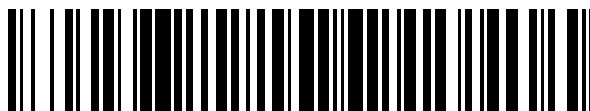


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 722 773**

51 Int. Cl.:

A61K 39/095 (2006.01)

C07K 14/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2015 PCT/EP2015/066228**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16008960**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2015 E 15738352 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 3169357**

54 Título: **Polipéptidos de fHbp meningocócicos modificados**

30 Prioridad:

17.07.2014 EP 14177564

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

16.08.2019

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. (100.0%)

Rue de l'Institut, 89

1330 Rixensart Brussels, BE

72 Inventor/es:

BOTTOMLEY, MATTHEW y

MASIGNANI, VEGA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 722 773 T3

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

DESCRIPCIÓN

Polipéptidos de fHbp meningocócicos modificados

Campo técnico

5 La presente invención se encuentra en el campo de la ingeniería de proteínas, relacionada en particular con la proteína de unión al factor H meningocócico (fHbp), que se sabe que es un inmunógeno de vacunas útil.

Antecedentes

10 *Neisseria meningitidis* es una bacteria encapsulada Gram negativa que coloniza las vías respiratorias superiores de aproximadamente el 10 % de la población humana. Están disponibles vacunas conjugadas contra los serogrupos A, C, W135 e Y, pero la única vacuna que está disponible para proteger contra el serogrupo B en general es el producto BEXSERO™ que fue aprobado en 2013.

15 Uno de los inmunógenos protectores en BEXSERO™ es fHbp, que también se ha conocido como proteína '741' (SEQ ID NO: 2536 en la ref. 1; SEQ ID 1 en el presente documento), 'NMB1870', 'GNA1870' [2-4, 'P2086', 'LP2086' o 'ORF2086' [5-7]. La estructura en 3D de esta proteína es conocida [8,9], y la proteína tiene dos barriles β conectados por un enlazador corto. Muchas publicaciones han informado sobre la eficacia protectora de esta proteína en las vacunas meningocócicas, por ejemplo, véanse las referencias 10-14. La lipoproteína fHbp se expresa en diversas cepas en todos los serogrupos. Las secuencias de fHbp se han agrupado en tres variantes [2] (denominadas en el presente documento v1, v2 y v3), y se ha descubierto en general que el suero producido contra una variante dada es bactericida contra cepas que expresan esa variante, pero no es activo contra las cepas que expresan una de las otras dos variantes, es decir, existe una protección cruzada intra-variante, pero no una protección cruzada inter-variante (excepto para cierta reactividad cruzada de v2 y v3).

20

25 Para aumentar la reactividad cruzada entre familias, la secuencia de fHbp ha sido diseñada para contener especificidades para las tres variantes [15]. También se ha usado ingeniería de proteínas para eliminar la interacción de fHbp con sideróforos [16] y con factor H humano [17-25]. Se ha notificado la alteración de la interacción con fH para las tres variantes y se postula que proporciona un inmunógeno de vacuna superior [22,26]. Para los polipéptidos de v2, sin embargo, las referencias 23 y 24 notifican una inestabilidad inherente que también se observa en mutantes con unión a fH alterada. La inestabilidad parece surgir del dominio de barril β N-terminal, y la referencia 23 advierte que cualquier sustitución en este barril podría promover la inestabilidad. Las mutaciones que pretenden mejorar la estabilidad de las secuencias de v2 se desvelan en la referencia 27.

Es un objeto de la invención proporcionar mutantes de v2 y v3 de fHbp que tienen propiedades mejoradas.

Sumario de la invención

30 En un aspecto, la presente invención proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 5, en la que la secuencia de aminoácidos difiere de la SEQ ID NO: 5 en los restos 123 y 240 con respecto a la SEQ ID NO:5, y el polipéptido puede, después de la administración a un ser humano, generar anticuerpos que pueden reconocer un polipéptido que consiste en la SEQ ID NO: 4.

35

40 Otro aspecto de la presente invención es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 5, en la que la secuencia de aminoácidos difiere de la SEQ ID NO: 5 en los restos 32, 123 y 240 con respecto a la SEQ ID NO:5, y el polipéptido puede, después de la administración a un ser humano, generar anticuerpos que pueden reconocer un polipéptido que consiste en la SEQ ID NO: 4.

45 Otro aspecto de la presente invención es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 17, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la SEQ ID NO: 17 en los restos 126 y 243 con respecto a la SEQ ID NO: 17, y el polipéptido puede, después de la administración a un ser humano, generar anticuerpos que pueden reconocer un polipéptido que consiste en la SEQ ID NO: 40.

50 Otro aspecto de la presente invención es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 17, en la que la secuencia de aminoácidos difiere de la SEQ ID NO: 17 en los restos 32, 126 y 243 con respecto a la SEQ ID NO: 17, y el polipéptido puede, después de la administración a un ser humano, generar anticuerpos que pueden reconocer un polipéptido que consiste en la SEQ ID NO: 40.

Otro aspecto de la presente invención es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 47, en la que con respecto a la SEQ ID NO: 47 el resto 123 no es leucina y el resto 240 no es glutamato; y en el que cuando se administra a un ser humano, el polipéptido puede generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v2 fHbp.

- 5 Otro aspecto de la presente invención es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 47, en el que, con respecto a la SEQ ID NO:47, el resto 32 no es serina, el resto 123 no es leucina y el resto 240 no es glutamato; y en el que cuando se administra a un ser humano, el polipéptido puede generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v2 fHbp.
- Otro aspecto de la presente invención es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 48, en la que con respecto a la SEQ ID NO: 48 el resto 126 no es leucina y el resto 243 no es glutamato; y en el que cuando se administra a un ser humano, el polipéptido puede generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v3 fHbp.
- 10 Otro aspecto de la presente invención es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 48 en el que, con respecto a la SEQ ID NO:48, el resto 32 no es serina, el resto 126 no es leucina y el resto 243 no es glutamato; y en el que cuando se administra a un ser humano, el polipéptido puede generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v3 fHbp.
- 15 Otro aspecto de la invención son polipéptidos de fusión que, cuando se administra a un ser humano, generan una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v2 fHbp y un meningococo que expresa una v3 fHbp.
- Otro aspecto de la invención es una composición inmunógena que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un polipéptido o polipéptido de fusión de la invención.
- 20 Otro aspecto de la invención es un procedimiento para generar una respuesta de anticuerpos en un ser humano, que comprende administrar a dicho ser humano una composición inmunógena de acuerdo con la invención.

Breve descripción de los dibujos

- 25 La figura 1 muestra la respuesta de SPR para la unión de v2 fHbp de tipo silvestre (línea superior), el mutante E266 de v2 (línea inferior) y el mutante S58V/I149R de v2 (línea media) a fH inmovilizado. El eje y muestra las unidades relativas, y el eje x muestra el tiempo (segundos, con 0 siendo la inyección de la muestra).
- La figura 2 muestra los resultados de DSC para v2 fHbp de tipo silvestre y mutante S58V/I149R. El dominio C-terminal no resultó afectado por la mutación, pero la Tm del dominio N-terminal se incrementó en >20 °C (marcado con la flecha). El eje y muestra Cp (kcal/mol/°C), y el eje x muestra la temperatura (°C).
- 30 La figura 3 muestra los resultados de DSC para v2 fHbp de tipo silvestre y mutante E266A. La transición N-terminal desaparece en el mutante, pero la Tm del dominio C-terminal se incrementó en >16 °C.
- La figura 4 muestra la respuesta de SPR de los polipéptidos de fusión v2-v3-v1 fHbp 'de tipo silvestre' (línea superior, discontinua) y 'mutante SNB' (línea inferior, continua).
- La figura 5 muestra los resultados de DSC para polipéptidos de fusión v2-v3-v1 fHbp (A) 'de tipo silvestre' y (B) 'mutante SNB'.
- 35 La figura 6 muestra la respuesta de SPR de v3 fHbp, ya sea como de tipo silvestre (arriba) o con diversas mutaciones.
- La figura 7 muestra las estructuras de v2 (figura 7a) y v3 (figura 7b) fHbp determinadas por cristalografía de rayos X en ausencia de factor H después de la estabilización de fHbp usando las mutaciones S58 y L149.
- 40 La figura 8 compara la estabilidad de la fusión 'de tipo silvestre' (SEQ ID NO: 18) en comparación con la fusión no de unión estabilizada (SEQ ID NO: 27) en extractos de E. coli sondados por transferencia de Western. La figura 8a muestra que las formas truncadas de la fusión no de unión estabilizada son menos frecuentes. La figura 8b demuestra que la fusión no de unión estabilizada es menos propensa a la escisión por quimotripsina que la fusión 'de tipo silvestre'.
- La Figura 9 proporciona un esquema de la fusión 231 SNB.

Descripción detallada

La fHbp de longitud completa de la cepa 2996 en v2 tiene la siguiente secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 2):

MNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQ**S**VRKNE
 KKLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSVV
 ALQIEKINNPDKIDSLINQRSF**L**VSGLGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLTYYTID
 FAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEI
 AGSATVKIGEKVH**E**IGIAGKQ

5 La lipoproteína madura carece de los primeros 19 aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 (subrayado; proporciona la SEQ ID NO: 4, comenzando con Cys-20). También se sabe que produce una forma 'ΔG' de fHbp en la que el extremo N está truncado hasta el resto 26 (es decir, para eliminar el tramo de poliglicina, y comenzando en su lugar con Val-27), proporcionando de este modo la SEQ ID NO: 5.

La fHbp de longitud completa de la cepa M1239 en v3 tiene la siguiente secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 3):

MNRTAFCCLSLTTALILTACSSGGGGSGGGGVAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDS
 IPQNGTLTLSAQGAEKTFKAGDKDNSLNTGKLNKDKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQIY
 KQNHSAVVALQIEKINNPDKTDSLINQRSF**L**VSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPN
 GRLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLEQNVELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLAL
 FGDRAQEIAGSATVKIGEKVH**E**IGIAGKQ

La lipoproteína madura carece de los primeros 19 aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 (subrayado; proporciona la SEQ ID NO: 40), y la forma ΔG de la SEQ ID NO: 3 carece de los primeros 31 aminoácidos (SEQ ID NO: 17).

10 Los inventores han estudiado dos tipos diferentes de mutación en v2 y v3. En primer lugar, han identificado restos dentro de la SEQ ID NO: 2 y la SEQ ID NO: 3 que pueden modificarse para aumentar la estabilidad del polipéptido. En segundo lugar, han identificado restos que disminuyen la unión al factor H humano (fH). La invención se refiere a polipéptidos de fHbp mutantes que comprenden ambos tipos de mutación, proporcionando de este modo polipéptidos de fHbp con propiedades mejoradas. Específicamente, los mutantes de fHbp que no se unen al factor H pero que conservan la inmunogenicidad son ventajosos porque las respuestas de anticuerpos resultantes se dirigen hacia los epítomos en o cerca del sitio de unión a fH. Después de la vacunación usando antígenos de vacuna de fHbp de tipo silvestre, dichos epítomos pueden ser ocultados por la unión al factor H.

Los aminoácidos de mayor interés son los siguientes, numerados de acuerdo con las secuencias de longitud completa (SEQ ID NO: 1 y 3) y también de acuerdo con las secuencias de ΔG (SEQ ID NO: 5 y 17):

		Estabilidad**		Unión a fH
v2	SEQ ID NO: 1	Ser-58	Leu-149	Glu-266
	SEQ ID NO: 5	Ser-32	Leu-123	Glu-240
v3	SEQ ID NO: 3	Ser-63	Leu-157	Glu-274
	SEQ ID NO: 17	Ser-32	Leu-126	Glu-243
** En la que solo uno de estos restos está mutado, este es preferentemente la leucina				

20 v2 fHbp mutante

Por lo tanto, en un primer aspecto, la invención proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de v2 de fHbp mutante, en el que: (a) la secuencia de aminoácidos tiene al menos un k% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 5, y/o comprende un fragmento de la SEQ ID NO: 5; pero (b) la secuencia de aminoácidos difiere de la SEQ ID NO: 5 en los restos L123 y E240 (y, opcionalmente, en el resto S32) (la numeración de los aminoácidos es con respecto a la SEQ ID NO:5).

30 Cuando la característica (a) se refiere a un fragmento, el fragmento incluirá los dos (u opcionalmente tres) restos enumerados en (b), pero esos restos diferirán cuando se comparan con esas posiciones en la SEQ ID NO: 5. Una secuencia de aminoácidos de v2 de fHbp mutante puede tener al menos un k% de identidad de secuencia con, e incluir varios fragmentos de, la SEQ ID NO: 5, en la que cada uno de dichos fragmentos tiene al menos 7 aminoácidos de longitud. Estos fragmentos normalmente incluirán al menos un epítomo de la SEQ ID NO: 5. La identificación y mapeo del epítomo se establece para fHbp [11; 28-32].

El valor de k se puede seleccionar de entre 80, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91,92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o más. Es

preferentemente 90 (es decir, la secuencia de aminoácidos de v2 de fHbp mutante tiene al menos un 90 % de identidad con la SEQ ID NO: 5) y es más preferentemente 95.

5 El polipéptido puede, después de la administración a un animal huésped adecuado (tal como un ratón o un ser humano), generar anticuerpos que pueden reconocer un polipéptido meningocócico de tipo silvestre que consiste en la SEQ ID NO: 4. Estos anticuerpos incluirán algunos anticuerpos que no reconocen un polipéptido v1 o v3 (por ejemplo, no reconocerán un polipéptido meningocócico de tipo silvestre que consiste en la SEQ ID NO: 46 y un polipéptido meningocócico de tipo silvestre que consiste en la SEQ ID NO: 40), aunque también pueden incluir algunos anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con polipéptidos v1 y/o v3. Los anticuerpos son idealmente bactericidas contra una cepa meningocócica que expresa una v2 fHbp, por ejemplo, contra la cepa M2091 (véase a continuación).

10 El polipéptido tiene, en las mismas condiciones experimentales, una estabilidad mayor que el mismo polipéptido pero sin las diferencias de secuencia de (b), por ejemplo, mayor estabilidad que un polipéptido meningocócico de tipo silvestre que consiste en la SEQ ID NO: 4. La mejora de la estabilidad se puede evaluar usando calorimetría diferencial de barrido (DSC), por ejemplo como se describió en las referencias 33 y 34. La DSC se ha usado previamente para evaluar la estabilidad de v2 fHbp [24]. Las condiciones adecuadas para que DSC evalúe la estabilidad pueden usar 15 20 μ M de polipéptido en una solución tamponada (por ejemplo, Tris 25 mM) con un pH entre 6 y 8 (por ejemplo, 7-7,5) con NaCl 100-200 mM (por ejemplo, 150 mM).

20 El aumento de la estabilidad es idealmente al menos 5 °C por ejemplo al menos 10 °C, 15 °C, 20 °C, 25 °C, 30 °C, 35 °C o más. Estas temperaturas se refieren al aumento en el punto medio de transición térmica (T_m) según lo evaluado por DSC. La fHbp de tipo silvestre muestra dos picos de DSC durante el despliegue (uno para el dominio N-terminal y otro para el dominio C-terminal) y, cuando un polipéptido de la invención incluye ambos dichos dominios, el aumento se refiere a la estabilidad del dominio N-terminal, que puede ocurrir incluso por debajo de 40 °C con secuencias v2 de tipo silvestre [24] (mientras que los dominios C-terminales pueden tener una T_m de 80 °C o más). Por lo tanto, la secuencia de aminoácidos de v2 de fHbp mutante de la invención tiene preferentemente un dominio N-terminal con una T_m de al menos 45 °C por ejemplo ≥ 50 °C, ≥ 55 °C, ≥ 60 °C, ≥ 65 °C, ≥ 70 °C, ≥ 75 °C, o incluso ≥ 80 °C.

25 Además de esta estabilidad aumentada, el polipéptido tiene, en las mismas condiciones experimentales, una menor afinidad por fH humano que el mismo polipéptido pero sin las diferencias de secuencia de (b), por ejemplo menor afinidad que un polipéptido meningocócico de tipo silvestre que consiste en la SEQ ID NO: 4. La alteración de la afinidad se puede evaluar cuantitativamente usando resonancia del plasmón superficial (SPR), por ejemplo como se desveló en las referencias 18 y 21-24 con fH humano inmovilizado. Se prefiere una reducción de afinidad (es decir, un aumento en la constante de disociación, K_D) de al menos 10 veces, e idealmente al menos 100 veces.

30 En algunas realizaciones, el polipéptido está truncado con respecto a la SEQ ID NO: 5. En comparación con la secuencia madura de tipo silvestre, la SEQ ID NO: 5 ya está truncada en el extremo N hasta e incluyendo la secuencia de poliglicina (compárense las SEQ ID NO: 4 y 5), pero la SEQ ID NO: 5 puede estar truncada en el extremo C y/o estar truncada adicionalmente en el extremo N-terminal.

35 **v3 fHbp mutante**

En un segundo aspecto, la invención proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de v3 de fHbp mutante, en el que: (a) la secuencia de aminoácidos tiene al menos un $j\%$ de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 17, y/o comprende un fragmento de la SEQ ID NO: 17; pero (b) la secuencia de aminoácidos difiere de la SEQ ID NO: 17 en los restos L126 y E243 (y, opcionalmente, en el resto S32) (la numeración de los aminoácidos es con respecto a la SEQ ID NO: 17).

40 Cuando la característica (a) se refiere a un fragmento, el fragmento incluirá los dos (u opcionalmente tres) restos enumerados en (b), pero esos restos diferirán cuando se comparan con esas posiciones en la SEQ ID NO: 17. Una secuencia de aminoácidos de v3 de fHbp mutante puede tener al menos un $j\%$ de identidad de secuencia con, e incluir varios fragmentos de la SEQ ID NO: 17, en la que cada uno de dichos fragmentos tiene al menos 7 aminoácidos de longitud. Estos fragmentos normalmente incluirán al menos un epítipo de la SEQ ID NO: 17. La identificación y mapeo del epítipo se establece para fHbp [11; 28-32].

45 El valor de j se puede seleccionar de entre 80, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o más. Es preferentemente 90 (es decir, la secuencia de aminoácidos de v3 de fHbp mutante tiene al menos un 90 % de identidad con la SEQ ID NO: 17) y es más preferentemente 95.

50 El polipéptido puede, después de la administración a un animal huésped adecuado (tal como un ratón o un ser humano), generar anticuerpos que pueden reconocer un polipéptido meningocócico de tipo silvestre que consiste en la SEQ ID NO: 40. Estos anticuerpos incluirán algunos anticuerpos que no reconocen un polipéptido v1 o v2 (por ejemplo, no reconocerán un polipéptido meningocócico de tipo silvestre que consiste en la SEQ ID NO: 46 y un polipéptido meningocócico de tipo silvestre que consiste en la SEQ ID NO: 4), aunque también pueden incluir algunos anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con polipéptidos v1 y/o v2. Los anticuerpos son idealmente bactericidas contra una cepa meningocócica que expresa una v3 fHbp, por ejemplo, contra la cepa M01-240355 (véase a continuación).

El polipéptido tiene, en las mismas condiciones experimentales, una estabilidad mayor que el mismo polipéptido pero sin las diferencias de secuencia de (b), por ejemplo, mayor estabilidad que un polipéptido meningocócico de tipo silvestre que consiste en la SEQ ID NO: 40. La mejora de la estabilidad se puede evaluar usando calorimetría diferencial de barrido (DSC), por ejemplo como se describió en las referencias 33 y 34. la DSC se ha usado previamente para evaluar la estabilidad de v3 fHbp [23]. Las condiciones adecuadas para que DSC evalúe la estabilidad pueden usar 20 µM de polipéptido en una solución tamponada (por ejemplo, Tris 25 mM) con un pH entre 6 y 8 (por ejemplo, 7-7,5) con NaCl 100-200 mM (por ejemplo, 150 mM).

El aumento de la estabilidad es idealmente al menos 5 °C por ejemplo al menos 10 °C, 15 °C, 20 °C, 25 °C, 30 °C, 35 °C o más. Estas temperaturas se refieren al aumento en el punto medio de transición térmica (T_m) según lo evaluado por DSC. La fHbp de tipo silvestre muestra dos picos de DSC durante el despliegue (uno para el dominio N-terminal y otro para el dominio C-terminal) y, cuando un polipéptido de la invención incluye ambos dichos dominios, el aumento se refiere a la estabilidad del dominio N-terminal, que puede ocurrir a aproximadamente 60 °C o menos con secuencias v3 de tipo silvestre [24] (mientras que los dominios C-terminales pueden tener una T_m de 80 °C o más). Por lo tanto, la secuencia de aminoácidos de v3 de fHbp mutante de la invención tiene preferentemente un dominio N-terminal con una T_m de al menos 65 °C por ejemplo ≥70 °C, ≥75 °C, o incluso ≥80 °C.

Además de esta estabilidad aumentada, el polipéptido tiene, en las mismas condiciones experimentales, una menor afinidad por fH humano que el mismo polipéptido pero sin las diferencias de secuencia de (b), por ejemplo menor afinidad que un polipéptido meningocócico de tipo silvestre que consiste en la SEQ ID NO: 40. La alteración de la afinidad se puede evaluar cuantitativamente usando resonancia del plasmón superficial (SPR), por ejemplo como se desveló en las referencias 18 y 21-24 con fH humano inmovilizado. Se prefiere una reducción de afinidad (es decir, un aumento en la constante de disociación, K_D) de al menos 10 veces, e idealmente al menos 100 veces.

En algunas realizaciones, el polipéptido está truncado con respecto a la SEQ ID NO: 17. En comparación con la secuencia madura de tipo silvestre, la SEQ ID NO: 17 ya está truncada en el extremo N hasta e incluyendo la secuencia de poliglicina (compárense las SEQ ID NO: 40 y 17), pero la SEQ ID NO: 17 puede estar truncada en el extremo C y/o estar truncada adicionalmente en el extremo N-terminal.

Mutaciones con respecto a la SEQ ID NO: 5

Los polipéptidos del primer aspecto de la invención comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un k% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y/o comprenden un fragmento de la SEQ ID NO: 5. En comparación con la SEQ ID NO: 5, sin embargo, esta secuencia amino tiene una modificación al menos en los restos de aminoácidos L123 y E240 (y opcionalmente también en el resto S32). Estos restos están numerados de acuerdo con la SEQ ID NO: 5; para coincidir con la secuencia de tipo silvestre naciente (SEQ ID NO: 2), la numeración debe cambiar +26 (es decir, Ser-32 de la SEQ ID NO: 5 es Ser-58 de la SEQ ID NO: 2), y para coincidir con la secuencia de tipo silvestre madura (SEQ ID NO: 4) la numeración debe cambiar +7 (lo que también permite una comparación fácil con la ref. 25).

Los tres restos especificados se pueden delecionar, pero preferentemente se sustituyen por un aminoácido diferente. Por ejemplo, Leu-123 puede sustituirse por cualquiera de los otros 19 aminoácidos de origen natural. Cuando se realiza una sustitución, el aminoácido de reemplazo en algunas realizaciones puede ser un aminoácido simple tal como glicina o alanina. En otros casos, el aminoácido de reemplazo es una sustitución conservativa, por ejemplo, se realiza dentro de los siguientes cuatro grupos: (1) ácidos, es decir, aspartato, glutamato; (2) básicos, es decir, lisina, arginina, histidina; (3) no polares, es decir, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano; y (4) polares no cargados, es decir, glicina, asparagina, glutamina, cisteína, serina, treonina, tirosina. En otras realizaciones, la sustitución es no conservativa.

Las sustituciones preferidas en los restos especificados son las siguientes: S32V; L123R; y E240A.

Además de la o las mutaciones indicadas anteriormente, que pretenden aumentar la estabilidad y alterar la capacidad del polipéptido para unirse a fH, un polipéptido puede incluir una o más mutaciones adicionales, por ejemplo, para alterar la interacción del polipéptido con sideróforos. Los restos que interactúan con los sideróforos se pueden mutar, usando la guía en las referencias 16 y 35, por ejemplo, alineando la SEQ ID NO: 5 en el presente documento con la SEQ ID NO: 4 de la referencia 16 para identificar restos que pueden interactuar con sideróforos, por ejemplo, con catecolatos, hidroxamatos o carboxilatos.

La referencia 24 notifica que ciertas sustituciones en v2 pueden aumentar la afinidad por fH, por lo que generalmente se deben evitar, por ejemplo, E85 en la SEQ ID NO: 5 (resto 157 en la ref. 24).

Restos adicionales también pueden mutarse siempre que, en comparación con la secuencia de tipo silvestre (por ejemplo, SEQ ID NO: 4), el polipéptido tenga una mayor estabilidad, tenga una menor afinidad por fH, y cuando se administra a un mamífero adecuado pueda generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra el meningococo.

El polipéptido del primer aspecto puede comprender la SEQ ID NO: 47. En la SEQ ID NO: 47, el resto 32 es cualquier aminoácido, el resto 123 no es leucina y el resto 240 no es glutamato. Una opción adicional es la SEQ ID NO: 39, en la que el resto 32 no es serina, el resto 123 no es leucina y el resto 240 no es glutamato. En una realización preferida

de la SEQ ID NO: 47, el resto 32 es valina, el resto 123 es arginina y el resto 240 es alanina (es decir, la SEQ ID NO: 50). En otra realización preferida de SEQ ID NO: 47, el resto 32 es serina, el resto 123 es arginina y el resto 240 es alanina (es decir, la SEQ ID NO: 53).

5 El polipéptido del primer aspecto puede comprender la SEQ ID NO: 31. En la SEQ ID NO: 31, el resto 32 es cualquier aminoácido, y el resto 123 no es leucina. Una opción adicional es la SEQ ID NO: 37, en la que el resto 32 no es serina y el resto 123 no es leucina. En una realización preferida de la SEQ ID NO: 31, el resto 32 es valina y el resto 123 es arginina (es decir, la SEQ ID NO: 45). En otra realización preferida de SEQ ID NO: 31, el resto 32 es serina y el resto 123 es arginina (es decir, SEQ ID NO: 54).

10 Los restos de aminoácidos indicados para la mutación en una secuencia de v2 están numerados con respecto a la SEQ ID NO: 5, que es de la cepa 2996. Los restos de aminoácidos correspondientes en una v2 fHbp de cualquier otra cepa pueden identificarse fácilmente mediante alineamiento de secuencias, por ejemplo, siendo el aminoácido que, cuando se alinea con la SEQ ID NO: 5 usando un algoritmo de alineamiento por pares (por ejemplo, el algoritmo de alineamiento global de Needleman-Wunsch, como se detalla a continuación), se alinea con el aminoácido mencionado en el presente documento. A menudo, el aminoácido será el mismo que el que se ve en la SEQ ID NO: 5 (por ejemplo, el resto 32 será serina), pero el alineamiento identificará fácilmente si este no es el caso.

Mutaciones con respecto a la SEQ ID NO: 17

20 Los polipéptidos del segundo aspecto de la invención comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un *j*% de identidad con la SEQ ID NO: 17, y/o comprenden un fragmento de la SEQ ID NO: 17. En comparación con la SEQ ID NO: 17, sin embargo, esta secuencia amino tiene una modificación al menos en los restos de aminoácidos L126 y E243 (y, opcionalmente, en el resto S32). Estos restos están numerados de acuerdo con la SEQ ID NO: 17; para coincidir con la secuencia de tipo silvestre naciente (SEQ ID NO: 3), la numeración debe cambiar +31 (es decir, Ser-32 de la SEQ ID NO: 17 es Ser-63 de la SEQ ID NO: 3), y para coincidir con la secuencia de tipo silvestre madura (SEQ ID NO: 40) la numeración deba cambiar +12.

25 Los dos (o tres) restos especificados se pueden delecionar, pero preferentemente se sustituyen por un aminoácido diferente. Por ejemplo, Leu-126 puede sustituirse por cualquiera de los otros 19 aminoácidos de origen natural. Cuando se realiza una sustitución, el aminoácido de reemplazo en algunas realizaciones puede ser un aminoácido simple tal como glicina o alanina. En otras realizaciones, el aminoácido de reemplazo es una sustitución conservativa, por ejemplo, se realiza dentro de los siguientes cuatro grupos: (1) ácidos, es decir, aspartato, glutamato; (2) básicos, es decir, lisina, arginina, histidina; (3) no polares, es decir, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano; y (4) polares no cargados, es decir, glicina, asparagina, glutamina, cisteína, serina, treonina, tirosina. En otras realizaciones, la sustitución es no conservativa.

Las sustituciones preferidas en los restos especificados son las siguientes: S32V; L126R; y E243A.

35 Además de la o las mutaciones indicadas anteriormente, que pretenden aumentar la estabilidad y alterar la capacidad del polipéptido para unirse a fH, un polipéptido puede incluir una o más mutaciones adicionales, por ejemplo, para alterar la interacción del polipéptido con sideróforos. Los restos que interactúan con los sideróforos se pueden mutar, usando la guía en las referencias 16 y 35, por ejemplo, alineando la SEQ ID NO: 17 en el presente documento con la SEQ ID NO: 4 de la referencia 16 para identificar restos que pueden interactuar con sideróforos, por ejemplo, con catecolatos, hidroxamatos o carboxilatos.

40 La referencia 24 notifica que ciertas sustituciones en v3 pueden aumentar la afinidad por fH, por lo que generalmente se deben evitar, por ejemplo, P44 en la SEQ ID NO: 17 (resto 106 en la ref. 24).

Restos adicionales también pueden mutarse siempre que, en comparación con la secuencia de tipo silvestre (por ejemplo, SEQ ID NO: 40), el polipéptido tenga una mayor estabilidad, tenga una menor afinidad por fH, y cuando se administra a un mamífero adecuado pueda generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra el meningococo.

45 El polipéptido del segundo aspecto puede comprender la SEQ ID NO: 48. En la SEQ ID NO: 48, el resto 32 es cualquier aminoácido, el resto 126 no es leucina y el resto 243 no es glutamato. Una opción adicional es la SEQ ID NO: 57, en la que el resto 32 no es serina, el resto 126 no es leucina y el resto 243 no es glutamato. En una realización preferida de la SEQ ID NO: 48, el resto 32 es valina, el resto 126 es arginina y el resto 243 es alanina (es decir, la SEQ ID NO: 51). En otra realización preferida de SEQ ID NO: 48, el resto 32 es serina, el resto 126 es arginina y el resto 243 es alanina (es decir, la SEQ ID NO: 55).

55 El polipéptido del segundo aspecto puede comprender la SEQ ID NO: 32. En la SEQ ID NO: 32, el resto 32 es cualquier aminoácido, y el resto 126 no es leucina. Una opción adicional es la SEQ ID NO: 38, en la que el resto 32 no es serina, el resto 126 no es leucina. En una realización preferida de la SEQ ID NO: 32, el resto 32 es valina y el resto 126 es arginina (es decir, la SEQ ID NO: 44). En otra realización preferida de SEQ ID NO: 32, el resto 32 es serina y el resto 126 es arginina (es decir, la SEQ ID NO: 56).

Los restos de aminoácidos indicados para la mutación en una secuencia de v3 están numerados con respecto a la

SEQ ID NO: 17, que es de la cepa M1239. Los restos de aminoácidos correspondientes en una v3 fHbp de cualquier otra cepa pueden identificarse fácilmente mediante alineamiento de secuencias, por ejemplo, siendo el aminoácido que, cuando se alinea con la SEQ ID NO: 17 usando un algoritmo de alineamiento por pares (por ejemplo, el algoritmo de alineamiento global de Needleman-Wunsch, como se detalla a continuación), se alinea con el aminoácido mencionado en el presente documento. A menudo, el aminoácido será el mismo que el que se ve en la SEQ ID NO: 17 (por ejemplo, el resto 32 será serina), pero el alineamiento identificará fácilmente si este no es el caso.

Secuencias mutantes de la invención

Como se ha mencionado anteriormente, el polipéptido del primer aspecto de la invención puede comprender la SEQ ID NO: 47 o la SEQ ID NO: 37 y el polipéptido del segundo aspecto puede comprender la SEQ ID NO: 48 o la SEQ ID NO: 57.

En un tercer aspecto de la invención, que se solapa con el primer aspecto, la invención proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un v% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 47, siempre que (i) el resto 32 sea cualquier aminoácido, pero en algunas realizaciones no sea serina (ii) el resto 123 no sea leucina (iii) el resto 240 no sea glutamato (iv) en comparación con la secuencia de tipo silvestre, por ejemplo la SEQ ID NO: 4, el polipéptido tiene una mayor estabilidad y una menor afinidad por fH (v) cuando se administra a un mamífero adecuado, el polipéptido puede generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v2 fHbp. La numeración de restos de (i) a (iii) es de acuerdo con la SEQ ID NO: 47.

El valor de v se puede seleccionar de entre 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o más. Es preferentemente 90 (es decir, la secuencia de aminoácidos de v2 de fHbp mutante tiene al menos un 90 % de identidad con la SEQ ID NO: 47) y es más preferentemente 95.

En un cuarto aspecto de la invención, que se solapa con el segundo aspecto, la invención proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un w% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 48, siempre que (i) el resto 32 sea cualquier aminoácido, pero en algunas realizaciones no sea serina (ii) el resto 126 no sea leucina (iii) el resto 243 no sea glutamato (iv) en comparación con la secuencia de tipo silvestre, por ejemplo la SEQ ID NO: 40, el polipéptido tiene una mayor estabilidad y una menor afinidad por fH (v) cuando se administra a un mamífero adecuado, el polipéptido puede generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v3 fHbp. La numeración de restos de (i) a (iii) es de acuerdo con la SEQ ID NO: 48.

