGWNGCGLFGKG	
Grupo de virus Ntaya	Virus Sepik		TGEHSWDFGSGTGGFFASVG	DRGWNGCGLFGKG	
	Virus Bagaza		LGDTAWDFGSGVGGVFTSLG	DRGWNGCGLFGKG	
	Virus Tembusu		LGDTAWDFGSGVGGVLTISIG	DRGWNGCGLFGKG	
	Virus Yokose		IGDDAWDFGSGTGGIFNTIG	DRGWNGCGLFGKG	
Grupo de virus del Rio Bravo	Virus Apoi		SSAFWNSDEPFHFSNLSII	DRGWNGCGLFGKG	
	Virus del murciélago de Entebbe		GDDAWDFGSGTGGIFNTIGKA	DRGWNGCGLFGKG	
	Virus del Rio Bravo		SSAYWSSSEPFTSAGIMRIL	DRGWNGCGLFGKG	
	Virus Saboya		DRGWNGCALFGKG GSSSWDFSSAGGFFGSIKKA		
Grupo de virus transmitidos por garrapatas marinas	Virus Meaban		GDAWDFGSGVGGFMTSIGHA DRGWNGCGLFGKG		
	Virus del Arrecife de Saumarez		GETAWDFGSAGGFFTSVGRG DRGWNGCGLFGKG		

			<p>Virus del dengue 4 Flavivirus Culex theileri Virus Donggang Virus de ovariitis hemorrágica de pato Flavivirus Aedes/MO = Ac/ITA/2009 Flavivirus Anófeles/PV-Am/ITA/2009 Flavivirus CbaAr4001 Flavivirus FSME Flavivirus Phlebotomine/76/Arrabida/2007 Virus Gadgets Gully Virus de encefalitis de cabra griega Virus Jugra Virus Kadam Virus del Rio Kamiti Virus Kedougou Virus de leucoencefalitis de Myotis de Montana Flavivirus de mosquito Virus Ngoye Virus Nounane Flavivirus Phlebotomus Alg_F19 Flavivirus Phlebotomus Alg_F8 Virus Quang Binh Virus de encefalitis de primavera-verano Rusa Virus Sokoluk Virus de encefalitis de oveja española Virus T'HO Virus B31 del bosque Tai Virus del murcielago Tamana Flavivirus transmitido por garrapatas Virus Wang Thong Flavivirus sp. Flavivirus Aedes</p>	<p>NRGRGTGCFEWWGLG HVAGRYSKHGMAGIGSVWEDLVR</p>			
--	--	--	---	---	--	--	--

Hepatitis C virus	Virus de Hepatitis C	Flavivirus Culex	NRGWTGTCFKWGIG VDKYRRFGTAGVGG					E1/E2
		Genotipo 1a del virus de la Hepatitis C	GLIHLHQNIVDVQYLYG PALSTGLIHLHQNIVDVQ					E1/E2
		Genotipo 1b del virus de la Hepatitis C	GLIHLHRNIVDVQYLYG PALSTGLIHLHRNIVDVQ					
		Genotipo 2 del virus de la Hepatitis C	GLIHLHQNIVDVQYMYG PALSTGLIHLHQNIVDVQ					
		Genotipo 3 del virus de la Hepatitis C	PALSTGLIHLHQNIVDVQ					
		Genotipo 4 del virus de la Hepatitis C	PALSTGLIHLHQNIVDVQ					
		Genotipo 5 del virus de la Hepatitis C	GLIHLHQNIVDVQYLYG PALSTGLIHLHQNIVDVQ					
		Genotipo 6 del virus de la Hepatitis C	PALSTGLIHLHQNIVDVQ					
		Todos los virus de la Hepatitis C						
	Virus de enfermedad de la frontera	Virus de la enfermedad de la frontera - X818 Virus de la enfermedad de la frontera 1 Virus de la enfermedad de la frontera 2 Virus de la enfermedad de la frontera 3 Aislados de virus de la enfermedad de la frontera	NTLLINGSAFQLICPYGWNVGRVEC SYFQQYMLKGGYQYWFDDLE					E1/E2
Pestivirus	Virus 1 de diarrea viral bovina	Virus 1-CF7 de diarrea viral bovina						
		Virus 1-NADL de diarrea viral bovina						
		Virus 1-Osloss de diarrea viral bovina						
		Virus 1-SD1 de diarrea viral bovina						
		aislados y cepas del virus de diarrea viral bovina						
		Virus tipo 1a de diarrea viral bovina						
		Virus tipo 1b de diarrea viral bovina						
		Aislado 97-360 de Pestivirus						
		Aislado Hay 87/2210 de Pestivirus						
		Capa de Pestivirus de venado ratón						
		Aislados tipo 1 de Pestivirus						

			Virus 2 de diarrea viral bovina ; Virus 2 de diarrea viral bovina (BVDV-2)	Virus 2 diarrea viral bovina Pestivirus Cepa 178003 Pestivirus sp. cepa 5250 Giessen-3 Aislado SCO del virus 2 de diarrea viral bovina	SLLNGPAFQMVCPQGWGTGTIEC DRYFQQYMLKKGKQYWFDDLD			
		Virus de fiebre clásica del cerdo	Virus de fiebre clásica del cerdo	Virus de la fiebre clásica del cerdo Virus del cólera del cerdo cepa Zoelen	TLNNGSAFYLVCPYIGWTGVIEC SYFQQYMLKGEYQYWFDDLD			
		Pestivirus no clasificado	Pestivirus no clasificado	Virus 3 de diarrea viral bovina	TLNNGPAFQLVCPYIGWTGTIEC DNYFQQYMLKGYQYWFDDLEATD			
				Pestivirus 1 chamois	Pestivirus 1 chamois	TLNNGSAFQMVCPFGWTGVQVEC DSYFQQYMLKGEYQYWFDDDAKD		
				Aislado Bungowanmha de pestivirus porcino	TLNNGPAFQLVCPYIGWTGTIECDSYYQ QYIKSGYQYWFDDLTAKD			
	Flaviviridae no clasificados		Virus Barkedji Hepacivirus canino AAK-2011 Virus A de GB Virus A hepatitis GB Douroucouli Agentes similares a GBV-A Virus D de GB Grupo GBV-C/HGV Virus C de GB Virus similar al virus C de hepatitis GB Virus B de hepatitis GB Virus Lammi Virus A de hepatitis Gb de Titi Virus Nakwogo Virus de meningoencefalitis del pavo					
		Alpha-virus	Virus Aura Virus del bosque Barmah Virus Middelburg Virus Ndumu Virus de la enfermedad del páncreas de salmón		GVYFPMWGGAYCFCDTENTQVS *****O***O*O*O* APFGCEIYTNP I RAENCAVGSIP *****O***O***O*O*O* SDFGGIATVKYSASKSGKCAVH O***O***O***O***O*** FSTANIHPFRLIQICTSYVTKGDCHP P *O***O***O***O***O***O***			E2/E1
			Flaviviridae					

<p>Rubivirus</p>	<p>Virus de la rubéola</p>	<p>Virus de la rubéola (cepa BRD1) Virus de la rubéola (cepa BRDII) Virus de la rubéola (cepa Cendehill) Virus de la rubéola (cepa M33) Virus de la rubéola (cepa RN-UK86) Virus de la rubéola (cepa THERIEN) Virus de la rubéola (cepa TO-336 vacuna) Virus de la rubéola (cepa TO-336) Virus de la rubéola (cepa vacuna RA27/3)</p>	<pre> ACITFAVNAYSSGGYAQLASYFNPGGS YYK ***O**O***O**O**O**O**O**O**O*** **O QYHFTACEVEPEAFGHSDAACWGFFTDI ***O*O*O**O**O***O**O***O*** MSFALASYVQHPHKTVRVKFKHT ***O**O***O**O**O**O**O*** ETRIVWQLSVAGVSC O*O***O**O**O**O**O**O* NVITTEHFFCNMMPHGQLEVQVPP O*O*O**O**O**O**O**O**O**O* DPGDLVEYIMNYTGNQQSRW ***O*O**O**O**O**O**O*** GSPNCHGPDWASPVCQRHSPDCS ***O**O**O**O**O**O**O*** RLVGATPERPRRLRV O**O*O*O**O**O**O*** DADDFLLRTAFGP *OO**O**O*** GEVVVTPVIGSQARKCGL OO*O**O**O**O*** HIRAGPYGHATVEM OO**O**O**O*** PEWIHAHTTSDPWHP O*O**O**O**O**O PGPLGLKFKTVRFPVALPR ***O***O**O**O**O*** ALAPPRNVRTGCIYQCCTPAL OOO**O*O**O**O**O*** EGLAPGGNCHLITVNGEDVG ***O***O**O**O**O**O**O* LLNTPPPYQVSCGG ***O*O*O**O*** RASARVIDPAAQSFYVVIYGTHT **O**O**O**O**O*** TAVSETRQTWAEWAHAHWQLTLG O**O**O**O**O**O**O**O**O**O*** </pre>	Empty space for alignment	Empty space for alignment
------------------	----------------------------	---	--	---------------------------	---------------------------

Bunya-viridae	Hanta-virus (Continúa en la siguiente página)	<p>Virus Amur Virus Bayou Virus del canal Black Creek Virus Caño Delgadito Virus del Calabazo Virus Catacamas Virus del Choclo Virus Dobrava- Belgrado Virus del Cañón El Moro Virus Hantaan Virus de Isla Vista Virus Khabarovsk Virus de la Laguna Negra Virus del Cañón Limestone Virus Monongabela Virus Muleshoe Virus Muju Virus Nueva York Virus Oran Virus Playa de Oro Virus Prospect Hill Virus Pumala</p>	<p>NPPDQPGVGTGCTACGVYLD **O***O***O*** RKVCIQLGTEQTKTIIDSNDC *OO*O*O*O*O*O*O*** DTLLFLGPLEEGMIFKQWCITTCQFG DPGDIM GSFFKKSFAATLPSCQYDGNIVSG *O***O*O***O*O***O*O*** ATKDSFQSFNITEPH **O***O***O*** GSGYGFNIVCSVSLTEC ****O*O***O*** KACDSAMCYGSSTANLVRGQNT ****O*O***O***O*** GKGGHSGSKFMCCCHKKCSATGLVAAA PHL *****O*O***O***O***O*O*O*O *** DDGAPQCGVHCWFKKSGEW **O*O*O***O***O***</p>			Gn (G2) /Gc (G1)
---------------	---	--	--	--	--	------------------

	Ortho-bunya-virus	<p>Virus Anófeles A Virus Anófeles B Virus Bakau Virus Batama Virus Bwamba Virus Caraparu Virus Kaeng Khoi Virus Kairi Virus Madrid Virus mdel Drenaje Principal Virus Marituba Virus Nyando Virus Oriboca Virus Oropouche Virus Sathuperi Virus Shamonda Virus Shuni Virus Simbu Virus Tacatuma Virus Tete Virus Turlock Orthobunyavirus no clasificados Virus Akabane</p>	<p>Virus Sabo Virus Tinaroo Virus Yaba-7</p>	<p>KHDELCTGCPVNVNINHQTGWLT *O**O**O**O**O**O**O**O**O**O WGCEEFGLAVSDGCVFGSCQD **O**O**O**O**O**O**O**O**O**O NGVPRFDYLCILASRKEVIVRKC *O**O**O**O**O**O**O**O**O**O**O SCAGCINCFQNIHC *O**O**O**O**O**O**O**O**O**O</p>		
--	-------------------	---	--	---	--	--

	<p>Virus Bunyamwera</p>	<p>Virus Batai Virus Birao Virus Bozo Virus Cache Valley Virus Fuerte Sherman Virus Germiston Virus Guarao Virus Iaco Virus Ilesha Virus Lokern Virus Maguari Virus Mboke Virus Ngari Virus Northway Virus Playas Virus Potosi Virus Shokwe Virus Tensaw Virus Tlacotalpan Virus Xingu</p>					
--	-----------------------------	--	--	--	--	--	--

	<p>Ph1ebov1.rus</p>	<p>Virus Bujaru Candiruivirus Virus Chilbre Virus de Frijoles Virus Punta Tor Salehabad Virus de la fiebre de la mosca de la arena de Napoles Virus Unkunisemi viruso</p>				
	<p>Virus de la fiebre del Valle Rift</p>	<p>KTVSSELSCREGQSYWT **oo**oo**oo**oo**oo** GSFSPKCLSSRRC *****o00000 ENKCFEQCGGWGCCFNVPNSCLFVHT **o**o**o**oo**oo**oo**oo**oo**o WGSVLSLDAEAGISGSNSFSF **ooo**o**o**o**o**o**o**o**o** RQFLGEIRCNSE *o****o**oo* AHESCLRAPNIVSYKPMIDQIEC *oo**oo**oo**oo**oo**oo**oo** DPFVVFERGS LPQTR **ooo**oo**o**o**o**o** QAFSKGSVQADLTLMF **ooo**ooo**ooooo** CDAAFNLITGCYSCNAG *o**o**o**oo**o**o**o**o** CQILHFTVPEVEEFMYSC *ooo**ooo**ooooooo**o* STVVPKSGSWN *o**o**ooooo FFDWFSGLMSWFGGPLK *o****oo**o**ooooo</p>				

		<p>Phlebovirus no clasificados (continúa en la siguiente página)</p>	<p>Virus Anhangá Virus Arumowot Virus Chagres Virus Corfou Virus del bosque Gabek Virus Itaporanga Phlebovirus Adria/ALB1/2005 Phlebovirus Adria/ALB5/2005 Phlebovirus AH12 Phlebovirus AH12/China/2010 Phlebovirus AH15/China/2010 Phlebovirus B105-05 Phlebovirus B151-04 Phlebovirus B43-02 Phlebovirus B68-03 Phlebovirus B79-02 Phlebovirus Chios-A Phlebovirus Cyprus Phlebovirus HB29/China/2010 Phlebovirus HN13/China/2010 Phlebovirus HN6/China/2010 Phlebovirus Hu/Xinyang1/China/2010 Phlebovirus Hu/Xinyang2/China/2010 Phlebovirus IB13-04 Phlebovirus JS2007-01 Phlebovirus JS24 Phlebovirus JS26 Phlebovirus JS3/China/2010 Phlebovirus JS4/China/2010 Phlebovirus JS6 Phlebovirus JSD1 Phlebovirus LN2/China/2010 Phlebovirus LN3/China/2010</p>				
--	--	--	---	--	--	--	--

	<p> Phlebovirus moscas de la arena/Gr29/España/2004 Phlebovirus moscas de la arena/Gr36/España/2004 Phlebovirus moscas de la arena/Gr44/España/2004 Phlebovirus moscas de la arena/Gr49/España/2004 Phlebovirus moscas de la arena/Gr52/España/2004 Phlebovirus moscas de la arena/Gr65/España/2004 Phlebovirus moscas de la arena/Gr98/España/2004 Phlebovirus SD24/China/2010 Phlebovirus SD4/China/2010 Phlebovirus garrapata/XCQ-2011 Phlebovirus XLL/China/2009 Virus Rio Grande Virus Salobo Virus siciliano de la fiebre de lam mosca de la arena Virus de pavo siciliano de la mosca de la arena Virus Utique Phlebovirus sp. Phlebovirus sp. Be An 24262 Phlebovirus sp. Be An 356637 Phlebovirus sp. Be An 416992 Phlebovirus sp. Be An 578142 Phlebovirus sp. Be Ar 371637 Phlebovirus sp. Co Ar 170255 Phlebovirus sp. Co Ar 171616 Phlebovirus sp. GML 902878 Phlebovirus sp. Pa Ar 2381 Phlebovirus sp. PAN 479603 Phlebovirus sp. PAN 483391 Phlebovirus sp. VP-161A Phlebovirus sp. VP-334K Phlebovirus sp. VP-366G </p>				
--	---	--	--	--	--

