

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 718**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00	(2006.01)
C07K 16/44	(2006.01)
A61K 39/12	(2006.01)
C07K 14/52	(2006.01)
C07K 16/00	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2012 PCT/EP2012/076404**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13092875**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2012 E 12809271 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2793937**

54 Título: **Vacunas contra el VPH**

30 Prioridad:

21.12.2011 US 201161578542 P

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

12.11.2019

73 Titular/es:

**VACCIBODY AS (100.0%)
Gaustadalleen 21
0349 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**BREKKE, OLE HENRIK;
FREDRIKSEN, AGNETE BRUNSVIK;
AREFFARD, ALI y
LINDEBERG, MONA MARI**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 730 718 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

Vacunas contra el VPH

5 **Campo**

La presente descripción se refiere a compuestos terapéuticos, tales como vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) y, en particular, a vacunas de ADN contra VPH16 y/o VPH18. La descripción también se refiere a péptidos homodiméricos que codifican construcciones de proteínas, y dichos péptidos se pueden liberar de una vacuna de ADN o utilizarse por separado. También se describen en la presente descripción formulaciones farmacéuticas, células huésped y procedimientos para producir las vacunas, así como procedimientos que se pueden aplicar para tratar diversas enfermedades inducidas por VPH, tales como cánceres y enfermedades infecciosas.

15 **Antecedentes**

En la actualidad es bien sabido que el virus del papiloma humano (VPH) es la causa del cáncer de cuello uterino y otras neoplasias malignas asociadas al VPH tales como cánceres anogenitales (de ano, vulva, vagina y pene) y un subconjunto de cánceres de cabeza y cuello. En particular, VPH16 y VPH18 son responsables de cerca de 70 % de todos los cánceres de cuello uterino en todo el mundo.

Al día de hoy, existen dos vacunas profilácticas contra el VPH en el mercado (Gardasil y Cervarix). El objetivo de las vacunas profilácticas es inducir respuestas inmunes humorales estimulando la producción de anticuerpos neutralizantes específicos para las proteínas de cápside vírica de VPH, L1 y L2. Si bien las vacunas preventivas son un logro importante para el control de cáncer de cuello uterino inducido por VPH y posiblemente otras neoplasias malignas asociadas con VPH, el efecto de estas vacunas no será significativo hasta que no pasen 20-40 años (Ma B et al., Current Cancer Therapy Reviews, 2010). Asimismo, puesto que la cobertura de la vacunación masiva para las vacunas profilácticas es, hoy en día, limitada, con una gran población en todo el mundo ya infectada con el VPH, las neoplasias malignas asociadas con VPH seguirán avanzando. Por ende, será importante desarrollar vacunas terapéuticas específicas para VPH con el propósito de reducir la mortalidad y morbilidad de neoplasias malignas asociadas con VPH y sus lesiones precursoras (Ma B et al., Current Cancer Therapy Reviews, 2010).

El desarrollo de diversas vacunas contra el cáncer y de estrategias de inmunoterapia contra el cáncer ha avanzado durante las últimas dos décadas. Sin embargo, hasta ahora solo una vacuna terapéutica contra el cáncer, denominada Provenge (Dendreon INC) ha sido aprobada para aplicarse como terapia estándar contra el cáncer de próstata. En especial, por cuestiones éticas, la mayor parte de las vacunas terapéuticas contra el cáncer se prueban en un grupo de pacientes que padecen tumores en estadio tardío. Este grupo de pacientes está sustancialmente inmunosuprimido, lo cual significa que las células tumorales han escapado del sistema inmunitario durante mucho tiempo y han contribuido a inducir tolerancia inmunológica al tumor a lo largo de la carcinogénesis. Asimismo, la elección de antígenos (específicos de tumor vs. asociados con tumor) aplicados como vacunas es crítica para inducir respuestas inmunitarias específicas de tumor y evitar matar células sanas en los pacientes, lo cual puede conducir a reacciones adversas graves. Por lo tanto, los grandes retos en la inmunoterapia contra el cáncer son vencer la tolerancia inmunológica y activar las funciones efectoras específicas de tumor para reconocer y matar células tumorales. Si bien algunos informes de casos muestran respuesta clínica a las vacunas terapéuticas contra el cáncer en pacientes con tumores en estadio tardío, el criterio de valoración primario más común es observar el impacto en la supervivencia general en comparación con las terapias convencionales (cirugía, quimioterapia y radioterapia). No obstante, la mayor parte de los estudios son o bien no concluyentes, o directamente no consiguen demostrar esto. Una causa de los resultados negativos está en el grupo de pacientes que padecen tumores en estadio terminal que son difíciles de tratar en primer lugar. Una posible estrategia podría ser incluir pacientes con tumores en etapas tempranas en ensayos de vacunas terapéuticas.

Una estrategia es centrarse en lesiones pre-cancerígenas. Los retos para esta estrategia son principalmente la falta de biomarcadores fiables que sean específicamente expresados por lesiones pre-cancerígenas en muchos tejidos y el diagnóstico precoz deficiente (o bien no existente o utilizando procedimientos existentes que no tienen suficiente sensibilidad). De manera excepcional, este no es el caso de las neoplasias inducidas por VPH. Por ejemplo, la mayor parte de los países occidentales tienen buenos programas de detección precoz para displasia de cuello uterino y cáncer de cuello uterino mediante la realización de la prueba de Papanicolaou (citología vaginal). Si la citología vaginal arroja resultados poco claros o anormales, se llevará a cabo una colposcopia (Coalición Nacional Estadounidense del Cáncer de Cuello Uterino). También se puede recomendar la prueba del VPH a algunos pacientes para detectar la presencia de un tipo de VPH de «alto riesgo» en la lesión pre-cancerígena. Por lo tanto, el

VPH representa un biomarcador potencial de lesiones pre-cancerígenas asociadas con VPH, en particular, displasia intraepitelial del cuello uterino (CIN, por su sigla en inglés).

- Las vacunas de ADN han demostrado ser cada vez más prometedoras en cuanto al tratamiento de enfermedades humanas, en particular, cáncer. Las vacunas de ADN inducen respuestas inmunes específicas de antígeno potentes y se pueden administrar repetidas veces para mantener las respuestas inmunitarias con finalidad específica. Dichas vacunas son consideradas seguras y fáciles y económicas de producir a gran escala en comparación con otros formatos terapéuticos contra el cáncer. Muchas intervenciones inmunoterapéuticas no consiguen inducir memoria inmunológica. De manera excepcional, la vacunación de ADN garantiza la liberación continua de la vacuna in vivo, lo cual potencia la memoria inmunológica específica de antígeno. La administración directa de antígenos a células presentadoras de antígeno (CPA) profesionales estimula las respuestas inmunes in vivo de tanto linfocitos T CD4+ como CD8+. Dichas respuestas inmunes celulares potentes han demostrado reconocer y matar específicamente células malignas antígeno-positivas de manera eficaz tanto in vitro como in vivo.
- 15 La publicación internacional WO 2004/076489 describe construcciones homodiméricas (vaccicuerpos) que comprenden una unidad de direccionamiento, una unidad de dimerización, y una unidad antigénica.

La publicación internacional WO 2005/089792 describe vacunas contra el cáncer que comprenden una proteína recombinante que lleva antígenos/epitopos de virus del papiloma, que son fragmentos E7.

20 Sigue existiendo la necesidad en la técnica de desarrollar vacunas mejoradas para inducir respuestas inmunes específicas y potentes contra el VPH, responsable de tanto enfermedades infecciosas como cánceres.

Objeto

- 25 Constituye un objeto de las realizaciones de la descripción proporcionar compuestos terapéuticos específicos y sumamente eficaces, tales como vacunas de ADN contra enfermedades y afecciones producidas por el VPH.

Resumen

- 30 Los inventores de la presente invención han descubierto que combinando los antígenos de los productos génicos tempranos E6 y E7 del VPH, tal como de VPH16 y/o VPH18 con el módulo de direccionamiento de hMIP-1 α , se proporcionan vacunas terapéuticas, donde los epitopos inmunogénicos potentes de productos génicos de VPH se presentan con gran eficacia a CPA para inducir una respuesta inmune específica y potente. Los productos según la presente descripción están concebidos principalmente como vacunas terapéuticas de ácido nucleico, tales como vacunas de ADN, donde una construcción de ácido nucleico que codifica la construcción de vaccicuerpo se utiliza como el compuesto terapéutico que da pie a la producción in vivo de la proteína en la persona que recibe la vacuna. No obstante, como alternativa la proteína en sí misma se puede formular y utilizar directamente en la vacuna.
- 40 Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente descripción se refiere a una proteína homodimérica de dos cadenas de aminoácidos idénticas, comprendiendo cada cadena de aminoácidos (1) un péptido señal, (2) una unidad de direccionamiento, (3) un motivo de dimerización, y (4) una unidad antigénica, comprendiendo dicha unidad de direccionamiento una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 24-93 de SEQ ID NO:1, y una unidad antigénica que comprende una secuencia de aminoácidos de virus del papiloma humano (VPH), tal como una unidad antigénica que comprende una secuencia de aminoácidos de VPH16 y/o VPH18, tal como una unidad antigénica derivada de las proteínas tempranas E6 y/o E7 de VPH16 y/o VPH18.
- 45 En un segundo aspecto, la presente descripción se refiere a una cadena de aminoácidos que comprende (1) un péptido señal, (2) una unidad de direccionamiento, (3) un motivo de dimerización, y (4) una unidad antigénica, comprendiendo dicha unidad de direccionamiento una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 24-93 de SEQ ID NO:1, y una unidad antigénica que comprende una secuencia de aminoácidos de virus del papiloma humano (VPH), tal como una unidad antigénica que comprende una secuencia de aminoácidos de VPH16 y/o VPH18, tal como una unidad antigénica derivada de las proteínas tempranas E6 y/o E7 de VPH16 y/o VPH18, y dicha cadena de aminoácidos es capaz de formar una proteína homodimérica según la descripción.
- 50
- 55

En un tercer aspecto, la presente descripción se refiere a una molécula de ácido nucleico, tal como un ADN, que codifica una cadena de aminoácidos que comprende (1) un péptido señal, (2) una unidad de direccionamiento, (3) un motivo de dimerización, y (4) una unidad antigénica, comprendiendo dicha unidad de direccionamiento una

60

secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 24-93 de SEQ ID NO:1, y una unidad antigénica que comprende una secuencia de aminoácidos de virus del papiloma humano (VPH), tal como una unidad antigénica que comprende una secuencia de aminoácidos de VPH16 y/o VPH18, tal como una unidad antigénica derivada de las proteínas tempranas E6 y/o E7 de VPH16 y/o VPH18, y dicha cadena de aminoácidos es capaz de formar una proteína homodimérica según la descripción.

En un aspecto adicional, la presente descripción se refiere a una proteína homodimérica según la descripción, o a una cadena de aminoácidos según la descripción, o a la molécula de ácido nucleico según la descripción para uso como medicamento.

En un aspecto adicional, la presente descripción se refiere a una formulación farmacéutica que comprende una proteína homodimérica según la descripción, o a una cadena de aminoácidos según la descripción, o a la molécula de ácido nucleico según la descripción.

En un aspecto adicional, la presente descripción se refiere a una célula huésped que comprende la molécula de ácido nucleico según la descripción.

En un aspecto adicional, la presente descripción se refiere a un procedimiento para preparar una proteína homodimérica según la descripción, o a una cadena de aminoácidos de la descripción, comprendiendo el procedimiento a) transfectar la molécula de ácido nucleico según la descripción en una población de células; b) cultivar la población de células; c) recoger y purificar la proteína homodimérica, o cadena de aminoácidos expresada a partir de la población de células.

En un aspecto adicional, la presente descripción se refiere a un procedimiento para preparar una vacuna, tal como una vacuna de ADN, que comprende una cantidad inmunológicamente efectiva de una molécula de ácido nucleico según la descripción, comprendiendo el procedimiento a) preparar una molécula de ácido nucleico según la descripción; b) disolver la molécula de ácido nucleico obtenida mediante la etapa a) en un vehículo, diluyente o tampón farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una vacuna contra el VPH que comprende una cantidad inmunológicamente efectiva de una proteína homodimérica según la descripción, o a una cadena de aminoácidos según la descripción, o a una molécula de ácido nucleico, tal como ADN, según la descripción, donde dicha vacuna es capaz de desencadenar una respuesta inmune tanto de linfocitos T como de linfocitos B.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o afección inducida por VPH, tal como un cáncer o enfermedad infecciosa producida por VPH en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente que lo necesite una proteína homodimérica según la descripción, o una cadena de aminoácidos según la descripción, o la molécula de ácido nucleico, tal como ADN, según la descripción.

Leyendas de las figuras

Figura 1: Estructura general de las vacunas de vaccicuerpo con antígeno de fusión E7/E6. Se muestran formatos tanto de ADN como de proteína. El vaccicuerpo consiste en tres módulos funcionales; la quimiocina MIP-1 α humana (LD78 β) en el módulo de direccionamiento, secuencias bisagra y CH3 de IgG3 humana en el módulo de dimerización y fusión de E7 y/o E6 de longitud completa en el módulo de vacuna.

Figura 2: Modo de acción sugerido para una vacuna de ADN de vaccicuerpo contra neoplasias malignas inducidas por VPH. Un vaccicuerpo que codifica plásmido de ADN desnudo es inyectado por vía intradérmica con posterior electroporación. El plásmido es absorbido por células locales y se producen y secretan proteínas de vaccicuerpo. Los módulos de direccionamiento quimiotácticos atraen CCR1 y CCR5 que expresan células presentadoras de antígenos (CPA) y garantizan unión y captación en células dendríticas (CD). Las CD presentarán péptidos antigénicos a linfocitos T CD4+ y CD8+ y los linfocitos T CD8+ matarán las células infectadas y transformadas por el VPH en el cuello uterino.

Figura 3: Resultados de la prueba ELISpot que muestran el número de respuestas de linfocitos T específicas de E7 y E6 como una función de distintas cantidades de vacuna administradas. A ratones C57BL/6 se les inyectaron por vía intradérmica (ID) plásmidos de ADN desnudo que codifican VB1009 y VB1016 y sus controles correspondientes con posterior electroporación (Cellectis, Francia) el día 0 y el día 7. Se recolectaron esplenocitos el día 21 y se

estimularon con péptido E7 o E6 restringido por CMH de clase I durante 24 horas. La cantidad de esplenocitos que secretaban IFN γ se calculó mediante la prueba ELISpot. (A) respuestas específicas de E7 después de vacunación ID con 25 μ g de VB1009, control 1 (solo antígeno) y pUMVC4a (vector vacío). (B) respuestas específicas de E7 después de vacunación ID con 12,5 y 1,4 μ g de VB1016, control 2 (solo antígeno) y pUMVC4a (vector vacío). (C) respuestas específicas de E6 después de vacunación ID con 12,5 y 1,4 μ g de VB1016, control 2 (solo antígeno) y pUMVC4a (vector vacío).

Figura 4. Efecto terapéutico de VB1016 mostrado por volumen de tumor medido. A ratones C57BL/6 se les inyectaron por vía SC 5×10^5 linfocitos TC-1 el día 0. El día 3 y el día 10, a los ratones se les inyectaron por vía ID 12,5 μ g de plásmidos de ADN desnudo que codifican VB1016, control 2 o vector vacío con posterior electroporación (Collectis, Francia). Se midió el tamaño de los tumores con calibradores de dos a tres veces por semana y se calculó el volumen de los tumores.

Figura 5. Efecto terapéutico de VB1016 mostrado por volumen de tumor medido. A ratones C57BL/6 se les inyectaron por vía SC en la zona del cuello 5×10^4 linfocitos TC-1 el día 0. El día 3, 7 y el día 10, a los ratones se les inyectaron por vía ID 20 μ g o 2 μ g de plásmidos de ADN desnudo que codifican VB1016, control 2 o vector vacío con posterior electroporación (Collectis, Francia). Se midió el tamaño de los tumores con calibradores de dos a tres veces por semana y se calculó el volumen de los tumores.

Figura 6. Efecto terapéutico de VB1020 y VB1021 mostrado por volumen de tumor medido. A ratones C57BL/6 se les inyectaron por vía SC en la zona del muslo 5×10^4 linfocitos TC-1 el día 0. El día 3 y el día 10, a los ratones se les inyectaron por vía ID 10 μ g de plásmidos de ADN desnudo que codifican VB1016, VB1020, VB1021 o vector vacío con posterior electroporación (Collectis, Francia). Se midió el tamaño de los tumores con calibradores de dos a tres veces por semana y se calculó el volumen de los tumores.

Descripción detallada

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención.

Las construcciones y la tecnología de vacuna de ADN descritas en el presente documento por los inventores de la presente descripción (también referidas como moléculas/vacunas/construcciones de «vaccicuerpo») representan una estrategia de vacuna novedosa para inducir respuestas inmunes potentes y específicas para tanto enfermedades infecciosas como cáncer. Las E6/E7 del VPH, tal como la vacuna de E6/E7 de VPH16 o VPH18 descrita en el presente documento, se pueden administrar como una vacuna de ADN por inyección intradérmica, preferentemente seguida de electroporación. Esto produce la captación de la construcción-ADN que codifica el vaccicuerpo-vacuna de E6/E7 de VPH16 y/o VPH18 en células en el sitio de la inyección (dermis) incluyendo células dendríticas (células de Langerhans), lo cual da pie a la producción in vivo de la molécula de vaccicuerpo-E6/E7.

Los productos génicos tempranos E6 y E7 de tipos de VPH de «alto riesgo» tales como VPH16 y 18 pueden ser responsables de la transformación de las células basales-epiteliales y de la inducción de lesiones pre-cancerígenas. Ambas proteínas están compuestas por epítomos sumamente inmunogénicos y muestran en el presente documento que inducen respuestas inmunes potentes que dan pie a la erradicación específica de células tumorales de VPH de alto riesgo positivas tanto in vitro como in vivo.

La molécula de vaccicuerpo descrita en el presente documento es un homodímero compuesto por tres módulos; módulo de direccionamiento, módulo de dimerización y el módulo de la vacuna (Figura 1). Los genes que codifican los tres módulos están modificados genéticamente para expresarse como un gen. Cuando se expresa in vivo, la molécula de vaccicuerpo se dirige hacia células presentadoras de antígeno (CPA), lo cual da como resultado una potencia de vacuna mejorada en comparación con antígenos idénticos no direccionados. La expresión in vivo de la quimiocina proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa humana (hMIP-1 α / LD78 β) da pie a la atracción de CD, neutrófilos y otras células inmunes que llevan los receptores CCR1 y CCR5 al sitio de expresión. Por lo tanto, la molécula de vaccicuerpo compuesta por hMIP-1 α como el módulo de direccionamiento no solamente dirigirá los antígenos a células específicas sino que también producirá un efecto de amplificación de respuesta (efecto adyuvante) reclutando células inmunes específicas al sitio de inyección. Este mecanismo único puede ser de gran importancia en un entorno clínico donde los pacientes pueden recibir la vacuna sin ningún adyuvante adicional puesto que la vacuna en sí misma proporciona el efecto adyuvante.

Los inventores de la presente descripción describen en el presente documento construcciones de vacuna donde el módulo antigénico está compuesto por la secuencia genética de longitud completa de E7 fusionada con la secuencia

de longitud completa de E6 que se originan en el subtipo VPH16 o VPH18. La ventaja de este formato es que tanto E6 como E7 estarán presentes en una construcción y, por lo tanto, se pueden expresar igualmente *in vivo*. En consecuencia, una molécula de vaccicuerpo compuesta por una unidad multi-antigénica puede representar niveles iguales de E6 y E7 para el sistema inmunitario. Los productos génicos E6 y E7 de VPH16 son oncogénicos en su forma natural. Para neutralizar sus propiedades oncogénicas, se pueden introducir mutaciones en sitios específicos en la secuencia genética de E6 y E7.

Las mutaciones, incluidas las eliminaciones, se pueden introducir en sitios específicos, conocidos por inhibir las propiedades oncogénicas de E6 y E7, tales como cualquiera de los descritos en cualquiera de las fuentes Dalal S et al., J Virol, 1996; Münger K et al., EMBO, 1989; Nakagawa S et al., Virology, 1995; Crook T et al., Cell, 1991; Münger K et al., HPV Compendium Online, 1997 (http://www.stdgen.lanl.gov/COMPENDIUM_PDF/97PDF/3/E7.pdf); Nguyen, M et al., J Virol, 2002; Nominé Y et al., Molecular Cell, 2006; Moody C et al., Nat Rev Cancer, 2010; Polakova I et al., Vaccine, 2010; Xie Q, Virologica Sinica, 2011; Mesplède T et al., J Virol, 2012; US 2008/0102084 y US6306397. En consecuencia, en algunos aspectos de la descripción, las construcciones según la presente descripción contienen construcciones quiméricas de E6, E7 de VPH16 o E6/E7 de VPH16 con una o más mutaciones en o bien E6, E7 de VPH16 o ambas en una posición conocida por inhibir las propiedades oncogénicas según se describe en las fuentes Dalal S et al., J Virol, 1996; Münger K et al., EMBO, 1989; Nakagawa S et al., Virology, 1995; Crook T et al., Cell, 1991; Münger K et al., HPV Compendium Online, 1997 (http://www.stdgen.lanl.gov/COMPENDIUM_PDF/97PDF/3/E7.pdf); Nguyen, M et al., J Virol, 2002; Nominé Y et al., Molecular Cell, 2006; Moody C et al., Nat Rev Cancer, 2010; Polakova I et al., Vaccine, 2010; Xie Q, Virologica Sinica, 2011; Mesplède T et al., J Virol, 2012; US 2008/0102084 o US6306397. En otros aspectos de la descripción, las construcciones según la presente descripción contienen construcciones quiméricas de E6, E7 de VPH18 o E6/E7 de VPH18 con una o más mutaciones en o bien E6, E7 de VPH18 o ambas en una posición conocida por inhibir las propiedades oncogénicas según se describe en las fuentes Dalal S et al., J Virol, 1996; Münger K et al., EMBO, 1989; Nakagawa S et al., Virology, 1995; Crook T et al., Cell, 1991; Münger K et al., HPV Compendium Online, 1997 (http://www.stdgen.lanl.gov/COMPENDIUM_PDF/97PDF/3/E7.pdf); Moody C et al., Nat Rev Cancer, 2010, US 2008/0102084 y US6306397.