El valor de w se puede seleccionar de entre 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o más. Es preferentemente 90 (es decir, la secuencia de aminoácidos de v3 de fHbp mutante tiene al menos un 90 % de identidad con la SEQ ID NO: 48) y es más preferentemente 95.

En un quinto aspecto, la invención proporciona un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 47, modificada por hasta 5 cambios de aminoácidos individuales (es decir, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones, deleciones y/o inserciones de aminoácidos individuales), siempre que (i) el resto 32 sea cualquier aminoácido, pero en algunas realizaciones no sea serina (ii) el resto 123 no sea leucina (iii) el resto 240 no sea glutamato (iv) en comparación con la secuencia de tipo silvestre, por ejemplo la SEQ ID NO: 4, el polipéptido tiene una mayor estabilidad y una menor afinidad por fH (v) cuando se administra a un mamífero adecuado, el polipéptido puede generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v2 fHbp.

En un sexto aspecto, la invención proporciona un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 48, modificada por hasta 5 cambios de aminoácidos individuales (es decir, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones, deleciones y/o inserciones de aminoácidos individuales), siempre que (i) el resto 32 sea cualquier aminoácido, pero en algunas realizaciones no sea serina (ii) el resto 126 no sea leucina (iii) el resto 243 no sea glutamato (iv) en comparación con la secuencia de tipo silvestre, por ejemplo la SEQ ID NO: 40, el polipéptido tiene una mayor estabilidad y una menor afinidad por fH (v) cuando se administra a un mamífero adecuado, el polipéptido puede generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v3 fHbp. La numeración de restos de (i) a (iii) es de acuerdo con la SEQ ID NO: 48.

Estos diversos polipéptidos de v2 y v3 pueden combinarse en polipéptidos de fusión, proporcionando de este modo respuestas inmunitarias contra ambas variantes con un único polipéptido. Por lo tanto, un séptimo aspecto de la invención proporciona un polipéptido que comprende una fusión de: (i) un polipéptido como ha definido de acuerdo con los aspectos primero, tercero o quinto de la invención; y (ii) un polipéptido como se ha definido de acuerdo con los aspectos segundo, cuarto o sexto de la invención. Ventajosamente, dichos polipéptidos de fusión pueden, cuando se administran a un mamífero adecuado, generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v2 fHbp y un meningococo que expresa una v3 fHbp.

Por lo tanto, en el séptimo aspecto, el polipéptido de fusión comprende:

(I) una primera secuencia de aminoácidos seleccionada de entre:

- una secuencia de aminoácidos de v2 de fHbp mutante, en la que: (a) la secuencia de aminoácidos tiene al menos un k% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 5, y/o comprende un fragmento de la SEQ ID NO:

5; pero (b) la secuencia de aminoácidos difiere de la SEQ ID NO: 5 en los restos L123 y E240 (y, opcionalmente, también en el resto S32);

- una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un v% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 47, siempre que (i) el resto 32 sea cualquier aminoácido, pero en algunas realizaciones no sea serina (ii) el resto 123 no sea leucina (iii) el resto 240 no sea glutamato; o
- la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 47 o la SEQ ID NO: 50, opcionalmente modificada por hasta 5 cambios de aminoácidos individuales (es decir, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones, deleciones y/o inserciones de aminoácidos individuales), siempre que (i) el resto 32 sea cualquier aminoácido, pero en algunas realizaciones no sea serina (ii) el resto 123 no sea leucina (iii) el resto 240 no sea glutamato;

10 y (II) una segunda secuencia de aminoácidos seleccionada de entre:

- una secuencia de aminoácidos de v3 de fHbp mutante, en la que: (a) la secuencia de aminoácidos tiene al menos un j% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 17, y/o comprende un fragmento de la SEQ ID NO: 17; pero (b) la secuencia de aminoácidos difiere de la SEQ ID NO: 17 en los restos L126 y E243 (y, en algunas realizaciones, también en el resto S32);
- una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un w% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 48, siempre que (i) el resto 32 sea cualquier aminoácido, pero en algunas realizaciones no sea serina (ii) el resto 126 no sea leucina (iii) el resto 243 no sea glutamato; o
- la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 48 o la SEQ ID NO: 51, opcionalmente modificada por hasta 5 cambios de aminoácidos individuales (es decir, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones, deleciones y/o inserciones de aminoácidos individuales), siempre que (i) el resto 32 sea cualquier aminoácido, pero en algunas realizaciones no sea serina (ii) el resto 126 no sea leucina (iii) el resto 243 no sea glutamato,

25 en el que los polipéptidos de fusión (a) pueden, cuando se administran a un mamífero adecuado, generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v2 fHbp y un meningococo que expresa una v3 fHbp; (b) tiene mayor estabilidad y menor afinidad por fH que una fHbp meningocócica de tipo silvestre que consiste en la SEQ ID NO: 4; (c) tiene mayor estabilidad y menor afinidad por fH que una fHbp meningocócica de tipo silvestre que consiste en la SEQ ID NO: 40.

El aumento de la estabilidad es idealmente al menos 5 °C por ejemplo al menos 10 °C, 15 °C, 20 °C, 25 °C, 30 °C, 35 °C o más, como se ha descrito anteriormente. La menor afinidad es preferentemente al menos 10 veces, e idealmente al menos 100 veces, como se ha descrito anteriormente.

30 En una realización del séptimo aspecto, la invención proporciona un polipéptido que comprende una primera secuencia de aminoácidos y una segunda secuencia de aminoácidos, en el que la primera secuencia de aminoácidos es la SEQ ID NO: 47 o la SEQ ID NO: 39 y la segunda secuencia de aminoácidos es la SEQ ID NO: 48 o la SEQ ID NO: 57.

Las primera y segunda secuencias de aminoácidos pueden estar en cualquier orden desde el extremo N al extremo C, pero se prefiere que la primera secuencia esté corriente arriba de la segunda secuencia.

35 Las primera y segunda secuencia de aminoácidos se pueden unir mediante una secuencia enlazadora. Dicha secuencia o secuencias enlazadoras normalmente serán cortas (por ejemplo, 20 o menos aminoácidos, es decir, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Los ejemplos incluyen secuencias peptídicas cortas que facilitan la clonación, enlazadores de poliglicina (es decir, Gly_n en los que n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más (SEQ ID NO: 58)) y marcadores de histidina (es decir, His_n en los que n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más (SEQ ID NO: 59)).

40 Resultarán evidentes para un experto en la materia otras secuencias de aminoácidos enlazadoras adecuadas. Un enlazador útil es GSGGGG (SEQ ID NO: 20), con el dipéptido Gly-Ser formándose a partir de un sitio de restricción de *Bam*HI, ayudando de este modo a la clonación y la manipulación. Otro enlazador útil es la SEQ ID NO: 21, que opcionalmente puede estar precedida por un dipéptido Gly-Ser (SEQ ID NO: 22, de *Bam*HI) o un dipéptido Gly-Lys (SEQ ID NO: 23, de *Hind*III).

45 El polipéptido de fusión también puede incluir una secuencia de v1 fHbp, proporcionando de este modo respuestas inmunitarias contra las tres variantes de fHbp con un solo polipéptido, es decir, el polipéptido puede, cuando se administran a un mamífero adecuado, generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v1 fHbp, un meningococo que expresa una v2 fHbp, y un meningococo que expresa una v3 fHbp. Por lo tanto, un polipéptido del séptimo aspecto también puede incluir una secuencia de aminoácidos (i)

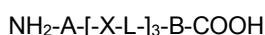
50 que tiene al menos un i% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 16, y/o (ii) que comprende un fragmento de la SEQ ID NO: 16. El valor de i se puede seleccionar de entre 80, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o más. Es preferentemente 90 (es decir, la secuencia de aminoácidos tiene al menos un 90 % de identidad con la SEQ ID NO: 16) y es más preferentemente 95. El fragmento de (ii) generalmente tendrá al menos 7 aminoácidos de longitud, por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 24, 26, 28, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 o

55 más aminoácidos contiguos de la SEQ ID NO: 16. El fragmento normalmente incluirá al menos un epítipo de la SEQ ID NO: 16. Compartir al menos 30 aminoácidos contiguos con la SEQ ID NO: 16 será típico, y habitualmente una secuencia de aminoácidos de v1 fHbp incluirá varios (por ejemplo 2, 3, 4, 5 o más) fragmentos de la SEQ ID NO: 16. En general, una secuencia de v1 fHbp usada con el séptimo aspecto puede tener al menos un i% de identidad de secuencia con, e incluir varios fragmentos de, la SEQ ID NO: 16.

Ventajosamente, la secuencia de v1 fHbp incluye una mutación que le da una menor afinidad (como se ha descrito anteriormente) por fH humano que el mismo polipéptido pero sin las diferencias de secuencia de (b), por ejemplo menor afinidad que un polipéptido meningocócico de tipo silvestre que consiste en la SEQ ID NO: 46. Por ejemplo, el resto de aminoácido Arg-34 en la SEQ ID NO: 16 (el resto Arg-60 en la SEQ ID NO: 1, y Arg-41 en la SEQ ID NO: 46) se puede mutar a Ser para alterar la interacción fHbp/fH [19,21]. Por lo tanto, una secuencia de v1 fHbp preferida para su uso con la invención comprende la SEQ ID NO: 49, en la que el resto 34 no es arginina (por ejemplo, la SEQ ID NO: 52, en la que el resto 34 es serina).

Cuando un polipéptido incluye cada una de una secuencia de v1, v2 y v3, estas pueden estar presentes en cualquier orden desde el extremo N al C, es decir v1-v2-v3, v1-v3-v2, v2-v1-v3, v2-v3-v1, v3-v1-v2 o v3-v2-v1. El orden más preferido es v2-v3-v1.

En general, un polipéptido de fusión de fHbp preferido de la invención tiene una secuencia de aminoácidos de fórmula:



en la que cada X es una secuencia de fHbp variante diferente como se define en el presente documento, L es una secuencia de aminoácidos de enlazador opcional, A es una secuencia de aminoácidos N-terminal opcional, y B es una secuencia de aminoácidos C-terminal opcional.

Los tres restos X son una secuencia de v1, v2 y v3 como se describe en el presente documento, por lo que el polipéptido puede, cuando se administran a un mamífero adecuado, generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v1 fHbp, un meningococo que expresa una v2 fHbp, y un meningococo que expresa una v3 fHbp. Como se ha mencionado anteriormente, las tres variantes están preferentemente en el orden, desde el extremo N hasta el extremo C, v2-v3-v1.

Para cada aparición de [-X-L-], la secuencia de aminoácidos enlazadora -L- puede estar presente o ausente. Las secuencias enlazadoras adecuadas se han descrito anteriormente.

- A- es una secuencia de aminoácidos N-terminal opcional. Esta será normalmente corta (por ejemplo, 40 o menos aminoácidos, es decir, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Los ejemplos incluyen secuencias líder para dirigir el tráfico de proteínas. En caso de que X₁ carezca de su propia metionina N-terminal, -A- puede proporcionar dicho resto de metionina en el polipéptido traducido (por ejemplo, -A- es un único resto de Met). La Met puede estar en el extremo N de una secuencia enlazadora tal como la SEQ ID NO: 21 (es decir, la SEQ ID: 24), o en el extremo N de una secuencia corta (por ejemplo, la SEQ ID NO: 25).

- B- es una secuencia de aminoácidos C-terminal opcional. Esta será normalmente corta (por ejemplo, 40 o menos aminoácidos, es decir, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Los ejemplos incluyen secuencias para dirigir el tráfico de proteínas, secuencias peptídicas cortas que facilitan la clonación o purificación (por ejemplo, que comprenden marcadores de histidina, es decir, His_n en los que n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más (SEQ ID NO: 59)), o secuencias que mejoran la estabilidad del polipéptido. Resultarán evidentes para un experto en la materia otras secuencias de C-terminales adecuadas. Un resto -B- adecuado es la SEQ ID NO: 26, en la que el Leu-Glu corriente arriba del marcador de histidina surge a partir de un sitio de restricción de XhoI.

Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28. Desde el extremo N hasta el extremo C, esta secuencia se compone de las siguientes secuencias de aminoácidos de SEQ ID:

A	X ₁	L ₁	X ₂	L ₂	X ₃	L ₃	B
-	50	20	51	20	52	-	-

Incluyendo la SEQ ID NO: 24 como el resto -A- N-terminal, la invención también proporciona un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27.

En otra realización, la invención proporciona un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30. Desde el extremo N hasta el extremo C, esta secuencia se compone de las siguientes secuencias de aminoácidos de SEQ ID:

A	X ₁	L ₁	X ₂	L ₂	X ₃	L ₃	B
-	45	20	44	20	52	-	-

Incluyendo la SEQ ID NO: 24 como el resto -A- N-terminal, la invención también proporciona un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

Polipéptidos

- Los polipéptidos de la invención se pueden preparar mediante diversos medios, por ejemplo, mediante síntesis química (al menos en parte), digiriendo polipéptidos más largos usando proteasas, mediante traducción a partir de ARN, mediante purificación a partir de cultivo celular (por ejemplo, a partir de expresión recombinante o a partir de cultivo de *N.meningitidis*), etc. La expresión heteróloga en un huésped de *E. coli* es una ruta de expresión preferida.
- Los polipéptidos de la invención tienen idealmente al menos 100 aminoácidos de longitud, por ejemplo, 150aa, 175aa, 200aa, 225aa o más. Incluyen una secuencia de aminoácidos de v2 y/o v3 de fHbp mutante, y la secuencia de aminoácidos de v2 o v3 de fHbp mutante debe tener, análogamente, una longitud de al menos 100 aminoácidos, por ejemplo, 150aa, 175aa, 200aa, 225aa o más.
- El fHbp es naturalmente una lipoproteína en *N.meningitidis*. También se ha descubierto que está lipidada cuando se expresa en *E. coli* con su secuencia líder nativa o con secuencias líder heterólogas. Los polipéptidos de la invención pueden tener un resto cisteína en el extremo N, que puede estar lipidado, por ejemplo, que comprende un grupo palmitoilo, que forma habitualmente tripalmitoil-S-gliceril-cisteína. En otras realizaciones, los polipéptidos no están lipidados.
- Los polipéptidos se preparan preferentemente en forma sustancialmente pura o sustancialmente aislada (es decir, sustancialmente libres de otros polipéptidos de la célula huésped o de Neisseria). En general, los polipéptidos se proporcionan en un entorno no de origen natural, por ejemplo, están separados de su entorno de origen natural. En determinadas realizaciones, el polipéptido está presente en una composición que está enriquecida para el polipéptido en comparación con un material de partida. De este modo, se proporciona un polipéptido purificado, con lo que purificado significa que el polipéptido está presente en una composición que está sustancialmente libre de otros polipéptidos expresados, con lo que sustancialmente libre significa que más del 50 % (por ejemplo, ≥ 75 %, ≥ 80 %, ≥ 90 %, ≥ 95 % o ≥ 99 %) del polipéptido total en la composición es un polipéptido de la invención.
- Los polipéptidos pueden asumir diversas formas (por ejemplo, fusiones, glucosilados, no glucosilados, lipidados, puentes disulfuro, etc.).
- Las SEQ ID NO 4, 5, 17 y 40 no incluyen una metionina en el extremo N. Si un polipéptido de la invención se produce mediante traducción en un huésped biológico, entonces se requiere un codón de inicio, que proporcionará una metionina en el extremo N en la mayoría de los huéspedes. Por lo tanto, un polipéptido de la invención, al menos en una fase naciente, incluirá un resto de metionina corriente arriba de dicha secuencia SEQ ID NO.
- La escisión de secuencias nacientes significa que la secuencia de aminoácidos de v2 o v3 de fHbp mutante podría, por sí misma, proporcionar el extremo N del polipéptido. En otras realizaciones, sin embargo, un polipéptido de la invención puede incluir una secuencia N-terminal corriente arriba de la secuencia de aminoácidos de v2 o v3 de fHbp mutante. En algunas realizaciones, el polipéptido tiene una única metionina en el extremo N seguida inmediatamente por la secuencia de aminoácidos de v2 o v3 de fHbp mutante; en otras realizaciones, se puede usar una secuencia corriente arriba más larga. Dicha secuencia corriente arriba puede ser corta (por ejemplo, 40 o menos aminoácidos, es decir, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Los ejemplos incluyen secuencias líder para dirigir el tráfico de proteínas o secuencias peptídicas cortas que facilitan la clonación o purificación (por ejemplo, un marcador de histidina, es decir, His_n en el que n = 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más (SEQ ID NO: 60)). Resultarán evidentes para un experto en la materia otras secuencias de aminoácidos N-terminales adecuada, por ejemplo, las secuencias corriente arriba nativas presentes en la SEQ ID NO: 2 o la SEQ ID NO: 3.
- Un polipéptido de la invención también puede incluir aminoácidos corriente abajo del aminoácido final de la secuencia de aminoácidos de v2 o v3 de fHbp mutante. Dichas prolongaciones C-terminales pueden ser cortas (por ejemplo, 40 o menos aminoácidos, es decir, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Los ejemplos incluyen secuencias para dirigir el tráfico de proteínas, secuencias peptídicas cortas que facilitan la clonación o purificación (por ejemplo, que comprenden marcadores de histidina, es decir, His_n en los que n = 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más (SEQ ID NO: 60)), o secuencias que mejoran la estabilidad del polipéptido. Resultarán evidentes para un experto en la materia otras secuencias de C-terminales adecuadas.
- El término "polipéptido" se refiere a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados y puede estar interrumpido por no aminoácidos. Los términos también abarcan un polímero de aminoácidos que se ha modificado de manera natural o por medio de la invención; por ejemplo, formación de enlaces disulfuro, glucosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación o modificación, como la conjugación con un componente de etiquetado. Dentro de la definición también se incluyen, por ejemplo, polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido (incluidos, por ejemplo, aminoácidos no naturales, etc.), así como otras modificaciones conocidas en la técnica. Los polipéptidos pueden producirse en forma de cadenas individuales o de cadenas asociadas.
- Los polipéptidos de la invención pueden unirse o inmovilizarse a un soporte sólido.

Los polipéptidos de la invención pueden comprender una etiqueta detectable, por ejemplo una etiqueta radiactiva, una etiqueta fluorescente o una etiqueta de biotina. Esto es particularmente útil en técnicas de inmunoensayo.

Como se desvela en la referencia 162, fHbp se puede dividir en tres dominios, denominados A, B y C. Tomando la SEQ ID NO: 1, los tres dominios son (A) 1-119, (B) 120-183 y (C) 184-274:

MNRTAFCCLSLTTALILTACSSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVRKNE
 KLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSRFDFFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYK**QSHSALT**
AFQTEQIQDSEHSGKMQVAKRQFRIGDIAGEHTSFDKLEGGGRATYRGTAFGSDDAGGKLTYTII
 DFAAKQNGKIEHLKSPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEKGSYSLGIFGGKAQE
 VAGSAEVKTVNGIRHIGLAAKQ

5

La forma madura del dominio 'A', desde Cys-20 en su extremo N hasta Lys-119, se llama 'A_{maduro}'.

Se conocen múltiples secuencias de fHbp y estas pueden alinearse fácilmente usando procedimientos estándar. Mediante dichos alineamientos, el experto en la materia puede identificar (a) los dominios 'A' (y 'A_{maduro}'), 'B' y 'C' en cualquier secuencia de fHbp dada mediante comparación con las coordenadas en la secuencia MC58, y (b) restos individuales en múltiples secuencias de fHbp, por ejemplo, para identificar sustituciones. Para facilitar la referencia, sin embargo, los dominios se definen a continuación:

10

- El dominio 'A' en una secuencia de fHbp dada es el fragmento de esa secuencia que, cuando se alinea con la SEQ ID NO: 1 usando un algoritmo de alineamiento por pares, comienza con el aminoácido alineado con Met-1 de la SEQ ID NO: 1 y termina con el aminoácido alineado con Lys-119 de la SEQ ID NO: 1.

15

- El dominio 'A_{maduro}' en una secuencia de fHbp dada es el fragmento de esa secuencia que, cuando se alinea con la SEQ ID NO: 1 usando un algoritmo de alineamiento por pares, comienza con el aminoácido alineado con Cys-20 de la SEQ ID NO: 1 y termina con el aminoácido alineado con Lys-119 de la SEQ ID NO: 1.

20

- El dominio 'B' en una secuencia de fHbp dada es el fragmento de esa secuencia que, cuando se alinea con la SEQ ID NO: 1 usando un algoritmo de alineamiento por pares, comienza con el aminoácido alineado con Gln-120 de la SEQ ID NO: 1 y termina con el aminoácido alineado con Gly-183 de la SEQ ID NO: 1.

- El dominio 'C' en una secuencia de fHbp dada es el fragmento de esa secuencia que, cuando se alinea con la SEQ ID NO: 1 usando un algoritmo de alineamiento por pares, comienza con el aminoácido alineado con Lys-184 de la SEQ ID NO: 1 y termina con el aminoácido alineado con Gln-274 de la SEQ ID NO: 1.

25

El algoritmo de alineamiento por pares preferido para definir los dominios es el algoritmo de alineamiento global de Needleman-Wunsch [156], usando parámetros por defecto (por ejemplo con una penalización por apertura de hueco = 10,0, y con una penalización por extensión de hueco = 0,5, usando la matriz de puntuación EBLOSUM62). Este algoritmo se implementa convenientemente en la herramienta *needle* en el paquete EMBOSS [157].

30

En algunas realizaciones, una secuencia de aminoácidos de v2 o v3 de fHbp mutante de la invención se trunca para eliminar su dominio A. En general, sin embargo, se prefiere que la secuencia de aminoácidos de v2 o v3 de fHbp mutante incluya tanto un barril β N-terminal como un barril β C-terminal.

En algunas realizaciones, un polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se ha descrito anteriormente, excepto que se delecionan hasta 10 aminoácidos (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) en el extremo N y/o hasta 10 aminoácidos (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) en el extremo C.

Ácidos nucleicos

35

La invención proporciona ácidos nucleicos que codifican un polipéptido de la invención como se ha definido anteriormente.

40

Los ácidos nucleicos de la invención se pueden preparar de muchas maneras, por ejemplo, mediante síntesis química (por ejemplo, síntesis de ADN con fosoramidita) en su totalidad o en parte, mediante digestión de ácidos nucleicos más largos usando nucleasas (por ejemplo, enzimas de restricción), mediante unión de ácidos nucleicos o nucleótidos más cortos (por ejemplo, usando ligasas o polimerasas), procedentes de bibliotecas genómicas o de ADNc, etc.

Los ácidos nucleicos de la invención pueden adoptar diversas formas (por ejemplo, monocatenarios, bicatenarios, vectores, cebadores, sondas, etiquetados, sin etiquetar, etc.

Los ácidos nucleicos de la invención están preferentemente en forma aislada o sustancialmente aislada.

45

La expresión "ácido nucleico" incluye ADN y ARN, y también sus análogos, tales como aquellos que contienen esqueletos modificados, y también ácidos peptidonucleicos (APN), etc.

El ácido nucleico de acuerdo con la invención puede etiquetarse, por ejemplo, con una etiqueta radioactiva o fluorescente.

5 La invención también proporciona vectores (tales como plásmidos) que comprenden secuencias de nucleótidos de la invención (por ejemplo, vectores de clonación o expresión, tales como los adecuados para la inmunización con ácidos nucleicos) y células huésped transformadas con dichos vectores.

Respuestas bactericidas

10 Los polipéptidos preferidos de la invención pueden generar respuestas de anticuerpos que son bactericidas contra los meningococos. Las respuestas de anticuerpos bactericidas se miden convenientemente en ratones y son un indicador estándar de la eficacia de la vacuna (por ejemplo, véase la nota final 14 de la ref. 36; también la ref. 37). Por lo tanto, los anticuerpos serán bactericidas contra una cepa de ensayo en un ensayo bactericida en suero (SBA) adecuado.

15 Los polipéptidos del primer aspecto de la invención pueden generar preferentemente una respuesta de anticuerpos, por ejemplo, en un ratón, que es bactericida contra una cepa de *N.meningitidis* que expresa una secuencia de v2 fHbp, por ejemplo, una o más de las cepas 961-5945, 2996, 96217, 312294, 11327, a22, gb013 (=M01-240013), e32, m1090, m4287, 860800, 599, 95N477, 90-18311, c11, m986, m2671, 1000, m1096, m3279, bz232, dk353, m3697, ngh38 y/o L93/4286. Las respuestas bactericidas pueden evaluarse, por ejemplo, contra la cepa de var2 M2091 (ATCC 13091).

Los polipéptidos preferidos del primer aspecto de la invención pueden generar anticuerpos en un ratón que son bactericidas contra la cepa M2091 en un ensayo bactericida en suero.

20 Los polipéptidos del segundo aspecto de la invención pueden generar preferentemente una respuesta de anticuerpos, por ejemplo, en un ratón, que es bactericida contra una cepa de *N.meningitidis* que expresa una secuencia de v3 fHbp, por ejemplo, una o más de las cepas M1239, 16889, gb355 (=M01-240355), m3369, m3813, ngp165. Las respuestas bactericidas pueden evaluarse, por ejemplo, contra la cepa de var3 M01-240355, que es una cepa de referencia de *Neisseria* MLST (id 19265 en la ref. 38) que se ha secuenciado completamente (véase EMBL ID CP002422 [39])

Los polipéptidos preferidos del segundo aspecto de la invención pueden generar anticuerpos en un ratón que son bactericidas contra la cepa M01-240355 en un ensayo bactericida en suero.

25 Por ejemplo, una composición inmunógena que comprende estos polipéptidos puede proporcionar un título bactericida sérico de $\geq 1:4$ usando el ensayo Goldschneider con complemento humano [40-42], y/o proporcionar un título bactericida sérico de $> 1:128$ usando complemento de cría de conejo.

Inmunización

30 Los polipéptidos de la invención se pueden usar como el principio activo de las composiciones inmunógenas, y así la invención proporciona una composición inmunógena (por ejemplo, una vacuna) que comprende un polipéptido de la invención.

35 La invención también proporciona un procedimiento para generar una respuesta de anticuerpos en un mamífero, por ejemplo, un ratón o un ser humano, que comprende administrar una composición inmunógena de la invención al mamífero. La respuesta de anticuerpos es preferentemente una respuesta de anticuerpos protectora y/o bactericida. La invención también proporciona polipéptidos de la invención para su uso en dichos procedimientos.

La invención también proporciona un procedimiento para proteger a un mamífero, por ejemplo, un ratón o un ser humano, contra una infección por *Neisseria* (por ejemplo, meningocócica), que comprende administrar al mamífero una composición inmunógena de la invención.

40 La invención proporciona polipéptidos de la invención para su uso como medicamentos (por ejemplo, como composiciones inmunógenas o como vacunas) o como reactivos de diagnóstico. También proporciona el uso de ácido nucleico o polipéptido de la invención en la fabricación de un medicamento para prevenir la infección por *Neisseria* (por ejemplo, meningocócica) en un mamífero, por ejemplo, un ratón o un ser humano.

45 El mamífero es preferentemente un ser humano. El ser humano puede ser un adulto o, preferentemente, un niño. Cuando la vacuna es para uso profiláctico, el ser humano es preferentemente un niño (por ejemplo, un niño pequeño o un lactante); cuando la vacuna es para uso terapéutico, el ser humano es preferentemente un adulto. Una vacuna destinada a niños también se puede administrar a adultos, por ejemplo, para evaluar la seguridad, la dosificación, la inmunogenicidad, etc.

50 Los usos y procedimientos son particularmente útiles para evitar/tratar enfermedades que incluyen, pero sin limitarse a, meningitis (particularmente meningitis bacteriana, tal como meningocócica) y bacteriemia. Por ejemplo, son adecuados para la inmunización activa de individuos contra la enfermedad meningocócica invasiva causada por *N.meningitidis* (por ejemplo, en el serogrupo B).

La eficacia del tratamiento terapéutico puede ensayarse controlando la infección por *Neisseria* después de la administración de la composición de la invención. La eficacia del tratamiento profiláctico puede ensayarse controlando

las respuestas inmunitarias contra fHbp después de la administración de la composición. La inmunogenicidad de las composiciones de la invención se puede determinar administrándolas a sujetos de ensayo (por ejemplo, niños de 12-16 meses de edad o modelos animales) y determinando a continuación parámetros estándar que incluyen anticuerpos bactericidas en suero (SBA) y títulos de ELISA (GMT). Estas respuestas inmunitarias generalmente se determinarán alrededor de 4 semanas después de la administración de la composición, y se compararán con los valores determinados antes de la administración de la composición. Se prefiere un aumento de SBA de al menos 4 veces u 8 veces. Cuando se administra más de una dosis de la composición, se puede hacer más de una determinación posterior a la administración.

Las composiciones preferidas de la invención pueden conferir un título de anticuerpos en un paciente humano que es superior al criterio de seroprotección para cada componente antigénico para un porcentaje aceptable de sujetos humanos. Los antígenos con un título de anticuerpos asociado por encima del cual se considera que un huésped está seroconvertido contra el antígeno son bien conocidos, y dichos títulos son publicados por organizaciones tales como la OMS. Preferentemente, más del 80 % de una muestra estadísticamente significativa de sujetos está seroconvertida, más preferentemente más del 90 %, aún más preferentemente más del 93 % y de la forma más preferente del 96-100 %.

La invención puede usarse para generar inmunidad sistémica y/o mucosal.

Normalmente, las composiciones de la invención se administrarán directamente a un paciente humano. Puede lograrse el suministro directo mediante inyección parenteral (por ejemplo, por vía subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular o al espacio intersticial de un tejido) o por vía rectal, oral, vaginal, tópica, transdérmica, intranasal, ocular, auditiva, pulmonar u otra administración mucosal. Se prefiere la administración intramuscular en el muslo o la parte superior del brazo. La inyección puede ser mediante una aguja (por ejemplo, una aguja hipodérmica), pero también se puede usar como alternativa la inyección sin aguja. Una dosis intramuscular típica es de aproximadamente 0,5 ml (por ejemplo, como se ve en el producto BEXSERO™).

El tratamiento de dosificación puede ser una pauta en una sola dosis o una pauta en múltiples dosis. Pueden usarse múltiples dosis en una pauta de inmunización primaria y/o en una pauta de inmunización de refuerzo. Una pauta de dosis primaria puede ir seguida por una pauta de dosis de refuerzo. La sincronización adecuada entre las dosis de preparación terapéutica (por ejemplo, entre 4-16 semanas), y entre la preparación terapéutica y el refuerzo, se puede determinar de manera rutinaria. Por ejemplo, el producto BEXSERO™ se administra como dos o tres dosis, dadas no con menos de 1 mes o no menos de 2 meses de separación, dependiendo del sujeto (por ejemplo, lactantes u otros).

La composición inmunógena de la invención generalmente incluirá un portador farmacéuticamente aceptable, que puede ser cualquier sustancia que no induzca, por sí misma, la producción de anticuerpos dañinos para el paciente que recibe la composición, y que se puede administrar sin una toxicidad indebida. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden incluir líquidos tales como agua, solución salina, glicerol y etanol. Sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsionantes, sustancias tamponantes del pH y similares, también pueden estar presentes en dichos vehículos. Una descripción detallada de los portadores adecuados está disponible en la ref. 43. Por ejemplo, el producto BEXSERO™ incluye cloruro de sodio, histidina, sacarosa, hidróxido de aluminio y agua para inyecciones.

Las infecciones por *Neisseria* afectan a diversas zonas del cuerpo y, por lo tanto, las composiciones de la invención se pueden preparar de diversas formas. Por ejemplo, las composiciones pueden prepararse como inyectables, ya sea en forma de soluciones o suspensiones líquidas. También se pueden preparar formas sólidas adecuadas para solución en, o suspensión en, vehículos líquidos antes de la inyección. Las composiciones adecuadas para inyección parenteral (por ejemplo, en el músculo) son las más preferidas.

La composición es preferentemente estéril. Es preferentemente libre de pirógenos. Preferentemente está tamponada, por ejemplo, a entre pH 6 y pH 8, generalmente aproximadamente pH 7. Cuando una composición comprende una sal de hidróxido de aluminio, se prefiere usar un tampón de histidina [44]. Las composiciones de la invención pueden ser isotónicas con respecto a los seres humanos.

Las composiciones inmunógenas comprenden una cantidad inmunológicamente eficaz de inmunógeno, así como cualquier otro de otros componentes especificados, según sea necesario. Por "cantidad inmunológicamente eficaz", se entiende que la administración de esa cantidad a un individuo, ya sea en una dosis única o como parte de una serie, es eficaz para el tratamiento o la prevención. Esta cantidad varía dependiendo del estado de salud y físico del individuo que se vaya a tratar, la edad, el grupo taxonómico del individuo que se vaya a tratar (por ejemplo, primate no humano, primate, *etc.*), la capacidad del sistema inmunitario del individuo para sintetizar anticuerpos, el grado de protección deseado, la formulación de la vacuna, la evaluación de la situación médica por parte del médico tratante y otros factores relevantes. Se espera que la cantidad esté dentro de un intervalo relativamente amplio que pueda determinarse a través de pruebas habituales. El tratamiento de dosificación puede ser una pauta en una sola dosis o una pauta en múltiples dosis (por ejemplo que incluye dosis de refuerzo). La composición se puede administrar junto con otros agentes inmunorreguladores.