Orthomyxoviridae		Influenzavirus A	Virus Influenza A	INFA H1	GLFGAIAAGFIEGGWTG WTYNAELLLVLENERETLD NAELLLVLENERETLDYHD	GLFGAIAAGFIEGGWTG WTYNAELLLVLENERETLD NAELLLVLENERETLDYHD				
				INFA H2	GLFGAIAAGFIEGGWQG WTYNAELLLVLMENERTLD NAELLLVLMENERTLDYHD	GLFGAIAAGFIEGGWQG WTYNAELLLVLMENERTLD NAELLLVLMENERTLDYHD				
				INFA H3	GIFGAIAGFIEGGWEG WSYNAELLLVALENOHTID NAELLLVALENOHTIDLTD	GIFGAIAGFIEGGWEG WSYNAELLLVALENOHTID NAELLLVALENOHTIDLTD				GLFGAIAAGFIEGGWEG
				INFA H4	GLFGAIAAGFIEGGWQG WSYNAELLLVALENOHTID NAELLLVALENOHTIDVTD	GLFGAIAAGFIEGGWQG WSYNAELLLVALENOHTID NAELLLVALENOHTIDVTD				
				INFA H5	GLFGAIAAGFIEGGWQG WTYNAELLLVLMENERTLD NAELLLVLMENERTLDFHD	GLFGAIAAGFIEGGWQG WTYNAELLLVLMENERTLD NAELLLVLMENERTLDFHD				
				INFA H6	GIFGAIAGFIEGGWTG GLFGAIAAGFIEGGWTG WTYNAELLLVLENERETLD NAELLLVLENERETLDMHD	GIFGAIAGFIEGGWTG GLFGAIAAGFIEGGWTG WTYNAELLLVLENERETLD NAELLLVLENERETLDMHD				
				INFA H7	WSYNAELLLVAMENQHTID WSYNAELLLVAMENQHLAD	WSYNAELLLVAMENQHTID WSYNAELLLVAMENQHLAD				GLFGAIAAGFIEGGWEG
				INFA H8	GLFGAIAAGFIEGGWSG WAYNAELLLVLENOQKTLID NAELLLVLENOQKTLDEHD	GLFGAIAAGFIEGGWSG WAYNAELLLVLENOQKTLID NAELLLVLENOQKTLDEHD				
				INFA H9	GLFGAIAAGFIEGGWPG GLFGAIAAGFIEGGWSG WAYNAELLLVLENOQKTLID NAELLLVLENOQKTLDEHD	GLFGAIAAGFIEGGWPG GLFGAIAAGFIEGGWSG WAYNAELLLVLENOQKTLID NAELLLVLENOQKTLDEHD				
				INFA H10	WTYQAEILLVAMENQHTID QAEILLVAMENQHTIDMAD	WTYQAEILLVAMENQHTID QAEILLVAMENQHTIDMAD				GLFGAIAAGFIEGGWEG
				INFA H11	GLFGAIAAGFIEGGWPG WSYNAQLLLVLENEKTLID NAQLLLVLENEKTLIDLHD	GLFGAIAAGFIEGGWPG WSYNAQLLLVLENEKTLID NAQLLLVLENEKTLIDLHD				
				INFA H12	GLFGAIAAGFIEGGWPG WAYNAELLLVLENOQKTLID NAELLLVLENOQKTLDEHD	GLFGAIAAGFIEGGWPG WAYNAELLLVLENOQKTLID NAELLLVLENOQKTLDEHD				
				INFA H13	GLFGAIAAGFIEGGWPG WSYNAKLLVLENDKTLID	GLFGAIAAGFIEGGWPG WSYNAKLLVLENDKTLID				
				Mecanismo de fusión Grupo 2 Tipo 1			INF F#2 DELTA6: GLFGAAGFIEGGWEG INF A H1-3: NAELLLVLENERETLDFHD		HA (HA1/HA2)	

					NAKLLVLENDKTLDMHD			
			INFA H14		GLFGAIAGFIENGWQG WSYNAELLVALENQHTTID NAELLVALENQHTTIDVTD			
			INFA H15		WSYNAELLVAMENQHTTID NAELLVAMENQHTIDLAD		GLFGAIAGFIENGWEG	
			INFA H16		GLFGAIAGFIEGGWPG WSYNAKLLVLIENDRTLD NAKLLVLIENDRTLDLHD			
			Todas las cepas		GFFGAIAGFLEGGWEG ISSQIELAVLLSNEGIIN QIELAVLLSNEGIINSEED			
Influenza virus B	Virus Influenza B							
Influenza virus C	Virus Influenza C							

Paramyxoviridae	Paramyxovirinae	<p>Avulavirus</p> <p>Paramyxovirus aviar 2 virus Yucaipa Paramyxovirus aviar 3 Paramyxovirus aviar3b2 Paramyxovirus aviar 4 Paramyxovirus aviar 5 Paramyxovirus aviar 6 Paramyxovirus aviar 7 Paramyxovirus aviar 8 Paramyxovirus aviar 9 Virus de la enfermedad de Newcastle Paramyxovirus aviar 1 de paloma Avulavirus no clasificados Paramyxovirus aviar 10 Aviar Paramyxovirus de pato/Miyagi/885/05 Paramyxovirus aviar Pinguino/Islas Falkland/ 324/2007 Ramyxovirus de ganzo Hz Paramyxovirus de ganso JS/1/97/Go Paramyxovirus de ganso SF02</p>	<p>GAIALGVATAAAVTAG oooo*o*oo*o*oo**</p>			F0	(F2/F1)
Paramyxoviridae	Henipavirus	<p>Virus Hendra Virus Hendra caballo/Australia/Hendra/1994 Virus Nipah Henipavirus no clasificados Paramoxyvirus de murciélago</p>					

		Rubulavirus	Virus 2 de parainfluenza humana Virus 2 de parainfluenza humana (cepa Greer) Virus 2 de parainfluenza humana (cepa Toshiba) Virus 4 de parainfluenza humana Virus 4a de parainfluenza humana Virus 4b de parainfluenza humana Virus Mapuera Virus de paperas Virus 5 de parainfluenza Rubulavirus porcino Virus 41 simio Rubulavirus no clasificados Virus de parainfluenza porcina Virus 1 Tuhoko Virus 2 Tuhoko Virus 3 Tuhoko				
--	--	-------------	---	--	--	--	--

	<p>Paramyxovirinae no clasificados</p>	<p>Paramyxovirus de salmón Atlántico Virus Beilomng Virus de parainfluenza canina Virus de parainfluenza humana quimérica rPIV3-2 Virus Fer-de-lance Virus J Virus de Menangle Virus Mossman Virus Murayama Virus 3 de parainfluenza ovina Paramyxovirus de salmón del Pacífico Paramyxovirus GonoGER85 Virus PIV3/PIV1 recombinante Paramyxovirus reptiliano Virus Salem Paramyxovirus Salmo salar Paramyxovirus ATCC-VR-1408 de serpiente Paramyxovirus ATCC-VR-1409 de serpiente Virus Tioman Paramyxovirus Tupaia</p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

	Pneumov1.rus	<p>Virus sincitial respiratorio humano</p> <p>Virus A sincitial respiratorio Humano</p> <p>Virus sincitial respiratorio Humano (cepa RSB1734)</p> <p>Virus sincitial respiratorio Humano (cepa RSB5857)</p> <p>Virus sincitial respiratorio Humano (cepa RSB6190)</p> <p>Virus sincitial respiratorio Humano (cepa RSB6256)</p> <p>Virus sincitial respiratorio Humano (cepa RSB642)</p> <p>Virus sincitial respiratorio Humano (cepa RSB6614)</p> <p>Virus A sincitial respiratorio Humano cepa Long LinkOut</p> <p>Virus A2 sincitial respiratorio Humano</p> <p>Virus B sincitial respiratorio Humano</p> <p>Virus sincitial respiratorio Humano (subgrupo B / cepa 18537)</p> <p>Virus sincitial respiratorio Humano (subgrupo B / cepa 8/60)</p> <p>Virus 9030 sincitial respiratorio Humano</p> <p>Virus B1 sincitial respiratorio Humano</p> <p>Virus S2 sincitial respiratorio Humano</p> <p>Virus sincitial respiratorio Humano cepa RSS-2</p> <p>Virus sincitial respiratorio Humano no clasificado</p>	<p>FLGLILGLGAAVTAGVA ***o**o*o*o**o*o*o*</p> <p>TNEAVVSLTNGMSVL **o***o**o***o**o*</p> <p>VIRFQQLNKRLLE **o***o*o**o***o*</p> <p>REFSSNAGLT ****o***o*</p> <p>MLTDRELTSIVGGM ***o**o*o*o***o*</p> <p>YVIQLPLFGVMDTDCW *o**o**o**o**o**o*</p> <p>CLARADNGWYCHNAGSLSYFP **o**o*o*o*o***o*o**o*</p> <p>DTLKSLTVPVTSREC **o**o***o*o**o**o**o*</p> <p>YDCKISTSKTYVSTAVLTTMG *o*o*o***o**o**o**o*o**o*</p> <p>VSCYGHNSCTVIN ****o**o**o**o**o*</p> <p>GIIRTLDPGCHYI SNKGVDRVQVGN TYLSKEVGG ***o*o**o**o**o**o**o*o*o**o*o**o*o**o**o*o</p> <p>**o**o**o**o**o**o**o**o**o*o</p> <p>PLSFDDKFDVAIRDVEHSINQIRTF KASDQLL **o**o*o*o*o**o**o**o**o**o*o</p> <p>**o**o**o**o**o**o**o**o**o**o*o</p> <p>KIMTSKTDISSSVITSIGAIVSCYG o*o***o**o**o*o**o*o**o**o*o</p>		Grupo 3 Mecanismo de fusión tipo 1
--	--------------	---	---	--	---------------------------------------

		Mecanismo de fusión tipo 1		Mecanismo de fusión tipo 3	
		(S1/S2)		s	
Virus sictial respiratorio bovino	Todas las cepas	<p>FLGLILGLGAAVTAGVA ***oo**o*o*ooo**o* CLARADNGWYCHNAGSLSYFP **ooo*o**o*o**ooo*o** YVIQLPLFGVMDTDCW *oo**oo**oo**oo**</p>			
	Metapneumovirus aviar				
	Metapneumovirus humano				
Alphacoronavirus	Todas las cepas	<p>RSATEIDLFDKVKLSDVG **oo**oo**oo**oo* VPFYLNQYRIRINGLGV O**o**oo**o*o**o** VLSQNKLIANAFNNALHAIQ **oo**oo**oo**oo**oo** TNSALVKIQAVVNANA *oo**o*o*o**oo**oo* AEAQIDRLINGRLTALNAYVSQQL *oo**oo**oo**oo**oo** SAAQAMEKVNKQSSSRINFCGNGN HIIS o*oo*oo**oo**oo**oo**oo**oo*o *oo* APYGLYFIHFNYVP **o*oo**oo**oo**o*</p>			
	Coronavirinae	<p>Coronavirus grupo 1b Coronavirus humano 229E Coronavirus humano NL63 Coronavirus 1 de murciélago miniopterus Coronavirus HKU8 de murciélago porcino Virus de diarrea epidémica porcina Coronavirus HKU2 de murciélago Rhinolophus Coronavirus 512 de murciélago Scotophilus Alphacoronavirus no clasificados</p>			
Coronaviridae	Metapneumovirus				

	<p>Betacorona- virus</p>	<p>Betacoronavirus 1 Coronavirus grupo 2b Coronavirus grupo 2c Coronavirus HKU1 humano Coronavirus murino Coronavirus HKU5 de murcielago Pipistrellus Coronavirus HKU9 de murciélago Roussetus Coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus SARS SARSr-CoV recombinante Coronavirus HKU4 de murciélago Tylonycteris Betacoronavirus no clasificados</p>	<p>LQEAIAIKVNLNHSYINLKDIGTYEYVVKW PWYVW OO*OO*O**O*OOO*OOO*OO*O*O** ***O*</p>		
	<p>GammaCorona- virus</p>	<p>Coronavirus aviar Coronavirus SW1 de ballena beluga</p>			

<p>Arena-viridae</p>	<p>Arena-virus</p>	<p>Complejo de virus LCMV-Lassa (VIEJO MUNDO)</p>	<p>Virus Ippy Virus Lassa Virus Lujo Virus de coriomeningitis linfocítica Virus Mobala Virus Mopeia</p>	<p>Coronavirus CA08-1/2008 de alpaca Coronavirus de murciélago Coronavirus de excremento de de ave Coronavirus respiratorio bovino Coronavirus entérico de pollo Coronavirus ostreiro/p17/2006/GBR Coronavirus nudo rojo/p60/2006/GBR Coronavirus 1202 entérico de hurón Coronavirus MSUS sistémico de hurón Coronavirus WADL sistémico de hurón Coronaviridae Guanxi Coronavirus NO humano Coronavirus entérico humano cepa 4408 Coronavirus de murciélago de Kenya Coronavirus de visión cepa WD1133 Coronavirus de loro ASV71/99 Coronavirus de codorniz Italia/Elvia/2005 Coronavirus del bosque Tai Coronavirus no identificado Coronavirus humano no identificado</p>	<p>NALINDQLIMKNHLRDIMGIPY *O**O***O*O***O*O*** FTWLLSDSEGGKDTPPGGYCLT OO*OOO*OO*OOO***O*OO KCFGNTAIAKCNQKHDEEFCDMLRLFD FN ***O*OOO***OO*OO***OOO*OO O*</p>	<p>GPC</p>	<p>(Gp1/Gp2)</p>	<p>Mecanismo de fusión Tipo 1 Grupo 3</p>
----------------------	--------------------	---	---	---	--	------------	------------------	---

Hepadnaviridae	Género Orthohepadnavirus	<p>Virus de Hepatitis B</p> <p>Virus LSH/chimpancé de hepatitis B Virus cepa cpz de hepatitis B Virus subtipo adr de hepatitis B Virus subtipo adw de hepatitis B Virus subtipo ayyw de hepatitis B Virus subtipo ayy de hepatitis B</p>	<p>Virus Amapari Virus Chapare Virus Flexal Virus Guanarito Virus Junin Virus Latino Virus Machupo Virus Oliveros Virus Paraná Virus Pichinde Virus Pirital Virus Sabia Virus Tacaribe Virus Tamiami Virus Arroyo Whitewater</p>	<p>FTWTLSDSEGKDTFGGYCLT OO*OOO*OO*OOO**O**O KCFGNTAIKCNQKHDEEFCMDMLRLFD FN ***O*OOO***OO*OO***OOO*OO O* MLQKEYMERQKTPGLGLVDLFFVS *OOO*OO**OO**OO*O*OOOO*O</p>			
		<p>HBH genotipo A HBH genotipo B HBH genotipo C HBH genotipo D HBH genotipo E HBH genotipo F HBH genotipo G HBH genotipo H Virus Alfa 1 de hepatitis B</p>	<p>FNPLGFFFSHQLDPLF O***O*O*O*O*O*O*O* ADWDKNPNKDPWP O*O*O*OO*OOOO MESITSGFLGPLLVLQAVFF OOOOOOO*OOOOO**OOOO LLTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGA OOOOOO*OOOO*OOOO**O*O*O*OO CPPTCPGYRMMC OO*O****O*O LFILLLCLIFLLVLLDYQ *OO*OOO*OO*OO*OO*OOOO</p>		L y M y S	Mecanismo de fusión Grupo 3 - Ni tipo I ni tipo II	