Existe la posibilidad de que la fracción-vaccicuerpo (módulos de direccionamiento y dimerización) pueda erradicar las propiedades oncogénicas de las proteínas de tipo salvaje E6 y E7 en la proteína de fusión final. Por lo tanto, incluso en otro aspecto de la descripción es la utilización de las secuencias de E6 y/o E7 de longitud completa de tipo salvaje en la construcción de vaccicuerpo.

La descripción describe distintas variantes de vacunas terapéuticas de ADN contra VPH-vaccicuerpo, todas basadas en el formato general descrito en la Figura 1, las vacunas terapéuticas de ADN contra VPH-vaccicuerpo codifican genes que están expresados naturalmente en los seres humanos; los genes del *módulo de direccionamiento* codifican la quimiocina hMIP-1 α , que se une a sus receptores cognados, CCR1 y CCR5 expresados en la superficie celular de las CPA. Los genes del *módulo de dimerización* pueden codificar regiones bisagra y cadena pesada 3 constante, tal como a partir de IgG3, humana la cual conecta dos monómeros de vaccicuerpo generando una molécula homodimérica. Los genes que codifican el *módulo de vacuna* para la presente estrategia consisten en VPH, tal como antígenos E6 y E7 de VPH16 y/o VPH18, tales como antígenos E7 y E6 de VPH16 de longitud completa, que opcionalmente comprenden una o más mutaciones para inhibir las propiedades oncogénicas. Una vez administradas *in vivo* por inyección ID con posterior electroporación, las células dérmicas que absorben la construcción de vacuna expresarán la molécula de vaccicuerpo-VPH. Las vacunas de vaccicuerpo producidas *in vivo* se dirigen a CCR1 y CCR5 expresados en la superficie de CPA en la piel, en particular CD. La unión de la molécula de vaccicuerpo con sus receptores cognados da pie a la internalización del complejo en la CPA, a la degradación de las proteínas en péptidos pequeños que se cargan en moléculas del CMH y se presentan a linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ para inducir respuestas inmunes específicas de E6 y E7 de VPH16. Una vez estimulados y con la ayuda de linfocitos T CD4⁺ activados, los linfocitos T CD8⁺ se dirigirán a y matarán las células que expresan E6 y E7 de VPH16 (Figura 2). Dichas respuestas inmunes potenciadas a una vacuna con un efecto adyuvante «incorporado» pueden superar potencialmente el escape tumoral (inmunovigilancia tumoral) venciendo la tolerancia inmunológica y matando las células malignas de forma eficaz. La unidad de direccionamiento de hMIP-1 α puede estar conectada a través de un motivo de dimerización, tal como una región bisagra, con una unidad antigénica, donde la última se encuentra o bien en el extremo COOH terminal o en el extremo NH2 terminal. La presente descripción no solo se refiere a codificación de secuencias de ADN para esta proteína recombinante, sino también a vectores de expresión que comprenden estas secuencias de ADN, a líneas celulares que comprenden dichos vectores de expresión, a tratamiento de mamíferos preferentemente mediante inmunización a través de ADN de vaccicuerpo, ARN de vaccicuerpo o proteína de vaccicuerpo y finalmente a productos farmacéuticos y a un kit que comprende dichas moléculas.

El motivo de dimerización en las proteínas según la presente descripción se puede construir para que incluya una

región bisagra y un dominio de inmunoglobulina (p. ej., dominio C γ 3), p. ej., dominio C carboxiterminal (dominio C H 3), o una secuencia que sea sustancialmente idéntica a dicho dominio C. La región bisagra puede ser derivada de Ig y contribuye con la dimerización a través de la formación de uno o más enlaces covalentes intercadena, p. ej., uno o más puentes disulfuro. Asimismo, funciona como un espaciador flexible entre los dominios que permite que las dos unidades de direccionamiento se unan simultáneamente a dos moléculas diana en CPA expresadas con distancias variables. Los dominios de inmunoglobulina contribuyen con la homodimerización a través de interacciones no covalentes, p. ej., interacciones hidrófobas. En una realización preferida, el dominio C H 3 deriva de IgG. Estos motivos de dimerización se pueden intercambiar con otras fracciones de multimerización (p. ej., de otros isotipos/subclases de Ig). Preferentemente el motivo de dimerización deriva de proteínas humanas nativas tales como IgG humana.

Se ha de entender que el motivo de dimerización puede tener cualquier orientación respecto de la unidad antigénica y la unidad de direccionamiento. En una realización, la unidad antigénica se encuentra en el extremo COOH terminal del motivo de dimerización con la unidad de direccionamiento en el extremo N terminal del motivo de dimerización. En otra realización la unidad antigénica se encuentra en el extremo N terminal del motivo de dimerización con la unidad de direccionamiento en el extremo COOH terminal del motivo de dimerización.

La solicitud internacional WO 2004/076489 describe secuencias de ácido nucleico y vectores, que se pueden utilizar según la presente descripción.

Las proteínas según la presente descripción incluyen una unidad antigénica derivada de VPH, tal como antígenos E7 y E6 de VPH16, tal como los antígenos E7 y E6 de VPH16 de longitud completa, así como fragmentos inmunogénicos o variantes de los mismos. La secuencia antigénica debería ser de longitud suficiente. La longitud mínima de dicha unidad antigénica debería ser de alrededor de 9 aminoácidos. En consecuencia, en algunas realizaciones, la unidad antigénica derivada de VPH comprende una secuencia de aminoácidos de al menos 9 aminoácidos correspondiente a al menos 27 nucleótidos en una secuencia de ácidos nucleicos que codifican dicha unidad antigénica. Preferentemente, la unidad antigénica derivada de VPH es considerablemente más larga, tal como los antígenos E7 y E6 de VPH16 de longitud completa. La diversidad surge dentro de determinado genotipo de VPH mediante cambios de nucleótidos limitados en las regiones de codificación (a una frecuencia de <2 %) y no codificación (a una frecuencia de <5 %) (Bernard, HU et al., Int J Cancer, 2006). Dichas variantes se segregan filogenéticamente según su origen geográfico y, por ende, se etiquetan como europeas, africanas, asiáticas, asiático-estadounidenses y norteamericanas. La inserción de dichas secuencias en un formato de vaccicuerpo podría dar pie a la activación de ambos brazos de la respuesta inmune.

La inmunización mediante proteína de vaccicuerpo, ADN de vaccicuerpo o ARN de vaccicuerpo, los dos últimos practicados, p. ej., por inyección intramuscular o intradérmica con o sin electroporación posterior, son todos procedimientos viables según la presente descripción.

Como se describió anteriormente, la presente descripción se refiere a una composición de vacuna contra cáncer o enfermedades infecciosas producidas por VPH, comprendiendo la composición de vacuna una cantidad inmunológicamente efectiva del ácido nucleico que codifica la molécula de la descripción o variantes degeneradas correspondientes. La vacuna puede ser capaz de desencadenar una respuesta inmune tanto de linfocitos T como de linfocitos B. La presente descripción también se refiere a un kit que comprende ARN, ADN de vaccicuerpo, o proteína para fines de diagnóstico, médicos o científicos.

La descripción, además, se refiere a un procedimiento para preparar la molécula recombinante de la descripción que comprende transfectar el vector que comprende la molécula de la descripción en una población de células; cultivar la población de células; recoger proteína recombinante expresada a partir de la población de células; y purificar la proteína expresada.

Las secuencias de nucleótidos descritas anteriormente se pueden insertar en un vector adecuado para terapia génica, p. ej., controladas por un promotor específico, e introducir en las células. En algunas realizaciones el vector que comprende dicha secuencia de ADN es un virus, p. ej., adenovirus, virus vacuna o un virus adeno-asociado. En algunas realizaciones, se utiliza un retrovirus como vector. Entre los ejemplos de retrovirus adecuados se incluyen, p. ej., MoMuLV o HaMuSV. A los efectos de la terapia génica, las secuencias de ADN/ARN según la descripción también se pueden transportar a las células diana en forma de dispersiones coloidales. Estas comprenden, p. ej., liposomas o lipolejos.

La presente descripción engloba el uso de una unidad de direccionamiento así como una unidad antigénica que tiene un grado mínimo de identidad de secuencia u homología de secuencia con una o más secuencias de

aminoácidos definidas en el presente documento o con un polipéptido que tiene las propiedades específicas definidas en el presente documento. La presente descripción engloba, en particular, el uso de variantes peptídicas o unidades peptídicas que se han de utilizar en las construcciones según la presente descripción con un grado de identidad de secuencia respecto de cualquiera de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:32, o SEQ ID NO:34. En el presente documento, el término «variante» significa una entidad que tiene cierto grado de identidad de secuencia respecto de secuencias de aminoácidos objeto o secuencias de nucleótidos objeto, donde la secuencia de aminoácidos objeto es preferentemente SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, o SEQ ID NO:34.

En un aspecto de la descripción, la secuencia de aminoácidos y/o secuencia de nucleótidos variante o de fragmento debería proporcionar y/o codificar un polipéptido que retiene la actividad funcional y/o potencia la actividad de un polipéptido de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:32, o SEQ ID NO:34.

En el presente contexto, se entiende que una secuencia variante incluye una secuencia de aminoácidos que puede ser al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % idéntica respecto de la secuencia objeto. Normalmente, las variantes utilizadas según la presente descripción comprenderán los mismos sitios activos, etc. que la secuencia de aminoácidos objeto. Aunque la homología puede considerarse también en términos de similitud (es decir, residuos de aminoácidos que tienen propiedades/funciones químicas similares), en el contexto de la presente descripción se prefiere expresar la homología en términos de identidad de secuencia.

Las comparaciones de identidad de secuencias se pueden llevar a cabo mediante examen visual o, más comúnmente, con ayuda de programas informáticos de comparación de secuencias de fácil acceso. Estos programas informáticos disponibles en el mercado utilizan algoritmos de comparación complejos para alinear dos o más secuencias que mejor reflejan los acontecimientos evolutivos que podrían haber dado pie a la diferencia o diferencias entre las dos o más secuencias. Por lo tanto, estos algoritmos funcionan con un sistema de puntuación que recompensa la alineación de aminoácidos idénticos o similares y penaliza la inserción de espacios, extensiones de espacios y alineación de aminoácidos no similares. El sistema de puntuación de los algoritmos de comparación incluye:

- i) asignación de una puntuación de penalización cada vez que se inserta un espacio (puntuación de penalización por espacios),
- ii) asignación de una puntuación de penalización cada vez que un espacio se extiende con una posición extra (puntuación de penalización por extensiones),
- iii) asignación de puntuaciones elevadas tras la alineación de aminoácidos idénticos, y
- iv) asignación de puntuaciones variables tras la alineación de aminoácidos no idénticos.

La mayor parte de los programas de alineación permiten modificar las penalizaciones por espacios. Sin embargo, se prefiere utilizar los valores predeterminados cuando se utiliza dicho software para las comparaciones de secuencias.

Las puntuaciones otorgadas por alineación de aminoácidos no idénticos se asignan según una matriz de puntuación también denominada matriz de sustitución. Las puntuaciones proporcionadas en dichas matrices de sustitución reflejan el hecho de que la probabilidad de que un aminoácido sea sustituido por otro durante la evolución varía y depende de la naturaleza física/química del aminoácido que va a ser sustituido. Por ejemplo, la probabilidad de que un aminoácido polar sea sustituido por otro aminoácido polar es más alta en comparación con ser sustituido por un aminoácido hidrófobo. Por lo tanto, la matriz de puntuación asignará la puntuación más elevada a aminoácidos idénticos, una puntuación inferior a aminoácidos no idénticos pero similares e incluso una puntuación inferior a aminoácidos no idénticos y no similares. Las matrices de puntuación más comúnmente utilizadas son las matrices PAM (Dayhoff et al. (1978), Jones et al. (1992)), las matrices BLOSUM (Henikoff y Henikoff (1992)) y la matriz Gonnet (Gonnet et al. (1992)).

Los programas informáticos adecuados para llevar a cabo dicha alineación incluyen, sin carácter restrictivo, Vector NTI (Invitrogen Corp.) y los programas ClustalV, ClustalW y ClustalW2 (Higgins DG & Sharp PM (1988), Higgins et al. (1992), Thompson et al. (1994), Larkin et al. (2007). En el servidor de ExPASy Proteomics en www.expasy.org hay una selección de distintas herramientas de alineación disponibles. Otro ejemplo de software que puede llevar a cabo alineación de secuencias es BLAST (Herramienta de Búsqueda de Alineación Local Básica), disponible en la página web del Centro Nacional para la Información Biotecnológica de Estados Unidos, que se puede encontrar actualmente en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> y que fue descrito por primera vez en Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215; 403-410.

10 Una vez que el software ha producido una alineación, es posible calcular el porcentaje de similitud y el porcentaje de identidad de secuencia. El software normalmente lleva esto a cabo como parte de la comparación de secuencias y genera un resultado numérico.

En una realización, se prefiere utilizar el software ClustalW para llevar a cabo alineaciones de secuencias.

15 Preferentemente, la alineación con ClustalW se lleva a cabo con los siguientes parámetros para alineación en pares:

Matriz de sustitución:	Gonnet 250
Penalización por apertura de espacio:	20
Penalización por extensión de espacio:	0,2
Penalización por fin de espacio:	Ninguna

ClustalW2 ha sido puesto a disposición en Internet por el Instituto Europeo de Bioinformática en la página web EMBL-EBI www.ebi.ac.uk en Herramientas - Análisis de secuencias - ClustalW2. En la actualidad, la dirección exacta de la herramienta ClustalW2 es www.ebi.ac.uk/Tools/clustalw2.

En otra realización, se prefiere utilizar el programa Align X en Vector NTI (Invitrogen) para llevar a cabo alineaciones de secuencias. En una realización, Exp 10 se puede utilizar con los siguientes parámetros predeterminados:

25 Penalización por apertura de espacio: 10
 Penalización por extensión de espacio: 0,05
 Intervalo de penalización por separación de espacio: 8
 Matriz de penalización: blosum62mt2

30 Por ende, la presente descripción también engloba el uso de variantes, fragmentos y derivados de cualquier secuencia de aminoácidos de una proteína, polipéptido, motivo o dominio como se define en el presente documento, en particular aquellos de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:32, o SEQ ID NO:34.

Las secuencias, en particular aquellas de variantes, fragmentos, y derivados de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:32, o SEQ ID NO:34, también pueden tener eliminaciones, inserciones o sustituciones de residuos de aminoácidos que producen un cambio silencioso y dan como resultado una sustancia funcionalmente equivalente. Se pueden llevar a cabo sustituciones de aminoácidos intencionadas según la similitud en cuanto a polaridad, carga, solubilidad, hidrofobia, hidrofilia, y/o la naturaleza anfipática de los residuos siempre y cuando se retenga la actividad de unión secundaria de la sustancia. Por ejemplo, los aminoácidos con carga negativa incluyen ácido aspártico y ácido glutámico; los aminoácidos con carga positiva incluyen lisina y arginina; y los aminoácidos no conservadores, es decir, de una clase de residuo a otra o que impliquen de manera alternativa la inclusión de aminoácidos no naturales tales como ornitina (de aquí en adelante denominada Z), ornitina de ácido diaminobutírico (de aquí en adelante denominada B), ornitina de norleucina (de aquí en adelante denominada O), pirilalanina, tienilalanina, naftilalanina y fenilglicina.

50 La presente descripción también engloba sustitución conservadora (sustitución y reemplazo también se utilizan en el presente documento para referirse al intercambio de un residuo de aminoácido existente por un residuo alternativo) que se puede producir, es decir, sustitución de igual por igual tal como básico por básico, ácido por ácido, polar por polar, etc. También se puede producir sustitución no conservadora, es decir, de una clase de residuo a otra o que implique de manera alternativa la inclusión de aminoácidos no naturales tales como ornitina (de aquí en adelante denominada Z), ornitina de ácido diaminobutírico (de aquí en adelante denominada B), ornitina de norleucina (de aquí en adelante denominada O), pirilalanina, tienilalanina, naftilalanina y fenilglicina.

Las sustituciones conservadoras que se pueden llevar a cabo se encuentran, por ejemplo, en los grupos de aminoácidos básicos (Arginina, Lisina e Histidina), aminoácidos ácidos (ácido glutámico y ácido aspártico), aminoácidos alifáticos (Alanina, Valina, Leucina, Isoleucina), aminoácidos polares (Glutamina, Asparagina, Serina, 5 Treonina), aminoácidos aromáticos (Fenilalanina, Triptófano y Tirosina), aminoácidos hidroxilados (Serina, Treonina), aminoácidos grandes (Fenilalanina y Triptófano) y aminoácidos pequeños (Glicina, Alanina).

Los reemplazos que también se pueden llevar a cabo por aminoácidos no naturales incluyen; aminoácidos alfa* y alfa-disustituidos*, N-alquil aminoácidos*, ácido láctico*, derivados de haluros de aminoácidos naturales tales como 10 trifluorotirosina*, p-Cl-fenilalanina*, p-Br-fenilalanina*, p-I-fenilalanina*, L-alil-glicina*, β-alanina*, ácido L-α-aminobutírico*, ácido L-γ-aminobutírico*, ácido L-α-aminoisobutírico*, ácido L-ε-aminocaproico#, ácido 7-aminoheptanoico*, L-metionina sulfona##, L-norleucina*, L-norvalina*, p-nitro-L-fenilalanina*, L-hidroxiprolina#, L-tioprolina*, metil derivados de fenilalanina (Phe) tales como 4-metil-Phe*, pentametil-Phe*, L-Phe (4-amino)#, L-Tyr (metil)*, L-Phe (4-isopropil)*, L-Tic (ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico)*, ácido L-diaminopropiónico# y L-Phe (4-15 bencil)*. La notación * se ha utilizado a los efectos de la descripción anterior (en relación con sustitución homóloga o no conservadora) para indicar la naturaleza hidrófoba del derivado mientras que # se ha utilizado para indicar la naturaleza hidrófila del derivado, ## indica características anfipáticas.

Las secuencias de aminoácidos variantes pueden incluir grupos de espaciadores adecuados que se pueden insertar 20 entre cualesquiera dos residuos de aminoácidos de la secuencia incluyendo grupos alquilo tales como grupos metilo, etilo o propilo además de espaciadores de aminoácidos tales como residuos de glicina o β-alanina. Una forma adicional de variación, que implica la presencia de uno o más residuos de aminoácidos en forma peptoide, será bien comprendida por los expertos en la materia. Para despejar cualquier duda, «la forma peptoide» se utiliza para referirse a residuos de aminoácidos variantes donde el grupo sustituyente α-carbono está en el átomo de nitrógeno 25 del residuo en vez de en el α-carbono. Los procesos para preparar péptidos en forma peptoide son conocidos en la materia, por ejemplo Simon RJ *et al.* (1992), Horwell DC. (1995).

En una realización, la unidad de direccionamiento variante utilizada en la proteína homodimérica según la presente descripción es variante teniendo la secuencia de aminoácidos al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al 30 menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia de aminoácidos respecto de ella.

En un aspecto de la descripción, preferentemente la proteína o secuencia utilizada en la presente descripción está en una forma purificada. El término «purificada» significa que determinado componente está presente a un nivel 35 elevado. Idealmente, el componente es el componente activo predominante presente en una composición.

Una «variante» o «variantes» se refiere a proteínas, polipéptidos, unidades, motivos, dominios o ácidos nucleicos. El término «variante» se puede utilizar de manera intercambiable con el término «mutante». Las variantes incluyen inserciones, sustituciones, tranversiones, truncamientos y/o inversiones en una o más ubicaciones en la secuencia 40 de aminoácidos o nucleótidos, respectivamente. Los términos «polipéptido variante», «polipéptido», «variante» y «enzima variante» significan un polipéptido/proteína que tiene una secuencia de aminoácidos que se ha modificado respecto de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. Los polipéptidos variantes incluyen un polipéptido que tiene cierto porcentaje, p. ej., 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 %, de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, 45 SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:32, o SEQ ID NO:34.

Los «ácidos nucleicos variantes» pueden incluir secuencias que son complementarias con las secuencias que son 50 capaces de hibridar a las secuencias de nucleótidos presentadas en este documento. Por ejemplo, una secuencia variante es complementaria con secuencias capaces de hibridar en condiciones astringentes, p. ej., 50°C y 0,2X SSC (1X SSC = NaCl 0,15 M, citrato de sodio 0,015 M, pH 7,0), a las secuencias de nucleótidos presentadas en este documento. Más en particular, el término «variante» engloba secuencias que son complementarias con las secuencias que son capaces de hibridar en condiciones sumamente astringentes, p. ej., 65°C y 0,1X SSC, a 55 secuencias de nucleótidos presentadas en este documento. El punto de fusión (Tm) de un ácido nucleico variante puede ser alrededor de 1, 2 o 3°C inferior que el Tm del ácido nucleico de tipo salvaje. Los ácidos nucleicos variantes incluyen un polinucleótido que tiene cierto porcentaje, p. ej., 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 %, de identidad de secuencia respecto del ácido nucleico que codifica SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ 60 ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID

NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:32, o SEQ ID NO:34 que codifica la proteína monomérica que puede formar la proteína homodimérica según la descripción.

Una categoría específica de las mutaciones son las mutaciones en E6 y E7:

5 Se puede eliminar la toxicidad de la proteína E6 impidiendo la unión a p53. Hay cinco posiciones en la E6 de VPH16 de longitud completa que son sitios para mutaciones destinadas a inactivar la funcionalidad de E6, F47, L50, C63, C106 y I128. Cualquier sustitución de aminoácidos en estas posiciones puede dar pie a la inactivación de E6 e induce la supresión tumoral. Potencialmente se pueden utilizar sustituciones en cualquiera de estas posiciones por cualquier aminoácido diferente. Los sitios para mutaciones potenciales se muestran en la SEQ ID NO:22.