Los adyuvantes que pueden usarse en las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitarse a sales metálicas insolubles, emulsiones de aceite en agua (por ejemplo, MF59 o AS03, que contienen ambas escualeno), saponinas,

derivados no tóxicos de LPS (tales como monofosforil lípido A o MPL 3-O-desacetilado), oligonucleótidos inmunoestimulantes, toxinas ribosilantes de ADP bacterianas defetoxificadas, micropartículas, liposomas, imidazoquinolonas, o sus mezclas. Otras sustancias que actúan como agentes inmunoestimulantes se desvelan en el capítulo 7 de la ref. 45.

- 5 Se prefiere particularmente el uso de un adyuvante de hidróxido de aluminio y/o fosfato de aluminio y los polipéptidos normalmente se adsorben a estas sales. Estas sales incluyen oxihidróxidos e hidroxifosfatos (por ejemplo, véanse los capítulos 8 y 9 de la ref. 45). Las sales pueden asumir cualquier forma adecuada (por ejemplo, gel, cristalina, amorfa, etc.). El Al+++ debe estar presente a <1 mg/dosis.

- 10 El adyuvante más preferido es el hidróxido de aluminio, tal como se usa en el producto BEXSERO™. Los polipéptidos en una composición de la invención se pueden adsorber a este adyuvante, como se ve en el producto BEXSERO™. Puede incluirse a aproximadamente 1 mg/ml de Al+++ (es decir, 0,5 mg por dosis de 0,5 ml)

Componentes antigénicos adicionales

- 15 Las composiciones de la invención incluyen una secuencia de v2 y/o v3 fHbp mutante. Es útil si la composición no debe incluir mezclas complejas o indefinidas de antígenos, por ejemplo, se prefiere no incluir vesículas de membrana externa en la composición. Los polipéptidos de la invención se expresan preferentemente de forma recombinante en un huésped heterólogo y a continuación se purifican.

- 20 Además de incluir un polipéptido de fHbp, una composición de la invención también puede incluir uno o más inmunógenos de neisseria adicionales, dado que una vacuna que se dirige a más de un inmunógeno por bacteria disminuye la posibilidad de seleccionar mutantes de escape. Por lo tanto, una composición puede incluir un segundo polipéptido que, cuando se administran a un mamífero adecuado, genera una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra el meningococo. El segundo polipéptido puede ser una fHbp meningocócica, pero a menudo no será una fHbp, por ejemplo, puede ser una secuencia NHBA, una secuencia NadA, etc.

- 25 Una composición de la invención puede incluir un antígeno NHBA. El antígeno NHBA se incluyó en la secuencia del genoma publicada para la cepa MC58 del serogrupo B meningocócico [46] como gen NMB2132 (número de referencia de GenBank GI:7227388; SEQ ID NO: 6 en el presente documento). Las secuencias de antígeno NHBA de muchas cepas se han publicado desde entonces. Por ejemplo, las formas alélicas de NHBA se pueden ver en las figuras 5 y 15 de la referencia 47, y en el ejemplo 13 y la figura 21 de la referencia 1 (SEQ ID 3179 a 3184 en ellas). También se han notificado diversos fragmentos inmunógenos del antígeno NHBA. Los 287 antígenos preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene un 50 % o más de identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con la SEQ ID NO: 6; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de la SEQ ID NO: 6, en el que "n" es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de la SEQ ID NO: 6. Los antígenos NHBA más útiles de la invención pueden generar anticuerpos que, después de la administración a un sujeto, pueden unirse a un polipéptido meningocócico que consiste en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 6. Los antígenos NHBA ventajosos para su uso con la invención pueden generar anticuerpos antimeningocócicos bactericidas después de la administración a un sujeto.

- 40 Una composición de la invención puede incluir un antígeno NadA. El antígeno NadA se incluyó en la secuencia del genoma publicada para la cepa MC58 del serogrupo B meningocócico [46] como gen NMB1994 (número de referencia de GenBank GI:7227256; SEQ ID NO: 7 en el presente documento). Las secuencias de antígeno NadA de muchas cepas se han publicado desde entonces, y la actividad de la proteína como una adhesina de neisseria ha sido bien documentada. También se han notificado diversos fragmentos inmunógenos de NadA. Los antígenos NadA preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene un 50 % o más de identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con la SEQ ID NO: 7; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de la SEQ ID NO: 7, en el que "n" es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de la SEQ ID NO: 7. Los antígenos NadA más útiles de la invención pueden generar anticuerpos que, después de la administración a un sujeto, pueden unirse a un polipéptido meningocócico que consiste en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 7. Los antígenos NadA ventajosos para su uso con la invención pueden generar anticuerpos antimeningocócicos bactericidas después de la administración a un sujeto. La SEQ ID NO: 15 es un fragmento de este tipo.

- 55 Una composición de la invención puede incluir un antígeno NspA. El antígeno NspA se incluyó en la secuencia del genoma publicada para la cepa MC58 del serogrupo B meningocócico [46] como gen NMB0663 (número de referencia de GenBank GI:7225888; SEQ ID NO: 8 en el presente documento). El antígeno se conocía anteriormente de las referencias 48 y 49. Las secuencias de antígeno NspA de muchas cepas se han publicado desde entonces. También se han notificado diversos fragmentos inmunógenos de NspA. Los antígenos NspA preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene un 50 % o más de identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con la SEQ ID NO: 8; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de la SEQ ID NO: 8,

en el que "n" es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de la SEQ ID NO: 8. Los antígenos NspA más útiles de la invención pueden generar anticuerpos que, después de la administración a un sujeto, pueden unirse a un polipéptido meningocócico que consiste en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 8. Los antígenos NspA ventajosos para su uso con la invención pueden generar anticuerpos antimeningocócicos bactericidas después de la administración a un sujeto.

Las composiciones de la invención pueden incluir un antígeno HmbR meningocócico. La secuencia de HmbR de longitud completa se incluyó en la secuencia del genoma publicada para la cepa MC58 del serogrupo B meningocócico [46] como gen NMB1668 (SEQ IDNO: 9 en el presente documento). La invención puede usar un polipéptido que comprende una secuencia de HmbR de longitud completa, pero a menudo usará un polipéptido que comprende una secuencia de HmbR parcial. Por lo tanto, en algunas realizaciones, una secuencia HmbR usada de acuerdo con la invención puede comprender una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un *i*% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 9, en la que el valor de *i* es 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99 o más. En otras realizaciones, una secuencia HmbR usada de acuerdo con la invención puede comprender un fragmento de al menos *j* aminoácidos consecutivos de la SEQ ID NO: 9, en la que el valor de *j* es 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más. En otras realizaciones, una secuencia HmbR usada de acuerdo con la invención puede comprender una secuencia de aminoácidos (i) que tiene al menos un *i*% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 9 y/o (ii) que comprende un fragmento de al menos *j* aminoácidos consecutivos de la SEQ ID NO: 9. Los fragmentos preferidos de *j* aminoácidos comprenden un epítipo de la SEQ ID NO: 9. Dichos epítopos habitualmente comprenderán aminoácidos que están ubicados en la superficie de HmbR. Los epítopos útiles incluyen aquellos con aminoácidos implicados en la unión de HmbR a la hemoglobina, ya que los anticuerpos que se unen a estos epítopos pueden bloquear la capacidad de una bacteria para unirse a la hemoglobina del huésped. La topología de HmbR, y sus restos funcionales críticos, se investigaron en la referencia 50. Los antígenos HmbR más útiles de la invención pueden generar anticuerpos que, después de la administración a un sujeto, pueden unirse a un polipéptido meningocócico que consiste en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 9. Los antígenos HmbR ventajosos para su uso con la invención pueden generar anticuerpos antimeningocócicos bactericidas después de la administración a un sujeto.

Una composición de la invención puede incluir un antígeno NhhA. El antígeno NhhA se incluyó en la secuencia del genoma publicada para la cepa MC58 del serogrupo B meningocócico [46] como gen NMB0992 (número de referencia de GenBank GI:7226232; SEQ ID NO: 10 en el presente documento). Las secuencias de antígeno NhhA de muchas cepas se han publicado desde, por ejemplo, las ref. 47 y 51, y se han notificado diversos fragmentos inmunógenos de NhhA. También se conoce como Hsf. Los antígenos NhhA preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene un 50 % o más de identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con la SEQ ID NO: 10; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de la SEQ ID NO: 10, en el que "n" es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de la SEQ ID NO: 10. Los antígenos NhhA más útiles de la invención pueden generar anticuerpos que, después de la administración a un sujeto, pueden unirse a un polipéptido meningocócico que consiste en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 10. Los antígenos NhhA ventajosos para su uso con la invención pueden generar anticuerpos antimeningocócicos bactericidas después de la administración a un sujeto.

Una composición de la invención puede incluir un antígeno App. El antígeno App se incluyó en la secuencia del genoma publicada para la cepa MC58 del serogrupo B meningocócico [46] como gen NMB1985 (número de referencia de GenBank GI:7227246; SEQ ID NO: 11 en el presente documento). Las secuencias de antígeno App de muchas cepas se han publicado desde entonces. También se han notificado diversos fragmentos inmunógenos de App. Los antígenos App preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene un 50 % o más de identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con la SEQ ID NO: 11; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de la SEQ ID NO: 11, en el que "n" es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de la SEQ ID NO: 11. Los antígenos App más útiles de la invención pueden generar anticuerpos que, después de la administración a un sujeto, pueden unirse a un polipéptido meningocócico que consiste en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 11. Los antígenos App ventajosos para su uso con la invención pueden generar anticuerpos antimeningocócicos bactericidas después de la administración a un sujeto.

Una composición de la invención puede incluir un antígeno Omp85. El antígeno Omp85 se incluyó en la secuencia del genoma publicada para la cepa MC58 del serogrupo B meningocócico [46] como gen NMB0182 (número de referencia de GenBank GI:7225401; SEQ ID NO: 12 en el presente documento). Las secuencias de antígeno Omp85 de muchas cepas se han publicado desde entonces. Más información sobre Omp85 se puede encontrar en las referencias 52 y 53. También se han notificado diversos fragmentos inmunógenos de Omp85. Los antígenos Omp85 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene un 50 % o más de identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con la SEQ ID NO: 12; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de la SEQ ID NO: 12, en el que "n" es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de la SEQ ID NO: 12. Los antígenos Omp85 más útiles de la invención pueden generar anticuerpos que, después de la administración a un sujeto, pueden

unirse a un polipéptido meningocócico que consiste en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 12. Los antígenos Omp85 ventajosos para su uso con la invención pueden generar anticuerpos antimeningocócicos bactericidas después de la administración a un sujeto.

5 Una composición de la invención puede incluir un antígeno 936. El antígeno 936 se incluyó en la secuencia del genoma publicada para la cepa MC58 del serogrupo B meningocócico [46] como gen NMB2091 (SEQ IDNO: 13 en el presente documento). Los antígenos 936 preferidos para su uso con la invención comprenden una secuencia de aminoácidos: (a) que tiene un 50 % o más de identidad (por ejemplo, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o más) con la SEQ ID NO: 13; y/o (b) que comprende un fragmento de al menos "n" aminoácidos consecutivos de la SEQ ID NO: 13, en el que "n" es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos de (b) comprenden un epítipo de la SEQ ID NO: 13. Los antígenos 936 más útiles de la invención pueden generar anticuerpos que, después de la administración a un sujeto, pueden unirse a un polipéptido meningocócico que consiste en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 13. El antígeno 936 es un buen socio de fusión para fHbp (por ejemplo, véanse las referencias 54 y 55).

15 Una composición puede comprender: un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 14; un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 15; y un polipéptido de la invención que comprende una secuencia de aminoácidos de v2 de fHbp mutante y la SEQ ID NO: 13 (véanse las ref. 54 y 55).

Una composición puede comprender: un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 14; un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 15; y un polipéptido de la invención que comprende una secuencia de aminoácidos de v3 de fHbp mutante y la SEQ ID NO: 13 (véanse las ref. 54 y 55).

20 En algunas realizaciones, un polipéptido de la invención se combina con una secuencia de fHbp meningocócica adicional. En particular, un polipéptido v2 se puede combinar con un polipéptido v1 y/o v3 para aumentar el espectro de cobertura de la cepa [160]. De este modo, una composición puede comprender: (i) un polipéptido de la invención que comprende una secuencia de aminoácidos de v2 de fHbp mutante; y (ii) un polipéptido v1 fHbp y/o un polipéptido v3 fHbp. En otras realizaciones, un polipéptido de la invención puede comprender (i) una secuencia de aminoácidos de v2 de fHbp mutante y (ii) una secuencia de aminoácidos de v1 fHbp y/o una secuencia de aminoácidos de v3 fHbp. Por lo tanto, las secuencias de v1 y/o v3 se pueden combinar con la secuencia de v2 mutante como entidades separadas en una composición (o dentro de un polipéptido de fusión, como se ha descrito anteriormente).

25 De manera similar, un polipéptido v3 se puede combinar con un polipéptido v1 y/o v2 para aumentar el espectro de cobertura de la cepa [160]. De este modo, una composición puede comprender: (i) un polipéptido de la invención que comprende una secuencia de aminoácidos de v3 de fHbp mutante; y (ii) un polipéptido v1 fHbp y/o un polipéptido v2 fHbp. En otras realizaciones, un polipéptido de la invención puede comprender (i) una secuencia de aminoácidos de v3 de fHbp mutante y (ii) una secuencia de aminoácidos de v1 fHbp y/o una secuencia de aminoácidos de v2 fHbp. Por lo tanto, las secuencias de v1 y/o v2 se pueden combinar con la secuencia de v3 mutante como entidades separadas en una composición (o dentro de un polipéptido de fusión, como se ha descrito anteriormente).

30 Además, polipéptidos v2 y v3 mutantes pueden combinarse entre sí para aumentar la cobertura de la cepa. De este modo, una composición puede comprender: (i) un polipéptido de la invención que comprende una secuencia de aminoácidos de v2 de fHbp mutante; (ii) un polipéptido de la invención que comprende una secuencia de aminoácidos de v3 de fHbp mutante; y (iii) un polipéptido v1 fHbp. En otras realizaciones, un polipéptido de la invención puede comprender (i) una secuencia de aminoácidos de v2 de fHbp mutante (ii) una secuencia de aminoácidos de v3 fHbp mutante y (iii) una secuencia de aminoácidos de v1 de fHbp. Por lo tanto, las secuencias de v2 y v3 mutantes se pueden combinar con una secuencia de v1 como entidades separadas en una composición (o dentro de un polipéptido de fusión, como se ha descrito anteriormente). La secuencia de v1 puede ser una secuencia de tipo silvestre o una secuencia mutante.

35 Un v1 fHbp puede comprender (a) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un $k\%$ de identidad con la SEQ ID NO: 16, y/o (b) un fragmento de la SEQ ID NO: 16. Se ha proporcionado anteriormente información sobre 'k' y fragmentos. El fragmento normalmente incluirá al menos un epítipo de la SEQ ID NO: 16, y el polipéptido v1 fHbp incluirá al menos un epítipo que no está presente en la secuencia de aminoácidos de v2 o v3 de la invención, de modo que los anticuerpos generados por v1 fHbp puedan reconocer las cepas v1. Idealmente, el v1 fHbp puede provocar anticuerpos que son bactericidas contra las cepas v1, por ejemplo, contra la cepa MC58 (disponible en la ATCC como 'BAA-335'). El v1 fHbp puede incluir una mutación de aminoácidos que altera su capacidad para unirse a fH.

40 Un v2 fHbp puede comprender (a) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un $k\%$ de identidad con la SEQ ID NO: 5, y/o (b) un fragmento de la SEQ ID NO: 5. Se ha proporcionado anteriormente información sobre 'k' y fragmentos. El fragmento normalmente incluirá al menos un epítipo de la SEQ ID NO: 5, y el polipéptido v2 fHbp incluirá al menos un epítipo que no está presente en la secuencia de aminoácidos de v3 de la invención, de modo que los anticuerpos generados por v2 fHbp puedan reconocer las cepas v2. Idealmente, el v2 fHbp puede provocar anticuerpos que son bactericidas contra las cepas v2, por ejemplo, contra la cepa M2091 (ATCC 13091). EL v2 fHbp puede ser un polipéptido del primer aspecto de la invención.

Un v3 fHbp puede comprender (a) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un $k\%$ de identidad con la SEQ ID NO: 17, y/o (b) un fragmento de la SEQ ID NO: 17. Se ha proporcionado anteriormente información sobre 'k' y fragmentos. El fragmento normalmente incluirá al menos un epítipo de la SEQ ID NO: 17, y el polipéptido v3 fHbp incluirá al menos un epítipo que no está presente en la secuencia de aminoácidos de v2 de la invención, de modo que los anticuerpos generados por v3 fHbp puedan reconocer las cepas v3. Idealmente, el v3 fHbp puede provocar anticuerpos que son bactericidas contra las cepas v3, por ejemplo, contra la cepa M01-240355. EL v3 fHbp puede ser un polipéptido del segundo aspecto de la invención.

Además de los antígenos polipeptídicos de *Neisseria*, la composición puede incluir antígenos para inmunizar contra otras enfermedades o infecciones. Por ejemplo, la composición puede incluir uno o más de los siguientes antígenos adicionales:

- un antígeno sacárido de *N.meningitidis* serogrupo A, C, W135 y/o Y, tal como el sacárido desvelado en la ref. 56 del serogrupo C (véase también ref. 57) o en la ref. 58.
- un antígeno sacárido de *Streptococcus pneumoniae* [por ejemplo, 59, 60, 61].
- un antígeno del virus de la hepatitis A, tal como virus inactivado [por ejemplo, 62, 63].
- un antígeno del virus de la hepatitis B, tal como los antígenos de superficie y/o del núcleo [por ejemplo, 63, 64].
- un antígeno de difteria, tal como un toxoide diftérico [por ejemplo, el capítulo 3 de la ref. 65] por ejemplo el mutante CRM₁₉₇ [por ejemplo, 66].
- un antígeno del tétanos, tal como un toxoide tetánico (por ejemplo, capítulo 4 de la ref. 65).
- un antígeno de *Bordetella pertussis*, tal como la holotoxina de tosferínica (PT) y la hemaglutinina filamentosa (FHA) de *B. pertussis*, opcionalmente también en combinación con pertactina y/o aglutinógenos 2 y 3 (por ejemplo. las ref. 67 y 68).
- un antígeno sacárido de *Haemophilus influenzae* B [por ejemplo, 57].
- antígenos de la polio [por ejemplo, 69, 70], tales como IPV.
- antígenos del sarampión, las paperas y/o la rubéola (por ejemplo, capítulos 9, 10 y 11 de la ref. 65).
- antígeno de la gripe (por ejemplo, el capítulo 19 de la ref. 65), tales como las proteínas de superficie hemaglutinina y/o neuraminidasa.
- un antígeno de *Moraxella catarrhalis* [por ejemplo, 71].
- un antígeno proteico de *Streptococcus agalactiae* (grupo B de *streptococcus*) [por ejemplo, 72, 73].
- un antígeno sacárido de *Streptococcus agalactiae* (grupo B de *streptococcus*).
- un antígeno de *Streptococcus pyogenes* (grupo A de *streptococcus*) [por ejemplo, 73, 74, 75].
- un antígeno de *Staphylococcus aureus* [por ejemplo, 76].

La composición puede comprender uno o más de estos antígenos adicionales.

Los antígenos de proteínas tóxicas pueden detoxificarse en caso necesario (por ejemplo, detoxificación de toxina tosferínica por medios químicos y/o genéticos [68]).

En los casos en los que se incluye un antígeno de difteria en la composición, se prefiere incluir también un antígeno del tétanos y antígenos de la tos ferina. De manera similar, en los casos en los que se incluye un antígeno del tétanos, se prefiere incluir también antígenos de tos ferina. De manera similar, en los casos en los que se incluye un antígeno de tos ferina, se prefiere incluir también antígenos de difteria y tétanos. Por lo tanto, se prefieren las combinaciones de DTP.

Los antígenos sacáridos se encuentran preferentemente en forma de conjugados. A continuación se describen con más detalles proteínas portadoras para los conjugados.

Los antígenos en la composición estarán normalmente presentes a una concentración de al menos 1 $\mu\text{g/ml}$ cada uno. En general, la concentración de cualquier antígeno dado será suficiente para generar una respuesta inmunitaria contra ese antígeno.

Las composiciones inmunógenas de la invención pueden usarse terapéuticamente (es decir, para tratar una infección existente) o profilácticamente (es decir, para prevenir una infección futura).

Como alternativa al uso de proteínas antigénicas en las composiciones inmunógenas de la invención, se puede usar ácido nucleico (que podría ser ARN, tal como un ARN autorreplicante, o ADN, tal como un plásmido) que codifica el antígeno.

En algunas realizaciones, una composición de la invención comprende, además de la secuencia de fHbp, antígenos de sacáridos capsulares conjugados de 1, 2, 3 o 4 de los serogrupos A, C, W135 e Y de meningococo. En otras realizaciones, una composición de la invención comprende además de la secuencia de fHbp, al menos un antígeno sacárido capsular neumocócico conjugado.

Serogrupos Y, W135, C y A de meningococo

Las vacunas actuales del serogrupo C (MENJUGATE™ [56,77], MENINGITEC™ y NEISVAC-C™) incluyen sacáridos conjugados. Menjugate™ y Meningitec™ tienen antígenos oligosacáridos conjugados con un portador CRM₁₉₇,

mientras que NEISVAC-C™ usa el polisacárido completo (des-O-acetilado) conjugado con un portador toxoide tetánico. La vacuna MENACTRA™ contiene antígenos sacáridos capsulares conjugados de cada uno de los serogrupos Y, W135, C y A.

5 Las composiciones de la presente invención pueden incluir antígenos sacáridos capsulares de uno o más de los serogrupos Y, W135, C y A de meningococo, en los que los antígenos están conjugados con una o más proteínas portadoras y/o son oligosacáridos. Por ejemplo, la composición puede incluir un antígeno sacárido capsular de: serogrupo C; serogrupos A y C; serogrupos A, C y W135; serogrupos A, C e Y; serogrupos C, W135 e Y; o de los cuatro serogrupos A, C, W135 e Y.

10 Una cantidad típica de cada antígeno sacárido meningocócico por dosis está entre 1 µg y 20 µg, por ejemplo, aproximadamente 1 µg, aproximadamente 2,5 µg, aproximadamente 4 µg, aproximadamente 5 µg, o aproximadamente 10 µg (expresado como sacárido).

15 Cuando una mezcla comprende sacáridos capsulares de ambos serogrupos A y C, la relación (p / p) de sacárido MenA:sacárido MenC puede ser mayor que 1 (por ejemplo, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1 o superior). Cuando una mezcla comprende sacáridos capsulares del serogrupo Y y uno o ambos de los serogrupos C y W135, la relación (p/p) de sacárido MenY:sacárido MenW135 puede ser mayor que 1 (por ejemplo, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1 o superior) y/o que la relación (p/p) de sacárido MenY: sacárido MenC puede ser menor que 1 (por ejemplo, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 o inferior). Las relaciones preferidas (p/p) para sacáridos de los serogrupos A:C:W135:Y son: 1:1:1:1; 1:1:1:2; 2:1:1:1; 4:2:1:1; 8:4:2:1; 4:2:1:2; 8:4:1:2; 4:2:2:1; 2:2:1:1; 4:4:2:1; 2:2:1:2; 4:4:1:2; y 2:2:2:1. Las relaciones preferidas (p/p) para sacáridos de los serogrupos C:W135:Y son: 1:1:1; 1:1:2; 1:1:1; 2:1:1; 4:2:1; 2:1:2; 4:1:2; 2:2:1; y 2:1:1. Se prefiere usar una masa sustancialmente igual de cada sacárido.

20

Los sacáridos capsulares se pueden usar en forma de oligosacáridos. Estos se forman convenientemente mediante la fragmentación del polisacárido capsular purificado (por ejemplo, mediante hidrólisis), que habitualmente será seguida por la purificación de los fragmentos del tamaño deseado.

25 La fragmentación de los polisacáridos se realiza preferentemente para dar un grado promedio final de polimerización (DP) en el oligosacárido de menos de 30 (por ejemplo, entre 10 y 20, preferentemente aproximadamente 10 para el serogrupo A; entre 15 y 25 para los serogrupos W135 e Y, preferentemente aproximadamente 15-20; entre 12 y 22 para el serogrupo C; etc.). El DP puede medirse convenientemente mediante cromatografía de intercambio iónico o mediante ensayos colorimétricos [78].

30 Si se realiza hidrólisis, el hidrolizado generalmente se dimensionará para eliminar oligosacáridos de corta longitud [57]. Esto se puede conseguir de diversas maneras, tales como ultrafiltración seguida de cromatografía de intercambio iónico. Los oligosacáridos con un grado de polimerización menor o igual a aproximadamente 6 se eliminan preferentemente para el serogrupo A, y los menores de alrededor de 4 se eliminan preferentemente para los serogrupos W135 e Y.

Los antígenos sacáridos MenC preferidos se desvelan en la referencia 77, como se usa en MENJUGATE™.

35 El antígeno sacárido puede ser modificado químicamente. Esto es particularmente útil para reducir la hidrólisis para el serogrupo A [79]. Se puede realizar la des-O-acetilación de sacáridos meningocócicos. Para oligosacáridos, la modificación puede tener lugar antes o después de la despolimerización.

40 Cuando una composición de la invención incluye un antígeno sacárido MenA, el antígeno es preferentemente un sacárido modificado en el que uno o más de los grupos hidroxilo en el sacárido nativo han sido reemplazados por un grupo bloqueador [79]. Esta modificación mejora la resistencia a la hidrólisis.

Conjugación covalente

45 Los sacáridos capsulares en las composiciones de la invención se conjugarán habitualmente con una o más proteínas portadoras. En general, la conjugación mejora la inmunogenicidad de sacáridos, ya que los convierte de antígenos independientes de T en antígenos dependientes de T, lo que permite la sensibilización de la memoria inmunológica. La conjugación es particularmente útil para vacunas pediátricas y es una técnica bien conocida.

50 Las proteínas portadoras típicas son toxinas bacterianas, tales como toxinas diftéricas o tetánicas, o toxoides o mutantes de las mismas. El mutante de toxina diftérica CRM₁₉₇ [80] es útil y es el portador en el producto PREVNAR™. Otras proteínas portadoras adecuadas incluyen el complejo de proteína de membrana externa de *N.meningitidis* [81], péptidos sintéticos [82,83], proteínas de choque térmico [84,85], proteínas de tos ferina [86,87], citocinas [88], linfocinas [88], hormonas [88], factores de crecimiento [88], proteínas artificiales que comprenden múltiples epítomos de linfocito T CD4+ humano de diversos antígenos derivados de patógenos [89] tales como N19 [90], proteína D de *H.influenzae* [91-93], neumolisina [94] o sus derivados no tóxicos [95], proteína de la superficie neumocócica PspA [96], proteínas de captación de hierro [97], toxina A o B de *C.difficile* [98], exoproteína A recombinante de *P.aeruginosa* (rEPA) [99], etc.

55 Se puede usar cualquier reacción de conjugación adecuada, con cualquier engarce adecuado cuando sea necesario.

El sacárido típicamente se activará o funcionalizará antes de la conjugación. La activación puede implicar, por ejemplo, reactivos de cianilación tales como CDAP (por ejemplo, tetrafluoroborato de 1-ciano-4-dimetilamino piridinio [100,101, etc.]). Otras técnicas adecuadas usan carbodiimidias, hidrazidas, ésteres activos, norborano, ácido p-nitrobenzoico, N-hidroxisuccinimida, S-NHS, EDC, TSTU, etc.

5 Los enlaces a través de un grupo enlazador se pueden realizar usando cualquier procedimiento conocido, por ejemplo, los procedimientos descritos en las referencias 102 y 103. Un tipo de enlace implica la aminación reductora del polisacárido, acoplando el grupo amino resultante con un extremo de un grupo enlazador de ácido adípico, y acoplando a continuación una proteína al otro extremo del grupo enlazador de ácido adípico [104,105]. Otros enlazadores incluyen B-propionamido [106], nitrofenil-etilamina [107], haluros de haloacilo [108], enlaces glucosídicos [109], ácido 6-aminocaproico [110], ADH [111], restos C₄ a C₁₂ [112] etc. Como alternativa al uso de un enlazador, se puede usar un enlace directo. Los enlaces directos a la proteína pueden comprender la oxidación del polisacárido seguida de una aminación reductora con la proteína, como se describe en, por ejemplo, las referencias 113 y 114.

10 Se prefiere un procedimiento que implique la introducción de grupos amino en el sacárido (por ejemplo, reemplazando los grupos terminales =O con -NH₂) seguido de la derivación con un diéster adípico (por ejemplo, diéster N-hidroxisuccinimídico del ácido adípico) y la reacción con proteína portadora. Otra reacción preferida usa la activación de CDAP con un portador de proteína D, por ejemplo, para MenA o MenC.

Vesículas de membrana externa (VME)

20 Se prefiere que las composiciones de la invención no incluyan mezclas complejas o indefinidas de antígenos, que son características típicas de las VME. Sin embargo, la invención se puede usar junto con VME, ya que se ha descubierto que fHbp aumenta su eficacia [4], ya sea por simple mezcla o por sobreexpresión de los polipéptidos de la invención en las cepas usadas para la preparación de VME.

Este enfoque se puede usar en general para mejorar las preparaciones de las microvesículas del serogrupo B de *N.meningitidis* [115], "VME nativas" [116], vesículas o vesículas de membrana externa (por ejemplo, ref. 117 a 123, etc.).

25 Las vesículas de membrana externa típicas se preparan artificialmente a partir de bacterias, y se pueden preparar usando un tratamiento con detergente (por ejemplo, con desoxicolato), o mediante medios no detergentes (por ejemplo, véase la referencia 127). Las técnicas para formar VME incluyen el tratamiento de bacterias con un detergente de sal de ácido biliar (por ejemplo, sales de ácido litocólico, ácido quenodesoxicólico, ácido ursodesoxicólico, ácido desoxicólico, ácido cólico, ácido ursocólico, etc., con el desoxicolato de sodio [124 y 125] siendo preferido para tratar *Neisseria*) a un pH suficientemente alto para no precipitar el detergente [126]. Otras técnicas pueden realizarse sustancialmente en ausencia de detergente [127,128] usando técnicas tales como sonicación, homogeneización, microfluidización, cavitación, choque osmótico, trituración, prensa francesa, mezcla, etc. Los procedimientos que usan poco o no usan detergente pueden retener antígenos útiles tales como NspA y fHbp [127]. Por lo tanto, las VME usadas con la invención se pueden preparar usando un tampón de extracción de VME que tiene aproximadamente un 0,5 % de desoxicolato o menos, por ejemplo, aproximadamente un 0,2 %, aproximadamente un 0,1 %, <0,05 % o incluso cero.

40 Las vesículas conocidas como VM (vesículas de membrana) y VMEN (vesículas de membrana externa nativas) son vesículas de membrana de origen natural que se forman espontáneamente durante el crecimiento bacteriano y se liberan en el medio de cultivo. Las VM pueden obtenerse cultivando *Neisseria* en medio de cultivo en caldo, separando células enteras de las VM más pequeñas en el medio de cultivo en caldo (por ejemplo, mediante filtración o mediante centrifugación a baja velocidad para sedimentar solo las células y no las vesículas más pequeñas), y recogiendo a continuación VM del medio agotado en células (por ejemplo, por filtración, por precipitación diferencial o agregación de VM, por centrifugación a alta velocidad para sedimentar las VM). Las cepas para su uso en la producción de VM pueden seleccionarse generalmente basándose en la cantidad de VM producidas en cultivo, por ejemplo, las ref. 135 y 136 describen *Neisseria* con alta producción de VM.

45 Las vesículas pueden prepararse a partir de bacterias que han sido manipuladas genéticamente [129-132], por ejemplo, para aumentar la inmunogenicidad (por ejemplo, hiperexpresar inmunógenos), para reducir la toxicidad, para inhibir la síntesis de polisacáridos capsulares, para regular negativamente la expresión de PorA, etc. Pueden prepararse a partir de cepas hipervesiculosas [133-136]. Se pueden usar vesículas de bacterias con diferentes subtipos de proteínas de la membrana externa de clase I, por ejemplo, seis subtipos diferentes [137,138] que usan dos poblaciones de vesículas genéticamente modificadas diferentes, que presentan cada una tres subtipos, o nueve subtipos diferentes que usan tres poblaciones de vesículas genéticamente modificadas que presentan, cada una, tres subtipos, etc. Los subtipos útiles incluyen: P1.7,16; P1.5-1, 2-2; P1.19,15-1; P1.5-2,10; P1.12-1,13; P1.7-2,4; P1.22,14; P1.7-1,1; P1.18-1,3,6. En general, sin embargo, se prefiere para la presente invención preparar VME a partir de una cepa de meningococo de tipo silvestre.