Rhabdoviridae	Dimarhabdovirus	Ephemerovirus	Virus de fiebre efimera bovina	<p>LDGYLCRKQKWEVTCETWYFVTD *O*OO**O**O*OOO*O*OO**O*O KYQIIEVIPTENEC O**O*O*O*OOO* LKGEYIPFPYPPPTNCVWNAIDTQE OO*OO**O**O**O*OO*OOO** IEDPVTMTLMDSKFTKPC OOO*OOOOO*O*OO** LHCQIKSWEICIPV O**OO*O**O**O* SHRNMEALYLESPD *OO*OO*O*OO*O** LTFCGYNGILLDNGEWWSIY O**O**O**O**O**O**O**O**O** ELEHEKCLGTLEKLQNGE *****O**O*OO*OO*O* LDLSYLSFSPNPGKHYAY **O**O**O*OO*OO**O** IRAVCYHTFSMNLID O**O*O*OO*OOO* EWKTTCDYRWYGPQYIITHSI O*O**O**O**O**O*O*O* LGFFPQSCGWASVTT O**O**O*O*OOOOO VQVTPHHVLYDEYTGWVDSQFINGKC OOOOO*O*OOOO*O*O*O*OOOOOOO</p>					
		Vesiculovirus	<p>Virus Carajas Virus Chandipura Virus Cocal Virus Isfahan Virus Maraba Virus Piriy Vesiculovirus recombinante Viremia primaverl de virusde carpa Virus Alagoas de estomatitis vesicular Virus Indiana de estomatitis vesicular Virus New Jersey de estomatitis vesicular</p>						
									<p>Grupo 3 Mecanismo de fusion ni tipo I ni tipo II</p>

<p>Lyssavirus</p>	<p>Virus Aravan lyssavirus de murciélago australiano Virus Duvenhage Lyssavirus 1 de murciélago europeo Lyssavirus 2 de murciélago europeo Virus Irkut Virus Khujiand Virus del murciélago de Lagos Virus Mokola Virus del murciélago caucásico occidental</p>	<p>Virus de la rabia AB21 Virus de la rabia AB22 Virus de la rabia AV01 Virus de la rabia BNG4 Virus de la rabia BNG5 Virus de la rabia China/DRV Virus de la rabia China/MRV Virus de la rabia CVS-11 Virus de la rabia ERA Virus de la rabia Eth2003 Virus de la rabia HEP-FLURY Virus de la rabia India Virus de la rabia Nishigahara RCEH Virus de la rabia zorro de Ontario Virus de la rabia zorillo de Ontario Virus de la rabia PM Virus de la rabia zorro rojo /08RS- 1981/Udine/2008 Virus de la rabia SAD B19 Virus de la rabia SHBRV asociado a murciélago de pelo plateado Virus de la rabia cepa Pasteur</p>	<p>GFTCTGVVTEAETYNFVGYVT *O***O**O*OO*OOO*** SLHNPYPDYRWLRTVKIT *OOOOOOOOO***O* ESLVIISPSVADLDPYDRSLHS *OO**O***O**O*OO CKLKLGGVIGIRLMDGT *OOO***OOO*OO* ILGPDGNVLIPEMQSS O**O*OO***O*OO QHMLLESSVIFLVHPL *OO**O*OO**O**O**</p>		
-------------------	--	--	---	--	--

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a un método para identificar un dominio inmunosupresor en la proteína de fusión de un virus de ARN con envoltura que tiene una membrana lipídica, comprendiendo dicho método:

- a. Identificar al menos un dominio bien conservado entre el grupo que consiste en los dominios de membrana de la proteína de fusión y los dominios de superficie de la proteína de fusión;
- 5 i. alinear candidatos de virus de virus dentro de un orden usando una herramienta de alineación;
si no se identifican en la etapa (i) tramos de aminoácidos conservados que varían de 6 a 30 aminoácidos de longitud,
- ii. alinear candidatos de virus de la familia de virus utilizando una herramienta de alineación;
si no se identifican en la etapa (ii) tramos de aminoácidos conservados que varían de 6 a 30 aminoácidos de longitud,
- 10 iii. alinear candidatos de virus de la subfamilia de virus utilizando una herramienta de alineación;
si no se identifican en la etapa (iii) tramos de aminoácidos conservados que varían de 6 a 30 aminoácidos de longitud,
- iv. alinear candidatos de virus de virus de un género utilizando una herramienta de alineación;
si no se identifican en la etapa (iv) tramos de aminoácidos conservados que varían de 6 a 30 aminoácidos de longitud,
- v. alinear secuencias virales individuales de una sola especie de virus usando una herramienta de alineación;
- b. Proporcionar al menos un péptido con la secuencia de dicho al menos un dominio bien conservado identificado;
- 15 c. Opcionalmente, dimerizar o multimerizar dicho al menos un péptido; y
- d. Confirmar la actividad inmunosupresora de dicho al menos un péptido opcionalmente dimerizado o multimerizado probando dicho al menos un péptido opcionalmente dimerizado o multimerizado para la actividad inmunosupresora.

Al menos un dominio bien conservado puede identificarse entre los dominios, que son dominios de membrana y dominios de superficie. Naturalmente, un dominio que es tanto un dominio de membrana como un dominio de superficie puede ser un dominio bien conservado.

La proteína de fusión se puede identificar buscando la taxonomía en NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/>), y seleccionando proteínas de la Familia, Subfamilia, Género o Especie a investigar, y posteriormente buscar estas para la fusión o el nombre específico de la proteína de fusión, por ejemplo, como se indica en la Tabla 1.

25 El péptido dimerizado podría ser sintético, el péptido multimerizado podría mostrarse como proteínas de fusión dimerizadas o trimerizadas, ya sea mostradas solas o en membranas tales como una partícula viral.

Una forma de probar la actividad inmunosupresora de al menos un péptido dimerizado o multimerizado es probar la actividad inmunosupresora de la proteína de fusión en ausencia y presencia de al menos un péptido dimerizado o multimerizado, y comparar los resultados.

30 De acuerdo con otras realizaciones, la invención se refiere al método, en el que la identificación de dicho al menos un dominio bien conservado se realiza entre el grupo que consiste en los dominios de superficie de la proteína de fusión en una o más de las diferentes conformaciones de la proteína de fusión sometida a fusión.

De acuerdo con otras realizaciones, la invención se refiere al método, en el que dicho al menos un dominio bien conservado se selecciona entre el grupo que consiste en ISU putativas e ISU identificadas de la Tabla 1 y las SEQ ID NOS 1-200.

35 La proteína de la envoltura se puede identificar buscando la taxonomía en NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/>) y seleccionando proteínas de la Familia, Subfamilia, Género o Especie a investigar y posteriormente buscando estas para envoltura o el nombre específico para la proteína de envoltura o la proteína de unión y fusión, por ejemplo, como se indica en la Tabla 1.

40 Los experimentos preliminares indican que los dominios inmunosupresores pueden tener un tamaño de 4-30 aminoácidos.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al método, en el que el virus de ARN con envoltura tiene una proteína de fusión con un mecanismo de fusión de tipo II.

45 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al método, en el que el virus de ARN con envoltura, preferiblemente excluyendo lentivirus, retrovirus y filovirus, tiene una proteína de fusión con un mecanismo de fusión de tipo I y en el que los dominios inmunosupresores localizan se conjuntamente con el péptido de fusión en la proteína de fusión, preferiblemente como se demuestra mediante la identificación de un dominio inmunosupresor común en el péptido de fusión de todos los H1 hasta H16 de la influenza A y la influenza B.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere al método, en el que el virus de ARN con envoltura, preferiblemente excluyendo lentivirus, retrovirus y filovirus, tiene una proteína de fusión con un mecanismo de fusión de tipo I que excluye virus con un mecanismo de fusión de tipo II en el que la ISU se localiza conjuntamente con el péptido de fusión o la proteína de fusión tiene una estructura que no es una estructura de fusión tipo I ni tipo II.

5 El dominio inmunosupresor ha sido identificado hasta ahora por los inventores en dos posiciones en dos grupos diferentes de virus A: localización conjuntamente con el péptido de fusión ejemplificado por la identificación de un dominio inmunosupresor común en el péptido de fusión de todos los Flavivirus (virus del Dengue, virus del Nilo Occidental, etc.) y virus de Influenza A y B y B: en la hélice alfa hidrófoba N-terminal del dominio transmembrana en la proteína de fusión ejemplificada por el hallazgo de un dominio inmunosupresor en dichas hélices de Flaviviridae como
10 por ejemplo Virus de la hepatitis C, Dengue, del Nilo Occidental, Fiebre amarilla.

Los inventores se han dado cuenta de que los dominios inmunosupresores potenciales están ubicados en varias posiciones en la proteína de fusión identificable por

1): El péptido se encuentra preferiblemente en la proteína de fusión de los virus de ARN con envoltura;

2): El péptido es preferiblemente capaz de interactuar con las membranas;

15 3): Preferiblemente, existe un alto grado de homología en la estructura primaria (secuencia) del péptido de dicho dominio ya sea dentro de la propia especie viral, en la familia de virus o en un grupo de virus. Este requisito se debe a que el dominio inmunosupresor se encuentra bajo una presión de selección dual, uno como entidad inmunosupresora que garantiza la protección de la partícula viral del sistema inmunitario del huésped, otro como un péptido que interactúa con las membranas; y/o

20 4): La posición en la superficie de la proteína de fusión en una conformación dada es preferiblemente una característica de los dominios inmunosupresores. Esto puede ser revelado ya sea por la posición en una estructura tridimensional o por tinción con anticuerpos de células que expresan la proteína de fusión o en superficies virales que muestran la proteína de fusión.

25 El péptido de fusión es un péptido pequeño que penetra la membrana localizado en la proteína de fusión de los virus con envoltura.

De acuerdo con una realización, la invención se puede usar con virus humanos y/o animales.

La tabla 2 a continuación, proporciona la ubicación de una serie de dominios inmunosupresores identificados.

TABLA 2

Localización de dominios inmunosupresores identificados		
Familia (-viridae), Subfamilia (-virinae), Género (-virus) o Especie (-virus) de virus	Localización del prototipo del dominio inmunosupresor	Reference
Todos los Flavivirus	Proteína E 98-DRGWGNXCGXFGKGXX- 113	Seligman SJ. Constancy and diversity in the flavivirus fusion peptide. Virol J. Feb 14 de 2008;5: 27.
Todos los Flavivirus (por ejemplo, Dengue 3)	Proteína E 416-GDTAWDFGSGVGLNSLKG-434	Figura 1 Schmidt AG, Yang PL, Harrison SC. Peptide inhibitors of dengue-virus entry target a late-stage fusion intermediate. PLoS Pathog. Abril 8 de 2010; 6(4): e1000851.
Hepatitis C	E2 71-GLIHLHQNIVDVQYLYG-87	Albecka A, Montserret R, Krey T, Tarr AW, Diesis E, Ball JK, Descamps V, Duverlie G, Rey F, Penin F, Dubuisson J. Identification of new functional regions in hepatitis C virus envelope glycoprotein E2. J Virol. Febrero de 2011; 85(4): 1777-92. Epub Diciembre 8 de 2010.

Influenza A 1-16 Influenza B	HA2 1-GLFGAIAGFIENGWEG-16	Cross KJ, Wharton SA, Skehel JJ, Wiley DC, Steinhauer DA. Studies on influenza haemagglutinin fusion peptide mutants generated by reverse genetics. EMBO J. Agosto 15 de 2001; 20(16): 4432-42.
---------------------------------	---------------------------	---

Toda la proteína E Flavivirus Seligman SJ. Constancia y diversidad en el péptido de fusión de flavivirus. Virol J. 2008 14 de febrero; 5: 27.

5 De acuerdo con una realización, un dominio inmunosupresor puede identificarse por su posición, por ejemplo, como se indica en la Tabla 2.

Las figuras y ejemplos acompañantes se proporcionan para explicar en lugar de limitar la presente invención. Será claro para el experto en la materia que se pueden combinar aspectos, realizaciones y reivindicaciones de la presente invención.

10 **Ejemplos**

Soluciones peptídicas

Los péptidos se disolvieron en agua o, en los casos de baja solubilidad en agua, se usaron soluciones de DMSO al 5% para disolver los péptidos.

Ensayo para medir la actividad inmunosupresora de péptidos derivados de proteínas de superficie viral o sus mutantes

15 Los péptidos pueden prepararse por diferentes medios que incluyen, pero no se limitan a, la síntesis en fase sólida comúnmente utilizada para tales fines. Los péptidos se pueden dimerizar usando un residuo de cisteína en el extremo N o C terminal o en la mitad del péptido o usando cualquier otra molécula o átomo que esté unido covalentemente a las moléculas peptídicas.

20 Los péptidos se pueden acoplar a una proteína portadora tal como BSA mediante enlaces covalentes que incluyen, pero no se limitan a, puentes disulfuro entre los residuos de cisteína del péptido y la proteína transportadora o a través de grupos amino que incluyen aquellos en la cadena lateral o residuos de lisina.

Los péptidos pueden tener aminoácidos derivados no virales añadidos a su extremo C-terminal para aumentar su solubilidad en agua.

Ensayo para probar la actividad inmunosupresora de péptidos.

25 **Diseño del experimento**

Las células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) se preparan en forma fresca a partir de donantes sanos. Estos son estimulados por Con A (5 µg/mL) en forma concomitante con la adición del péptido a diferentes concentraciones (es decir, 25 µM, 50 µM y 100 µM). Los cultivos se mantienen y la proliferación de linfocitos se mide 72 horas más tarde mediante la incorporación de EdU y Click-iT marcando con Oregon Green (Invitrogen, Dinamarca) según lo recomendado por el fabricante. El grado de linfocitos activados es proporcional a la detección de fluorescencia.

30 **Ensayo con CTLL-2**

Se sembraron 100.000 células CTLL-2 por pozo en una placa de 48 pozos (Nunc) en 200 µL de medio (RPMI + L-glutamina 2 mM + Na-piruvato 1 mM + FCS al 10% + 0,5 ng/mL de IL-2) 2 horas después, se añaden los péptidos a los pozos. 24 horas después, las células se marcan con el kit de reacción Click-iT (Invitrogen cat. # C35002). La fluorescencia de las células se mide en un citómetro de flujo. El grado de proliferación en cada muestra es proporcional a la fluorescencia detectada.

35 **Prueba de inmunosupresión a partir péptidos de monoméricos y diméricos.**

Se sembraron 100.000 células CTLL-2 por pozo en una placa de 48 pozos (Nunc) en 200 µL de medio (RPMI + L-glutamina 2 mM + Na-piruvato 1 mM + FCS al 10% + 0,5 ng/mL de IL-2) 2 horas después, se añaden los péptidos a los pozos. 24 horas después, las células se marcan con el kit de reacción Click-iT (Invitrogen cat. # C35002). La fluorescencia de las células se mide en un citómetro de flujo. El grado de proliferación en cada muestra es proporcional a la fluorescencia detectada.

40 **Cuantificación de la inhibición de la proliferación.**

El grado de inhibición de la proliferación de células CTLL-2 se visualiza en los diagramas de las figuras. Las relaciones se calculan dividiendo el número de células marcadas (células en crecimiento) en cultivos en presencia de péptido con

cultivos en ausencia de péptidos, pero se agrega el mismo volumen de soluto que se usó para disolver los péptidos. Es decir, en los casos en que los péptidos se disolvieron en DMSO al 5%, se agregó el mismo volumen de DMSO al 5% a las células de control.

Figuras

- 5 La Figura 1 muestra el resultado de un experimento que utiliza péptidos derivados de la influenza y el efecto de los péptidos diméricos en la proliferación de células CTLL-2. Los péptidos se acoplan a través de un enlace s-s que involucra los residuos de cisteína. El péptido de INF de tipo silvestre inhibe la síntesis de ADN nuevo, mientras que el péptido no IS # 1 tiene mucho menos y el péptido no IS # 2 no tiene un efecto significativo.

INF tipo silvestre: GLFGAIAGFIENGWEGCGGEKEKEK

- 10 INF no IS # 1: GLFGAAGFIENGWEGCGGEKEKEK

INF no IS # 2: GLFAGFIENGWEGCGGEKEKEK

La Figura 2 muestra el resultado de dos experimentos independientes en péptidos derivados de Flavivirus.

- 15 FLV IS/1 y FLV IS/2 son dos experimentos independientes que utilizan el péptido dimerizado: en ambos casos, es evidente una inhibición significativa de la proliferación de células CTLL-2, mientras que el péptido monomérico no tiene ningún efecto.

FLV IS/1 y FLV IS/2: DRGWGNGCGLFGKG dimérico

FLV es mono/1: DRGWGNGCGLFGKG monomérico

Péptido de control: un péptido de control no inmunosupresor dimerizado.