10 En la proteína E7 hay regiones conservadas asociadas con propiedades oncogénicas (véase Phelps et al J. Virol. Abril 1992, vol. 66, N°. 42418-242; Gulliver et al J Virol. Agosto 1997; 71(8)) que incluyen un motivo de sitio de unión a extremo N Rb (proteína de unión del retinoblastoma) (LXCXE) y dos regiones conservadas 3 (cadena arriba y cadena abajo) con un motivo de unión a Zn (CXXC). Los sitios de mutación preferidos en el motivo LXCXE son C24
15 y E26. Los sitios preferidos en los dos motivos CXXC son C58, C61, C91 y C94. Sin embargo, se puede prever que cualquier mutación en estas regiones sea sustituida por la reducción en las funciones de unión y así eliminar los efectos oncogénicos de E7. Los sitios para mutaciones potenciales se muestran en la SEQ ID NO:23.

Péptido señal:

20 Un péptido señal en el extremo N terminal del polipéptido naciente dirige la molécula hacia el RE antes de transportarla al complejo de Golgi. El péptido señal es escindido por la peptidasa señal una vez que ha cumplido su función de dirigir e importar la proteína en el RE. Estos péptidos señal, por lo general, tienen entre 15 y 30 aminoácidos, pero pueden tener más de 50 residuos (Martoglio, B. et al., Trends in Cell Biology, 1998, Knappskog,
25 S. et al., J Biotechnol, 2007). El péptido señal nativo se puede reemplazar por péptidos señal de cualquier origen mamífero, procariota o marino. Los péptidos señal comúnmente utilizados son, p. ej., IL-2 humana y albúmina humana debido a su capacidad natural para secretar grandes cantidades de proteína. La elección de péptido señal puede tener un impacto considerable en la cantidad de proteína sintetizada y secretada.

30 En algunas realizaciones, el péptido señal utilizado en la construcción de proteína según la presente descripción deriva de una proteína de quimiocina, tal como la secuencia señal de LD78beta.

En algunas realizaciones de la presente descripción el péptido señal no deriva de pLNOH2 (líder de inmunoglobulina variable B1-8) descrito en la solicitud internacional con N.º de solicitud internacional: PCT/EP2011/060628.

35 En algunas realizaciones de la presente descripción el péptido señal no deriva de un gen de inmunoglobulina.

El término «proteína homodimérica», como se utiliza en el presente documento, se refiere a una proteína que comprende dos cadenas individuales idénticas de aminoácidos, o subunidades que se mantienen unidas como una
40 única proteína dimerica mediante enlaces de hidrógeno, interacciones iónicas (con carga), enlaces de disulfuro covalentes reales o alguna combinación de estas interacciones.

El término «motivo de dimerización», como se utiliza en el presente documento, se refiere a la secuencia de aminoácidos entre la unidad antigénica y la unidad de direccionamiento que comprende la región bisagra y el
45 segundo dominio opcional que puede contribuir con la dimerización. Este segundo dominio puede ser un dominio de inmunoglobulina y opcionalmente la región bisagra y el segundo dominio están conectados mediante un enlazador. En consecuencia, el motivo de dimerización sirve para conectar la unidad antigénica y la unidad de direccionamiento, pero también para contener la región bisagra que facilita la dimerización de las dos proteínas monoméricas en una proteína homodimérica según la descripción.

50 El término «unidad de direccionamiento» como se utiliza en el presente documento se refiere a una unidad que entrega la proteína con su antígeno a CPA de ratón o humanas para presentación restringida por CMH de clase II a linfocitos T CD4+ o para proporcionar presentación cruzada a linfocitos T CD8+ mediante restricción por CMH de clase I. La unidad de direccionamiento utilizada en las construcciones según la presente descripción deriva de o es
55 idéntica a LD78-beta madura.

El término «unidad antigénica» como se utiliza en el presente documento se refiere a cualquier molécula, tal como un péptido que es capaz de ser reconocido específicamente por un anticuerpo u otro componente del sistema inmunitario, tal como un receptor superficial en linfocitos T. También se incluyen en esta definición inmunógenos que
60 son capaces de inducir una respuesta inmune. Los términos «epítipo» o «epítipo antigénico» se utilizan para

referirse a una superficie molecular distinta, tal como una superficie molecular proporcionada por una secuencia de péptidos corta dentro de una unidad antigénica. En algunas realizaciones de la presente descripción la unidad antigénica comprende dos o más epítomos antigénicos. La unidad antigénica utilizada en las construcciones según la presente descripción deriva de o es idéntica a los productos génicos tempranos E6 y E7 de VPH, tales como VPH16 o VPH18.

El término «región bisagra» se refiere a una secuencia de péptidos de la proteína homodimérica que facilita la dimerización, tal como a través de la formación de uno o más enlaces covalentes intercadena, p. ej., uno o más puentes disulfuro. La región bisagra puede derivar de Ig, tal como los exones bisagra h1+h4 de una Ig, tal como IgG3.

Realizaciones específicas de la descripción:

Como se describió anteriormente, la presente descripción se refiere a una proteína homodimérica de dos cadenas de aminoácidos idénticas, comprendiendo cada cadena de aminoácidos (1) un péptido señal, (2) una unidad de direccionamiento, (3) un motivo de dimerización, y (4) una unidad antigénica, comprendiendo dicha unidad de direccionamiento una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 24-93 de SEQ ID NO:1, y una unidad antigénica que comprende una secuencia de aminoácidos de virus del papiloma humano (VPH), tal como una unidad antigénica que comprende una secuencia de aminoácidos del VPH16 y/o VPH18, tal como una unidad antigénica derivada de las proteínas tempranas E6 y/o E7 de VPH16 y/o VPH18. En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad de direccionamiento, motivo de dimerización y unidad antigénica en la cadena de aminoácidos se encuentran en el orden N terminal a C terminal de la unidad de direccionamiento, motivo de dimerización y unidad antigénica.

En algunas realizaciones, la unidad antigénica utilizada en las construcciones según la presente descripción deriva del VPH16, tal como de las proteínas tempranas E6 y/o E7.

En algunas realizaciones, la unidad antigénica utilizada en las construcciones según la presente descripción deriva de la E6 del VPH16.

En algunas realizaciones, la unidad antigénica utilizada en las construcciones según la presente descripción deriva de la E7 del VPH16.

En algunas realizaciones, la unidad antigénica utilizada en las construcciones según la presente descripción deriva del VPH18, tal como de las proteínas tempranas E6 y/o E7.

En algunas realizaciones, la unidad antigénica utilizada en las construcciones según la presente descripción deriva de la E6 del VPH18.

En algunas realizaciones, la unidad antigénica utilizada en las construcciones según la presente descripción deriva de la E7 del VPH18.

En algunas realizaciones según la presente descripción, el péptido señal consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 1-23 de SEQ ID NO:1.

En algunas realizaciones según la presente descripción, el péptido señal consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, tal como al menos 86 %, tal como al menos 87 %, tal como al menos 88 %, tal como al menos 89 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 91 %, tal como al menos 92 %, tal como al menos 93 %, tal como al menos 94 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 96 %, tal como al menos 97 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 %, tal como 100 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 1-23 de SEQ ID NO:1.

En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad de direccionamiento consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, tal como al menos 86 %, tal como al menos 87 %, tal como al menos 88 %, tal como al menos 89 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 91 %, tal como al menos 92 %, tal como al menos 93 %, tal como al menos 94 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 96 %, tal como al menos 97 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 24-93 de SEQ ID NO:1.

En algunas realizaciones según la presente descripción, el motivo de dimerización comprende una región bisagra y

opcionalmente otro dominio que facilita la dimerización, tal como un dominio de inmunoglobulina, opcionalmente conectado mediante un enlazador.

En algunas realizaciones según la presente descripción, la región bisagra deriva de Ig, tal como de IgG3.

5

En algunas realizaciones según la presente descripción, la región bisagra tiene la capacidad para formar uno, dos o varios enlaces covalentes. En algunas realizaciones según la presente descripción, el enlace covalente es un puente disulfuro.

10 En algunas realizaciones según la presente descripción, el dominio de inmunoglobulina del motivo de dimerización es un dominio C carboxiterminal, o una secuencia que es sustancialmente idéntica al dominio C o una variante correspondiente.

En algunas realizaciones según la presente descripción, el dominio C carboxiterminal deriva de IgG.

15

En algunas realizaciones según la presente descripción, el dominio de inmunoglobulina del motivo de dimerización tiene capacidad para homodimerizar.

20 En algunas realizaciones según la presente descripción, el dominio de inmunoglobulina tiene capacidad para homodimerizar mediante interacciones no covalentes. En algunas realizaciones según la presente descripción, las interacciones no covalentes son interacciones hidrófobas.

En algunas realizaciones según la presente descripción, el dominio de dimerización no comprende el dominio CH2.

25 En algunas realizaciones según la presente descripción, el motivo de dimerización consiste en los exones bisagra h1 y h4 conectados mediante un enlazador a un dominio C_H3 de IgG3 humana.

30 En algunas realizaciones según la presente descripción, el motivo de dimerización consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 94-237 de SEQ ID NO:3.

En algunas realizaciones según la presente descripción, el enlazador es un enlazador G₃S₂G₃SG.

35 En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica y el motivo de dimerización se conectan mediante un enlazador, tal como un enlazador GLGGL o un enlazador GLSGL.

En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad de direccionamiento consiste en los aminoácidos 24-93 de SEQ ID NO:1, o una variante correspondiente.

40 En algunas realizaciones según la presente descripción, la proteína homodimérica tiene mayor afinidad por cualquier receptor de quimiocina seleccionado de entre CCR1, CCR3 y CCR5 en comparación con la afinidad de la misma proteína homodimérica estando la unidad de direccionamiento compuesta por los aminoácidos 24-93 de SEQ ID NO:1, o una variante correspondiente.

45 En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 81 %, tal como al menos 82 %, tal como al menos 83 %, tal como al menos 84 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 86 %, tal como al menos 87 %, tal como al menos 88 %, tal como al menos 89 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 91 %, tal como al menos 92 %, tal como al menos 93 %, tal como al menos 94 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 96 %, tal como al menos 97 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 243-293 de SEQ ID NO:3.

50 En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 81 %, tal como al menos 82 %, tal como al menos 83 %, tal como al menos 84 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 86 %, tal como al menos 87 %, tal como al menos 88 %, tal como al menos 89 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 91 %, tal como al menos 92 %, tal como al menos 93 %, tal como al menos 94 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 96 %, tal como al menos 97 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 243-293 de SEQ ID NO:3.

60

En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica comprende una o más sustituciones de aminoácidos en una posición seleccionada de entre el listado compuesto por F47, L50, C63, C106 e I128 de SEQ ID NO:22, o una eliminación que implica uno o más aminoácidos seleccionados de entre el listado compuesto por Y43-L50 de SEQ ID NO:22.

5

En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica comprende no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 sustituciones y/o eliminaciones de aminoácidos respecto de la SEQ ID NO:22.

En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica comprende la secuencia de aminoácidos 243-293 de SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, o SEQ ID NO:9, o una variante o fragmento antigénico correspondiente.

En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica consiste en la secuencia de aminoácidos 243-293 de SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, o SEQ ID NO:9, o una variante o fragmento antigénico correspondiente.

En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 81 %, tal como al menos 82 %, tal como al menos 83 %, tal como al menos 84 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 86 %, tal como al menos 87 %, tal como al menos 88 %, tal como al menos 89 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 91 %, tal como al menos 92 %, tal como al menos 93 %, tal como al menos 94 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 96 %, tal como al menos 97 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 243-340 de SEQ ID NO:11.

En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 81 %, tal como al menos 82 %, tal como al menos 83 %, tal como al menos 84 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 86 %, tal como al menos 87 %, tal como al menos 88 %, tal como al menos 89 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 91 %, tal como al menos 92 %, tal como al menos 93 %, tal como al menos 94 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 96 %, tal como al menos 97 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 243-340 de SEQ ID NO:11.

En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica comprende una o más sustituciones de aminoácidos en una posición seleccionada de entre el listado compuesto por C24, E26, C58, C61, C91 y C94 de SEQ ID NO:23, o una eliminación que implica uno o más aminoácidos seleccionados de entre el listado compuesto por L22-E26 y/o C58-C61 y/o C91-S95 de SEQ ID NO:23.

En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica comprende no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 sustituciones y/o eliminaciones de aminoácidos respecto de la SEQ ID NO:23.

En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica comprende la secuencia de aminoácidos 243-340 de SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, o SEQ ID NO:17, o una variante o fragmento antigénico correspondiente.

En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica consiste en la secuencia de aminoácidos 243-340 de SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, o SEQ ID NO:17, o una variante o fragmento antigénico correspondiente.

En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 81 %, tal como al menos 82 %, tal como al menos 83 %, tal como al menos 84 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 86 %, tal como al menos 87 %, tal como al menos 88 %, tal como al menos 89 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 91 %, tal como al menos 92 %, tal como al menos 93 %, tal como al menos 94 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 96 %, tal como al menos 97 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 243-501 de SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:32, o SEQ ID NO:34.

En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 81 %, tal como al menos 82 %, tal como al menos 83 %, tal como al menos 84 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 86 %, tal como al menos 87 %, tal como al menos 88 %, tal como al menos 89 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 91 %, tal como al menos 92 %, tal como al menos 93 %, tal como al menos 94 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 96 %, tal como al menos 97 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 243-501 de SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:32, o SEQ ID NO:34.

ES 2 730 718 T3

tal como al menos 93 %, tal como al menos 94 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 96 %, tal como al menos 97 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 243-501 de SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:32, o SEQ ID NO:34.

- 5 En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica que comprende una secuencia de aminoácidos de virus del papiloma humano 16 (VPH16) deriva de ambas proteínas tempranas E6 y E7.

En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica que comprende una secuencia de aminoácidos de virus del papiloma humano 18 (VPH18) deriva de ambas proteínas tempranas E6 y E7.

10

En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica comprende una o más sustituciones de aminoácidos en una posición seleccionada de entre el listado compuesto por F47, L50G, C63, C106, I128T de SEQ ID NO:22 y C24, E26, C58, C61, C91, C94 de SEQ ID NO:23.

- 15 En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica comprende no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 sustituciones y/o eliminaciones de aminoácidos respecto de la SEQ ID NO:22 y SEQ ID NO:23.

- 20 En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica consiste en la secuencia de aminoácidos 243-501 de SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:32, o SEQ ID NO:34, o una variante o fragmento antigénico correspondiente.

- 25 En algunas realizaciones según la presente descripción, la cadena de aminoácidos consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el listado compuesto por SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:32, y SEQ ID NO:34, o una variante o fragmento antigénico correspondiente.

- 30 En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 81 %, tal como al menos 82 %, tal como al menos 83 %, tal como al menos 84 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 86 %, tal como al menos 87 %, tal como al menos 88 %, tal como al menos 89 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 91 %, tal como al menos 92 %, tal como al menos 93 %, tal como al menos 94 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 96 %, tal como al menos 97 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia respecto de cualquier secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24 y SEQ ID NO:25.

35

- 40 En algunas realizaciones según la presente descripción, la unidad antigénica consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 81 %, tal como al menos 82 %, tal como al menos 83 %, tal como al menos 84 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 86 %, tal como al menos 87 %, tal como al menos 88 %, tal como al menos 89 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 91 %, tal como al menos 92 %, tal como al menos 93 %, tal como al menos 94 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 96 %, tal como al menos 97 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia respecto de cualquier secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24 y SEQ ID NO:25.

- 45 En algunas realizaciones, la proteína homodimérica según la presente descripción está en su forma madura sin ninguna secuencia de péptidos señal.

En algunas realizaciones la molécula de ácido nucleico según la presente descripción está optimizada con codones humanos.

- 50 Se ha de entender que una molécula de ácido nucleico optimizada con codones humanos según la presente descripción comprende una o más sustituciones de ácido nucleico en comparación con la secuencia de tipo salvaje, y dicha sustitución proporciona un codón con mayor frecuencia de uso en regiones de codificación humana. La frecuencia de uso de codones en homo sapiens se puede consultar en http://biowiki.edu-wiki.org/en/codon_table

- 55 En algunas realizaciones la molécula de ácido nucleico según la presente descripción comprende cualquiera de las secuencias de nucleótidos seleccionadas de entre el listado compuesto por SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:31, y SEQ ID NO:33, o una variante correspondiente.

- 60 En algunas realizaciones la molécula de ácido nucleico según la presente descripción está comprendida en un

vector.

En algunas realizaciones la molécula de ácido nucleico según la presente descripción se formula para administrar a un paciente con el propósito de inducir producción de la proteína homodimérica en dicho paciente.

5

En algunas realizaciones la vacuna según la presente descripción también comprende un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

10 En algunas realizaciones de la presente descripción, el procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o afección inducida por VPH, tal como cáncer o una enfermedad infecciosa producida por VPH en un paciente según la presente descripción comprende administrar al paciente que lo necesite una molécula de ácido nucleico, tal como ADN, según la presente descripción con una etapa posterior de electroporación. En algunas realizaciones de la presente descripción la administración se lleva a cabo por vía intradérmica o intramuscular.

15 Los ejemplos que no se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención.

Ejemplo 1

20 Construcción y expresión de las vacunas.

Se diseñaron secuencias de genes según la siguiente estructura: 1: secuencia líder nativa para LD78 b humana, 2: secuencia de LD78b de longitud completa. 3: Región bisagra humana 1 de IgG3. 4: Región bisagra humana 4 de IgG3. 5: Enlazador glicina-serina. 6: Dominio CH3 humano de IgG3. 7: Enlazador glicina-leucina. 8: oncogenes de virus del papiloma humano de tipo salvaje y mutantes E6, E7 y proteínas de fusión de tanto E6 como E7 divididas por un enlazador glicina-serina. Las construcciones se designan según su composición de E6 y E7 según se indica a continuación:

VB1001: Vaccicuerpo-E6 de tipo salvaje;

30

VB1005: Vaccicuerpo-E7 de tipo salvaje;

Los mutantes se designan según la posición de aminoácido en la secuencia de E6 o E7 nativa correspondiente.

35 VB1002: Vaccicuerpo-E6 C63R;

VB1003: Vaccicuerpo-E6 C106R;

VB1004: Vaccicuerpo-E6 F47R, C63R, C106R;

40

VB1006: Vaccicuerpo-E7 C24G, E26G;

VB1007: Vaccicuerpo-E7 C24G, E26G, C58G, C61G;

45 VB1008: Vaccicuerpo-E7 C24G, E26G, C91G, C94G;

VB1009: Vaccicuerpo- E7 C24G, E26G/ E6 F47R, C63R, C106R;

VB1016: Vaccicuerpo- E7 C24G, E26G/ E6 C63R, C106R;

50

VB1020: Vaccicuerpo- E7 C24G, E26G/ E6 F47R, C63R, C106R optimizada con codones humanos

VB1021: Vaccicuerpo- E7 C24G, E26G/ E6 F47R, L50G, C106R, I128T optimizada con codones humanos

55

Se incluyeron vacunas de control compuestas por únicamente los antígenos:

Control 1: E7 C24G, E26G/ E6 F47R, C63R, C106R;

60 Control 2: E7 C24G, E26G/ E6 C63R, C106R

Todas las secuencias de genes se pidieron a Aldevron (Fargo ND, EE.UU.) o Eurofins MWG GmbH y se clonaron en el vector de expresión pUMVC4a.

- 5 Todas las construcciones se transfectaron en células 293E y la expresión verificada de proteínas de vacuero intactas se llevó a cabo mediante la técnica dot blot y el ensayo ELISA (no se muestran los datos). Todas las secuencias de aminoácidos a excepción de los Controles 1 y 2 se muestran como SEQ ID.

Ejemplo 2:

10

Estudios de respuesta inmune:

Se seleccionaron VB 1009, VB1016, VB1020 y VB1021 como candidatos de vacuna con sus correspondientes controles 1 y 2 respectivamente. Como control negativo se utilizó el vector pUMVC4a vacío.

15

Se inyectaron 25, 12,5 y 1,4 µg de ADN plasmídico de cada candidato por vía intradérmica en la zona lumbar de ratones C57Bl/6 con posterior electroporación, Dermavax, Celectis (París, Francia). Al cabo de 7 días los ratones recibieron refuerzos de cantidades similares de vacunas y plásmidos de control. El día 21 los ratones fueron sacrificados y se recolectaron los bazos.

20

Las respuestas de los linfocitos T se calcularon mediante la prueba ELISpot. (Figuras 3a, b y c)

Ejemplo 3:

25 Efecto terapéutico

Se seleccionaron VB1016, VB1020 y VB1021 con los correspondientes controles 1 y 2 como candidatos de vacuna para estudios de vacunas terapéuticas.

- 30 5x10⁴ o 5x10⁵ linfocitos TC-1 (Johns Hopkins University, Baltimore, EE.UU., Lin KY et al., Cancer Res, 1996) se inyectaron en la región del cuello o muslo de ratones C57Bl/6. Después de los días 3 y 10 o los días 3, 7 y 10, los ratones fueron vacunados con 2 µg, 10 µg, 12,5 µg o 20 µg de ADN plasmídico con posterior electroporación, Dermavax, Celectis, Francia. Se midió el tamaño del tumor dos a tres veces por semana hasta el día 49 después de la inyección de linfocitos TC-1 (Figuras 4, 5 y 6).

35

Ejemplo 4:

Una vacuna terapéutica de ADN que se va a utilizar se puede preparar mediante fabricación BPF de la vacuna de plásmidos según las pautas de las autoridades reguladoras, incluyendo bancos de células BPF, fabricación BPF de principios activos y medicamentos, estudios de estabilidad ICH y llenado y acabado de la vacuna de ADN. La vacuna de ADN se puede formular mediante disolución en solución salina, tal como Tris 10nM, EDTA 1mM con una concentración de 2-5 mg/ml. La vacuna se puede administrar ya sea por vía intradérmica o intramuscular con o sin electroporación posterior.

45 SECUENCIAS:

Precursor de proteína 1 similar a quimiocina 3 con motivo C-C que incluye péptido señal (aa 1-23 en negrita) y péptido maduro (LD78-beta), aa 24-93 (SEQ ID NO:1):

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLSAPLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFADYFETSSQCSKPSVIFLTR

50

GRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSA

ADN específico y secuencias de aminoácidos correspondientes de construcciones de vacuero de VPH:

Construcciones simples de E6 o E7:

55

Con fines únicamente ilustrativos, los distintos dominios de las construcciones se separan con «|» con los dominios en el siguiente orden: Péptido señal | MIP-1α humana | h1 bisagra | h4 bisagra | Enlazador Gly-Ser o Enlazador Gly-Leu | IgG3 hCH3 | Enlazador Gly-Ser o Enlazador Gly-Leu | E6 o E7 de tipo salvaje o mutante de longitud completa. Los aminoácidos o nucleótidos en negrita ilustran los sitios de las mutaciones.