50 Las vesículas para su uso con la invención pueden prepararse, por lo tanto, a partir de cualquier cepa meningocócica de tipo silvestre. Las vesículas generalmente serán de una cepa del serogrupo B, pero es posible prepararlas a partir de otros serogrupos distintos de B (por ejemplo, la referencia 126 desvela un procedimiento para el serogrupo A), tales

como A, C, W135 o Y. La cepa puede ser de cualquier serotipo (por ejemplo, 1, 2a, 2b, 4, 14, 15, 16, etc.), cualquier serosubtipo (por ejemplo, P1.4) y cualquier inmunotipo (por ejemplo, L1; L2; L3; L3,7; L3,7,9; L10; etc.). Los meningococos pueden ser de cualquier linaje adecuado, incluyendo los linajes hiperinvasivos e hipervirulentos, por ejemplo, cualquiera de los siguientes siete linajes hipervirulentos: subgrupo I; subgrupo III; subgrupo IV-1; complejo ET-5; complejo ET-37; grupo A4; linaje 3. Lo más preferentemente, las VME se preparan a partir de la cepa NZ98/254, u otra cepa con el serosubtipo P1.4 PorA. La invención usa ventajosamente las mismas VME que se usan en los productos BEXSERO™ y MENZB™, preparados a partir de la cepa NZ98/254.

Las vesículas generalmente incluirán lipooligosacáridos meningocócicos (LOS, también conocidos como LPS, lipopolisacáridos), pero el efecto pirógeno de LOS en las VME es mucho menor que con la misma cantidad de LOS purificados, y la adsorción de las VME al hidróxido de aluminio reduce aún más la pirogenicidad. Los niveles de LOS se expresan en Unidades Internacionales (UI) de endotoxinas y pueden analizarse mediante el ensayo LAL (lisado de amebocitos de limulus). Preferentemente, LOS está presente a menos de 2000 UI por µg de proteína de VME.

Cuando LOS está presente en una vesícula, es posible tratar la vesícula para vincular sus componentes LOS y proteínas (conjugación "intra-vesicular" [139]).

Un procedimiento útil para la purificación de VME se describe en la referencia 140 e implica la ultrafiltración en VME en bruto, en lugar de una centrifugación a alta velocidad. El procedimiento puede implicar una etapa de ultracentrifugación después de que tenga lugar la ultrafiltración. El procedimiento puede implicar una etapa de ultracentrifugación después de que tenga lugar la ultrafiltración. Las VME también se pueden purificar usando el procedimiento de filtración por tamaño de dos etapas descrito en la ref. 152.

Las VME se pueden suspender de forma útil en una solución de sacarosa después de que se hayan preparado.

Células huésped

La invención proporciona una bacteria que expresa un polipéptido de la invención. La bacteria puede ser un meningococo o una *E.coli*. La bacteria puede expresar constitutivamente el polipéptido, pero en algunas realizaciones la expresión puede estar bajo el control de un promotor inducible. La bacteria puede hiperexpresar el polipéptido (véase la ref. 141). La expresión del polipéptido es idealmente no variable de fase.

La invención también proporciona vesículas de membrana externa preparadas a partir de una bacteria de la invención (particularmente a partir de un meningococo). También proporciona un procedimiento para producir vesículas a partir de una bacteria de la invención. Las vesículas preparadas a partir de estas cepas incluyen preferentemente el polipéptido de la invención, que debe estar en una forma inmunoaccesible en las vesículas, es decir, un anticuerpo que puede unirse al polipéptido purificado de la invención también debe poder unirse al polipéptido que está presente en las vesículas.

Las bacterias de la invención pueden, además de codificar un polipéptido de la invención, tener una o más modificaciones adicionales. Por ejemplo, pueden tener un gen *fur* modificado [142]. La expresión de la expresión de *nspA* puede estar regulada positivamente con *porA* y *cps* inactivado concomitantes. Otros mutantes inactivados (knockout) de *N.meningitidis* para la producción de VME se desvelan, por ejemplo, en la referencia 139. La referencia 143 desvela la construcción de vesículas a partir de cepas modificadas para expresar seis subtipos diferentes de PorA. También se puede usar *Neisseria* mutante con niveles bajos de endotoxinas, conseguidos por inactivación de las enzimas implicadas en la biosíntesis de LPS [144,145]. *Neisseria* mutante diseñada para reducir o desconectar la expresión de al menos un gen implicado en hacer tóxica a la parte de lípido A de LPS, en particular del gen *lpx1*, puede usarse con la invención [146]. De manera similar, *Neisseria* mutante diseñada para reducir o desconectar la expresión de al menos un gen implicado en la síntesis o exportación de polisacáridos capsulares, en particular de los genes *synX* y/o *ctrA*, puede usarse con la invención. Estos u otros mutantes pueden usarse todos con la invención.

En algunas realizaciones, una cepa puede haberse regulado negativamente para la expresión de PorA, por ejemplo, en la que la cantidad de PorA se ha reducido al menos en un 20 % (por ejemplo, ≥ 30 %, ≥ 40 %, ≥ 50 %, ≥ 60 %, ≥ 70 %, ≥ 80 %, ≥ 90 %, ≥ 95 %, etc.), o incluso inactivado, con respecto a los niveles de tipo silvestre (por ejemplo, con respecto a la cepa H44/76).

En algunas realizaciones, una cepa puede hiperexpresar (con respecto a la cepa de tipo silvestre correspondiente) ciertas proteínas. Por ejemplo, las cepas pueden hiperexpresar NspA, proteína 287 [117], fHbp [141] (incluyendo la fHbp de la invención), TbpA y/o TbpB [147], Cu,Zn-superóxido dismutasa, HmbR, etc.

Un gen que codifica un polipéptido de la invención puede integrarse en el cromosoma bacteriano o puede estar presente en forma episómica, por ejemplo, dentro de un plásmido.

Ventajosamente para la producción de vesículas, un meningococo puede ser modificado genéticamente para garantizar que la expresión del polipéptido no esté sujeta a variación de fase. Los procedimientos para reducir o eliminar la variabilidad de fase de la expresión génica en meningococos se desvelan en la referencia 148. Por ejemplo, un gen puede colocarse bajo el control de un promotor constitutivo o inducible, o eliminando o reemplazando el motivo de ADN que es responsable de su variabilidad de fase.

En algunas realizaciones, una cepa puede incluir una o más de las mutaciones de inactivación y/o hiperexpresión desveladas en las referencias 122, 129, 133 y 139. Por ejemplo, siguiendo la guía y la nomenclatura en estos cuatro documentos, los genes útiles para la regulación negativa y/o inactivación incluyen: (a) *Cps*, *CtrA*, *CtrB*, *CtrC*, *CtrD*, *FrpB*, *GalE*, *HtrB/MsbB*, *LbpA*, *LbpB*, *LpxK*, *Opa*, *Opc*, *PilC*, *PorB*, *SiaA*, *SiaB*, *SiaC*, *SiaD*, *TbpA*, y/o *TbpB*; (b) *CtrA*, *CtrB*, *CtrC*, *CtrD*, *FrpB*, *GalE*, *HtrB/MsbB*, *LbpA*, *LbpB*, *LpxK*, *Opa*, *Opc*, *PhoP*, *PilC*, *PmrE*, *PmrF*, *SiaA*, *SiaB*, *SiaC*, *SiaD*, *TbpA*, y/o *TbpB*; (c) *ExbB*, *ExbD*, *rmpM*, *CtrA*, *CtrB*, *CtrD*, *GalE*, *LbpA*, *LpbB*, *Opa*, *Opc*, *PilC*, *PorB*, *SiaA*, *SiaB*, *SiaC*, *SiaD*, *TbpA*, y/o *TbpB*; o (d) *CtrA*, *CtrB*, *CtrD*, *FrpB*, *OpA*, *OpC*, *PilC*, *PorB*, *SiaD*, *SynA*, *SynB*, *SynX* y/o *SynC*.

Cuando se usa una cepa mutante, en algunas realizaciones puede tener una o más, o todas, de las siguientes características: (i) *LgtB* y/o *GalE* regulados negativamente o inactivados para truncar el LOS meningocócico; (ii) *TbpA* regulado positivamente; (iii) *NhhA* regulado positivamente; (iv) *Omp85* regulado positivamente; (v) *LbpA* regulado positivamente; (vi) *NspA* regulado positivamente; (vii) *PorA* inactivado; (viii) *FrpB* regulado negativamente o inactivado; (ix) *Opa* regulado negativamente o inactivado; (x) *Opc* regulado negativamente o inactivado; (xii) complejo del gen *cps* eliminado. Un LOS truncado puede ser uno que no incluya un epítipo de sialil-lacto-N-neotetraosa, por ejemplo, podría ser un LOS deficiente en galactosa. El LOS puede no tener cadena α .

Dependiendo de la cepa meningocócica usada para preparar las vesículas, pueden o no incluir el antígeno fHbp nativo de la cepa [149].

En una realización preferida, un meningococo no expresa una proteína funcional MltA. Como se ha descrito en las ref. 150 y 151, la inactivación de MltA (la transglucosilasa lítica unida a la membrana, también conocida como GNA33) en el meningococo proporciona bacterias que liberan espontáneamente grandes cantidades de vesículas de membrana al medio de cultivo, a partir de las cuales se pueden purificar fácilmente. Por ejemplo, las vesículas se pueden purificar usando el procedimiento de filtración de dos etapas de la ref. 152, que comprende: (i) una primera etapa de filtración en la que las vesículas se separan de las bacterias en función de sus diferentes tamaños, con las vesículas pasando al filtrado; y (ii) una segunda etapa de filtración en la que las vesículas se retienen en el retenido. La mutación de MltA (regulación negativa o inactivación) se ha usado en las vacunas 'GMMA' [153], y puede combinarse convenientemente con una regulación negativa o inactivación adicional de, en particular de, al menos un gen implicado en hacer tóxica la parte de lípido A de LPS, particularmente de *lpx11* y/o de al menos un gen implicado en la síntesis o exportación de polisacáridos capsulares, particularmente de genes *synX* y/o *ctrA*.

Una cepa meningocócica preferida para una vacuna 'GMMA' (Módulo Generalizado para Antígenos de Membrana) que usa este enfoque expresa una v2 fHbp mutante del primer, tercer o quinto aspecto y/o una v3 fHbp mutante del segundo, cuarto o sexto aspecto de la invención, y la expresión puede ser impulsada por promotores fuertes. Las vesículas liberadas por esta cepa incluyen las proteínas v2 y/o v3 fHbp mutantes en forma inmunógena, y la administración de las vesículas puede proporcionar una respuesta de anticuerpos bactericida como se describe en la referencia 153. La cepa también puede expresar una v1 fHbp, o una v1 fHbp puede proporcionarse como una proteína recombinante separada en forma soluble (y la v1 fHbp puede ser una secuencia de tipo silvestre o mutante, por ejemplo, mutada para alterar su capacidad de unirse a fH, como se ha descrito anteriormente). La invención proporciona dichas cepas, y también proporciona las vesículas que estas cepas liberan, por ejemplo, como se purifica a partir de medios de cultivo después del crecimiento de las cepas. Un mutante de v2 preferido para la expresión en estas cepas tiene una mutación en L123 y E240 (y opcionalmente S32) como se describe en el presente documento, y un mutante de v3 preferido para la expresión en estas cepas tiene una mutación en L126 y E243 (y opcionalmente S32) como se describe en el presente documento. Por lo tanto, las vesículas preparadas a partir de meningococos que expresan estas secuencias de fHbp mutantes v2 y v3 son inmunógenos particularmente preferidos para su uso en vacunas de la invención. Una secuencia de v2 de tipo silvestre útil para la mutagenia de esta manera comprende la SEQ ID NO: 35 o la SEQ ID NO: 33 (que comprende la forma ΔG de la SEQ ID NO: 34), y una secuencia de v3 de tipo silvestre útil para la mutagenia de esta manera comprende la SEQ ID NO: 36.

Los promotores útiles para su uso en dichas cepas incluyen los desvelados en las referencias 154 y 155. Por ejemplo, el promotor puede ser: (a) los promotores de un gen de porina, preferentemente *porA* o *porB*, particularmente de *N.meningitidis*; o (b) un promotor del gen de ARNr (tal como un gen de ARNr 16S), particularmente de *N.meningitidis*. Cuando se usa un promotor de porina meningocócico, es preferentemente de *porA*, e incluso más particularmente una región -10 de un promotor del gen *porA* meningocócico, y/o una región -35 de un promotor del gen *porA* meningocócico (preferentemente en el que la región -10 y la región -35 están separadas por una secuencia intermedia de 12-20 nucleótidos, y en el que la secuencia intermedia no contiene una secuencia de poli-G o incluye una secuencia de poli-G que no tiene más de ocho nucleótidos G consecutivos). Cuando se usa un promotor del gen de ARNr, puede comprender más particularmente (i) una región -10 de un promotor del gen de ARNr meningocócico y/o (ii) una región -35 de un promotor del gen de ARNr meningocócico. También es posible usar un híbrido de (a) y (b), por ejemplo, tener una región -10 de un promotor *porA* y una región -35 de un promotor de ARNr (que puede ser una región consenso -35). Un promotor útil puede ser un promotor que incluya (i) una región -10 de un gen de ARNr (particularmente meningocócico) y una región -35 de un gen *porA* (particularmente meningocócico), o (ii) una región -10 de un gen *porA* (particularmente meningocócico) y una región -35 de un gen de ARNr (particularmente meningocócico).

General

La expresión "que comprende" abarca "que incluye", así como "que consiste", por ejemplo, una composición "que comprende" X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional, por ejemplo, X + Y. Las referencias a "que comprende" (o "comprende", etc.) pueden ser reemplazadas opcionalmente por referencias a "que consiste en" (o "consiste en", etc.).

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

La palabra "sustancialmente" no excluye "completamente", por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre" de Y puede estar completamente libre de Y. Cuando sea necesario, la palabra "sustancialmente" puede omitirse de la definición de la invención.

10 La "identidad de secuencia" está determinada preferentemente por el algoritmo de alineamiento global de Needleman-Wunsch [156], usando parámetros por defecto (por ejemplo con una penalización por apertura de hueco = 10,0, y con una penalización por extensión de hueco = 0,5, usando la matriz de puntuación EBLOSUM62). Este algoritmo se implementa convenientemente en la herramienta *needle* en el paquete EMBOSS [157]. Cuando la solicitud se refiere a la identidad de secuencia de una SEQ ID particular, la identidad debe calcularse a lo largo de toda la longitud de esa SEQ ID.

15 Después del serogrupo, la clasificación meningocócica incluye serotipo, serosubtipo y a continuación inmunotipo, y la nomenclatura estándar enumera serogrupo, serotipo, serosubtipo e inmunotipo, cada uno separado por dos puntos, por ejemplo, B:4:P1.15:L3,7,9. Dentro del serogrupo B, algunos linajes causan enfermedades a menudo (hiperinvásivos), algunos linajes causan formas más severas de enfermedades que otros (hipervirulentos) y otros raramente causan enfermedades. Se reconocen siete linajes hipervirulentos, concretamente los subgrupos I, III y IV-
20 1, el complejo ET-5, el complejo ET-37, el grupo A4 y el linaje 3. Estos se han definido mediante electroforesis de enzimas multilocus (MLEE), pero también se ha usado tipificación de secuencias multilocus (MLST) para clasificar los meningococos. Los cuatro grupos principales hipervirulentos son complejos ST32, ST44, ST8 y ST11.

En general, la invención no abarca las diversas secuencias de fHbp desveladas específicamente en las referencias 2, 3, 5, 6, 7, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164 y 165.

25 Ejemplos

Ejemplo 1: Mutagenia para unión a fH

La proteína v2 de tipo silvestre (SEQ ID NO: 2) muestra una fuerte unión a fH cuando se evalúa mediante resonancia del plasmón superficial (SPR) usando fH humano inmovilizado (figura 1, línea superior). Para alterar la capacidad de fHbp para unirse a fH, Glu-266 en v2 (E240 en la SEQ ID NO: 5; corresponde a E248 en las referencias 19 y 25) y
30 Glu-274 en v3 (E243 en la SEQ ID NO: 17) se mutaron a Ala. La mutación E266A en v2 redujo fuertemente la unión a fH (figura 1, línea inferior).

De manera similar, se introdujo la conocida mutación 'R41S' de v1 fHbp (SEQ ID NO: 52).

Ejemplo 2: Mutagenia para aumentar la estabilidad

35 Tanto v2 como v3 fHbp son significativamente menos estables que v1, particularmente en sus dominios N-terminales, y v2 es la menos estable de las tres variantes. Para mejorar la estabilidad en v2, se mutaron dos restos: Ser-58 de la SEQ ID NO: 2 (S32 en la SEQ ID NO: 5) y Leu-149 de la SEQ ID NO: 2 (L123 en la SEQ ID NO: 5) se mutaron a Val y Arg, respectivamente. La proteína v2 mutante (SEQ ID NO: 19) se analizó mediante DSC y, en comparación con la secuencia de tipo silvestre SEQ ID NO: 2, la T_m del dominio C-terminal no resultó afectada por la mutación. La T_m del dominio N-terminal es $>20^\circ\text{C}$ más alta (figura 2, aumento marcado con flecha). Las mutaciones equivalentes también
40 se han introducido en v3 (SEQ ID NO: 44).

Sorprendentemente, aunque las mutaciones S58V y L149R se habían introducido para mejorar la estabilidad y, efectivamente, lograron este objetivo, la figura 1 (línea media) muestra que el polipéptido mutante (SEQ ID NO: 19) (incluso sin la mutación E266A) también mostró una unión muy reducida a fH. Además, en un ensayo bactericida en suero, este mutante v2 podría competir por la unión a anticuerpos humanos que se habían generado contra la SEQ
45 ID NO: 18:

rSBA	Cepa: Var 2.19	Cepa: Var 2.16
Competidor	20-1 741(2-3-1) de conejo	20-1 741(2-3-1) de conejo
Ninguno	2048	4096
741 V2 S58/I149R	< 16	< 16

La mutación estabilizante S58V/I149R en v2 tuvo un impacto sorprendente sobre la unión a fH, por lo que también se

investigó el efecto de E266A sobre la estabilidad. Inesperadamente, esta mutación disminuyó la estabilidad del dominio N-terminal, pero aumentó la estabilidad del dominio C-terminal en >15 °C (desde 83 °C hasta 99 °C, como se muestra en la figura 3, en comparación con el tipo silvestre, sugiriendo por lo tanto una potencial estabilización del barril beta.

5 Los efectos de las mutaciones individuales S58V y L149R sobre la unión a fH se estudiaron en v3. Por lo tanto, numerada de acuerdo con la SEQ ID NO: 17, se introdujo la mutación S32V o L126R en la secuencia v3. Estos dos mutantes se compararon con dos secuencias v3 diferentes de tipo silvestre, y también con el mutante 'E313A', que se sabe que altera la unión a fH en v3 [23].

10 Como se muestra en la figura 6, ambas v3 de tipo silvestre se unen a fH (dos líneas superiores). La mutación S58V, que fue diseñada para mejorar la estabilidad, redujo el pico de SPR en aproximadamente 2 veces. De la forma más sorprendente, la mutación L149R (de nuevo, diseñada para mejorar la estabilidad) redujo la afinidad por fH a un nivel similar al mutante E313A conocido (dos líneas inferiores).

15 Las mutaciones S58V y L149R en v3 también se estudiaron mediante DSC y se descubrió que aumentan la T_m N-terminal en 5,5 °C (S58V) o en 6,7 °C (L149R). La T_m de cada mutante fue mayor que la observada en el mutante doble v2 S58V/L149R. El mutante L149R v3 también mostró un valor de T_m más alto para su dominio C-terminal, mientras que casi no hubo cambio para el mutante S58V v3.

Ejemplo 3: Polipéptidos de fusión

20 Las mutaciones para la estabilidad y la unión a fHbp se combinaron en formas mutantes de v2 (SEQ ID NO: 50) y v3 (SEQ ID NO: 51). Estas se fusionaron con la secuencia de v1 mutante (SEQ ID NO: 52) en el orden v2-v3-v1 y se unieron usando enlazadores, para dar la SEQ ID NO: 27 ('SNB'). Por lo tanto, en comparación con las tres secuencias de tipo silvestre, este polipéptido de fusión incluye un total de 7 mutaciones puntuales (figura 9). La fusión SNB se comparó con un polipéptido de fusión "de tipo silvestre" sin estas mutaciones puntuales (SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 36 de la referencia 163). Los extractos de *E. coli* que expresan ambas formas de la proteína se sondearon mediante transferencia de western, y las formas de degradación de la proteína fueron mucho menos visibles usando las formas no de unión unidas estabilizadas de la fusión (SEQ ID NO: 27) (figura 8).

25 La unión de la fusión de SNB a fH fue investigada por SPR, y se comparó con la fusión de tipo silvestre. La figura 4 muestra que la fusión de "tipo silvestre" muestra una fuerte unión a fH (línea superior), mientras que el mutante SNB no interactúa significativamente con fH (línea inferior).

30 La estabilidad de los dos polipéptidos de fusión se investigó mediante DSC (figura 5). El termograma para la fusión "de tipo silvestre" (figura 5A) no incluyó ninguna transición N-terminal atribuible a v3, lo que sugiere que este dominio no se plegó correctamente. En cambio, con el mutante "SNB", el termograma mostró transiciones para los 6 dominios (3 para los extremos N y C), lo que indica que todos están correctamente plegados (figura 5B).

35 Por separado, las mutaciones para la estabilidad en v2 (SEQ ID NO: 45) y v3 (SEQ ID NO: 44) se fusionaron con la secuencia de v1 mutante 'R41S' (SEQ ID NO: 52) en el orden v2-v3-v1 y se unieron usando enlazadores, para dar la SEQ ID NO: 29. Por lo tanto, en comparación con las tres secuencias de tipo silvestre, este polipéptido de fusión incluye un total de 5 mutaciones puntuales.

La capacidad de las formas no de unión a fH de fHbp para generar títulos de SBA se ensayó en ratones transgénicos (Tg):

Antígeno	Títulos de rSBA obtenidos contra cepas prototípicas		
	Var 1.1	Var 2.16	Var 3.42
Fusión de fHbp SEQ ID NO: 18	1024*	4096	8192
Fusión de fHbp SEQ ID NO: 27	16384	32768	>32768

Estos datos indican que las formas no de unión de fHbp pueden ser más inmunógenas.

Ejemplo 4: estructuras en 3D

40 Anteriormente, La estructura fHbp var.3 se ha resuelto solo en complejo con fH. Para el complejo v2 fHbp-fH, solo el dominio C-terminal de fHbp fue detectable en estudios anteriores.

Los cristales de los mutantes V2 y V3 fHbp se prepararon de la siguiente manera: los experimentos de cristalización se realizaron usando un robot de cristalización Gryphon (Art Robbins Instruments). Los datos de difracción de rayos X se recopilaron en el Swiss Light Source (Paul Scherrer Institute, Villigen, Suiza) línea de haz X06DA en un detector

Pilatus 2M o en la línea de haz BM30A de European Synchrotron Radiation Facility (ESRF), Grenoble, Francia. Todos los datos de difracción se procesaron con iMosflm, se escalaron con Aimless y las manipulaciones cristalográficas se llevaron a cabo con el paquete CCP4.

Construcción de fHbp	Cristales	Estructura (Å)
fHbp v2.1 S58V/I149R	SÍ	SÍ (1.7)
fHbp v3.1 S58V/I149R	SÍ	SÍ (3.3)

5 Las mutaciones estabilizantes potencian la determinación de la estructura del extremo N de var.2 y la estructura de rayos X de fHbp var.3 S58V se ha resuelto en ausencia de fH. fHbp var.2 y var.3 se caracterizan por un plegamiento menos estable en comparación con var.1. En línea con esta observación, la estructura de longitud completa de fHbp var2 y var3 ha sido difícil de determinar. La estabilización de la proteína se traduce en conservación de la estructura y la funcionalidad, junto con el establecimiento de un mejor equilibrio termodinámico con el (micro)entorno. Como resultado, la estabilización de proteínas a menudo da como resultado la obtención de cristales adecuados para la determinación de la estructura. Las sustituciones estabilizadas S58V y L149R permitieron la determinación de toda la estructura cristalina de fHbp var.3 y la resolución del segmento 81-254 de fHbp var.2. Introduciendo mutaciones estabilizantes, la estructura casi completa del extremo N se ha obtenido en ausencia de fH (figura 7).

Ejemplo 5: Análisis por resonancia del plasmón superficial (SPR)

15 Se usó SPR para analizar la unión de 231 proteínas químéricas a proteínas fH. Todos los experimentos de SPR se realizaron usando un instrumento Biacore T200 a 25 °C (GE Healthcare). En resumen, se preparó un chip sensor de dextrano carboximetilado (CM-5; GE Healthcare) en el que se inmovilizaron densidades similares (~400-500 unidades de respuesta (UR)) de 231 proteínas mediante acoplamiento de amina. Las proteínas inmovilizadas fueron:

- 231 wt (SEQ ID NO: 18) purificación MenB 547 (0,26 mg/ml) inmovilizada en la celda de flujo 2
- 20 - 231 S, que comprende R41S, S58V y L149 para v2 y v3, (SEQ ID NO: 29) purificación MenB 532 (0,68 mg/ml) inmovilizada en la celda de flujo 3
- 231 SNB, que comprende R41S, S58V y L149 para v2 y v3, E252A y E255A (SEQ ID NO: 27) purificación MenB 512 (0,78 mg/ml) inmovilizada en la celda de flujo 4

25 Estas proteínas se diluyeron a 5 ug/ml en acetato a pH 5,5 y se siguió un protocolo de acoplamiento de amina estándar para alcanzar la densidad diana. La celda de flujo 1 se preparó como las otras Fc, pero no se usó proteína. La celda de flujo 1 se usó a continuación como celda de referencia y la señal resultante se restó de la señal resultante de otras celdas de flujo. El tampón de desplazamiento contenía Hepes 10 mM, NaCl 150 mM, tensioactivo P20 al 0,05% (vol/vol), pH 7,4 (HBS-PGE-Healthcare). A continuación, las proteínas del fH se inyectaron en un intervalo de cinco inyecciones de concentración creciente de analito con una dilución de 2 veces (62,5 nM a 1 M) para experimentos de unión. Se ensayaron las siguientes construcciones de fH: factor H de longitud completa (Calbiochem) y factor H que comprende solo los dominios 6-7 (Schneider y col., Nature 458, 890-893) proporcionado por C. Tang.

30 Después de cada inyección, las superficies se regeneraron con una inyección de 20 segundos de glicina 10 mM, pH 1,7. Una inyección en blanco de tampón solamente se restó de cada curva, y los sensogramas de referencia se restaron de los sensogramas experimentales para producir curvas que representan la unión específica. Los datos mostrados son representativos de dos experimentos independientes. Los datos de SPR se analizaron usando el software de evaluación Biacore T200 (GE Healthcare). Los sensogramas resultantes se ajustaron con el modelo de unión de Langmuir 1:1, que incluye un término para explicar la posible transferencia de masas, para obtener las constantes cinéticas kon y koff individuales; los valores individuales se combinaron para obtener los valores de KD promediados únicos (KD = koff/kon) notificados. El análisis en estado de equilibrio también se usó para obtener constantes de disociación termodinámica (KD) a pH 7,4. Los resultados de la titulación con inyecciones de dominios 6-7 de fH se muestran a continuación:

Fusión	Prot. fH	K _{on} (1/Ms)	K _{off} (1/s)	K _D a partir de ajuste 1:1 (M)	K _D a partir de análisis en estado de equilibrio (M)	Relación K _D wt/x (unión residual)
231 WT	fH 67	6,4 E+5	0,008	1,24 E-8	2,1 E-8	1 (wt/wt)
231 S	fH 67	7,1 E+5	0,11	1,58 E-7	2,8 E-7	0,076 (wt/S)
231 SNB	fH 67	2,8 E+5	0,29	1,05 E-6	2,0 E-6	0,011 (wt/SNB)

A partir de los ensayos de unión, se observó una fuerte reducción de al menos el 90 % de la unión a fH para la proteína 231 S en comparación con 231 wt y de al menos el 98 % para la proteína 231 SNB en comparación con 231 wt.

Los resultados de la titulación con fH de longitud completa se proporcionan a continuación:

Fusión	Prot. fH	K _{on} (1/Ms)	K _{off} (1/s)	K _D a partir de ajuste 1:1 (M)	Relación K _D wt/x (unión residual)
231 WT	fH f.1.	1,1 E+4	0,003	3,1 E-7	1 (wt/wt)
231 S	fH f.1.	2,1 E+4	0,064	3,1 E-6	0,1 (wt/S)
231 SNB	fH f.1.	2,7 E+3	0,06	2,1 E-5	0,015 (wt/SNB)

5 Para ambos ensayos de unión, se observó una fuerte reducción de al menos el 90 % de la unión a fH para la proteína 231 S en comparación con 231 wt y del 98 % para la proteína 231 SNB en comparación con 231 wt.

REFERENCIAS

- [1] Documento WO99/57280.
 [2] Masignani y col. (2003) J Exp Med 197:789-799.
 [3] Welsch y col. (2004) J Immunol 172:5605-15.
 10 [4] Hou y col. (2005) J Infect Dis 192(4):580-90.
 [5] Documento WO03/063766.
 [6] Fletcher y col. (2004) Infect Immun 72:2088-2100.
 [7] Zhu y col. (2005) Infect Immun 73(10):6838-45.
 [8] Cendron y col. (2011) Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun. 67:531-5.
 15 [9] Mascioni y col. (2009) J Biol Chem 284:8738-46.
 [10] Pizza y col. (2008) Vaccine 26 Supl 8:146-8.
 [11] Malito y col. (2013) PNAS USA 110:3304-9.
 [12] Marshall y col. (2012) Pediatr Infect Dis J 31:1061-8.
 [13] McNeil y col. (2013) Microbiol Mol Biol Rev 77:234-52.
 20 [14] Serruto y col. (2012) Vaccine 30 Supl 2: B87-97.
 [15] Scarselli y col. (2011) Sci Transl Med 3:91ra62.
 [16] Documento WO2011/051893.
 [17] Documento WO2010/046715.
 25 [18] Schneider y col. (2009) Nature 458:890-5.
 [19] Documento WO2011/126863.
 [20] Beernink y col. (2010) Clin Vaccine Immunol 17:1074-8.
 [21] Beernink y col. (2011) J Immunol 186:3606-14.
 [22] Rossi y col. (2013) Vaccine 31:5451-7.
 [23] van der Veen y col. (2014) Infect Immun PMID 24379280.
 30 [24] Johnson y col. (2012) PLoS Pathogen 8:e1002981.
 [25] Pajon y col. (2012) Infect Immun 80:2667-77.
 [26] Granoff y col. (2013) Clin Vaccine Immunol 20:1099-107.
 [27] Documento WO2014/030003.
 [28] Beernink y col. (2008) Infect Immun 76:4232-40.
 35 [29] Scarselli y col. (2009) J Mol Biol 386:97-108.
 [30] Giuntini y col. (2012) PLoS One 7:e34272.
 [31] Vu y col. (2012) Sci Rep 2:341.
 [32] Faleri y col. (2013) FASEB J fj. 13-239012.
 [33] Johnson (2013) Arch Biochem Biophys 531:100-9.
 40 [34] Bruylants y col. (2005) Current Medicinal Chemistry 12:2011-20.
 [35] Veggi y col. (2012) Biochemistry 51:9384-93.
 [36] Pizza y col. (2000) Science 287:1816-1820.
 [37] Documento WO2007/028408.
 [38] <http://pubmlst.org/neisseria/>
 45 [39] Budroni y col. (2011) PNAS USA 108:4494-99.
 [40] Goldschneider y col. (1969) J. Exp. Med. 129:1307-26.
 [41] Santos y col. (2001) Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 8:616-23.
 [42] Frasc y col. (2009) Vaccine 27S:B112-6.
 [43] Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20ª edición, ISBN: 0683306472.
 50 [44] Documento WO03/009869.
 [45] Vaccine Design... (1995) eds. Powell y Newman. ISBN: 030644867X. Plenum.
 [46] Tettelin y col. (2000) Science 287:1809-1815.
 [47] Documento WO00/66741.