Las concentraciones se presentan en μM .

- 20 La Figura 3 muestra otro resultado experimental. El péptido dimérico derivado de la proteína de superficie de la Hepatitis C inhibe la proliferación de células T de una manera dependiente de la concentración.

El péptido IS de Hepatitis C tiene la secuencia: PALSTGLIHLHQNIVDVQCGGEKEKEK

- 25 La Figura 4 muestra todavía un resultado experimental. El efecto de los péptidos diméricos derivados de Flavivirus en la proliferación de células CTLL-2. Los péptidos se acoplan a través de un enlace s-s utilizando los residuos de cisteína. FLV FUS no IS es representativo de un mutante no inmunosupresor.

Den H3: GDTAWDFGSIGGVFTSVGKCGGEKEKEK

FLV FUS no IS: DRGWGNGCGDFGKG

Apéndice

Clases de virus de ARN con envoltura que contienen patógenos humanos

- 30 Flaviviridae (fusión tipo II)

Los Flaviviridae tienen genomas de ARN de cadena sencilla lineal monopartita, de polaridad positiva, de 9,6 hasta 12,3 kilobases de longitud. Las partículas de virales están envueltas y son esféricas, de aproximadamente 40-60 nm de diámetro.

Las principales enfermedades causadas por la familia Flaviviridae incluyen:

- 35
- Fiebre por Dengue
 - Encefalitis japonesa
 - Enfermedad del bosque Kyasanur
 - Encefalitis del valle Murray
 - Encefalitis de San Luis

40

 - Encefalitis transmitida por garrapatas
 - Encefalitis del Nilo Occidental
 - Fiebre amarilla
 - Infección por el virus de la hepatitis C

Vacunas existentes para Flaviviridae

- 45 La exitosa vacuna contra la fiebre amarilla 17D, introducida en 1937, produjo reducciones dramáticas en la actividad epidémica. A mediados del siglo XX se introdujeron vacunas eficaces para la encefalitis japonesa y para la encefalitis

transmitida por garrapatas. Los eventos adversos inaceptables han provocado el cambio de una vacuna de encefalitis japonesa cerebro de ratón muerto a vacunas contra la encefalitis japonesa de segunda generación más seguras y efectivas. Estos pueden ser de uso generalizado para prevenir eficazmente esta grave enfermedad en las enormes poblaciones del norte, sur y sureste de Asia. Los virus del dengue producen muchos millones de infecciones anualmente debido a la transmisión de un exitoso vector de mosquito global. Como el control de mosquitos ha fallado, varias vacunas contra el dengue se encuentran en diferentes etapas de desarrollo. Una vacuna quimérica tetravalente que une los genes estructurales de los cuatro virus del dengue en una columna vertebral de la fiebre amarilla 17D se encuentra en las pruebas clínicas de Fase III.

Género Flavivirus

Los flavivirus comparten un tamaño común (40-65 nm), simetría (nucleocápside icosaédrica, con envoltura), ácido nucleico (sentido positivo, ARN de cadena sencilla de aproximadamente 10.000-11.000 bases) y apariencia en el microscopio electrónico.

Estos virus son transmitidos por la picadura de un artrópodo infectado (mosquito o garrapata). Las infecciones humanas con estos virus suelen ser incidentales, ya que los humanos no pueden replicar el virus con títulos lo suficientemente altos como para infectar nuevamente artrópodos y, por lo tanto, continuar el ciclo de vida del virus. Las excepciones a esto son la fiebre amarilla y los virus del dengue, que aún requieren vectores mosquito, pero que están bien adaptados a los humanos para que no dependan necesariamente de los hospedadores animales (aunque ambos continúan teniendo importantes rutas de transmisión animal).

Género Hepacivirus (especie tipo virus de la hepatitis C, el único miembro)

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa que afecta al hígado, causada por el virus de la hepatitis C (VHC). La infección suele ser asintomática, pero una vez establecida, la infección crónica puede progresar hasta cicatrización del hígado (fibrosis) y cicatrización avanzada (cirrosis), que generalmente se manifiesta después de muchos años. En algunos casos, las personas con cirrosis desarrollarán insuficiencia hepática u otras complicaciones de la cirrosis, como cáncer de hígado o várices esofágicas y várices gástricas que amenazan la vida. El virus de la hepatitis C se transmite por contacto de sangre con sangre. La mayoría de las personas tienen pocos o ningún síntoma después de la infección inicial, pero el virus persiste en el hígado en aproximadamente el 85% de los infectados. La infección persistente se puede tratar con medicamentos, el interferón peg y la ribavirina son la terapia estándar. En general, el 51% se curan. Aquellos que desarrollan cirrosis o cáncer de hígado pueden requerir un trasplante de hígado, y el virus recurre universalmente después de que se realiza el trasplante. Se estima que 180 millones de personas en todo el mundo están infectadas con hepatitis C. No se sabe que la hepatitis C cause enfermedad en otros animales. No hay vacuna contra la hepatitis C actualmente disponible. La existencia de hepatitis C (originalmente "hepatitis no A no B") se postuló en la década de 1970 y se probó en 1989. Es uno de los cinco virus de hepatitis conocidos: A, B, C, D y E.

El virus de la hepatitis C es un virus pequeño (de 50 nm de tamaño) de ARN sentido positivo, con envoltura, de cadena sencilla. Existen seis genotipos principales del virus de la hepatitis C, que se indican numéricamente (por ejemplo, genotipo 1, genotipo 2, etc.). Con base en el gen NS5 existen tres genotipos principales y once genotipos menores. Los genotipos principales se separaron hace unos 300-400 años del virus ancestral. Los genotipos menores se separaron hace unos 200 años de sus genotipos principales. Todos los genotipos existentes parecen haber evolucionado a partir del genotipo 1 subtipo 1b.

El virus de la hepatitis C se transmite por contacto de sangre con sangre. En los países desarrollados, se estima que el 90% de las personas con infección crónica por el VHC se infectaron mediante transfusión de sangre o productos sanguíneos no seleccionados o mediante el uso de drogas inyectables o exposición sexual. En los países en vías de desarrollo, las principales fuentes de infección por VHC son los equipos de inyección no esterilizados y la infusión de sangre y productos sanguíneos inadecuadamente tamizados.

Género Pestivirus

Fusión tipo II de Togaviridae

Los Togaviridae son una familia de virus, que incluyen los siguientes géneros:

Género Alfavirus

Los alfavirus tienen un genoma de ARN de cadena sencilla sentido positivo. Existen 27 alfavirus, capaces de infectar diversos vertebrados como humanos, roedores, peces, aves y mamíferos más grandes como caballos e invertebrados. La transmisión entre especies e individuos se produce principalmente a través de mosquitos, lo que hace que los alfavirus contribuyan a la recolección de Arbovirus, o virus transmitidos por artrópodos. Las partículas de alfavirus están envueltas, tienen un diámetro de 70 nm, tienden a ser esféricas y tienen una nucleocápside isométrica de 40 nm.

Hay dos marcos de lectura abiertos (ORF) en el genoma, no estructurales y estructurales. El primero es no estructural y codifica proteínas para transcripción y replicación de ARN viral, y el segundo codifica tres proteínas estructurales: la proteína C de nucleocápside central y las proteínas de envoltura P62 y E1 que se asocian como un heterodímero. Las

glicoproteínas de superficie viral ancladas a la membrana son responsables del reconocimiento del receptor y la entrada en las células objetivo mediante la fusión a la membrana. La maduración proteolítica de P62 en E2 y E3 provoca un cambio en la superficie viral. Juntas, las "espigas" de glicoproteína E1, E2 y, a veces, E3 forman un dímero E1/E2 o un trímero E1/E2/E3, en la que E2 se extiende desde el centro hacia los vértices, E1 llena el espacio entre los vértices, y E3, si está presente, está en el extremo distal de la espiga. Tras la exposición del virus a la acidez del endosoma, E1 se disocia de E2 para formar un homotrímero E1, que es necesario para que la etapa de fusión conduzca las membranas celular y viral juntas. La glicoproteína alfaviral E1 es una proteína de fusión viral clase II. La estructura del virus del bosque SemLiki reveló una estructura similar a aquella de la glicoproteína E flaviviral, con tres dominios estructurales en la misma disposición de secuencia primaria. La glicoproteína E2 funciona para interactuar con la nucleocápside a través de su dominio citoplasmático, mientras que su ectodominio es responsable de unirse a un receptor celular. La mayoría de los alfavirus pierden la proteína periférica E3, pero en los virus SemLiki permanece asociada con la superficie viral.

Género Rubivirus

Género Rubivirus

Mecanismo de fusión tipo II de Bunyaviridae

Bunyaviridae es una familia de virus de ARN de cadena negativa. Aunque generalmente se encuentran en artrópodos o roedores, ciertos virus en esta familia ocasionalmente infectan a los humanos. Algunos de ellos también infectan las plantas.

Los Bunyaviridae son virus transmitidos por vectores. Con la excepción de los Hantavirus, la transmisión se produce a través de un vector artrópodo (mosquitos, garrapatas o mosca de arena). Los hantavirus se transmiten por contacto con heces de ratones ciervos. La incidencia de infección está estrechamente relacionada con la actividad del vector, por ejemplo, los virus transmitidos por mosquitos son más comunes en el verano.

Las infecciones a humanos con ciertos Bunyaviridae, tales como el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, se asocian con altos niveles de morbilidad y mortalidad, por lo que el manejo de estos virus debe ocurrir con un laboratorio de Bioseguridad de nivel 4. También son la causa de la fiebre grave con síndrome de trombocitopenia.

El virus Hanta o fiebre hemorrágica por Hantavirus, común en Corea, Escandinavia, Rusia y el suroeste de Estados Unidos, se asocia con fiebre alta, edema pulmonar e insuficiencia pulmonar. La mortalidad es de alrededor del 55%.

La reacción del anticuerpo juega un papel importante en la disminución de los niveles de viremia.

Género Hantavirus; especie tipo: virus Hantaan

Los hantavirus son virus de ARN de sentido negativo en la familia Bunyaviridae. Los humanos pueden infectarse con hantavirus a través de mordeduras de roedores, orina, saliva o contacto con productos de desecho de roedores. Algunos hantavirus causan enfermedades potencialmente fatales en humanos, fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS) y síndrome pulmonar por hantavirus (HPS), pero otros no se han asociado con enfermedades humanas. El HPS no se puede transmitir de persona a persona. El nombre hantavirus se deriva del área del río Hantan en Corea del Sur, que proporcionó al miembro fundador del grupo: el virus Hantaan (HTNV), aislado a fines de la década de 1970 por Ho-Wang Lee y sus colegas. El HTNV es uno de los varios hantavirus que causan la HFRS, anteriormente conocida como fiebre hemorrágica de Corea.

Género Ortho Bunya virus

Los ortobunyavirus se mantienen en la naturaleza mediante ciclos de transmisión selváticos entre mosquitos hematófagos y huéspedes mamíferos susceptibles, principalmente roedores y otros mamíferos pequeños. Varios miembros del serogrupo de ortobunyavirus de California, incluidos los virus La Crosse (LAC) y Tahyna (TAH), son patógenos humanos importantes. El virus LAC es una causa importante de encefalitis pediátrica y meningitis aséptica en el medio oeste de los Estados Unidos, donde se reportan aproximadamente 100 casos al año; el virus TAH, originario de Europa central, se asocia con enfermedades febriles similares a la influenza. El virus La Crosse es un patógeno prioritario de la Categoría B del NIAID.

Los ortobunyavirus son virus de ARN de cadena negativa empacados, con un genoma tripartito compuesto por segmentos grandes (L), medios (M) y pequeños (S). El segmento M codifica tres proteínas en un solo marco de lectura abierto (ORF): dos glicoproteínas transmembrana de superficie, denominadas en este documento como Gn (G2) y Gc (G1), respectivamente, para delinear su orden en la poliproteína precursora, y NSm, una proteína de función desconocida. Se cree que Gn y Gc se asocian como un heteromultímero después de la escisión de la poliproteína.

Género Phlebovirus; especie tipo: virus de la fiebre del Valle del Rift

El Phlebovirus es uno de los cinco géneros de la familia Bunyaviridae. El género Phlebovirus actualmente comprende más de 70 serotipos antigénicamente distintos, solo algunos de los cuales han sido estudiados. Los 68 serotipos conocidos se dividen en dos grupos: los virus de la fiebre del Phlebotomus (el grupo de la mosca de la arena,

transmitido por las moscas de la mariquita Phlebotominae) comprende 55 miembros y el grupo de Uukuniemi (transmitido por garrapatas) comprende los 13 miembros restantes.

5 De estos 68 serotipos, ocho de ellos se han relacionado con enfermedades en seres humanos. Ellos son: virus Alenquer, virus Candiru, virus Chagres, virus Naples, virus Punta Toro, fiebre del Valle del Rift, virus siciliano y virus Toscana. Recientemente identificado es otro serotipo patógeno humano, el virus SFTS.

10 La fiebre del Valle del Rift (RVF) es una zoonosis viral (afecta principalmente al ganado doméstico, pero se puede transmitir a los humanos) y causa fiebre. Se transmite por la picadura de mosquitos infectados, típicamente los géneros Aedes o Culex. La enfermedad es causada por el virus de RVF, un miembro del género Phlebovirus (familia Bunyaviridae). La enfermedad se reportó por primera vez en el ganado de Kenia alrededor de 1915, pero el virus no se aisló hasta 1931. Los brotes de RVF ocurren en África subsahariana, con brotes poco frecuentes (pero a veces severamente, en Egipto en 1977-78, varios millones de personas se infectaron y miles murieron durante una epidemia violenta. En Kenia, en 1998, el virus cobró la vida de más de 400 kenianos. En septiembre de 2000 se confirmó un brote en Arabia Saudita y Yemen).

15 En humanos, el virus puede causar varios síndromes diferentes. Por lo general, los pacientes no presentan síntomas o solo tienen una enfermedad leve con fiebre, dolor de cabeza, mialgia y anomalías hepáticas. En un pequeño porcentaje de casos (<2%), la enfermedad puede progresar a síndrome de fiebre hemorrágica, meningoencefalitis (inflamación del cerebro) o que afecta los ojos. Los pacientes que se enferman generalmente experimentan fiebre, debilidad generalizada, dolor de espalda, mareos y pérdida de peso al inicio de la enfermedad. Por lo general, los pacientes se recuperan en un plazo de 2 a 7 días después del inicio.

20 Aproximadamente el 1% de los enfermos humanos mueren de la enfermedad. Entre el ganado el nivel de mortalidad es significativamente mayor. En el ganado preñado infectado con RVF existe el aborto de prácticamente el 100% de los fetos. Una epizootia (epidemia de enfermedad animal) de RVF suele estar indicada por primera vez por una ola de abortos inexplicables.

Fusión tipo I de Orthomyxoviridae

25 Los Orthomyxoviridae (orthos, palabra griega para "directo"; myxa, palabra griega para "moco") son una familia de virus de ARN que incluye cinco géneros: Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C, Isavirus y Thogotovirus. Un sexto ha sido recientemente descrito. Los tres primeros géneros contienen virus que causan influenza en vertebrados, incluidas las aves (véase también influenza aviar), los seres humanos y otros mamíferos. Los isavirus infectan al salmón; los Thogotovirus infectan a los vertebrados e invertebrados, como los mosquitos y el piojo de mar.

30 Los tres géneros de Influenzavirus, que se identifican por diferencias antigénicas en su nucleoproteína y proteína de matriz infectan a los vertebrados de la siguiente manera:

- Influenzavirus A infecta a humanos, otros mamíferos y aves, y causa todas las pandemias de gripe
- Influenzavirus B infecta a humanos y focas
- Influenzavirus C infecta a humanos y cerdos

35 Mecanismo de fusión tipo I de Paramyxoviridae

40 La proteína de fusión F se proyecta desde la superficie de la envoltura como un trímero, y media la entrada celular induciendo la fusión entre la envoltura viral y la membrana celular por fusión de clase I. Una de las características definitorias de los miembros de la familia Paramyxoviridae es el requisito de un pH neutro para la actividad fusogénica. Una serie de enfermedades humanas importantes son causadas por paramixovirus. Estas incluyen las paperas y el sarampión, que causaron 745.000 muertes en 2001 y el virus sincitial respiratorio (VSR), que es la causa principal de bronquiolitis y neumonía en bebés y niños. Los virus de la parainfluenza son la segunda causa más común de enfermedad del tracto respiratorio en bebés y niños. Pueden causar neumonía, bronquitis y tosferina en niños y ancianos.