Secuencia de ADN de VB1001 (SEQ ID NO:2):

ATGCAGGTCCTCCACTGCTGCCCTTGCCGTCCTCCTCTGCACCATGGCTCCTCTGCAACCAGGTCCTCTCT | GCACCACTT
 GCTGCTGACACGCCGACCGCCTGCTGCTTCAGCTACACCTCCCGACAGATTCCACAGAATTTTCATAGCTGACTACTTTG
 AGACGAGCAGCCAGTGTCCAAGCCAGTGTCTATCTTCCCTAACCAAGAGAGGCCCGGACAGGTCGTGTGCTGACCCCAAGTGA
 GGAGTGGGTCCAGAAAATACGTCAGTGACCTGGAGCTGAGTGCC | GAGCTCAAAAACCCCACTTGGTGACACAACCTCACAC
 A | GAGCCCAAATCTTGTGACACACCTCCCCGTGCCAAGGTGCCCA | GCGGTGGAAGCAGCGGAGGTGGAAGTGA |
 GGACAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCT
 GCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAGCGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAACAC
 CACGCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAGAGCAGGTGGCAGCAG
 GGAACATCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCGCTTCCACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
 GTAAA | GGCTCGGTGGCCTG | ATGTTTCAGGACCCACAGGAGCAGCCAGAAAAGTTACCACAGTTATGCACAGAGCTG
 CAAACAACATAACATGATATAATATTAGAATGTGTGACTGCAAGCAACAGTTACTGCGACGTGAGGTATATGACTTTG
 CTTTTCGGGATTTATGCATAGTATATAGAGATGGGAATCCATATGCTGTATGTGATAAATGTTTAAAGTTTTATCTAA
 AATTAGTGAGTATAGACATTATGTTATAGTTTGTATGGAACAACATTAGAACAGCAATACAACAACCGTTGTGTGAT
 TTGTTAATTAGGTGTATTAACGTCAAAGGCCACTGTGTCTGAAGAAAAGCAAAGACATCTGGACAAAAAGCAAAGAT
 TCCATAATAAAGGGGTCGGTGGACCGGTCGATGTATGTCTTGTTCAGATCATCAAGAACACGTAGAGAAAACCCAGCT
 GTAA

5 Secuencia de proteína de VB1001 (construcción homodimérica según la descripción con E6, SEQ ID NO:3):

Secuencia de aminoácidos, 393 aminoácidos.

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLS | APLAADTPTACCFSYTSRQIPQNF IAD
 YFETSSQCSKPSVIFLTKRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSA | ELKTPLG
 DTTHT | EPKSCDTPPPCPRCP | GGGSSGGGSG | GQPREPQVYTLPPSREEMTK
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTTPMLDSDGSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNIFSCVMHEALHNRFTQKLSLSPGK | GLGGL | MFQDPQER

PRKLPQLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRREYVDFAFRDLCLVYRDGN
 PYAVCDKCLKFKYSKISEYRHYCYSLYGTTLEQQYNKPLCDLLIRINCQK
 PLCPEEKQRHLDDKKQRFHNIIRGRWTGRCMSSCRSSRTRRETQL*

10

Secuencia de ADN de VB1002 (SEQ ID NO:4):

ATGCAGGTCCTCCACTGCTGCCCTTGCCGTCCTCCTCTGCACCATGGCTCCTCTGCAACCAGGTCCTCTCT | GCACCACTT
 GCTGCTGACACGCCGACCGCCTGCTGCTTCAGCTACACCTCCCGACAGATTCCACAGAATTTTCATAGCTGACTACTTTG
 AGACGAGCAGCCAGTGTCCAAGCCAGTGTCTATCTTCCCTAACCAAGAGAGGCCCGGACAGGTCGTGTGCTGACCCCAAGTGA
 GGAGTGGGTCCAGAAAATACGTCAGTGACCTGGAGCTGAGTGCC | GAGCTCAAAAACCCCACTTGGTGACACAACCTCACAC
 A | GAGCCCAAATCTTGTGACACACCTCCCCGTGCCAAGGTGCCCA | GCGGTGGAAGCAGCGGAGGTGGAAGTGA |
 GGACAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCT
 GCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAGCGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAACAC
 CACGCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAGAGCAGGTGGCAGCAG
 GGAACATCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCGCTTCCACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
 GTAAA | GGCTCGGTGGCCTG | ATGTTTCAGGACCCACAGGAGCAGCCAGAAAAGTTACCACAGTTATGCACAGAGCTG
 CAAACAACATAACATGATATAATATTAGAATGTGTGACTGCAAGCAACAGTTACTGCGACGTGAGGTATATGACTTTG
 CTTTTCGGGATTTATGCATAGTATATAGAGATGGGAATCCATATGCTGTATGAGATAAATGTTTAAAGTTTTATCTAA
 AATTAGTGAGTATAGACATTATGTTATAGTTTGTATGGAACAACATTAGAACAGCAATACAACAACCGTTGTGTGAT
 TTGTTAATTAGGTGTATTAACGTCAAAGGCCACTGTGTCTGAAGAAAAGCAAAGACATCTGGACAAAAAGCAAAGAT
 TCCATAATAAAGGGGTCGGTGGACCGGTCGATGTATGTCTTGTTCAGATCATCAAGAACACGTAGAGAAAACCCAGCT
 GTAA

15 Secuencia de proteína de VB1002 (construcción homodimérica según la descripción, SEQ ID NO:5): Secuencia de aminoácidos, 393 aminoácidos.

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLS | APLAADTPTACCFSYTSRQIPQNF IAD
 YFETSSQCSKPSVIFLTKRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSA | ELKTPLG
 DTTHT | EPKSCDTPPPCPRCP | GGGSSGGGSG | GQPREPQVYTLPPSREEMTK
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTTPMLDSDGSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNIFSCVMHEALHNRFTQKLSLSPGK | GLGGL | MFQDPQER
 PRKLPQLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRREYVDFAFRDLCLVYRDGN
 PYAVCDKCLKFKYSKISEYRHYCYSLYGTTLEQQYNKPLCDLLIRINCQK
 PLCPEEKQRHLDDKKQRFHNIIRGRWTGRCMSSCRSSRTRRETQL*

Secuencia de ADN de VB1003 (SEQ ID NO:6):

ATGCAGGTCTCCACTGCTGCCCTTGCCGTCTCCTCTGCACCATGGCTCTCTGCAACCAGGTCTCTCT | GCACCACTT
 GCTGCTGACACGCCGACCGCTGCTGCTTCAGCTACACCTCCCGACAGATTCCACAGAATTTTCATAGCTGACTACTTTG
 AGACGAGCAGCCAGTGTCTCAAGCCCAGTGTCTCTTCCCTAACCAGAGAGGCCGGCAGGTCTGTGCTGACCCAGTGA
 GGAGTGGGTCCAGAAATACGTCAGTGACCTGGAGCTGAGTGCC | GAGCTCAAAACCCCACTTGGTGACACAACACAC
 A | GAGCCCAAATCTTGTGACACACCTCCCCCGTCCCAAGGTGCCA | GCGGTGGAGCAGCGGAGGTGGAAGTGGGA |
 GGACAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCT
 GCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAGCGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAACAC
 CACGCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAGAGCAGGTGGCAGCAG
 GGAACATCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCGCTTCACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
 GTAAA | GGCCCTCGGTGGCTG | ATGTTTCAGGACCCACAGGAGCGACCCAGAAAAGTTACCACAGTTATGCACAGAGCTG
 CAAACAACATAACATGATATAATATTAGAATGTGTGACTGCAAGCAACAGTTACTGCGACGTGAGGTATATGACTTTG
 CTTTTCGGGATTTATGCATAGTATATAGAGATGGGAATCCATATGCTGTATGTGATAAATGTTTAAAGTTTTATCTAA
 AATTAGTGAGTATAGACATTATTGTTATAGTTTGTATGGAACAACATTAGAACAGCAATACAACAACCGTTGTGTGAT
 TTGTTAATTAGGTGTATTAACCGA~~CA~~AAAAGCCACTGTGTCTGAAGAAAAGCAAAGACATCTGGACAAAAAGCAAAGAT
 TCCATAATATAAGGGTTCGGTGGACCGGTGATGTATGTCTTGTTCAGATCATCAAGAACACGTAGAGAAACCCAGT
 GTAA

Secuencia de proteína de VB1003 (construcción homodimérica según la descripción, SEQ ID NO:7): Secuencia de aminoácidos, 393 aminoácidos.

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLS | APLAADTPTACCFSYTSRQIPQNF IAD
 YFETSSQCSKPSVIFLTKRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSA | ELKTPLG
 DTTHT | EPKSCDTPPPCPRCP | GCGSSCGSG | QPREPQVYTLPPSREEMTK
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTTPMLDSGSSFFLYSKL
 5 TVDKSRWQQGNIFSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK | GLGGL | MFQDPQER

PRKLPQLCTELQTTIHDI ILECVYCKQQLRREVYDFAFRDLCIVYRDGN
 PYAVCDKCLKFYKISEYRHYCYSLYGTTLEQQYNKPLCDLLIRCN~~R~~QK
 PLCPEEKQRHLDDKKQRFHNI RGRWTGRCMSCCRSSRTRRETQL*

Secuencia de ADN de VB1004 (SEQ ID NO:8):

ATGCAGGTCTCCACTGCTGCCCTTGCCGTCTCCTCTGCACCATGGCTCTCTGCAACCAGGTCTCTCT | GCACCACTT
 GCTGCTGACACGCCGACCGCTGCTGCTTCAGCTACACCTCCCGACAGATTCCACAGAATTTTCATAGCTGACTACTTTG
 AGACGAGCAGCCAGTGTCTCAAGCCCAGTGTCTCTTCCCTAACCAGAGAGGCCGGCAGGTCTGTGCTGACCCAGTGA
 GGAGTGGGTCCAGAAATACGTCAGTGACCTGGAGCTGAGTGCC | GAGCTCAAAACCCCACTTGGTGACACAACACAC
 A | GAGCCCAAATCTTGTGACACACCTCCCCCGTCCCAAGGTGCCA | GCGGTGGAGCAGCGGAGGTGGAAGTGGGA |
 GGACAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCT
 GCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAGCGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAACAC
 CACGCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAGAGCAGGTGGCAGCAG
 GGAACATCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCGCTTCACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
 GTAAA | GGCCCTCGGTGGCTG | ATGTTTCAGGACCCACAGGAGCGACCCAGAAAAGTTACCACAGTTATGCACAGAGCTG
 CAAACAACATAACATGATATAATATTAGAATGTGTGACTGCAAGCAACAGTTACTGCGACGTGAGGTATATGACTTTG
 CT~~CGA~~CGGGATTTATGCATAGTATATAGAGATGGGAATCCATATGCTGT~~CGA~~GATAAATGTTTAAAGTTTTATCTAA
 AATTAGTGAGTATAGACATTATTGTTATAGTTTGTATGGAACAACATTAGAACAGCAATACAACAACCGTTGTGTGAT
 TTGTTAATTAGGTGTATTAACCGA~~CA~~AAAAGCCACTGTGTCTGAAGAAAAGCAAAGACATCTGGACAAAAAGCAAAGAT
 TCCATAATATAAGGGTTCGGTGGACCGGTGATGTATGTCTTGTTCAGATCATCAAGAACACGTAGAGAAACCCAGT
 10 GTAA

Secuencia de proteína de VB1004 (construcción homodimérica según la descripción, SEQ ID NO:9): Secuencia de aminoácidos, 393 aminoácidos.

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLSAPLAADTPTACCFSYTSRQIPQNF IAD
 YFETSSQCSKPSVIFLTKRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSAELKTPLG
 DTTHTEPKSCDTPPPCPRCPGGSSGGSSGGQPREPQVYTLPPSREEMTK
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTTPMLDSGSSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNIFSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGKGLGGLMFQDPQER
 PRKLPQLCTELQTTIHDI ILECVYCKQQLRREVYDFA~~R~~RDLCIVYRDGN
 PYAV~~R~~DKCLKFYKISEYRHYCYSLYGTTLEQQYNKPLCDLLIRCN~~R~~QK
 PLCPEEKQRHLDDKKQRFHNI RGRWTGRCMSCCRSSRTRRETQL*

15

Secuencia de ADN de VB1005 (SEQ ID NO:10):

ATGCAGGTCTCCACTGCTGCCCTTGCCGTCCTCCTCTGCACCATGGCTCTCTGCAACCAGGTCTCTCT | GCACCACTT
 GCTGCTGACACGCCGACCGCCTTGCTGCTTCAGCTACACCTCCCGACAGATTCCACAGAATTTTCATAGCTGACTACTTTG
 AGACGAGCAGCCAGTGTCCAAGCCCAGTGTCTCTTCCTAACCAAGAGAGGCCGGCAGGTCTGTGCTGACCCCACTGA
 GGAGTGGGTCCAGAAATACGTCAGTGACTGGAGCTGAGTGCC | GAGCTCAAACCCCACTTGGTGACACAACACAC
 A | GAGCCAAATCTTGTGACACACCTCCCGCTGCCCAAGGTGCCCA | GCGGTGGAAGCAGCGGAGGTGGAAGTGGGA |
 GGACAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTTCAGCCTGACCT
 GCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAGCGGGCAGCCGGAGACAACACTACAACAC
 CACGCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
 GGGAACTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCGCTTACCGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
 GTAAA | GGCCCTCGGTGGCCTG | ATGCATGGAGATACACCTACATTGCATGAATATATGTAGATTTGCAACCAGAGACA
 ACTGATCTCTACTGTTATGAGCAATTAATGACAGCTCAGAGGAGGAGGATGAAATAGATGGTCCAGCTGGACAAGCAG
 AACCGGACAGAGCCCATACAATATTGTAACCTTTTGTGCAAGTGTGACTCTACGCTTCGGTTGTGCGTACAAGAC
 ACACGTAGACATTCTGACTTTTGGAAAGACCTGTTAATGGGCACACTAGGAATTGTGTGCCCCATCTGTTCTCAGAAACCA
 TAA

Secuencia de proteína de VB105 (construcción homodimérica según la descripción con E7, SEQ ID NO:11):
 Secuencia de aminoácidos, 340 aminoácidos.

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLS | APLAADTPTACCFYSYTSRQIPQNF IAD
 YFETSSQCSKPSVI FLTKRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSA | ELKTP LG
 DTTHT | EPKSCDTPPPCPRCP | GGGSSGGGSG | GQPREPQVYTLPPSREEMTK
 NQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPMLDSGDSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNIFSCVMHEALHNRFTQKLSLSLSPGK | GLGLL | MHGDTPTL
 HEYMLDLQPEPTDLYCYEQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPRAHYNI VTFC
 5 CKDSTLRLCVQSTHVDIRLTLEDLLMGT LGIVCPICSQKP*

Secuencia de ADN de VB106 (SEQ ID NO:12):

ATGCAGGTCTCCACTGCTGCCCTTGCCGTCCTCCTCTGCACCATGGCTCTCTGCAACCAGGTCTCTCT | GCACCACTT
 GCTGCTGACACGCCGACCGCCTTGCTGCTTCAGCTACACCTCCCGACAGATTCCACAGAATTTTCATAGCTGACTACTTTG
 AGACGAGCAGCCAGTGTCCAAGCCCAGTGTCTCTTCCTAACCAAGAGAGGCCGGCAGGTCTGTGCTGACCCCACTGA
 GGAGTGGGTCCAGAAATACGTCAGTGACTGGAGCTGAGTGCC | GAGCTCAAACCCCACTTGGTGACACAACACAC
 A | GAGCCAAATCTTGTGACACACCTCCCGCTGCCCAAGGTGCCCA | GCGGTGGAAGCAGCGGAGGTGGAAGTGGGA |
 GGACAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTTCAGCCTGACCT
 GCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAGCGGGCAGCCGGAGACAACACTACAACAC
 CACGCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
 GGGAACTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCGCTTACCGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
 GTAAA | GGCCCTCGGTGGCCTG | ATGCATGGAGATACACCTACATTGCATGAATATATGTAGATTTGCAACCAGAGACA
 ACTGATCTCTACGGATATGGACAATTAATGACAGCTCAGAGGAGGAGGATGAAATAGATGGTCCAGCTGGACAAGCAG
 AACCGGACAGAGCCCATACAATATTGTAACCTTTTGTGCAAGTGTGACTCTACGCTTCGGTTGTGCGTACAAGCAC
 ACACGTAGACATTCTGACTTTTGGAAAGACCTGTTAATGGGCACACTAGGAATTGTGTGCCCCATCTGTTCTCAGAAACCA
 TAA

10 Secuencia de proteína de VB106 (construcción homodimérica según la descripción, SEQ ID NO:13): Secuencia de
 aminoácidos, 340 aminoácidos.

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLSAPLAADTPTACCFYSYTSRQIPQNF IAD
 YFETSSQCSKPSVI FLTKRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSAELKTP LG
 DTTHTEPKSCDTPPPCPRCPGGSSGGGSGGQPREPQVYTLPPSREEMTK
 NQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPMLDSGDSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNIFSCVMHEALHNRFTQKLSLSLSPGKGLGLMHGDTPTL
 HEYMLDLQPEPTDLYGYGQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPRAHYNI VTFC
 CKDSTLRLCVQSTHVDIRLTLEDLLMGT LGIVCPICSQKP*

Secuencia de ADN de VB107 (SEQ ID NO:14):

ATGCAGGTCTCCACTGCTGCCCTTGCCGTCCTCCTCTGCACCATGGCTCTCTGCAACCAGGTCTCTCT | GCACCACTT
 GCTGCTGACACGCCGACCGCCTTGCTGCTTCAGCTACACCTCCCGACAGATTCCACAGAATTTTCATAGCTGACTACTTTG
 AGACGAGCAGCCAGTGTCCAAGCCCAGTGTCTCTTCCTAACCAAGAGAGGCCGGCAGGTCTGTGCTGACCCCACTGA
 GGAGTGGGTCCAGAAATACGTCAGTGACTGGAGCTGAGTGCC | GAGCTCAAACCCCACTTGGTGACACAACACAC
 A | GAGCCAAATCTTGTGACACACCTCCCGCTGCCCAAGGTGCCCA | GCGGTGGAAGCAGCGGAGGTGGAAGTGGGA |
 GGACAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTTCAGCCTGACCT
 GCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAGCGGGCAGCCGGAGACAACACTACAACAC
 CACGCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
 GGGAACTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCGCTTACCGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
 GTAAA | GGCCCTCGGTGGCCTG | ATGCATGGAGATACACCTACATTGCATGAATATATGTAGATTTGCAACCAGAGACA
 ACTGATCTCTACGGATATGGACAATTAATGACAGCTCAGAGGAGGAGGATGAAATAGATGGTCCAGCTGGACAAGCAG
 AACCGGACAGAGCCCATACAATATTGTAACCTTTTGTGCAAGTGTGACTCTACGCTTCGGTTGTGCGTACAAGCAC
 ACACGTAGACATTCTGACTTTTGGAAAGACCTGTTAATGGGCACACTAGGAATTGTGTGCCCCATCTGTTCTCAGAAACCA
 15 TAA

Secuencia de proteína de VB1007 (construcción homodimérica según la descripción, SEQ ID NO:15): Secuencia de aminoácidos, 340 aminoácidos.

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLSAPLAADPTACCFSYTSRQIPQNFIA
 YFETSSQCSKPSVIFLTKRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSAELKTPG
 DTTHTPEKSCDTPPPCPRCPGGSSGGSSGGQPREPQVYTLPPSREEMTK
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTTPMLDSDGSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNIFSCSVMEALHNRFTQKLSLSLSPGKGLGGLMHGDTPTL
 HEYMLDLQPETTDLYG^YYQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPRAHYNTVTFG
 CKGDSTLRRCVQSTHVDIRTLLEDLLMGLGIVCPICSQKP*

5

Secuencia de ADN de VB1008 (SEQ ID NO:16):

ATGCAGGTCTCCACTGCTGCCCTTGCCGTCTCCTCTGCACCATGGCTCTCTGCAACCAGGTCTCTCT | GCACCACTT
 GCTGCTGACACGCCGACCGCCTGCTGCTTCAGCTACACCTCCCGACAGATTCCACAGAATTTTCATAGCTGACTACTTTG
 AGACGAGCAGCCAGTGTCTCCAAGCCAGTGTCTATCTTCCTAACCAGAGAGGCCGGCAGGTCTGTGCTGACCCAGTGA
 GGAGTGGGTCCAGAAATACGTGACTGAGCTGAGTGCC | GAGCTCAAAACCCCACTTGGTGACACAACACACAC
 A | GAGCCCAAATCTTGTGACACACCTCCCCGTGCCCAAGGTGCCCA | GGCAGTGGAAAGCAGCGGAGGTGGAAGTGA |
 GGACAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCTTCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCT
 GCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAGCGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAACAC
 CACGCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
 GGGAAACATCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCGCTTTCACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
 GTAAA | GGCCTCGGTGGCCTG | ATGCATGGAGATACACCTACATTCATGAATATATGTTAGATTTGCAACCAGAGACA
 ACTGATCTCTACGGA^{TATGGA}CAATTAATGACAGCTCAGAGGAGGAGATGAAATAGATGGTCCAGCTGGACAAGCAG
 AACCGACAGAGCCCCATTACAATATTGTAACCTTTTGTGCAAGTGTGACTCTACGCTTCCGTTGTGCGGTACAAAGCAC
 ACACGTAGACATTCGTACTTTGGAAGACCTGTTAATGGGCACACTAGGAATTGTGGACCCATCGGA^{TCTCAGAA}ACCA
 TAA

Secuencia de proteína de VB1008 (construcción homodimérica según la descripción, SEQ ID NO:17): Secuencia de aminoácidos, 340 aminoácidos.