- [48] Martin y col. (1997) *J Exp Med* 185(7):1173-83.
 [49] Documento WO96/29412.
 [50] Perkins-Balding y col. (2003) *Microbiology* 149:3423-35.
 [51] Documento WO01/55182.
 5 [52] Documento WO01/38350.
 [53] Documento WO00/23595.
 [54] Giuliani y col. (2006) *Proc Natl Acad Sci USA*. 103:10834-9.
 [55] Documento WO2004/032958.
 [56] Costantino y col. (1992) *Vaccine* 10:691-698.
 10 [57] Costantino y col. (1999) *Vaccine* 17:1251-1263.
 [58] Documento WO03/007985.
 [59] Watson (2000) *Pediatr Infect Dis J* 19:331-332.
 [60] Rubin (2000) *Pediatr Clin North Am* 47:269-285, v.
 [61] Jedrzejewski (2001) *Microbiol Mol Biol Rev* 65:187-207.
 15 [62] Bell (2000) *Pediatr Infect Dis J* 19:1187-1188.
 [63] Iwarson (1995) *APMIS* 103:321-326.
 [64] Gerlich y col. (1990) *Vaccine* 8 Suppl:S63-68 & 79-80.
 [65] *Vaccines* (1988) eds. Plotkin y Mortimer. ISBN 0-7216-1946-0.
 [66] Del Giudice y col. (1998) *Molecular Aspects of Medicine* 19:1-70.
 20 [67] Gustafsson y col. (1996) *N. Engl. J. Med.* 334:349-355.
 [68] Rappuoli y col. (1991) *TIBTECH* 9:232-238.
 [69] Sutter y col. (2000) *Pediatr Clin North Am* 47:287-308.
 [70] Zimmerman y Spann (1999) *Am Fam Physician* 59:113-118, 125-126.
 [71] McMichael (2000) *Vaccine* 19 Suppl. 1:S101-107.
 25 [72] Schuchat (1999) *Lancet* 353(9146):51-6.
 [73] Documento WO02/34771.
 [74] Dale (1999) *Infect Dis Clin North Am* 13:227-43, viii.
 [75] Ferretti y col. (2001) *PNAS USA* 98: 4658-4663.
 [76] Kuroda y col. (2001) *Lancet* 357(9264):1225-1240; véanse también las páginas 1218-1219.
 30 [77] Jones (2001) *Curr Opin Investig Drugs* 2:47-49.
 [78] Ravenscroft y col. (1999) *Vaccine* 17:2802-2816.
 [79] Documento WO03/080678.
 [80] Divulgación de Investigación, 453077 (Enero de 2002).
 [81] Documento EP-A-0372501.
 35 [82] Documento EP-A-0378881.
 [83] Documento EP-A-0427347.
 [84] Documento WO93/17712.
 [85] Documento WO94/03208.
 [86] Documento WO98/58668.
 40 [87] Documento EP-A-0471177.
 [88] Documento WO91/01146.
 [89] Falugi y col. (2001) *Eur J Immunol* 31:3816-3824.
 [90] Baraldo y col. (2004) *Infect Immun* 72(8):4884-7.
 [91] Documento EP-A-0594610.
 45 [92] Ruan y col. (1990) *J Immunol* 145:3379-3384.
 [93] Documento WO00/56360.
 [94] Kuo y col. (1995) *Infect Immun* 63:2706-13.
 [95] Michon y col. (1998) *Vaccine*. 16:1732-41.
 [96] Documento WO02/091998.
 50 [97] Documento WO01/72337.
 [98] Documento WO00/61761.
 [99] Documento WO00/33882
 [100] Lees y col. (1996) *Vaccine* 14:190-198.
 [101] Documento WO95/08348.
 55 [102] Patente de los Estados Unidos 4.882.317
 [103] Patente de los Estados Unidos 4.695.624
 [104] Porro y col. (1985) *Mol Immunol* 22:907-919.s
 [105] Documento EP-A-0208375
 [106] Documento WO00/10599
 60 [107] Gevertz y col. *Med. Microbiol. Immunol.*, 165: 171-288 (1979).
 [108] Patente de los Estados Unidos 4.057.685.
 [109] Patentes de los Estados Unidos 4.673.574; 4.761.283; 4.808.700.
 [110] Patente de los Estados Unidos 4.459.286.
 [111] Patente de los Estados Unidos 4.965.338
 65 [112] Patente de los Estados Unidos 4.663.160.
 [113] Patente de los Estados Unidos 4.761.283

- [114] Patente de los Estados Unidos 4.356.170
 [115] Documento WO02/09643.
 [116] Katial y col. (2002) Infect Immun 70:702-707.
 [117] Documento WO01/52885.
 5 [118] Patente europea 0301992.
 [119] Bjune y col. (1991) Lancet 338(8775):1093-1096.
 [120] Frasch y col. (2001) chapter 7 of Methods in Molecular Medicine, volumen 66 ('Meningococcal Vaccines: Methods and Protocols', eds. Pollard & Maiden).
 [121] Fukasawa y col. (1999) Vaccine 17:2951-2958.
 10 [122] Documento WO02/09746.
 [123] Rosenqvist y col. (1998) Dev. Biol. Stand. 92:323-333.
 [124] Patente europea 0011243.
 [125] Fredriksen y col. (1991) NIPH Ann. 14(2):67-80.
 [126] Documento WO01/91788.
 15 [127] Documento WO2004/019977.
 [128] Patente de los Estados Unidos 6.558.677.
 [129] Documento WO01/09350.
 [130] Patente europea 0449958.
 [131] Documento EP-A-0996712.
 20 [132] Documento EP-A-0680512.
 [133] Documento WO02/062378.
 [134] Documento WO99/59625.
 [135] Patente de los Estados Unidos 6.180.111.
 [136] Documento WO01/34642.
 25 [137] Peeters y col. (1996) Vaccine 14:1008-1015.
 [138] Vermont y col. (2003) Infect Immun 71:1650-1655.
 [139] Documento WO2004/014417.
 [140] Documento WO2005/004908.
 [141] Documento WO2006/081259.
 30 [142] Documento WO98/56901.
 [143] Claassen y col. (1996) 14(10):1001-8.
 [144] Documento WO99/10497.
 [145] Steeghs y col. (2001) The EMBO Journal 20:6937-6945.
 [146] Fisseha y col. (2005) Infect Immun 73:4070-80.
 35 [147] Documento WO00/25811.
 [148] Documento WO2004/015099.
 [149] Documento WO2004/046177.
 [150] Documento WO2006/046143.
 [151] Adu-Bobie y col. (2004) Infect Immun 72:1914-19.
 40 [152] Documento WO2011/036562.
 [153] Koeberling y col. (2014) Vaccine 32:2688-95.
 [154] Documento WO2013/033398.
 [155] Documento WO2013/113917.
 [156] Needleman & Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48, 443-453.
 45 [157] Rice y col. (2000) Trends Genet 16:276-277.
 [158] Documento WO01/64920.
 [159] Documento WO03/020756.
 [160] Documento WO2004/048404.
 [161] Documento WO2004/094596
 50 [162] Documento WO2006/024954.
 [163] Documento WO2007/060548.
 [164] Documento WO2009/104097.
 [165] Documento WO2013/132452.

LISTA DE SECUENCIAS

55 >SEQ ID NO: 1 [MC58, v1]

MNRTAFCCLSLTTALILTACSSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVRKNE
 KLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALT
 AFQTEQIQDSEHSGKMKVAKRQFRIGDIAGEHTSFDKLEPEGGRATYRGTAFGSDDAGGKLTYYTI
 DFAAQQGNKIEHLKSPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLGIFGGKAQE
 VAGSAEVKTVNGIRHIGLAAKQ

>SEQ ID NO: 2 [2996, v2]

MNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQSVRKNE
KLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHS
AVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSFLVSVGLGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGK
LTYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGT
YHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

>SEQ ID NO: 3 [M1239, v3]

MNRTAFCCLSLTTALILTACSSGGGGSGGGVAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLED
SIPQNGTLTLSAQGAEKTFKAGDKDNSLNTGKLNKDKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQ
IYKQNHSAVVALQIEKINNPDKTDSLINQRSFLVSVGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAF
SSDDPN GRLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLEQNVELAAAELKADEKSHAVILGDTRYG
SEEKGT YHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

5 >SEQ ID NO: 4 [2996 maduro]

CSSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLKLAQAQGAEKTYG
NGDSLNTGKLNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHS
AVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSFLVSVGLGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGG
KLT
Y
T
I
D
F
A
A
K
Q
G
H
G
K
I
E
H
L
K
T
P
E
Q
N
V
E
L
A
A
A
E
L
K
A
D
E
K
S
H
A
V
I
L
G
D
T
R
Y
G
S
E
E
K
G
T
Y
H
L
A
L
F
G
D
R
A
Q
E
I
A
G
S
A
T
V
K
I
G
E
K
V
H
E
I
G
I
A
G
K
Q

>SEQ ID NO: 5 [2996 ΔG]

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTG
KLNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHS
AVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSFLVSVGLGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGG
KLT
Y
T
I
D
F
A
A
K
Q
G
H
G
K
I
E
H
L
K
T
P
E
Q
N
V
E
L
A
A
A
E
L
K
A
D
E
K
S
H
A
V
I
L
G
D
T
R
Y
G
S
E
E
K
G
T
Y
H
L
A
L
F
G
D
R
A
Q
E
I
A
G
S
A
T
V
K
I
G
E
K
V
H
E
I
G
I
A
G
K
Q

>SEQ ID NO: 6 [NHBA]

MFKRSVIAMACIFALSACGGGGGGSPDVKSADTLSKPAAPVVSEKETEAKEDAPQAGSQGQGA
 PSAQGSQDMAAVSEENTGNGGAVTADNPKNEDEVAQNDMPQNAAGTDSSTPNHTPDPNMLAGN
 MENQATDAGESSQPANQPDMANAADGMQGGDDPSAGGQNAAGNTAAQGANQAGNNQAAGSSDPI P
 ASNPAANGGSNFGRVLDLANGVLDIGPSQNI TLTHCKGDS CSGNNFLDEEVQLKSEFEKLSDA
 DKISNYKKDGKNDK FVGLVADSVQMKGINQYII FYKPKPTS FARFRRSARSRRSLPAEMPLIP
 VNQADTLIVDGEAVSLTGHSIGNIFAPEGNRYRLTYGAEKLPGGSYALRVQGEPAKGEMLAGAA
 VYNGEVLHFHTENGRPYPTRGRFAAKVDFGSKSV DGI I DSGDDLHMGTQKFKAIDGNGFKGT
 WTENSGDVS GKFYGPAGEEVAGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD

>SEQ ID NO: 7 [NadA]

MSMKHFPSKVLTTAILATFCSGALAATSDDDVKKAATVAIVAAAYNNGQEINGFKAGETIYDIG
 EDGTITQKDATAADVEADDFKGLGLKVVVTLTKTVNENKQNVDAKVKAAESEIEKLTTKLAD
 TDAALADTDAALDETTNALNKLGENITTFEETKTNI VKI DEKLEAVADTVDKHAEAFNDIAD
 SLDETNTKADEAVKTANEAKQTAEETKQNVDAKVKAAETAAGKAEAAAGTANTAADKAEAVAA
 KVTDIKADIATNKADI AKNSARIDSLDKNVANLRKETROGLAEQAALSGLFQPYNVGRFNVTA
 AVGGYKSES AVAIGTGFRFTENFAAKAGVAVGTSSGSSAAYHVG VNYEW

5 **>SEQ ID NO: 8 [NspA]**

MKKALATLIALALPAAALAE GASGFYVQADAAHAKASSSLGSAKGFSPRISAGYRINDLRF AV
 DYTRYKNYKAPSTDFKLYSIGASAIYDFDTQSPVKPYL GARLSLN RASVDLGGSDSFSQTSIG
 LGVLTGVS YAVTPNVLDAGYRYNYIGKVNTVKNVRS GELSAGVRVKF

>SEQ ID NO: 9 [HmbR]

MKPLQMLPIAALVGSIFGNPVLAADEAATETTPVKAEIKAVRVKGQRNAPAAVERVNLNRIKQ
 EMIRDNDLVRYSTDVGLSDSGRHQKGFVAVRGVEGNRVGVSIDGVNLPDSEENSLYARYGNFN
 SSRLSIDPELVRNIEIVKGADSFNTGSGALGGGVNYQTLQGRDLLLDDRQFGVMMKNGYSTRN
 REWTNTLGFGVSNDRVDAALLYSQRRGHETESAGNRGYAVEGEGSGANIRGSARGIPDSSKHK
 YNHHALGKIAYQINDNHRIGASLNGQQGHNYTVEESYNLTASSWREADDVNRRRNANLFYEW
 PDSNWLSLKA DFYQKTKVA AVNNKGSFPMDYSTWTRNYNQDLDEIYNRSM DTRFKRFTLR
 LD SHPLQLGGGRHRLSFKTFVSRDFENLN RDYYFSGRVVRTTSSIQHPVKTTNYGFSLS DQ
 IQWNDV FSSRAGIRYDHTKMT PQELNAECHACDKTPPAANTYKGWSGFVGLAAQLNQAWRVGY
 DITSGYRVPNASEVYFTYNHGSGNWL PNP NLKAERSTHTLSLQGRSEKGM LDANLYQS NYRN
 FLSEEQKLTTSGTPGCTEENAYYGICSDPYKEKLDWQMKNI DKARIRGIELTGRLNVDKVASF
 VPEGWKLFGSLGYAKSKLSGDNSLLSTQPLKVIAGIDYESPSEKGVFSRLTYLGAKKV KDAQ
 YTVYENKGWGTPLQKKVKDY PWNKSAYVFDMYGFYKPAKNLTLRAGVYNLFNRKYTTWDSL R
 GLYSYSTTNAVDRD GKLDRYRAPGRNYAVSLEWKF

>SEQ ID NO: 10 [NhhA]

MNKIYRI IWN S ALN AWVVVSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLFATVQASANN EEQEEDLYLD
PVQRTVAVLI VNSDKEGTGEKEKVEENS DWAVYFNEKGVLTAREITL KAGDNLKI KQNGTNT
YSLKKDLTDLTSVGT EKLSFSANGNKVNITSDTKGLNFAKETAGTNGD TT VHLNGIGSTLTD
LLNTGAT TNVTNDNVT DDEKKRAASVKDVLNAGWNIKGVKPGTTASDNVDFVRTYDTVEFLSA
DTKTTTVNVE SKDNGKKTEVKIGAKTSVIKEKDGKLVTKDKGGENGSSTDEGEGLVTAKEVID
AVNKAGWRMKT TTANGQTGQADKFETVTSGTNVT FASGKGT TATVSKDDQGNITVMYDVNVGD
ALNVNQLQNSGWNLD SKAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMD ETVNINAGNNIEITRNGKNIDIAT
SMTPQFSSVSLGAGADAPTLSVDGDALNVGSKKDNKPVRI TNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQ
NLNNRIDNVDGNARAGIAQAIATAGLVQAYLP GKSMMAIGGGTYRGEAGYAI GYSSISDGGNW
IIKGTASGNSRGHFGASASVGYQW

>SEQ ID NO: 11 [App]

MKTTDKRTTETHRKAPKTGRIRFSPAYLAICLSFGILPQAWAGHTYFGINYQYRDFAE NKGK
FAVGA KDIEVYNKKGELV GKSMTKAPMIDFSVVS RNVGVAALVGDQYIVSVAHNGGYN NVDFGA
EGRNPDQH RFTYKIVKRNNYKAGTKGHPYGGDYHMPRLHKFVTDAEPVEMTSYMDGRKYIDQN
NYPDRVRI GAGRQYWRSEDEPEN NRESSYHIASAYSWL VGGNTFAQNGSGGGTVNLGSEKIKH
SPYGF LPTGGSFGDSGSPMFIYDAQKQKWLINGVLQTGNPYIGKSNGFQLVRKDWFYDEIFAG
DTHSVFYEPRQNGKYSFNDDNNGTGKINAKHEHNSLPNRLKTRTVQLFNVSLSETAREPVYHA
AGGVNSYRPRLNNGENISFIDEGKGELIILTSNINQGAGGLYFQGDFTVSPENNETWQAGVHI
SEDSTVTWKVNGVANDRLSKI GKGLTHVQAKGENQGSISVGDGTVILDQQADDKGGKQAFSEI
GLVSGRGTVQLNADNQFNPKLYFGFRGGRLDLNGHSLSFHRIQNTDEGAMIVNHNQDKESTV
TITGNKDIATTGNNNSLDSKKEIAYNGWFGEKDTTKTNGRLNLVYQPAAEDRTLLLSGGTNLN
GNITQTNGKLFESGRPTPHAYNHLNDHWSQKEGIPRGEIVWDNDWINRTFKAENFQIKGGQAV
VSRNVAKVKGDWHL SNHAQAVFGVAPHQSHTICTRSDWTGLTNCVEKTI TDDKVIASLTKTDI
SGNVDLADHAHLNLTGLATLNGNLSANGDTRYTVSHNATQNGNLSLVGNAQATFNQATLNGNT
SASGNASFNLS DHAVQNGSLT LSGNAKANVSHSALNGNVSLADKAVFHFESSRFTGQISGGKD
TALHLKDSEWTLPSGTELG NNLNDNATITLNSAYRHDAAGAQTGSATDAPRRRSRRSRLLS
VTPPTSVESRFNTLT VNGKLNQGTFRFMSE LFGYRSDK LKLAESSEGT YTLAVNNTGN EPAS
LEQLTVVEGKDNKPLSENLF TLQNEHVDAGAWRYQLIRKDG EFR LHNPVKEQELSDKLGKAE
AKKQAEKDNAQSLDALIAAGRDAVEKTESVAEPARQAGGENVGIMQAE EKKRVQADKDTALA
KQREAE TRPATTAFFPRARRARDLPQLQPQPQPQRDLISRYANGLSEFSATLNSVFAVQD
ELDRVFAEDRRNAVWTS GIRDTKHYRSQDFRAYRQQTDLRQIGMQKNLGSGRV GILF SHNRTE
NTFDDGIGNSARLAHGAVFGQY GIDRFYIGISAGAGFSSGSLSDGIGGKIRRRVLHYGIQARY

RAGFGGFGIEPHIGATRYFVQKADYRYENVNIATPGLAFNRYRAGIKADYSFKPAQHISITPY
LSLSYTDAA S GKV RTRVNTAVLAQDFGKTRSAEWGVNAEIKGF T LSLHAAA AKGPQLEAQHSA
GIKLG YRW

5

>SEQ ID NO: 12 [Omp85]

MKLLKQIASALMMLGISPLALADFTIQDIRVEGLQRTEPSTVFNYLPVKVGD TYNDTHGSAI IK
SLYATGFFDDVRVETADGQLLLTVIERPTIGSLNITGAKMLQNDAIKKNLESFGLAQSQYFNQ
ATLNQAVAGLKEEYLRGKLN IQITPKVTKLARNRVDIDITIDEGKSAKITDIEFEGNQVYSD
RKL MRQMSL TEGGIWTLTRSNQFNEQKFAQDMEKVTDFYQNNGYDFRILDTDIQTNE DKTK
QTIKITVHEGGRFRWGKVSIEGDTNEVPKAELEKLLTMKPGK WYERQQMTAVLGEIQNRMGSA
GYAYSEISVQPLPNAETKTVDVFLHIEPGRKIYVNEIHITGNNKTRDEVVRREL RQMESAPYD
TSKLQRSKERVE LLGYFDNVQFD AVPLAGTPDKVDLNM SLTERSTGSLDLSAGWVQDTGLVMS
AGVSQDNLFGTGKSAALRASRSKTTLNGSLSFTDPYFTADGVSLGYDVY GKAFDPRKASTSIK
QYKTTTAGAGIRMSVPVTEYDRVNFGLVAEHLTVNTY NKAPKHYADFIKKYKTDGTDG SFKG
WLYKGTVGWGRNKTD SALWPTRGYLTGVNAEIALPGSKLQYYSATHNQ TWFFPLSKFTLMLG
GEVGIAGGYGRTKEIPFFENFYGGGLGSVRGYESGTLGPKVYDEYGEKISYGGNKKANVSAEL
LFPMPGAKDARTVRLSLFADAGSVWDGKTYDDNSSSATGGRVQNIYGAGNTHKSTFTNELRYS
AGGAVTWLSPLGPMKFSYAYPLKKKPEDEIQRFQFQLGTTF

>SEQ ID NO: 13 [NMB2091]

MVSAVIGSAAVGAKS AVDRRTTGAQTDDNVMALRIETTARSYLRQNNQTKGYTPQISVVG YDR
HLLLLGQVATEGEKQFVGQIARSEQA AEGVYNYITVASLPRTAGDIAGDTWNTSKVRATLLGI
SPATRARVKIVTYGNV TYVMGILTPEEQAQITQKVSTTVGVQKVITLYQNYVQR

>SEQ ID NO: 14 [NHBA, fusión]

MASPDVKSADT LSKPAAPVVSEKETEAKEDAPQAGSQGQGAPSAQGGQDMAAVSEENTGNGGA
AATDKPKNEDEGAQN DMPQNAADTDSLTPNHTPASNMPAGNMENQAPDAGESEQ PANQPD MAN
TADGMQGD DDP SAGGENAGNTAAQGTNQAENNQTAGSQNPASSTNPSATNSGGDFGR TNVGN SV
VIDGPSQ NITLTHCKGDSCSGNNFLDEEVQLKSEFEKLSADAKI SNYKKGKNDGKNDK FVGL
VADSVQMKGINQYIIIFYKPKPTS FARFRRSARSRRSLPAEMPLI PVNQADTLIVDGEAVSLTG
HSGNIFAPEGNYRYLT YGAEKLPGGSYALRVQGEPSKGEMLAGTAVYNGEVLHFHTENGRPSP
SRGRFAAKVDFGSKSVDGIIDSGDGLHMG TQKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVS GKFYGPAG
EEVAGKYSYRPTDAEKGGFVGFAGKKEQDGS GGGGATYKVD EYHANARFAIDHFNTSTNVGGF
YGLTGSVEFDQAKRDGKIDITIPVANLQSGSQHFTDHLKSADIFDAAQY PDIRFVSTKFNFN G
KKLVSVDGNLTMHGKTAPVKLKA EKFN CYQSPMAKTEVCGGDFSTTIDRTKWGV DYL VNVGMT
KSVRIDIQIEAAKQ

5 **>SEQ ID NO: 15 [NadA, fragmento]**

ATNDDDVKKAATVAIAAAYNNGQEINGFKAGETIYDIDEDGTITKKDATAADVEADDFKGLGL
KKVVNTLTKTVNENKQNVDAKVKA AESEIEKLTTKLADTDAALADTDAALDATTNALNKLGEN
ITTFAEETKTNI VKIDEKLEAVADTVDKHAEAFNDIADSLDETNTKADEAVKTANEAKQTAE E
TKQNVDAKVKAAETAAGKAEAAAAGTANTAADKAEVA AKVTDIKADIATNKDNI AKKANSADV
YTREESDSK FVRIDGLNATTEKLDTRLASAEKSIADHDTRLNGLDKTVSDLRKETRQGLAEQA
ALSGLFQPYNVG

>SEQ ID NO: 16 [MC58, ΔG]

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVRKNEK LKLAQAQGA EKTYGNGDSLNTGKLKN
DKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTA FQTEQIQDSEHSGKMVAKRQFRIGD
IAGEHTSFDKLP EGGRATYRGTAFGSDDAGGKLT YTIDFAAKQNGKIEHLKSP ELNVDLAAA
DIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEKGSYSLGIFGGKAQEVAGSAEVKTVNGIRHIGLAAKQ

>SEQ ID NO: 17 [M1239, ΔG]

VAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDSIPQNGTLT LSAQGA EKTFKAGDKD NSLNTGK
LKNDKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPDKTDSLINQRSFL

10

VSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNGLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLEQNVELA
AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

>SEQ ID NO: 18 [fusión 'de tipo silvestre']

MGPDS DRLQRRVAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLKLAQQGAEKTYG
 NGDSLNTGKLNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSVVALQIEKINNPDKID
 SLINQRSFLVSGLGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAQGHGKIEHLK
 TPEQNVELAAAEKKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHE
 IGIAGKQSGPDS DRLQRRVAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDSIPQNGTLTLA
 QGAEKTFKAGDKDNSLNTGKLNKDKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVALQ
 IEKINNPDKTDSLINQRSFLVSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTK
 KQGYGRIEHLKTLEQNVELAAAEKKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGS
 ATVKIGEKVHEIGIAGKQSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVRKNEKL
 KLAQQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAF
 QTEQIQDSEHSGKMAKRQFRIGDIAGEHTSFDKLEGGGRATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDF
 AAKQNGKIEHLKSPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLGIFGGKAEVA
 GSAEVKTVNGIRHIGLAAKQ

>SEQ ID NO: 19 [v2 mutante S58V/I149R]

MNRTAFCCLSLTAALILTACSSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQVVRKNE
 KLKLAQQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVV
 ALQIEKINNPDKIDSLINQRSFRVSGLGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLYTID
 FAAQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAEKKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEI
 AGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

5 **>SEQ ID NO: 20 [enlazador]**
 GSGGGG

>SEQ ID NO: 21 [enlazador]
 GPDS DRLQRR

10 **>SEQ ID NO: 22 [enlazador]**
 GSGPDS DRLQRR

>SEQ ID NO: 23 [enlazador]
 GKG PDS DRLQRR

>SEQ ID NO: 24 [secuencia N-terminal]
 MGPDS DRLQRR

15 **>SEQ ID NO: 25 [secuencia N-terminal]**
 MAS

>SEQ ID NO: 26 [enlazador]
 LEHHHHHH

>SEQ ID NO: 27 [secuencia 2-3-1 mutante, A]

MGPDSDRLQQRVAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQVVRKNEKLLAAQGAEKTYG
 NGDSLNTGKLNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKID
 SLINQRSFRVSGLGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAKQGHGKIEHLK
 TPEQNVELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHA
 IGIAGKQSGGGGVAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDVLPQNGTLTLSAQGAEKTF
 KAGDKDNSLNTGKLNKDKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNP
 DKTDSLINQRSFRVSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKKQGYGRI
 EHLKTLEQNVELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGE
 KVHAIGIAGKQSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVSKNEKLLAAQGA

EKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFQTEQIQD
 SEHSGKMAKRQFRIGDIAGEHTSFDKLEGGGRATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDFAAKQNGN
 KIEHLKSPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLGIFGGKAQEVAGSAEVKT
 VNGIRHIGLAAKQ

>SEQ ID NO: 28 [secuencia 2-3-1 mutante, A, sin líder]

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQVVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLN
 DKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSFRVSG
 LGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAA
 ELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHAIGIAGKQSGGG
 GVAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDVLPQNGTLTLSAQGAEKTFKAGDKDNSLNTG
 KLNKDKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPDKTDSLINQRSF
 RVSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLEQNV
 ELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHAIGIAGKQ
 SGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVSKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNT
 GKLNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFQTEQIQDSEHSGKMAKRQ
 FRIGDIAGEHTSFDKLEGGGRATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDFAAKQNGKIEHLKSPELN
 VDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLGIFGGKAQEVAGSAEVKT
 VNGIRHIGLAAKQ

>SEQ ID NO: 29 [secuencia 2-3-1 mutante, B]

MGPDSDRLQQRVAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQVVRKNEKLLAAQGAEKTYG
 NGDSLNTGKLNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKID
 SLINQRSFRVSGLGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAKQGHGKIEHLK
 TPEQNVELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVH
 EIGIAGKQSGGGGVAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDVLPQNGTLTLSAQGAEKTF
 KAGDKDNSLNTGKLNKDKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNP
 DKTDSLINQRSFRVSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKKQGYGRI
 EHLKTLEQNVELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGE
 KVHEIGIAGKQSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVSKNEKLLAAQGA
 EKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFQTEQIQD
 SEHSGKMAKRQFRIGDIAGEHTSFDKLEGGGRATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDFAAKQNGN
 KIEHLKSPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLGIFGGKAQEVAGSAEVKT
 VNGIRHIGLAAKQ

>SEQ ID NO: 30 [secuencia 2-3-1 mutante, B, sin líder]

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQVVRKNEKLLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLN
 DKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSF**R**VSG
 LGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAE
 LKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQSGGG
 GVAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDV**I**PQNGTLTLSAQGAEKTFKAGDKDNSLNTG
 KLKNDKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPDKTDSLINQRSF
RVSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLEQNVEL
 AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ
 SGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSV**S**KNEKLLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNT
 GKLNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFOEQIQDSEHSGKMVAKRQ
 FRIGDIAGEHTSFDKLPEGGRATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDFAAKQGNKIEHLKSPELNV
 DLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEKGSYSLGIFGGKAQEVAGSAEVKTVNGIRHIGLAAK
 Q

>SEQ ID NO: 31 [v2 mutante, Xaa 32 es cualquier aminoácido, Xaa 123 no es L]

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQXVRKNEKLLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLN
 DKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSFXVSG
 LGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAE
 LKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

5 **>SEQ ID NO: 32 [v3 mutante, Xaa 32 es cualquier aminoácido, Xaa 126 no es L]**

VAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDXIPQNGTLTLSAQGAEKTFKAGDKDNSLNTGK
 LKNDKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPDKTDSLINQRSFX
 VSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLEQNVELA
 AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

>SEQ ID NO: 33 [v2, cepa 8047, tipo silvestre]

MNRTAFCCLSLTTALILTACSSGGGGVAADIGARLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQSVRNE
 KLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVV
 ALQIEKINNPDKIDSLINQRSFLVSGLGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLYTID
 FAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAEELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEI
 AGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

>SEQ ID NO: 34 [v2, cepa 8047, ΔG]

10

VAADIGARLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQSVRNEKLLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLN
 DKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSFLVSG
 LGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAE
 LKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

>SEQ ID NO: 35 [v2 de tipo silvestre para mutagenia por ejemplo para enfoque GMMa]

VAADIGARLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQSVRNEKLLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLN
 DKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSFLVSG
 LGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAE
 LKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

>SEQ ID NO: 36 [v3 de tipo silvestre para mutagenia por ejemplo para enfoque GMMA]

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLN
DKVSRFDFIRQIEVDGKLITLESGEFQVYKQSHSALTALQTEQVQDSEDSGKMOVAKRQFRIGD
IAGEHTSFDKLPKGGSATYRGTAFSGDDAGGKLTYTIDFAAKQGHGKIEHLKSPELNVELATA
ELKADEKSHAVILGDTRYGGEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIREKVHEIGIAGKQ

>SEQ ID NO:37: variante v3 de fHbp de N. meningitidis en la que el resto 32 no es S, el resto 126 no es L

VAADIGTGLA DALTAPLDHK DKGLKSLTLE DXIPQNGTTL LSAQGAEKTF KAGDKDNSLN 60
TGKLNKNDKIS RFDVQKIEV DGQTITLASG EFQIYKQNH AVVALQIEKI NNPDKTDSL 120
NQRSFXVSGL GGEHTAFNQL PGGKAEYHGK AFSSDDPNR LHYSIDFTTK QGYGRIEHLK 180
TLEQNVELAA AELKADEKSH AVILGDTRYG SEEKGTYHLA LFGDRAQEIAGSATVKIGEK 240
VHEIGIAGKQ

5 > SEQ ID NO:38: v3 de fHbp de N. meningitidis en la que el resto 32 no es S, el resto 123 no es L, el resto 240 no es E

VAADIGAGLA DALTAPLDHK DKSLSQSLTLD QXVRKNEKLL LAAQGAEKTY GNGDSLNTGK 60
LKNKDKVSRFD FIRQIEVDGQ LITLESGEFQ IYKQDHS AVVALQIEKINNP DKIDSLINQR 120
SFXVSGLGGE HTAFNQLPDG KAEYHGKAFS SDDAGGKLT TYIDFAAKQGH GKIEHLKTPE 180
QNVELAAEL KADEKSHAVI LGDTRYGSEE KGTYHLALFG DRAQEIAGSA TVKIGEKVHX 240
IGIAGKQ

> SEQ ID NO: 39 [variante v2 de fHbp, en la que el resto 32 no es S, el resto 123 no es L, el resto 240 no es E]

CSSGGGGSGG GGVAADIGTG LADALTAPLD HXDKGLKSLT LEDSIPQNGT LTLAQAQAEK 60
TFKAGDKDNS LNTGKLNKNDK ISRFDVQKI EVDGQTITLA SGEFQIYKQNHSAVVALQIE 120
KIXNPDKTDS LINQRSFLVS GLGGEHTAFN QLPGGKAEYH GKAFSSDDPN GRLHYSIDFT 180

10 KKQGYGRIEH LKTLEQNVEL AAAELKADEK SHAVILGDTR YGSEEKGTYH LALFGDRAQX 240
IAGSATVKIG EKVHEIGIAG KQ

>SEQ ID NO: 40 [M1239, maduro]

CSSGGGGSGGGGGVAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLED SIPQNGTTLTLAQAQAEKTFK
AGDKDNSLNTGKLNKNDKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNP
KTDSLINQRSFLVSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKKQGYGRIE
HLKTLEQNVELAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEK
VHEIGIAGKQ

>SEQ ID NO: 41 [M1239, E243A, ΔG]

VAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLED SIPQNGTTLTLAQAQAEKTFKAGDKDNSLNTGK
LKNKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPDKTDSLINQRSFL
VSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLEQNVELA
AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHAIGIAGKQ

15 >SEQ ID NO: 42 [M1239, S32 V+E243A, AG]

VAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDVIPQNGTTLTLAQAQAEKTFKAGDKDNSLNTGK
LKNKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPDKTDSLINQRSFL
VSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLEQNVELA
AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHAIGIAGKQ

>SEQ ID NO: 43 [M1239, S32V+L126R+E243A, ΔG]

VAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDVPIQNGTLTLSAQGAEKTFKAGDKDNSLNTGK
LKNDKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNSAVVALQIEKINNPDKTDSLINQRSFR
VSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLEQNVELA
AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHAIGIAGKQ

>SEQ ID NO: 44 [M1239, S32V + L126R, ΔG]

VAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDVPIQNGTLTLSAQGAEKTFKAGDKDNSLNTGK
LKNDKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNSAVVALQIEKINNPDKTDSLINQRSFR
VSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLEQNVELA
AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

5 **>SEQ ID NO: 45 [v2 MUTANTE #3, ΔG]**

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQVVRKNEKLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLN
DKVSRFDVIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSFRVSG
LGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAE
LKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

>SEQ ID NO: 46 [MC58, v1, maduro]

CSSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVRKNEKLKLAQAQGAEKTYGNGDSL
NTGKLNKDKVSRFDVIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFTQTEQIQDSEHSGKMKVAK
RQFRIGDIAGEHTSFDKLEGGGRATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDFAAKQNGKIEHLKSP
ELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEKGSYSLGIFGGKAQEVAGSAEVKTVNGIRHIGLA
AKQ

>SEQ ID NO: 47 [v2 mutante, Xaa 32 es cualquier aminoácido, 123 no es L, 240 no es E]

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQXVRKNEKLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLN
DKVSRFDVIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSFXVSG
LGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAE
LKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHXIGIAGKQ

10

>SEQ ID NO: 48 [v3 mutante, Xaa 32 es cualquier aminoácido, 126 no es L, 243 no es E]

VAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDXIPQNGTLTLSAQGAEKTFKAGDKDNSLNTGK
LKNDKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNSAVVALQIEKINNPDKTDSLINQRSFX
VSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLEQNVELA
AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHXIGIAGKQ

>SEQ ID NO: 49 [v1 mutante, Xaa 34 no es R]

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVXKNEKLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLN
DKVSRFDVIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFTQTEQIQDSEHSGKMKVAKRQFRIGD
IAGEHTSFDKLEGGGRATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDFAAKQNGKIEHLKSP
ELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEKGSYSLGIFGGKAQEVAGSAEVKTVNGIRHIGLA
AKQ

15

>SEQ ID NO: 50 [v2 mutante]

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQVVRKNEKLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLN
DKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSFRVSG
LGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLTYYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAE
LKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHAIGIAGKQ

>SEQ ID NO: 51 [v3 mutante]

VAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDVPIQNGTLTLSAQAQGAEKTFKAGDKDNSLNTGK
LKNDKISRFDFVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPDKTDSLINQRSFR
VSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLEQNVELA
AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHAIGIAGKQ

5 **>SEQ ID NO: 52 [v1 mutante R41S]**

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVSKNEKLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLN
DKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFAQTEQIQDSEHSGKMVAKRQFRIGD
IAGEHTSFDKLPEGGRATYRGTAFGSDDAGGKLTYYTIDFAAKQGNKGIEHLKSPELNVDLAAA
DIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLGIFGGKAQEVAGSAEVKTVNGIRHIGLAAKQ

>SEQ ID NO: 53 [v2 mutante]

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLN
DKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSFRVSG
LGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLTYYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAE
LKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHAIGIAGKQ

>SEQ ID NO: 54 [v2 mutante]

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLN
DKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSFRVSG
LGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLTYYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAE
LKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

10

>SEQ ID NO: 55 [v3 mutante]

VAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDSIPQNGTLTLSAQAQGAEKTFKAGDKDNSLNTGK
LKNDKISRFDFVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPDKTDSLINQRSFR
VSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLEQNVELA
AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHAIGIAGKQ

>SEQ ID NO: 56 [v3 mutante]

VAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDSIPQNGTLTLSAQAQGAEKTFKAGDKDNSLNTGK
LKNDKISRFDFVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPDKTDSLINQRSFR
VSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRGLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLEQNVELA
AAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

15

>SEQ ID NO: 57 [v3 mutante, en la que el resto 32 es cualquier aminoácido excepto S, el resto 126 no es L, el resto 243 no es E]

VAADIGTGLA DALTAPLDHK DKGLKSLTLE D**X**IPQNGTLT LSAQGAECTF KAGDKDNSLN
TGKLNKNDKIS RFDFVQKIEV DGQTITLASG EFQIYKQNHNS AVVALQIEKI NNPDKTDSL
NQRSE**X**VSGL GGEHTAFNQL PGGKAEYHGK AFSSDDPNR LHYSIDFTKK QGYGRIEHLK
TLEQNVELAA AELKADEKSH AVILGDTRYG SEEKGTYHLA LFGDRAQEIA GSATVKIGE
VH**X**IGIAGKQ -250

LISTA DE SECUENCIAS

- 5 <110> GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.
- <120> POLIPÉPTIDOS DE FHBP MENINGOCÓCICOS MODIFICADOS
- <130> VN56307 WO
- <140>
- <141>
- 10 <150> EP 14177564.3
- <151> 17/07/2014
- <160> 60
- <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- 15 <211> 274
- <212> PRT
- <213> Neisseria meningitidis
- <400> 1

ES 2 722 773 T3

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

Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly
 20 25 30

Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
 35 40 45

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

Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp
 65 70 75 80

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
 85 90 95

Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser
 100 105 110

Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe
 115 120 125

Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala
 130 135 140

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

ES 2 722 773 T3

Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe
 165 170 175

Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala
 180 185 190

Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu
 195 200 205

Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His
 210 215 220

Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser
 225 230 235 240

Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser
 245 250 255

Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala
 260 265 270

Lys Gln

- <210> 2
- <211> 273
- <212> PRT
- <213> Neisseria meningitidis
- <400> 2

5

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

Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly
 20 25 30

Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
 35 40 45

Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
 50 55 60

Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp
 65 70 75 80

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
 85 90 95

ES 2 722 773 T3

Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser
 100 105 110

Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu
 115 120 125

Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn
 130 135 140

Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe
 145 150 155 160

Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser
 165 170 175

Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala
 180 185 190

Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn
 195 200 205

Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala
 210 215 220

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

His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala
 245 250 255

Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys
 260 265 270

Gln

<210> 3
 <211> 281
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 3

5

ES 2 722 773 T3

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

Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val
20 25 30

Ala Ala Asp Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu

ES 2 722 773 T3

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

<210> 4
 <211> 254

<212> PRT

<213> *Neisseria meningitidis*

<400> 4

ES 2 722 773 T3

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
 1 5 10 15
 Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
 20 25 30
 Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35 40 45
 Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
 50 55 60
 Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
 65 70 75 80
 Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
 85 90 95
 Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
 100 105 110
 Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
 115 120 125
 Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
 130 135 140
 Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
 145 150 155 160
 Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
 165 170 175
 His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
 180 185 190
 Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
 195 200 205
 Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
 210 215 220
 Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys

ES 2 722 773 T3

225

230

235

240

Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 5

<211> 247

<212> PRT

5 <213> Neisseria meningitidis

<400> 5

ES 2 722 773 T3

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
20 25 30

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

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60

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

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
85 90 95

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
100 105 110

Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly
115 120 125

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
130 135 140

His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
145 150 155 160

Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
165 170 175

Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
180 185 190

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

Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
210 215 220

Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu
225 230 235 240

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245

<210> 6
<211> 488

ES 2 722 773 T3

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 6

```

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

Ala Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Pro Asp Val Lys Ser Ala Asp
 20           25           30

Thr Leu Ser Lys Pro Ala Ala Pro Val Val Ser Glu Lys Glu Thr Glu
 35           40           45

Ala Lys Glu Asp Ala Pro Gln Ala Gly Ser Gln Gly Gln Gly Ala Pro
 50           55           60

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

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

Val Ala Gln Asn Asp Met Pro Gln Asn Ala Ala Gly Thr Asp Ser Ser
 100          105          110

Thr Pro Asn His Thr Pro Asp Pro Asn Met Leu Ala Gly Asn Met Glu
 115          120          125

Asn Gln Ala Thr Asp Ala Gly Glu Ser Ser Gln Pro Ala Asn Gln Pro
 130          135          140

Asp Met Ala Asn Ala Ala Asp Gly Met Gln Gly Asp Asp Pro Ser Ala
 145          150          155          160

Gly Gly Gln Asn Ala Gly Asn Thr Ala Ala Gln Gly Ala Asn Gln Ala
 165          170          175

```

ES 2 722 773 T3

Gly Asn Asn Gln Ala Ala Gly Ser Ser Asp Pro Ile Pro Ala Ser Asn
180 185 190

Pro Ala Pro Ala Asn Gly Gly Ser Asn Phe Gly Arg Val Asp Leu Ala
195 200 205

Asn Gly Val Leu Ile Asp Gly Pro Ser Gln Asn Ile Thr Leu Thr His
210 215 220

Cys Lys Gly Asp Ser Cys Ser Gly Asn Asn Phe Leu Asp Glu Glu Val
225 230 235 240

Gln Leu Lys Ser Glu Phe Glu Lys Leu Ser Asp Ala Asp Lys Ile Ser
245 250 255

Asn Tyr Lys Lys Asp Gly Lys Asn Asp Lys Phe Val Gly Leu Val Ala
260 265 270

Asp Ser Val Gln Met Lys Gly Ile Asn Gln Tyr Ile Ile Phe Tyr Lys
275 280 285

Pro Lys Pro Thr Ser Phe Ala Arg Phe Arg Arg Ser Ala Arg Ser Arg
290 295 300

Arg Ser Leu Pro Ala Glu Met Pro Leu Ile Pro Val Asn Gln Ala Asp
305 310 315 320

Thr Leu Ile Val Asp Gly Glu Ala Val Ser Leu Thr Gly His Ser Gly
325 330 335

Asn Ile Phe Ala Pro Glu Gly Asn Tyr Arg Tyr Leu Thr Tyr Gly Ala
340 345 350

Glu Lys Leu Pro Gly Gly Ser Tyr Ala Leu Arg Val Gln Gly Glu Pro
355 360 365

Ala Lys Gly Glu Met Leu Ala Gly Ala Ala Val Tyr Asn Gly Glu Val
370 375 380

Leu His Phe His Thr Glu Asn Gly Arg Pro Tyr Pro Thr Arg Gly Arg
385 390 395 400

Phe Ala Ala Lys Val Asp Phe Gly Ser Lys Ser Val Asp Gly Ile Ile
405 410 415

Asp Ser Gly Asp Asp Leu His Met Gly Thr Gln Lys Phe Lys Ala Ala
420 425 430

ES 2 722 773 T3

Ile Asp Gly Asn Gly Phe Lys Gly Thr Trp Thr Glu Asn Gly Ser Gly
 435 440 445

Asp Val Ser Gly Lys Phe Tyr Gly Pro Ala Gly Glu Glu Val Ala Gly
 450 455 460

Lys Tyr Ser Tyr Arg Pro Thr Asp Ala Glu Lys Gly Gly Phe Gly Val
 465 470 475 480

Phe Ala Gly Lys Lys Glu Gln Asp
 485

<210> 7
 <211> 364
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

5

<400> 7

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

Ala Thr Phe Cys Ser Gly Ala Leu Ala Ala Thr Ser Asp Asp Asp Val
 20 25 30

Lys Lys Ala Ala Thr Val Ala Ile Val Ala Ala Tyr Asn Asn Gly Gln
 35 40 45

Glu Ile Asn Gly Phe Lys Ala Gly Glu Thr Ile Tyr Asp Ile Gly Glu
 50 55 60

Asp Gly Thr Ile Thr Gln Lys Asp Ala Thr Ala Ala Asp Val Glu Ala
 65 70 75 80

Asp Asp Phe Lys Gly Leu Gly Leu Lys Lys Val Val Thr Asn Leu Thr
 85 90 95

Lys Thr Val Asn Glu Asn Lys Gln Asn Val Asp Ala Lys Val Lys Ala
 100 105 110

Ala Glu Ser Glu Ile Glu Lys Leu Thr Thr Lys Leu Ala Asp Thr Asp
 115 120 125

Ala Ala Leu Ala Asp Thr Asp Ala Ala Leu Asp Glu Thr Thr Asn Ala
 130 135 140

Leu Asn Lys Leu Gly Glu Asn Ile Thr Thr Phe Ala Glu Glu Thr Lys
 145 150 155 160

ES 2 722 773 T3

Thr Asn Ile Val Lys Ile Asp Glu Lys Leu Glu Ala Val Ala Asp Thr
 165 170 175

Val Asp Lys His Ala Glu Ala Phe Asn Asp Ile Ala Asp Ser Leu Asp
 180 185 190

Glu Thr Asn Thr Lys Ala Asp Glu Ala Val Lys Thr Ala Asn Glu Ala
 195 200 205

Lys Gln Thr Ala Glu Glu Thr Lys Gln Asn Val Asp Ala Lys Val Lys
 210 215 220

Ala Ala Glu Thr Ala Ala Gly Lys Ala Glu Ala Ala Ala Gly Thr Ala
 225 230 235 240

Asn Thr Ala Ala Asp Lys Ala Glu Ala Val Ala Ala Lys Val Thr Asp
 245 250 255

Ile Lys Ala Asp Ile Ala Thr Asn Lys Ala Asp Ile Ala Lys Asn Ser
 260 265 270

Ala Arg Ile Asp Ser Leu Asp Lys Asn Val Ala Asn Leu Arg Lys Glu
 275 280 285

Thr Arg Gln Gly Leu Ala Glu Gln Ala Ala Leu Ser Gly Leu Phe Gln
 290 295 300

Pro Tyr Asn Val Gly Arg Phe Asn Val Thr Ala Ala Val Gly Gly Tyr
 305 310 315 320

Lys Ser Glu Ser Ala Val Ala Ile Gly Thr Gly Phe Arg Phe Thr Glu
 325 330 335

Asn Phe Ala Ala Lys Ala Gly Val Ala Val Gly Thr Ser Ser Gly Ser
 340 345 350

Ser Ala Ala Tyr His Val Gly Val Asn Tyr Glu Trp
 355 360

<210> 8
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

5

<400> 8

Met Lys Lys Ala Leu Ala Thr Leu Ile Ala Leu Ala Leu Pro Ala Ala
 1 5 10 15

ES 2 722 773 T3

Ala Leu Ala Glu Gly Ala Ser Gly Phe Tyr Val Gln Ala Asp Ala Ala
 20 25 30

His Ala Lys Ala Ser Ser Ser Leu Gly Ser Ala Lys Gly Phe Ser Pro
 35 40 45

Arg Ile Ser Ala Gly Tyr Arg Ile Asn Asp Leu Arg Phe Ala Val Asp
 50 55 60

Tyr Thr Arg Tyr Lys Asn Tyr Lys Ala Pro Ser Thr Asp Phe Lys Leu
 65 70 75 80

Tyr Ser Ile Gly Ala Ser Ala Ile Tyr Asp Phe Asp Thr Gln Ser Pro
 85 90 95

Val Lys Pro Tyr Leu Gly Ala Arg Leu Ser Leu Asn Arg Ala Ser Val
 100 105 110

Asp Leu Gly Gly Ser Asp Ser Phe Ser Gln Thr Ser Ile Gly Leu Gly
 115 120 125

Val Leu Thr Gly Val Ser Tyr Ala Val Thr Pro Asn Val Asp Leu Asp
 130 135 140

Ala Gly Tyr Arg Tyr Asn Tyr Ile Gly Lys Val Asn Thr Val Lys Asn
 145 150 155 160

Val Arg Ser Gly Glu Leu Ser Ala Gly Val Arg Val Lys Phe
 165 170

<210> 9
 <211> 792
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 9

5

ES 2 722 773 T3

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

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

Pro Val Lys Ala Glu Ile Lys Ala Val Arg Val Lys Gly Gln Arg Asn
35 40 45

Ala Pro Ala Ala Val Glu Arg Val Asn Leu Asn Arg Ile Lys Gln Glu
50 55 60

Met Ile Arg Asp Asn Lys Asp Leu Val Arg Tyr Ser Thr Asp Val Gly

ES 2 722 773 T3

Leu Ser Ser Leu Lys Ala Asp Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Lys Val Ala
 325 330 335
 Ala Val Asn Asn Lys Gly Ser Phe Pro Met Asp Tyr Ser Thr Trp Thr
 340 345 350
 Arg Asn Tyr Asn Gln Lys Asp Leu Asp Glu Ile Tyr Asn Arg Ser Met
 355 360 365
 Asp Thr Arg Phe Lys Arg Phe Thr Leu Arg Leu Asp Ser His Pro Leu
 370 375 380
 Gln Leu Gly Gly Gly Arg His Arg Leu Ser Phe Lys Thr Phe Val Ser
 385 390 395 400
 Arg Arg Asp Phe Glu Asn Leu Asn Arg Asp Asp Tyr Tyr Phe Ser Gly
 405 410 415
 Arg Val Val Arg Thr Thr Ser Ser Ile Gln His Pro Val Lys Thr Thr
 420 425 430
 Asn Tyr Gly Phe Ser Leu Ser Asp Gln Ile Gln Trp Asn Asp Val Phe
 435 440 445
 Ser Ser Arg Ala Gly Ile Arg Tyr Asp His Thr Lys Met Thr Pro Gln
 450 455 460
 Glu Leu Asn Ala Glu Cys His Ala Cys Asp Lys Thr Pro Pro Ala Ala
 465 470 475 480
 Asn Thr Tyr Lys Gly Trp Ser Gly Phe Val Gly Leu Ala Ala Gln Leu
 485 490 495
 Asn Gln Ala Trp Arg Val Gly Tyr Asp Ile Thr Ser Gly Tyr Arg Val
 500 505 510
 Pro Asn Ala Ser Glu Val Tyr Phe Thr Tyr Asn His Gly Ser Gly Asn
 515 520 525
 Trp Leu Pro Asn Pro Asn Leu Lys Ala Glu Arg Ser Thr Thr His Thr
 530 535 540
 Leu Ser Leu Gln Gly Arg Ser Glu Lys Gly Met Leu Asp Ala Asn Leu
 545 550 555 560
 Tyr Gln Ser Asn Tyr Arg Asn Phe Leu Ser Glu Glu Gln Lys Leu Thr
 565 570 575

ES 2 722 773 T3

Thr Ser Gly Thr Pro Gly Cys Thr Glu Glu Asn Ala Tyr Tyr Gly Ile
580 585 590

Cys Ser Asp Pro Tyr Lys Glu Lys Leu Asp Trp Gln Met Lys Asn Ile
595 600 605

Asp Lys Ala Arg Ile Arg Gly Ile Glu Leu Thr Gly Arg Leu Asn Val
610 615 620

Asp Lys Val Ala Ser Phe Val Pro Glu Gly Trp Lys Leu Phe Gly Ser
625 630 635 640

Leu Gly Tyr Ala Lys Ser Lys Leu Ser Gly Asp Asn Ser Leu Leu Ser
645 650 655

Thr Gln Pro Leu Lys Val Ile Ala Gly Ile Asp Tyr Glu Ser Pro Ser
660 665 670

Glu Lys Trp Gly Val Phe Ser Arg Leu Thr Tyr Leu Gly Ala Lys Lys
675 680 685

Val Lys Asp Ala Gln Tyr Thr Val Tyr Glu Asn Lys Gly Trp Gly Thr
690 695 700

Pro Leu Gln Lys Lys Val Lys Asp Tyr Pro Trp Leu Asn Lys Ser Ala
705 710 715 720

Tyr Val Phe Asp Met Tyr Gly Phe Tyr Lys Pro Ala Lys Asn Leu Thr
725 730 735

Leu Arg Ala Gly Val Tyr Asn Leu Phe Asn Arg Lys Tyr Thr Thr Trp
740 745 750

Asp Ser Leu Arg Gly Leu Tyr Ser Tyr Ser Thr Thr Asn Ala Val Asp
755 760 765

Arg Asp Gly Lys Gly Leu Asp Arg Tyr Arg Ala Pro Gly Arg Asn Tyr
770 775 780

Ala Val Ser Leu Glu Trp Lys Phe
785 790

<210> 10
<211> 591
<212> PRT
<213> Neisseria meningitidis
<400> 10

ES 2 722 773 T3

Met Asn Lys Ile Tyr Arg Ile Ile Trp Asn Ser Ala Leu Asn Ala Trp
 1 5 10 15
 Val Val Val Ser Glu Leu Thr Arg Asn His Thr Lys Arg Ala Ser Ala
 20 25 30
 Thr Val Lys Thr Ala Val Leu Ala Thr Leu Leu Phe Ala Thr Val Gln
 35 40 45
 Ala Ser Ala Asn Asn Glu Glu Gln Glu Glu Asp Leu Tyr Leu Asp Pro
 50 55 60
 Val Gln Arg Thr Val Ala Val Leu Ile Val Asn Ser Asp Lys Glu Gly
 65 70 75 80
 Thr Gly Glu Lys Glu Lys Val Glu Glu Asn Ser Asp Trp Ala Val Tyr
 85 90 95
 Phe Asn Glu Lys Gly Val Leu Thr Ala Arg Glu Ile Thr Leu Lys Ala
 100 105 110
 Gly Asp Asn Leu Lys Ile Lys Gln Asn Gly Thr Asn Phe Thr Tyr Ser
 115 120 125
 Leu Lys Lys Asp Leu Thr Asp Leu Thr Ser Val Gly Thr Glu Lys Leu
 130 135 140
 Ser Phe Ser Ala Asn Gly Asn Lys Val Asn Ile Thr Ser Asp Thr Lys
 145 150 155 160
 Gly Leu Asn Phe Ala Lys Glu Thr Ala Gly Thr Asn Gly Asp Thr Thr
 165 170 175
 Val His Leu Asn Gly Ile Gly Ser Thr Leu Thr Asp Thr Leu Leu Asn
 180 185 190
 Thr Gly Ala Thr Thr Asn Val Thr Asn Asp Asn Val Thr Asp Asp Glu
 195 200 205
 Lys Lys Arg Ala Ala Ser Val Lys Asp Val Leu Asn Ala Gly Trp Asn
 210 215 220
 Ile Lys Gly Val Lys Pro Gly Thr Thr Ala Ser Asp Asn Val Asp Phe
 225 230 235 240
 Val Arg Thr Tyr Asp Thr Val Glu Phe Leu Ser Ala Asp Thr Lys Thr
 245 250 255

ES 2 722 773 T3

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

ES 2 722 773 T3

Val Asp Gly Asn Ala Arg Ala Gly Ile Ala Gln Ala Ile Ala Thr Ala
515 520 525

Gly Leu Val Gln Ala Tyr Leu Pro Gly Lys Ser Met Met Ala Ile Gly
530 535 540

Gly Gly Thr Tyr Arg Gly Glu Ala Gly Tyr Ala Ile Gly Tyr Ser Ser
545 550 555 560

Ile Ser Asp Gly Gly Asn Trp Ile Ile Lys Gly Thr Ala Ser Gly Asn
565 570 575

Ser Arg Gly His Phe Gly Ala Ser Ala Ser Val Gly Tyr Gln Trp
580 585 590

<210> 11
<211> 1457
<212> PRT
<213> Neisseria meningitidis

<400> 11

5

Met Lys Thr Thr Asp Lys Arg Thr Thr Glu Thr His Arg Lys Ala Pro
1 5 10 15

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

Ser Phe Gly Ile Leu Pro Gln Ala Trp Ala Gly His Thr Tyr Phe Gly
35 40 45

Ile Asn Tyr Gln Tyr Tyr Arg Asp Phe Ala Glu Asn Lys Gly Lys Phe
50 55 60

Ala Val Gly Ala Lys Asp Ile Glu Val Tyr Asn Lys Lys Gly Glu Leu
65 70 75 80

Val Gly Lys Ser Met Thr Lys Ala Pro Met Ile Asp Phe Ser Val Val
85 90 95

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

Val Ala His Asn Gly Gly Tyr Asn Asn Val Asp Phe Gly Ala Glu Gly
115 120 125

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

ES 2 722 773 T3

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

ES 2 722 773 T3

Gly Lys Gly Glu Leu Ile Leu Thr Ser Asn Ile Asn Gln Gly Ala Gly
 405 410 415

Gly Leu Tyr Phe Gln Gly Asp Phe Thr Val Ser Pro Glu Asn Asn Glu
 420 425 430

Thr Trp Gln Gly Ala Gly Val His Ile Ser Glu Asp Ser Thr Val Thr
 435 440 445

Trp Lys Val Asn Gly Val Ala Asn Asp Arg Leu Ser Lys Ile Gly Lys
 450 455 460

Gly Thr Leu His Val Gln Ala Lys Gly Glu Asn Gln Gly Ser Ile Ser
 465 470 475 480

Val Gly Asp Gly Thr Val Ile Leu Asp Gln Gln Ala Asp Asp Lys Gly
 485 490 495

Lys Lys Gln Ala Phe Ser Glu Ile Gly Leu Val Ser Gly Arg Gly Thr
 500 505 510

Val Gln Leu Asn Ala Asp Asn Gln Phe Asn Pro Asp Lys Leu Tyr Phe
 515 520 525

Gly Phe Arg Gly Gly Arg Leu Asp Leu Asn Gly His Ser Leu Ser Phe
 530 535 540

His Arg Ile Gln Asn Thr Asp Glu Gly Ala Met Ile Val Asn His Asn
 545 550 555 560

Gln Asp Lys Glu Ser Thr Val Thr Ile Thr Gly Asn Lys Asp Ile Ala
 565 570 575

Thr Thr Gly Asn Asn Asn Ser Leu Asp Ser Lys Lys Glu Ile Ala Tyr
 580 585 590

Asn Gly Trp Phe Gly Glu Lys Asp Thr Thr Lys Thr Asn Gly Arg Leu
 595 600 605

Asn Leu Val Tyr Gln Pro Ala Ala Glu Asp Arg Thr Leu Leu Leu Ser
 610 615 620

Gly Gly Thr Asn Leu Asn Gly Asn Ile Thr Gln Thr Asn Gly Lys Leu
 625 630 635 640

Phe Phe Ser Gly Arg Pro Thr Pro His Ala Tyr Asn His Leu Asn Asp

ES 2 722 773 T3

				645						650						655
His	Trp	Ser	Gln	Lys	Glu	Gly	Ile	Pro	Arg	Gly	Glu	Ile	Val	Trp	Asp	
			660					665					670			
Asn	Asp	Trp	Ile	Asn	Arg	Thr	Phe	Lys	Ala	Glu	Asn	Phe	Gln	Ile	Lys	
		675					680					685				
Gly	Gly	Gln	Ala	Val	Val	Ser	Arg	Asn	Val	Ala	Lys	Val	Lys	Gly	Asp	
	690					695					700					
Trp	His	Leu	Ser	Asn	His	Ala	Gln	Ala	Val	Phe	Gly	Val	Ala	Pro	His	
705					710					715					720	
Gln	Ser	His	Thr	Ile	Cys	Thr	Arg	Ser	Asp	Trp	Thr	Gly	Leu	Thr	Asn	
				725					730						735	
Cys	Val	Glu	Lys	Thr	Ile	Thr	Asp	Asp	Lys	Val	Ile	Ala	Ser	Leu	Thr	
			740					745						750		
Lys	Thr	Asp	Ile	Ser	Gly	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Asp	His	Ala	His	Leu	
		755					760					765				
Asn	Leu	Thr	Gly	Leu	Ala	Thr	Leu	Asn	Gly	Asn	Leu	Ser	Ala	Asn	Gly	
	770					775						780				
Asp	Thr	Arg	Tyr	Thr	Val	Ser	His	Asn	Ala	Thr	Gln	Asn	Gly	Asn	Leu	
785					790					795					800	
Ser	Leu	Val	Gly	Asn	Ala	Gln	Ala	Thr	Phe	Asn	Gln	Ala	Thr	Leu	Asn	
				805					810						815	
Gly	Asn	Thr	Ser	Ala	Ser	Gly	Asn	Ala	Ser	Phe	Asn	Leu	Ser	Asp	His	
			820					825						830		
Ala	Val	Gln	Asn	Gly	Ser	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Asn	Ala	Lys	Ala	Asn	
		835					840						845			
Val	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Asn	Gly	Asn	Val	Ser	Leu	Ala	Asp	Lys	Ala	
	850					855						860				
Val	Phe	His	Phe	Glu	Ser	Ser	Arg	Phe	Thr	Gly	Gln	Ile	Ser	Gly	Gly	
865					870					875					880	
Lys	Asp	Thr	Ala	Leu	His	Leu	Lys	Asp	Ser	Glu	Trp	Thr	Leu	Pro	Ser	
				885					890					895		

ES 2 722 773 T3

Gly Thr Glu Leu Gly Asn Leu Asn Leu Asp Asn Ala Thr Ile Thr Leu
900 905 910

Asn Ser Ala Tyr Arg His Asp Ala Ala Gly Ala Gln Thr Gly Ser Ala
915 920 925

Thr Asp Ala Pro Arg Arg Arg Ser Arg Arg Ser Arg Arg Ser Leu Leu
930 935 940

Ser Val Thr Pro Pro Thr Ser Val Glu Ser Arg Phe Asn Thr Leu Thr
945 950 955 960

Val Asn Gly Lys Leu Asn Gly Gln Gly Thr Phe Arg Phe Met Ser Glu
965 970 975

Leu Phe Gly Tyr Arg Ser Asp Lys Leu Lys Leu Ala Glu Ser Ser Glu
980 985 990

Gly Thr Tyr Thr Leu Ala Val Asn Asn Thr Gly Asn Glu Pro Ala Ser
995 1000 1005

Leu Glu Gln Leu Thr Val Val Glu Gly Lys Asp Asn Lys Pro Leu
1010 1015 1020

Ser Glu Asn Leu Asn Phe Thr Leu Gln Asn Glu His Val Asp Ala
1025 1030 1035

Gly Ala Trp Arg Tyr Gln Leu Ile Arg Lys Asp Gly Glu Phe Arg
1040 1045 1050

Leu His Asn Pro Val Lys Glu Gln Glu Leu Ser Asp Lys Leu Gly
1055 1060 1065

Lys Ala Glu Ala Lys Lys Gln Ala Glu Lys Asp Asn Ala Gln Ser
1070 1075 1080

Leu Asp Ala Leu Ile Ala Ala Gly Arg Asp Ala Val Glu Lys Thr
1085 1090 1095

Glu Ser Val Ala Glu Pro Ala Arg Gln Ala Gly Gly Glu Asn Val
1100 1105 1110

Gly Ile Met Gln Ala Glu Glu Glu Lys Lys Arg Val Gln Ala Asp
1115 1120 1125

Lys Asp Thr Ala Leu Ala Lys Gln Arg Glu Ala Glu Thr Arg Pro
1130 1135 1140

ES 2 722 773 T3

Ala Thr Thr Ala Phe Pro Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Asp Leu
 1145 1150 1155

Pro Gln Leu Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Arg Asp Leu
 1160 1165 1170

Ile Ser Arg Tyr Ala Asn Ser Gly Leu Ser Glu Phe Ser Ala Thr
 1175 1180 1185

Leu Asn Ser Val Phe Ala Val Gln Asp Glu Leu Asp Arg Val Phe
 1190 1195 1200

Ala Glu Asp Arg Arg Asn Ala Val Trp Thr Ser Gly Ile Arg Asp
 1205 1210 1215

Thr Lys His Tyr Arg Ser Gln Asp Phe Arg Ala Tyr Arg Gln Gln
 1220 1225 1230

Thr Asp Leu Arg Gln Ile Gly Met Gln Lys Asn Leu Gly Ser Gly
 1235 1240 1245

Arg Val Gly Ile Leu Phe Ser His Asn Arg Thr Glu Asn Thr Phe
 1250 1255 1260

Asp Asp Gly Ile Gly Asn Ser Ala Arg Leu Ala His Gly Ala Val
 1265 1270 1275

Phe Gly Gln Tyr Gly Ile Asp Arg Phe Tyr Ile Gly Ile Ser Ala
 1280 1285 1290

Gly Ala Gly Phe Ser Ser Gly Ser Leu Ser Asp Gly Ile Gly Gly
 1295 1300 1305

Lys Ile Arg Arg Arg Val Leu His Tyr Gly Ile Gln Ala Arg Tyr
 1310 1315 1320

Arg Ala Gly Phe Gly Gly Phe Gly Ile Glu Pro His Ile Gly Ala
 1325 1330 1335

Thr Arg Tyr Phe Val Gln Lys Ala Asp Tyr Arg Tyr Glu Asn Val
 1340 1345 1350

Asn Ile Ala Thr Pro Gly Leu Ala Phe Asn Arg Tyr Arg Ala Gly
 1355 1360 1365

Ile Lys Ala Asp Tyr Ser Phe Lys Pro Ala Gln His Ile Ser Ile
 1370 1375 1380

ES 2 722 773 T3

Thr Pro Tyr Leu Ser Leu Ser Tyr Thr Asp Ala Ala Ser Gly Lys
 1385 1390 1395

Val Arg Thr Arg Val Asn Thr Ala Val Leu Ala Gln Asp Phe Gly
 1400 1405 1410

Lys Thr Arg Ser Ala Glu Trp Gly Val Asn Ala Glu Ile Lys Gly
 1415 1420 1425

Phe Thr Leu Ser Leu His Ala Ala Ala Ala Lys Gly Pro Gln Leu
 1430 1435 1440

Glu Ala Gln His Ser Ala Gly Ile Lys Leu Gly Tyr Arg Trp
 1445 1450 1455

<210> 12
 <211> 797
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 12

5

Met Lys Leu Lys Gln Ile Ala Ser Ala Leu Met Met Leu Gly Ile Ser
 1 5 10 15

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

Leu Gln Arg Thr Glu Pro Ser Thr Val Phe Asn Tyr Leu Pro Val Lys
 35 40 45

Val Gly Asp Thr Tyr Asn Asp Thr His Gly Ser Ala Ile Ile Lys Ser
 50 55 60

Leu Tyr Ala Thr Gly Phe Phe Asp Asp Val Arg Val Glu Thr Ala Asp
 65 70 75 80

Gly Gln Leu Leu Leu Thr Val Ile Glu Arg Pro Thr Ile Gly Ser Leu
 85 90 95

Asn Ile Thr Gly Ala Lys Met Leu Gln Asn Asp Ala Ile Lys Lys Asn
 100 105 110

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

Leu Asn Gln Ala Val Ala Gly Leu Lys Glu Glu Tyr Leu Gly Arg Gly
 130 135 140

ES 2 722 773 T3

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

ES 2 722 773 T3

Asp Ala Val Pro Leu Ala Gly Thr Pro Asp Lys Val Asp Leu Asn Met
 405 410 415
 Ser Leu Thr Glu Arg Ser Thr Gly Ser Leu Asp Leu Ser Ala Gly Trp
 420 425 430
 Val Gln Asp Thr Gly Leu Val Met Ser Ala Gly Val Ser Gln Asp Asn
 435 440 445
 Leu Phe Gly Thr Gly Lys Ser Ala Ala Leu Arg Ala Ser Arg Ser Lys
 450 455 460
 Thr Thr Leu Asn Gly Ser Leu Ser Phe Thr Asp Pro Tyr Phe Thr Ala
 465 470 475 480
 Asp Gly Val Ser Leu Gly Tyr Asp Val Tyr Gly Lys Ala Phe Asp Pro
 485 490 495
 Arg Lys Ala Ser Thr Ser Ile Lys Gln Tyr Lys Thr Thr Thr Ala Gly
 500 505 510
 Ala Gly Ile Arg Met Ser Val Pro Val Thr Glu Tyr Asp Arg Val Asn
 515 520 525
 Phe Gly Leu Val Ala Glu His Leu Thr Val Asn Thr Tyr Asn Lys Ala
 530 535 540
 Pro Lys His Tyr Ala Asp Phe Ile Lys Lys Tyr Gly Lys Thr Asp Gly
 545 550 555 560
 Thr Asp Gly Ser Phe Lys Gly Trp Leu Tyr Lys Gly Thr Val Gly Trp
 565 570 575
 Gly Arg Asn Lys Thr Asp Ser Ala Leu Trp Pro Thr Arg Gly Tyr Leu
 580 585 590
 Thr Gly Val Asn Ala Glu Ile Ala Leu Pro Gly Ser Lys Leu Gln Tyr
 595 600 605
 Tyr Ser Ala Thr His Asn Gln Thr Trp Phe Phe Pro Leu Ser Lys Thr
 610 615 620
 Phe Thr Leu Met Leu Gly Gly Glu Val Gly Ile Ala Gly Gly Tyr Gly
 625 630 635 640
 Arg Thr Lys Glu Ile Pro Phe Phe Glu Asn Phe Tyr Gly Gly Gly Leu

ES 2 722 773 T3

				645						650					655			
Gly	Ser	Val	Arg	Gly	Tyr	Glu	Ser	Gly	Thr	Leu	Gly	Pro	Lys	Val	Tyr			
			660					665					670					
Asp	Glu	Tyr	Gly	Glu	Lys	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gly	Asn	Lys	Lys	Ala	Asn			
		675					680					685						
Val	Ser	Ala	Glu	Leu	Leu	Phe	Pro	Met	Pro	Gly	Ala	Lys	Asp	Ala	Arg			
	690					695					700							
Thr	Val	Arg	Leu	Ser	Leu	Phe	Ala	Asp	Ala	Gly	Ser	Val	Trp	Asp	Gly			
705					710					715					720			
Lys	Thr	Tyr	Asp	Asp	Asn	Ser	Ser	Ser	Ala	Thr	Gly	Gly	Arg	Val	Gln			
				725					730					735				
Asn	Ile	Tyr	Gly	Ala	Gly	Asn	Thr	His	Lys	Ser	Thr	Phe	Thr	Asn	Glu			
			740					745					750					
Leu	Arg	Tyr	Ser	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	Thr	Trp	Leu	Ser	Pro	Leu	Gly			
		755					760					765						
Pro	Met	Lys	Phe	Ser	Tyr	Ala	Tyr	Pro	Leu	Lys	Lys	Lys	Pro	Glu	Asp			
	770					775						780						
Glu	Ile	Gln	Arg	Phe	Gln	Phe	Gln	Leu	Gly	Thr	Thr	Phe						
785					790					795								

<210> 13
 <211> 180
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 13

5

ES 2 722 773 T3

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

Val Asp Arg Arg Thr Thr Gly Ala Gln Thr Asp Asp Asn Val Met Ala
 20 25 30

Leu Arg Ile Glu Thr Thr Ala Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Asn Asn Gln
 35 40 45

Thr Lys Gly Tyr Thr Pro Gln Ile Ser Val Val Gly Tyr Asp Arg His
 50 55 60

Leu Leu Leu Leu Gly Gln Val Ala Thr Glu Gly Glu Lys Gln Phe Val
 65 70 75 80

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

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

Thr Trp Asn Thr Ser Lys Val Arg Ala Thr Leu Leu Gly Ile Ser Pro
 115 120 125

Ala Thr Arg Ala Arg Val Lys Ile Val Thr Tyr Gly Asn Val Thr Tyr
 130 135 140

Val Met Gly Ile Leu Thr Pro Glu Glu Gln Ala Gln Ile Thr Gln Lys
 145 150 155 160

Val Ser Thr Thr Val Gly Val Gln Lys Val Ile Thr Leu Tyr Gln Asn
 165 170 175

Tyr Val Gln Arg
 180

<210> 14
 <211> 644
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 14

5

ES 2 722 773 T3

Met Ala Ser Pro Asp Val Lys Ser Ala Asp Thr Leu Ser Lys Pro Ala
 1 5 10 15

Ala Pro Val Val Ser Glu Lys Glu Thr Glu Ala Lys Glu Asp Ala Pro
 20 25 30

Gln Ala Gly Ser Gln Gly Gln Gly Ala Pro Ser Ala Gln Gly Gly Gln
 35 40 45

Asp Met Ala Ala Val Ser Glu Glu Asn Thr Gly Asn Gly Gly Ala Ala
 50 55 60

Ala Thr Asp Lys Pro Lys Asn Glu Asp Glu Gly Ala Gln Asn Asp Met
 65 70 75 80

Pro Gln Asn Ala Ala Asp Thr Asp Ser Leu Thr Pro Asn His Thr Pro
 85 90 95

Ala Ser Asn Met Pro Ala Gly Asn Met Glu Asn Gln Ala Pro Asp Ala
 100 105 110

ES 2 722 773 T3

Gly Glu Ser Glu Gln Pro Ala Asn Gln Pro Asp Met Ala Asn Thr Ala
115 120 125

Asp Gly Met Gln Gly Asp Asp Pro Ser Ala Gly Gly Glu Asn Ala Gly
130 135 140

Asn Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asn Gln Ala Glu Asn Asn Gln Thr Ala
145 150 155 160

Gly Ser Gln Asn Pro Ala Ser Ser Thr Asn Pro Ser Ala Thr Asn Ser
165 170 175

Gly Gly Asp Phe Gly Arg Thr Asn Val Gly Asn Ser Val Val Ile Asp
180 185 190

Gly Pro Ser Gln Asn Ile Thr Leu Thr His Cys Lys Gly Asp Ser Cys
195 200 205

Ser Gly Asn Asn Phe Leu Asp Glu Glu Val Gln Leu Lys Ser Glu Phe
210 215 220

Glu Lys Leu Ser Asp Ala Asp Lys Ile Ser Asn Tyr Lys Lys Asp Gly
225 230 235 240

Lys Asn Asp Gly Lys Asn Asp Lys Phe Val Gly Leu Val Ala Asp Ser
245 250 255

Val Gln Met Lys Gly Ile Asn Gln Tyr Ile Ile Phe Tyr Lys Pro Lys
260 265 270

Pro Thr Ser Phe Ala Arg Phe Arg Arg Ser Ala Arg Ser Arg Arg Ser
275 280 285

Leu Pro Ala Glu Met Pro Leu Ile Pro Val Asn Gln Ala Asp Thr Leu
290 295 300

Ile Val Asp Gly Glu Ala Val Ser Leu Thr Gly His Ser Gly Asn Ile
305 310 315 320

Phe Ala Pro Glu Gly Asn Tyr Arg Tyr Leu Thr Tyr Gly Ala Glu Lys
325 330 335

Leu Pro Gly Gly Ser Tyr Ala Leu Arg Val Gln Gly Glu Pro Ser Lys
340 345 350

Gly Glu Met Leu Ala Gly Thr Ala Val Tyr Asn Gly Glu Val Leu His
355 360 365

ES 2 722 773 T3

Phe His Thr Glu Asn Gly Arg Pro Ser Pro Ser Arg Gly Arg Phe Ala
 370 375 380

Ala Lys Val Asp Phe Gly Ser Lys Ser Val Asp Gly Ile Ile Asp Ser
 385 390 395 400

Gly Asp Gly Leu His Met Gly Thr Gln Lys Phe Lys Ala Ala Ile Asp
 405 410 415

Gly Asn Gly Phe Lys Gly Thr Trp Thr Glu Asn Gly Gly Gly Asp Val
 420 425 430

Ser Gly Lys Phe Tyr Gly Pro Ala Gly Glu Glu Val Ala Gly Lys Tyr
 435 440 445

Ser Tyr Arg Pro Thr Asp Ala Glu Lys Gly Gly Phe Gly Val Phe Ala
 450 455 460

Gly Lys Lys Glu Gln Asp Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Thr Tyr Lys
 465 470 475 480

Val Asp Glu Tyr His Ala Asn Ala Arg Phe Ala Ile Asp His Phe Asn
 485 490 495

Thr Ser Thr Asn Val Gly Gly Phe Tyr Gly Leu Thr Gly Ser Val Glu
 500 505 510

Phe Asp Gln Ala Lys Arg Asp Gly Lys Ile Asp Ile Thr Ile Pro Val
 515 520 525

Ala Asn Leu Gln Ser Gly Ser Gln His Phe Thr Asp His Leu Lys Ser
 530 535 540

Ala Asp Ile Phe Asp Ala Ala Gln Tyr Pro Asp Ile Arg Phe Val Ser
 545 550 555 560

Thr Lys Phe Asn Phe Asn Gly Lys Lys Leu Val Ser Val Asp Gly Asn
 565 570 575

Leu Thr Met His Gly Lys Thr Ala Pro Val Lys Leu Lys Ala Glu Lys
 580 585 590

Phe Asn Cys Tyr Gln Ser Pro Met Ala Lys Thr Glu Val Cys Gly Gly
 595 600 605

Asp Phe Ser Thr Thr Ile Asp Arg Thr Lys Trp Gly Val Asp Tyr Leu

ES 2 722 773 T3

610

615

620

Val Asn Val Gly Met Thr Lys Ser Val Arg Ile Asp Ile Gln Ile Glu
625 630 635 640

Ala Ala Lys Gln

<210> 15

<211> 327

<212> PRT

5 <213> Neisseria meningitidis

<400> 15

Ala Thr Asn Asp Asp Asp Val Lys Lys Ala Ala Thr Val Ala Ile Ala
1 5 10 15

Ala Ala Tyr Asn Asn Gly Gln Glu Ile Asn Gly Phe Lys Ala Gly Glu
20 25 30

Thr Ile Tyr Asp Ile Asp Glu Asp Gly Thr Ile Thr Lys Lys Asp Ala
35 40 45

Thr Ala Ala Asp Val Glu Ala Asp Asp Phe Lys Gly Leu Gly Leu Lys
50 55 60

Lys Val Val Thr Asn Leu Thr Lys Thr Val Asn Glu Asn Lys Gln Asn
65 70 75 80

Val Asp Ala Lys Val Lys Ala Ala Glu Ser Glu Ile Glu Lys Leu Thr
85 90 95

Thr Lys Leu Ala Asp Thr Asp Ala Ala Leu Ala Asp Thr Asp Ala Ala
100 105 110

Leu Asp Ala Thr Thr Asn Ala Leu Asn Lys Leu Gly Glu Asn Ile Thr
115 120 125

Thr Phe Ala Glu Glu Thr Lys Thr Asn Ile Val Lys Ile Asp Glu Lys
130 135 140

Leu Glu Ala Val Ala Asp Thr Val Asp Lys His Ala Glu Ala Phe Asn
145 150 155 160

Asp Ile Ala Asp Ser Leu Asp Glu Thr Asn Thr Lys Ala Asp Glu Ala
165 170 175

Val Lys Thr Ala Asn Glu Ala Lys Gln Thr Ala Glu Glu Thr Lys Gln
180 185 190

ES 2 722 773 T3

Asn Val Asp Ala Lys Val Lys Ala Ala Glu Thr Ala Ala Gly Lys Ala
 195 200 205

Glu Ala Ala Ala Gly Thr Ala Asn Thr Ala Ala Asp Lys Ala Glu Ala
 210 215 220

Val Ala Ala Lys Val Thr Asp Ile Lys Ala Asp Ile Ala Thr Asn Lys
 225 230 235 240

Asp Asn Ile Ala Lys Lys Ala Asn Ser Ala Asp Val Tyr Thr Arg Glu
 245 250 255

Glu Ser Asp Ser Lys Phe Val Arg Ile Asp Gly Leu Asn Ala Thr Thr
 260 265 270

Glu Lys Leu Asp Thr Arg Leu Ala Ser Ala Glu Lys Ser Ile Ala Asp
 275 280 285

His Asp Thr Arg Leu Asn Gly Leu Asp Lys Thr Val Ser Asp Leu Arg
 290 295 300

Lys Glu Thr Arg Gln Gly Leu Ala Glu Gln Ala Ala Leu Ser Gly Leu
 305 310 315 320

Phe Gln Pro Tyr Asn Val Gly
 325

<210> 16
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 16

5

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

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

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

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

ES 2 722 773 T3

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
165 170 175

Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
180 185 190

Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
195 200 205

Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245

<210> 17

<211> 250

<212> PRT

5 <213> Neisseria meningitidis

<400> 17

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser
20 25 30

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

ES 2 722 773 T3

Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
50 55 60

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

Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys
85 90 95

Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn
100 105 110

Pro Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser
115 120 125

Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys
130 135 140

Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg
145 150 155 160

Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile
165 170 175

Glu His Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu
180 185 190

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

Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp
210 215 220

Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys
225 230 235 240

Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 18

<211> 776

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 18

ES 2 722 773 T3

Met Gly Pro Asp Ser Asp Arg Leu Gln Gln Arg Arg Val Ala Ala Asp
1 5 10 15

Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys
20 25 30

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

Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn
50 55 60

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

Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu
85 90 95

Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val
100 105 110

Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu
115 120 125

Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr
130 135 140

Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala
145 150 155 160

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

Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu
180 185 190

Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser
195 200 205

His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly
210 215 220

Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly
225 230 235 240

Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala
245 250 255

ES 2 722 773 T3

Gly Lys Gln Gly Ser Gly Pro Asp Ser Asp Arg Leu Gln Gln Arg Arg
 260 265 270

Val Ala Ala Asp Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 275 280 285

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser
 290 295 300

Ile Pro Gln Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 305 310 315 320

Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
 325 330 335

Lys Asn Asp Lys Ile Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val
 340 345 350

Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys
 355 360 365

Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn
 370 375 380

Pro Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser
 385 390 395 400

Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys
 405 410 415

Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg
 420 425 430

Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile
 435 440 445

Glu His Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu
 450 455 460

Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg
 465 470 475 480

Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp
 485 490 495

Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys
 500 505 510

ES 2 722 773 T3

Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln Gly Ser Gly Gly Gly Gly
515 520 525

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
530 535 540

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
545 550 555 560

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
565 570 575

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
580 585 590

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
595 600 605

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
610 615 620

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
625 630 635 640

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
645 650 655

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
660 665 670

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
675 680 685

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
690 695 700

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

Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
725 730 735

Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
740 745 750

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg

755

760

765

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
770 775

5 <210> 19
<211> 273
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 19

ES 2 722 773 T3

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

Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly
 20 25 30

Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
 35 40 45

Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Val Val Arg Lys Asn Glu Lys
 50 55 60

Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp
 65 70 75 80

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
 85 90 95

Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser
 100 105 110

Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu
 115 120 125

Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn
 130 135 140

Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe
 145 150 155 160

Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser
 165 170 175

Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala

ES 2 722 773 T3

Gly Ser Gly Pro Asp Ser Asp Arg Leu Gln Gln Arg Arg
 1 5 10

5 <210> 23
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 <400> 23

Gly Lys Gly Pro Asp Ser Asp Arg Leu Gln Gln Arg Arg
 1 5 10

10 <210> 24
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 <400> 24

Met Gly Pro Asp Ser Asp Arg Leu Gln Gln Arg Arg
 1 5 10

20 <210> 25
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 <400> 25

Met Ala Ser
 1

30 <210> 26
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 <400> 26

Leu Glu His His His His His
 1 5

40 <210> 27
 <211> 769
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 722 773 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 27

Met Gly Pro Asp Ser Asp Arg Leu Gln Gln Arg Arg Val Ala Ala Asp
1 5 10 15

Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys
20 25 30

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

Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn
50 55 60

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

Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu
85 90 95

Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val
100 105 110

Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu
115 120 125

Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr
130 135 140

Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala
145 150 155 160

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

Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu
180 185 190

ES 2 722 773 T3

Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser
 195 200 205

His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly
 210 215 220

Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly
 225 230 235 240

Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Ala Ile Gly Ile Ala
 245 250 255

Gly Lys Gln Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Thr
 260 265 270

Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly
 275 280 285

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

Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys
 305 310 315 320

Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Ile Ser Arg
 325 330 335

Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu
 340 345 350

Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala Val Val
 355 360 365

Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Thr Asp Ser Leu
 370 375 380

Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr
 385 390 395 400

Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala
 405 410 415

Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe
 420 425 430

Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Leu Glu

ES 2 722 773 T3

435					440					445					
Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser
	450					455					460				
His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly
465					470					475					480
Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly
				485					490					495	
Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Ala	Ile	Gly	Ile	Ala
			500					505					510		
Gly	Lys	Gln	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala
		515					520					525			
Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly
	530					535					540				
Leu	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Ser	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu
545					550					555					560
Lys	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser
				565					570					575	
Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe
			580					585					590		
Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly
		595					600					605			
Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Phe	Gln
	610					615					620				
Thr	Glu	Gln	Ile	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys
625					630					635					640
Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp
				645					650					655	
Lys	Leu	Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly
			660					665					670		
Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala
		675					680					685			

ES 2 722 773 T3

Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn
690 695 700

Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala
705 710 715 720

Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr
725 730 735

Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala
740 745 750

Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys
755 760 765

Gln

<210> 28

<211> 757

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 28

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Val
20 25 30

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

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60

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

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
85 90 95

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
100 105 110

10

ES 2 722 773 T3

Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser Gly Leu Gly
115 120 125

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
130 135 140

His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
145 150 155 160

Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
165 170 175

Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
180 185 190

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

Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
210 215 220

Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Ala
225 230 235 240

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala
245 250 255

Asp Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His
260 265 270

Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Val Ile Pro Gln
275 280 285

Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys
290 295 300

Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
305 310 315 320

Lys Ile Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln
325 330 335

Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His
340 345 350

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
355 360 365

ES 2 722 773 T3

Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser Gly Leu Gly
 370 375 380

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr
 385 390 395 400

His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr
 405 410 415

Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu
 420 425 430

Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
 435 440 445

Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser
 450 455 460

Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
 465 470 475 480

Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Ala
 485 490 495

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala
 500 505 510

Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His
 515 520 525

Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Ser Lys
 530 535 540

Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly
 545 550 555 560

Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser
 565 570 575

Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr
 580 585 590

Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu
 595 600 605

Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys
 610 615 620

ES 2 722 773 T3

Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His
625 630 635 640

Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly
645 650 655

Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile
660 665 670

Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser
675 680 685

Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly
690 695 700

Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu
705 710 715 720

Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val
725 730 735

Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly
740 745 750

Leu Ala Ala Lys Gln
755

<210> 29

<211> 769

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 29

Met Gly Pro Asp Ser Asp Arg Leu Gln Gln Arg Arg Val Ala Ala Asp
1 5 10 15

Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys
20 25 30

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

Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn
50 55 60

10

ES 2 722 773 T3

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

Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu
85 90 95

Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val
100 105 110

Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu
115 120 125

Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr
130 135 140

Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala
145 150 155 160

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

Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu
180 185 190

Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser
195 200 205

His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly
210 215 220

Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly
225 230 235 240

Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala
245 250 255

Gly Lys Gln Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Thr
260 265 270

Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly
275 280 285

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

Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys

ES 2 722 773 T3

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

ES 2 722 773 T3

Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser
 565 570 575

Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe
 580 585 590

Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly
 595 600 605

Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln
 610 615 620

Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys
 625 630 635 640

Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp
 645 650 655

Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly
 660 665 670

Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala
 675 680 685

Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn
 690 695 700

Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala
 705 710 715 720

Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr
 725 730 735

Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala
 740 745 750

Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys
 755 760 765

Gln

<210> 30

<211> 757

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

ES 2 722 773 T3

<400> 30

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Val
 20 25 30

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

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

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

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
 85 90 95

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110

Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser Gly Leu Gly
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140

His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160

Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175

Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
 180 185 190

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

Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
 210 215 220

Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu
 225 230 235 240

ES 2 722 773 T3

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala
 245 250 255

Asp Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His
 260 265 270

Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Val Ile Pro Gln
 275 280 285

Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys
 290 295 300

Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 305 310 315 320

Lys Ile Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln
 325 330 335

Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His
 340 345 350

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 355 360 365

Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser Gly Leu Gly
 370 375 380

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr
 385 390 395 400

His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr
 405 410 415

Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu
 420 425 430

Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
 435 440 445

Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser
 450 455 460

Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
 465 470 475 480

Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu
 485 490 495

ES 2 722 773 T3

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala
500 505 510

Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His
515 520 525

Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Ser Lys
530 535 540

Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly
545 550 555 560

Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser
565 570 575

Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr
580 585 590

Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu
595 600 605

Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys
610 615 620

Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His
625 630 635 640

Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly
645 650 655

Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile
660 665 670

Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser
675 680 685

Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly
690 695 700

Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu
705 710 715 720

Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val
725 730 735

Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly

740

745

750

Leu Ala Ala Lys Gln
755

5 <210> 31
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32) .. (32)
 <223> Cualquier aminoácido

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (123) .. (123)
 <223> Cualquier aminoácido excepto Leu

<400> 31

ES 2 722 773 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Xaa
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
 85 90 95
 Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Xaa Val Ser Gly Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140
 His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160
 Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175
 Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
 180 185 190
 Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser
 195 200 205
 Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
 210 215 220
 Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu
 225 230 235 240
 Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245

ES 2 722 773 T3

<210> 32
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (32) .. (32)
 <223> Cualquier aminoácido
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (126) .. (126)
 15 <223> Cualquier aminoácido excepto Leu
 <400> 32

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Xaa
 20 25 30

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

ES 2 722 773 T3

Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
50 55 60

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

Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys
85 90 95

Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn
100 105 110

Pro Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Xaa Val Ser
115 120 125

Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys
130 135 140

Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg
145 150 155 160

Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile
165 170 175

Glu His Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu
180 185 190

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

Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp
210 215 220

Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys
225 230 235 240

Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 33
<211> 273
<212> PRT
5 <213> Neisseria meningitidis
<400> 33

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

ES 2 722 773 T3

Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly
 20 25 30

Ala Arg Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
 35 40 45

Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
 50 55 60

Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp
 65 70 75 80

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
 85 90 95

Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser
 100 105 110

Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu
 115 120 125

Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn
 130 135 140

Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe
 145 150 155 160

Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser
 165 170 175

Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala
 180 185 190

Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn
 195 200 205

Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala
 210 215 220

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

His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala
 245 250 255

Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys
 260 265 270

Gln

5 <210> 34
<211> 247
<212> PRT
<213> Neisseria meningitidis
<400> 34

ES 2 722 773 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Arg Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
 85 90 95
 Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140
 His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160
 Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175
 Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
 180 185 190
 Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser
 195 200 205
 Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
 210 215 220
 Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu
 225 230 235 240
 Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245

ES 2 722 773 T3

<210> 35
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

5 <400> 35

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

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

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

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

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
 85 90 95

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110

Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140

His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160

Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175

Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala

ES 2 722 773 T3

			180						185						190
Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser
		195					200					205			
Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln
	210					215					220				
Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu
225					230					235					240
	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln								
					245										

<210> 36

<211> 248

<212> PRT

5 <213> Neisseria meningitidis

<400> 36

ES 2 722 773 T3

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
20 25 30

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

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60

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

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln Val Gln Asp Ser Glu Asp
100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Lys Gly Gly Ser Ala Thr
130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His
165 170 175

Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Thr Ala Glu Leu Lys
180 185 190

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

Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala
210 215 220

Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His
225 230 235 240

Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245

ES 2 722 773 T3

<210> 37
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32) .. (32)
 <223> Cualquier aminoácido excepto Ser

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (126) .. (126)
 <223> Cualquier aminoácido excepto Leu

<400> 37

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Xaa
 20 25 30

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

Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
 50 55 60

ES 2 722 773 T3

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

Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys
85 90 95

Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn
100 105 110

Pro Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Xaa Val Ser
115 120 125

Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys
130 135 140

Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg
145 150 155 160

Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile
165 170 175

Glu His Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu
180 185 190

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

Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp
210 215 220

Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys
225 230 235 240

Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 38

<211> 247

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (32) .. (32)

<223> Cualquier aminoácido excepto Ser

<220>

<221> MOD_RES
<222> (123) .. (123)
<223> Cualquier aminoácido excepto Leu

5

<220>
<221> MOD_RES
<222> (240) .. (240)
<223> Cualquier aminoácido excepto Glu
<400> 38

ES 2 722 773 T3

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Xaa
20 25 30

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

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60

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

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
85 90 95

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
100 105 110

Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Xaa Val Ser Gly Leu Gly
115 120 125

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
130 135 140

His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
145 150 155 160

Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
165 170 175

Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
180 185 190

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

Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
210 215 220

Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Xaa
225 230 235 240

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245

ES 2 722 773 T3

<210> 39
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32) .. (32)
 <223> Cualquier aminoácido excepto Ser

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (123) .. (123)
 <223> Cualquier aminoácido excepto Leu

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (240) .. (240)
 <223> Cualquier aminoácido excepto Glu

<400> 39

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp
 1 5 10 15

Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Xaa
 20 25 30

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

Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Ala
 50 55 60

Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys
 65 70 75 80

Ile Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr
 85 90 95

ES 2 722 773 T3

Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser
 100 105 110

Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Xaa Asn Pro Asp Lys Thr
 115 120 125

Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly
 130 135 140

Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr His
 145 150 155 160

Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser
 165 170 175

Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys
 180 185 190

Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp
 195 200 205

Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu
 210 215 220

Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Xaa
 225 230 235 240

Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile
 245 250 255

Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 260

<210> 40

<211> 262

<212> PRT

5 <213> Neisseria meningitidis

<400> 40

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp
 1 5 10 15

Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys
 20 25 30

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

ES 2 722 773 T3

Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Ala
50 55 60

Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr
85 90 95

Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser
100 105 110

Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Thr
115 120 125

Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly
130 135 140

Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr His
145 150 155 160

Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser
165 170 175

Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys
180 185 190

Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp
195 200 205

Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu
210 215 220

Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu
225 230 235 240

Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile
245 250 255

Gly Ile Ala Gly Lys Gln
260

<210> 41

<211> 250

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 41

ES 2 722 773 T3

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser
20 25 30

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

Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
50 55 60

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

Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys
85 90 95

Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn
100 105 110

Pro Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser
115 120 125

Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys
130 135 140

Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg
145 150 155 160

Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile
165 170 175

Glu His Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu
180 185 190

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

Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp
210 215 220

Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys
225 230 235 240

Val His Ala Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

ES 2 722 773 T3

<211> 250
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 42

```

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Val
                20                               25                               30

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

Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
                50                               55                               60

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

Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys
                85                               90                               95

Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn
                100                               105                               110

Pro Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser
                115                               120                               125

Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys
                130                               135                               140

Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg
145                               150                               155                               160

Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile
                165                               170                               175

Glu His Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu
                180                               185                               190
  
```

ES 2 722 773 T3

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

Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp
 210 215 220

Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys
 225 230 235 240

Val His Ala Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210> 43

<211> 250

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 43

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Val
 20 25 30

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

Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
 50 55 60

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

Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys
 85 90 95

Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn
 100 105 110

Pro Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser
 115 120 125

Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys
 130 135 140

10

ES 2 722 773 T3

Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg
145 150 155 160

Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile
165 170 175

Glu His Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu
180 185 190

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

Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp
210 215 220

Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys
225 230 235 240

Val His Ala Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 44

<211> 250

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 44

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Val
20 25 30

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

Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
50 55 60

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

Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys
85 90 95

10

ES 2 722 773 T3

Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn
 100 105 110

Pro Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser
 115 120 125

Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys
 130 135 140

Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg
 145 150 155 160

Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile
 165 170 175

Glu His Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu
 180 185 190

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

Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp
 210 215 220

Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys
 225 230 235 240

Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210> 45
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 45

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Val
 20 25 30

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

5

10

ES 2 722 773 T3

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60

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

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
85 90 95

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
100 105 110

Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser Gly Leu Gly
115 120 125

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
130 135 140

His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
145 150 155 160

Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
165 170 175

Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
180 185 190

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

Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
210 215 220

Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu
225 230 235 240

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245

<210> 46
<211> 255
<212> PRT
<213> Neisseria meningitidis

5

<400> 46

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1 5 10 15

ES 2 722 773 T3

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln
 20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
 35 40 45

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

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

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
 85 90 95

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

Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
 115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
 130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
 165 170 175

Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp
 180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile
 195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
 210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
 225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245 250 255

<210> 47
 <211> 247
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (32) .. (32)

<223> Cualquier aminoácido

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (123) .. (123)

<223> Cualquier aminoácido excepto Leu

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (240) .. (240)

<223> Cualquier aminoácido excepto Glu

<400> 47

ES 2 722 773 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Xaa
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
 85 90 95
 Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Xaa Val Ser Gly Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140
 His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160
 Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175
 Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
 180 185 190
 Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser
 195 200 205
 Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
 210 215 220
 Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Xaa
 225 230 235 240
 Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245

<210> 48
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32) .. (32)
 <223> Cualquier aminoácido

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (126) .. (126)
 <223> Cualquier aminoácido excepto Leu

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (243) .. (243)
 <223> Cualquier aminoácido excepto Glu

<400> 48

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Xaa
 20 25 30

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

ES 2 722 773 T3

Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
50 55 60

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

Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys
85 90 95

Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn
100 105 110

Pro Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Xaa Val Ser
115 120 125

Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys
130 135 140

Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg
145 150 155 160

Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile
165 170 175

Glu His Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu
180 185 190

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

Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp
210 215 220

Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys
225 230 235 240

Val His Xaa Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 49

<211> 248

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

10 <221> MOD_RES

ES 2 722 773 T3

<222> (34)..(34)

<223> Cualquier aminoácido excepto Arg

<400> 49

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
20 25 30

Val Xaa Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60

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

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
165 170 175

Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
180 185 190

Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
195 200 205

Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
210 215 220

ES 2 722 773 T3

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

- <210> 50
- <211> 247
- <212> PRT
- 5 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> fuente
- <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
- <400> 50

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Val
 20 25 30

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

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

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

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
 85 90 95

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110

Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser Gly Leu Gly
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140

His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160

Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175

ES 2 722 773 T3

Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
 180 185 190

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

Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
 210 215 220

Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Ala
 225 230 235 240

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245

<210> 51

<211> 250

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 51

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Val
 20 25 30

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

Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
 50 55 60

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

Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys
 85 90 95

Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn
 100 105 110

Pro Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser
 115 120 125

10

ES 2 722 773 T3

Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys
 130 135 140

Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg
 145 150 155 160

Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile
 165 170 175

Glu His Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu
 180 185 190

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

Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp
 210 215 220

Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys
 225 230 235 240

Val His Ala Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210> 52
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 52

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

Val Ser Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

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

ES 2 722 773 T3

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
165 170 175

Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
180 185 190

Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
195 200 205

Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245

<210> 53
<211> 247
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial
<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
<400> 53

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
20 25 30

ES 2 722 773 T3

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

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

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

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
 85 90 95

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110

Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser Gly Leu Gly
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140

His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160

Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175

Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
 180 185 190

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

Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
 210 215 220

Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Ala
 225 230 235 240

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245

<210> 54
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

5

ES 2 722 773 T3

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 54

ES 2 722 773 T3

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
20 25 30

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

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60

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

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
85 90 95

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
100 105 110

Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser Gly Leu Gly
115 120 125

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
130 135 140

His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
145 150 155 160

Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
165 170 175

Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
180 185 190

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

Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
210 215 220

Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu
225 230 235 240

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245

ES 2 722 773 T3

<210> 55
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 55

```

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser
          20          25          30

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

Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
          50          55          60

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

Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys
          85          90          95

Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn
          100          105          110

Pro Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser
          115          120          125

Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys
          130          135          140

Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg
145          150          155          160

Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile
          165          170          175

Glu His Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu
          180          185          190
    
```

ES 2 722 773 T3

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

Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp
 210 215 220

Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys
 225 230 235 240

Val His Ala Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210> 56

<211> 250

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 56

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser
 20 25 30

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

Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
 50 55 60

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

Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys
 85 90 95

Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn
 100 105 110

Pro Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Arg Val Ser
 115 120 125

Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys
 130 135 140

10

ES 2 722 773 T3

Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg
145 150 155 160

Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile
165 170 175

Glu His Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu
180 185 190

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

Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp
210 215 220

Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys
225 230 235 240

Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 57

<211> 250

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Cualquier aminoácido excepto Ser

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (126)..(126)

<223> Cualquier aminoácido excepto Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (243)..(243)

20 <223> Cualquier aminoácido excepto Glu

<400> 57

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

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Xaa
20 25 30

ES 2 722 773 T3

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

Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
 50 55 60

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

Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys
 85 90 95

Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn
 100 105 110

Pro Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Xaa Val Ser
 115 120 125

Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys
 130 135 140

Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg
 145 150 155 160

Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile
 165 170 175

Glu His Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu
 180 185 190

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

Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp
 210 215 220

Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys
 225 230 235 240

Val His Xaa Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

<210> 58
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 722 773 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

5

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (3)..(10)
 <223> /sustituir=" "

10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(10)
 <223> /nota="Los restos de variante dados en la secuencia no tienen preferencia con respecto a aquellos en las anotaciones para posiciones de variante"

<400> 58

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 1 5 10

15

<210> 59
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

25

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (3)..(10)
 <223> /sustituir=" "

30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(10)
 <223> /nota="Los restos de variante dados en la secuencia no tienen preferencia con respecto a aquellos en las anotaciones para posiciones de variante"

<400> 59

His His His His His His His His His His His
 1 5 10

35

<210> 60
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (4)..(10)
 <223> /sustituir=" "

45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(10)
 <223> /nota="Los restos de variante dados en la secuencia no tienen preferencia con respecto a aquellos en las anotaciones para posiciones de variante"

<400> 60

His His His His His His His His His His
1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 5, en el que (a) la secuencia de aminoácidos difiere de la SEQ ID NO: 5 en los restos 123 y 240 con respecto a la SEQ ID NO:5; (b) el polipéptido puede, después de la administración a un ser humano, generar anticuerpos que pueden reconocer un polipéptido que consiste en la SEQ ID NO: 4; (c) el polipéptido tiene una mayor estabilidad que un polipéptido que consiste en la SEQ ID NO: 4; y (d) el polipéptido tiene una menor afinidad para fH humano que un polipéptido que consiste en la SEQ ID NO: 4.
2. El polipéptido de la reivindicación 1, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la SEQ ID NO: 5 también en el resto 32 con respecto a la SEQ ID NO:5; por ejemplo, que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 47, teniendo el polipéptido preferentemente sustituciones S32V, L123R y E240A con respecto a la SEQ ID NO: 5, por ejemplo la SEQ ID NO: 50.
3. Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 17, en el que (a) la secuencia de aminoácidos difiere de la SEQ ID NO: 17 en los restos 126 y 243 con respecto a la SEQ ID NO:17; (b) el polipéptido puede, después de la administración a un ser humano, generar anticuerpos que pueden reconocer un polipéptido que consiste en la SEQ ID NO: 40; (c) el polipéptido tiene una mayor estabilidad que un polipéptido que consiste en la SEQ ID NO: 40; y (e) el polipéptido tiene una menor afinidad para fH humano que un polipéptido que consiste en la SEQ ID NO: 40.
4. El polipéptido de la reivindicación 3, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la SEQ ID NO: 17 también en el resto 32 con respecto a la SEQ ID NO:17; por ejemplo, que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 48.
5. El polipéptido de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, que tiene sustituciones S32V, L126R y E243A con respecto a la SEQ ID NO: 17, por ejemplo la SEQ ID NO: 51.
6. Un polipéptido que comprende:
una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 47, en la que con respecto a la SEQ ID NO: 47 el resto 123 no es leucina y el resto 240 no es glutamato; y en el que (i) en comparación con la SEQ ID NO: 4, el polipéptido tiene una mayor estabilidad y tiene una menor afinidad por fH; y (ii) cuando se administra a un ser humano, el polipéptido puede generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v2 fHbp,
o:
secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 47, modificada por hasta 5 sustituciones de aminoácidos individuales, con la condición de que (i) el resto 123 no sea leucina (ii) el resto 240 no sea glutamato (iii) en comparación con la secuencia de tipo silvestre, por ejemplo la SEQ ID NO: 4, el polipéptido tiene una mayor estabilidad y una menor afinidad por fH (iv) cuando se administra a un ser humano, el polipéptido puede generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v2 fHbp.
7. El polipéptido de la reivindicación 6, en el que el resto 32 con respecto a la SEQ ID NO: 47 no es serina.
8. Un polipéptido que comprende:
una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 48, en la que con respecto a la SEQ ID NO: 48 el resto 126 no es leucina y el resto 243 no es glutamato; y en el que (i) en comparación con la SEQ ID NO: 40, el polipéptido tiene una mayor estabilidad y tiene una menor afinidad por fH; y (ii) cuando se administra a un ser humano, el polipéptido puede generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v3 fHbp,
o:
secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 48, modificada por hasta 5 sustituciones de aminoácidos individuales, con la condición de que (i) el resto 126 no sea leucina (ii) el resto 243 no sea glutamato (iii) en comparación con la secuencia de tipo silvestre, por ejemplo la SEQ ID NO: 40, el polipéptido tiene una mayor estabilidad y una menor afinidad por fH (iv) cuando se administra a un ser humano, el polipéptido puede generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v3 fHbp.
9. El polipéptido de la reivindicación 8, en el que el resto 32 con respecto a la SEQ ID NO:48 no es serina.
10. Un polipéptido de fusión que comprende: (i) un polipéptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6 o 7; y (ii) un polipéptido según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 5, 8 o 9.
11. Un polipéptido de fusión que (a) puede, cuando se administra a un ser humano, generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida tanto contra un meningococo que expresa una v2 fHbp como un meningococo que expresa una v3 fHbp; (b) tiene mayor estabilidad y menor afinidad por fH humano que un polipéptido que consiste en la SEQ ID NO: 4; (c) tiene mayor estabilidad y menor afinidad por fH humano que un polipéptido que consiste en la SEQ ID NO: 40, en el que el polipéptido comprende: (I) una primera secuencia de aminoácidos seleccionada de entre: (a) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 5, y/o comprende un fragmento de la SEQ ID NO: 5; en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la SEQ ID NO: 5 en

- 5 los restos L123 y E240 (y opcionalmente en S32) con respecto a la SEQ ID NO:5; (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 47, en la que, con respecto a la SEQ ID NO:47, (i) el resto 123 no es leucina (ii) el resto 240 no es glutamato (iii) opcionalmente el resto 32 no es serina; y la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 47 o la SEQ ID NO: 50, opcionalmente modificada por hasta 5 cambios de aminoácidos individuales (es decir, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones, deleciones y/o inserciones de aminoácidos individuales), en el que (i) el resto 32 no es opcionalmente serina, (ii) el resto 123 no es leucina y (iii) el resto 240 no es glutamato; y (II) una segunda secuencia de aminoácidos seleccionada de entre: una secuencia de aminoácidos en el que: (a) la secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 17, y/o comprende un fragmento de la SEQ ID NO: 17; en la que (b) la secuencia de aminoácidos difiere de la SEQ ID NO: 17 en los restos L126 y E243 (y opcionalmente en S32) con respecto a la SEQ ID NO: 17; una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 48, en el que (i) el resto 126 no es leucina, (ii) el resto 243 no es glutamato y (iii) opcionalmente el resto 32 no es serina; o la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 48 o la SEQ ID NO: 51, opcionalmente modificada por hasta 5 cambios de aminoácidos individuales (es decir, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones, deleciones y/o inserciones de aminoácidos individuales), en el que (i) el resto 32 es cualquier aminoácido, opcionalmente no serina, (ii) el resto 126 no es leucina, y (iii) el resto 243 no es glutamato.
- 10
- 15
- 20 12. El polipéptido de fusión de la reivindicación 11, en el que bien (A) la primera secuencia de aminoácidos es la SEQ ID NO: 47 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 50) y la segunda secuencia de aminoácidos es la SEQ ID NO: 48 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 51) o bien (B) la primera secuencia de aminoácidos es la SEQ ID NO: 31 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 45) y la segunda secuencia de aminoácidos es la SEQ ID NO: 32 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 44).
- 25 13. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, que también incluye una secuencia de v1 fHbp, en el que el polipéptido puede, cuando se administra a un ser humano, generar una respuesta de anticuerpos que es bactericida contra un meningococo que expresa una v1 fHbp, un meningococo que expresa una v2 fHbp, y un meningococo que expresa una v3 fHbp; y en el que, opcionalmente, la secuencia de v1 fHbp incluye una mutación que le da una menor afinidad por fH humano que un polipéptido meningocócico que consiste en la SEQ ID NO: 46 por ejemplo en el que la secuencia de v1 fHbp tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 49 o 52, en el que el polipéptido de fusión comprende preferentemente la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 30.
- 30 14. Una composición inmunógena que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un polipéptido seleccionado de entre los polipéptidos de acuerdo con las reivindicaciones 1-9 y los polipéptidos de fusión de acuerdo con las reivindicaciones 10-13, que preferentemente comprende además un adyuvante.
15. La composición inmunógena de acuerdo con la reivindicación 14, para su uso para aumentar una respuesta de anticuerpos en un ser humano.

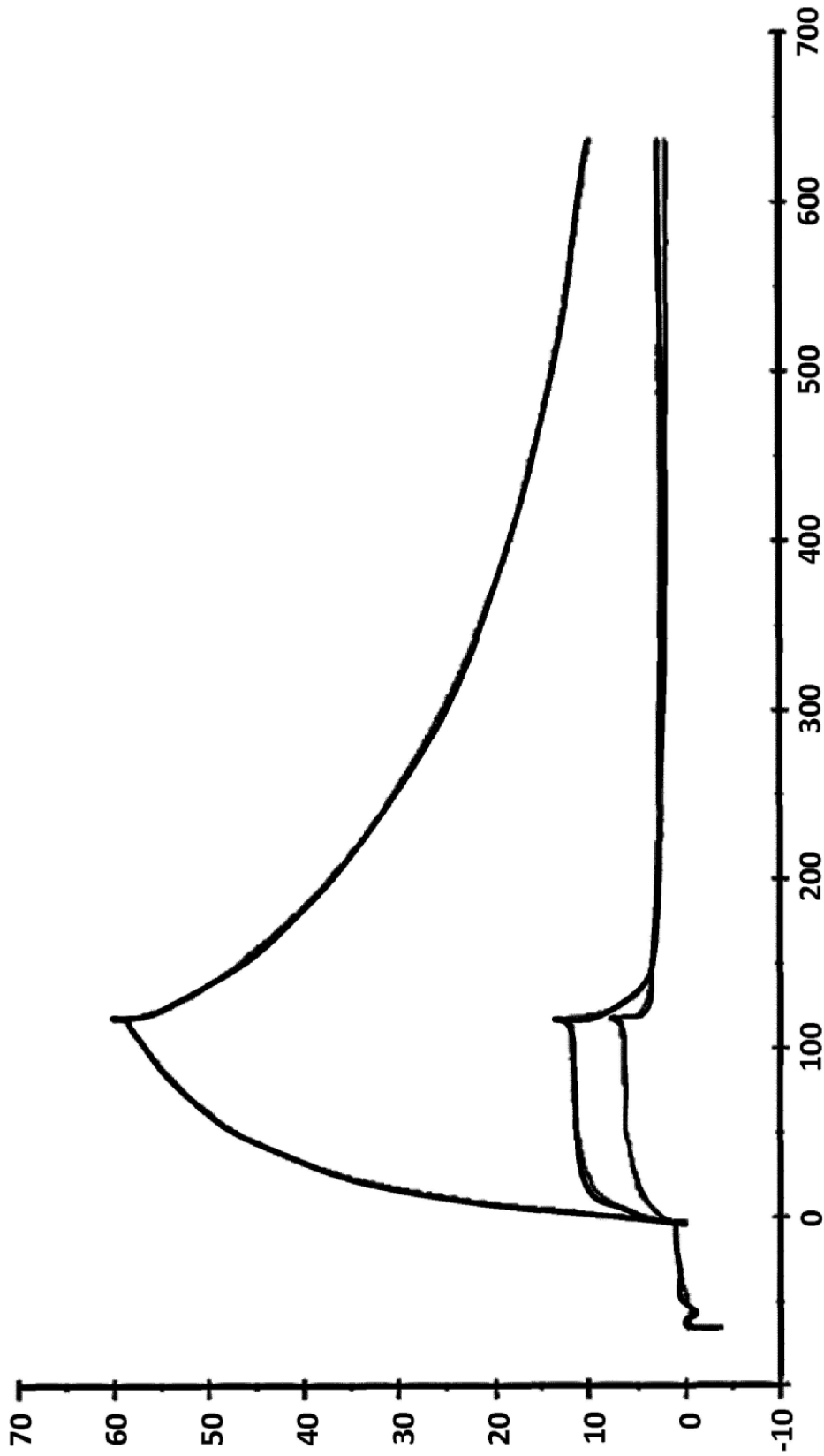


Fig. 1

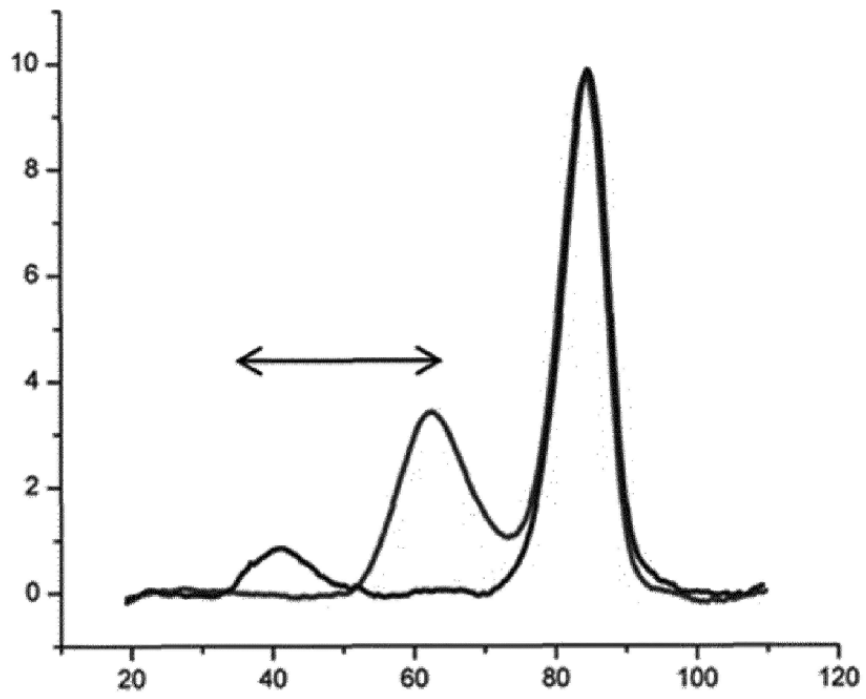


Fig. 2

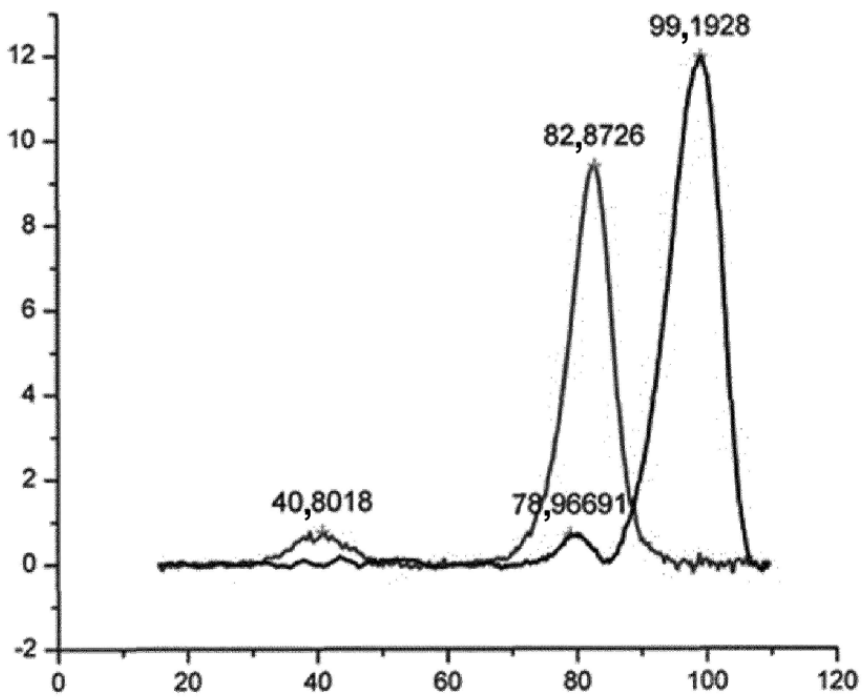


Fig. 3

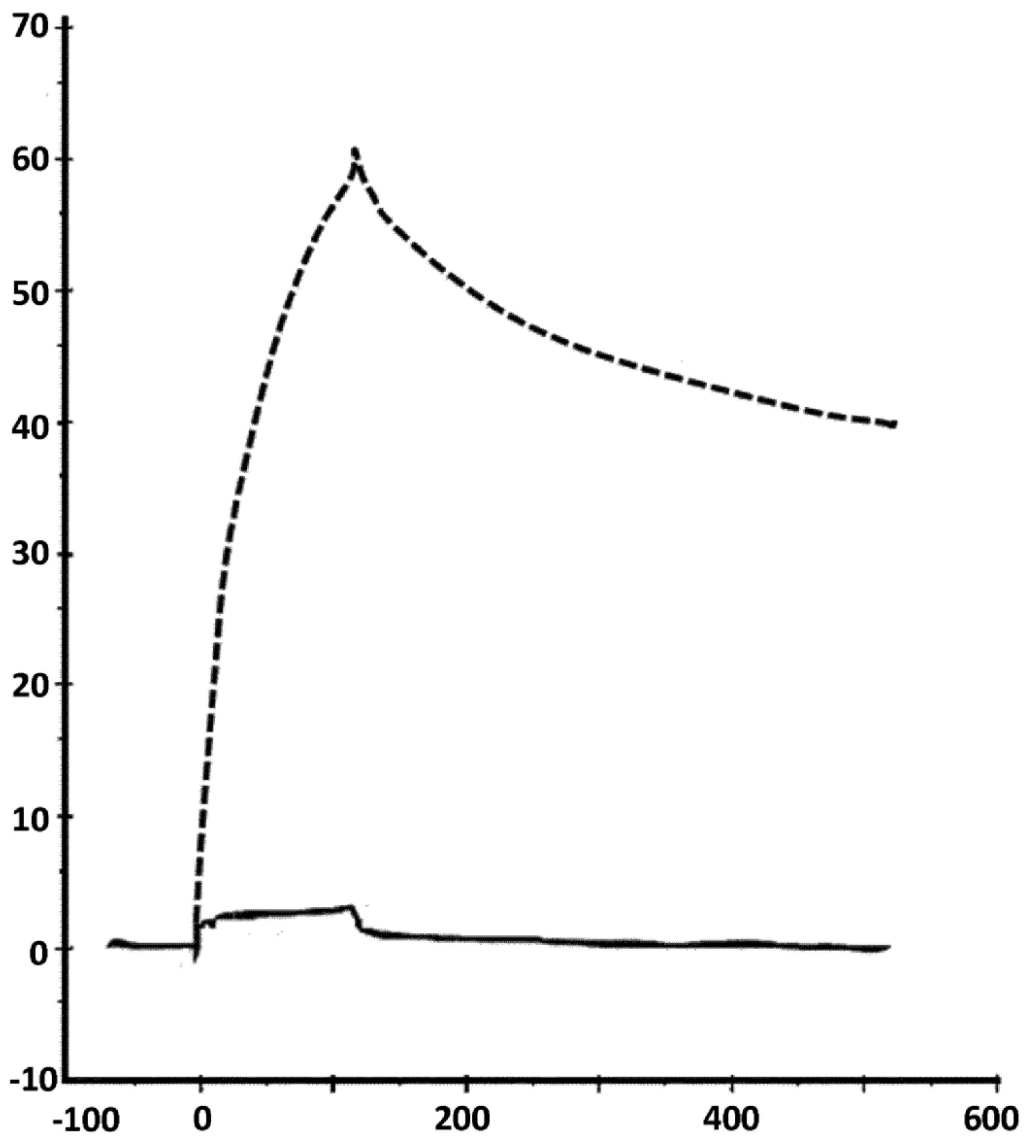


Fig. 4

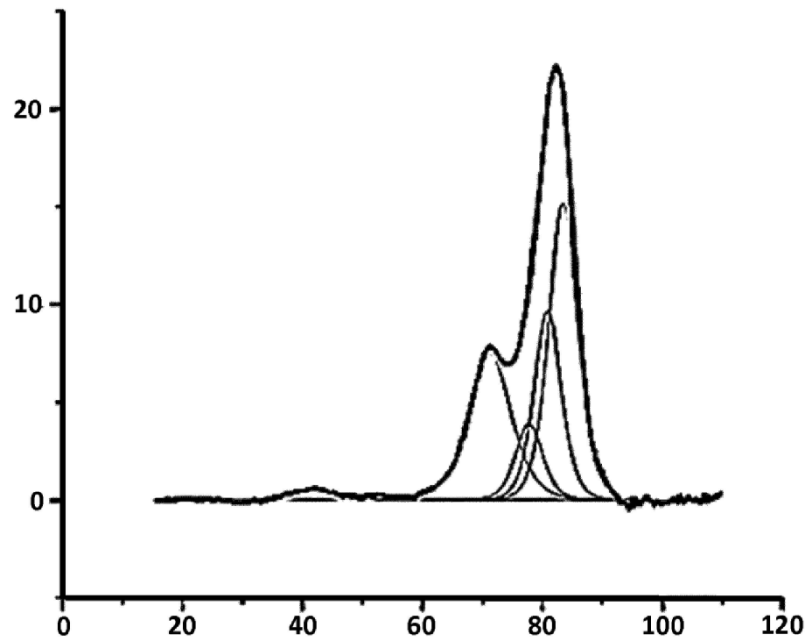


Fig. 5a

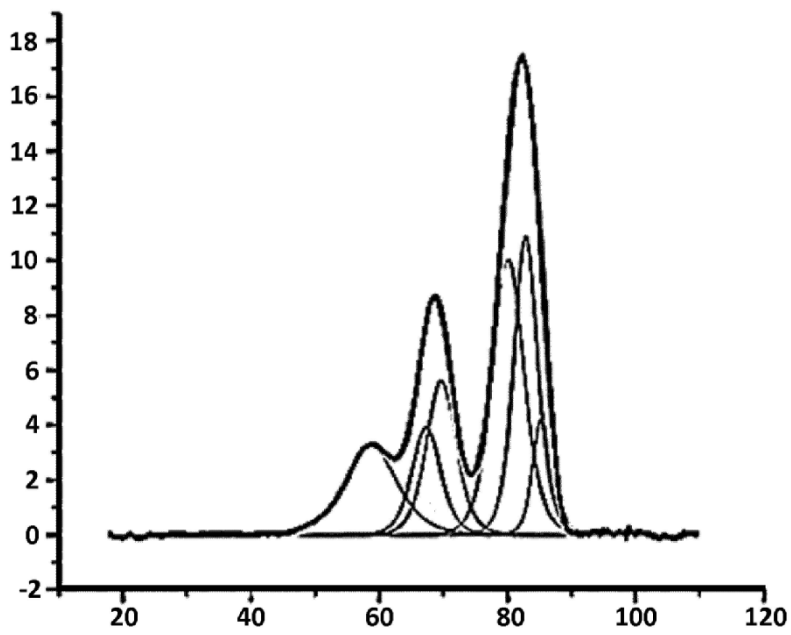


Fig. 5b

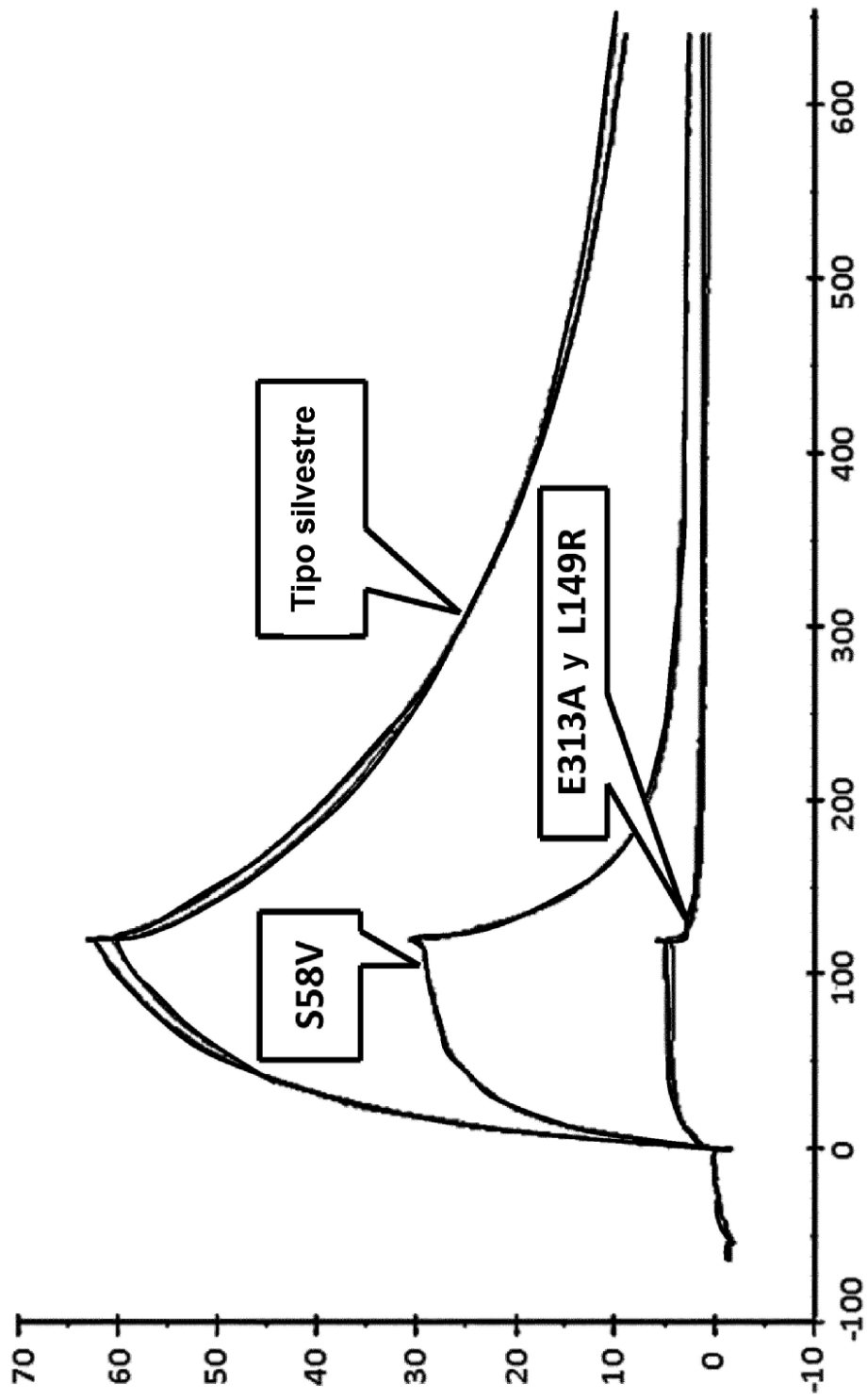


Fig. 6



Fig. 7a



Fig. 7b

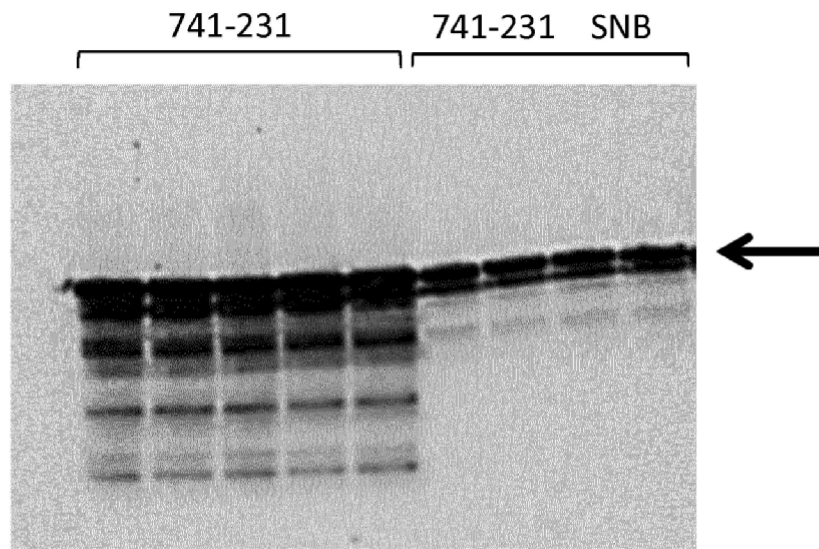


Fig. 8a

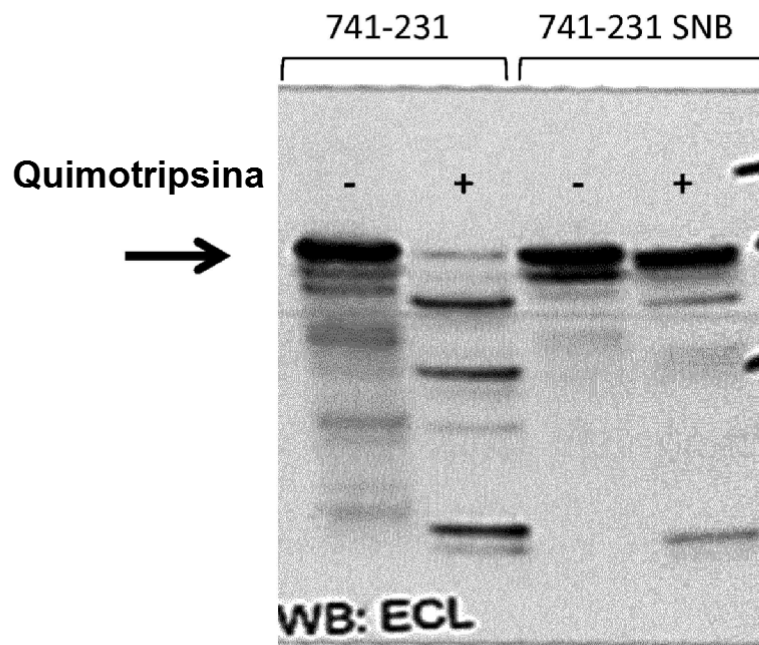


Fig. 8b

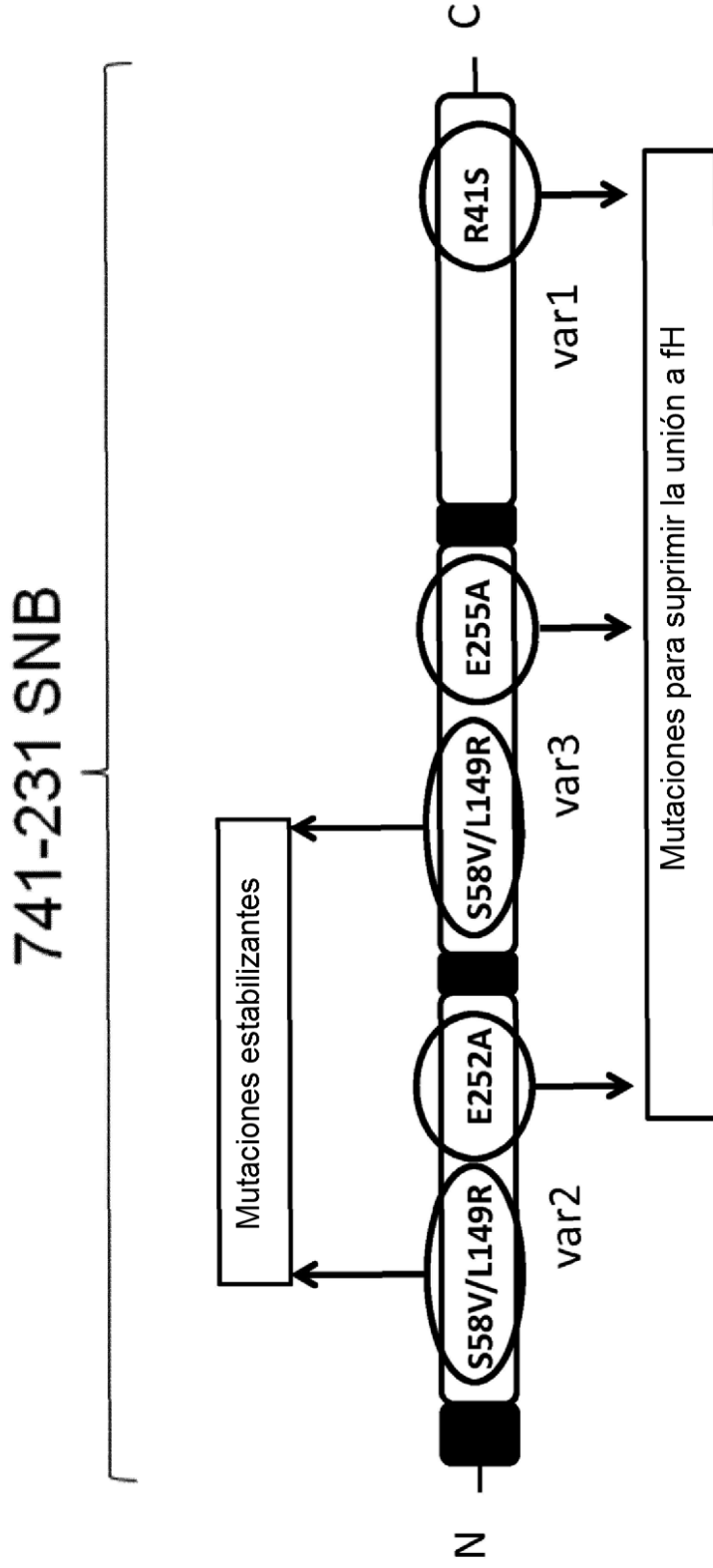


Fig. 9