45 El Metaneumovirus humano, descrito inicialmente en aproximadamente 2001, también está implicado en la bronquitis, especialmente en niños. El género del Paramixovirus también es responsable de una variedad de enfermedades en otras especies animales, como el virus del moquillo canino (perros), el virus del moquillo focino (focas), el morbillivirus del cetáceo (delfines y marsopas), el virus de la enfermedad de Newcastle (aves) y el virus de la peste bovina (ganado). Algunos paramixovirus, como los henipavirus, son patógenos zoonóticos, que aparecen naturalmente en un huésped animal, pero también pueden infectar a los humanos.

50 El virus Hendra (HeV) y el virus Nipah (NiV) en el género Henipavirus han surgido en humanos y ganado en Australia y el sudeste asiático. Ambos virus son contagiosos, altamente virulentos y capaces de infectar varias especies de mamíferos y causar enfermedades potencialmente fatales. Debido a la falta de una vacuna con licencia o terapias antivirales, HeV y NiV se designan como agentes de nivel de bioseguridad 4 (BSL). La estructura genómica de ambos virus es la de un paramixovirus típico.

55 Género Pneumovirinae

- El género Pneumovirus (especie tipo virus sincitial respiratorio humano, otros incluyen virus sincitial respiratorio bovino).
- El virus sincitial respiratorio humano (VSR) es un virus que causa infecciones del tracto respiratorio. Es la principal causa de infecciones del tracto respiratorio inferior y visitas al hospital durante la infancia y la niñez. Existe un medicamento profiláctico (no una vacuna) para bebés prematuros (menores de 35 semanas de gestación) y bebés con un defecto cardíaco congénito (CHD) o displasia broncopulmonar (BPD). El tratamiento se limita a la atención de apoyo, incluida la terapia de oxígeno.
- En climas templados hay una epidemia anual durante los meses de invierno. En climas tropicales, la infección es más común durante la temporada de lluvias.
- En los Estados Unidos, el 60% de los bebés se infectan durante su primera temporada de VSR y casi todos los niños se habrán infectado con el virus entre los 2 y 3 años de edad. http://en.wikipedia.org/wiki/Respiratory_syncytial_virus -cite_note-Glezen86-0. De las personas infectadas con VSR, el 2-3% desarrollará bronquiolitis, lo que requerirá hospitalización. La infección natural con VSR induce una inmunidad protectora que se desvanece con el tiempo, posiblemente más que otras infecciones virales respiratorias, y por lo tanto las personas pueden infectarse varias veces. A veces, un bebé puede infectarse sintomáticamente más de una vez, incluso dentro de una temporada de VSR. Las infecciones graves por VRS se han encontrado cada vez más entre los pacientes de edad avanzada.
- El VSR es un virus de ARN de cadena sencilla, sentido negativo de la familia Paramyxoviridae, que incluye virus respiratorios comunes como los que causan el sarampión y las paperas. VSR es un miembro de la subfamilia de paramixovirus Pneumovirinae. Su nombre proviene del hecho de que las proteínas F en la superficie del virus hacen que las membranas celulares de las células cercanas se fusionen, formando sincitios.

Fusion tipo 1 de Coronaviridae

Los coronavirus infectan principalmente el tracto respiratorio superior y el tracto gastrointestinal de mamíferos y aves. De cuatro a cinco cepas diferentes de coronavirus actualmente conocidas infectan a los humanos. El coronavirus humano más publicitado, el SARS-CoV que causa SARS, tiene una patogénesis única porque causa infecciones en el tracto respiratorio superior e inferior y también puede causar gastroenteritis. Se cree que los coronavirus causan un porcentaje significativo de todos los resfriados comunes en adultos humanos. Los coronavirus causan resfriados en los seres humanos principalmente en las temporadas de invierno y principios de la primavera. La importancia y el impacto económico de los coronavirus como agentes causales del resfriado común son difíciles de evaluar porque, a diferencia de los rinovirus (otro virus del resfriado común), los coronavirus humanos son difíciles de cultivar en el laboratorio.

Los coronavirus también causan una serie de enfermedades en animales de granja y mascotas domesticadas, algunas de las cuales pueden ser graves y son una amenaza para la industria agrícola. Los coronavirus de animales de granja económicamente significativos incluyen el coronavirus porcino (coronavirus de gastroenteritis transmisible, TGE) y el coronavirus bovino, que ambos producen diarrea en animales jóvenes. Coronavirus felino: 2 formas, el coronavirus entérico felino es un patógeno de importancia clínica menor, pero la mutación espontánea de este virus puede causar peritonitis infecciosa felina (FIP), una enfermedad asociada con una alta mortalidad. Hay dos tipos de coronavirus canino (CCoV), uno que causa una enfermedad gastrointestinal leve y uno que se ha encontrado que causa una enfermedad respiratoria. El virus de la hepatitis del ratón (MHV) es un coronavirus que causa una enfermedad murina epidémica con alta mortalidad, especialmente entre las colonias de ratones de laboratorio. Antes del descubrimiento del SARS-CoV, el MHV había sido el coronavirus mejor estudiado tanto *in vivo* como *in vitro*, así como a nivel molecular. Algunas cepas de MHV causan una encefalitis desmielinizante progresiva en ratones que se ha utilizado como modelo murino para la esclerosis múltiple. Se han realizado importantes esfuerzos de investigación para dilucidar la patogénesis viral de estos coronavirus animales, especialmente por virólogos interesados en enfermedades veterinarias y zoonóticas.

45 Coronavirus de SARS

El SARS está más estrechamente relacionado con los coronavirus del grupo 2, pero no se segrega en ninguno de los otros tres grupos de coronavirus. Se determinó que el SARS era una división temprana de los coronavirus del grupo 2 en función de un conjunto de dominios conservados que comparte con el grupo 2. Una diferencia principal entre el coronavirus del grupo 2 y el SARS es la subunidad de replicasa nsp3 codificada por ORF1a. El SARS no tiene una proteínasa tipo papaína 1.

Arenaviridae: la glicoproteína G2 es una fusión tipo I

Arenavirus es un género de virus que infecta roedores y ocasionalmente humanos. Se sabe que al menos ocho Arenavirus causan enfermedades humanas. Las enfermedades derivadas de los Arenavirus varían en gravedad. La meningitis aséptica, una enfermedad humana grave que causa inflamación en el cerebro y la médula espinal, puede deberse a la infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV). Los síndromes de fiebre hemorrágica se derivan de infecciones como el virus Guanarito (GTOV), el virus Junin (JUNV), el virus Lassa (LASV) que causa la fiebre de Lassa, el virus Machupo (MACV), el virus Sabia (SABV) o el virus Whitewater Arroyo (WWAV)^[1]. Los Arenavirus se dividen en dos grupos; Los del Viejo Mundo o los del Nuevo Mundo. Las diferencias entre estos grupos se distinguen geográficamente y genéticamente. Debido a la asociación epidemiológica con roedores, algunos Arenavirus y Bunyavirus se designan como Robovirus.

- Complejo de virus LCMV-Lassa (Viejo Mundo):
 - virus Ippy
 - virus Lassa
 - virus Lujo
 - virus de coriomeningitis linfocítica

5

La infección por LCMV se manifiesta en una amplia gama de síntomas clínicos, e incluso puede ser asintomática para individuos inmunocompetentes. El inicio suele ocurrir entre una o dos semanas después de la exposición al virus y es seguido por una enfermedad febril bifásica. Durante la fase inicial o prodrómica, que puede durar hasta una semana, los síntomas comunes incluyen fiebre, falta de apetito, dolor de cabeza, dolores musculares, malestar general, náuseas y/o vómitos. Los síntomas menos frecuentes incluyen dolor de garganta y tos, así como dolor en las articulaciones, el pecho y la parótida. El inicio de la segunda fase ocurre varios días después de la recuperación y consiste en síntomas de meningitis o encefalitis. Los hallazgos patológicos durante la primera etapa consisten en leucopenia y trombocitopenia. Durante la segunda fase, los hallazgos típicos incluyen niveles elevados de proteínas, aumento en el recuento de leucocitos o una disminución en los niveles de glucosa del líquido cefalorraquídeo.

10

15 Infección congénita

La coriomeningitis linfocítica es una preocupación particular en obstetricia, ya que se sabe que ocurre transmisión vertical. Para las madres inmunocompetentes, no existe una amenaza significativa, pero el virus tiene efectos dañinos en el feto. Si la infección ocurre durante el primer trimestre, el LCMV aumenta el riesgo de aborto espontáneo. La infección congénita tardía puede provocar malformaciones, como coriorretinitis, calcificaciones intracraneales, hidrocefalia, microcefalia o macrocefalia, retraso mental y convulsiones. Otros hallazgos incluyen cicatrices coriorretinales, atrofia óptica y cataratas. La mortalidad infantil es aproximadamente del 30%. Entre los sobrevivientes, dos tercios tienen anomalías neurológicas duraderas. Si una mujer ha estado en contacto con un roedor durante el embarazo y se manifiestan síntomas de LCM, se dispone de un análisis de sangre para determinar la infección previa o actual. Una historia de infección no representa un riesgo para futuros embarazos.

20

25 Transmisión de humano a humano a través de la donación de órganos

En mayo de 2005, cuatro receptores de trasplantes de órganos sólidos contrajeron una enfermedad que luego se diagnosticó como coriomeningitis linfocítica. Todos recibieron órganos de un donante común y, dentro de un mes del trasplante, tres de los cuatro receptores habían muerto como resultado de la infección viral. La investigación epidemiológica localizó la fuente de un hámster que el donante de órganos había comprado recientemente en una tienda de mascotas de Rhode Island. Un caso similar ocurrió en Massachusetts en 2008. Actualmente, no hay una prueba de infección por LCMV que esté aprobada por la Administración de Fármacos y Alimentos para la evaluación de donantes de órganos. El Informe semanal de morbilidad y mortalidad aconseja a los proveedores de atención médica "considerar la infección por LCMV en pacientes con meningitis aséptica y encefalitis y en receptores de trasplantes de órganos con fiebre inexplicable, hepatitis o insuficiencia orgánica multisistémica".

30

35 Hepadnaviridae: mecanismo de fusión ni tipo I ni tipo II

Los Hepadnavirus son una familia de virus que pueden causar infecciones hepáticas en humanos y animales. Existen dos géneros reconocidos.

Los Hepadnavirus tienen genomas muy pequeños de ADN circular parcialmente de cadena doble y parcialmente de cadena sencilla. El genoma consiste en dos cadenas de ADN desiguales. Una tiene una orientación sentido negativo y la otra, más corta, tiene una orientación sentido positivo.

40

Como es un virus del grupo 7, la replicación implica un ARN intermedio. Los tres marcos principales de lectura abierta están codificados (ORF) y el virus tiene cuatro genes conocidos que codifican la proteína central, la polimerasa del virus, los antígenos de superficie (preS1, preS2 y S) y la proteína X. Se piensa que la proteína X no es estructural; sin embargo, su función y significado son poco entendidos.

45

Rhabdoviridae: Mecanismo de fusión ni tipo I ni tipo II

Los Rhabdovirus portan su material genético en forma de ARN de cadena sencilla sentido negativo. Por lo general, contienen genes para cinco proteínas: proteína grande (L), glicoproteína (G), nucleoproteína (N), fosfoproteína (P) y proteína de matriz (M). Los rhabdovirus que infectan a los vertebrados tienen forma de bala. El rhabdovirus prototípico y mejor estudiado es el virus de la estomatitis vesicular. Los rhabdovirus son patógenos importantes de animales y plantas. Los rhabdovirus incluyen RaV (virus de la rabia), VSV (virus de la estomatitis vesicular). Los rhabdovirus se transmiten a los hospedadores mediante artrópodos, como pulgones, parásitos, saltamontes, moscas negras, moscas de la arena y mosquitos.

50

Referencias adicionales

1. Sapir, A., et al., Viral and developmental cell fusion mechanisms: conservation and divergence. Dev Cell, 2008. 14(1): páginas 11-21.

55

2. Cianciolo, G.J., et al., Murine malignant cells synthesize a 19,000-dalton protein that is physicochemically and antigenically related to the immunosuppressive retroviral protein, P15E. *J Exp Med*, 1983. 158(3): páginas 885-900.
3. Hebebrand, L.C., et al., Inhibition of human lymphocyte mitogen and antigen response by a 15,000-dalton protein from feline leukemia virus. *Cancer Res*, 1979. 39(2 Pt 1): páginas 443-7.
- 5 4. Cianciolo, G.J., et al., Macrophage accumulation in mice is inhibited by low molecular weight products from murine leukemia viruses. *J Immunol*, 1980. 124(6): páginas 2900-5.
5. Mangeney, M. and T. Heidmann, Tumor cells expressing a retroviral envelope escape immune rejection in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. 95(25): páginas 14920-5.
- 10 6. Mangeney, M., et al., Placental syncytins: Genetic disjunction between the fusogenic and immunosuppressive activity of retroviral envelope proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104(51): páginas 20534-9.
7. Cianciolo, G.J., et al., Inhibition of lymphocyte proliferation by a synthetic peptide homologous to retroviral envelope proteins. *Science*, 1985. 230(4724): páginas 453-5.
8. Cianciolo, G.J., H. Bogerd, and R. Snyderman, Human retrovirus-related synthetic peptides inhibit T lymphocyte proliferation. *Immunol Lett*, 1988. 19(1): páginas 7-13.
- 15 9. Yaddanapudi, K., et al., Implication of a retrovirus-like glycoprotein peptide in the immunopathogenesis of Ebola and Marburg viruses. *Faseb J*, 2006. 20(14): páginas 2519-30.
10. Haraguchi, S., et al., Differential modulation of Th1-and Th2-related cytokine mRNA expression by a synthetic peptide homologous to a conserved domain within retroviral envelope protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995. 92, 3611-15.
- 20 11. Harrell, R.A., et al., Cianciolo. Suppression of the respiratory burst of human monocytes by a synthetic peptide homologous to envelope proteins of human and animal retroviruses. *J Immunol*, 1986. 136, 3517-520.
12. Kleinerman, E.S., et al., Lachman. A synthetic peptide homologous to the envelope proteins of retroviruses inhibits monocyte-mediated killing by inactivating interleukin 1. *J Immunol*, 1987. 139, 2329-337.
- 25 13. Schlecht-Louf G., et al., Retroviral infection in vivo requires on immune escape virulence factor encrypted in the envelope protein of oncoretroviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 23 de febrero 2010; 107(8):3782-7.
14. Volchkov VE et al., The envelope glycoprotein of Ebola virus contains an immunosuppressive-like domain similar to oncogenic retroviruses. *FEBS Lett*. 6 de julio de 1992; 305(3): 181-4.
15. Cross KJ, Wharton SA, Skehel JJ, Wiley DC, Steinhauer DA. Studies on influenza haemagglutinin fusion peptide mutants generated by reverse genetics. *EMBO J*. 15 de agosto de 2001; 20(16): 4432-42.
- 30 Listado de Secuencias
- <110> SKAU ApS
- <120> Identificación y atenuación de los dominios inmunosupresores en proteínas de fusión de virus de ARN con envoltura
- <130> 10042 PC
- 35 <160> 203
- <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- <211> 27
- <212> PRT
- 40 <213> Desconocida
- <220>
- <223> Secuencia desconocida o artificial
- <400> 1