10

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLSAPLAADPTACCFSYTSRQIPQNFIA
 YFETSSQCSKPSVIFLTKRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSAELKTPG
 DTTHTPEKSCDTPPPCPRCPGGSSGGSSGGQPREPQVYTLPPSREEMTK
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTTPMLDSDGSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNIFSCSVMEALHNRFTQKLSLSLSPGKGLGGLMHGDTPTL
 HEYMLDLQPETTDLYG^YYQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPRAHYNTVTF
 CKCDSTLRRCVQSTHVDIRTLLEDLLMGLGIVGPIGSQKP*

Construcciones con E6 y E7:

15 Con fines únicamente ilustrativos, los distintos dominios de las construcciones se separan con «|» con los dominios en el siguiente orden: Péptido señal | MIP-1α humana | h1 bisagra | h4 bisagra | Enlazador Gly-Ser o Enlazador Gly-Leu | IgG3 hCH3 | Enlazador Gly-Ser o Enlazador Gly-Leu | mutante de E7 | Enlazador Gly-Ser o Enlazador Gly-Leu | mutante de E6. Los aminoácidos o nucleótidos en **negrita** ilustran los sitios de las mutaciones.

20 Secuencia de ADN de VB1009 (SEQ ID NO:18):

ATGCAGGTCTCCACTGCTGCCCTTGCCGTCTCCTCTGCACCATGGCTCTCTGCAACCAGGTCTCTCT | GCACCACTT
 GCTGCTGACACGCCGACCGCCTGCTGCTTCAGCTACACCTCCCGACAGATTCCACAGAATTTTCATAGCTGACTACTTTG
 AGACGAGCAGCCAGTGTCTCCAAGCCAGTGTCTATCTTCCTAACCAGAGAGGCCGGCAGGTCTGTGCTGACCCAGTGA
 GGAGTGGGTCCAGAAATACGTGACTGACCTGGAGCTGAGTGCC | GAGCTCAAAACCCCACTTGGTGACACAACACACAC
 A | GAGCCCAAATCTTGTGACACACCTCCCCGTGCCCAAGGTGCCCA | GGCAGTGGAAAGCAGCGGAGGTGGAAGTGA |
 GGACAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCTTCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCT
 GCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAGCGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAACAC
 CACGCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
 GGGAAACATCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCGCTTTCACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
 GTAAA | GGCCTCGGTGGCCTG | ATGCATGGAGATACACCTACATTCATGAATATATGTTAGATTTGCAACCAGAGACA
 ACTGATCTCTACGGA^{TATGGA}CAATTAATGACAGCTCAGAGGAGGAGATGAAATAGATGGTCCAGCTGGACAAGCAG
 AACCGACAGAGCCCCATTACAATATTGTAACCTTTTGTGCAAGTGTGACTCTACGCTTCCGTTGTGCGGTACAAAGCAC
 ACACGTAGACATTCGTACTTTGGAAGACCTGTTAATGGGCACACTAGGAATTGTGTGCCCACTCTGTTCTCAGAAACCA
 | GGCAGTGGAAAGCAGCGGAGGTGGAAGTGA | ATGTTTTCAGGACCCACAGGAGCGACCCAGAAAGTTACCACAGTTATG
 CACAGAGCTGCAAACTATAACATGATATAATATTAGAAATGTGTGACTGCAAGCAACAGTTACTGCGACGTGAGGTA
 TATGACTTTGCTCGA^{CGGG}ATTATGATAGTATATAGAGATGGGAATCCATATGCTGTA^{CGA}GATAAATGTTTAAAGT
 TTTATTCTAAATTTAGTGAGTATAGACATTTATGTTATAGTTTGTATGGAACAACATTAGAAACAGCAATACAACAACC
 GTTGTGTGATTTGTTAATTAGGTGTATTAACCGA^{CAAAA}AGCCACTGTGTCTTGAAGAAAAGCAAAGACATCTGGACAAA
 AAGCAAAGATTCCATAATATAAGGGTTCGGTGGACCGGTGCGATGTATGCTTGTGTCAGATCATCAAGAACACGTAGAG
 AACCCAGCTGTAA

Secuencia de proteína de VB1009 (construcción homodimérica según la descripción, SEQ ID NO:19): Secuencia de aminoácidos, 501 aminoácidos.

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLS | APLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFIA
 YFETSSQCSKPSVIFLTKRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSA | ELKTPLG
 DTTHT | EPKSCDTPPPCPRCP | GGGSSGGGSG | GQPREPQVYTLPPSREEMTK
 NQVSLTCLVKGFPSPDI AVEWESSGQPENNYNTTPPMLDS DGSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNIFSCSVMEALHNRFTQKSLSLSPGK | GLGGL | MHGDTPTL
 HEYMLDLQPEETDLYGYGQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPDRAHYNIVTFC
 CKCDSTLRRCVQSTHVDIRTLEDLLMGTLGIVCPICSQKP | GGGSSGGGSG |
 MFQDPQERPRKLPQLCTELQTTIHDIIILECVYCKQQLLRREVDFAFRDL
 CIVYRDGNPYAVRDKCLKFYISKISEYRHYCYSLYGTTLEQQYNKPLCDLL
 IRCINRQKPLCPPEEKQRHLDDKKQRFHNIIRGRWTGRCMSSCRSSRTRETQ
 L*

5

Secuencia de ADN de VB1016 (SEQ ID NO:20):

ATGCAGGCTCCACTGCTGCCCTTGCCGTCTCCTCTGCACCATTGGCTCTCTGCAACCAGGTCCTCTCT | GCACCACTT
 GCTGCTGACACGCCGACCGCTGCTGCTTACGCTACACCTCCCGACAGATCCACAGAATTTTCATAGCTGACTACTTTG
 AGACGAGCAGCCAGTGTCCAAGCCAGTGTCTATCTTCCTAACCAAGAGAGGCCGCGAGGTCGTGCTGACCCAGTGA
 GGAGTGGGTCAGAAATACGTCAGTGACCTGGAGCTGAGTGCC | GAGCTCAAAACCCCACTTGGTGACACAACACAC
 A | GAGCCCAAATCTTGTGACACACCTCCCGTGCCTCAAGGTGCCA | GCGGGTGAAGCAGCGGAGGTGGAAGTGA
 GGACAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCT
 GCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAGCGGGCAGCCGAGACAACACTACAACAC
 CACGCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTACAGCAAGCTCACCGTGGACAGAGCAGGTGGCAGCAG
 GGAACATCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCGCTTACGCGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
 GTAAA | GGCCTCGGTGGCTG | ATGCATGGAGATACACCTACATTGCATGAATATATGTAGATTTGCAACCAGAGACA
 ACTGATCTCTACGGAATGGAATTAATGACAGCTCAGAGGAGGAGGATGAAATAGATGGTCCAGCTGGACAAGCAG
 AACCGGACAGAGCCATTACAATATTGTAACCTTTTGTGCAAGTGTGACTCTACGCTTCGGTTGTGGGTACAAGCAC
 ACACGTAGACATTCGTACTTTGGAAGACCTGTTAATGGGCACACTAGGAATTTGTGTGCCCATCTGTTCTCAGAAACCA
 | GCGGGTGAAGCAGCGGAGGTGGAAGTGA | ATGTTTCAGGACCACAGGAGCCAGCCAGAAAGTTACCACAGTTATG
 CACAGACTGCAACAACATATACATGATATAATATTAGAATGTGTACTGCAAGCAACAGTTACTGCGACGTGAGGTA
 TATGACTTTGCTTTTCGGGATTTATGCATAGTATATAGAGATGGGAATCCATATGCTGTACGAGATAAATGTTTAAAGT
 TTTATCTAAATTAGTGAGTATAGACATATTGTTATAGTTTGTATGGAACAACATAGAACAGCAATACAACAACC
 GTTGTGTGATTTGTTAATAGGTGATTAACCGAACAAGCCACTGTGTCTGAAGAAAAGCAAAGACATCTGGACAAA
 AAGCAAAGATTCCATAATATAAGGGGTGGTGGACCGGTGATGTATGTCTTGTTCAGATCATCAAGAACACGTAGAG
 AAACCAGCTGTA

Secuencia de proteína de VB1016 (construcción homodimérica según la descripción, SEQ ID NO:21): Secuencia de aminoácidos, 501 aminoácidos.

10

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLSAPLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFIA
 YFETSSQCSKPSVIFLTKRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSAELKTPG
 DTTHTEPKSCDTPPPCPRCPGGSSGGGSGGQPREPQVYTLPPSREEMTK
 NQVSLTCLVKGFPSPDI AVEWESSGQPENNYNTTPPMLDS DGSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNIFSCSVMEALHNRFTQKSLSLSPGKGLGLMHGDTPTL
 HEYMLDLQPEETDLYGYGQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPDRAHYNIVTFC
 CKCDSTLRRCVQSTHVDIRTLEDLLMGTLGIVCPICSQKPGGSSGGGSG
 MFQDPQERPRKLPQLCTELQTTIHDIIILECVYCKQQLLRREVDFAFRDL
 CIVYRDGNPYAVRDKCLKFYISKISEYRHYCYSLYGTTLEQQYNKPLCDLL
 IRCINRQKPLCPPEEKQRHLDDKKQRFHNIIRGRWTGRCMSSCRSSRTRETQ
 L*

SEQ ID NO:22:

Proteína E6 de >tr|Q778I6|Q778I6_VPH16 OS=virus del papiloma humano tipo 16 GN=E6 PE=4 SV=1; (los aminoácidos subrayados denotan aminoácidos que se pueden eliminar; los aminoácidos potenciales que se pueden mutar están resaltados)

15

MFQDPQERPRKLPQLCTELQTTIHDIIILECVYCKQQLLRREVDFAFRDL
 CIVYRDGNPYAVCDKCLKFYISKISEYRHYCYSLYGTTLEQQYNKPLCDLL
 IRCINRQKPLCPPEEKQRHLDDKKQRFHNIIRGRWTGRCMSSCRSSRTRETQ

SEQ ID NO:23:

Proteína E7 de >sp|P03129|VE7_VPH16 OS=virus del papiloma humano tipo 16 GN=E7 PE=1 SV=1; (los aminoácidos subrayados denotan aminoácidos que se pueden eliminar; los aminoácidos potenciales que se pueden mutar están resaltados)

MHGDTPTLHEYMLDLQPETTDLYCYEQLNDSSEEDEIDGPAGQAEPDRAHYNIVTFCCKCDSTLRLCVQ
STHVDIRTLEDLLMGTGLGIVCPICSQKP

SEQ ID NO:24: Proteína E6 de >>sp|P06463|VE6_VPH18 OS=virus del papiloma humano tipo 18 GN=E6 PE=1 SV=1;

MARFEDPTRRYPYKLPDLCTELNTSLQDIEITCVYCKTVLELTFEFAFKDLFVVYRDSI
PHAACHKCIDFYSRIRELRHYSDSVYGDITLEKLTNTGLYNLLIRCLRCQKPLNPAEKL RH
5 LNEKRRFHNIAGHYRGQCHSCCNRRARQERLQRRRETQV

SEQ ID NO:25: Proteína E7 de >>sp|P06788|VE7_VPH18 OS=virus del papiloma humano tipo 18 GN=E7 PE=2 SV=2

MHGPKATLQDIVLHLEPQNEIPVDLLCHEQLSDSEEENDEIDGVNHQHLPARRAEPQRHT
MLCMCKCEARIKLVVLESSADDLRAFQQLFLNTLSFVCPWCASQQ

10 SEQ ID NO:26:

Regiones bisagra (IgG3, bisagra superior (UH, por su sigla en inglés)), 12 aminoácidos: ELKTPLGDTTHT

SEQ ID NO:27:

15 Región bisagra (IgG3, bisagra media (MH, por su sigla en inglés)), 15 aminoácidos: EPKSCDTPPPCPRCP

SEQ ID NO:28:

Enlazador Gly-Ser: GGGSSGGGSG

20 SEQ ID NO:29: IgG3 hCH3:

GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTTPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNIFSCSVMEALHNRFQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:30: Enlazador: GLGGL

25 SEQ ID NO:31: Secuencia de ADN de VB1020:

ATGCAGGTCTCCACTGCTGCCCTTGCCGTCCTCTGCAACCCAGGTCTCTCT | GCACCACTT
GCTGCTGACACGCCGACCGCTGCTGCTTCAGCTACACCTCCCGACAGATTCCACAGAATTTTCATAGCTGACTACTTTG
AGACGAGCAGCCAGTCTCCAAGCCCAGTGTCACTTCCCTAACCAAGAGAGGCCGGCAGGTCTGTGCTGACCCCAAGTGA
GGAGTGGGTCAGAAAATACGTACGTGACCTGGAGCTGAGTGCC | GAGCTCAAACCCCACTTGGTGACACAACACAC
A | GAGCCCAAATCTTGTGACACACCTCCCCGTCGCCAAGGTGCCA | GCGGTGGAAGCAGCGGAGGTGGAAGTGA |
GGACAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCACTCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCT
GCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAGCGGGCAGCCGAGAACTACAACAC
CACGCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGAAACATCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAACAACCGCTTACGCAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
GTAA | GGCCTCGGTGGCCTG/ATGCATGGCGATACCCCAACTCCATGAGTACATGCTGGACCTTACGCCGAGAC
TACGGATCTGTATGGCTATGGGCAGTTGAATGACTCATCTGAGGAGGAGGACGAAATAGACGGCCAGCTGGTCAAGCC
GAACCGGATAGAGCCACTACAACATTTGTGACCTTTTGTGTAAGTGTGACAGCACTCTGAGACTGTGTGTTCACTCCA
CTCATGTCGACATACGCACATTTGGAGGATCTCCTGATGGGAACACTGGGAATTGTGTGTCCTATCTTCCAAAAGCC
T/GGAGGTGGAAGCAGTGGAGCGGTTTCAGGC/ATGTTCCAAGATCCTCAAGAACGTCCTCGTAAGCTGCCACAGCTGT
GTACCGAGCTTCAGACCACCATTCACGACATCATCCTGGAGTGCCTTATTGCAAACAGCAGCTCCTTAGAAGGGAAGT
GTACGATTTTGCACGGAGGACCTCTGCATCGTGTATCGGGACGGCAATCCCTATGCGGTACGGGATAAATGCCPGAAG
TTCTACAGCAAAATCTCCGAGTACCGGCACTACTGCTACTCTCTATGGGACGACTCTGGAACAGCAGTACAACAAGC
CCTTGTGCGATCTGCTGATTCGCTGCATTAATCGCCAGAAACCTCTGTGCCAGAAAGAGAAGCAAAGACACCTGGACAA
GAAACAGCGATTCCACAACATCCGAGGAGATGGACAGGAGGTGATGAGCTGCTGTCGGAGTTCTAGGACAAGGCGC
GAAACCCAGCTTTGA

SEQ ID NO:32: Secuencia de proteína de VB1020 (construcción homodimérica según la descripción, Secuencia de aminoácidos, 501 aminoácidos:

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLS | APLAADTPTACCFYSYTSRQIPQNFIA D
30 YFETSSQCSKPSVIFLTKRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSA | ELKTPLG

DTTHT | EPKSCDTPPPCPRCP | GGGSSGGGSG | GQPREPQVYTLPPSREEMTK
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPMLDSGDSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK | GLGGL | MHGDTPTL
 HEYMLDLQPEPTDLYGYGQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPRAHYNIIVTFC
 CKCDSTLRLCVQSTHVDIRTLEDLLMGTLGIVCPICSQKP | GGGSSGGGSG |
 MFQDPQERPRKLPQLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRREVDFA^{RRDL}
 CIVYRDGNPYAV^{RDKCLK}FYSKISEYRHYCYSLYGT^{TLEQQYNKPLCDLL}
 IRCIN^{RQKPLCP}E^EEQ^RHLD^{DKKQRFHNIRGRWTGRCM}SCCRSSR^{TRRETQ}
 L*

SEQ ID NO:33: Secuencia de ADN de VB1021:

ATGCAGGTCCTCCACTGCTGCCCTTGCCGTCTCCTCTGCACCATGGCTCTCTGCAACCAGGTCCTCTCT | GCACCACTT
 GCTGCTGACACGCCCGACCGCTGCTGCTTCAGCTACACATCCCGACAGATTCCACAGAATTTTCATAGCTGACTACTTTG
 AGACGAGCAGCCAGTGTCTCAAGCCAGTGTCTATCTTCC^TAACCAAGAGAGGCCGGCAGGTCGTGCTGACCCAGTGA
 GGAGTGGGTCAGAAAACGCTCAGTGCCTGGAGCTGAGTGCC | GAGCTCAAACCCCACTGGTGACACAAC^TCACAC
 A | GAGCCCAATCTTGTGACACACCTCCCCGTGCCAAGGTGCCA | GCGGTGGAGCAGCGGAGGTGGAAGTGA |
 GGACAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGACCT
 GCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAGCGGGCAGCCGAGAACA^{ACT}TACAACAC
 CACGCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAGAGCAGGTGGCAGCAG
 GGAACATCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCGCTT^CCACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
 GTAAA/GGCCCTCGGTGGCCTG/ATGCATGGTGACACACCAACCTGCACGAATACATGCTCGATCTGCAGCCAGAG
 ACTACCGACCTTACGGCTATGGGCAGTTGAACGACAGCTCTGAGGAGGAGGACGAGATCGATGGTCTGCTGGA
 CAAGCAGAACCAGACAGAGCCACTACAACATCGTAACCTTTTGGTGAAGTGTGACAGTACCCCTTCTGTTGTGCG
 TTCAGAGCAGCATGTGACATTCGGACACTGGAGGATCTGCTCATGGGACTCTGGGATTGTGTCTCTATTTG
 CAGCCAGAAACCA/GCCGGAGGATCTCAGGAGGCGGAGTGGC/ATGTTCCAAGACCCCTCAGGAACGCCCTCGG
 AAAC^TGCCCCAATTGTGTACTGAGCTCCAGACAACGATACACGACATAATCCTGGAGTGGTGTATTGCAAGCAGC
 AGCTTCTGAGGAGGGAAGTGTACGATTTGCCAGGAGAGATGGCTGCATTGTCTACCGAGATGGCAATCCCTATG
 CGGTGTGTGATAAGTGTCTGAAGTTCTATTCCAAAATCAGCGAATATCGGCATTATTGCTACTCACTGTACGGAAC^T
 ACCCTCGAACAGCAGTACAACAACCGCTCTGTGATCTGCTGATCAGATGCATCAATCGGCAGAAACCCCTTTGTC
 CCGAAGAGAAGCAAGACACCTGGACAAGAAGCAGAGGTTCCACAAATCCCGAGGTCGTTGGACTGGGCGCTGC
 ATGTCCTGTTGCTCGCTCCTCTCGACAAGGAGAGACACA^{ACT}GTGA

5

SEQ ID NO:34: Secuencia de proteína de VB1021 (construcción homodimérica según la descripción. Secuencia de aminoácidos, 501 aminoácidos:

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLS | APLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFIA
 YFETSSQCSKPSVI^{FLTKRGRQVCADPSEEWVQRYVSDLELSA} | ELKTPLG
 DTTHT | EPKSCDTPPPCPRCP | GGGSSGGGSG | GQPREPQVYTLPPSREEMTK
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPMLDSGDSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK | GLGGL | MHGDTPTL
 HEYMLDLQPEPTDLYGYGQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPRAHYNIIVTFC
 CKCDSTLRLCVQSTHVDIRTLEDLLMGTLGIVCPICSQKP | GGGSSGGGSG |
 MFQDPQERPRKLPQLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRREVDFA^{RRDG}
 CIVYRDGNPYAV^{CDKCLK}FYSKISEYRHYCYSLYGT^{TLEQQYNKPLCDLL}
 IRCIN^{RQKPLCP}E^EEQ^RHLD^{DKKQRFHNIRGRWTGRCM}SCCRSSR^{TRRETQ}
 L*

LISTADO DE SECUENCIAS

10

<110> Vaccicuerpo AS

<120> VACUNAS CONTRA EL VPH

15 <130> 18999PCT00

<160> 34

<170> PatentIn versión 3.5

20 <210> 1

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial

25 <220>

<223> Construcción artificial

<400> 1

ES 2 730 718 T3

Met Gln Val Ser Thr Ala Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Thr Met Ala
 1 5 10 15

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

Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Ile Pro Gln Asn Phe Ile
 35 40 45

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

Phe Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Glu
 65 70 75 80

Trp Val Gln Lys Tyr Val Ser Asp Leu Glu Leu Ser Ala
 85 90

<210> 2

<211> 1182

5 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción artificial

10

<400> 2

atgcaggtct ccaactgctgc ccttgccgtc ctctctgca ccatggctct ctgcaaccag	60
gtcctctctg caccacttgc tgctgacacg cgcaccgcct gctgcttcag ctacacctcc	120
cgacagattc cacagaattt catagctgac tactttgaga cgagcagcca gtgctccaag	180
cccagtgca tcttcctaac caagagaggc cggcaggtct gtgctgacc cagtgaggag	240

ES 2 730 718 T3

tgggtccaga aatacgtcag tgacctggag ctgagtgccg agctcaaaac cccacttggt 300
 gacacaactc acacagagcc caaatcttgt gacacacctc ccccggtgcc aaggtgcccc 360
 ggcggtggaa gcagcggagg tggaagtgga ggacagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 420
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 480
 ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca gcgggcagcc ggagaacaac 540
 tacaacacca cgcctcccat gctggactcc gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc 600
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacatcttct catgctccgt gatgcatgag 660
 gctctgcaca accgcttcac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa aggcctcggt 720
 ggctgatgt ttcaggacct acaggagcga ccagaaagt taccacagtt atgcacagag 780
 ctgcaaaaaa ctatacatga tataatatta gaatgtgtgt actgcaagca acagttactg 840
 cgacgtgagg tatatgactt tgcttttcgg gatttatgca tagtatatag agatgggaat 900
 ccatatgctg tatgtgataa atgtttaaag ttttattcta aaattagtga gtatagacat 960
 tattgttata gtttgtatgg aacaacatta gaacagcaat acaacaaacc gttgtgtgat 1020
 ttgttaatta ggtgtattaa ctgtcaaaag ccaactgtgtc ctgaagaaaa gcaaagacat 1080
 ctggacaaaa agcaaagatt ccataatata aggggtcggt ggaccggtcg atgtatgtct 1140
 tgttgcagat catcaagaac acgtagagaa acccagctgt aa 1182

<210> 3
 <211> 393
 5 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción artificial

10

<400> 3
 Met Gln Val Ser Thr Ala Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Thr Met Ala
 1 5 10 15

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

 Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Ile Pro Gln Asn Phe Ile
 35 40 45

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

 Phe Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Glu
 65 70 75 80

ES 2 730 718 T3

Trp Val Gln Lys Tyr Val Ser Asp Leu Glu Leu Ser Ala Glu Leu Lys
85 90 95

Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr
100 105 110

Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

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

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
145 150 155 160

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln
165 170 175

Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
180 185 190

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
195 200 205

Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
210 215 220

Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Leu Gly
225 230 235 240

Gly Leu Met Phe Gln Asp Pro Gln Glu Arg Pro Arg Lys Leu Pro Gln
245 250 255

Leu Cys Thr Glu Leu Gln Thr Thr Ile His Asp Ile Ile Leu Glu Cys
260 265 270

Val Tyr Cys Lys Gln Gln Leu Leu Arg Arg Glu Val Tyr Asp Phe Ala
275 280 285

Phe Arg Asp Leu Cys Ile Val Tyr Arg Asp Gly Asn Pro Tyr Ala Val
290 295 300

Cys Asp Lys Cys Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg His
305 310 315 320

Tyr Cys Tyr Ser Leu Tyr Gly Thr Thr Leu Glu Gln Gln Tyr Asn Lys
325 330 335

ES 2 730 718 T3

Pro Leu Cys Asp Leu Leu Ile Arg Cys Ile Asn Cys Gln Lys Pro Leu
 340 345 350

Cys Pro Glu Glu Lys Gln Arg His Leu Asp Lys Lys Gln Arg Phe His
 355 360 365

Asn Ile Arg Gly Arg Trp Thr Gly Arg Cys Met Ser Cys Cys Arg Ser
 370 375 380

Ser Arg Thr Arg Arg Glu Thr Gln Leu
 385 390

<210> 4

<211> 1182

5 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción artificial

10

<400> 4

```

atgcaggctt ccaactgctgc ccttgccgctc ctctctgca ccatggctct ctgcaaccag      60
gtcctctctg caccacttgc tgctgacacg cgcaccgctc gctgcttcag ctacacctcc      120
cgacagattc cacagaattt catagctgac tactttgaga cgagcagcca gtgctccaag      180
cccagtgtca tcttcctaac caagagaggg cggcaggctc gtgctgacct cagtgaggag      240
tgggtccaga aatacgtcag tgacctggag ctgagtgccg agctcaaac ccacttggt      300
gacacaactc acacagagcc caaatcttgt gacacacctc ccccggtgcc aaggtgcccc      360
ggcgggtgaa gcagcggagg tggaagtgga ggacagcccc gagaaccaca ggtgtacacc      420
ctgcccccat cccggggagga gatgaccaag aaccaggctc gcctgacctg cctggtcaaa      480
ggcttctacc ccagcgcacat cgccgtggag tgggagagca gcgggcagcc ggagaacaac      540
tacaacacca cgcctcccat gctggactcc gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc      600
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacatcttct catgctccgt gatgcatgag      660
gctctgcaca accgcttcac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa aggcctcggc      720
ggcctgatgt ttcaggacct acaggagcga ccagaaaagt taccacagtt atgcacagag      780
ctgcaaaaca ctatacatga tataatatta gaatgtgtgt actgcaagca acagttactg      840
cgacgtgagg tatatgactt tgcttttcgg gatttatgca tagtatatag agatgggaat      900
ccatagcttg tacgagataa atgtttaaag ttttattcta aaattagtga gtatagacat      960
tattgttata gtttgtatgg aacaacatta gaacagcaat acaacaaacc gtttgtgtgat     1020
ttgttaatta ggtgtattaa ctgtcaaaag ccaactgtgtc ctgaagaaaa gcaaagacat     1080
ctggacaaaa agcaaagatt ccataatata aggggtcggc ggaccggtcg atgtatgtct     1140
tgttgcagat catcaagaac acgtagagaa acccagctgt aa                               1182
    
```

15

ES 2 730 718 T3

<210> 5
 <211> 393
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Construcción artificial

<400> 5
 Met Gln Val Ser Thr Ala Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Thr Met Ala
 1 5 10 15

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

Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Ile Pro Gln Asn Phe Ile
 35 40 45

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

Phe Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Glu
 65 70 75 80

Trp Val Gln Lys Tyr Val Ser Asp Leu Glu Leu Ser Ala Glu Leu Lys
 85 90 95

Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr
 100 105 110

Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

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

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 145 150 155 160

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln
 165 170 175

Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
 180 185 190

10 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

ES 2 730 718 T3

195 200 205

Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
210 215 220

Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Leu Gly
225 230 235 240

Gly Leu Met Phe Gln Asp Pro Gln Glu Arg Pro Arg Lys Leu Pro Gln
245 250 255

Leu Cys Thr Glu Leu Gln Thr Thr Ile His Asp Ile Ile Leu Glu Cys
260 265 270

Val Tyr Cys Lys Gln Gln Leu Leu Arg Arg Glu Val Tyr Asp Phe Ala
275 280 285

Phe Arg Asp Leu Cys Ile Val Tyr Arg Asp Gly Asn Pro Tyr Ala Val
290 295 300

Arg Asp Lys Cys Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg His
305 310 315 320

Tyr Cys Tyr Ser Leu Tyr Gly Thr Thr Leu Glu Gln Gln Tyr Asn Lys
325 330 335

Pro Leu Cys Asp Leu Leu Ile Arg Cys Ile Asn Cys Gln Lys Pro Leu
340 345 350

Cys Pro Glu Glu Lys Gln Arg His Leu Asp Lys Lys Gln Arg Phe His
355 360 365

Asn Ile Arg Gly Arg Trp Thr Gly Arg Cys Met Ser Cys Cys Arg Ser
370 375 380

Ser Arg Thr Arg Arg Glu Thr Gln Leu
385 390

<210> 6
<211> 1182
5 <212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción artificial

10 <400> 6
atgcaggctc ccaactgctgc ccttgccgctc ctctctctgca ccattggctct ctgcaaccag 60
gtctctcttg caccacttgc tgctgacacg ccgaccgcct gctgcttcag ctacacctcc 120

ES 2 730 718 T3

cgacagattc cacagaatth catagctgac tactttgaga cgagcagcca gtgctccaag 180
cccagtgtca tcttcctaac caagagaggc cggcaggtct gtgctgacct cagtgaggag 240
tgggtccaga aatacgtcag tgacctggag ctgagtgccg agctcaaaac ccacttggc 300
gacacaactc acacagagcc caaatcttgt gacacacctc ccccggtgcc aaggtgccca 360
ggcgggtgaa gcagcggagg tggagtggga ggacagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 420
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 480
ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca gcgggcagcc ggagaacaac 540
tacaacacca gcctcccat gctggactcc gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc 600
accgtggaca agagcagggt gcagcagggg aacatcttct catgctccgt gatgcatgag 660
gctctgcaca accgcttcac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa aggcctcggc 720
ggcctgatgt ttcaggacct acaggagcga cccagaaagt taccacagtt atgcacagag 780
ctgcaaaaca ctatacatga tataatatta gaatgtgtgt actgcaagca acagttactg 840
cgacgtgagg tatatgactt tgcttttcgg gatttatgca tagtatatag agatgggaat 900
ccatagtctg tatgtgataa atgtttaaag ttttattcta aaattagtga gtatagacat 960
tattgttata gttgtatgg aacaacatta gaacagcaat acaacaaacc gttgtgtgat 1020
ttgttaatta ggtgtattaa ccgacaaaag cactgtgtc ctgaagaaaa gcaaagacat 1080
ctggacaaaa agcaaagatt ccataatata aggggtcggg ggaccggtcg atgtatgtct 1140
tgttgcagat catcaagaac acgtagagaa acccagctgt aa 1182

<210> 7
<211> 393
5 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción artificial

10
<400> 7
Met Gln Val Ser Thr Ala Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Thr Met Ala
1 5 10 15
Leu Cys Asn Gln Val Leu Ser Ala Pro Leu Ala Ala Asp Thr Pro Thr
20 25 30
Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Ile Pro Gln Asn Phe Ile
35 40 45
Ala Asp Tyr Phe Glu Thr Ser Ser Gln Cys Ser Lys Pro Ser Val Ile
50 55 60

ES 2 730 718 T3

Phe Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Glu
 65 70 75 80

Trp Val Gln Lys Tyr Val Ser Asp Leu Glu Leu Ser Ala Glu Leu Lys
 85 90 95

Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr
 100 105 110

Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

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

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 145 150 155 160

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln
 165 170 175

Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
 180 185 190

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 195 200 205

Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 210 215 220

Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Leu Met Phe Gln Asp Pro Gln Glu Arg Pro Arg Lys Leu Pro Gln
 245 250 255

Leu Cys Thr Glu Leu Gln Thr Thr Ile His Asp Ile Ile Leu Glu Cys
 260 265 270

Val Tyr Cys Lys Gln Gln Leu Leu Arg Arg Glu Val Tyr Asp Phe Ala
 275 280 285

Phe Arg Asp Leu Cys Ile Val Tyr Arg Asp Gly Asn Pro Tyr Ala Val
 290 295 300

Cys Asp Lys Cys Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg His
 305 310 315 320

ES 2 730 718 T3

Tyr Cys Tyr Ser Leu Tyr Gly Thr Thr Leu Glu Gln Gln Tyr Asn Lys
 325 330 335

Pro Leu Cys Asp Leu Leu Ile Arg Cys Ile Asn Arg Gln Lys Pro Leu
 340 345 350

Cys Pro Glu Glu Lys Gln Arg His Leu Asp Lys Lys Gln Arg Phe His
 355 360 365

Asn Ile Arg Gly Arg Trp Thr Gly Arg Cys Met Ser Cys Cys Arg Ser
 370 375 380

Ser Arg Thr Arg Arg Glu Thr Gln Leu
 385 390

<210> 8
 <211> 1182
 5 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción artificial

10

<400> 8
 atgcaggtct ccaactgctgc ccttgccgtc ctccctctgca ccatggctct ctgcaaccag 60
 gtcctctctg caccacttgc tgctgacacg ccgaccgcct gctgcttcag ctacacctcc 120
 cgacagattc cacagaattt catagctgac tactttgaga cgagcagcca gtgctccaag 180
 cccagtgtca tcttcctaac caagagaggc cggcaggtct gtgctgacc cagtgaggag 240
 tgggtccaga aatacgtcag tgacctggag ctgagtgccg agctcaaaac cccacttggc 300
 gacacaactc acacagagcc caaatcttgt gacacacctc ccccgtgcc aaggtgccc 360
 ggcggtggaa gcagcggagg tggaagtgga ggacagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 420
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 480
 ggcttctacc ccagcgacat cgcctggag tgggagagca gcgggcagcc ggagaacaac 540
 tacaacacca cgcctcccat gctggactcc gacggtcct tcttctcta cagcaagctc 600
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacatcttct catgctcctg gatgcatgag 660
 gctctgcaca accgcttcac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa aggcctcggc 720
 ggcctgatgt ttcaggaccc acaggagcga cccagaaagt taccacagt atgcacagag 780
 ctgcaaacia ctatacatga tataatatta gaatgtgtgt actgcaagca acagttactg 840
 cgacgtgagg tatatgactt tgctcgacgg gatttatgca tagtatatag agatgggaat 900
 ccatatgctg tacgagataa atgtttaaag ttttattcta aaattagtga gtatagacat 960

ES 2 730 718 T3

tattgttata gttgtatgg aacaacatta gaacagcaat acaacaaacc gttgtgtgat 1020
 ttgttaatta ggtgtattaa cggacaaaag ccaactgtgtc ctgaagaaaa gcaaagacat 1080
 ctggacaaaa agcaaagatt ccataatata aggggtcggt ggaccggtcg atgtatgtct 1140
 tgttgcagat catcaagaac acgtagagaa acccagctgt aa 1182

<210> 9
 <211> 393
 5 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción artificial

10

<400> 9
 Met Gln Val Ser Thr Ala Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Thr Met Ala
 1 5 10 15
 Leu Cys Asn Gln Val Leu Ser Ala Pro Leu Ala Ala Asp Thr Pro Thr
 20 25 30
 Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Ile Pro Gln Asn Phe Ile
 35 40 45
 Ala Asp Tyr Phe Glu Thr Ser Ser Gln Cys Ser Lys Pro Ser Val Ile
 50 55 60
 Phe Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Glu
 65 70 75 80
 Trp Val Gln Lys Tyr Val Ser Asp Leu Glu Leu Ser Ala Glu Leu Lys
 85 90 95
 Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr
 100 105 110
 Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 130 135 140
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 145 150 155 160
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln
 165 170 175

ES 2 730 718 T3

Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
 180 185 190

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 195 200 205

Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 210 215 220

Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Leu Met Phe Gln Asp Pro Gln Glu Arg Pro Arg Lys Leu Pro Gln
 245 250 255

Leu Cys Thr Glu Leu Gln Thr Thr Ile His Asp Ile Ile Leu Glu Cys
 260 265 270

Val Tyr Cys Lys Gln Gln Leu Leu Arg Arg Glu Val Tyr Asp Phe Ala
 275 280 285

Arg Arg Asp Leu Cys Ile Val Tyr Arg Asp Gly Asn Pro Tyr Ala Val
 290 295 300

Arg Asp Lys Cys Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg His
 305 310 315 320

Tyr Cys Tyr Ser Leu Tyr Gly Thr Thr Leu Glu Gln Gln Tyr Asn Lys
 325 330 335

Pro Leu Cys Asp Leu Leu Ile Arg Cys Ile Asn Arg Gln Lys Pro Leu
 340 345 350

Cys Pro Glu Glu Lys Gln Arg His Leu Asp Lys Lys Gln Arg Phe His
 355 360 365

Asn Ile Arg Gly Arg Trp Thr Gly Arg Cys Met Ser Cys Cys Arg Ser
 370 375 380

Ser Arg Thr Arg Arg Glu Thr Gln Leu
 385 390

<210> 10
 <211> 1023
 5 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción artificial

10 <400> 10

ES 2 730 718 T3

atgcaggctct ccactgctgc ccttgccgtc ctcctctgca ccatggctct ctgcaaccag 60
 gtcctctctg caccacttgc tgctgacacg ccgaccgctt gctgcttcag ctacacctcc 120
 cgacagattc cacagaattt catagctgac tactttgaga cgagcagcca gtgctccaag 180
 cccagtgatc tcttcctaac caagagagge cggcaggctt gtgctgaccc cagtgaggag 240
 tgggtccaga aatacgtcag tgacctggag ctgagtgccg agctcaaaac cccacttggg 300
 gacacaactc acacagagcc caaatcttgt gacacacctc ccccggtgcc aaggtgcccc 360
 ggcggtggaa gcagcggagg tggaagtgga ggacagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 420
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggctc gcctgacctg cctggtcaaa 480
 ggcttctacc ccagcgacat cggcgtggag tgggagagca gcgggcagcc ggagaacaac 540
 tacaacacca cgctcccat gctggactcc gacggctcct tcttccteta cagcaagctc 600
 accgtggaca agagcagggt gcagcagggg aacatcttct catgctccgt gatgcatgag 660
 gctctgcaca accgcttcac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa aggcctcggt 720
 ggcctgatgc atggagatac acctacattg catgaatata tgtagattt gcaaccagag 780
 acaactgatc tctactgtta tgagcaatta aatgacagct cagaggagga ggatgaata 840
 gatggtccag ctggacaagc agaaccggac agagcccatt acaatattgt aaccttttgt 900
 tgcaagtgtg actctacgct tcggttgtgc gtacaaagca cacacgtaga cattcgtact 960
 ttggaagacc tgtaatggg cacactagga attgtgtgcc ccatctgttc tcagaaacca 1020
 taa 1023

<210> 11
 <211> 340
 5 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción artificial

10

<400> 11
 Met Gln Val Ser Thr Ala Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Thr Met Ala
 1 5 10 15
 Leu Cys Asn Gln Val Leu Ser Ala Pro Leu Ala Ala Asp Thr Pro Thr
 20 25 30
 Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Ile Pro Gln Asn Phe Ile
 35 40 45
 Ala Asp Tyr Phe Glu Thr Ser Ser Gln Cys Ser Lys Pro Ser Val Ile
 50 55 60

ES 2 730 718 T3

Phe Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Glu
 65 70 75 80

Trp Val Gln Lys Tyr Val Ser Asp Leu Glu Leu Ser Ala Glu Leu Lys
 85 90 95

Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr
 100 105 110

Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

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

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 145 150 155 160

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln
 165 170 175

Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
 180 185 190

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 195 200 205

Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 210 215 220

Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Leu Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp
 245 250 255

Leu Gln Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn Asp
 260 265 270

Ser Ser Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu
 275 280 285

Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp
 290 295 300

Ser Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr

ES 2 730 718 T3

305	310	315	320
Leu Glu Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys	325	330	335
Ser Gln Lys Pro	340		

<210> 12
 <211> 1023
 5 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción artificial

10

<400> 12
 atgcaggctt ccaactgctgc ccttgccgct ctctctgca ccatggctct ctgcaaccag 60
 gtcctctctg caccacttgc tgctgacacg ccgaccgct gctgcttcag ctacacctcc 120
 cgacagattc cacagaattt catagctgac tactttgaga cgagcagcca gtgctccaag 180
 cccagtgtca tcttccctaac caagagaggc cggcaggctct gtgctgacct cagtgaggag 240
 tgggtccaga aatacgtcag tgacctggag ctgagtgccg agctcaaac cccacttggc 300
 gacacaactc acacagagcc caaatcttgt gacacacctc ccccgctgcc aaggtgccca 360
 ggcgggtgga gcagcggagg tggagtggg ggacagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 420
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggctc gcctgacctg cctggtcaaa 480
 ggcttctacc ccagcagcat cgccgtggag tgggagagca gcgggcagcc ggagaacaac 540
 tacaacacca cgctcccat gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaagctc 600
 accgtggaca agagcagggt gcagcagggg aacatcttct catgctccgt gatgcatgag 660
 gctctgcaca accgcttcac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa aggcctcggc 720
 ggcctgatgc atggagatac acctacattg catgaatata tgtagattt gcaaccagag 780
 acaactgata tctacggata tggacaatta aatgacagct cagaggagga ggatgaata 840
 gatggtccag ctggacaagc agaaccggac agagcccatt acaatattgt aacctttgt 900
 tgcaagtgtg actctacgct tcggttgtgc gtacaaagca cacacgtaga cattcgtact 960
 ttggaagacc tgtaaatggg cacactagga attgtgtgcc ccatctgttc tcagaaacca 1020
 taa 1023

<210> 13
 15 <211> 340
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 20 <223> Construcción artificial

<400> 13

ES 2 730 718 T3

Met Gln Val Ser Thr Ala Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Thr Met Ala
1 5 10 15

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

Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Ile Pro Gln Asn Phe Ile
35 40 45

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

Phe Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Glu
65 70 75 80

Trp Val Gln Lys Tyr Val Ser Asp Leu Glu Leu Ser Ala Glu Leu Lys
85 90 95

Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr
100 105 110

Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

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

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
145 150 155 160

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln
165 170 175

Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
180 185 190

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
195 200 205

Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
210 215 220

Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Leu Gly
225 230 235 240

ES 2 730 718 T3

Gly Leu Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp
 245 250 255

Leu Gln Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Gly Tyr Gly Gln Leu Asn Asp
 260 265 270

Ser Ser Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu
 275 280 285

Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp
 290 295 300

Ser Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr
 305 310 315 320

Leu Glu Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys
 325 330 335

Ser Gln Lys Pro
 340

<210> 14
 <211> 1023
 5 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción artificial

10

<400> 14
 atgcaggctc ccactgctgc ccttgccgtc ctcctctgca ccatggctct ctgcaaccag 60
 gtcctctctg caccacttgc tgctgacacg ccgaccgcct gctgcttcag ctacacctcc 120
 cgacagattc cacagaattt catagctgac tactttgaga cgagcagcca gtgctccaag 180
 cccagtgtca tcttcctaac caagagaggc cggcaggctc gtgctgacct cagtgaggag 240
 tgggtccaga aatacgtcag tgacctggag ctgagtgccg agctcaaaac cccacttggc 300
 gacacaactc acacagagcc caaatcttgt gacacacctc ccccgctgcc aaggtgcccc 360
 ggcggtggaa gcagcggagg tggaagtgga ggacagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 420
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggctc gctgacctg cctggtcaaa 480
 ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca gcgggcagcc ggagaacaac 540
 tacaacacca cgctcccat gctggactcc gacggctcct tcttctctc cagcaagctc 600
 accgtggaca agagcagggt gcagcagggg aacatcttct catgctccgt gatgcatgag 660
 gctctgcaca accgcttcac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa aggcctcggc 720
 ggctgatgac atggagatag acctacattg catgaatata tgtagattt gcaaccagag 780

ES 2 730 718 T3

acaactgatc tctacggata tggacaatta aatgacagct cagaggagga ggatgaata 840
 gatggtccag ctggacaagc agaaccggac agagcccatt acaatattgt aacctttgga 900
 tgcaagggag actctacgct tcggttgtgc gtacaaagca cacacgtaga cattcgtact 960
 ttggaagacc tgtaaatggg cacactagga attgtgtgcc ccatctgttc tcagaaacca 1020
 taa 1023

<210> 15

<211> 340

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción artificial

10

<400> 15

Met Gln Val Ser Thr Ala Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Thr Met Ala
 1 5 10 15

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

Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Ile Pro Gln Asn Phe Ile
 35 40 45

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

Phe Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Glu
 65 70 75 80

Trp Val Gln Lys Tyr Val Ser Asp Leu Glu Leu Ser Ala Glu Leu Lys
 85 90 95

Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr
 100 105 110

Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

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

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 145 150 155 160

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln

ES 2 730 718 T3

165 170 175

Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
180 185 190

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
195 200 205

Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
210 215 220

Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Leu Gly
225 230 235 240

Gly Leu Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp
245 250 255

Leu Gln Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Gly Tyr Gly Gln Leu Asn Asp
260 265 270

Ser Ser Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu
275 280 285

Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Gly Cys Lys Gly Asp
290 295 300

Ser Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr
305 310 315 320

Leu Glu Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys
325 330 335

Ser Gln Lys Pro
340

<210> 16
<211> 1023
5 <212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción artificial