ES 2 698 076 T3

Val Gln Val Thr Pro His His Val Leu Val Asp Glu Tyr Thr Gly Glu
 1 5 10 15

Trp Val Asp Ser Gln Phe Ile Asn Gly Lys Cys
 20 25

<210> 2

<211> 14

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 2

Asp Arg Gly Trp Gly Asn Gly Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly
 1 5 10

10 <210> 3

<211> 17

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 3

Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Val Gln Tyr Leu Tyr
 1 5 10 15

Gly

<210> 4

<211> 16

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 4

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
 1 5 10 15

25

<210> 5

<211> 22

<212> PRT

<213> Desconocida

ES 2 698 076 T3

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 5

Gly Phe Thr Cys Thr Gly Val Val Thr Glu Ala Glu Thr Tyr Thr Asn
1 5 10 15
Phe Val Gly Tyr Val Thr
20

5 <210> 6

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 6

Ser Leu His Asn Pro Tyr Pro Asp Tyr Arg Trp Leu Arg Thr Val Lys
1 5 10 15
Thr Thr

<210> 7

<211> 19

15 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 7

Gly Asp Ala Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Val Phe Asn Ser
1 5 10 15

Leu Gly Lys

20

<210> 8

<211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

25

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 8

ES 2 698 076 T3

Gly Gly Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Ile Gly Gly Val Phe Thr Ser
1 5 10 15

Val Gly Lys

<210> 9

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 9

Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Leu Gly Gly Val Phe Thr Ser
1 5 10 15

Val Gly Lys

10 <210> 10

<211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 10

Gly Glu Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Leu Leu Thr Ser
1 5 10 15

Leu Gly Lys

<210> 11

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 11

Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Ile Gly Gly Val Phe Asn
1 5 10 15

Ser Ile Gly

25

<210> 12

<211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

5 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 12

Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Ile Phe Thr
 1 5 10 15

Ser Leu Gly

<210> 13

<211> 19

10 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 13

Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Val Phe Asn
 1 5 10 15

Ser Ile Gly

15

<210> 14

<211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 14

Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Ile Phe Asn
 1 5 10 15

Ser Val Gly

<210> 15

25 <211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

ES 2 698 076 T3

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 15

Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Val Phe Thr
1 5 10 15

Ser Val Gly

<210> 16

5 <211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

10 <400> 16

Ile Gly Asp Asp Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Ile Leu Asn
1 5 10 15

Ser Val Gly

<210> 17

<211> 19

<212> PRT

15 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 17

Val Gly Ser Ala Phe Trp Asn Ser Asp Gln Arg Phe Ser Ala Ile Asn
1 5 10 15

Leu Met Asp

20 <210> 18

<211> 14

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

25 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 18

Asp Arg Gly Trp Gly Asn Gly Cys Ala Leu Phe Gly Lys Gly
1 5 10

ES 2 698 076 T3

<210> 19

<211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

5 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 19

Thr Gly Glu His Ser Trp Asp Phe Gly Ser Thr Gly Gly Phe Phe Ala
1 5 10 15

Ser Val Gly

<210> 20

10 <211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 20

Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Phe Phe Thr
1 5 10 15

Ser Leu Gly

<210> 21

<211> 19

<212> PRT

20 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 21

Ile Gly Asp Asp Ala Trp Asp Phe Gly Ser Thr Gly Gly Ile Phe Asn
1 5 10 15

Thr Ile Gly

25 <210> 22

<211> 20

<212> PRT

<213> Desconocida

ES 2 698 076 T3

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 22

Ser Ser Ala Phe Trp Asn Ser Asp Glu Pro Phe His Phe Ser Asn Leu
1 5 10 15

Ile Ser Ile Ile
20

5 <210> 23

<211> 20

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 23

Gly Asp Asp Ala Trp Asp Phe Gly Ser Thr Gly Gly Ile Phe Asn Thr
1 5 10 15

Ile Gly Lys Ala
20

<210> 24

<211> 20

15 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 24

Ser Ser Ala Tyr Trp Ser Ser Ser Glu Pro Phe Thr Ser Ala Gly Ile
1 5 10 15

Met Arg Ile Leu
20

20

<210> 25

<211> 20

<212> PRT

<213> Desconocida

25 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 25

ES 2 698 076 T3

Gly Ser Ser Ser Trp Asp Phe Ser Ser Ala Gly Gly Phe Phe Gly Ser
1 5 10 15

Ile Gly Lys Ala
20

<210> 26

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 26

Gly Asp Ala Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Phe Met Thr Ser
1 5 10 15

Ile Gly Arg Ala
20

10 <210> 27

<211> 14

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 27

Asp Arg Gly Trp Gly Asn His Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly
1 5 10

<210> 28

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 28

Gly Glu Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Ala Gly Gly Phe Phe Thr Ser
1 5 10 15

Val Gly Arg Gly
20

25

<210> 29

<211> 20

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

5 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 29

Gly Glu Ala Ala Trp Asp Phe Gly Ser Ala Gly Gly Phe Phe Gln Ser
1 5 10 15

Val Gly Arg Gly
20

<210> 30

<211> 20

10 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 30

Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Val Phe Asn
1 5 10 15

Ser Leu Gly Lys
20

15

<210> 31

<211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

20

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 31

Val Gly Glu His Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Met Leu Ser
1 5 10 15

Ser Val Gly

<210> 32

25

<211> 20

<212> PRT

<213> Desconocida

ES 2 698 076 T3

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 32

Val Leu Gly Glu His Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Val Met
1 5 10 15
Thr Ser Ile Gly
20

5 <210> 33

<211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 33

Ile Gly Glu His Ala Trp Asp Phe Gly Ser Ala Gly Gly Phe Phe Ser
1 5 10 15
Ser Ile Gly

<210> 34

<211> 19

15 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 34

Leu Gly Glu His Ala Trp Asp Phe Gly Ser Thr Gly Gly Phe Leu Ser
1 5 10 15
Ser Ile Gly

20

<210> 35

<211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

25 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 35

ES 2 698 076 T3

Val Gly Glu His Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Ile Leu Ser
1 5 10 15

Ser Val Gly

<210> 36

<211> 14

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 36

Asp Arg Gly Trp Gly Asn His Cys Gly Phe Phe Gly Lys Gly
1 5 10

10 <210> 37

<211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 37

Ile Gly Glu His Ala Trp Asp Phe Gly Ser Ala Gly Gly Phe Leu Ser
1 5 10 15

Ser Ile Gly

<210> 38

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 38

Ile Gly Glu His Ala Trp Asp Phe Gly Ser Thr Gly Gly Phe Leu Thr
1 5 10 15

Ser Val Gly

25

<210> 39

<211> 19

<212> PRT

ES 2 698 076 T3

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 39

Ile Gly Glu His Ala Trp Asp Phe Gly Ser Thr Gly Gly Phe Leu Ala
1 5 10 15

5 Ser Val Gly

<210> 40

<211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

10 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 40

Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Ile Gly Gly Val Phe Thr
1 5 10 15

Ser Leu Gly

<210> 41

15 <211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

20 <400> 41

Val Gly Ser Ser Ser Trp Asp Phe Ser Ser Thr Ser Gly Phe Phe Ser
1 5 10 15

Ser Val Gly

<210> 42

<211> 19

<212> PRT

25 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 42

ES 2 698 076 T3

Val Gly Arg Ser Ser Trp Asp Phe Ser Ser Ala Gly Gly Phe Phe Ser
1 5 10 15

Ser Val Gly

<210> 43

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 43

Met Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Ser Ser Ala Gly Gly Phe Phe Thr
1 5 10 15

Ser Val Gly

10 <210> 44

<211> 14

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 44

Asn Arg Gly Trp Gly Thr Gly Cys Phe Lys Trp Gly Ile Gly
1 5 10

<210> 45

<211> 14

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 45

Asn Arg Gly Trp Gly Thr Gly Cys Phe Glu Trp Gly Leu Gly
1 5 10

25

<210> 46

<211> 23

<212> PRT

<213> Desconocida

ES 2 698 076 T3

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 46

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

Val Trp Glu Asp Leu Val Arg
 20

5 <210> 47

<211> 14

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 47

Val Asp Lys Tyr Arg Arg Phe Gly Thr Ala Gly Val Gly Gly
1 5 10

<210> 48

<211> 17

15 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 48

Gly Leu Ile His Leu His Arg Asn Ile Val Asp Val Gln Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

20 Gly

<210> 49

<211> 17

<212> PRT

<213> Desconocida

25 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 49

ES 2 698 076 T3

Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Val Gln Tyr Met Tyr
1 5 10 15

Gly

<210> 50

<211> 17

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 50

Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Thr Gln Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

Gly

10 <210> 51

<211> 24

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 51

Asn Thr Thr Leu Leu Asn Gly Ser Ala Phe Gln Leu Ile Cys Pro Tyr
1 5 10 15

Gly Trp Val Gly Arg Val Glu Cys
20

<210> 52

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 52

Ser Tyr Phe Gln Gln Tyr Met Leu Lys Gly Gln Tyr Gln Tyr Trp Phe
1 5 10 15

25 Asp Leu Glu

ES 2 698 076 T3

<210> 53

<211> 24

<212> PRT

<213> Desconocida

5 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 53

Asn Thr Thr Leu Leu Asn Gly Pro Ala Phe Gln Met Val Cys Pro Leu
1 5 10 15

Gly Trp Thr Gly Thr Val Ser Cys
20

<210> 54

10 <211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 54

Ser Tyr Phe Gln Gln Tyr Met Leu Lys Gly Glu Tyr Gln Tyr Trp Phe
1 5 10 15

Asp Leu Glu

<210> 55

<211> 22

<212> PRT

20 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 55

Ser Leu Leu Asn Gly Pro Ala Phe Gln Met Val Cys Pro Gln Gly Trp
1 5 10 15

Thr Gly Thr Ile Glu Cys
20

25 <210> 56

<211> 20

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 56

Asp Arg Tyr Phe Gln Gln Tyr Met Leu Lys Gly Lys Trp Gln Tyr Trp
 1 5 10 15

Phe Asp Leu Asp
 20

5

<210> 57

<211> 22

<212> PRT

<213> Desconocida

10

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 57

Thr Leu Leu Asn Gly Ser Ala Phe Tyr Leu Val Cys Pro Ile Gly Trp
 1 5 10 15

Thr Gly Val Ile Glu Cys
 20

<210> 58

15

<211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

20

<400> 58

Ser Tyr Phe Gln Gln Tyr Met Leu Lys Gly Glu Tyr Gln Tyr Trp Phe
 1 5 10 15

Asp Leu Asp

<210> 59

<211> 22

<212> PRT

25

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

ES 2 698 076 T3

<400> 59

Thr Leu Leu Asn Gly Pro Ala Phe Gln Leu Val Cys Pro Tyr Gly Trp
1 5 10 15

Thr Gly Thr Ile Glu Cys
20

<210> 60

<211> 23

5 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 60

Gly Asp Ala Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Phe Met Thr Ser
1 5 10 15

Ile Gly Arg Ala
20

10

<210> 61

<211> 22

<212> PRT

<213> Desconocida

15 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 61

Thr Leu Leu Asn Gly Ser Ala Phe Gln Met Val Cys Pro Phe Gly Trp
1 5 10 15

Thr Gly Gln Val Glu Cys
20

<210> 62

20 <211> 23

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

25 <400> 62

ES 2 698 076 T3

Asp Ser Tyr Phe Gln Gln Tyr Met Leu Lys Gly Glu Tyr Gln Tyr Trp
1 5 10 15

Phe Asp Leu Asp Ala Lys Asp
20

<210> 63

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 63

Gly Val Tyr Pro Phe Met Trp Gly Gly Ala Tyr Cys Phe Cys Asp Thr
1 5 10 15

Glu Asn Thr Gln Val Ser
20

10 <210> 64

<211> 23

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 64

Ala Pro Phe Gly Cys Glu Ile Tyr Thr Asn Pro Ile Arg Ala Glu Asn
1 5 10 15

Cys Ala Val Gly Ser Ile Pro
20

<210> 65

<211> 22

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 65

ES 2 698 076 T3

Ser Asp Phe Gly Gly Ile Ala Thr Val Lys Tyr Ser Ala Ser Lys Ser
1 5 10 15

Gly Lys Cys Ala Val His
20

<210> 66

<211> 28

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 66

Phe Ser Thr Ala Asn Ile His Pro Glu Phe Arg Leu Gln Ile Cys Thr
1 5 10 15

Ser Tyr Val Thr Cys Lys Gly Asp Cys His Pro Pro
20 25

10 <210> 67

<211> 15

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 67

Gly Val Tyr Pro Phe Met Trp Gly Gly Ala Tyr Cys Phe Cys Asp
1 5 10 15

<210> 68

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 68

Gly Asp Cys His Pro Pro Lys Asp His Ile Val Thr His Pro Gln Tyr
1 5 10 15

His Ala Gln

25

<210> 69

<211> 12

<212> PRT

<213> Desconocida

5 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 69

Ala Val Ser Lys Thr Ala Trp Thr Trp Leu Thr Ser
1 5 10

<210> 70

10 <211> 17

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 70

Val His Cys Ala Ala Glu Cys His Pro Pro Lys Asp His Ile Val Asn
1 5 10 15

Tyr

<210> 71

<211> 20

<212> PRT

20 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 71

Pro Ala Ser His Thr Thr Leu Gly Val Gln Asp Ile Ser Ala Thr Ala
1 5 10 15

Met Ser Trp Val
20

25 <210> 72

<211> 30

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

ES 2 698 076 T3

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 72

Ala Cys Thr Phe Trp Ala Val Asn Ala Tyr Ser Ser Gly Gly Tyr Ala
 1 5 10 15

Gln Leu Ala Ser Tyr Phe Asn Pro Gly Gly Ser Tyr Tyr Lys
 20 25 30

<210> 73

5 <211> 27

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

10 <400> 73

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

Asp Ala Ala Cys Trp Gly Phe Pro Thr Asp Thr
 20 25

<210> 74

<211> 23

<212> PRT

15 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 74

Met Ser Val Phe Ala Leu Ala Ser Tyr Val Gln His Pro His Lys Thr
 1 5 10 15

Val Arg Val Lys Phe His Thr
 20

20 <210> 75

<211> 14

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

25 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 75

ES 2 698 076 T3

Glu Thr Arg Thr Val Trp Gln Ser Val Ala Gly Val Ser Cys
 1 5 10

<210> 76

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 76

Asn Val Thr Thr Glu His Pro Phe Cys Asn Met Pro His Gly Gln Leu
 1 5 10 15

Glu Val Gln Val Pro Pro
 20

10 <210> 77

<211> 20

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 77

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

Gln Ser Arg Trp
 20

<210> 78

<211> 23

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 78

Gly Ser Pro Asn Cys His Gly Pro Asp Trp Ala Ser Pro Val Cys Gln
 1 5 10 15

Arg His Ser Pro Asp Cys Ser
 20

25

<210> 79

ES 2 698 076 T3

<211> 15

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

5 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 79

Arg Leu Val Gly Ala Thr Pro Glu Arg Pro Arg Leu Arg Leu Val
1 5 10 15

<210> 80

<211> 13

10 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 80

Asp Ala Asp Asp Pro Leu Leu Arg Thr Ala Pro Gly Pro
1 5 10

15

<210> 81

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 81

Gly Glu Val Trp Val Thr Pro Val Ile Gly Ser Gln Ala Arg Lys Cys
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 82

25 <211> 22

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

30 <400> 82

ES 2 698 076 T3

Thr Leu Leu Asn Gly Pro Ala Phe Gln Leu Val Cys Pro Tyr Gly Trp
1 5 10 15

Thr Gly Thr Ile Glu Cys
20

<210> 83

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 83

Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Val Leu Thr
1 5 10 15

Ser Ile Gly

10 <210> 84

<211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 84

Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Ile Phe Asn
1 5 10 15

Ser Ile Gly

<210> 85

<211> 14

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 85

Asn Arg Gly Trp Asn Asn Gly Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly
1 5 10

25

<210> 86

<211> 14

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 86

5 His Ile Arg Ala Gly Pro Tyr Gly His Ala Thr Val Glu Met
1 5 10

<210> 87

<211> 15

<212> PRT

<213> Desconocida

10 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 87

Pro Glu Trp Ile His Ala His Thr Thr Ser Asp Pro Trp His Pro
1 5 10 15

<210> 88

15 <211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

20 <400> 88

Pro Gly Pro Leu Gly Leu Lys Phe Lys Thr Val Arg Pro Val Ala Leu
1 5 10 15

Pro Arg

<210> 89

<211> 21

<212> PRT

25 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 89

ES 2 698 076 T3

Ala Leu Ala Pro Pro Arg Asn Val Arg Val Thr Gly Cys Tyr Gln Cys
1 5 10 15

Gly Thr Pro Ala Leu
20

<210> 90

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 90

Glu Gly Leu Ala Pro Gly Gly Gly Asn Cys His Leu Thr Val Asn Gly
1 5 10 15

Glu Asp Val Gly
20

10 <210> 91

<211> 20

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 91

Glu Gly Leu Ala Pro Gly Gly Gly Asn Cys His Leu Thr Val Asn Gly
1 5 10 15

Glu Asp Val Gly
20

<210> 92

<211> 23

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 92

Arg Ala Ser Ala Arg Val Ile Asp Pro Ala Ala Gln Ser Phe Thr Gly
1 5 10 15

Val Val Tyr Gly Thr His Thr
20

25

<210> 93

<211> 24

<212> PRT

<213> Desconocida

5 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 93

Thr Ala Val Ser Glu Thr Arg Gln Thr Trp Ala Glu Trp Ala Ala Ala
1 5 10 15

His Trp Trp Gln Leu Thr Leu Gly
20

<210> 94

10 <211> 20

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 94

Asn Pro Pro Asp Cys Pro Gly Val Gly Thr Gly Cys Thr Ala Cys Gly
1 5 10 15

Val Tyr Leu Asp

20

<210> 95

<211> 21

<212> PRT

20 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 95

Arg Lys Val Cys Ile Gln Leu Gly Thr Glu Gln Thr Cys Lys Thr Ile
1 5 10 15

Asp Ser Asn Asp Cys
20

25 <210> 96

<211> 33

ES 2 698 076 T3

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

5 <400> 96

Asp Thr Leu Leu Phe Leu Gly Pro Leu Glu Glu Gly Gly Met Ile Phe
1 5 10 15

Lys Gln Trp Cys Thr Thr Thr Cys Gln Phe Gly Asp Pro Gly Asp Ile
20 25 30

Met

<210> 97

<211> 24

<212> PRT

10 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 97

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

Tyr Asp Gly Asn Thr Val Ser Gly
20

15 <210> 98

<211> 15

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

20 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 98

Ala Thr Lys Asp Ser Phe Gln Ser Phe Asn Ile Thr Glu Pro His
1 5 10 15

<210> 99

<211> 17

25 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

ES 2 698 076 T3

<400> 99

Gly Ser Gly Val Gly Phe Asn Leu Val Cys Ser Val Ser Leu Thr Glu
1 5 10 15

Cys

<210> 100

<211> 22

5 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 100

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

Val Arg Gly Gln Asn Thr
20

10

<210> 101

<211> 30

<212> PRT

<213> Desconocida

15 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 101

Gly Lys Gly Gly His Ser Gly Ser Lys Phe Met Cys Cys His Asp Lys
1 5 10 15

Lys Cys Ser Ala Thr Gly Leu Val Ala Ala Ala Pro His Leu

20

25

30

<210> 102

20 <211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

25 <400> 102

ES 2 698 076 T3

Asp Asp Gly Ala Pro Gln Cys Gly Val His Cys Trp Phe Lys Lys Ser
1 5 10 15

Gly Glu Trp

<210> 103

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 103

Lys His Asp Glu Leu Cys Thr Gly Pro Cys Pro Val Asn Ile Asn His
1 5 10 15

Gln Thr Gly Trp Leu Thr
20

10 <210> 104

<211> 22

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 104

Trp Gly Cys Glu Glu Phe Gly Cys Leu Ala Val Ser Asp Gly Cys Val
1 5 10 15

Phe Gly Ser Cys Gln Asp
20

<210> 105

<211> 24

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 105

Gly Asn Gly Val Pro Arg Phe Asp Tyr Leu Cys His Leu Ala Ser Arg
1 5 10 15

Lys Glu Val Ile Val Arg Lys Cys
20

25

ES 2 698 076 T3

<210> 106

<211> 14

<212> PRT

<213> Desconocida

5 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 106

Ser Cys Ala Gly Cys Ile Asn Cys Phe Gln Asn Ile His Cys
1 5 10

<210> 107

10 <211> 17

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 107

Lys Thr Val Ser Ser Glu Leu Ser Cys Arg Glu Gly Gln Ser Tyr Trp
1 5 10 15

Thr

<210> 108

<211> 13

<212> PRT

20 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 108

Gly Ser Phe Ser Pro Lys Cys Leu Ser Ser Arg Arg Cys
1 5 10

25 <210> 109

<211> 27

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

30 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 109

ES 2 698 076 T3

Glu Asn Lys Cys Phe Glu Gln Cys Gly Gly Trp Gly Cys Gly Cys Phe
1 5 10 15

Asn Val Asn Pro Ser Cys Leu Phe Val His Thr
20 25

<210> 110

<211> 21

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 110

Trp Gly Ser Val Ser Leu Ser Leu Asp Ala Glu Gly Ile Ser Gly Ser
1 5 10 15

Asn Ser Phe Ser Phe
20

10 <210> 111

<211> 13

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 111

Arg Gln Gly Phe Leu Gly Glu Ile Arg Cys Asn Ser Glu
1 5 10

<210> 112

<211> 23

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 112

Ala His Glu Ser Cys Leu Arg Ala Pro Asn Leu Val Ser Tyr Lys Pro
1 5 10 15

Met Ile Asp Gln Leu Glu Cys
20

25

<210> 113

<211> 15

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

5 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 113

Asp Pro Phe Val Val Phe Glu Arg Gly Ser Leu Pro Gln Thr Arg
1 5 10 15

<210> 114

<211> 17

10 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 114

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

15 **Asp**

<210> 115

<211> 17

<212> PRT

<213> Desconocida

20 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 115

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

Gly

<210> 116

25 <211> 19

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

30 <400> 116

ES 2 698 076 T3

Cys Gln Ile Leu His Phe Thr Val Pro Glu Val Glu Glu Glu Phe Met
1 5 10 15

Tyr Ser Cys

<210> 117

<211> 12

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 117

Ser Thr Val Val Asn Pro Lys Ser Gly Ser Trp Asn
1 5 10

10 <210> 118

<211> 17

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 118

Phe Phe Asp Trp Phe Ser Gly Leu Met Ser Trp Phe Gly Gly Pro Leu
1 5 10 15

Lys

<210> 119

<211> 16

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 119

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly
1 5 10 15

25

<210> 120

<211> 16

<212> PRT

<213> Desconocida

ES 2 698 076 T3

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 120

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly
 1 5 10 15

5 <210> 121

<211> 16

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 121

Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
 1 5 10 15

<210> 122

<211> 16

15 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 122

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Gln Gly
 1 5 10 15

20 <210> 123

<211> 16

<212> PRT

<213> Desconocida

25 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 123

Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly
 1 5 10 15

<210> 124

30 <211> 16

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

ES 2 698 076 T3

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 124

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Ser Gly
1 5 10 15

<210> 125

5 <211> 16

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

10 <400> 125

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Pro Gly
1 5 10 15

<210> 126

<211> 16

<212> PRT

15 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 126

Gly Phe Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Leu Glu Gly Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15

20 <210> 127

<211> 16

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

25 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 127

Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val Ala Thr Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

<210> 128

<211> 17

30 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 128

Phe Leu Gly Leu Ile Leu Gly Leu Gly Ala Ala Val Thr Ala Gly Val
1 5 10 15

Ala

<210> 129

<211> 15

5 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 129

10 **Thr Asn Glu Ala Val Val Ser Leu Thr Asn Gly Met Ser Val Leu**
1 5 10 15

<210> 130

<211> 13

<212> PRT

<213> Desconocida

15 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 130

Val Ile Arg Phe Gln Gln Leu Asn Lys Arg Leu Leu Glu
1 5 10

<210> 131

20 <211> 10

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

25 <400> 131

Arg Glu Phe Ser Ser Asn Ala Gly Leu Thr
1 5 10

<210> 132

<211> 14

<212> PRT

30 <213> Desconocida

ES 2 698 076 T3

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 132

Met Leu Thr Asp Arg Glu Leu Thr Ser Ile Val Gly Gly Met
1 5 10

5 <210> 133

<211> 16

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 133

Tyr Val Ile Gln Leu Pro Leu Phe Gly Val Met Asp Thr Asp Cys Trp
1 5 10 15

<210> 134

<211> 21

15 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 134

Cys Leu Ala Arg Ala Asp Asn Gly Trp Tyr Cys His Asn Ala Gly Ser
1 5 10 15

Leu Ser Tyr Phe Pro
20

20

<210> 135

<211> 16

<212> PRT

<213> Desconocida

25 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 135

Asp Thr Leu Lys Ser Leu Thr Val Pro Val Thr Ser Arg Glu Cys Asn
1 5 10 15

<210> 136

30 <211> 21

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 136

Tyr Asp Cys Lys Ile Ser Thr Ser Lys Thr Tyr Val Ser Thr Ala Val
 1 5 10 15

Leu Thr Thr Met Gly
 20

5

<210> 137

<211> 13

<212> PRT

<213> Desconocida

10

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 137

Val Ser Cys Tyr Gly His Asn Ser Cys Thr Val Ile Asn
 1 5 10

<210> 138

15

<211> 13

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

20

<400> 138

Val Ser Cys Tyr Gly His Asn Ser Cys Thr Val Ile Asn
 1 5 10

<210> 139

<211> 34

<212> PRT

25

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 139

ES 2 698 076 T3

Pro Leu Ser Phe Pro Asp Asp Lys Phe Asp Val Ala Ile Arg Asp Val
1 5 10 15

Glu His Ser Ile Asn Gln Thr Arg Thr Phe Leu Lys Ala Ser Asp Gln
20 25 30

Leu Leu

<210> 140

<211> 25

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 140

Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Ile Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly
20 25

10 <210> 141

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 141

Arg Ser Ala Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asp Lys Val Lys Leu Ser Asp
1 5 10 15

Val Gly

<210> 142

<211> 17

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 142

ES 2 698 076 T3

Val Pro Phe Tyr Leu Asn Val Gln Tyr Arg Ile Asn Gly Leu Gly Val
 1 5 10 15

Thr

<210> 143

<211> 21

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 143

Val Leu Ser Gln Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ala
 1 5 10 15

Leu His Ala Ile Gln
 20

10 <210> 144

<211> 16

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 144

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

<210> 145

<211> 24

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 145

Ala Glu Ala Gln Ile Asp Arg Leu Ile Asn Gly Arg Leu Thr Ala Leu
 1 5 10 15

Asn Ala Tyr Val Ser Gln Gln Leu
 20

25

<210> 146

<211> 31

ES 2 698 076 T3

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

5 <400> 146

Ser Ala Ala Gln Ala Met Glu Lys Val Asn Glu Cys Val Lys Ser Gln
1 5 10 15

Ser Ser Arg Ile Asn Phe Cys Gly Asn Gly Asn His Ile Ile Ser
20 25 30

<210> 147

<211> 14

<212> PRT

10 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 147

Ala Pro Tyr Gly Leu Tyr Phe Ile His Phe Asn Tyr Val Pro
1 5 10

15 <210> 148

<211> 32

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

20 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 148

Leu Gln Glu Ala Ile Lys Val Leu Asn His Ser Tyr Ile Asn Leu Lys
1 5 10 15

Asp Ile Gly Thr Tyr Glu Tyr Tyr Val Lys Trp Pro Trp Tyr Val Trp
20 25 30

<210> 149

<211> 23

25 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 149

ES 2 698 076 T3

Asn Ala Leu Ile Asn Asp Gln Leu Ile Met Lys Asn His Leu Arg Asp
1 5 10 15

Ile Met Gly Ile Pro Tyr Cys
20

<210> 150

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 150

Phe Thr Trp Thr Leu Ser Asp Ser Glu Gly Lys Asp Thr Pro Gly Gly
1 5 10 15

Tyr Cys Leu Thr
20

10 <210> 151

<211> 29

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 151

Lys Cys Phe Gly Asn Thr Ala Ile Ala Lys Cys Asn Gln Lys His Asp
1 5 10 15

Glu Glu Phe Cys Asp Met Leu Arg Leu Phe Asp Phe Asn
20 25

<210> 152

<211> 24

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 152

Met Leu Gln Lys Glu Tyr Met Glu Arg Gln Gly Lys Thr Pro Leu Gly
1 5 10 15

Leu Val Asp Leu Phe Val Phe Ser
20

25

ES 2 698 076 T3

Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser Trp Trp
1 5 10 15

Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ala
20 25

<210> 157

<211> 12

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 157

Cys Pro Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys
1 5 10

10 <210> 158

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 158

Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu Asp
1 5 10 15

Tyr Gln

<210> 159

<211> 15

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 159

Glu Thr Arg Thr Val Trp Gln Leu Ser Val Ala Gly Val Ser Cys
1 5 10 15

25

<210> 160

<211> 24

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 160

Leu Asp Gly Tyr Leu Cys Arg Lys Gln Lys Trp Glu Val Thr Cys Thr
 1 5 10 15

Glu Thr Trp Tyr Phe Val Thr Asp
 20

5 <210> 161

<211> 14

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 161

Lys Tyr Gln Ile Ile Glu Val Ile Pro Thr Glu Asn Glu Cys
 1 5 10

<210> 162

<211> 24

15 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 162

Leu Lys Gly Glu Tyr Ile Pro Pro Tyr Tyr Pro Pro Thr Asn Cys Val
 1 5 10 15

Trp Asn Ala Ile Asp Thr Gln Glu
 20

20

<210> 163

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

25 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 163

Ile Glu Asp Pro Val Thr Met Thr Leu Met Asp Ser Lys Phe Thr Lys
 1 5 10 15

Pro Cys

<210> 164

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 164

Leu His Cys Gln Ile Lys Ser Trp Glu Cys Ile Pro Val
 1 5 10

10 <210> 165

<211> 15

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

15 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 165

Ser His Arg Asn Met Met Glu Ala Leu Tyr Leu Glu Ser Pro Asp
 1 5 10 15

<210> 166

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 166

Leu Thr Phe Cys Gly Tyr Asn Gly Ile Leu Leu Asp Asn Gly Glu Trp
 1 5 10 15

Trp Ser Ile Tyr
 20

25

<210> 167

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

ES 2 698 076 T3

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 167

Glu Leu Glu His Glu Lys Cys Leu Gly Thr Leu Glu Lys Leu Gln Asn
1 5 10 15

Gly Glu

5 <210> 168

<211> 17

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

10 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 168

Leu Asp Leu Ser Tyr Leu Ser Pro Ser Asn Pro Gly Lys His Tyr Ala
1 5 10 15

Tyr

<210> 169

<211> 15

15 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 169

20 Ile Arg Ala Val Cys Tyr Tyr His Thr Phe Ser Met Asn Leu Asp
1 5 10 15

<210> 170

<211> 20

<212> PRT

<213> Desconocida

25 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 170

Glu Trp Lys Thr Thr Cys Asp Tyr Arg Trp Tyr Gly Pro Gln Tyr Ile
1 5 10 15

Thr His Ser Ile
20

ES 2 698 076 T3

<210> 171

<211> 15

<212> PRT

<213> Desconocida

5 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 171

Leu Gly Phe Pro Pro Gln Ser Cys Gly Trp Ala Ser Val Thr Thr
1 5 10 15

<210> 172

10 <211> 23

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 172

Lys Gly Ser Ser Ile Gly Lys Met Phe Glu Ser Thr Tyr Arg Gly Ala
1 5 10 15

Lys Arg Met Ala Ile Leu Gly
20

<210> 173

<211> 23

<212> PRT

20 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 173

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

Arg Arg Met Ala Ile Leu Gly
20

25 <210> 174

<211> 23

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

30 <223> Secuencia desconocida o artificial

ES 2 698 076 T3

<400> 174

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

Lys Arg Met Ala Ile Leu Gly
20

<210> 175

<211> 18

5 <212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 175

Pro Ala Leu Ser Thr Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp
1 5 10 15

10 Val Gln

<210> 176

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

15 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 176

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

Val Gln

<210> 177

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

25 <400> 177

Pro Ala Leu Ser Thr Gly Leu Ile His Leu His Gln Asn Ile Val Asp
1 5 10 15

Thr Gln

<210> 178

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

5 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 178

Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 179

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 179

Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

His Asp

<210> 180

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 180

Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr
1 5 10 15

Leu Asp

25 <210> 181

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

ES 2 698 076 T3

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 181

Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

His Asp

<210> 182

5 <211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

10 <400> 182

Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn Gln His Thr
1 5 10 15

Ile Asp

<210> 183

<211> 18

<212> PRT

15 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 183

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

Thr Asp

20 <210> 184

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

25 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 184

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

Thr Asp

ES 2 698 076 T3

<210> 185

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

5 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 185

Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe
1 5 10 15

His Asp

<210> 186

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 186

Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Met
1 5 10 15

His Asp

<210> 187

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 187

Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Met Glu Asn Gln His Thr
1 5 10 15

Ile Asp

25 <210> 188

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 188

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

Ala Asp

<210> 189

5 <211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

10 <400> 189

Trp Ala Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Gln Lys Thr
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 190

<211> 18

<212> PRT

15 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 190

Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Gln Lys Thr Leu Asp Glu
1 5 10 15

His Asp

20 <210> 191

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

25 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 191

Trp Thr Tyr Gln Ala Glu Leu Leu Val Ala Met Glu Asn Gln His Thr
1 5 10 15

Ile Asp

ES 2 698 076 T3

<210> 192

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

5 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 192

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

Ala Asp

<210> 193

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 193

Trp Ser Tyr Asn Ala Gln Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Lys Thr
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 194

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 194

Asn Ala Gln Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Lys Thr Leu Asp Leu
1 5 10 15

His Asp

25 <210> 195

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

ES 2 698 076 T3

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 195

Trp Ser Tyr Asn Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Asp Lys Thr
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 196

5 <211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

10 <400> 196

Asn Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Asp Lys Thr Leu Asp Met
1 5 10 15

His Asp

<210> 197

<211> 18

<212> PRT

15 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 197

Trp Ser Tyr Asn Ala Lys Leu Leu Val Leu Ile Glu Asn Asp Arg Thr
1 5 10 15

Leu Asp

20 <210> 198

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

25 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 198

Asn Ala Lys Leu Leu Val Leu Ile Glu Asn Asp Arg Thr Leu Asp Leu
1 5 10 15

His Asp

ES 2 698 076 T3

<210> 199

<211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

5 <220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 199

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

Ile Asn

<210> 200

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

15 <400> 200

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

Glu Asp

<210> 201

<211> 15

<212> PRT

20 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 201

Gly Leu Phe Gly Ala Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15

25 <210> 202

<211> 14

<212> PRT

<213> Desconocida

<220>

30 <223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 202

Asp Arg Gly Trp Gly Asn Gly Cys Gly Asp Phe Gly Lys Gly
1 5 10

<210> 203

<211> 14

<212> PRT

5 <213> Desconocida

<220>

<223> Secuencia desconocida o artificial

<400> 203

Asp Arg Gly Trp Gly Asn Gly Cys Gly Arg Phe Gly Lys Gly
1 5 10

10

REIVINDICACIONES

1. Un método para identificar un dominio inmunosupresor en la proteína de fusión de un virus de ARN con envoltura que tiene una membrana lipídica, comprendiendo dicho método:
- 5 a. Identificar al menos un dominio bien conservado entre el grupo que consiste en los dominios de membrana de la proteína de fusión y los dominios de superficie de la proteína de fusión;
- i. alinear candidatos de virus de virus dentro de un orden usando una herramienta de alineación;
- si no se identifican en la etapa (i) tramos de aminoácidos conservados que varían de 6 a 30 aminoácidos de longitud,
- ii. alinear candidatos de virus de la familia de virus utilizando una herramienta de alineación;
- 10 si no se identifican en la etapa (ii) tramos de aminoácidos conservados que varían de 6 a 30 aminoácidos de longitud,
- iii. alinear candidatos de virus de la subfamilia de virus utilizando una herramienta de alineación;
- si no se identifican en la etapa (iii) tramos de aminoácidos conservados que varían de 6 a 30 aminoácidos de longitud,
- iv. alinear candidatos de virus de virus de un género utilizando una herramienta de alineación;
- si no se identifican en la etapa (iv) tramos de aminoácidos conservados que varían de 6 a 30 aminoácidos de longitud,
- 15 v. alinear secuencias virales individuales de una sola especie de virus usando una herramienta de alineación;
- b. Proporcionar al menos un péptido con la secuencia de dicho al menos un dominio bien conservado identificado;
- c. Opcionalmente, dimerizar o multimerizar dicho al menos un péptido; y
- d. Confirmar la actividad inmunosupresora de dicho al menos un péptido opcionalmente dimerizado o multimerizado probando dicho al menos un péptido opcionalmente dimerizado o multimerizado para la actividad inmunosupresora.
- 20 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la identificación de dicho al menos un dominio bien conservado se realiza entre el grupo que consiste en los dominios de superficie de la proteína de fusión en una o más de las diferentes conformaciones de la proteína de fusión que experimenta fusión.
3. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el virus de ARN con envoltura es de la familia Orthomyxoviridae.
- 25 4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el virus de ARN con envoltura es del género del virus de la Influenza A.
5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el virus de ARN con envoltura es de la especie del virus de la influenza A.
- 30 6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el virus de ARN con envoltura se selecciona del grupo de cepas del virus que consiste en H1 a H16 de Influenza A.
7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el virus de ARN con envoltura se selecciona del grupo de cepas de virus que consiste en H3, H7 y H10 de Influenza A.
8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho al menos un dominio bien conservado comprende la secuencia dada en la SEQ ID NO. 4.

35

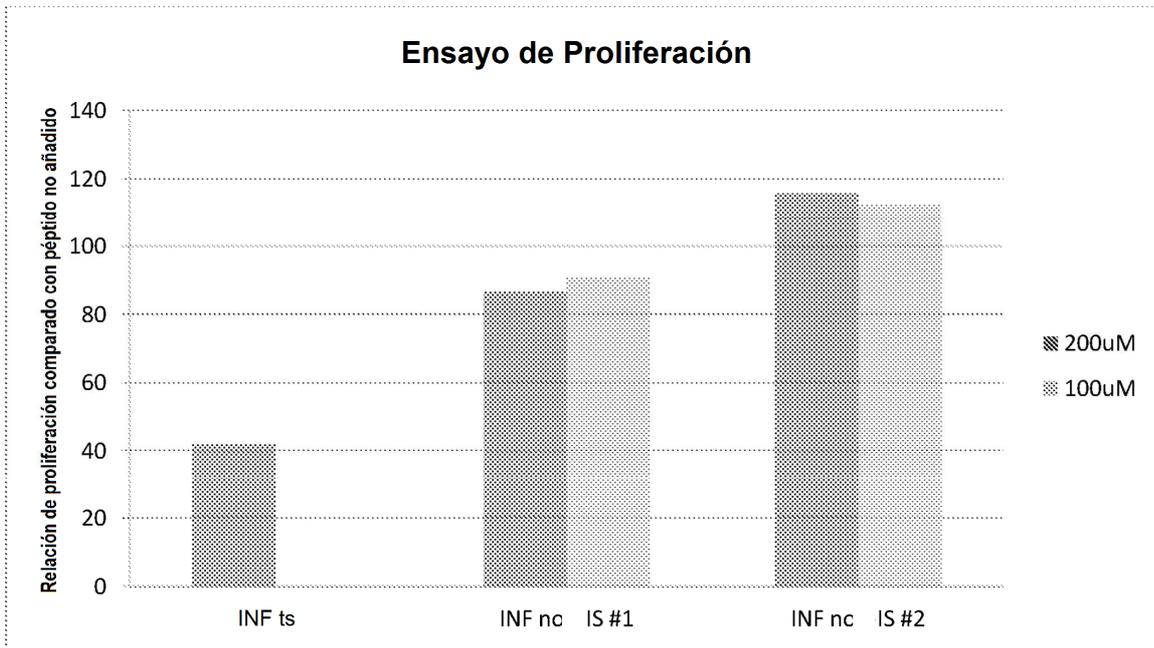


Fig. 1

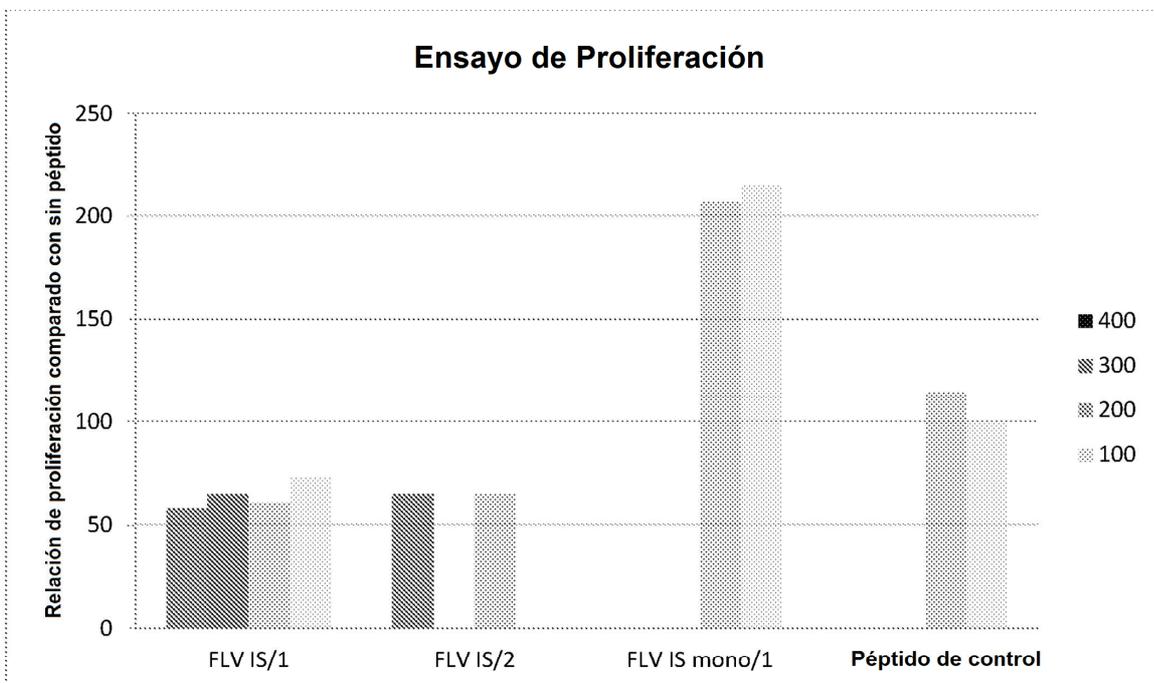


Fig. 2

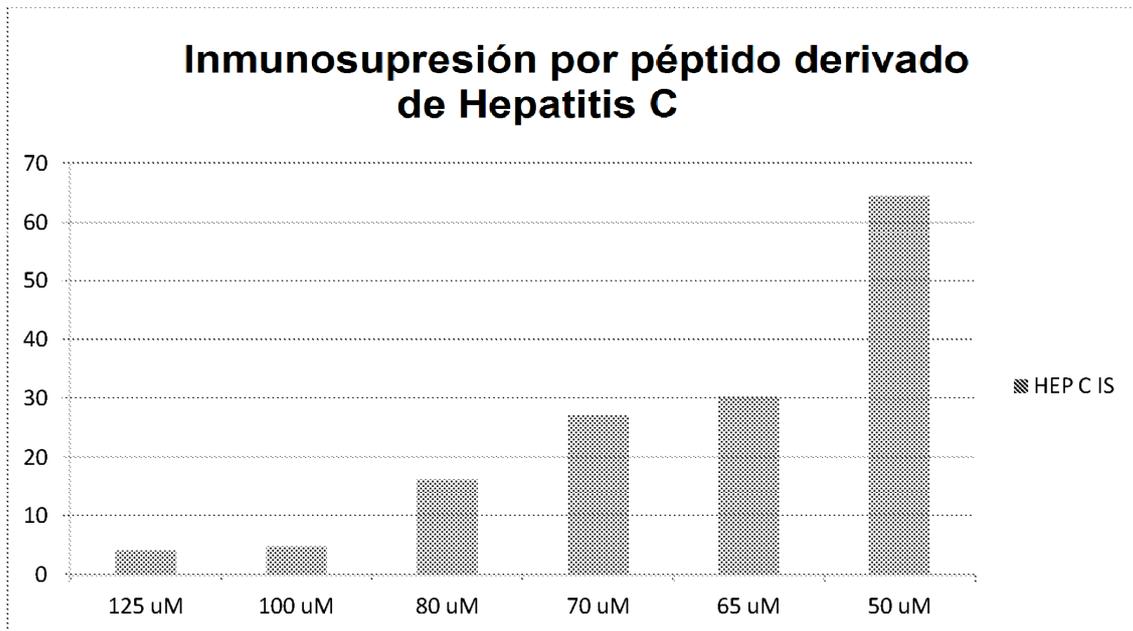


Fig. 3

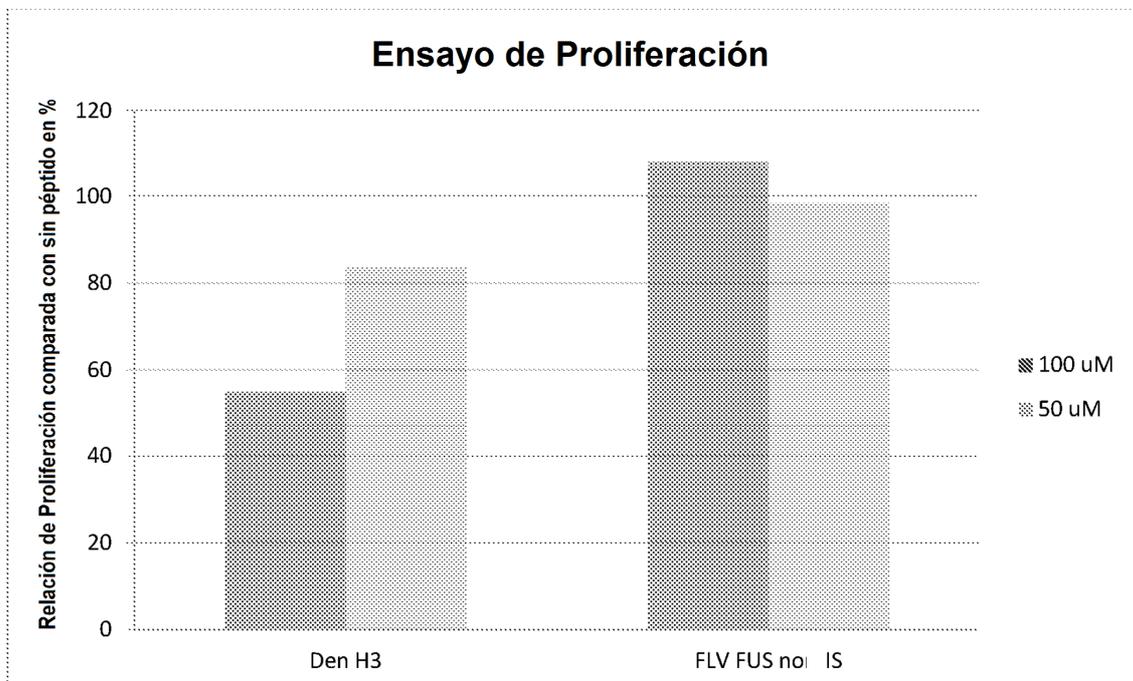


Fig. 4