10 <400> 16
atgcaggtct ccaactgctgc ccttgccgtc ctccctctgca ccatggctct ctgcaaccag 60
gtcctctctg caccacttgc tgctgacacg ccgaccgcct gctgcttcag ctacacctcc 120
cgacagattc cacagaattt catagctgac tactttgaga cgagcagcca gtgctccaag 180
cccagtgcca tcttcctaac caagagaggc cggcaggtct gtgctgacct cagtgaggag 240

ES 2 730 718 T3

tgggtccaga aatacgtcag tgacctggag ctgagtgccg agctcaaaac cccacttggg 300
 gacacaactc acacagagcc caaatcttgt gacacacctc ccccggtgcc aaggtgcccc 360
 ggcggtggaa gcagcggagg tggaagtgga ggacagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 420
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa 480
 ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca gcgggcagcc ggagaacaac 540
 tacaacacca cgctcccat gctggactcc gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc 600
 accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacatcttct catgctccgt gatgcatgag 660
 gctctgcaca accgcttcac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa aggcctcggg 720
 ggcctgatgc atggagatac acctacattg catgaatata tgtagattt gcaaccagag 780
 acaactgata tctacggata tggacaatta aatgacagct cagaggagga ggatgaaata 840
 gatggtccag ctggacaagc agaaccggac agagcccatt acaatattgt aaccttttgt 900
 tgcaagtgtg actctacgct tcggttgtgc gtacaaagca cacacgtaga cttcgtact 960
 ttggaagacc tgtaatggg cacactagga attgtgggac ccatcggatc tcagaaacca 1020
 taa 1023

<210> 17
 <211> 340
 5 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción artificial

10

<400> 17
 Met Gln Val Ser Thr Ala Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Thr Met Ala
 1 5 10 15
 Leu Cys Asn Gln Val Leu Ser Ala Pro Leu Ala Ala Asp Thr Pro Thr
 20 25 30
 Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Ile Pro Gln Asn Phe Ile
 35 40 45
 Ala Asp Tyr Phe Glu Thr Ser Ser Gln Cys Ser Lys Pro Ser Val Ile
 50 55 60
 Phe Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Glu
 65 70 75 80
 Trp Val Gln Lys Tyr Val Ser Asp Leu Glu Leu Ser Ala Glu Leu Lys
 85 90 95

ES 2 730 718 T3

Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr
 100 105 110

Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

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

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 145 150 155 160

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln
 165 170 175

Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
 180 185 190

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 195 200 205

Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 210 215 220

Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Leu Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp
 245 250 255

Leu Gln Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Gly Tyr Gly Gln Leu Asn Asp
 260 265 270

Ser Ser Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu
 275 280 285

Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp
 290 295 300

Ser Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr
 305 310 315 320

Leu Glu Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Pro Ile Gly
 325 330 335

Ser Gln Lys Pro
 340

<210> 18
 <211> 1506
 5 <212> ADN
 <213> Artificial

ES 2 730 718 T3

<220>

<223> Construcción artificial

5 <400> 18

```

atgcaggctt ccaactgctgc ccttgccgtc ctctctctgca ccatggctct ctgcaaccag      60
gtcctctctg caccacttgc tgctgacacg cgcaccgcct gctgcttcag ctacacctcc      120
cgacagattc cacagaatth catagctgac tactttgaga cgagcagcca gtgctccaag      180
cccagtgtca tcttcctaac caagagaggc cggcaggctc gtgctgacct cagtgaggag      240
tgggtccaga aatacgtcag tgacctggag ctgagtgccg agctcaaac cccacttggc      300
gacacaactc acacagagcc caaatcttgt gacacacctc ccccgctgcc aaggtgccca      360
ggcgggtgga gcagcggagg tggagtggg ggacagcccc gagaaccaca ggtgtacacc      420
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggctc gcctgacctg cctggtcaaa      480
ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca gcgggcagcc ggagaacaac      540
tacaacacca cgctcccat gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaagctc      600
accgtggaca agagcagggt gcagcagggg aacatcttct catgctccgt gatgcatgag      660
gctctgcaca accgcttcac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa aggcctcggc      720
ggcctgatgc atggagatac acctacattg catgaatata tgtagattt gcaaccagag      780
acaactgatc tctacggata tggacaatta aatgacagct cagaggagga ggatgaata      840
gatggtccag ctggacaagc agaaccggac agagcccatt acaatattgt aaccttttgt      900
tgcaagtgtg actctacgct tcggttgtgc gtacaaagca cacacgtaga cattcgtact      960
ttggaagacc tgtaaatggg cacactagga attgtgtgcc ccatctgttc tcagaaacca     1020
ggcgggtgga gcagcggagg tggagtggg atgtttcagg acccacagga ggcaccaga     1080
aagttaccac agttatgcac agagctgcaa acaactatac atgatataat attagaatgt     1140
gtgtactgca agcaacagtt actgocagct gaggtatatg actttgctcg acgggattta     1200
tgcatagtat atagagatgg gaatccatat gctgtacgag ataatgttt aaagttttat     1260
tctaaaatta gtgagtatag acattattgt tatagtttgt atggaacaac attagaacag     1320
caatacaaca aaccgttgtg tgatttgta attaggtgta ttaaccgaca aaagccactg     1380
tgtcctgaag aaaagcaaag acatctggac aaaaagcaaa gattccataa tataaggggt     1440
cgggtgaccg gtcgatgtat gtcttggtgc agatcatcaa gaacacgtag agaaaccag     1500
ctgtaa                                             1506

```

<210> 19

<211> 501

10 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción artificial

ES 2 730 718 T3

<400> 19

Met Gln Val Ser Thr Ala Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Thr Met Ala
 1 5 10 15

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

Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Ile Pro Gln Asn Phe Ile
 35 40 45

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

Phe Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Glu
 65 70 75 80

Trp Val Gln Lys Tyr Val Ser Asp Leu Glu Leu Ser Ala Glu Leu Lys
 85 90 95

Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr
 100 105 110

Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

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

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 145 150 155 160

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln
 165 170 175

Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
 180 185 190

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 195 200 205

ES 2 730 718 T3

Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 210 215 220

Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Leu Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp
 245 250 255

Leu Gln Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Gly Tyr Gly Gln Leu Asn Asp
 260 265 270

Ser Ser Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu
 275 280 285

Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp
 290 295 300

Ser Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr
 305 310 315 320

Leu Glu Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys
 325 330 335

Ser Gln Lys Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Met Phe
 340 345 350

Gln Asp Pro Gln Glu Arg Pro Arg Lys Leu Pro Gln Leu Cys Thr Glu
 355 360 365

Leu Gln Thr Thr Ile His Asp Ile Ile Leu Glu Cys Val Tyr Cys Lys
 370 375 380

Gln Gln Leu Leu Arg Arg Glu Val Tyr Asp Phe Ala Arg Arg Asp Leu
 385 390 395 400

Cys Ile Val Tyr Arg Asp Gly Asn Pro Tyr Ala Val Arg Asp Lys Cys
 405 410 415

Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg His Tyr Cys Tyr Ser
 420 425 430

Leu Tyr Gly Thr Thr Leu Glu Gln Gln Tyr Asn Lys Pro Leu Cys Asp
 435 440 445

Leu Leu Ile Arg Cys Ile Asn Arg Gln Lys Pro Leu Cys Pro Glu Glu
 450 455 460

ES 2 730 718 T3

Lys Gln Arg His Leu Asp Lys Lys Gln Arg Phe His Asn Ile Arg Gly
 465 470 475 480

Arg Trp Thr Gly Arg Cys Met Ser Cys Cys Arg Ser Ser Arg Thr Arg
 485 490 495

Arg Glu Thr Gln Leu
 500

<210> 20
 <211> 1506
 5 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción artificial

10

<400> 20
 atgcaggtct ccaactgctgc ccttgccgtc ctcctctgca ccatggctct ctgcaaccag 60
 gtcctctctg caccacttgc tgctgacacg ccgaccgcct gctgcttcag ctacacctcc 120
 cgacagattc cacagaattt catagctgac tactttgaga cgagcagcca gtgctccaag 180
 cccagtgtca tcttcctaac caagagagge cggcaggtct gtgctgaccc cagtgaggag 240
 tgggtccaga aatacgtcag tgacctggag ctgagtgccg agctcaaac cccacttggc 300
 gacacaactc acacagagcc caaatcttgt gacacacctc ccccggtgcc aaggtgccca 360
 ggcggtggaa gcagcggagg tggaagtgga ggacagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 420
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 480
 ggcttctacc ccagcgcacat cgccgtggag tgggagagca gcgggcagcc ggagaacaac 540
 tacaacacca cgctcccat gctggactcc gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc 600
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacatcttct catgctccgt gatgcatgag 660
 gctctgcaca accgcttcac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa aggcctcggc 720
 ggcctgatgc atggagatac acctacattg catgaatata tgtagattt gcaaccagag 780
 acaactgata tctacggata tggacaatta aatgacagct cagaggagga ggatgaata 840
 gatggtccag ctggacaagc agaaccggac agagcccatt acaatattgt aaccttttgt 900
 tgcaagtgtg actctacgct tcggttgtgc gtacaaagca cacacgtaga cattcgtact 960
 ttggaagacc tgtaaatggg cacactagga attgtgtgcc ccatctgttc tcagaaacca 1020
 ggcggtggaa gcagcggagg tggaagtgga atgtttcagg acccacagga gcgaccaga 1080
 aagttaccac agttatgcac agagctgcaa acaactatac atgatataat attagaatgt 1140
 gtgtactgca agcaacagtt actgcgacgt gaggtatatg actttgcttt tcgggattta 1200
 tgcatagtat atagagatgg gaatccatat gctgtacgag ataaatgttt aaagttttat 1260

ES 2 730 718 T3

tctaaaatta gtgagtatag acattattgt tatagtttgt atggaacaac attagaacag 1320
 caatacaaca aaccgttgtg tgatttgta attaggtgta ttaaccgaca aaagccactg 1380
 tgtcctgaag aaaagcaaag acatctggac aaaaagcaaa gattccataa tataaggggt 1440
 cgggtggaccg gtcgatgtat gtcttgttgc agatcatcaa gaacacgtag agaaaccag 1500
 ctgtaa 1506

<210> 21
 <211> 501
 5 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción artificial

10

<400> 21
 Met Gln Val Ser Thr Ala Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Thr Met Ala
 1 5 10 15
 Leu Cys Asn Gln Val Leu Ser Ala Pro Leu Ala Ala Asp Thr Pro Thr
 20 25 30
 Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Ile Pro Gln Asn Phe Ile
 35 40 45
 Ala Asp Tyr Phe Glu Thr Ser Ser Gln Cys Ser Lys Pro Ser Val Ile
 50 55 60
 Phe Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Glu
 65 70 75
 Trp Val Gln Lys Tyr Val Ser Asp Leu Glu Leu Ser Ala Glu Leu Lys
 85 90 95
 Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr
 100 105 110
 Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 130 135 140
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 145 150 155 160
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln

ES 2 730 718 T3

165 170 175

Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
180 185 190

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
195 200 205

Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
210 215 220

Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Leu Gly
225 230 235 240

Gly Leu Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp
245 250 255

Leu Gln Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Gly Tyr Gly Gln Leu Asn Asp
260 265 270

Ser Ser Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu
275 280 285

Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp
290 295 300

Ser Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr
305 310 315 320

Leu Glu Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys
325 330 335

Ser Gln Lys Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Met Phe
340 345 350

Gln Asp Pro Gln Glu Arg Pro Arg Lys Leu Pro Gln Leu Cys Thr Glu
355 360 365

Leu Gln Thr Thr Ile His Asp Ile Ile Leu Glu Cys Val Tyr Cys Lys
370 375 380

Gln Gln Leu Leu Arg Arg Glu Val Tyr Asp Phe Ala Phe Arg Asp Leu
385 390 395 400

Cys Ile Val Tyr Arg Asp Gly Asn Pro Tyr Ala Val Arg Asp Lys Cys
405 410 415

ES 2 730 718 T3

Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg His Tyr Cys Tyr Ser
 420 425 430

Leu Tyr Gly Thr Thr Leu Glu Gln Gln Tyr Asn Lys Pro Leu Cys Asp
 435 440 445

Leu Leu Ile Arg Cys Ile Asn Arg Gln Lys Pro Leu Cys Pro Glu Glu
 450 455 460

Lys Gln Arg His Leu Asp Lys Lys Gln Arg Phe His Asn Ile Arg Gly
 465 470 475 480

Arg Trp Thr Gly Arg Cys Met Ser Cys Cys Arg Ser Ser Arg Thr Arg
 485 490 495

Arg Glu Thr Gln Leu
 500

<210> 22

<211> 151

5 <212> PRT

<213> Virus del papiloma humano

<400> 22

Met Phe Gln Asp Pro Gln Glu Arg Pro Arg Lys Leu Pro Gln Leu Cys
 1 5 10 15

Thr Glu Leu Gln Thr Thr Ile His Asp Ile Ile Leu Glu Cys Val Tyr
 20 25 30

Cys Lys Gln Gln Leu Leu Arg Arg Glu Val Tyr Asp Phe Ala Phe Arg
 35 40 45

Asp Leu Cys Ile Val Tyr Arg Asp Gly Asn Pro Tyr Ala Val Cys Asp
 50 55 60

Lys Cys Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg His Tyr Cys
 65 70 75 80

Tyr Ser Leu Tyr Gly Thr Thr Leu Glu Gln Gln Tyr Asn Lys Pro Leu
 85 90 95

Cys Asp Leu Leu Ile Arg Cys Ile Asn Cys Gln Lys Pro Leu Cys Pro
 100 105 110

Glu Glu Lys Gln Arg His Leu Asp Lys Lys Gln Arg Phe His Asn Ile
 115 120 125

10

ES 2 730 718 T3

Arg Gly Arg Trp Thr Gly Arg Cys Met Ser Cys Cys Arg Ser Ser Arg
 130 135 140

Thr Arg Arg Glu Thr Gln Leu
 145 150

<210> 23

<211> 98

5 <212> PRT

<213> Virus del papiloma humano

<400> 23

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

Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn Asp Ser Ser
 20 25 30

Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro Asp
 35 40 45

Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp Ser Thr
 50 55 60

Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu
 65 70 75 80

Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys Ser Gln
 85 90 95

Lys Pro

10

<210> 24

<211> 158

<212> PRT

<213> Virus del papiloma humano

15

<400> 24

Met Ala Arg Phe Glu Asp Pro Thr Arg Arg Pro Tyr Lys Leu Pro Asp
 1 5 10 15

Leu Cys Thr Glu Leu Asn Thr Ser Leu Gln Asp Ile Glu Ile Thr Cys
 20 25 30

Val Tyr Cys Lys Thr Val Leu Glu Leu Thr Glu Val Phe Glu Phe Ala
 35 40 45

Phe Lys Asp Leu Phe Val Val Tyr Arg Asp Ser Ile Pro His Ala Ala

ES 2 730 718 T3

50

55

60

Cys His Lys Cys Ile Asp Phe Tyr Ser Arg Ile Arg Glu Leu Arg His
65 70 75 80

Tyr Ser Asp Ser Val Tyr Gly Asp Thr Leu Glu Lys Leu Thr Asn Thr
85 90 95

Gly Leu Tyr Asn Leu Leu Ile Arg Cys Leu Arg Cys Gln Lys Pro Leu
100 105 110

Asn Pro Ala Glu Lys Leu Arg His Leu Asn Glu Lys Arg Arg Phe His
115 120 125

Asn Ile Ala Gly His Tyr Arg Gly Gln Cys His Ser Cys Cys Asn Arg
130 135 140

Ala Arg Gln Glu Arg Leu Gln Arg Arg Arg Glu Thr Gln Val
145 150 155

<210> 25

<211> 105

5 <212> PRT

<213> Virus del papiloma humano

<400> 25

Met His Gly Pro Lys Ala Thr Leu Gln Asp Ile Val Leu His Leu Glu
1 5 10 15

Pro Gln Asn Glu Ile Pro Val Asp Leu Leu Cys His Glu Gln Leu Ser
20 25 30

Asp Ser Glu Glu Glu Asn Asp Glu Ile Asp Gly Val Asn His Gln His
35 40 45

Leu Pro Ala Arg Arg Ala Glu Pro Gln Arg His Thr Met Leu Cys Met
50 55 60

Cys Cys Lys Cys Glu Ala Arg Ile Lys Leu Val Val Glu Ser Ser Ala
65 70 75 80

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

Val Cys Pro Trp Cys Ala Ser Gln Gln
100 105

10

<210> 26

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15

ES 2 730 718 T3

<400> 26
 Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr
 1 5 10

<210> 27
 5 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 27
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 10 1 5 10 15

<210> 28
 <211> 10
 <212> PRT
 15 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción artificial

20 <400> 28
 Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10

<210> 29
 <211> 107
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 29
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
 1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu
 35 40 45

Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 65 70 75 80

Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
 30 85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 100 105

<210> 30
 <211> 5
 35 <212> PRT

ES 2 730 718 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción artificial

5

<400> 30

Gly Leu Gly Gly Leu

1 5

<210> 31

10 <211> 1506

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

15 <223> Construcción artificial

<400> 31

atgcaggctc	ccactgctgc	ccttgccgtc	ctcctctgca	ccatggctct	ctgcaaccag	60
gtcctctctg	caccacttgc	tgctgacacg	ccgaccgcct	gctgcttcag	ctacacctcc	120
cgacagattc	cacagaattt	catagctgac	tactttgaga	cgagcagcca	gtgctccaag	180
cccagtgca	tcttcctaac	caagagaggc	cggcaggtct	gtgctgacct	cagtgaggag	240
tgggtccaga	aatacgtcag	tgacctggag	ctgagtgccg	agctcaaaac	cccacttggc	300
gacacaactc	acacagagcc	caaactctgt	gacacacctc	ccccgtgcc	aaggtgccca	360
ggcggtgga	gcagcggagg	tggaagtgga	ggacagcccc	gagaaccaca	ggtgtacacc	420
ctgcccccat	cccgggagga	gatgaccaag	aaccaggctc	gcctgacctg	cctggtcaaa	480
ggcttctacc	ccagcgacat	cgccgtggag	tgggagagca	gcgggcagcc	ggagaacaac	540
tacaacacca	cgctcccat	gctggactcc	gacggtcct	tcttcctcta	cagcaagctc	600
accgtggaca	agagcagggtg	gcagcagggg	aacatcttct	catgctccgt	gatgcatgag	660
gctctgcaca	accgcttcac	gcagaagagc	ctctccctgt	ctccgggtaa	aggcctcggc	720
ggcctgatgc	atggcgatac	cccaacactc	catgagtaca	tgctggacct	tcagcccag	780
actacggatc	tgtatggcta	tgggcagttg	aatgactcat	ctgaggagga	ggacgaaata	840
gacggcccag	ctggtcaagc	cgaaccggat	agagcccact	acaacattgt	gaccttttgc	900
tgtaagtgtg	acagcactct	gagactgtgt	gttcagtcca	ctcatgtcga	catacgcaca	960
ttggaggatc	tcctgatggg	aacactggga	attgtgtgtc	ccatctgttc	ccaaaagcct	1020

ES 2 730 718 T3

ggaggtggaa gcagtggagg cggttcaggc atgttccaag atcctcaaga acgtcctcgt 1080
 aagctgccac agctgtgtac cgagcttcag accaccattc acgacatcat cctggagtgc 1140
 gtctattgca aacagcagct ccttagaagg gaagtgtacg attttgcacg gagggacctc 1200
 tgcacgcgtg atcgggacgg caatccctat gcggtacggg ataaatgcct gaagttctac 1260
 agcaaaatct ccgagtaccg gcactactgc tactctctct atgggacgac tctggaacag 1320
 cagtacaaca agcccttggt cgatctgctg attcgtgca ttaatcgcca gaaacctctg 1380
 tgcccagaag agaagcaaag acacctggac aagaacagc gattccacaa catccgaggg 1440
 agatggacag ggaggtgtat gagctgctgt cggagtctta ggacaaggcg cgaaacccag 1500
 ctttga 1506

<210> 32

<211> 501

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción artificial

10

<400> 32

Met Gln Val Ser Thr Ala Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Thr Met Ala
 1 5 10 15

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

Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Ile Pro Gln Asn Phe Ile
 35 40 45

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

Phe Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Glu
 65 70 75 80

Trp Val Gln Lys Tyr Val Ser Asp Leu Glu Leu Ser Ala Glu Leu Lys
 85 90 95

Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr
 100 105 110

Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Gly Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

ES 2 730 718 T3

Gln Gln Leu Leu Arg Arg Glu Val Tyr Asp Phe Ala Arg Arg Asp Leu
385 390 395 400

Cys Ile Val Tyr Arg Asp Gly Asn Pro Tyr Ala Val Arg Asp Lys Cys
405 410 415

Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg His Tyr Cys Tyr Ser
420 425 430

Leu Tyr Gly Thr Thr Leu Glu Gln Gln Tyr Asn Lys Pro Leu Cys Asp
435 440 445

Leu Leu Ile Arg Cys Ile Asn Arg Gln Lys Pro Leu Cys Pro Glu Glu
450 455 460

Lys Gln Arg His Leu Asp Lys Lys Gln Arg Phe His Asn Ile Arg Gly
465 470 475 480

Arg Trp Thr Gly Arg Cys Met Ser Cys Cys Arg Ser Ser Arg Thr Arg
485 490 495

Arg Glu Thr Gln Leu
500

<210> 33
<211> 1506
5 <212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción artificial

10

<400> 33
atgcaggctc ccaactgctgc ccttgccgtc ctctctgca ccatggctct ctgcaaccag 60
gtctctctg caccacttgc tgetgacacg ccgaccgct gctgcttcag ctacacctcc 120
cgacagattc cacagaattt catagctgac tactttgaga cgagcagcca gtgctccaag 180
cccagtgtca tcttcctaac caagagaggc cggcaggctc gtgctgacct cagtgaggag 240
tgggtccaga aatacgtcag tgacctggag ctgagtgccg agctcaaaac cccacttggc 300
gacacaactc acacagagcc caaatcttgt gacacacctc cccogtgccc aaggtgcccc 360
ggcgggtgaa gcagcggagg tggaagtgga ggacagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 420
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 480
ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca gcgggcagcc ggagaacaac 540
tacaacacca cgcctcccat gctggactcc gacggtcct tcttctcta cagcaagctc 600
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacatcttct catgctccgt gatgcatgag 660

ES 2 730 718 T3

gctctgcaca accgcttcac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa aggcctcggg 720
 ggcctgatgc atggtgacac accaaccctg cacgaataca tgctcgatct gcagccagag 780
 actaccgacc tttacggcta tgggcagttg aacgacagct ctgaggagga ggacgagatc 840
 gatggtcctg ctggacaagc agaaccagac agagcccact acaacatcgt aaccttttgc 900
 tgcaagtgtg acagtaccct tcgtttgtgc gttcagagca cgcattgtcga cattcggaca 960
 ctggaggatc tgctcatggg gactctgggg attgtgtgtc ctatttgtag ccagaaacca 1020
 ggcggaggat cttcaggagg cgggagtggc atgttccaag accctcagga acgcctcggg 1080
 aaactgcccc aattgtgtac tgagctccag acaacgatac acgacataat cctggagtgc 1140
 gtgtattgca agcagcagct tctgaggagg gaagtgtacg attttgccag gagagatggc 1200
 tgcattgtct accgagatgg caatccctat gcggtgtgtg ataagtgtct gaagttctat 1260
 tccaaaaatca gcgaatatcg gcattattgc tactcactgt acggaactac cctcgaacag 1320
 cagtacaaca aaccgctctg tgatctgctg atcagatgca tcaatcggca gaaaccctt 1380
 tgtcccgaag agaagcaaag acacctggac aagaagcaga ggttcacaaa tacccgaggt 1440
 cgttggactg ggcgctgcat gtcctgttgt cgctcctctc gcacaaggag agagacacaa 1500
 ctgtga 1506

<210> 34

<211> 501

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción artificial

10

<400> 34

Met Gln Val Ser Thr Ala Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Thr Met Ala
 1 5 10 15

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

Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Ile Pro Gln Asn Phe Ile
 35 40 45

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

Phe Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Glu
 65 70 75 80

Trp Val Gln Lys Tyr Val Ser Asp Leu Glu Leu Ser Ala Glu Leu Lys
 85 90 95

ES 2 730 718 T3

Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr
 100 105 110

Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

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

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 145 150 155 160

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln
 165 170 175

Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
 180 185 190

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 195 200 205

Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 210 215 220

Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Leu Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp
 245 250 255

Leu Gln Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Gly Tyr Gly Gln Leu Asn Asp
 260 265 270

Ser Ser Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu
 275 280 285

Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp
 290 295 300

Ser Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr
 305 310 315 320

Leu Glu Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys
 325 330 335

Ser Gln Lys Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Met Phe

ES 2 730 718 T3

	340		345		350															
Gln	Asp	Pro	Gln	Glu	Arg	Pro	Arg	Lys	Leu	Pro	Gln	Leu	Cys	Thr	Glu					
	355						360					365								
Leu	Gln	Thr	Thr	Ile	His	Asp	Ile	Ile	Leu	Glu	Cys	Val	Tyr	Cys	Lys					
	370					375					380									
Gln	Gln	Leu	Leu	Arg	Arg	Glu	Val	Tyr	Asp	Phe	Ala	Arg	Arg	Asp	Gly					
385					390					395					400					
Cys	Ile	Val	Tyr	Arg	Asp	Gly	Asn	Pro	Tyr	Ala	Val	Cys	Asp	Lys	Cys					
				405					410					415						
Leu	Lys	Phe	Tyr	Ser	Lys	Ile	Ser	Glu	Tyr	Arg	His	Tyr	Cys	Tyr	Ser					
			420					425						430						
Leu	Tyr	Gly	Thr	Thr	Leu	Glu	Gln	Gln	Tyr	Asn	Lys	Pro	Leu	Cys	Asp					
		435					440					445								
Leu	Leu	Ile	Arg	Cys	Ile	Asn	Arg	Gln	Lys	Pro	Leu	Cys	Pro	Glu	Glu					
	450					455					460									
Lys	Gln	Arg	His	Leu	Asp	Lys	Lys	Gln	Arg	Phe	His	Asn	Thr	Arg	Gly					
465					470					475					480					
Arg	Trp	Thr	Gly	Arg	Cys	Met	Ser	Cys	Cys	Arg	Ser	Ser	Arg	Thr	Arg					
				485					490						495					
Arg	Glu	Thr	Gln	Leu																
			500																	

REIVINDICACIONES

1. Una proteína homodimérica de dos cadenas de aminoácidos idénticas, comprendiendo cada cadena de aminoácidos (1) un péptido señal, (2) una unidad de direccionamiento, (3) un motivo de dimerización, y (4) una unidad antigénica, comprendiendo dicha unidad de direccionamiento una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 24-93 de SEQ ID NO:1, y una unidad antigénica que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO:22 (E6 de VPH16) y/o SEQ ID NO:24 (E6 de VPH18) y una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia respecto de SEQ ID NO:23 (E7 de VPH16) y/o SEQ ID NO:25 (E7 de VPH18), y donde dichas secuencias de aminoácidos comprenden una o más mutaciones para inhibir las propiedades oncogénicas.
2. La proteína homodimérica según la reivindicación 1, donde dicho péptido señal consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 1-23 de SEQ ID NO:1.
3. La proteína homodimérica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde dicha unidad de direccionamiento consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, tal como al menos 86 %, tal como al menos 87 %, tal como al menos 88 %, tal como al menos 89 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 91 %, tal como al menos 92 %, tal como al menos 93 %, tal como al menos 94 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 96 %, tal como al menos 97 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 24-93 de SEQ ID NO:1.
4. La proteína homodimérica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde dicha unidad antigénica consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 81 %, tal como al menos 82 %, tal como al menos 83 %, tal como al menos 84 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 86 %, tal como al menos 87 %, tal como al menos 88 %, tal como al menos 89 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 91 %, tal como al menos 92 %, tal como al menos 93 %, tal como al menos 94 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 96 %, tal como al menos 97 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 243-293 de SEQ ID NO:3.
5. La proteína homodimérica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en su forma madura sin ninguna secuencia de péptidos señal.
6. Una cadena de aminoácidos que comprende (1) un péptido señal, (2) una unidad de direccionamiento, (3) un motivo de dimerización, y (4) una unidad antigénica, comprendiendo dicha unidad de direccionamiento una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos 24-93 de SEQ ID NO:1, y una unidad antigénica que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO:22 (E6 de VPH16) y/o SEQ ID NO:24 (E6 de VPH18) y una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia respecto de SEQ ID NO:23 (E7 de VPH16) y/o SEQ ID NO:25 (E7 de VPH18), y donde dicha cadena de aminoácidos es capaz de formar una proteína homodimérica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
7. Una molécula de ácido nucleico, tal como ADN, que codifica la cadena de aminoácidos de la reivindicación 6.
8. La molécula de ácido nucleico según la reivindicación 7, y dicha molécula de ácido nucleico está optimizada con codones humanos.
9. Una molécula de ácido nucleico que comprende una cualquiera de las secuencias de nucleótidos seleccionadas de entre el listado compuesto por SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:31 y SEQ ID NO:33.
10. La proteína homodimérica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una cadena de aminoácidos según la reivindicación 6, o la molécula de ácido nucleico según una cualquiera de las reivindicaciones 7-8 para uso como medicamento.
11. Una composición farmacéutica que comprende la proteína homodimérica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una cadena de aminoácidos según la reivindicación 6, o la molécula de ácido nucleico según una cualquiera de las reivindicaciones 7-8.

12. Una célula huésped que comprende la molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 7-8.

13. Un procedimiento para preparar una proteína homodimérica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una cadena de aminoácidos de la reivindicación 6, comprendiendo el procedimiento

5 a) transfectar la molécula de ácido nucleico según una cualquiera de las reivindicaciones 7-8 en una población de células;

b) cultivar la población de células;

c) recoger y purificar la proteína homodimérica, o cadena de aminoácidos expresada a partir de la población de

10 células.

14. Un procedimiento para preparar una vacuna, tal como vacuna de ADN, que comprende una cantidad inmunológicamente efectiva de una molécula de ácido nucleico según una cualquiera de las reivindicaciones 7-8, comprendiendo el procedimiento

15 a) preparar una molécula de ácido nucleico según una cualquiera de las reivindicaciones 7-8;

b) disolver la molécula de ácido nucleico obtenida mediante la etapa a) en un vehículo, diluyente o tampón farmacéuticamente aceptable.

15. Una vacuna contra VPH que comprende una cantidad inmunológicamente efectiva de una proteína

20 homodimérica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una cadena de aminoácidos según la reivindicación 6, o molécula de ácido nucleico, tal como ADN, según una cualquiera de las reivindicaciones 7-8, donde dicha vacuna es capaz de desencadenar una respuesta inmune tanto de linfocitos T como de linfocitos B.

Figura 1

Vacuna terapéutica de ADN de vaccicuerpo contra VPH

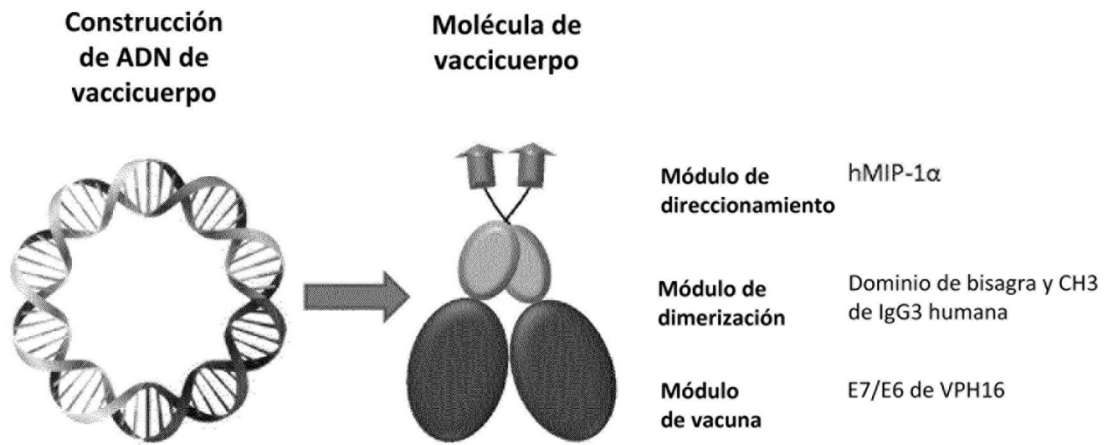


Figura 2

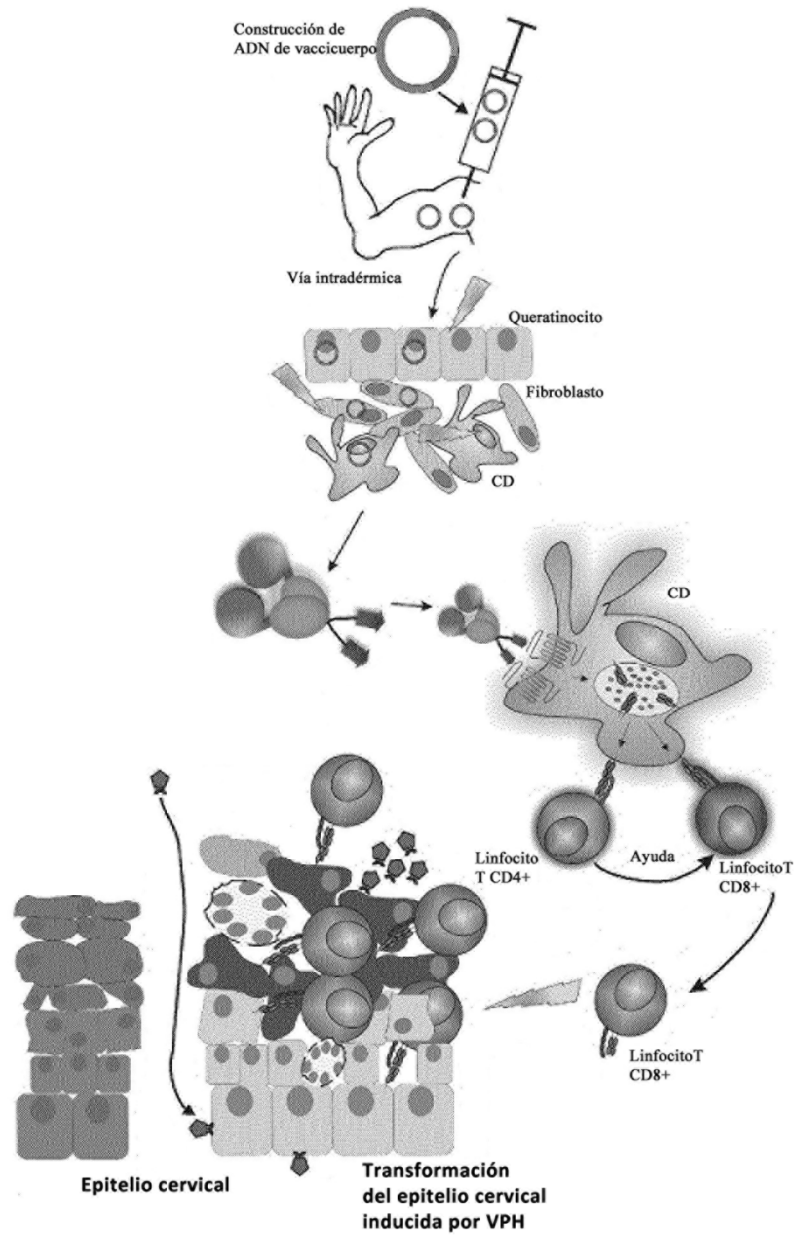
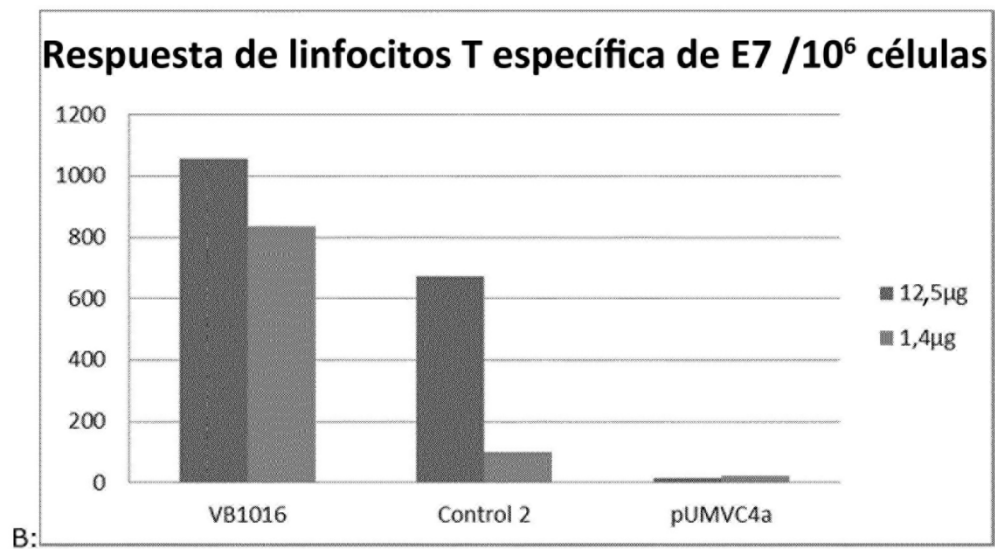
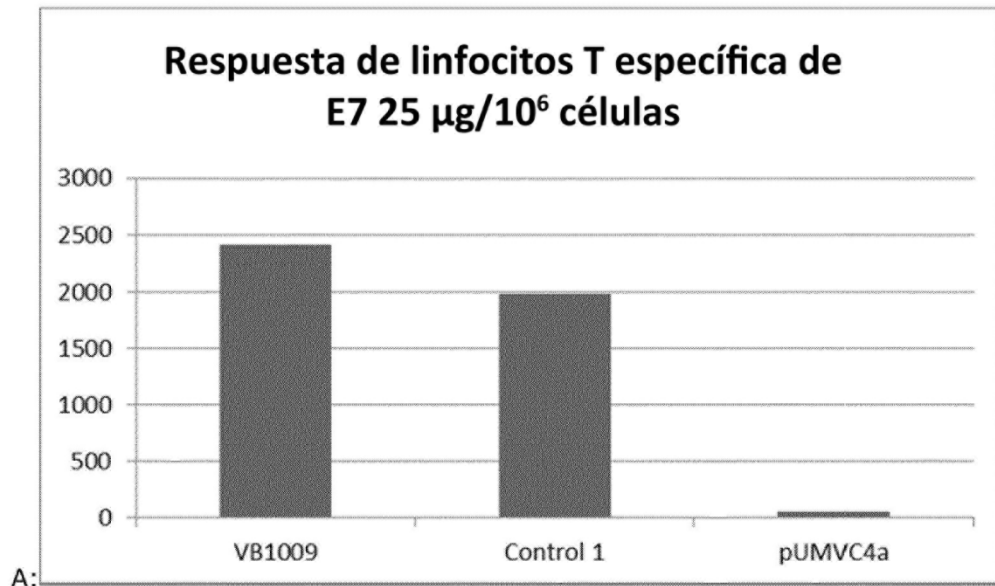


Figura 3.



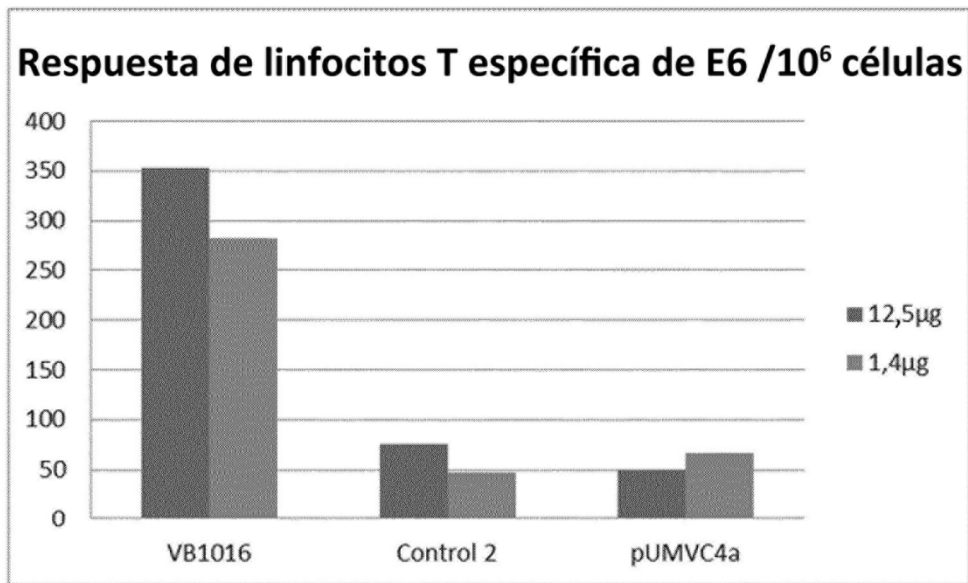


Fig. 3C

Figura 4:

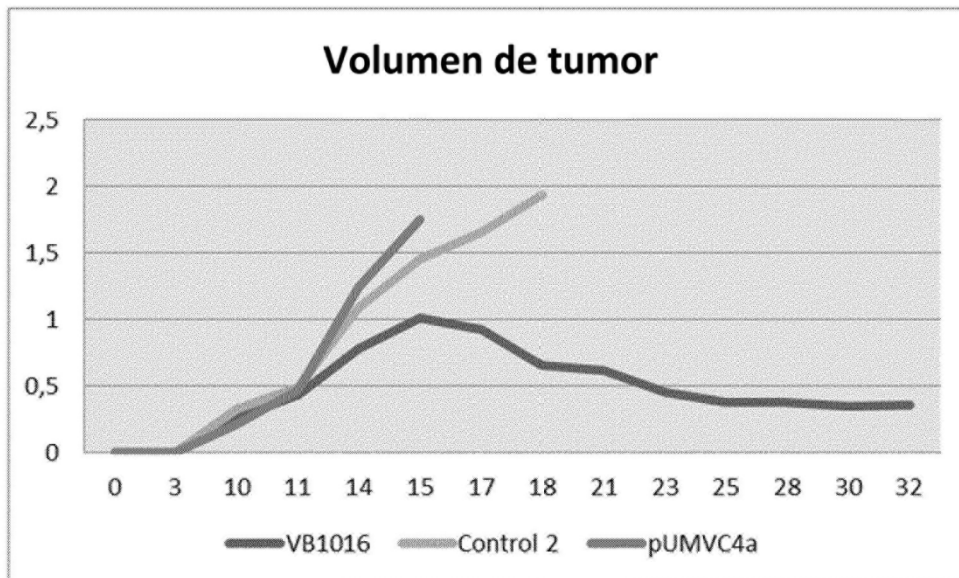


Figura 5:

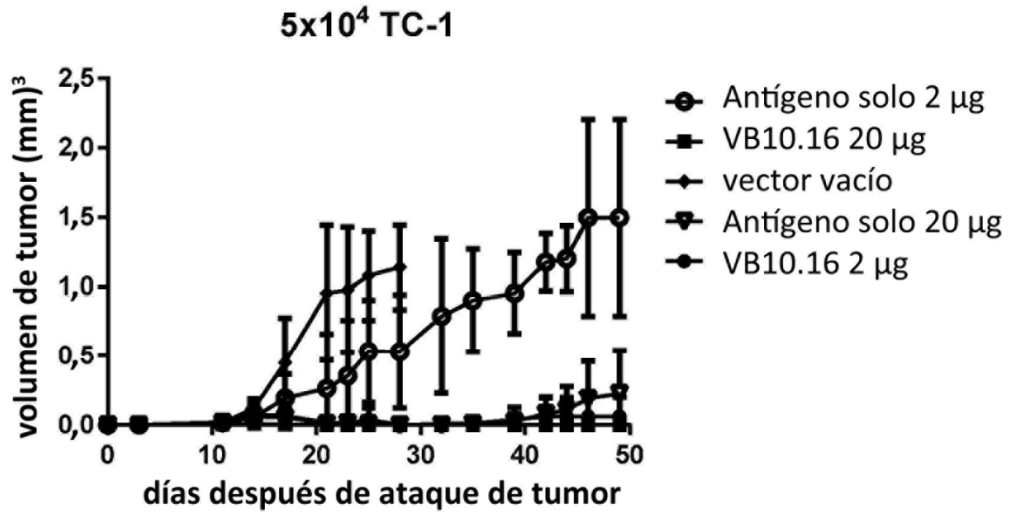


Figura 6:

