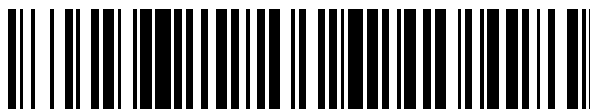


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 752 323**

51 Int. Cl.:

A61K 39/145 (2006.01)

A61K 39/015 (2006.01)

C12N 7/04 (2006.01)

C07K 14/11 (2006.01)

C07K 14/445 (2006.01)

C12N 15/82 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2010** **PCT/US2010/049089**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2011** **WO11035004**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2010** **E 10755070 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019** **EP 2477650**

54 Título: **Partículas de tipo virus que comprenden proteínas diana fusionadas a proteínas de revestimiento de virus vegetales**

30 Prioridad:

25.05.2010 US 348069 P

18.09.2009 US 243774 P

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

06.04.2020

73 Titular/es:

FRAUNHOFER USA INC. (100.0%)
Center for Molecular Biotechnology, 9 Innovation
Way
Newark, DE 19711-5449, US

72 Inventor/es:

YUSIBOV, VIDADI;
FARRANCE, CHRISTINE, E.;
MUSIYCHUK, KONSTANTIN, A.;
METT, VADIM y
METT, VALENTINA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 752 323 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

Partículas de tipo virus que comprenden proteínas diana fusionadas a proteínas de revestimiento de virus vegetales

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una partícula de tipo virus que consiste en una proteína de fusión, a una composición inmunogénica que comprende la partícula de tipo virus y la partícula de tipo virus para su uso en la inducción de una respuesta inmune protectora contra un organismo patógeno intracelular en un sujeto.

Antecedentes de la invención

Los virus vegetales pueden ser herramientas eficaces para la producción y la administración. Se ha expresado una variedad de importantes antígenos proteicos en plantas transgénicas, pero el nivel de proteína antigénica producida ha sido relativamente bajo. En un intento por superar este problema, las proteínas de revestimiento de virus vegetales se han diseñado para actuar como moléculas transportadoras de péptidos antigénicos fusionados y se utilizan en sistemas de expresión transitorios. Las proteínas de revestimiento tienen el potencial de autoensamblarse y formar partículas de virus recombinantes que muestran los epítomos antigénicos deseables o polipéptidos extraños en sus superficies. Debido a que los virus recombinantes se replican en el citoplasma, los epítomos antigénicos deseables o los polipéptidos extraños pueden no presentarse adecuadamente debido a modificaciones inadecuadas a nivel postraducciona l o plegamiento incorrecto. Se ha demostrado que los antígenos producidos en plantas como resultado de la infección con virus del mosaico del tabaco recombinante (TMV) o virus del mosaico del caupí generan anticuerpos específicos cuando se inyectan en ratones. Sin embargo, en estos sistemas, los virus no pudieron ensamblarse cuando los péptidos de más de 25 aminoácidos de longitud se fusionaron con sus proteínas de revestimiento. En un sistema diferente, La fusión de polipéptidos de hasta 47 aminoácidos de longitud con la proteína de la revestimiento del virus del mosaico de la alfalfa (AIMV) no inhibió el ensamblaje vírico y las partículas víricas resultantes que contenían ácidos nucleicos víricos fueron inmunógenos eficaces. (Yusibov, V., y col., PNAS 94: 5784-5788, 1997). Más recientemente, se ha desarrollado un procedimiento para unir un fragmento funcional de la proteína A (133 aa) al extremo C-terminal de la proteína de revestimiento del TMV utilizando un enlazador peptídico de 15 aa. Las construcciones víricas resultantes pudieron ensamblarse en partículas víricas que fueron capaces de infectar el tejido de la hoja y moverse por todo el tejido. (Werner, S., y col., PNAS 103: 17678-17683, 2006). Sin embargo, todos estos sistemas producen partículas víricas infecciosas que contienen ARN vírico. El uso de tales partículas para provocar una respuesta inmune protectora, es decir, como una vacuna, requeriría inocular al sujeto con ARN vírico así como con el inmunógeno intencionado.

Sigue existiendo la necesidad de procedimientos y materiales para presentar un epítomo antigénico deseable o un polipéptido extraño en la superficie de partículas de tipo virus para la inmunización en donde las partículas de tipo virus están sustancialmente libres de ácido nucleico vírico.

Sumario de la invención

La materia objeto desvelada de la presente invención proporciona partículas de tipo virus, así como procedimientos para su uso y la preparación de partículas de tipo virus.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una partícula de tipo virus. La partícula de tipo virus consiste en una proteína de fusión y está sustancialmente libre de ácido nucleico, en la que la proteína de fusión comprende una proteína de revestimiento de virus vegetal y una proteína diana. La partícula de tipo virus puede producirse en una célula hospedadora seleccionada del grupo que consiste en células bacterianas, fúngicas, vegetales, de insecto, de anfibio y de mamífero. La proteína diana puede fusionarse con el extremo N-terminal de la proteína de revestimiento del virus vegetal.

La proteína de revestimiento del virus vegetal puede provenir de una proteína de revestimiento de un virus vegetal del virus del mosaico de la alfalfa.

La proteína diana puede provenir de un polipéptido de un patógeno intracelular. La proteína diana puede provenir de un polipéptido de la superficie celular de *Plasmodium falciparum*, o de un polipéptido de hemaglutinina de un virus de la gripe. El virus de la gripe puede ser un virus de la gripe A seleccionado del grupo que consiste en H1N1, H3N2, H5N1 y H7N7. El virus de la gripe también puede ser un virus de la gripe B. La proteína diana puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4-11 y 49, y fragmentos antigénicos de las mismas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición inmunogénica. La composición inmunogénica comprende la partícula de tipo virus. La composición inmunogénica puede comprender además un adyuvante. El adyuvante puede seleccionarse del grupo que consiste en sales de aluminio, emulsiones de aceite y agua, y adyuvantes a base de saponina. En algunas realizaciones, la proteína de revestimiento del virus vegetal proviene de una proteína de revestimiento del virus del mosaico de alfalfa, mientras que la proteína diana comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4-11 y 49, y fragmentos antigénicos de las mismas.

Se proporciona un procedimiento para inducir una respuesta inmune protectora contra un patógeno intracelular en un sujeto. El procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad inmunológicamente eficaz de una primera composición que comprende una primera partícula de tipo virus, en la que la primera partícula de tipo virus comprende una primera proteína de fusión y está sustancialmente libre de ácido nucleico, y en la que la primera proteína de fusión comprende una proteína de revestimiento de virus vegetal y una primera proteína diana que proviene del primer patógeno intracelular. En algunas realizaciones, la proteína de revestimiento del virus vegetal proviene de una proteína de revestimiento de un virus de mosaico de alfalfa, mientras que la primera proteína diana comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4-11 y 49, y fragmentos antigénicos de las mismas. En algunas otras realizaciones, la composición comprende además un adyuvante.

El procedimiento puede comprender además administrar al sujeto una cantidad inmunológicamente eficaz de una segunda composición que comprende una segunda partícula de tipo virus antes de administrar la primera composición, en la que la segunda partícula similar al virus comprende una segunda proteína de fusión y está sustancialmente libre de ácido nucleico, y en la que la segunda proteína de fusión comprende la proteína de revestimiento del virus vegetal y una segunda proteína diana. La segunda proteína diana puede provenir de un segundo patógeno intracelular que no es el primer patógeno intracelular. En algunas realizaciones, el primer patógeno intracelular diana puede ser un virus de la gripe, la proteína de revestimiento del virus vegetal proviene de una proteína de revestimiento de un virus de mosaico de alfalfa, la primera proteína diana comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 6-11, y la segunda proteína diana comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4, 5 y 49. En particular, la primera y segunda proteínas diana pueden comprender secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 6 y 4, respectivamente.

También se proporciona un procedimiento para producir una partícula de tipo virus en una célula hospedadora que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína de fusión en la que la partícula de tipo virus comprende la proteína de fusión y está sustancialmente libre de ácido nucleico, y la proteína de fusión comprende una proteína de revestimiento de virus vegetal y una proteína diana. El procedimiento comprende expresar la proteína de fusión en la célula hospedadora en condiciones que permitan el ensamblaje de la partícula de tipo virus en la célula hospedadora. El procedimiento puede comprender además purificar la partícula de tipo virus de la célula hospedadora.

En algunas realizaciones, la célula hospedadora es una célula seleccionada del grupo que consiste en células bacterianas, fúngicas, vegetales, de insecto, de anfibio y de mamífero. Cuando la célula hospedadora es una célula vegetal, el procedimiento puede comprender además infectar la célula vegetal con una bacteria recombinante capaz de infectar la célula vegetal, en la que la bacteria recombinante comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína de fusión.

En algunas otras realizaciones, la proteína diana proviene de un patógeno intracelular.

En algunas otras realizaciones más, la proteína de revestimiento del virus vegetal proviene de una proteína de revestimiento de un virus de mosaico de alfalfa y la proteína diana comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4-11 y 49, y fragmentos antigénicos de las mismas.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra esquemáticamente la fusión de una proteína de revestimiento de virus vegetal con una proteína diana y el autoensamblaje de la proteína de fusión en una partícula de tipo virus.

La Figura 2 muestra (A) un ejemplo de construcción génica que comprende una proteína de fusión (construcción de CP-fusión) y una secuencia señal (PR1a); (B) clonar la construcción de CP-fusión en el vector de expresión pGR-D4; y (C) clonar la construcción de CP-fusión en el vector de expresión pB1121. LD y LI representan los límites derecho e izquierdo del área introducida en una célula vegetal por un *Agrobacterium* recombinante.

La Figura 3 muestra micrografías electrónicas de transmisión de partículas de tipo virus formadas por una proteína de fusión de una proteína de recubrimiento de AIMV a Pfs25 de *Plasmodium falciparum* (paneles superiores), Pfs28 (paneles centrales), o proteína diana HA3A del virus de la gripe (paneles inferiores). Las partículas de tipo virus se tiñeron negativamente (paneles de la izquierda) y se marcaron con anticuerpos específicos marcados con inmunogold para cada proteína diana respectiva (paneles de la derecha). Barra = 100 nm o 200 nm como se marca. Las Figuras 4A y 4B muestran inmunotransferencias de proteínas de fusión purificadas de proteína de revestimiento de AIMV fusionadas con (A) Pfs25 o (B) HA3A. La mitad derecha de cada transferencia se incubó con un anticuerpo contra AIMV. La mitad izquierda de cada transferencia se incubó con un anticuerpo monoclonal contra (A) Pfs25 o (B) HA3A. La Figura 4C es una inmunotransferencia de extracto crudo de proteínas vegetales que contiene la proteína de revestimiento de AIMV fusionada con la proteína diana de hemaglutinina HAA de longitud completa extraída en diferentes condiciones para evaluar la solubilidad. La transferencia se hizo reaccionar con un anticuerpo monoclonal anti-HAA. PST = proteína soluble total; PST-T = proteína soluble extraída de tritón; PT = proteína total.

La Figura 5A muestra respuestas de IgG anti-A/Anhui/1/05 en muestras de suero de ratones 28 o 56 días después de la inmunización con VLP que contienen HA3A-CPF ("CPF" designa "fusión de proteína de revestimiento") con o sin un adyuvante, QUIL A™ o ALHYDROGEL™ o HAA1 con QUIL A™. La Figura 5B muestra las respuestas de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (HI) en suero en muestras de suero de los mismos ratones que en la Figura 5A.

La Figura 6 muestra los títulos de IgG en sueros recogidos de ratones 56 días después de la inmunización con VLP que contienen Pfs25-CPF o Pfs28-CPF, con o sin adyuvante, QUIL A™ o ALHYDROGEL™.

La Figura 7 muestra títulos de isotipos de IgG anti-A/Indonesia/5/05 en muestras de suero recogidas de ratones 35 días después de la inmunización con VLP de HAI3-CPF o HAI1, con o sin ALHYDROGEL™, o solo CP.

La Figura 8 muestra las respuestas de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (HI) del suero en muestras de suero de ratones después de la inmunización con VLP de HAI3-CPF o HAI1, con o sin ALHYDROGEL™, o solo CP.

Las Figuras 9A y 9B muestran respuestas de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (HI) en suero contra A/Anhui/1/05 en muestras de suero de ratones después de una vacunación primaria con VLP de Pfs25-CPF o PBS, con o sin ALHYDROGEL™, y una vacuna secundaria con PBS o VLP de HA3A-CPF, con o sin ALHYDROGEL™.

Descripción detallada de la invención

La presente invención generalmente se refiere a partículas de tipo virus (VLP, del inglés *Virus Like Particles*) que comprenden una proteína de fusión que está sustancialmente libre de ácido nucleico, y a procedimientos para usar y preparar las VLP.

La expresión "partícula de tipo virus" o "VLP" usada en el presente documento se refiere a un armazón vírico no replicativo que proviene de un virus, por ejemplo, un virus vegetal como se analiza a continuación. Las VLP generalmente están compuestas de al menos una proteína vírica (por ejemplo, proteínas de la cápside, de revestimientos, del armazón, de la superficie o de la envoltura), que se pueden formar de manera espontánea tras la expresión de la proteína vírica en una variedad de células hospedadoras adecuadas, por ejemplo, células bacterianas, fúngicas, vegetales, de levadura, de insecto, de anfibio y de mamífero. La presencia de las VLP puede detectarse utilizando técnicas convencionales conocidas en la técnica (por ejemplo, microscopía electrónica, dispersión dinámica de la luz y cromatografía de exclusión por tamaño). Las VLP también pueden aislarse utilizando técnicas convencionales en la materia (por ejemplo, centrifugación por gradiente de densidad, cromatografía de exclusión por tamaño y cromatografía de afinidad).

Los términos "proteína" y "polipéptido" se usan en el presente documento de manera intercambiable, y se refieren a un polímero de restos de aminoácidos sin limitación con respecto a la longitud mínima del polímero. La definición incluye proteínas de longitud completa y fragmentos de las mismas, así como sus modificaciones (por ejemplo, glucosilación, fosforilación, deleciones, adiciones y sustituciones).

La expresión "que proviene de" usada en el presente documento se refiere al origen o fuente, y puede incluir moléculas de origen natural, recombinantes, no purificadas o purificadas.

El término "fragmento" de una proteína como se usa en el presente documento se refiere a un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que es la misma que una parte, pero no toda, la secuencia de aminoácidos de la proteína.

El término "variante" de una proteína como se usa en el presente documento se refiere a un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que es la misma que la secuencia de aminoácidos de la proteína, excepto que tiene al menos un aminoácido modificado, por ejemplo, deleccionado, insertado o sustituido. La variante puede tener una secuencia de aminoácidos de al menos aproximadamente el 80 %, el 90 %, el 95 % o el 99 %, preferentemente al menos aproximadamente el 90 %, lo más preferentemente al menos aproximadamente el 95 %, idéntica a la secuencia de aminoácidos de la proteína.

El término "antígeno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que contiene uno o más epítopos (lineales y/o conformacionales) que son capaces de estimular el sistema inmunológico de un sujeto para que produzca una respuesta específica de antígeno humoral y/o celular. Una respuesta inmune humoral se refiere a una respuesta inmune mediada por anticuerpos producidos por linfocitos B, o células B, mientras que una respuesta inmune celular se refiere a una respuesta inmune mediada por linfocitos T, o células T, y/u otros glóbulos blancos. En general, un epítipo de células B contiene al menos aproximadamente 5 aminoácidos, pero puede ser de 3-4 aminoácidos, mientras que un epítipo de células T incluye al menos aproximadamente 7-9 aminoácidos y un epítipo de linfocitos T colaboradores incluye al menos 12-20 aminoácidos. Un antígeno puede provenir de una proteína (por ejemplo, una proteína de superficie) de un organismo o patógeno intracelularmente patógeno.

La expresión "composición inmunogénica" tal como se usa en el presente documento se refiere a una composición que comprende una molécula antigénica y es capaz de provocar una respuesta específica de antígeno humoral y/o celular en un sujeto tras la administración de la composición al sujeto.

El término "sujeto", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un mamífero, preferentemente a un ser humano.

El término "aproximadamente" tal como se usa en el presente documento cuando se refiere a un valor medible tal como una cantidad, un porcentaje y similares, pretenden abarcar variaciones de $\pm$ el 20 % o $\pm$ el 10 %, más preferentemente $\pm$ el 5 %, incluso más preferentemente $\pm$ el 1 % y aún más preferentemente $\pm$ el 0,1 % del valor

especificado, ya que tales variaciones son apropiadas para realizar los procedimientos desvelados.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una partícula de tipo virus (VLP). La VLP consiste en una proteína de fusión y está sustancialmente libre de ácido nucleico, en la que la proteína de fusión comprende una proteína de revestimiento de virus vegetal y una proteína diana. La Figura 1 demuestra esquemáticamente que la fusión de una proteína diana con una proteína de revestimiento de virus vegetal da como resultado el ensamblaje de una VLP que presenta la proteína diana en la superficie de la VLP.

La proteína de revestimiento del virus vegetal puede provenir de una proteína de revestimiento de cualquier virus que sea capaz de autoensamblarse en partículas sustancialmente libres de ácido nucleico. La proteína de revestimiento del virus vegetal puede ser una proteína de revestimiento de longitud completa, o un fragmento funcional o variante de la misma. Los ejemplos de proteínas de revestimiento del virus vegetal adecuadas incluyen proteínas que provienen de proteínas de revestimiento del virus del mosaico de alfalfa (AIMV-CP, CP o CPF), del virus Y de la patata (Stram, y col., Virus Research 28: 29-35, 2002) y del virus del mosaico Johnsongrass (Jagadish, y col., J. Gen. Virol. 74: 893-896, 1993).

La secuencia de aminoácidos de una proteína de revestimiento puede modificarse genéticamente para mejorar el ensamblaje de partículas o la inmunogenicidad. Los aminoácidos de la proteína de revestimiento se pueden deletar, insertar o sustituir, siempre que la variante resultante de la proteína de revestimiento conserve la capacidad de ensamblarse en una partícula en ausencia de ácido nucleico cuando se fusiona con una proteína diana. Un fragmento o variante de una proteína de revestimiento es funcional cuando el fragmento o variante es capaz de autoensamblarse en una partícula que está sustancialmente libre de ácido nucleico. Por ejemplo, la proteína representada por la SEQ ID NO: 1 carece de la primera metionina (del codón de inicio) de la secuencia natural de AIMV-CP, y la SEQ ID NO: 2 es un fragmento truncado de la secuencia de AIMV-CP a la que le faltan los primeros 25 aminoácidos de la secuencia proteica natural.

Las proteínas diana pueden provenir de cualquier antígeno o polipéptido deseable de cualquier origen. Pueden tener al menos aproximadamente 6, 10, 50, 100, 200, 300 o 500 aminoácidos. Las proteínas diana preferidas provienen de proteínas de superficie de organismos patógenos intracelulares, por ejemplo, organismos bacterianos, víricos, fúngicos y parásitos que son adecuados para su uso en vacunas. Los ejemplos de organismos víricos incluyen *Plasmodium falciparum* y los virus de la gripe. Los virus de la gripe incluyen varias cepas de virus de la gripe A (por ejemplo, H1N1, H3N2, H5N1 y H7N7) y los virus de la gripe B. Una proteína diana que proviene de una proteína de superficie puede ser la proteína de superficie de longitud completa o un fragmento o variante de la misma. Por ejemplo, la proteína diana puede provenir de un polipéptido de la superficie celular de *Plasmodium falciparum*, o de un polipéptido de hemaglutinina de un virus de la gripe.

Para su uso en una vacuna, los fragmentos o variantes preferidos son aquellos que son antigénicos, es decir, capaces de inducir una respuesta inmune protectora en un sujeto. Los fragmentos o variantes tienen al menos aproximadamente 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 aminoácidos de longitud. Cualquier proteína, fragmento de proteína, o variante de proteína puede usarse como una proteína diana, siempre que las partículas sustancialmente libres de ácido nucleico se autoensamblen cuando se fusionan con una proteína de revestimiento del virus vegetal. Algunos ejemplos de proteínas diana se describen mediante las SEQ ID NO: 4-19 y 23-49 en el Listado de Secuencias.

La proteína diana de fusión puede comprender además una secuencia señal para dirigir la proteína de fusión a un sitio particular en una célula hospedadora (por ejemplo, RE, cloroplasto) o para dirigir la secreción extracelular de la proteína de fusión. La ausencia de un péptido señal da como resultado la traducción de las proteínas en el citoplasma. Se puede utilizar cualquier secuencia de señal apropiada para la célula hospedadora, o se puede omitir la secuencia señal. Se ha descubierto que las secuencias señal se conservan en filos y reinos, y, en general, se puede usar casi cualquier secuencia señal. Bennett y Scheller, PNAS 90: 2559-2563, 1993; Luirink y Sinning, Biochim. Biophys. Acta 1694: 17-35, 2005; Doudna y Batey, Ann. Rev. Biochem. 73: 539-557, 2004; Stern y col., Trends in Cell and Mol. Biol. 2: 1-17, 2007. En una realización para la expresión en un tejido vegetal, una secuencia señal preferida es la proteína 1 relacionada con la patogénesis vegetal (PR-1) de *Nicotiana tabacum* (SEQ ID NO: 3).

Las proteínas de fusión se pueden preparar utilizando procedimientos convencionales de clonación y biología molecular, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 1. Una construcción ejemplar que contiene secuencias codificantes para una proteína de revestimiento de virus vegetal y una proteína diana puede prepararse y subclonarse en un vector de expresión (Figura 2). La proteína diana puede fusionarse con la proteína de revestimiento del virus vegetal directa o indirectamente (por ejemplo, a través de un enlazador peptídico). Por ejemplo, la proteína diana puede fusionarse al extremo N-terminal de la proteína de revestimiento del virus vegetal colocando la secuencia codificante para la proteína diana en el extremo 5' de la secuencia codificante de la proteína vírica vegetal (Figura 2). La construcción de expresión puede incluir opcionalmente una secuencia señal para dirigir la localización o secreción de la proteína de fusión. El vector de expresión puede introducirse en un sistema de expresión adecuado para la expresión de la proteína de fusión en una célula hospedadora usando técnicas de convención conocidas en la materia (por ejemplo, transfección, transducción, infección y electroporación). Se puede usar cualquier sistema de expresión apropiado para una célula hospedadora seleccionada, incluyendo plásmidos y vectores víricos. Las células hospedadoras adecuadas pueden incluir células bacterianas, de mamífero, vegetales, fúngicas, de anfibio y de insectos. El uso de plásmidos y vectores víricos para la expresión de las proteínas de fusión en células vegetales se

describe en los Ejemplos 1-3. También se pueden crear organismos transgénicos para producir las proteínas de fusión. Los vectores y procedimientos de expresión apropiados para producir proteínas recombinantes en estos sistemas hospedadores y para aislar y purificar las proteínas recombinantes son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la serie "Practical Approach" publicada por Oxford University Press, que incluye Protein Expression, a Practical Approach, S.J. Higgins y B.D. Hames, Eds., 1999; Molecular Plant Biology Vol. 1 y 2, P.M. Gilmartin y C. Bowler, Eds., 2002; Protein Purification Techniques, A Practical Approach, S. Roe, Ed., 2001; y la serie "Methods in Molecular Biology/Medicine" publicada por Humana Press, que incluye Transgenic Plants: Methods and Protocols, Leandro Pena, Ed., 2004; Baculovirus and Insect Cell Expression Protocols, D.W. Murhammer, Ed., 2007; y Adenovirus Methods and Protocols, Vol. 1 y 2, W.S.M. Wold y A.E. Tollefson, Eds., 2007.

La invención también abarca un polinucleótido aislado que codifica una proteína de fusión que comprende una proteína de revestimiento de virus vegetal y una proteína diana. Los polinucleótidos pueden obtenerse por cualquier medio apropiado conocido en la materia. Por ejemplo, la secuencia de nucleótidos de una proteína diana o de un fragmento o variante de la misma, o la secuencia de nucleótidos de una proteína de revestimiento o de un fragmento o variante de la misma ya puede ser conocida o puede determinarse mediante el rastreo de una biblioteca y la secuenciación de una posible proteína diana o de revestimiento. Como alternativa, la secuencia de aminoácidos de una proteína de fusión particular puede retrotraducirse para obtener secuencias de nucleótidos apropiadas y los nucleótidos correspondientes pueden prepararse sintéticamente.

Las VLP de la presente invención son especialmente ventajosas para la presentación de antígenos. Las VLP son altamente inmunógenas. Además, las VLP están sustancialmente libres de ácido nucleico. Por ejemplo, las partículas pueden aparecer vacías tal como se visualizan, por ejemplo, por MET y tinción negativa. Las partículas pueden contener menos de aproximadamente el 10 %, el 5 %, el 1 % o el 0,1 %, preferentemente menos de aproximadamente el 5 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 1 %, de ácido nucleico en peso. Por consiguiente, proporcionan vacunas seguras y eficaces contra patógenos víricos, bacterianos y eucarióticos.

Se proporciona una composición inmunogénica que comprende las VLP. La composición inmunogénica es capaz de inducir una respuesta inmune (es decir, una respuesta humoral y/o celular) contra la proteína diana en un sujeto tras la administración de la composición al sujeto. En algunas realizaciones, la proteína diana proviene de un patógeno intracelular, y la composición inmunogénica es capaz de generar una respuesta inmune protectora al patógeno en un sujeto tras la administración de la composición al sujeto.

La composición inmunogénica puede formularse como composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de las VLP, un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de las VLP requerida para presentar un efecto inmunopotenciador detectable. La cantidad eficaz dependerá de la vía de administración, la naturaleza de la formulación y la condición del sujeto. Un intervalo adecuado de "cantidad efectiva" puede ser de 0,001 a 100 µg de partículas de tipo virus (o partículas de proteínas de fusión) por kg de peso corporal del sujeto. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son conocidos en la materia e incluyen, pero sin limitación, solución salina, tampón salino, manitol, L-histidina, polisorbato 80, dextrosa, agua, glicerol, etanol y combinaciones de los mismos. La composición puede contener opcionalmente un adyuvante. Los adyuvantes apropiados incluyen sales de aluminio (por ejemplo, Alhydrogel TM), emulsiones de aceite y agua y adyuvantes a base de saponina (Quil A TM).

La composición inmunogénica puede formularse para administración oral, anal, transdérmica, nasal, mucosal o parenteral. La administración parenteral incluye la inyección subcutánea, intramuscular, intraperitoneal e intravenosa.

También se proporciona un procedimiento para inducir una respuesta inmune protectora contra un primer patógeno intracelular en un sujeto. El procedimiento comprende administrar al sujeto una primera composición inmunogénica que comprende una primera partícula de tipo virus, en la que la primera partícula de tipo virus comprende una primera proteína de fusión y está sustancialmente libre de ácido nucleico, y en la que la primera proteína de fusión comprende una proteína de revestimiento de virus vegetal y una primera proteína diana que proviene del primer patógeno intracelular. La composición puede comprender además un adyuvante.

El procedimiento puede comprender además, antes de administrar la primera composición inmunogénica, administrar al sujeto una segunda composición inmunogénica que comprende una segunda partícula de tipo virus, en la que la segunda partícula similar al virus comprende una segunda proteína de fusión y está sustancialmente libre de ácido nucleico, y en la que la segunda proteína de fusión comprende la proteína de revestimiento del virus vegetal y una segunda proteína diana. La segunda proteína diana puede provenir de un segundo patógeno intracelular que no es el primer patógeno intracelular. En algunas realizaciones, el patógeno intracelular diana es una cepa de un virus de la gripe mientras que la primera proteína diana proviene de un patógeno intracelular diferente (por ejemplo, un parásito de la malaria, *Plasmodium falciparum*) o una cepa diferente del virus de la gripe. Por ejemplo, el patógeno diana es un virus de la gripe, la proteína de revestimiento del virus vegetal proviene de una proteína de revestimiento de un virus de mosaico de alfalfa, la primera proteína diana comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, 7, 8, 9, 10 u 11, y la segunda proteína diana comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, 5 o 49.

Se proporciona además un procedimiento para producir la VLP en una célula hospedadora. El procedimiento comprende expresar una proteína de fusión, que comprende una proteína del revestimiento del virus vegetal y una

proteína diana, en una célula hospedadora que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína de fusión en condiciones que permiten el ensamblaje de la partícula de tipo virus (VLP) en la célula hospedadora. Por ejemplo, la VLP puede ensamblarse en un tejido vegetal aproximadamente 3-7 días después de que la planta se infiltre con un vector de expresión que lleva la construcción de fusión correspondiente. La VLP comprende la proteína de fusión y está sustancialmente libre de ácido nucleico. El procedimiento puede comprender además purificar la VLP de la célula hospedadora. Las células hospedadoras adecuadas incluyen células bacterianas, fúngicas, vegetales, de insecto, de anfibio y de mamífero. La secuencia de nucleótidos que codifica la proteína de fusión puede o no integrarse en el genoma de la célula hospedadora. Cuando la célula hospedadora es una célula vegetal, el procedimiento puede comprender además infectar la célula vegetal con una bacteria recombinante capaz de infectar la célula vegetal (por ejemplo, la cepa GV3101 de *A. tumefaciens* y otras cepas infecciosas de *A. tumefaciens* y cepas infecciosas de *A. rhizogenes*), en la que la bacteria recombinante comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína de fusión.

La preparación y el ensayo de proteínas de fusión ejemplares que comprenden proteínas diana que provienen de un parásito de la malaria, *Plasmodium falciparum*, un virus de la gripe A/Anhui/1/2005 (H5N1) y un virus de la gripe A/Indonesia/5/2005 (H5N1) se describen en los ejemplos a continuación. Cuando estas proteínas diana se fusionaron con la proteína de revestimiento del AIMV, las proteínas de fusión resultantes se ensamblaron en VLP aparentemente vacías. Estas partículas se unen a anticuerpos específicos para AIMV y específicos para las proteínas diana. Los sueros de ratones inmunizados con las VLP que contienen las proteínas diana de la malaria produjeron altos títulos de anticuerpos de unión a parásitos y fueron capaces de prevenir la transmisión del parásito en mosquitos (Tablas 2 y 3). Los ratones inmunizados con VLP que contienen las proteínas de la gripe produjeron niveles protectores de títulos de anticuerpos como se describe en los Ejemplos 4 y 8, y se muestra en las Figuras 5, 7 y 8. La inmunidad preexistente contra una proteína de revestimiento de virus vegetal no interfirió con los niveles protectores de los títulos de anticuerpos en ratones inmunizados con VLP que contienen la misma proteína de revestimiento del virus vegetal tal como se describe en el Ejemplo 9 y se muestra en la Figura 9.

Ejemplo 1. Construcción de un vector heterólogo para la expresión de proteínas de fusión AIMV-CP

Los genes diana incluían proteínas de la superficie celular específicas para diferentes etapas sexuales del parásito de la malaria, *P. falciparum*, (Pfs25 (SEQ ID NO: 4), Pfs28 (SEQ ID NO: 5) y Pfs230 (SEQ ID NO: 49)), el dominio globular de la hemaglutinina (HA) de la cepa Anhui del virus de la gripe (HA3A (SEQ ID NO: 6)), el dominio globular de HA de las cepas de California del virus de la gripe (HA3CO4 (SEQ ID NO: 7) y HA3C06 (SEQ ID NO: 8)), el dominio globular de HA de las cepas de Indonesia del virus de la gripe (HA3I (SEQ ID NO: 11)), HA de longitud completa de la cepa Anhui (HAA o HAA1 (SEQ ID NO: 9)) y HA de longitud completa de la cepa de Indonesia (HAI o HAI1 (SEQ ID NO: 10)). Cada gen diana se clonó, utilizando procedimientos convencionales de biología molecular, como una fusión N-terminal a la proteína de revestimiento del AIMV (AIMV-CP, CP o CPF) o la proteína de revestimiento del AIMV optimizada (CPO), que está codificada por una secuencia codificante optimizada para la expresión en plantas, en un vector lanzadera con enzimas de restricción PacI y BsmBI. La Figura 2 muestra una estructura ejemplar de las construcciones de proteínas de fusión. Las secuencias se verificaron por secuenciación automática.

Cada secuencia de diana-CP se subclonó luego en un vector de expresión, que opcionalmente codifica el péptido señal de la proteína 1 relacionada con la patogénesis de la planta (PR-1) (SEQ ID NO: 3). Específicamente, la secuencia se subclonó en los sitios BamHI-SacI de pB1121 (Clontech), o en los sitios PacI-XhoI de pGRD4 (descritos en Shoji, y col., Vaccine 27: 108701092, 2009). La estrategia de clonación se muestra en la Figura 2.

Ejemplo 2. Infiltración de plantas con vectores de expresión que llevan construcciones de fusión

Los vectores de expresión producidos en el Ejemplo 1 se introdujeron luego en la cepa GV3101 de *Agrobacterium tumefaciens* y las bacterias resultantes se cultivaron durante una noche en medio mínimo. Se determinó la densidad óptica de los cultivos y la cepa de expresión de proteínas se mezcló con una cepa de *Agrobacterium* que expresa el supresor de la proteína silenciadora, p19, en una proporción de 4:1 a una DO final de 0,5. La solución de *Agrobacterium* se introdujo por infiltración manual en las partes aéreas de plantas *Nicotiana benthamiana* de 6 semanas de edad, cultivadas en el suelo, tal como se describió previamente (Green, y col., Biotechnol. J. 4: 1-8, 2009).

Se tomaron muestras de tejido vegetal de 3-7 días después de la infiltración para determinar los niveles de expresión y solubilidad de la proteína de fusión. Las muestras se pesaron y se extrajeron en tres volúmenes de tampón de extracción (Na_2HPO_4 100 mM, pH 7,1; EDTA 2,5 mM, a pH 8,0) para proteína soluble total, tampón de extracción más Triton-X 100 al 0,5 % para proteína soluble total-Triton, o tampón de carga de gel para proteína total. Las proteínas se redisolviéron en geles SDS-PAGE al 10 % y se transfirieron a membranas PVDF. Los niveles de proteína de fusión se evaluaron mediante análisis de inmunotransferencia con anticuerpo policlonal anti-AIMV en conejo en comparación con un estándar de AIMV o con un anticuerpo específico de la diana y un estándar apropiado. Una inmunotransferencia representativa se muestra en la Figura 4C. Se determinaron los días de pico de expresión y los perfiles de solubilidad. Las construcciones de interés se infiltraron al vacío a mayor escala en *N. benthamiana* cultivada hidropónicamente para la expresión de las proteínas de fusión.

Ejemplo 3. Aislamiento y purificación de partículas de tipo virus

En el día de máxima expresión, se recolectaron las hojas y se homogeneizaron en una licuadora en tres volúmenes de tampón de extracción a base de fosfato con Triton X-100 al 0,5 %. El homogenado se agitó durante 30 minutos a 4 °C, después se centrifugó durante 30 minutos a 5.000 x g. El sobrenadante se filtró a través de miracloth y se centrifugó a 15.000 x g durante 1 a 1,5 horas. El sobrenadante se precipitó con PEG y luego se centrifugó nuevamente durante 30 minutos a 15.000 x g. El sedimento se resuspendió en un tampón a base de fosfato y se congeló a -20 °C. Después de descongelar, la suspensión se centrifugó 30 minutos a 30.000 x g. Las alícuotas de sobrenadante se analizaron mediante SDS-PAGE para estimar la concentración de proteínas. El sobrenadante se centrifugó durante 2 horas a 60.000 x g en un rotor Ti70. El sedimento se resuspendió en tampón a base de fosfato. El sobrenadante resultante se analizó mediante SDS-PAGE y tinción con azul de Coomassie. La concentración de proteína se determinó colorimétricamente en comparación con los estándares de BSA.

Las partículas purificadas se visualizaron por MET y tinción negativa (Figura 3). Las partículas parecen estar vacías y sustancialmente libres de ácido nucleico. El marcaje con inmunogold con anticuerpos específicos para la diana confirmó la presencia de la proteína diana en la superficie de las partículas. Las partículas purificadas se almacenaron en una solución de tampón de Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,1; EDTA 1 mM, a pH 8,0, a -80 °C.

Las proteínas purificadas se sometieron a inmunotransferencia tal como se describe en el Ejemplo 3. En inmunotransferencias que tienen las partículas purificadas, la proteína de fusión fue reconocida tanto por el anticuerpo específico de diana como por el anticuerpo específico de AIMV, que se une a la proteína de revestimiento. (Figura 4A y 4B).

Los resultados de expresión de las proteínas de fusión producidas en las hojas se resumen en la Tabla 1. Las cantidades de expresión y purificación fueron suficientemente altas para permitir la prueba de inmunogenicidad en ratones.

Tabla 1. Expresión de proteínas de construcciones de fusión infiltradas en hojas de plantas

Construcción de fusión	Diana con SEQ ID No.	Proteína diana	Tamaño de proteína diana en aminoácidos	Expresión total de proteínas (mg/kg)
pGR-D4-PR-Pfs25-CPF	4	Proteína de la etapa sexual de <i>P. falciparum</i> , Pfs25	171	130
pBI-PR- Pfs25-CPF	4	Proteína de la etapa sexual de <i>P. falciparum</i> , Pfs25	171	174
pGR-D4-Pfs28-CPF	5	Proteína de la etapa sexual de <i>P. falciparum</i> , Pfs28	175	101
pGR-D4-PR-Pfs28-CPF	5	Proteína de la etapa sexual de <i>P. falciparum</i> , Pfs28	175	79
pBI-PR-Pfs28-CPF	5	Proteína de la etapa sexual de <i>P. falciparum</i> , Pfs28	175	100
pBI-PR-HA3A-CPF	6	Dominio globular de hemaglutinina A/Anhui/1/2005 (H5N1)	233	75
pGR-D4-PR-HA3A-CPF	6	Dominio globular de hemaglutinina A/Anhui/1/2005 (H5N1)	233	60
pGR-D4-PR-HA3C04-CPF	7	Dominio globular de hemaglutinina A/California/04/2009 (H1N1)	234	14
pGR-D4-PR-HA3C06-CPF	8	Dominio globular de hemaglutinina, A/California/06/2009(H1N1)	234	17
pGR-D4-PR-HAA-CPF	9	Hemaglutinina A/Anhui/1/2005 (H5N1)	515	4
pGR*-D4-PR-HA3I-CPF	11	Dominio globular de hemaglutinina A/Indonesia/5/2005 (H5N1)	233	4
pGR-D4-PR-HA3I-CPO	11	Hemaglutinina, A/Indonesia/5/05 (H5N1)	233	24
pGR-D4-PR-230AM-CPO	49	Proteína de la etapa sexual de <i>P. falciparum</i> , Pfs230	444	23

Ejemplo 4. Inmunización de ratones con partículas de tipo virus

Se inmunizaron grupos de seis ratones Balb/c de 6-8 semanas de vida por vía subcutánea en los días 0 y 28 del estudio con 10 µg de partículas de tipo virus que contienen Pfs25-CPF o Pfs28-CPF o 1 µg de partículas de tipo virus que contienen HA3A-CPF. La vacuna se preparó justo antes de su uso. Las alícuotas de partículas de tipo virus

purificadas (o partículas de proteína de fusión) se descongelaron en tampón y se inyectaron con o sin un adyuvante. La vacuna se inyectó en PBS solo o en presencia de QUIL A[™] (adyuvante a base de saponina, Brenntag Biosector, Frederikssund Dinamarca) o ALHYDROGEL[™] (adyuvante a base de hidróxido de aluminio, Brenntag Biosector, Frederikssund Dinamarca) como adyuvante. La HA soluble de longitud completa de la cepa Anhui del virus de la gripe (HAA1) también se inyectó con QUIL A[™] como control positivo. Se recogieron muestras de suero en el día de estudio 56 y se analizaron las respuestas de IgG específicas de antígeno mediante ELISA. En el ensayo, las placas se recubrieron con 1 µg/ml de las siguientes proteínas: Pfs25 o Pfs28 recombinantes producidos en *Pichia pastoris*, o recubiertos con el virus reagrupado A/Anhui/1/2005 inactivado obtenido de los CDC a una dilución de 1:128. Las muestras de suero se colocaron en placas en diluciones de 4 veces por la placa. Los títulos de punto final de IgG se determinaron como la dilución a la que los valores de DO correspondientes son mayores que cuatro veces el valor del blanco. Los resultados demostraron que Pfs25-CPF y Pfs28-CPF produjeron altos títulos de anticuerpos (> 10.000) en el día 56 con o sin un adyuvante (Figura 6). HA3A-CPF también generó títulos de anticuerpos específicos de antígeno en presencia o ausencia de un adyuvante (Figura 5A).

Para probar la funcionalidad de los anticuerpos generados por la vacuna de HA3A-CPF, los ensayos de inhibición de la hemaglutinación (HI) se realizaron tal como se describe en Yoko y col. (Vaccine 27: 3467-3470, 2009). Los resultados mostraron que todos los ratones inmunizados con HA3A-CPF en PBS o QUIL A[™] tenían un título HI de > 1:40, un nivel considerado protector en humanos (Figura 5B). Cuatro de cada cinco animales inmunizados con la vacuna HA3A-CPF adsorbidos en ALHYDROGEL[™] tenían un título de HI > 1:40. Según estos resultados, HA3A-CPF parece ser un candidato viable para una vacuna contra la gripe pandémica que puede administrarse en ausencia de un adyuvante.

La eficacia de los anticuerpos generados por las vacunas Pfs25-CPF y Pfs28-CPF se evaluó utilizando un grupo diferente de ensayos. Los títulos de IgG determinados por ELISA en sueros recogidos el día 56 se muestran en la Figura 6. Además, estas muestras de suero se enviaron a la Universidad de Radboud, Nijmegen, Países Bajos, para evaluar la presencia de anticuerpos que se unen a los gametocitos. Las pruebas iniciales de suero se realizaron utilizando un ensayo de inmunofluorescencia (IFA) en gametocitos fijos en el que se determinó un título de anticuerpos de unión a parásitos en cada muestra de suero (Tabla 2). Los sueros positivos del ensayo IFA se analizaron luego en un ensayo de suspensión IFA (SIFA) usando gametocitos vivos a una dilución sérica de 1:50 y 1:250. En la Tabla 2 se muestran los resultados de SIFA.

Tabla 2. Eficacia de las vacunas de CP-Fusión contra la malaria

Candidato de vacuna	Adyuvante	Dosis (µg)	IFA (título de Ab)	SIFA (título de Ab)
Pfs25-CPF	Quil A	10	Positiva (6400)	Muy positiva (250)
Pfs25-CPF	Alhydrogel	10	Positiva (6400)	Muy positiva (250)
Pfs25-CPF	PBS	10	Positiva (800)	Muy positiva (250)

Los sueros se analizaron para detectar la presencia de anticuerpos bloqueadores de la transmisión en un ensayo de alimentación de membrana estándar (SMFA). El ensayo SMFA es el estándar de oro para medir la actividad de bloqueo de transmisión en sueros de prueba. El bioensayo imita la situación de infección natural y, por lo tanto, se considera un ensayo valioso para medir la transmisión entre el hombre y el mosquito. Este ensayo permite que el desarrollo de la vacuna de bloqueo de transmisión (TBV) avance con una confianza que no está disponible para la mayoría de las otras vacunas contra la malaria. En resumen, a los mosquitos *Anopheles stephensi* criados en laboratorio se les permite ingerir sangre de dispositivos cubiertos de membrana que contienen suero de los ratones inmunizados anteriormente combinado con suspensiones de glóbulos rojos y del complemento infectadas con gametocitos de *P. falciparum*. Después de una semana, se determina la cantidad de mosquitos infectados (%MosqInf), así como también se determina el número de ooquistes desarrollados por mosquito. La actividad reductora de la transmisión se determina comparando el número de ooquistes en mosquitos alimentados con suero de ensayo frente al control (preimmune). Estos resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Ensayo de alimentación de membrana estándar

Candidato de vacuna	Adyuvante	Título de Ab IFA	SIFA	SMFA				
				N.º de mosquitos	Ooquistes Totales	% MosqInf	AMO/ alimentador	Pvalor
-	-	-	-	20	0	0	0	P<0,001
Pfs25-CPF	Quil A	Positiva (6400)	Positiva (250)	20	0	0	0	P<0,001
Pfs25-CPF	Alhydrogel	Positiva (6400)	Muy positiva (250)	20	0	0	0	P<0,001
Pfs25-CPF	PBS	Positiva (800)	Positiva (250)	20	0	0	0	P<0,001
Pfs28-CPF	Quil A	Negativo	Negativo	20	75	55	3,8	P<0,01

(continuación)

Candidato de vacuna	Adyuvante	Título de Ab IFA	SIFA	SMFA				
Pfs28-CPF	Alhydrogel	Negativo	Negativo	20	104	75	5,2	P>0,05
Pfs28-CPF	PBS	Negativo	ND	20	151	75	7,6	P>0,05
Suero preinmune GRP 1				20	616	95	30,8	ND
La dosis fue de 10ug por cada candidato a vacuna								
ND = No Determinado; AMO = media aritmética de ooquistes/alimentador								

El análisis de las muestras de suero generadas usando el Pfs25-CPF demostró que se detectaron títulos altos (1:6400) de anticuerpos de unión a parásitos en los grupos adyuvantes con títulos moderados (1:800) generados por la vacuna sola. Cuando se analiza en parásitos vivos, las tres composiciones de Pfs25-CPF, QUIL A™, ALHYDROGEL™, y PBS solo mostraron un título de anticuerpos de 1:250. De manera similar, cuando se evalúa en el ensayo SMFA, las tres formulaciones de Pfs25-CPF produjeron suero que bloqueó completamente la transmisión del parásito en los mosquitos. Estos datos confirman el potencial de este enfoque para generar una vacuna eficaz contra un agente infeccioso sin la necesidad de un adyuvante.

Ejemplo 5. Preparación de construcciones de proteínas de fusión de adenovirus para la transfección de células de mamífero.

Para la expresión de las partículas libres de virus (o partículas de proteínas de fusión) compuestas de proteínas de fusión AIMV-CP en un sistema de mamífero, se usaron técnicas de PCR para fusionar el péptido señal de luciferasa de *Gaussia* con HA3A-CPF y HA3C04-CPF (dominio globular (3) de HA de Anhui (SEQ ID NO: 6) y California 04 (SEQ ID NO: 7), respectivamente). Los cebadores directos (SEQ ID NO: 20 y 21) contenían la secuencia de integración TOPO (CACC) y la secuencia de ácido nucleico que codifica el péptido señal de luciferasa y el inicio de la proteína diana. El cebador inverso era específico del extremo 3' terminal AIMV-CP (SEQ ID NO: 22). Los amplicones resultantes se clonaron en el vector pENTR-D-TOPO de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Invitrogen Corporation). Las secuencias fueron confirmadas por secuenciación automática. Después de la verificación de secuencia, los genes diana se recombinaron en el vector pAd/CMV/V5-DEST utilizando la tecnología Gateway de Invitrogen Corporation de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ejemplo 6. Preparación de adenovirus que contiene un gen de proteína de fusión

El plásmido pAd-HA3A-CPF o pAd-HA3C04-CPF purificado se digirió con *Pac1* para exponer las repeticiones terminales invertidas (ITR) víricas. El pAd-HA3A-CPF o pAd-HA3C04-CPF digerido se transfectó en la línea celular 293, que contiene una copia integrada de E1 de adenovirus, utilizando un reactivo de transfección catiónico a base de lípidos. Cuando se observaron los efectos citopáticos del virus en células transfectadas (10-14 días después de la transfección), se recolectaron células que contenían adenovirus y medio. Las células recolectadas y el medio de cultivo que contenía adenovirus se sometieron a dos rondas de congelación y descongelación (a -80 °C durante 30 minutos y luego a 37 °C durante 15 minutos) para lisar las células y permitir la liberación de partículas víricas intracelulares. Después del segundo ciclo de congelación/descongelación, el lisado celular se centrifugó y el sobrenadante que contenía partículas víricas se recogió y almacenó a -80 °C.

Ejemplo 7. Procedimiento para la transducción de la construcción adenovírica con secuencias HA3A-CPF o HA3C04-CPF y producción de partículas libres de virus

Este es un ejemplo profético. El adenovirus recogido del Ejemplo 6 que contiene el gen HA3A-CPF o HA3C04-CPF se amplificará infectando células 293, después se recolectará de nuevo y se almacenará tal como se describe anteriormente para crear un reservorio de adenovirus. El reservorio de adenovirus se titulará utilizando un ensayo en placa.

Dado que las construcciones adenovíricas pAd-HA3A-CPF y pAd-HA3C04-CPF son incompetentes para la replicación y no se integran en el genoma del hospedador, no se producirá progenie vírica después de su transducción en células de mamífero. Las células hospedadoras serán células de riñón canino Madin-Darby (MDCK). Las células MDCK se adaptarán para crecer en medio sin suero para evitar la posibilidad de contaminación por subproductos animales en la preparación final. Las células MDCK se transducirán con secuencias HA3A-CPF o HA3C04-CPF que contienen adenovirus para determinar una multiplicidad de infección adecuada. Dos o tres días después de la transducción, la expresión de HA3A-CPF o HA3C04-CPF se analizará por microscopía de fluorescencia utilizando anticuerpos anti-HA y anti-AIMV seguidos de anti-IgG de ratón conjugado con FITC. Como alternativa, el sobrenadante del cultivo celular se recogerá y concentrará para la inmunotransferencia y la detección de proteínas de fusión.

Para obtener una plataforma de producción de células de mamífero escalable para HA3A-CPF o HA3C04-CPF, las células MDCK se cultivarán en suspensión utilizando un sistema de microvehículo basado en dextrano reticulado, por ejemplo, CYTODEX™ 1 de GE Healthcare. Después de la transducción de la construcción de adenovirus, las células MDCK se incubarán con el microvehículo y se cultivarán en matraces giratorios. Después de dos a tres días, se

recolectarán diariamente muestras de sobrenadantes celulares y se analizarán los niveles de expresión mediante inmunotransferencia usando un anticuerpo monoclonal anti-HA específico de diana.

Cuando se confirme la presencia de proteínas de fusión, se recogerá el medio de cultivo de MDCK y se centrifugará. Las proteínas de fusión se purificarán del sobrenadante usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, comenzando con la precipitación de PEG.

Ejemplo 8. Inmunización de ratones con partículas de tipo virus que contienen el dominio globular de H5 HA (A/Indonesia/5/2005) AMV CP fusión

Se inmunizaron grupos de seis ratones Balb/c de 6-8 semanas de vida por vía subcutánea en los días 0 y 21 del estudio con 5 µg de partículas de tipo virus (VLP) que contenían el dominio globular de fusión H5 HA (A/Indonesia/5/2005) AMV CP (HA3I-CPF). El HA soluble de longitud completa de la cepa de Indonesia del virus de la gripe (HA11) también se inyectó con o sin ALHYDROGEL™ como comparadores. La CP solo se incluyó como control negativo. La vacuna se preparó justo antes de su uso. Las alícuotas de partículas de tipo virus purificadas (o partículas de proteína de fusión) se descongelaron en tampón y se inyectaron con o sin un adyuvante, ALHYDROGEL™. Se recogieron muestras de suero en el día 35 del estudio y se analizaron las respuestas de isótopos de IgG específicas de antígeno mediante ELISA. En el ensayo, las placas se recubrieron con virus reagrupado A/Indonesia/5/2005 inactivado obtenido de los CDC a una dilución de 1:128. Las muestras de suero se colocaron en placas en diluciones en serie de 4 veces por la placa. Los títulos de punto final de IgG1, IgG2a e IgG2b se determinaron como la dilución a la que los correspondientes valores de DO son mayores que tres veces el valor de control negativo. Los resultados demostraron que las partículas de tipo virus que contienen HA3I-CPF indujeron una respuesta IgG2a más fuerte en presencia o ausencia de ALHYDROGEL™ que la subunidad soluble sola (HA11) en presencia o ausencia de ALHYDROGEL™ (Figura 7), lo que sugiere un sesgo de Th1 de respuesta inmune a las VLP. Como se ha demostrado que los ratones infectados con gripe generan respuestas inmunes de Th1, las VLP basadas en AMV en el dominio globular HA de la gripe producidas en plantas son mejores candidatos para la vacuna que la subunidad soluble.

Para probar la funcionalidad de los anticuerpos generados por la vacuna de HA3I-CPF, los ensayos de inhibición de la hemaglutinación (HI) se realizaron tal como se describe en Yokoyama y col. (Vaccine 27: 3467-3470, 2009). Los resultados mostraron que el 80 % de los ratones 35 días después de haber sido inmunizados con HA3I-CPF en ausencia de ALHYDROGEL™ tenían un título de HI de >1:40, que es significativamente mayor que los ratones inmunizados con HA11 (p = 0,003) (Figura 8), lo que indica que HA3I-CPF es un mejor candidato para la vacuna contra la gripe que la subunidad soluble para el suministro sin un adyuvante.

Ejemplo 9. Efectos de la inmunidad preexistente contra CP sobre las respuestas de anticuerpos séricos en ratones

Se inmunizaron grupos de seis ratones Balb/c de 6-8 semanas de edad por vía subcutánea (SC) o intramuscular (IM) con PBS o 10 µg de partículas de tipo virus (VLP) que contienen Pfs25-CPF en los días de estudio 0 y 28 con o sin un adyuvante, ALHYDROGEL™ (Alumbre), y posteriormente con PBS o 1 µg de VLP que contienen el dominio globular de fusión H5 HA (A/Anhui/1/2005) AMV CP (HA3I-CPF) por la misma vía de administración en los días de estudio 140 y 168 con o sin ALHYDROGEL™ (Alumbre).

La vacuna se preparó justo antes de su uso. Las alícuotas de partículas de tipo virus purificadas (o partículas de proteína de fusión) se descongelaron en tampón y se inyectaron con o sin un adyuvante, ALHYDROGEL™. Se recogieron muestras de suero antes del estudio (presangrado) y en los días 28, 56, 84, 112, 140, 168 y 216 del estudio, y se analizaron las respuestas de IgG específicas de antígeno mediante ELISA. En el ensayo, las placas se recubrieron con 2 µg/ml de AIMV, 1 µg/ml de Pfs25 recombinante producido en *Pichia pastoris*, o virus reagrupado A/Anhui/1/2005 inactivado obtenido de los CDC a una dilución de 1:128. Las muestras de suero se colocaron en placas en diluciones de 4 veces por la placa. Los títulos de punto final de IgG se determinaron como la dilución a la que los valores de DO correspondientes son mayores que cuatro veces el valor del blanco.

Dos inmunizaciones con Pfs25-CPF, ya sea con o sin adyuvante, generaron altos títulos de anticuerpos IgG (> 10.000) contra AIMV (CP) y esos títulos se mantuvieron durante el transcurso del estudio. Después de las inmunizaciones con HA3A-CPF, ya sea con o sin adyuvante, los títulos de IgG contra AIMV (CP) en el grupo preinmunizado con Pfs25-CPF aumentaron ligeramente, mientras que los títulos de IgG en los grupos preinmunizados con PBS alcanzaron niveles equivalentes a los de los grupos preinmunizados con Pfs25-CPF.

Dos inmunizaciones con Pfs25-CPF, ya sea con o sin adyuvante, generaron altos títulos de anticuerpos IgG anti-Pfs25 (> 10.000), que se mantuvieron y no cambiaron significativamente después de las inmunizaciones con Pfs25-CPF.

Dos inmunizaciones con Pfs25-CPF, ya sea por la vía SC o IM, generaron respuestas significativas de IgG anti-A/Anhui/1/2005 en sueros de todos los grupos excepto los grupos preinmunizados con PBS en los que los títulos eran uno o dos log inferiores a los de otros grupos (>10.000).

Para probar la funcionalidad de los anticuerpos generados por la vacuna de HA3A-CPF, los ensayos de inhibición de la hemaglutinación (HI) se realizaron tal como se describe en Yokoyama y col. (Vaccine 27: 3467-3470, 2009). Los resultados mostraron que dos inmunizaciones con HA3A-CPF indujeron respuestas de anticuerpos HI en suero en

todos los grupos excepto en el grupo de control negativo (PBS/PBS) (Figuras 9A y 9B). Sin un adyuvante, se observaron diferencias significativas en títulos de HI entre grupos preinmunizados con Pfs25-CPF y PBS, ya sea a través de las vías SC ($p = 0,01$) o IM ($p = 0,08$). Con un adyuvante, no se observaron diferencias significativas entre los grupos preinmunizados con Pfs25-CPF y PBS por vía SC ($p = 0,5$) o IM ($p = 0,6$). Según estos resultados, sin ALHYDROGEL™ como adyuvante, la preinmunización con VLP que contienen una proteína de fusión de una proteína de revestimiento del virus vegetal y una primera proteína diana no interfiere con las respuestas de anticuerpos HI séricos a una segunda proteína diana en ratones inmunizados con VLP que contienen una proteína de fusión de la misma proteína de revestimiento del virus vegetal y la segunda proteína diana, a través de las vías SC o IM.

Aunque la invención se ilustra y describe en el presente documento con referencia a realizaciones específicas, la invención no pretende limitarse a los detalles mostrados. En su lugar, se pueden hacer varias modificaciones en los detalles dentro del ámbito y rango de equivalentes de las reivindicaciones y sin apartarse de la invención.

<110> Fraunhofer USA Inc.

<120> PARTÍCULAS DE TIPO VIRUS QUE COMPRENDEN PROTEÍNAS DIANA FUSIONADAS A PROTEÍNAS DE REVESTIMIENTO DE VIRUS VEGETALES

<130> FCMB-100WO

<160> 49

<210> 1

<211> 220

<212> PRT

<213> Virus de mosaico de alfalfa

<220>

<223> Proteína de revestimiento de A1MV

<300>

<308> NP_041195

<400> 1

ES 2 752 323 T3

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

<210> 2
 <211> 196
 <212> PRT
 <213> Virus de mosaico de alfalfa

<220>
 <223> Proteína truncada de revestimiento de A1MV

<400> 2

ES 2 752 323 T3

```

Arg Lys Ala Gln Leu Pro Lys Pro Pro Ala Leu Lys Val Pro Val Val
1           5           10           15

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

Leu Gly Thr Pro Leu Ser Leu Ser Ser Phe Asn Gly Leu Gly Val Arg
35           40           45

Phe Leu Tyr Ser Phe Leu Lys Asp Phe Ala Gly Pro Arg Ile Leu Glu
50           55           60

Glu Asp Leu Ile Tyr Arg Met Val Phe Ser Ile Thr Pro Ser Tyr Ala
65           70           75           80

Gly Thr Phe Cys Leu Thr Asp Asp Val Thr Thr Glu Asp Gly Arg Ala
85           90           95

Val Ala His Gly Asn Pro Met Gln Glu Phe Pro His Gly Ala Phe His
100          105          110

Ala Asn Glu Lys Phe Gly Phe Glu Leu Val Phe Thr Ala Pro Thr His
115          120          125

Ala Gly Met Gln Asn Gln Asn Phe Lys His Ser Tyr Ala Val Ala Leu
130          135          140

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

Arg Phe Asn Glu Val Trp Val Glu Arg Lys Ala Phe Pro Arg Ala Gly
165          170          175

Pro Leu Arg Ser Leu Ile Thr Val Gly Leu Phe Asp Glu Ala Asp Asp
180          185          190

Leu Asp Arg His
195

```

<210> 3

<211> 30

<212> PRT

<213> *Nicotiana tabacum*

<220>

<223> Péptido señal, proteína 1 relacionada con la patogénesis vegetal

<400> 3

ES 2 752 323 T3

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

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

<210> 4

<211> 171

<212> PRT

<213> *Plasmodium falciparum*

<220>

<223> Proteina de la superficie celular de la etapa sexual, Pfs-25

<300>

<308> AAF63684.1

<400> 4

Lys Val Thr Val Asp Thr Val Cys Lys Arg Gly Phe Leu Ile Gln Met
1 5 10 15

Ser Gly His Leu Glu Cys Lys Cys Glu Asn Asp Leu Val Leu Val Asn
20 25 30

Glu Glu Thr Cys Glu Glu Lys Val Leu Lys Cys Asp Glu Lys Thr Val
35 40 45

Asn Lys Pro Cys Gly Asp Phe Ser Lys Cys Ile Lys Ile Asp Gly Asn
50 55 60

Pro Val Ser Tyr Ala Cys Lys Cys Asn Leu Gly Tyr Asp Met Val Asn
65 70 75 80

Asn Val Cys Ile Pro Asn Glu Cys Lys Asn Val Thr Cys Gly Asn Gly
85 90 95

Lys Cys Ile Leu Asp Thr Ser Asn Pro Val Lys Thr Ala Val Cys Ser
100 105 110

Cys Asn Ile Gly Lys Val Pro Asn Val Gln Asp Gln Asn Lys Cys Ser
115 120 125

Lys Asp Gly Glu Thr Lys Cys Ser Leu Lys Cys Leu Lys Glu Asn Glu
130 135 140

Thr Cys Lys Ala Val Asp Gly Ile Tyr Lys Cys Asp Cys Lys Asp Gly
145 150 155 160

Phe Ile Ile Asp Asn Glu Ser Ser Ile Cys Thr
165 170

<210> 5

<211> 175

<212> PRT

<213> *Plasmodium falciparum*

<220>

<223> Proteína de la superficie celular de la etapa sexual, Pfs28

<300>

<308> AAT00624.1

<400> 5

```

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

Ser Asn His Tyr Glu Cys Lys Cys Ile Glu Gly Tyr Val Leu Ile Asn
          20          25          30

Glu Asp Thr Cys Gly Lys Lys Val Val Cys Asp Lys Val Glu Asn Ser
          35          40          45

Phe Lys Ala Cys Asp Glu Tyr Ala Tyr Cys Phe Asp Leu Gly Asn Lys
          50          55          60

Asn Asn Glu Lys Gln Ile Lys Cys Met Cys Arg Thr Glu Tyr Thr Leu
65          70          75          80

Thr Ala Gly Val Cys Val Pro Asn Val Cys Arg Asp Lys Val Cys Gly
          85          90          95

Lys Gly Lys Cys Ile Val Asp Pro Ala Asn Ser Leu Thr His Thr Cys
          100          105          110

Ser Cys Asn Ile Gly Thr Ile Leu Asn Gln Asn Lys Leu Cys Asp Ile
          115          120          125

Gln Gly Asp Thr Pro Cys Ser Leu Lys Cys Ala Glu Asn Glu Val Cys
          130          135          140

Thr Leu Glu Gly Asn Tyr Tyr Thr Cys Lys Glu Asp Pro Ser Ser Asn
145          150          155          160

Gly Gly Gly Asn Thr Val Asp Gln Ala Asp Thr Ser Tyr Ser Val
          165          170          175

```

<210> 6

<211> 233

<212> PRT

<213> Gripe A

<220>

<223> Hemagglutinina, dominio globular, Anhui/1/2005/H5N1, HA3A

<400> 6

ES 2 752 323 T3

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

<210> 7
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> Gripe A
 <220>

ES 2 752 323 T3

<223> Hemagglutinina, dominio globular, California/04/2009/H1N1, HA3C04

<400> 7

```

Cys Lys Leu Arg Gly Val Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile
1      5      10      15

Ala Gly Trp Ile Leu Gly Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala
20      25      30

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

Cys Tyr Pro Gly Asp Phe Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu
50      55      60

Ser Ser Val Ser Ser Phe Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser
65      70      75      80

Ser Trp Pro Asn His Asp Ser Asn Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Pro
85      90      95

His Ala Gly Ala Lys Ser Phe Tyr Lys Asn Leu Ile Trp Leu Val Lys
100     105     110

Lys Gly Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Ile Asn Asp Lys
115     120     125

Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Ser Thr Ser
130     135     140

Ala Asp Gln Gln Ser Leu Tyr Gln Asn Ala Asp Thr Tyr Val Phe Val
145     150     155     160

Gly Ser Ser Arg Tyr Ser Lys Lys Phe Lys Pro Glu Ile Ala Ile Arg
165     170     175

Pro Lys Val Arg Asp Gln Glu Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu
180     185     190

Val Glu Pro Gly Asp Lys Ile Thr Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Val
195     200     205

Val Pro Arg Tyr Ala Phe Ala Met Glu Arg Asn Ala Gly Ser Gly Ile
210     215     220

Ile Ile Ser Asp Thr Pro Val His Asp Cys
225     230

```

5 <210> 8
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> Gripe A

ES 2 752 323 T3

<220>

<223> Hemaglutinina, dominio globular, California/06/2009/H1N1, HA3C06

<400> 8

```

Cys Lys Leu Arg Gly Val Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile
1          5          10          15

Ala Gly Trp Ile Leu Gly Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala
20          25          30

Ser Ser Trp Ser Tyr Ile Val Glu Thr Ser Ser Ser Asp Asn Gly Thr
35          40          45

Cys Tyr Pro Gly Asp Phe Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu
50          55          60

Ser Ser Val Ser Ser Phe Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser
65          70          75          80

Ser Trp Pro Asn His Asp Ser Asn Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Pro
85          90          95

His Ala Gly Ala Lys Ser Phe Tyr Lys Asn Leu Ile Trp Leu Val Lys
100         105         110

Lys Gly Asn Ser Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Ile Asn Asp Lys
115         120         125

Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Ser Thr Ser
130         135         140

Ala Asp Gln Gln Ser Leu Tyr Gln Asn Ala Asp Ala Tyr Val Phe Val
145         150         155         160

Gly Ser Ser Arg Tyr Ser Lys Lys Phe Lys Pro Glu Ile Ala Ile Arg
165         170         175

Pro Lys Val Arg Asp Gln Glu Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu
180         185         190

Val Glu Pro Gly Asp Lys Ile Thr Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Val
195         200         205

Val Pro Arg Tyr Ala Phe Ala Met Glu Arg Asn Ala Gly Ser Gly Ile
210         215         220

Ile Ile Ser Asp Thr Pro Val His Asp Cys
225         230

```

5

<210> 9

<211> 515

<212> PRT
<213> Gripe A

<220>
<223> Hemagglutinina, Anhui/1/2005/H5N1, HAA

5 <300>
<308> ABD28180
<400> 9

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

Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn His Phe Glu
 100 105 110
 Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Ser Asp His Glu Ala Ser
 115 120 125
 Ser Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Thr Pro Ser Phe Phe
 130 135 140
 Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Asn Thr Tyr Pro Thr Ile
 145 150 155 160
 Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Ile Leu Trp
 165 170 175
 Gly Ile His His Ser Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Lys Leu Tyr Gln
 180 185 190
 Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg
 195 200 205
 Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly
 210 215 220
 Arg Met Asp Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Pro Asn Asp Ala Ile Asn
 225 230 235 240
 Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Tyr Ala Tyr Lys Ile
 245 250 255
 Val Lys Lys Gly Asp Ser Ala Ile Val Lys Ser Glu Val Glu Tyr Gly
 260 265 270
 Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Ile Gly Ala Ile Asn Ser Ser
 275 280 285
 Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys
 290 295 300
 Tyr Val Lys Ser Asn Lys Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser
 305 310 315 320
 Pro Leu Arg Glu Arg Arg Arg Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala
 325 330 335
 Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly
 340 345 350

ES 2 752 323 T3

Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Lys Glu
355 360 365

Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Gly Val Thr Asn Lys Val Asn Ser Ile
370 375 380

Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe Asn
385 390 395 400

Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp Gly
405 410 415

Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu
420 425 430

Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr
435 440 445

Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly Asn
450 455 460

Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser
465 470 475 480

Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala Arg
485 490 495

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

Tyr Gln Ile
515

<210> 10
<211> 516
<212> PRT
<213> Gripe A

<220>
<223> Hemaglutinina, Indonesia/5/2005/H5N1, HAI
<300>
<308>ABP51969

<400> 10

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val
1 5 10 15

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
20 25 30

ES 2 752 323 T3

Leu Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys
 35 40 45
 Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn
 50 55 60
 Pro Met Cys Asp Glu Phe Ile Asn Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val
 65 70 75 80
 Glu Lys Ala Asn Pro Thr Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Ser Phe Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn His Phe Glu
 100 105 110
 Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Ser Asp His Glu Ala Ser
 115 120 125
 Ser Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Leu Gly Ser Pro Ser Phe Phe
 130 135 140
 Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile
 145 150 155 160
 Lys Lys Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp
 165 170 175
 Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Arg Leu Tyr Gln
 180 185 190
 Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Ile Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg
 195 200 205
 Leu Val Pro Lys Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly
 210 215 220
 Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Pro Asn Asp Ala Ile Asn
 225 230 235 240
 Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Tyr Ala Tyr Lys Ile
 245 250 255
 Val Lys Lys Gly Asp Ser Ala Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly
 260 265 270
 Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Met Gly Ala Ile Asn Ser Ser
 275 280 285
 Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys

ES 2 752 323 T3

290	295	300
Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser		
305	310	315 320
Pro Gln Arg Glu Ser Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile		
	325	330 335
Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr		
	340	345 350
Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Lys		
	355	360 365
Glu Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Gly Val Thr Asn Lys Val Asn Ser		
	370	375 380
Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe		
	385	390 395 400
Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp		
	405	410 415
Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met		
	420	425 430
Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu		
	435	440 445
Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly		
	450	455 460
Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu		
	465	470 475 480
Ser Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asn Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala		
	485	490 495
Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly		
	500	505 510
Thr Tyr Gln Ile		
	515	

<210> 11
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> Gripe A

5

<220>
 <223> Hemagglutinina, dominio globular, Indonesia/5/2005/H5N1, HA3I
 <400> 11

ES 2 752 323 T3

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

<210> 12
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> Grape A

<220>

<223> Hemagglutinina, dominio globular, Países Bajos/219/2003/H7N7, HA3NL

<300>

<308> AAR02640

5

<400> 12

Cys Ser Lys Gly Lys Arg Thr Val Asp Leu Gly Gln Cys Gly Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Ile Thr Gly Pro Pro Gln Cys Asp Gln Phe Leu Glu Phe Ser
20 25 30

Ala Asp Leu Ile Ile Glu Arg Arg Glu Gly Ser Asp Val Cys Tyr Pro
35 40 45

Gly Lys Phe Val Asn Glu Glu Ala Leu Arg Gln Ile Leu Arg Glu Ser
50 55 60

Gly Gly Ile Asp Lys Glu Thr Met Gly Phe Thr Tyr Ser Gly Ile Arg
65 70 75 80

Thr Asn Gly Thr Thr Ser Ala Cys Arg Arg Ser Gly Ser Ser Phe Tyr
85 90 95

Ala Glu Met Lys Trp Leu Leu Ser Asn Thr Asp Asn Ala Ala Phe Pro
100 105 110

Gln Met Thr Lys Ser Tyr Lys Asn Thr Arg Lys Asp Pro Ala Leu Ile
115 120 125

Ile Trp Gly Ile His His Ser Gly Ser Thr Thr Glu Gln Thr Lys Leu
130 135 140

Tyr Gly Ser Gly Asn Lys Leu Ile Thr Val Gly Ser Ser Asn Tyr Gln
145 150 155 160

Gln Ser Phe Val Pro Ser Pro Gly Ala Arg Pro Gln Val Asn Gly Gln
165 170 175

Ser Gly Arg Ile Asp Phe His Trp Leu Ile Leu Asn Pro Asn Asp Thr
180 185 190

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

Phe Leu Arg Gly Lys Ser Met Gly Ile Gln Ser Glu Val Gln Val Asp
210 215 220

Ala Asn Cys
225

<210> 13
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> Gripe A

5 <220>
 <223> Hemagglutinina, dominio globular, Vietnam/1194/2004/H5N1, HA3V
 <300>
 <308> AAT73273
 <400> 13

```

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

Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro Met Cys Asp Glu Phe Ile Asn Val
          20          25          30

Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val Glu Lys Ala Asn Pro Val Asn Asp Leu
          35          40          45

Cys Tyr Pro Gly Asp Phe Asn Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu
50          55          60

Ser Arg Ile Asn His Phe Glu Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser
65          70          75          80

Trp Ser Ser His Glu Ala Ser Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr
          85          90          95

Gln Gly Lys Ser Ser Phe Phe Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys
          100          105          110

Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln
          115          120          125

Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala
130          135          140

Glu Gln Thr Lys Leu Tyr Gln Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly
145          150          155          160

Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg Leu Val Pro Arg Ile Ala Thr Arg Ser
          165          170          175

Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu
          180          185          190
    
```

ES 2 752 323 T3

Lys Pro Asn Asp Ala Ile Asn Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala
195 200 205

Pro Glu Tyr Ala Tyr Lys Ile Val Lys Lys Gly Asp Ser Thr Ile Met
210 215 220

Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly Asn Cys
225 230

<210> 14

<211> 226

<212> PRT

5 <213> Gripe A

<220>

<223> Hemaglutinina, dominio globular, Brisbane/10/2007/H3N2, HA3B(H3)

<300>

<308> ABW23353

10 <400> 14

ES 2 752 323 T3

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

<210> 15
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> Gripe B
 <220>

<223> Hemagglutinina, dominio globular, tipo Brisbane, HB3B(B)

<400> 15

Cys	Pro	Asp	Cys	Leu	Asn	Cys	Thr	Asp	Leu	Asp	Val	Ala	Leu	Gly	Arg	1	5	10	15
Pro	Met	Cys	Val	Gly	Thr	Thr	Pro	Ser	Ala	Lys	Ala	Ser	Ile	Leu	His	20	25	30	
Glu	Val	Arg	Pro	Val	Thr	Ser	Gly	Cys	Phe	Pro	Ile	Met	His	Asp	Arg	35	40	45	
Thr	Lys	Ile	Arg	Gln	Leu	Ala	Asn	Leu	Leu	Arg	Gly	Tyr	Glu	Asn	Ile	50	55	60	
Arg	Leu	Ser	Thr	Gln	Asn	Val	Ile	Asp	Ala	Glu	Lys	Ala	Pro	Gly	Gly	65	70	75	80
Pro	Tyr	Arg	Leu	Gly	Thr	Ser	Gly	Ser	Cys	Pro	Asn	Ala	Thr	Ser	Lys	85	90	95	
Ser	Gly	Phe	Phe	Ala	Thr	Met	Ala	Trp	Ala	Val	Pro	Lys	Asp	Asn	Asn	100	105	110	
Lys	Asn	Ala	Thr	Asn	Pro	Leu	Thr	Val	Glu	Val	Pro	Tyr	Ile	Cys	Thr	115	120	125	
Glu	Gly	Glu	Asp	Gln	Ile	Thr	Val	Trp	Gly	Phe	His	Ser	Asp	Asp	Lys				

ES 2 752 323 T3

130		135		140
Thr Gln Met Lys Asn Leu Tyr Gly Asp Ser Asn Pro Gln Lys Phe Thr				
145		150		155
Ser Ser Ala Asn Gly Val Thr Thr His Tyr Val Ser Gln Ile Gly Gly				
		165		170
				175
Phe Pro Asp Gln Thr Glu Asp Gly Gly Leu Pro Gln Ser Gly Arg Ile				
		180		185
				190
Val Val Asp Tyr Met Met Gln Lys Pro Gly Lys Thr Gly Thr Ile Val				
		195		200
				205
Tyr Gln Arg Gly Val Leu Leu Pro Gln Lys Val Trp Cys Ala Ser Gly				
		210		215
				220
Arg Ser Lys Val Ile Lys Gly Ser Leu Pro Leu Ile Gly Glu Ala				
		225		230
				235

<210> 16

<211> 146

<212> PRT

5 <213> *Plasmodium falciparum*

<220>

<223> Proteína de la superficie celular de la etapa sexual, Pfs48(6N)/45

<300>

<308> PF13_0247

10 <400> 16

```

Asn Asn Asp Phe Cys Lys Pro Ser Ser Leu Asn Ser Glu Ile Ser Gly
1      5      10      15

Phe Ile Gly Tyr Lys Cys Asn Phe Ser Asn Glu Gly Val His Asn Leu
      20      25      30

Lys Pro Asp Met Arg Glu Arg Arg Ser Ile Phe Cys Thr Ile His Ser
      35      40      45

Tyr Phe Ile Tyr Asp Lys Ile Arg Leu Ile Ile Pro Lys Lys Ser Ser
      50      55      60

Ser Pro Glu Phe Lys Ile Leu Pro Glu Lys Cys Phe Gln Lys Val Tyr
      65      70      75      80

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

Ile Glu Tyr Glu Ile Glu Glu Asn Asp Thr Asn Pro Asn Tyr Asn Glu

      100      105      110

Arg Thr Ile Thr Ile Ser Pro Phe Ser Pro Lys Asp Ile Glu Phe Phe
      115      120      125

Cys Phe Cys Asp Asn Thr Glu Lys Val Ile Ser Ser Ile Glu Gly Arg
      130      135      140

Ser Ala
145

```

<210> 17

<211> 255

<212> PRT

<213> *Plasmodium falciparum*

<220>

<223> Proteína de la superficie celular de la etapa sexual, Pfs48-10C

<400> 17


```

Met Val His Val Arg Val Leu Lys Tyr Pro His Asn Ile Leu Phe Thr
1           5           10           15

Asn Leu Thr Asn Asp Leu Phe Thr Tyr Leu Pro Lys Thr Tyr Asn Glu
20           25           30

Ser Asn Phe Val Ser Asn Val Leu Glu Val Glu Leu Asn Asp Gly Glu
35           40           45

Leu Phe Val Leu Ala Cys Glu Leu Ile Asn Lys Lys Cys Phe Gln Glu
50           55           60

Gly Lys Glu Lys Ala Leu Tyr Lys Ser Asn Lys Ile Ile Tyr His Lys
65           70           75           80

Asn Leu Thr Ile Phe Lys Ala Pro Phe Tyr Val Thr Ser Lys Asp Val
85           90           95

Asn Thr Glu Cys Thr Cys Lys Phe Lys Asn Asn Asn Tyr Lys Ile Val
100          105          110

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

Ser Asn Val Ser Ser Lys His Thr Phe Thr Asp Ser Leu Asp Ile Ser
130          135          140

Leu Val Asp Asp Ser Ala His Ile Ser Cys Asn Val His Leu Ser Glu
145          150          155          160

Pro Lys Tyr Asn His Leu Val Gly Leu Asn Cys Pro Gly Asp Ile Ile
165          170          175

Pro Asp Cys Phe Phe Gln Val Tyr Gln Pro Glu Ser Glu Glu Leu Glu
180          185          190

Pro Ser Asn Ile Val Tyr Leu Asp Ser Gln Ile Asn Ile Gly Asp Ile
195          200          205

Glu Tyr Tyr Glu Asp Ala Glu Gly Asp Asp Lys Ile Lys Leu Phe Gly
210          215          220

Ile Val Gly Ser Ile Pro Lys Thr Thr Ser Phe Thr Cys Ile Cys Lys
225          230          235          240

Lys Asp Lys Lys Ser Ala Tyr Met Thr Val Thr Ile Asp Ser Ala
245          250          255

```

<210> 18
<211> 134

<212> PRT

<213> *Plasmodium falciparum*

<220>

<223> Proteína de la superficie celular de la etapa sexual, Pfs48-6C

5 <400> 18

Ile His Gly Cys Asn Phe Ser Ser Asn Val Ser Ser Lys His Thr Phe
1 5 10 15

Thr Asp Ser Leu Asp Ile Ser Leu Val Asp Asp Ser Ala His Ile Ser
20 25 30

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

Asn Cys Pro Gly Asp Ile Ile Pro Asp Cys Phe Phe Gln Val Tyr Gln
50 55 60

Pro Glu Ser Glu Glu Leu Glu Pro Ser Asn Ile Val Tyr Leu Asp Ser
65 70 75 80

Gln Ile Asn Ile Gly Asp Ile Glu Tyr Tyr Glu Asp Ala Glu Gly Asp
85 90 95

Asp Lys Ile Lys Leu Phe Gly Ile Val Gly Ser Ile Pro Lys Thr Thr
100 105 110

Ser Phe Thr Cys Ile Cys Lys Lys Asp Lys Lys Ser Ala Tyr Met Thr
115 120 125

Val Thr Ile Asp Ser Ala
130

<210> 19

<211> 3135

<212> PRT

10 <213> *Plasmodium falciparum*

<220>

<223> Proteína de la superficie celular de la etapa sexual, Pfs230

<300>

<308> AAA29724

15 <400> 19

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

ES 2 752 323 T3

Ile Glu Trp Phe Asp Asp Asn Thr Asn Glu Glu Asn Phe Leu Leu Thr
 195 200 205
 Phe Leu Lys Arg Cys Leu Met Lys Ile Phe Ser Ser Pro Lys Arg Lys
 210 215 220
 Lys Thr Val Val Gln Lys Lys His Lys Ser Asn Phe Phe Ile Asn Ser
 225 230 235 240
 Ser Leu Lys Tyr Ile Tyr Met Tyr Leu Thr Pro Ser Asp Ser Phe Asn
 245 250 255
 Leu Val Arg Arg Asn Arg Asn Leu Asp Glu Glu Asp Met Ser Pro Arg
 260 265 270
 Asp Asn Phe Val Ile Asp Asp Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu
 275 280 285
 Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu
 290 295 300
 Tyr Asp Asp Tyr Val Tyr Glu Glu Ser Gly Asp Glu Thr Glu Glu Gln
 305 310 315 320
 Leu Gln Glu Glu His Gln Glu Glu Val Gly Ala Glu Ser Ser Glu Glu
 325 330 335
 Ser Phe Asn Asp Glu Asp Glu Asp Ser Val Glu Ala Arg Asp Gly Asp
 340 345 350
 Met Ile Arg Val Asp Glu Tyr Tyr Glu Asp Gln Asp Gly Asp Thr Tyr
 355 360 365
 Asp Ser Thr Ile Lys Asn Glu Asp Val Asp Glu Glu Val Gly Glu Glu
 370 375 380
 Val Gly Glu Glu Val Gly Glu Glu Val Gly Glu Glu Val Gly Glu Glu
 385 390 395 400
 Val Gly Glu Glu Val Gly Glu Glu Val Gly Glu Glu Val Gly Glu Glu
 405 410 415
 Glu Gly Glu Glu Val Gly Glu Gly Val Gly Glu Glu Val Gly Glu Glu
 420 425 430
 Glu Gly Glu Glu Val Gly Glu Glu Glu Gly Glu Tyr Val Asp Glu Lys
 435 440 445

ES 2 752 323 T3

Glu Arg Gln Gly Glu Ile Tyr Pro Phe Gly Asp Glu Glu Glu Lys Asp
 450 455 460
 Glu Gly Gly Glu Ser Phe Thr Tyr Glu Lys Ser Glu Val Asp Lys Thr
 465 470 475 480
 Asp Leu Phe Lys Phe Ile Glu Gly Gly Glu Gly Asp Asp Val Tyr Lys
 485 490 495
 Val Asp Gly Ser Lys Val Leu Leu Asp Asp Asp Thr Ile Ser Arg Val
 500 505 510
 Ser Lys Lys His Thr Ala Arg Asp Gly Glu Tyr Gly Glu Tyr Gly Glu
 515 520 525
 Ala Val Glu Asp Gly Glu Asn Val Ile Lys Ile Ile Arg Ser Val Leu
 530 535 540
 Gln Ser Gly Ala Leu Pro Ser Val Gly Val Asp Glu Leu Asp Lys Ile
 545 550 555 560
 Asp Leu Ser Tyr Glu Thr Thr Glu Ser Gly Asp Thr Ala Val Ser Glu
 565 570 575
 Asp Ser Tyr Asp Lys Tyr Ala Ser Asn Asn Thr Asn Lys Glu Tyr Val
 580 585 590
 Cys Asp Phe Thr Asp Gln Leu Lys Pro Thr Glu Ser Gly Pro Lys Val
 595 600 605
 Lys Lys Cys Glu Val Lys Val Asn Glu Pro Leu Ile Lys Val Lys Ile
 610 615 620
 Ile Cys Pro Leu Lys Gly Ser Val Glu Lys Leu Tyr Asp Asn Ile Glu
 625 630 635 640
 Tyr Val Pro Lys Lys Ser Pro Tyr Val Val Leu Thr Lys Glu Glu Thr
 645 650 655
 Lys Leu Lys Glu Lys Leu Leu Ser Lys Leu Ile Tyr Gly Leu Leu Ile
 660 665 670
 Ser Pro Thr Val Asn Glu Lys Glu Asn Asn Phe Lys Glu Gly Val Ile
 675 680 685
 Glu Phe Thr Leu Pro Pro Val Val His Lys Ala Thr Val Phe Tyr Phe
 690 695 700
 Ile Cys Asp Asn Ser Lys Thr Glu Asp Asp Asn Lys Lys Gly Asn Arg

ES 2 752 323 T3

705		710		715		720
Gly Ile Val	Glu Val Tyr Val	Glu Pro Tyr	Gly Asn Lys	Ile Asn Gly		
	725		730		735	
Cys Ala Phe	Leu Asp Glu Asp	Glu Glu Glu	Lys Tyr Gly	Asn Gln		
	740	745		750		
Ile Glu Glu	Asp Glu His Asn	Glu Lys Ile	Lys Met Lys	Thr Phe Phe		
	755	760		765		
Thr Gln Asn	Ile Tyr Lys Lys	Asn Asn Ile	Tyr Pro Cys	Tyr Met Lys		
	770	775		780		
Leu Tyr Ser	Gly Asp Ile Gly	Gly Ile Leu	Phe Pro Lys	Asn Ile Lys		
785		790		795		800
Ser Thr Thr	Cys Phe Glu Glu	Met Ile Pro	Tyr Asn Lys	Glu Ile Lys		
	805		810		815	
Trp Asn Lys	Glu Asn Lys Ser	Leu Gly Asn	Leu Val Asn	Asn Ser Val		
	820		825		830	
Val Tyr Asn	Lys Glu Met Asn	Ala Lys Tyr	Phe Asn Val	Gln Tyr Val		
	835		840		845	
His Ile Pro	Thr Ser Tyr Lys	Asp Thr Leu	Asn Leu Phe	Cys Ser Ile		
	850		855		860	
Ile Leu Lys	Glu Glu Glu Ser	Asn Leu Ile	Ser Thr Ser	Tyr Leu Val		
865		870		875		880
Tyr Val Ser	Ile Asn Glu Glu	Leu Asn Phe	Ser Leu Phe	Asp Phe Tyr		
	885		890		895	
Glu Ser Phe	Val Pro Ile Lys	Lys Thr Ile	Gln Val Ala	Gln Lys Asn		
	900		905		910	
Val Asn Asn	Lys Glu His Asp	Tyr Thr Cys	Asp Phe Thr	Asp Lys Leu		
	915		920		925	
Asp Lys Thr	Val Pro Ser Thr	Ala Asn Gly	Lys Lys Leu	Phe Ile Cys		
	930		935		940	
Arg Lys His	Leu Lys Glu Phe	Asp Thr Phe	Thr Leu Lys	Cys Asn Val		
945		950		955		960
Asn Lys Thr	Gln Tyr Pro Asn	Ile Glu Ile	Phe Pro Lys	Thr Leu Lys		
	965		970		975	

Asp Lys Lys Glu Val Leu Lys Leu Asp Leu Asp Ile Gln Tyr Gln Met
 980 985 990

Phe Ser Lys Phe Phe Lys Phe Asn Thr Gln Asn Ala Lys Tyr Leu Asn
 995 1000 1005

Leu Tyr Pro Tyr Tyr Leu Ile Phe Pro Phe Asn His Ile Gly Lys
 1010 1015 1020

Lys Glu Leu Lys Asn Asn Pro Thr Tyr Lys Asn His Lys Asp Val
 1025 1030 1035

Lys Tyr Phe Glu Gln Ser Ser Val Leu Ser Pro Leu Ser Ser Ala
 1040 1045 1050

Asp Ser Leu Gly Lys Leu Leu Asn Phe Leu Asp Thr Gln Glu Thr
 1055 1060 1065

Val Cys Leu Thr Glu Lys Ile Arg Tyr Leu Asn Leu Ser Ile Asn
 1070 1075 1080

Glu Leu Gly Ser Asp Asn Asn Thr Phe Ser Val Thr Phe Gln Val
 1085 1090 1095

Pro Pro Tyr Ile Asp Ile Lys Glu Pro Phe Tyr Phe Met Phe Gly
 1100 1105 1110

Cys Asn Asn Asn Lys Gly Glu Gly Asn Ile Gly Ile Val Glu Leu
 1115 1120 1125

Leu Ile Ser Lys Gln Glu Glu Lys Ile Lys Gly Cys Asn Phe His
 1130 1135 1140

Glu Ser Lys Leu Asp Tyr Phe Asn Glu Asn Ile Ser Ser Asp Thr
 1145 1150 1155

His Glu Cys Thr Leu His Ala Tyr Glu Asn Asp Ile Ile Gly Phe
 1160 1165 1170

Asn Cys Leu Glu Thr Thr His Pro Asn Glu Val Glu Val Glu Val
 1175 1180 1185

Glu Asp Ala Glu Ile Tyr Leu Gln Pro Glu Asn Cys Phe Asn Asn
 1190 1195 1200

Val Tyr Lys Gly Leu Asn Ser Val Asp Ile Thr Thr Ile Leu Lys
 1205 1210 1215

Asn	Ala	Gln	Thr	Tyr	Asn	Ile	Asn	Asn	Lys	Lys	Thr	Pro	Thr	Phe
1220						1225					1230			
Leu	Lys	Ile	Pro	Pro	Tyr	Asn	Leu	Leu	Glu	Asp	Val	Glu	Ile	Ser
1235						1240					1245			
Cys	Gln	Cys	Thr	Ile	Lys	Gln	Val	Val	Lys	Lys	Ile	Lys	Val	Ile
1250						1255					1260			
Ile	Thr	Lys	Asn	Asp	Thr	Val	Leu	Leu	Lys	Arg	Glu	Val	Gln	Ser
1265						1270					1275			
Glu	Ser	Thr	Leu	Asp	Asp	Lys	Ile	Tyr	Lys	Cys	Glu	His	Glu	Asn
1280						1285					1290			
Phe	Ile	Asn	Pro	Arg	Val	Asn	Lys	Thr	Phe	Asp	Glu	Asn	Val	Glu
1295						1300					1305			
Tyr	Thr	Cys	Asn	Ile	Lys	Ile	Glu	Asn	Phe	Phe	Asn	Tyr	Ile	Gln
1310						1315					1320			
Ile	Phe	Cys	Pro	Ala	Lys	Asp	Leu	Gly	Ile	Tyr	Lys	Asn	Ile	Gln
1325						1330					1335			
Met	Tyr	Tyr	Asp	Ile	Val	Lys	Pro	Thr	Arg	Val	Pro	Gln	Phe	Lys
1340						1345					1350			
Lys	Phe	Asn	Asn	Glu	Glu	Leu	His	Lys	Leu	Ile	Pro	Asn	Ser	Glu
1355						1360					1365			
Met	Leu	His	Lys	Thr	Lys	Glu	Met	Leu	Ile	Leu	Tyr	Asn	Glu	Glu
1370						1375					1380			
Lys	Val	Asp	Leu	Leu	His	Phe	Tyr	Val	Phe	Leu	Pro	Ile	Tyr	Ile
1385						1390					1395			
Lys	Asp	Ile	Tyr	Glu	Phe	Asn	Ile	Val	Cys	Asp	Asn	Ser	Lys	Thr
1400						1405					1410			
Met	Trp	Lys	Asn	Gln	Leu	Gly	Gly	Lys	Val	Ile	Tyr	His	Ile	Thr
1415						1420					1425			
Val	Ser	Lys	Arg	Glu	Gln	Lys	Val	Lys	Gly	Cys	Ser	Phe	Asp	Asn
1430						1435					1440			
Glu	His	Ala	His	Met	Phe	Ser	Tyr	Asn	Lys	Thr	Asn	Val	Lys	Asn
1445						1450					1455			

ES 2 752 323 T3

Cys	Ile	Ile	Asp	Ala	Lys	Pro	Lys	Asp	Leu	Ile	Gly	Phe	Val	Cys
1460						1465					1470			
Pro	Ser	Gly	Thr	Leu	Lys	Leu	Thr	Asn	Cys	Phe	Lys	Asp	Ala	Ile
1475						1480					1485			
Val	His	Thr	Asn	Leu	Thr	Asn	Ile	Asn	Gly	Ile	Leu	Tyr	Leu	Lys
1490						1495					1500			
Asn	Asn	Leu	Ala	Asn	Phe	Thr	Tyr	Lys	His	Gln	Phe	Asn	Tyr	Met
1505						1510					1515			
Glu	Ile	Pro	Ala	Leu	Met	Asp	Asn	Asp	Ile	Ser	Phe	Lys	Cys	Ile
1520						1525					1530			
Cys	Val	Asp	Leu	Lys	Lys	Lys	Lys	Tyr	Asn	Val	Lys	Ser	Pro	Leu
1535						1540					1545			
Gly	Pro	Lys	Val	Leu	Arg	Ala	Leu	Tyr	Lys	Lys	Leu	Asn	Ile	Lys
1550						1555					1560			
Phe	Asp	Asn	Tyr	Val	Thr	Gly	Thr	Asp	Gln	Asn	Lys	Tyr	Leu	Met
1565						1570					1575			
Thr	Tyr	Met	Asp	Leu	His	Leu	Ser	His	Lys	Arg	Asn	Tyr	Leu	Lys
1580						1585					1590			
Glu	Leu	Phe	His	Asp	Leu	Gly	Lys	Lys	Lys	Pro	Ala	Asp	Thr	Asp
1595						1600					1605			
Ala	Asn	Pro	Glu	Ser	Ile	Ile	Glu	Ser	Leu	Ser	Ile	Asn	Glu	Ser
1610						1615					1620			
Asn	Glu	Ser	Gly	Pro	Phe	Pro	Thr	Gly	Asp	Val	Asp	Ala	Glu	His
1625						1630					1635			
Leu	Ile	Leu	Glu	Gly	Tyr	Asp	Thr	Trp	Glu	Ser	Leu	Tyr	Asp	Glu
1640						1645					1650			
Gln	Leu	Glu	Glu	Val	Ile	Tyr	Asn	Asp	Ile	Glu	Ser	Leu	Glu	Leu
1655						1660					1665			
Lys	Asp	Ile	Glu	Gln	Tyr	Val	Leu	Gln	Val	Asn	Leu	Lys	Ala	Pro
1670						1675					1680			
Lys	Leu	Met	Met	Ser	Ala	Gln	Ile	His	Asn	Asn	Arg	His	Val	Cys
1685						1690					1695			
Asp	Phe	Ser	Lys	Asn	Asn	Leu	Ile	Val	Pro	Glu	Ser	Leu	Lys	Lys

ES 2 752 323 T3

1700		1705		1710
Lys Glu Glu Leu Gly Gly Asn Pro Val Asn Ile His Cys Tyr Ala	1715	1720		1725
Leu Leu Lys Pro Leu Asp Thr Leu Tyr Val Lys Cys Pro Thr Ser	1730	1735		1740
Lys Asp Asn Tyr Glu Ala Ala Lys Val Asn Ile Ser Glu Asn Asp	1745	1750		1755
Asn Glu Tyr Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Ile Glu Lys Arg Phe	1760	1765		1770
His Asn Phe Glu Thr Leu Glu Ser Lys Lys Pro Gly Asn Gly Asp	1775	1780		1785
Val Val Val His Asn Gly Val Val Asp Thr Gly Pro Val Leu Asp	1790	1795		1800
Asn Ser Thr Phe Glu Lys Tyr Phe Lys Asn Ile Lys Ile Lys Pro	1805	1810		1815
Asp Lys Phe Phe Glu Lys Val Ile Asn Glu Tyr Asp Asp Thr Glu	1820	1825		1830
Glu Glu Lys Asp Leu Glu Ser Ile Leu Pro Gly Ala Ile Val Ser	1835	1840		1845
Pro Met Lys Val Leu Lys Lys Lys Asp Pro Phe Thr Ser Tyr Ala	1850	1855		1860
Ala Phe Val Val Pro Pro Ile Val Pro Lys Asp Leu His Phe Lys	1865	1870		1875
Val Glu Cys Asn Asn Thr Glu Tyr Lys Asp Glu Asn Gln Tyr Ile	1880	1885		1890
Ser Gly Tyr Asn Gly Ile Ile His Ile Asp Ile Ser Asn Ser Asn	1895	1900		1905
Arg Lys Ile Asn Gly Cys Asp Phe Ser Thr Asn Asn Ser Ser Ile	1910	1915		1920
Leu Thr Ser Ser Val Lys Leu Val Asn Gly Glu Thr Lys Asn Cys	1925	1930		1935
Glu Ile Asn Ile Asn Asn Asn Glu Val Phe Gly Ile Ile Cys Asp	1940	1945		1950

Asn Glu 1955	Thr Asn Leu Asp 1960	Glu Lys Cys Phe His 1965	Glu Ile Tyr
Ser Lys 1970	Asp Asn Lys Thr Val 1975	Lys Lys Phe Arg Glu 1980	Val Ile Pro
Asn Ile 1985	Asp Ile Phe Ser Leu 1990	His Asn Ser Asn Lys 1995	Lys Lys Val
Ala Tyr 2000	Ala Lys Val Pro Leu 2005	Asp Tyr Ile Asn Lys 2010	Leu Leu Phe
Ser Cys 2015	Ser Cys Lys Thr Ser 2020	His Thr Asn Thr Ile 2025	Gly Thr Met
Lys Val 2030	Thr Leu Asn Lys Asp 2035	Glu Lys Glu Glu Glu 2040	Asp Phe Lys
Thr Ala 2045	Gln Gly Ile Lys His 2050	Asn Asn Val His Leu 2055	Cys Asn Phe
Phe Asp 2060	Asn Pro Glu Leu Thr 2065	Phe Asp Asn Asn Lys 2070	Ile Val Leu
Cys Lys 2075	Ile Asp Ala Glu Leu 2080	Phe Ser Glu Val Ile 2085	Ile Gln Leu
Pro Ile 2090	Phe Gly Thr Lys Asn 2095	Val Glu Glu Gly Val 2100	Gln Asn Glu
Glu Tyr 2105	Lys Lys Phe Ser Leu 2110	Lys Pro Ser Leu Val 2115	Phe Asp Asp
Asn Asn 2120	Asn Asp Ile Lys Val 2125	Ile Gly Lys Glu Lys 2130	Asn Glu Val
Ser Ile 2135	Ser Leu Ala Leu Lys 2140	Gly Val Tyr Gly Asn 2145	Arg Ile Phe
Thr Phe 2150	Asp Lys Asn Gly Lys 2155	Lys Gly Glu Gly Ile 2160	Ser Phe Phe
Ile Pro 2165	Pro Ile Lys Gln Asp 2170	Thr Asp Leu Lys Phe 2175	Ile Ile Asn
Glu Thr 2180	Ile Asp Asn Ser Asn 2185	Ile Lys Gln Arg Gly 2190	Leu Ile Tyr

ES 2 752 323 T3

Ile Phe Val Arg Lys Asn Val Ser Glu Asn Ser Phe Lys Leu Cys	2195	2200	2205
Asp Phe Thr Thr Gly Ser Thr Ser Leu Met Glu Leu Asn Ser Gln	2210	2215	2220
Val Lys Glu Lys Lys Cys Thr Val Lys Ile Lys Lys Gly Asp Ile	2225	2230	2235
Phe Gly Leu Lys Cys Pro Lys Gly Phe Ala Ile Phe Pro Gln Ala	2240	2245	2250
Cys Phe Ser Asn Val Leu Leu Glu Tyr Tyr Lys Ser Asp Tyr Glu	2255	2260	2265
Asp Ser Glu His Ile Asn Tyr Tyr Ile His Lys Asp Lys Lys Tyr	2270	2275	2280
Asn Leu Lys Pro Lys Asp Val Ile Glu Leu Met Asp Glu Asn Phe	2285	2290	2295
Arg Glu Leu Gln Asn Ile Gln Gln Tyr Thr Gly Ile Ser Asn Ile	2300	2305	2310
Thr Asp Val Leu His Phe Lys Asn Phe Asn Leu Gly Asn Leu Pro	2315	2320	2325
Leu Asn Phe Lys Asn His Tyr Ser Thr Ala Tyr Ala Lys Val Pro	2330	2335	2340
Asp Thr Phe Asn Ser Ile Ile Asn Phe Ser Cys Asn Cys Tyr Asn	2345	2350	2355
Pro Glu Lys His Val Tyr Gly Thr Met Gln Val Glu Ser Asp Asn	2360	2365	2370
Arg Asn Phe Asp Asn Ile Lys Lys Asn Glu Asn Val Ile Lys Asn	2375	2380	2385
Phe Leu Leu Pro Asn Ile Glu Lys Tyr Ala Leu Leu Leu Asp Asp	2390	2395	2400
Glu Glu Arg Gln Lys Lys Ile Lys Gln Gln Gln Glu Glu Glu Gln	2405	2410	2415
Gln Glu Gln Ile Leu Lys Asp Gln Asp Asp Arg Leu Ser Arg His	2420	2425	2430

ES 2 752 323 T3

Asp	Asp	Tyr	Asn	Lys	Asn	His	Thr	Tyr	Ile	Leu	Tyr	Asp	Ser	Asn
2435						2440					2445			
Glu	His	Ile	Cys	Asp	Tyr	Glu	Lys	Asn	Glu	Ser	Leu	Ile	Ser	Thr
2450						2455					2460			
Leu	Pro	Asn	Asp	Thr	Lys	Lys	Ile	Gln	Lys	Ser	Ile	Cys	Lys	Ile
2465						2470					2475			
Asn	Ala	Lys	Ala	Leu	Asp	Val	Val	Thr	Ile	Lys	Cys	Pro	His	Thr
2480						2485					2490			
Lys	Asn	Phe	Thr	Pro	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Asn	Ser	Ser	Leu	Ile
2495						2500					2505			
Thr	Asn	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Ile	Thr	Phe	Asp	Lys	Lys	Asn	Phe
2510						2515					2520			
Val	Thr	Tyr	Ile	Asp	Pro	Thr	Lys	Lys	Thr	Phe	Ser	Leu	Lys	Asp
2525						2530					2535			
Ile	Tyr	Ile	Gln	Ser	Phe	Tyr	Gly	Val	Ser	Leu	Asp	His	Leu	Asn
2540						2545					2550			
Gln	Ile	Lys	Lys	Ile	His	Glu	Glu	Trp	Asp	Asp	Val	His	Leu	Phe
2555						2560					2565			
Tyr	Pro	Pro	His	Asn	Val	Leu	His	Asn	Val	Val	Leu	Asn	Asn	His
2570						2575					2580			
Ile	Val	Asn	Leu	Ser	Ser	Ala	Leu	Glu	Gly	Val	Leu	Phe	Met	Lys
2585						2590					2595			
Ser	Lys	Val	Thr	Gly	Asp	Glu	Thr	Ala	Thr	Lys	Lys	Asn	Thr	Thr
2600						2605					2610			
Leu	Pro	Thr	Asp	Gly	Val	Ser	Ser	Ile	Leu	Ile	Pro	Pro	Tyr	Val
2615						2620					2625			
Lys	Glu	Asp	Ile	Thr	Phe	His	Leu	Phe	Cys	Gly	Lys	Ser	Thr	Thr
2630						2635					2640			
Lys	Lys	Pro	Asn	Lys	Lys	Asn	Thr	Ser	Leu	Ala	Leu	Ile	His	Ile
2645						2650					2655			
His	Ile	Ser	Ser	Asn	Arg	Asn	Ile	Ile	His	Gly	Cys	Asp	Phe	Leu
2660						2665					2670			
Tyr	Leu	Glu	Asn	Gln	Thr	Asn	Asp	Ala	Ile	Ser	Asn	Asn	Asn	Asn

ES 2 752 323 T3

2675	2680	2685
Asn Ser Tyr Ser Ile Phe Thr 2690	His Asn Lys Asn Thr 2695	Glu Asn Asn 2700
Leu Ile Cys Asp Ile Ser 2705	Leu Ile Pro Lys Thr 2710	Val Ile Gly Ile 2715
Lys Cys Pro Asn Lys Lys 2720	Leu Asn Pro Gln Thr 2725	Cys Phe Asp Glu 2730
Val Tyr Tyr Val Lys Gln 2735	Glu Asp Val Pro Ser 2740	Lys Thr Ile Thr 2745
Ala Asp Lys Tyr Asn Thr 2750	Phe Ser Lys Asp Lys 2755	Ile Gly Asn Ile 2760
Leu Lys Asn Ala Ile Ser 2765	Ile Asn Asn Pro Asp 2770	Glu Lys Asp Asn 2775
Thr Tyr Thr Tyr Leu Ile 2780	Leu Pro Glu Lys Phe 2785	Glu Glu Glu Leu 2790
Ile Asp Thr Lys Lys Val 2795	Leu Ala Cys Thr Cys 2800	Asp Asn Lys Tyr 2805
Ile Ile His Met Lys Ile 2810	Glu Lys Ser Thr Met 2815	Asp Lys Ile Lys 2820
Ile Asp Glu Lys Lys Thr 2825	Ile Gly Lys Asp Ile 2830	Cys Lys Tyr Asp 2835
Val Thr Thr Lys Val Ala 2840	Thr Cys Glu Ile Ile 2845	Asp Thr Ile Asp 2850
Ser Ser Val Leu Lys Glu 2855	His His Thr Val His 2860	Tyr Ser Ile Thr 2865
Leu Ser Arg Trp Asp Lys 2870	Leu Ile Ile Lys Tyr 2875	Pro Thr Asn Glu 2880
Lys Thr His Phe Glu Asn 2885	Phe Phe Val Asn Pro 2890	Phe Asn Leu Lys 2895
Asp Lys Val Leu Tyr Asn 2900	Tyr Asn Lys Pro Ile 2905	Asn Ile Glu His 2910
Ile Leu Pro Gly Ala Ile 2915	Thr Thr Asp Ile Tyr 2920	Asp Thr Arg Thr 2925

Lys Ile Lys Gln Tyr Ile Leu Arg Ile Pro Pro Tyr Val His Lys
2930 2935 2940

Asp Ile His Phe Ser Leu Glu Phe Asn Asn Ser Leu Ser Leu Thr
2945 2950 2955

Lys Gln Asn Gln Asn Ile Ile Tyr Gly Asn Val Ala Lys Ile Phe
2960 2965 2970

Ile His Ile Asn Gln Gly Tyr Lys Glu Ile His Gly Cys Asp Phe
2975 2980 2985

Thr Gly Lys Tyr Ser His Leu Phe Thr Tyr Ser Lys Lys Pro Leu
2990 2995 3000

Pro Asn Asp Asp Asp Ile Cys Asn Val Thr Ile Gly Asn Asn Thr
3005 3010 3015

Phe Ser Gly Phe Ala Cys Leu Ser His Phe Glu Leu Lys Pro Asn
3020 3025 3030

Asn Cys Phe Ser Ser Val Tyr Asp Tyr Asn Glu Ala Asn Lys Val
3035 3040 3045

Lys Lys Leu Phe Asp Leu Ser Thr Lys Val Glu Leu Asp His Ile
3050 3055 3060

Lys Gln Asn Thr Ser Gly Tyr Thr Leu Ser Tyr Ile Ile Phe Asn
3065 3070 3075

Lys Glu Ser Thr Lys Leu Lys Phe Ser Cys Thr Cys Ser Ser Asn
3080 3085 3090

Tyr Ser Asn Tyr Thr Ile Arg Ile Thr Phe Asp Pro Asn Tyr Ile
3095 3100 3105

Ile Pro Glu Pro Gln Ser Arg Ala Ile Ile Lys Tyr Val Asp Leu
3110 3115 3120

Gln Asp Lys Asn Phe Ala Lys Tyr Leu Arg Lys Leu
3125 3130 3135

<210> 20
<211> 76
<212> ADN
<213> Gripe A

<220>
<223> Cebador directo, Anhui/Indonesia, Vietnam

<400> 20

		cacccatggga gtgaaagtgc tttttgccct tatttgtatt gctgtggccg aggcctgcga	60
		tcttgatggt gttaag	76
5	<210> 21 <211> 75 <212> ADN <213> Gripe A		
	<220> <223> Cebador directo, dominio globular, California		
	<400> 21		
		cacccatggga gtgaaagtgc tttttgccct tatttgtatt gctgtggccg aggcctgtaa	60
		gttgaggggt gttgc	75
10	<210> 22 <211> 20 <212> ADN <213> Virus de mosaico de alfalfa		
15	<220> <223> Cebador inverso		
	<400> 22 tcaatgacga tcaagatcgt 20		
20	<210> 23 <211> 22 <212> PRT <213> Gripe A		
	<220> <223> Proteína de matriz 2, California/04/2009/H1N1, Péptido M2		
25	<300> <308> ACP44153		
	<400> 23		
		Leu Thr Glu Val Glu Thr Pro Thr Arg Ser Glu Trp Glu Cys Arg Cys	
		1 5 10 15	
		Ser Asp Ser Ser Asp Pro	
		20	
30	<210> 24 <211> 498 <212> PRT <213> Gripe A		
	<220> <223> Proteína de la nucleocápsida, California/04/2009/H1N1, NP		
35	<300> <308> ACP41106		
	<400> 24		

ES 2 752 323 T3

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

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

Ile Gly Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Ile Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys
35 40 45

Leu Ser Asp Tyr Asp Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Ile Thr Ile Glu
50 55 60

Arg Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Lys Tyr Leu Glu
65 70 75 80

Glu His Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile
85 90 95

Tyr Arg Arg Val Asp Gly Lys Trp Met Arg Glu Leu Ile Leu Tyr Asp
100 105 110

Lys Glu Glu Ile Arg Arg Val Trp Arg Gln Ala Asn Asn Gly Glu Asp
115 120 125

Ala Thr Ala Gly Leu Thr His Ile Met Ile Trp His Ser Asn Leu Asn
130 135 140

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

Pro Arg Met Cys Ser Leu Met Gln Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser
165 170 175

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Val Lys Gly Val Gly Thr Ile Ala Met Glu
180 185 190

Leu Ile Arg Met Ile Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg
195 200 205

Gly Glu Asn Gly Arg Arg Thr Arg Val Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn
210 215 220

Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Arg Ala Met Met Asp
225 230 235 240

Gln Val Arg Glu Ser Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu
245 250 255

ES 2 752 323 T3

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

<210> 25
 <211> 568

<212> PRT
<213> Gripe A

<220>
<223> Hemaglutinina, ganso de cabeza de bar/Qinghai/05/2005/H5N1, HAQ

5
<300>
<308> ABA29447
<400> 25

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

ES 2 752 323 T3

Thr	Thr	Tyr	Ile	Ser	Val	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Asn	Gln	Arg	Leu	Val
210						215					220				
Pro	Lys	Ile	Ala	Thr	Arg	Ser	Lys	Val	Asn	Gly	Gln	Ser	Gly	Arg	Met
225					230					235					240
Glu	Phe	Phe	Trp	Thr	Ile	Leu	Lys	Pro	Asn	Asp	Ala	Ile	Asn	Phe	Glu
				245					250					255	
Ser	Asn	Gly	Asn	Phe	Ile	Ala	Pro	Glu	Asn	Ala	Tyr	Lys	Ile	Val	Lys
			260					265					270		
Lys	Gly	Asp	Ser	Thr	Ile	Met	Lys	Ser	Glu	Leu	Glu	Tyr	Gly	Asn	Cys
		275					280					285			
Asn	Thr	Lys	Cys	Gln	Thr	Pro	Ile	Gly	Ala	Ile	Asn	Ser	Ser	Met	Pro
						295					300				
Phe	His	Asn	Ile	His	Pro	Leu	Thr	Ile	Gly	Glu	Cys	Pro	Lys	Tyr	Val
305					310					315					320
Lys	Ser	Asn	Arg	Leu	Val	Leu	Ala	Thr	Gly	Leu	Arg	Asn	Ser	Pro	Gln
				325					330					335	
Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Lys	Lys	Arg	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly
			340					345					350		
Phe	Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Gln	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr
		355				360					365				
His	His	Ser	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ala	Ala	Asp	Lys	Glu	Ser
		370				375					380				
Thr	Gln	Lys	Ala	Ile	Asp	Gly	Val	Thr	Asn	Lys	Val	Asn	Ser	Ile	Ile
385					390					395					400
Asp	Lys	Met	Asn	Thr	Gln	Phe	Glu	Ala	Val	Gly	Arg	Glu	Phe	Asn	Asn
				405					410					415	
Leu	Glu	Arg	Arg	Ile	Glu	Asn	Leu	Asn	Lys	Lys	Met	Glu	Asp	Gly	Phe
			420					425					430		
Leu	Asp	Val	Trp	Thr	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Leu	Met	Glu	Asn
		435					440					445			
Glu	Arg	Thr	Leu	Asp	Phe	His	Asp	Ser	Asn	Val	Lys	Asn	Leu	Tyr	Asp
		450				455					460				
Lys	Val	Arg	Leu	Gln	Leu	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Glu	Leu	Gly	Asn	Glu

ES 2 752 323 T3

465		470		475		480
Cys Phe Glu Phe Tyr His Arg Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val						
		485		490		495
Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala Arg Leu						
		500		505		510
Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly Thr Tyr						
		515		520		525
Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Ala Leu Ala						
		530		535		540
Ile Met Val Ala Gly Leu Ser Leu Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu						
		545		550		555
						560
Gln Cys Arg Ile Ala Phe Lys Val						
		565				

<210> 26
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Gripe A

5

<220>
 <223> Neuraminidasa, Anhui/1/2005/H5N1, NAA

<300>
 <308> ABU94738

10

<400> 26

ES 2 752 323 T3

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

ES 2 752 323 T3

100					105					110					
Phe	Leu	Thr	Gln	Gly	Ala	Leu	Leu	Asn	Asp	Lys	His	Ser	Asn	Gly	Thr
		115					120					125			
Val	Lys	Asp	Arg	Ser	Pro	His	Arg	Thr	Leu	Met	Ser	Cys	Pro	Val	Gly
	130					135					140				
Glu	Ala	Pro	Ser	Pro	Tyr	Asn	Ser	Arg	Phe	Glu	Ser	Val	Ala	Trp	Ser
145					150					155					160
Ala	Ser	Ala	Cys	His	Asp	Gly	Thr	Ser	Trp	Leu	Thr	Ile	Gly	Ile	Ser
				165					170					175	
Gly	Pro	Asp	Asn	Gly	Ala	Val	Ala	Val	Leu	Lys	Tyr	Asn	Gly	Ile	Ile
			180					185					190		
Thr	Asp	Thr	Ile	Lys	Ser	Trp	Arg	Asn	Asn	Ile	Leu	Arg	Thr	Gln	Glu
		195					200					205			
Ser	Glu	Cys	Ala	Cys	Val	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Thr	Val	Met	Thr	Asp
	210					215					220				
Gly	Pro	Ser	Asn	Gly	Gln	Ala	Ser	Tyr	Lys	Ile	Phe	Lys	Met	Glu	Lys
225					230					235					240
Gly	Lys	Val	Val	Lys	Ser	Val	Glu	Leu	Asn	Ala	Pro	Asn	Tyr	His	Tyr
				245					250					255	
Glu	Glu	Cys	Ser	Cys	Tyr	Pro	Gly	Ala	Gly	Glu	Ile	Thr	Cys	Val	Cys
			260					265					270		
Arg	Asp	Asn	Trp	His	Gly	Ser	Asn	Arg	Pro	Trp	Val	Ser	Phe	Asn	Gln
		275					280					285			
Asn	Leu	Glu	Tyr	Gln	Ile	Gly	Tyr	Ile	Cys	Ser	Gly	Val	Phe	Gly	Asp
	290					295					300				
Asn	Pro	Arg	Pro	Asn	Asp	Gly	Thr	Gly	Ser	Cys	Gly	Pro	Val	Ser	Pro
305					310					315					320
Asn	Gly	Ala	Tyr	Gly	Ile	Lys	Gly	Phe	Ser	Phe	Lys	Tyr	Gly	Asn	Gly
				325					330					335	
Val	Trp	Ile	Gly	Arg	Thr	Lys	Ser	Thr	Asn	Ser	Arg	Ser	Gly	Phe	Glu
			340					345					350		
Met	Ile	Trp	Asp	Pro	Asn	Gly	Trp	Thr	Glu	Thr	Asp	Ser	Asn	Phe	Ser
		355					360					365			

Val Lys Gln Asp Ile Val Ala Ile Thr Asp Trp Ser Gly Tyr Ser Gly
370 375 380

Ser Phe Val Gln His Pro Glu Leu Thr Gly Leu Asp Cys Ile Arg Pro
385 390 395 400

Cys Phe Trp Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Pro Lys Glu Ser Thr Ile
405 410 415

Trp Thr Ser Gly Ser Ser Ile Ser Phe Cys Gly Val Asn Ser Asp Thr
420 425 430

Val Gly Trp Ser Trp Pro Asp Gly Ala Glu Leu Pro Phe Thr Ile Asp
435 440 445

Lys

<210> 27

<211> 436

<212> PRT

<213> Gripe A

<220>

<223> Neuraminidasa, Indonesia/5/2005/H5N1, NAI

<300>

<308>ABP51965

<400> 27

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Ile Cys Met Val
1 5 10 15

Ile Gly Ile Val Ser Leu Met Leu Gln Ile Gly Asn Met Ile Ser Ile
20 25 30

Trp Val Ile His Ser Ile Gln Thr Gly Asn Gln His Gln Ala Glu Ser
35 40 45

Ile Ser Asn Thr Asn Pro Leu Thr Glu Lys Ala Val Ala Ser Val Thr
50 55 60

Leu Ala Gly Asn Ser Ser Leu Cys Pro Ile Arg Gly Trp Ala Val His
65 70 75 80

Ser Lys Asp Asn Asn Ile Arg Ile Gly Ser Lys Gly Asp Val Phe Val
85 90 95

Ile Arg Glu Pro Phe Ile Ser Cys Ser His Leu Glu Cys Arg Thr Phe
100 105 110

ES 2 752 323 T3

Phe Leu Thr Gln Gly Ala Leu Leu Asn Asp Lys His Ser Asn Gly Thr
 115 120 125
 Val Lys Asp Arg Ser Pro His Arg Thr Leu Met Ser Cys Pro Val Gly
 130 135 140
 Glu Ala Pro Ser Pro Tyr Asn Ser Arg Phe Glu Ser Val Ala Trp Ser
 145 150 155 160
 Ala Ser Ala Cys His Asp Gly Thr Ser Trp Leu Thr Ile Gly Ile Ser
 165 170 175
 Gly Pro Asp Asn Glu Ala Val Ala Val Leu Lys Tyr Asn Gly Ile Ile
 180 185 190
 Thr Asp Thr Ile Lys Ser Trp Arg Asn Asp Ile Leu Arg Thr Gln Glu
 195 200 205
 Ser Glu Cys Ala Cys Val Asn Gly Ser Cys Phe Thr Val Met Thr Asp
 210 215 220
 Gly Pro Ser Asn Gly Gln Ala Ser Tyr Lys Ile Phe Lys Met Glu Lys
 225 230 235 240
 Gly Lys Val Val Lys Ser Val Glu Leu Asp Ala Pro Asn Tyr His Tyr
 245 250 255
 Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Asp Ala Gly Glu Ile Thr Cys Val Cys
 260 265 270
 Arg Asp Asn Trp His Gly Ser Asn Arg Pro Trp Val Ser Phe Asn Gln
 275 280 285
 Asn Leu Glu Tyr Gln Ile Gly Tyr Ile Cys Ser Gly Val Phe Gly Asp
 290 295 300
 Asn Pro Arg Pro Asn Asp Gly Thr Gly Ser Cys Gly Pro Met Ser Pro
 305 310 315 320
 Asn Gly Ala Tyr Gly Val Lys Gly Phe Ser Phe Lys Tyr Gly Asn Gly
 325 330 335
 Val Trp Ile Gly Arg Thr Lys Ser Thr Asn Ser Arg Ser Gly Phe Glu
 340 345 350
 Met Ile Trp Asp Pro Asn Gly Trp Thr Gly Thr Asp Ser Ser Phe Ser
 355 360 365

Val Lys Gln Asp Ile Val Ala Ile Thr Asp Trp Ser Gly Tyr Ser Gly
370 375 380

Ser Phe Val Gln His Pro Glu Leu Thr Gly Leu Asp Cys Ile Arg Pro
385 390 395 400

Cys Phe Trp Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Pro Lys Glu Ser Thr Ile
405 410 415

Trp Thr Ser Gly Ser Ser Ile Ser Phe Cys Gly Val Asn Ser Asp Thr
420 425 430

Val Ser Trp Ser
435

<210> 28

<211> 471

<212> PRT

<213> Gripe A

<220>

<223> Neuraminidasa, Países Bajos/219/2003/H7N7, NANL

<300>

<308> AAR 11367

<400> 28

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

Leu Ser Val Leu Asn Leu Leu Ile Gly Ile Ser Asn Val Gly Leu Asn
20 25 30

Val Ser Leu His Leu Lys Glu Lys Gly Pro Lys Gln Glu Glu Asn Leu
35 40 45

Thr Cys Thr Thr Ile Asn Gln Asn Asn Thr Thr Val Val Glu Asn Thr
50 55 60

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

Pro Ser Tyr Leu Leu Leu Asn Lys Ser Leu Cys Asn Val Glu Gly Trp
85 90 95

Val Val Ile Ala Lys Asp Asn Ala Val Arg Phe Gly Glu Ser Glu Gln
100 105 110

Ile Ile Val Thr Arg Glu Pro Tyr Val Ser Cys Asp Pro Thr Gly Cys
115 120 125

Lys Met Tyr Ala Leu His Gln Gly Thr Thr Ile Arg Asn Lys His Ser
 130 135 140

Asn Gly Thr Ile His Asp Arg Thr Ala Phe Arg Gly Leu Ile Ser Thr
 145 150 155 160

Pro Leu Gly Thr Pro Pro Thr Val Ser Asn Ser Asp Phe Met Cys Val
 165 170 175

Gly Trp Ser Ser Thr Thr Cys His Asp Gly Ile Ala Arg Met Thr Ile
 180 185 190

Cys Ile Gln Gly Asn Asn Asp Asn Ala Thr Ala Thr Val Tyr Tyr Asn
 195 200 205

Arg Arg Leu Thr Thr Thr Ile Lys Thr Trp Ala Arg Asn Ile Leu Arg
 210 215 220

Thr Gln Glu Ser Glu Cys Val Cys His Asn Gly Thr Cys Ala Val Val
 225 230 235 240

Met Thr Asp Gly Ser Ala Ser Ser Gln Ala Tyr Thr Lys Val Met Tyr
 245 250 255

Phe His Lys Gly Leu Val Val Lys Glu Glu Glu Leu Arg Gly Ser Ala
 260 265 270

Arg His Ile Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Gly His Asn Gln Lys Val Thr
 275 280 285

Cys Val Cys Arg Asp Asn Trp Gln Gly Ala Asn Arg Pro Ile Ile Glu
 290 295 300

Ile Asp Met Ser Thr Leu Glu His Thr Ser Arg Tyr Val Cys Thr Gly
 305 310 315 320

Ile Leu Thr Asp Thr Ser Arg Pro Gly Asp Lys Ser Ser Gly Asp Cys
 325 330 335

Ser Asn Pro Ile Thr Gly Ser Pro Gly Val Pro Gly Val Lys Gly Phe
 340 345 350

Gly Phe Leu Asn Gly Asp Asn Thr Trp Leu Gly Arg Thr Ile Ser Pro
 355 360 365

Arg Ser Arg Ser Gly Phe Glu Met Leu Lys Ile Pro Asn Ala Gly Thr
 370 375 380

ES 2 752 323 T3

Asp Pro Asn Ser Arg Ile Ala Glu Arg Gln Glu Ile Val Asp Asn Asn
385 390 395 400

Asn Trp Ser Gly Tyr Ser Gly Ser Phe Ile Asp Tyr Trp Asn Asp Asn
405 410 415

Ser Glu Cys Tyr Asn Pro Cys Phe Tyr Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg
420 425 430

Pro Glu Glu Ala Lys Tyr Val Trp Trp Ala Ser Asn Ser Leu Ile Ala
435 440 445

Leu Cys Gly Ser Pro Phe Pro Val Gly Ser Gly Ser Phe Pro Asp Gly
450 455 460

Ala Gln Ile Gln Tyr Phe Ser
465 470

<210> 29

<211> 449

<212> PRT

<213> Gripe A

<220>

<223> Neuraminidasa, ganso de cabeza de bar/Qinghai/05/2005/H5N1, NAQ

<300>

<308> ABA29448

<400> 29

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Ile Cys Met Val
1 5 10 15

Ile Gly Ile Val Ser Leu Met Leu Gln Ile Gly Asn Met Ile Ser Ile
20 25 30

Trp Val Ser His Ser Ile Gln Thr Gly Asn Gln Arg Gln Ala Glu Pro
35 40 45

Ile Ser Asn Thr Lys Phe Leu Thr Glu Lys Ala Val Ala Ser Val Thr
50 55 60

Leu Ala Gly Asn Ser Ser Leu Cys Pro Ile Ser Gly Trp Ala Val Tyr
65 70 75 80

Ser Lys Asp Asn Ser Ile Arg Ile Gly Ser Arg Gly Asp Val Phe Val
85 90 95

Ile Arg Glu Pro Phe Ile Ser Cys Ser His Leu Glu Cys Arg Thr Phe
100 105 110

ES 2 752 323 T3

Phe Leu Thr Gln Gly Ala Leu Leu Asn Asp Lys His Ser Asn Gly Thr
 115 120 125
 Val Lys Asp Arg Ser Pro His Arg Thr Leu Met Ser Cys Pro Val Gly
 130 135 140
 Glu Ala Pro Ser Pro Tyr Asn Ser Arg Phe Glu Ser Val Ala Trp Ser
 145 150 155 160
 Ala Ser Ala Cys His Asp Gly Thr Ser Trp Leu Thr Ile Gly Ile Ser
 165 170 175
 Gly Pro Asp Asn Gly Ala Val Ala Val Leu Lys Tyr Asn Gly Ile Ile
 180 185 190
 Thr Asp Thr Ile Lys Ser Trp Arg Asn Asn Ile Leu Arg Thr Gln Glu
 195 200 205
 Ser Glu Cys Ala Cys Val Asn Gly Ser Cys Phe Thr Val Met Thr Asp
 210 215 220
 Gly Pro Ser Asn Gly Gln Ala Ser Tyr Lys Ile Phe Lys Met Glu Lys
 225 230 235 240
 Gly Lys Val Val Lys Ser Val Glu Leu Asp Ala Pro Asn Tyr His Tyr
 245 250 255
 Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Asp Ala Gly Glu Ile Thr Cys Val Cys
 260 265 270
 Arg Asp Asn Trp His Gly Ser Asn Arg Pro Trp Val Ser Phe Asn Gln
 275 280 285
 Asn Leu Glu Tyr Gln Ile Gly Tyr Ile Cys Ser Gly Val Phe Gly Asp
 290 295 300
 Asn Pro Arg Pro Asn Asp Gly Thr Gly Ser Cys Gly Pro Val Ser Pro
 305 310 315 320
 Asn Gly Ala Tyr Gly Val Lys Gly Phe Ser Phe Lys Tyr Gly Asn Gly
 325 330 335
 Val Trp Ile Gly Arg Thr Lys Ser Thr Asn Ser Arg Ser Gly Phe Glu
 340 345 350
 Met Ile Trp Asp Pro Asn Gly Trp Thr Gly Thr Asp Ser Ser Phe Ser
 355 360 365
 Val Lys Gln Asp Ile Val Ala Ile Thr Asp Trp Ser Gly Tyr Ser Gly

ES 2 752 323 T3

370

375

380

Ser Phe Val Gln His Pro Glu Leu Thr Gly Leu Asp Cys Ile Arg Pro
385 390 395 400

Cys Phe Trp Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Pro Lys Glu Ser Thr Ile
405 410 415

Trp Thr Ser Gly Ser Ser Ile Ser Phe Cys Gly Val Asn Ser Asp Thr
420 425 430

Val Ser Trp Ser Trp Pro Asp Gly Ala Glu Leu Pro Phe Thr Ile Asp
435 440 445

Lys

<210> 30

<211> 449

<212> PRT

<213> Gripe A

<220>

<223> Neuraminidasa, Vietnam/1194/2004/H5N1, NAV

<300>

<308>ABP52007

<400> 30

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Ile Cys Met Val
1 5 10 15

Thr Gly Ile Val Ser Leu Met Leu Gln Ile Gly Asn Met Ile Ser Ile
20 25 30

Trp Val Ser His Ser Ile His Thr Gly Asn Gln His Gln Ser Glu Pro
35 40 45

Ile Ser Asn Thr Asn Leu Leu Thr Glu Lys Ala Val Ala Ser Val Lys
50 55 60

Leu Ala Gly Asn Ser Ser Leu Cys Pro Ile Asn Gly Trp Ala Val Tyr
65 70 75 80

Ser Lys Asp Asn Ser Ile Arg Ile Gly Ser Lys Gly Asp Val Phe Val
85 90 95

Ile Arg Glu Pro Phe Ile Ser Cys Ser His Leu Glu Cys Arg Thr Phe
100 105 110

Phe Leu Thr Gln Gly Ala Leu Leu Asn Asp Lys His Ser Asn Gly Thr

ES 2 752 323 T3

115	120	125
Val Lys Asp Arg Ser Pro His Arg Thr Leu Met Ser Cys Pro Val Gly		
130	135	140
Glu Ala Pro Ser Pro Tyr Asn Ser Arg Phe Glu Ser Val Ala Trp Ser		
145	150	155
Ala Ser Ala Cys His Asp Gly Thr Ser Trp Leu Thr Ile Gly Ile Ser		
165	170	175
Gly Pro Asp Asn Gly Ala Val Ala Val Leu Lys Tyr Asn Gly Ile Ile		
180	185	190
Thr Asp Thr Ile Lys Ser Trp Arg Asn Asn Ile Leu Arg Thr Gln Glu		
195	200	205
Ser Glu Cys Ala Cys Val Asn Gly Ser Cys Phe Thr Val Met Thr Asp		
210	215	220
Gly Pro Ser Asn Gly Gln Ala Ser His Lys Ile Phe Lys Met Glu Lys		
225	230	235
Gly Lys Val Val Lys Ser Val Glu Leu Asp Ala Pro Asn Tyr His Tyr		
245	250	255
Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Asp Ala Gly Glu Ile Thr Cys Val Cys		
260	265	270
Arg Asp Asn Trp His Gly Ser Asn Arg Pro Trp Val Ser Phe Asn Gln		
275	280	285
Asn Leu Glu Tyr Gln Ile Gly Tyr Ile Cys Ser Gly Val Phe Gly Asp		
290	295	300
Asn Pro Arg Pro Asn Asp Gly Thr Gly Ser Cys Gly Pro Val Ser Ser		
305	310	315
Asn Gly Ala Gly Gly Val Lys Gly Phe Ser Phe Lys Tyr Gly Asn Gly		
325	330	335
Val Trp Ile Gly Arg Thr Lys Ser Thr Asn Ser Arg Ser Gly Phe Glu		
340	345	350
Met Ile Trp Asp Pro Asn Gly Trp Thr Glu Thr Asp Ser Ser Phe Ser		
355	360	365
Val Lys Gln Asp Ile Val Ala Ile Thr Asp Trp Ser Gly Tyr Ser Gly		
370	375	380

ES 2 752 323 T3

Ser Phe Val Gln His Pro Glu Leu Thr Gly Leu Asp Cys Ile Arg Pro
385 390 395 400

Cys Phe Trp Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Pro Lys Glu Ser Thr Ile
405 410 415

Trp Thr Ser Gly Ser Ser Ile Ser Phe Cys Gly Val Asn Ser Asp Thr
420 425 430

Val Gly Trp Ser Trp Pro Asp Gly Ala Glu Leu Pro Phe Thr Ile Asp
435 440 445

Lys

<210> 31

<211> 469

<212> PRT

<213> Gripe A

<220>

<223> Neuraminidasa, California/04/2009/H1N1, NAC04

<300>

<308> ACP41107

<400> 31

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Val Cys Met Thr
1 5 10 15

Ile Gly Met Ala Asn Leu Ile Leu Gln Ile Gly Asn Ile Ile Ser Ile
20 25 30

Trp Ile Ser His Ser Ile Gln Leu Gly Asn Gln Asn Gln Ile Glu Thr
35 40 45

Cys Asn Gln Ser Val Ile Thr Tyr Glu Asn Asn Thr Trp Val Asn Gln
50 55 60

Thr Tyr Val Asn Ile Ser Asn Thr Asn Phe Ala Ala Gly Gln Ser Val
65 70 75 80

Val Ser Val Lys Leu Ala Gly Asn Ser Ser Leu Cys Pro Val Ser Gly
85 90 95

Trp Ala Ile Tyr Ser Lys Asp Asn Ser Val Arg Ile Gly Ser Lys Gly
100 105 110

Asp Val Phe Val Ile Arg Glu Pro Phe Ile Ser Cys Ser Pro Leu Glu
115 120 125

ES 2 752 323 T3

Cys	Arg	Thr	Phe	Phe	Leu	Thr	Gln	Gly	Ala	Leu	Leu	Asn	Asp	Lys	His	130	135	140
Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Lys	Asp	Arg	Ser	Pro	Tyr	Arg	Thr	Leu	Met	Ser	145	150	155
Cys	Pro	Ile	Gly	Glu	Val	Pro	Ser	Pro	Tyr	Asn	Ser	Arg	Phe	Glu	Ser	165	170	175
Val	Ala	Trp	Ser	Ala	Ser	Ala	Cys	His	Asp	Gly	Ile	Asn	Trp	Leu	Thr	180	185	190
Ile	Gly	Ile	Ser	Gly	Pro	Asp	Asn	Gly	Ala	Val	Ala	Val	Leu	Lys	Tyr	195	200	205
Asn	Gly	Ile	Ile	Thr	Asp	Thr	Ile	Lys	Ser	Trp	Arg	Asn	Asn	Ile	Leu	210	215	220
Arg	Thr	Gln	Glu	Ser	Glu	Cys	Ala	Cys	Val	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Thr	225	230	235
Val	Met	Thr	Asp	Gly	Pro	Ser	Asn	Gly	Gln	Ala	Ser	Tyr	Lys	Ile	Phe	245	250	255
Arg	Ile	Glu	Lys	Gly	Lys	Ile	Val	Lys	Ser	Val	Glu	Met	Asn	Ala	Pro	260	265	270
Asn	Tyr	His	Tyr	Glu	Glu	Cys	Ser	Cys	Tyr	Pro	Asp	Ser	Ser	Glu	Ile	275	280	285
Thr	Cys	Val	Cys	Arg	Asp	Asn	Trp	His	Gly	Ser	Asn	Arg	Pro	Trp	Val	290	295	300
Ser	Phe	Asn	Gln	Asn	Leu	Glu	Tyr	Gln	Ile	Gly	Tyr	Ile	Cys	Ser	Gly	305	310	315
Ile	Phe	Gly	Asp	Asn	Pro	Arg	Pro	Asn	Asp	Lys	Thr	Gly	Ser	Cys	Gly	325	330	335
Pro	Val	Ser	Ser	Asn	Gly	Ala	Asn	Gly	Val	Lys	Gly	Phe	Ser	Phe	Lys	340	345	350
Tyr	Gly	Asn	Gly	Val	Trp	Ile	Gly	Arg	Thr	Lys	Ser	Ile	Ser	Ser	Arg	355	360	365
Asn	Gly	Phe	Glu	Met	Ile	Trp	Asp	Pro	Asn	Gly	Trp	Thr	Gly	Thr	Asp	370	375	380

ES 2 752 323 T3

Asn Asn Phe Ser Ile Lys Gln Asp Ile Val Gly Ile Asn Glu Trp Ser
385 390 395 400

Gly Tyr Ser Gly Ser Phe Val Gln His Pro Glu Leu Thr Gly Leu Asp
405 410 415

Cys Ile Arg Pro Cys Phe Trp Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Pro Lys
420 425 430

Glu Asn Thr Ile Trp Thr Ser Gly Ser Ser Ile Ser Phe Cys Gly Val
435 440 445

Asn Ser Asp Thr Val Gly Trp Ser Trp Pro Asp Gly Ala Glu Leu Pro
450 455 460

Phe Thr Ile Asp Lys
465

<210> 32
<211> 469
<212> PRT
<213> Gripe A

5

<220>
<223> Neuraminidasa, California/06/2009/H1N1, NAC06

<300>
<308> ACP52564

10

<400> 32

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Val Cys Met Thr
1 5 10 15

Ile Gly Met Ala Asn Leu Ile Leu Gln Ile Gly Asn Ile Ile Ser Ile
20 25 30

Trp Ile Ser His Ser Ile Gln Leu Gly Asn Gln Asn Gln Ile Glu Thr
35 40 45

Cys Asn Gln Ser Val Ile Thr Tyr Glu Asn Asn Thr Trp Val Asn Gln
50 55 60

Thr Tyr Val Asn Ile Ser Asn Thr Asn Phe Ala Ala Gly Gln Ser Val
65 70 75 80

Val Ser Val Lys Leu Ala Gly Asn Ser Ser Leu Cys Pro Val Gly Gly
85 90 95

Trp Ala Ile Tyr Ser Lys Asp Asn Ser Val Arg Ile Gly Ser Lys Gly
100 105 110

ES 2 752 323 T3

Asp	Val	Phe	Val	Ile	Arg	Glu	Pro	Phe	Ile	Ser	Cys	Ser	Pro	Leu	Glu	115	120	125	
Cys	Arg	Thr	Phe	Phe	Leu	Thr	Gln	Gly	Ala	Leu	Leu	Asn	Asp	Lys	His	130	135	140	
Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Lys	Asp	Arg	Ser	Pro	Tyr	Arg	Thr	Leu	Met	Ser	145	150	155	160
Cys	Pro	Ile	Gly	Glu	Val	Pro	Ser	Pro	Tyr	Asn	Ser	Arg	Phe	Glu	Ser	165	170	175	
Val	Ala	Trp	Ser	Ala	Ser	Ala	Cys	His	Asp	Gly	Ile	Asn	Trp	Leu	Thr	180	185	190	
Ile	Gly	Ile	Ser	Gly	Pro	Asp	Asn	Gly	Ala	Val	Ala	Val	Leu	Lys	Tyr	195	200	205	
Asn	Gly	Ile	Ile	Thr	Asp	Thr	Ile	Lys	Ser	Trp	Arg	Asn	Asn	Ile	Leu	210	215	220	
Arg	Thr	Gln	Glu	Ser	Glu	Cys	Ala	Cys	Val	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Thr	225	230	235	240
Val	Met	Thr	Asp	Gly	Pro	Ser	Asn	Gly	Gln	Ala	Ser	Tyr	Lys	Ile	Phe	245	250	255	
Arg	Ile	Glu	Lys	Gly	Lys	Ile	Val	Lys	Ser	Val	Glu	Met	Asn	Ala	Pro	260	265	270	
Asn	Tyr	His	Tyr	Glu	Glu	Cys	Ser	Cys	Tyr	Pro	Asp	Ser	Ser	Glu	Ile	275	280	285	
Thr	Cys	Val	Cys	Arg	Asp	Asn	Trp	His	Gly	Ser	Asn	Arg	Pro	Trp	Val	290	295	300	
Ser	Phe	Asn	Gln	Asn	Leu	Glu	Tyr	Gln	Ile	Gly	Tyr	Ile	Cys	Ser	Gly	305	310	315	320
Ile	Phe	Gly	Asp	Asn	Pro	Arg	Pro	Asn	Asp	Lys	Thr	Gly	Ser	Cys	Gly	325	330	335	
Pro	Val	Ser	Ser	Asn	Gly	Ala	Asn	Gly	Val	Lys	Gly	Phe	Ser	Phe	Lys	340	345	350	
Tyr	Gly	Asn	Gly	Val	Trp	Ile	Gly	Arg	Thr	Lys	Ser	Ile	Ser	Ser	Arg	355	360	365	

ES 2 752 323 T3

Asn Gly Phe Glu Met Ile Trp Asp Pro Asn Gly Trp Thr Gly Thr Asp
370 375 380

Asn Asn Phe Ser Ile Lys Gln Asp Ile Val Gly Ile Asn Glu Trp Ser
385 390 395 400

Gly Tyr Ser Gly Ser Phe Val Gln His Pro Glu Leu Thr Gly Leu Asp
405 410 415

Cys Ile Arg Pro Cys Phe Trp Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Pro Lys
420 425 430

Glu Asn Thr Ile Trp Thr Ser Gly Ser Ser Ile Ser Phe Cys Gly Val
435 440 445

Asn Ser Asp Thr Val Gly Trp Ser Trp Pro Asp Gly Ala Glu Leu Pro
450 455 460

Phe Thr Ile Asp Lys
465

<210> 33

<211> 469

<212> PRT

5 <213> Gripe A

<220>

<223> Neuraminidasa, Brisbane/10/2007/H3N2, NAB(N2)

<300>

<308> ABW23407

10 <400> 33

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

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

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

Gln Val Met Leu Cys Glu Pro Thr Ile Ile Glu Arg Asn Ile Thr Glu
50 55 60

Ile Val Tyr Leu Thr Asn Thr Thr Ile Glu Lys Glu Ile Cys Pro Lys
65 70 75 80

Leu Ala Glu Tyr Arg Asn Trp Ser Lys Pro Gln Cys Asp Ile Thr Gly
85 90 95

ES 2 752 323 T3

Phe Ala Pro Phe Ser Lys Asp Asn Ser Ile Arg Leu Ser Ala Gly Gly
 100 105 110
 Asp Ile Trp Val Thr Arg Glu Pro Tyr Val Ser Cys Asp Pro Asp Lys
 115 120 125
 Cys Tyr Gln Phe Ala Leu Gly Gln Gly Thr Thr Leu Asn Asn Val His
 130 135 140
 Ser Asn Asp Thr Val Arg Asp Arg Thr Pro Tyr Arg Thr Leu Leu Met
 145 150 155 160
 Asn Glu Leu Gly Val Pro Phe His Leu Gly Thr Lys Gln Val Cys Ile
 165 170 175
 Ala Trp Ser Ser Ser Ser Cys His Asp Gly Lys Ala Trp Leu His Val
 180 185 190
 Cys Ile Thr Gly Asp Asp Lys Asn Ala Thr Ala Ser Phe Ile Tyr Asn
 195 200 205
 Gly Arg Leu Val Asp Ser Ile Val Ser Trp Ser Lys Glu Ile Leu Arg
 210 215 220
 Thr Gln Glu Ser Glu Cys Val Cys Ile Asn Gly Thr Cys Thr Val Val
 225 230 235 240
 Met Thr Asp Gly Ser Ala Ser Gly Lys Ala Asp Thr Lys Ile Leu Phe
 245 250 255
 Ile Glu Glu Gly Lys Ile Val His Thr Ser Thr Leu Ser Gly Ser Ala
 260 265 270
 Gln His Val Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Arg Tyr Pro Gly Val Arg
 275 280 285
 Cys Val Cys Arg Asp Asn Trp Lys Gly Ser Asn Arg Pro Ile Val Asp
 290 295 300
 Ile Asn Ile Lys Asp His Ser Thr Val Ser Ser Tyr Val Cys Ser Gly
 305 310 315 320
 Leu Val Gly Asp Thr Pro Arg Lys Asn Asp Ser Ser Ser Ser Ser His
 325 330 335
 Cys Leu Asp Pro Asn Asn Glu Glu Gly Gly His Gly Val Lys Gly Trp
 340 345 350
 Ala Phe Asp Asp Gly Asn Asp Val Trp Met Gly Arg Thr Ile Ser Glu

ES 2 752 323 T3

355

360

365

Lys Ser Arg Leu Gly Tyr Glu Thr Phe Lys Val Ile Glu Gly Trp Ser
370 375 380

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

Gly Asn Arg Ser Gly Tyr Ser Gly Ile Phe Ser Val Glu Gly Lys Ser
405 410 415

Cys Ile Asn Arg Cys Phe Tyr Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Lys Glu
420 425 430

Glu Thr Glu Val Leu Trp Thr Ser Asn Ser Ile Val Val Phe Cys Gly
435 440 445

Thr Ser Gly Thr Tyr Gly Thr Gly Ser Trp Pro Asp Gly Ala Asp Ile
450 455 460

Asn Leu Met Pro Ile
465

<210> 34

<211> 466

<212> PRT

<213> Gripe B

<220>

<223> Neuraminidasa, secuencia de tipo Brisbane, NAB(B)

<300>

<308> ACN29381

<400> 34

Met Leu Pro Ser Thr Ile Gln Thr Leu Thr Leu Phe Leu Thr Ser Gly
1 5 10 15

Gly Val Leu Leu Ser Leu Tyr Val Ser Ala Ser Leu Ser Tyr Leu Leu
20 25 30

Tyr Ser Asp Ile Leu Leu Lys Phe Ser Pro Thr Glu Ile Thr Ala Pro
35 40 45

Thr Met Pro Leu Asp Cys Ala Asn Ala Ser Asn Val Gln Ala Val Asn
50 55 60

Arg Ser Ala Thr Lys Gly Val Thr Leu Leu Leu Pro Glu Pro Glu Trp
65 70 75 80

Thr Tyr Pro Arg Leu Ser Cys Pro Gly Ser Thr Phe Gln Lys Ala Leu

ES 2 752 323 T3

				85						90				95			
Leu	Ile	Ser	Pro	His	Arg	Phe	Gly	Glu	Thr	Lys	Gly	Asn	Ser	Ala	Pro		
			100					105					110				
Leu	Ile	Ile	Arg	Glu	Pro	Phe	Ile	Ala	Cys	Gly	Pro	Asn	Glu	Cys	Lys		
		115					120					125					
His	Phe	Ala	Leu	Thr	His	Tyr	Ala	Ala	Gln	Pro	Gly	Gly	Tyr	Tyr	Asn		
	130					135					140						
Gly	Thr	Arg	Gly	Asp	Arg	Asn	Lys	Leu	Arg	His	Leu	Ile	Ser	Val	Lys		
145					150					155					160		
Leu	Gly	Lys	Ile	Pro	Thr	Val	Glu	Asn	Ser	Ile	Phe	His	Met	Ala	Ala		
				165					170					175			
Trp	Ser	Gly	Ser	Ala	Cys	His	Asp	Gly	Lys	Glu	Trp	Thr	Tyr	Ile	Gly		
			180					185					190				
Val	Asp	Gly	Pro	Asp	Asn	Asn	Ala	Leu	Leu	Lys	Val	Lys	Tyr	Gly	Glu		
		195					200					205					
Ala	Tyr	Thr	Asp	Thr	Tyr	His	Ser	Tyr	Ala	Asn	Lys	Ile	Leu	Arg	Thr		
	210					215					220						
Gln	Glu	Ser	Ala	Cys	Asn	Cys	Ile	Gly	Gly	Asn	Cys	Tyr	Leu	Met	Ile		
225					230					235					240		
Thr	Asp	Gly	Ser	Ala	Ser	Gly	Val	Ser	Glu	Cys	Arg	Phe	Leu	Lys	Ile		
				245					250					255			
Arg	Glu	Gly	Arg	Ile	Ile	Lys	Glu	Ile	Phe	Pro	Thr	Gly	Arg	Val	Lys		
			260				265						270				
His	Thr	Glu	Glu	Cys	Thr	Cys	Gly	Phe	Ala	Ser	Asn	Lys	Thr	Ile	Glu		
		275					280					285					
Cys	Ala	Cys	Arg	Asp	Asn	Ser	Tyr	Thr	Ala	Lys	Arg	Pro	Phe	Val	Lys		
	290					295					300						
Leu	Asn	Val	Glu	Thr	Asp	Thr	Ala	Glu	Ile	Arg	Leu	Met	Cys	Thr	Asp		
305					310					315					320		
Thr	Tyr	Leu	Asp	Thr	Pro	Arg	Pro	Asn	Asp	Gly	Ser	Ile	Thr	Gly	Pro		
				325					330					335			
Cys	Glu	Ser	Asn	Gly	Asp	Lys	Gly	Ser	Gly	Gly	Ile	Lys	Gly	Gly	Phe		
			340				345						350				

ES 2 752 323 T3

Val His Gln Arg Met Glu Ser Lys Ile Gly Arg Trp Tyr Ser Arg Thr
355 360 365

Met Ser Lys Thr Glu Arg Met Gly Met Gly Leu Tyr Val Lys Tyr Asp
370 375 380

Gly Asp Pro Trp Ala Asp Ser Asp Ala Leu Ala Phe Ser Gly Val Met
385 390 395 400

Val Ser Met Lys Glu Pro Gly Trp Tyr Ser Phe Gly Phe Glu Ile Lys
405 410 415

Asp Lys Lys Cys Asp Val Pro Cys Ile Gly Ile Glu Met Val His Asp
420 425 430

Gly Gly Lys Glu Thr Trp His Ser Ala Ala Thr Ala Ile Tyr Cys Leu
435 440 445

Met Gly Ser Gly Gln Leu Leu Trp Asp Thr Val Thr Gly Val Asp Met
450 455 460

Ala Leu
465

<210> 35
<211> 467
<212> PRT
<213> Gripe A

5

<220>
<223> Neuraminidasa, Brisbane/59/2007/H1N1, NAB(N1)

<300>
<308> ACA28847

10

<400> 35

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Ile Ser Ile Ala
1 5 10 15

Ile Gly Ile Ile Ser Leu Met Leu Gln Ile Gly Asn Ile Ile Ser Ile
20 25 30

Trp Ala Ser His Ser Ile Gln Thr Gly Ser Gln Asn Asn Thr Gly Ile
35 40 45

Cys Asn Gln Arg Ile Ile Thr Tyr Glu Asn Ser Thr Trp Val Asn His
50 55 60

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

Thr Ser Val Thr Leu Ala Gly Asn Ser Ser Leu Cys Ser Ile Ser Gly
 85 90 95

Trp Ala Ile Tyr Thr Lys Asp Asn Ser Ile Arg Ile Gly Ser Lys Gly
 100 105 110

Asp Val Phe Val Ile Arg Glu Pro Phe Ile Ser Cys Ser His Leu Glu
 115 120 125

Cys Arg Thr Phe Phe Leu Thr Gln Gly Ala Leu Leu Asn Asp Lys His
 130 135 140

Ser Asn Gly Thr Val Lys Asp Arg Ser Pro Tyr Arg Ala Leu Met Ser
 145 150 155 160

Cys Pro Leu Gly Glu Ala Pro Ser Pro Tyr Asn Ser Lys Phe Glu Ser
 165 170 175

Val Ala Trp Ser Ala Ser Ala Cys His Asp Gly Met Gly Trp Leu Thr
 180 185 190

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

Asn Gly Ile Ile Thr Gly Thr Ile Lys Ser Trp Lys Lys Gln Ile Leu
 210 215 220

Arg Thr Gln Glu Ser Glu Cys Val Cys Met Asn Gly Ser Cys Phe Thr
 225 230 235 240

Ile Met Thr Asp Gly Pro Ser Asn Lys Ala Ala Ser Tyr Lys Ile Phe
 245 250 255

Lys Ile Glu Lys Gly Lys Val Thr Lys Ser Ile Glu Leu Asn Ala Pro
 260 265 270

Asn Phe His Tyr Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Asp Thr Gly Ile Val
 275 280 285

Met Cys Val Cys Arg Asp Asn Trp His Gly Ser Asn Arg Pro Trp Val
 290 295 300

Ser Phe Asn Gln Asn Leu Asp Tyr Gln Ile Gly Tyr Ile Cys Ser Gly
 305 310 315 320

Val Phe Gly Asp Asn Pro Arg Pro Glu Asp Gly Glu Gly Ser Cys Asn
 325 330 335

ES 2 752 323 T3

Pro Val Thr Val Asp Gly Ala Asn Gly Val Lys Gly Phe Ser Tyr Lys
340 345 350

Tyr Asp Asn Gly Val Trp Ile Gly Arg Thr Lys Ser Asn Arg Leu Arg
355 360 365

Lys Gly Phe Glu Met Ile Trp Asp Pro Asn Gly Trp Thr Asn Thr Asp
370 375 380

Ser Asp Phe Ser Val Lys Gln Asp Val Val Ala Ile Thr Asp Trp Ser
385 390 395 400

Gly Tyr Ser Gly Ser Phe Val Gln His Pro Glu Leu Thr Gly Leu Asp
405 410 415

Cys Ile Arg Pro Cys Phe Trp Val Glu Leu Val Arg Gly Leu Pro Arg
420 425 430

Glu Asn Thr Thr Ile Trp Thr Ser Gly Ser Ser Ile Ser Phe Cys Gly
435 440 445

Val Asn Ser Asp Thr Ala Asn Trp Ser Trp Pro Asp Gly Ala Glu Leu
450 455 460

Pro Phe Thr
465

<210> 36

<211> 466

<212> PRT

5 <213> Gripe B

<220>

<223> Neuraminidasa, Floida/4/2006, NAF

<300>

<308> ACA33351

10 <400> 36

Met Leu Pro Ser Thr Ile Gln Thr Leu Thr Leu Phe Leu Thr Ser Gly
1 5 10 15

Gly Val Leu Leu Ser Leu Tyr Val Ser Ala Ser Leu Ser Tyr Leu Leu
20 25 30

Tyr Ser Asp Ile Leu Leu Lys Phe Ser Gln Thr Glu Ile Thr Ala Pro
35 40 45

Ile Met Pro Leu Asp Cys Ala Asn Ala Ser Asn Val Gln Ala Val Asn
50 55 60

ES 2 752 323 T3

Arg	Ser	Ala	Ala	Lys	Gly	Val	Thr	Leu	Leu	Leu	Pro	Glu	Pro	Glu	Trp	65	70	75	80
Thr	Tyr	Pro	Arg	Leu	Ser	Cys	Pro	Gly	Ser	Thr	Phe	Gln	Lys	Ala	Leu	85	90	95	
Leu	Ile	Ser	Pro	His	Arg	Phe	Gly	Glu	Thr	Lys	Gly	Asn	Ser	Ala	Pro	100	105	110	
Leu	Ile	Ile	Arg	Glu	Pro	Phe	Ile	Ala	Cys	Gly	Pro	Thr	Glu	Cys	Lys	115	120	125	
His	Phe	Ala	Leu	Thr	His	Tyr	Ala	Ala	Gln	Pro	Gly	Gly	Tyr	Tyr	Asn	130	135	140	
Gly	Thr	Arg	Glu	Asp	Arg	Asn	Lys	Leu	Arg	His	Leu	Ile	Ser	Val	Lys	145	150	155	160
Leu	Gly	Lys	Ile	Pro	Thr	Val	Glu	Asn	Ser	Ile	Phe	His	Met	Ala	Ala	165	170	175	
Trp	Ser	Gly	Ser	Ala	Cys	His	Asp	Gly	Lys	Glu	Trp	Thr	Tyr	Ile	Gly	180	185	190	
Val	Asp	Gly	Pro	Asp	Ser	Asn	Ala	Leu	Leu	Lys	Ile	Lys	Tyr	Gly	Glu	195	200	205	
Ala	Tyr	Thr	Asp	Thr	Tyr	His	Ser	Tyr	Ala	Lys	Asn	Ile	Leu	Arg	Thr	210	215	220	
Gln	Glu	Ser	Ala	Cys	Asn	Cys	Ile	Gly	Gly	Asp	Cys	Tyr	Leu	Met	Ile	225	230	235	240
Thr	Asp	Gly	Pro	Ala	Ser	Gly	Ile	Ser	Glu	Cys	Arg	Phe	Leu	Lys	Ile	245	250	255	
Arg	Glu	Gly	Arg	Ile	Ile	Lys	Glu	Ile	Phe	Pro	Thr	Gly	Arg	Val	Lys	260	265	270	
His	Thr	Glu	Glu	Cys	Thr	Cys	Gly	Phe	Ala	Ser	Asn	Lys	Thr	Ile	Glu	275	280	285	
Cys	Ala	Cys	Arg	Asp	Asn	Ser	Tyr	Thr	Ala	Lys	Arg	Pro	Phe	Val	Lys	290	295	300	
Leu	Asn	Val	Glu	Thr	Asp	Thr	Ala	Glu	Ile	Arg	Leu	Met	Cys	Thr	Glu	305	310	315	320

Thr Tyr Leu Asp Thr Pro Arg Pro Asn Asp Gly Ser Ile Thr Gly Pro
325 330 335

Cys Glu Ser Asp Gly Asp Lys Gly Ser Gly Gly Ile Lys Gly Gly Phe
340 345 350

Val His Gln Arg Met Ala Ser Lys Ile Gly Arg Trp Tyr Ser Arg Thr
355 360 365

Met Ser Lys Thr Lys Arg Met Gly Met Gly Leu Tyr Val Lys Tyr Asp
370 375 380

Gly Asp Pro Trp Thr Asp Ser Glu Ala Leu Ala Leu Ser Gly Val Met
385 390 395 400

Val Ser Met Glu Glu Pro Gly Trp Tyr Ser Phe Gly Phe Glu Ile Lys
405 410 415

Asp Lys Lys Cys Asp Val Pro Cys Ile Gly Ile Glu Met Val His Asp
420 425 430

Gly Gly Lys Thr Thr Trp His Ser Ala Ala Thr Ala Ile Tyr Cys Leu
435 440 445

Met Gly Ser Gly Gln Leu Leu Trp Asp Thr Val Thr Gly Val Asp Met
450 455 460

Ala Leu
465

<210> 37

<211> 466

<212> PRT

<213> Gripe B

<220>

<223> Neuraminidasa, Malasia/2506/2004, NAM

<400> 37

Met Leu Pro Ser Thr Ile Gln Thr Leu Thr Leu Phe Leu Thr Ser Gly
1 5 10 15

Gly Val Leu Leu Ser Leu Tyr Val Ser Ala Ser Leu Ser Tyr Leu Leu
20 25 30

Tyr Ser Asp Ile Leu Leu Lys Phe Pro Ser Thr Glu Ile Thr Ala Pro
35 40 45

Thr Met Pro Leu Asp Cys Ala Asn Ala Ser Asn Val Gln Ala Val Asn
50 55 60

Arg	Ser	Ala	Thr	Lys	Gly	Val	Thr	Leu	Leu	Leu	Pro	Glu	Pro	Glu	Trp
65					70					75					80
Thr	Tyr	Pro	Arg	Leu	Ser	Cys	Pro	Gly	Ser	Thr	Phe	Gln	Lys	Ala	Leu
				85					90					95	
Leu	Ile	Ser	Pro	His	Arg	Phe	Gly	Glu	Thr	Lys	Gly	Asn	Ser	Ala	Pro
			100					105					110		
Leu	Ile	Ile	Arg	Glu	Pro	Phe	Ile	Ala	Cys	Gly	Pro	Lys	Glu	Cys	Lys
		115					120					125			
His	Phe	Ala	Leu	Thr	His	Tyr	Ala	Ala	Gln	Pro	Gly	Gly	Tyr	Tyr	Asn
	130					135					140				
Gly	Thr	Arg	Gly	Asp	Arg	Asn	Lys	Leu	Arg	His	Leu	Ile	Ser	Val	Lys
145					150					155					160
Leu	Gly	Lys	Ile	Pro	Thr	Val	Glu	Asn	Ser	Ile	Phe	His	Met	Ala	Ala
				165					170					175	
Trp	Ser	Gly	Ser	Ala	Cys	His	Asp	Gly	Lys	Glu	Trp	Thr	Tyr	Ile	Gly
			180					185					190		
Val	Asp	Gly	Pro	Asp	Asn	Asn	Ala	Leu	Leu	Lys	Ile	Lys	Tyr	Gly	Glu
		195					200					205			
Ala	Tyr	Thr	Asp	Thr	Tyr	His	Ser	Tyr	Ala	Asn	Asn	Ile	Leu	Arg	Thr
	210					215					220				
Gln	Glu	Ser	Ala	Cys	Asn	Cys	Ile	Gly	Gly	Asn	Cys	Tyr	Leu	Met	Ile
225					230					235					240
Thr	Asp	Gly	Ser	Ala	Ser	Gly	Val	Ser	Glu	Cys	Arg	Phe	Leu	Lys	Ile
				245					250					255	
Arg	Glu	Gly	Arg	Ile	Ile	Lys	Glu	Ile	Phe	Pro	Thr	Gly	Arg	Ile	Lys
			260					265					270		
His	Thr	Glu	Glu	Cys	Thr	Cys	Gly	Phe	Ala	Ser	Asn	Lys	Thr	Ile	Glu
		275					280					285			
Cys	Ala	Cys	Arg	Asp	Asn	Ser	Tyr	Thr	Ala	Lys	Arg	Pro	Phe	Val	Lys
	290					295					300				
Leu	Asn	Val	Glu	Thr	Asp	Thr	Ala	Glu	Ile	Arg	Leu	Met	Cys	Thr	Glu
305					310					315					320

ES 2 752 323 T3

Thr Tyr Leu Asp Thr Pro Arg Pro Asp Asp Gly Ser Ile Thr Gly Pro
325 330 335

Cys Glu Ser Asn Gly Asp Lys Gly Ser Gly Gly Ile Lys Gly Gly Phe
340 345 350

Val His Gln Arg Met Ala Ser Lys Ile Gly Arg Trp Tyr Ser Arg Thr
355 360 365

Met Ser Lys Thr Lys Arg Met Gly Met Gly Leu Tyr Val Lys Tyr Asp
370 375 380

Gly Asp Pro Trp Ala Asp Ser Asp Ala Leu Ala Phe Ser Gly Val Met
385 390 395 400

Val Ser Met Glu Glu Pro Gly Trp Tyr Ser Phe Gly Phe Glu Ile Lys
405 410 415

Asp Lys Lys Cys Asp Val Pro Cys Ile Gly Ile Glu Met Val His Asp
420 425 430

Gly Gly Lys Glu Thr Trp His Ser Ala Ala Thr Ala Ile Tyr Cys Leu
435 440 445

Met Gly Ser Gly Gln Leu Leu Trp Asp Thr Val Thr Gly Val Asn Met
450 455 460

Ala Leu
465

<210> 38

<211> 470

<212> PRT

<213> Gripe A

<220>

<223> Neuraminidasa, Nueva Caledonia/20/99/H1N1, NANC

<300>

<308> ABQ10080

<400> 38

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Ile Ser Ile Ala
1 5 10 15

Ile Gly Ile Ile Ser Leu Met Leu Gln Ile Gly Asn Ile Ile Ser Ile
20 25 30

Trp Ala Ser His Ser Ile Gln Thr Gly Ser Gln Asn His Thr Gly Val
35 40 45

ES 2 752 323 T3

Cys Asn Gln Arg Ile Ile Thr Tyr Glu Asn Ser Thr Trp Val Asn His
 50 55 60
 Thr Tyr Val Asn Ile Asn Asn Thr Asn Val Val Ala Gly Lys Asp Lys
 65 70 75 80
 Thr Ser Val Thr Leu Ala Gly Asn Ser Ser Leu Cys Ser Ile Ser Gly
 85 90 95
 Trp Ala Ile Tyr Thr Lys Asp Asn Ser Ile Arg Ile Gly Ser Lys Gly
 100 105 110
 Asp Val Phe Val Ile Arg Glu Pro Phe Ile Ser Cys Ser His Leu Glu
 115 120 125
 Cys Arg Thr Phe Phe Leu Thr Gln Gly Ala Leu Leu Asn Asp Lys His
 130 135 140
 Ser Asn Gly Thr Val Lys Asp Arg Ser Pro Tyr Arg Ala Leu Met Ser
 145 150 155 160
 Cys Pro Leu Gly Glu Ala Pro Ser Pro Tyr Asn Ser Lys Phe Glu Ser
 165 170 175
 Val Ala Trp Ser Ala Ser Ala Cys His Asp Gly Met Gly Trp Leu Thr
 180 185 190
 Ile Gly Ile Ser Gly Pro Asp Asn Gly Ala Val Ala Val Leu Lys Tyr
 195 200 205
 Asn Gly Ile Ile Thr Glu Thr Ile Lys Ser Trp Lys Lys Arg Ile Leu
 210 215 220
 Arg Thr Gln Glu Ser Glu Cys Val Cys Val Asn Gly Ser Cys Phe Thr
 225 230 235 240
 Ile Met Thr Asp Gly Pro Ser Asn Gly Ala Ala Ser Tyr Lys Ile Phe
 245 250 255
 Lys Ile Glu Lys Gly Lys Val Thr Lys Ser Ile Glu Leu Asn Ala Pro
 260 265 270
 Asn Phe His Tyr Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Asp Thr Gly Thr Val
 275 280 285
 Met Cys Val Cys Arg Asp Asn Trp His Gly Ser Asn Arg Pro Trp Val
 290 295 300

Ser Phe Asn Gln Asn Leu Asp Tyr Gln Ile Gly Tyr Ile Cys Ser Gly
305 310 315 320

Val Phe Gly Asp Asn Pro Arg Pro Lys Asp Gly Glu Gly Ser Cys Asn
325 330 335

Pro Val Thr Val Asp Gly Ala Asp Gly Val Lys Gly Phe Ser Tyr Lys
340 345 350

Tyr Gly Asn Gly Val Trp Ile Gly Arg Thr Lys Ser Asn Arg Leu Arg
355 360 365

Lys Gly Phe Glu Met Ile Trp Asp Pro Asn Gly Trp Thr Asp Thr Asp
370 375 380

Ser Asp Phe Ser Val Lys Gln Asp Val Val Ala Ile Thr Asp Trp Ser
385 390 395 400

Gly Tyr Ser Gly Ser Phe Val Gln His Pro Glu Leu Thr Gly Leu Asp
405 410 415

Cys Ile Arg Pro Cys Phe Trp Val Glu Leu Val Arg Gly Leu Pro Arg
420 425 430

Glu Asn Thr Thr Ile Trp Thr Ser Gly Ser Ser Ile Ser Phe Cys Gly
435 440 445

Val Asn Ser Asp Thr Ala Asn Trp Ser Trp Pro Asp Gly Ala Glu Leu
450 455 460

Pro Phe Thr Ile Asp Lys
465 470

<210> 39

<211> 457

<212> PRT

<213> Gripe A

<220>

<223> Neuraminidasa, Islas Salomón/3/2006/H1N1, NASI

<300>

<308> ABU99068

<400> 39

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Ile Ser Ile Ala
1 5 10 15

Ile Gly Ile Ile Ser Leu Ile Leu Gln Ile Gly Asn Ile Ile Ser Ile
20 25 30

ES 2 752 323 T3

Trp Ala Ser His Ser Ile Gln Thr Gly Ser Gln Asn His Thr Gly Ile
 35 40 45
 Cys Asn Gln Arg Ile Ile Thr Tyr Glu Asn Ser Thr Trp Val Asn Asn
 50 55 60
 Thr Tyr Val Asn Ile Asn Asn Thr Asn Val Val Ala Glu Lys Asp Lys
 65 70 75 80
 Thr Ser Val Thr Leu Ala Gly Asn Ser Ser Leu Cys Ser Ile Ser Gly
 85 90 95
 Trp Ala Ile Tyr Thr Lys Asp Asn Ser Ile Arg Ile Gly Ser Lys Gly
 100 105 110
 Asp Val Phe Val Ile Arg Glu Pro Phe Ile Ser Cys Ser His Leu Glu
 115 120 125
 Cys Arg Thr Phe Phe Leu Thr Gln Gly Ala Leu Leu Asn Asp Lys His
 130 135 140
 Ser Asn Gly Thr Val Lys Asp Arg Ser Pro Tyr Arg Thr Leu Met Ser
 145 150 155 160
 Cys Pro Leu Gly Glu Ala Pro Ser Pro Tyr Asn Ser Arg Phe Glu Ser
 165 170 175
 Val Ala Trp Ser Ala Ser Ala Cys His Asp Gly Met Gly Trp Leu Thr
 180 185 190
 Ile Gly Ile Ser Gly Pro Asp Asn Gly Ala Val Ala Val Leu Lys Tyr
 195 200 205
 Asn Gly Ile Ile Thr Glu Thr Ile Lys Ser Trp Lys Lys Arg Ile Leu
 210 215 220
 Arg Thr Gln Glu Ser Glu Cys Val Cys Met Asn Gly Ser Cys Phe Thr
 225 230 235 240
 Ile Met Thr Asp Gly Pro Ser Asn Gly Ala Ala Ser Tyr Lys Ile Phe
 245 250 255
 Lys Ile Glu Lys Gly Lys Val Thr Lys Thr Ile Glu Leu Asn Ala Pro
 260 265 270
 Asn Phe His Tyr Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Asp Thr Gly Thr Val
 275 280 285
 Met Cys Val Cys Arg Asp Asn Trp His Gly Ser Asn Arg Pro Trp Val

ES 2 752 323 T3

290	295	300
Ser Phe Asn Gln Asn Leu Asp Tyr Gln Ile Gly Tyr Ile Cys Ser Gly		
305	310	315 320
Val Phe Gly Asp Asn Pro Arg Pro Lys Asp Gly Glu Gly Ser Cys Asn		
	325	330 335
Pro Val Thr Val Asp Gly Ala Asp Gly Val Lys Gly Phe Ser Tyr Lys		
	340	345 350
Tyr Gly Asn Gly Val Trp Ile Gly Arg Thr Lys Ser Asn Arg Leu Arg		
	355	360 365
Lys Gly Phe Glu Met Ile Trp Asp Pro Asn Gly Trp Thr Asn Thr Asp		
	370	375 380
Ser Asp Phe Ser Val Lys Gln Asp Val Val Ala Ile Thr Asp Trp Ser		
385	390	395 400
Gly Tyr Ser Gly Ser Phe Val Gln His Pro Glu Leu Thr Gly Leu Asp		
	405	410 415
Cys Ile Arg Pro Cys Phe Trp Val Glu Leu Val Arg Gly Leu Pro Arg		
	420	425 430
Glu Asn Thr Thr Ile Trp Thr Ser Gly Ser Ser Ile Ser Phe Cys Gly		
	435	440 445
Val Asn Ser Gly Thr Ala Asn Trp Ser		
450	455	

<210> 40
 <211> 469
 <212> PRT
 <213> Gripe A

5

<220>
 <223> Neuraminidasa, Wisconsin/67/2005/H3N2, NAWI
 <400> 40

Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Thr Ile Gly Ser Val Ser Leu Thr
1 5 10 15
Ile Ser Thr Ile Cys Phe Phe Met Gln Ile Ala Ile Leu Ile Thr Thr
20 25 30
Val Thr Leu His Phe Lys Gln Tyr Glu Phe Asn Ser Pro Pro Asn Asn
35 40 45

ES 2 752 323 T3

Gln Val Met Leu Cys Glu Pro Thr Ile Ile Glu Arg Asn Ile Thr Glu
 50 55 60
 Ile Val Tyr Leu Thr Asn Thr Thr Ile Glu Lys Glu Ile Cys Pro Lys
 65 70 75 80
 Leu Ala Glu Tyr Arg Asn Trp Ser Lys Pro Gln Cys Asn Ile Thr Gly
 85 90 95
 Phe Ala Pro Phe Ser Lys Asp Asn Ser Ile Arg Leu Ser Ala Gly Gly
 100 105 110
 Asp Ile Trp Val Thr Arg Glu Pro Tyr Val Ser Cys Asp Pro Asp Lys
 115 120 125
 Cys Tyr Gln Phe Ala Leu Gly Gln Gly Thr Thr Leu Asn Asn Val His
 130 135 140
 Ser Asn Asp Thr Val His Asp Arg Thr Pro Tyr Arg Thr Leu Leu Met
 145 150 155 160
 Asn Glu Leu Gly Val Pro Phe His Leu Gly Thr Lys Gln Val Cys Ile
 165 170 175
 Ala Trp Ser Ser Ser Ser Cys His Asp Gly Lys Ala Trp Leu His Val
 180 185 190
 Cys Val Thr Gly Asp Asp Lys Asn Ala Thr Ala Ser Phe Ile Tyr Asn
 195 200 205
 Gly Arg Leu Val Asp Ser Ile Val Ser Trp Ser Lys Glu Ile Leu Arg
 210 215 220
 Thr Gln Glu Ser Glu Cys Val Cys Ile Asn Gly Thr Cys Thr Val Val
 225 230 235 240
 Met Thr Asp Gly Ser Ala Ser Gly Lys Ala Asp Thr Lys Ile Leu Phe
 245 250 255
 Ile Glu Glu Gly Lys Ile Val His Thr Ser Thr Leu Ser Gly Ser Ala
 260 265 270
 Gln His Val Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Arg Tyr Leu Gly Val Arg
 275 280 285
 Cys Val Cys Arg Asp Asn Trp Lys Gly Ser Asn Arg Pro Ile Val Asp
 290 295 300
 Ile Asn Ile Lys Asp Tyr Ser Ile Val Ser Ser Tyr Val Cys Ser Gly

ES 2 752 323 T3

[illegible]

<210> 41
<211> 469
<212> PRT
<213> Gripe A

<220>
<223> Neuraminidasa, Wyoming/3/03/H3N2, NAWY

<300>
<308> AAT08001

<400> 41

```

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

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

Val Thr Leu His Phe Lys Gln Tyr Glu Phe Asn Ser Pro Pro Asn Asn

```

ES 2 752 323 T3

35					40					45					
Gln	Val	Met	Leu	Cys	Glu	Pro	Thr	Ile	Ile	Glu	Arg	Asn	Ile	Thr	Glu
50						55					60				
Ile	Val	Tyr	Leu	Thr	Asn	Thr	Thr	Ile	Glu	Lys	Glu	Ile	Cys	Pro	Lys
65					70					75					80
Leu	Ala	Glu	Tyr	Arg	Asn	Trp	Ser	Lys	Pro	Gln	Cys	Asn	Ile	Thr	Gly
				85					90					95	
Phe	Ala	Pro	Phe	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Ile	Arg	Leu	Ser	Ala	Gly	Gly
			100					105					110		
Asp	Ile	Trp	Val	Thr	Arg	Glu	Pro	Tyr	Val	Ser	Cys	Asp	Pro	Asp	Lys
		115					120					125			
Cys	Tyr	Gln	Phe	Ala	Leu	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Asn	Asn	Val	His
	130					135					140				
Ser	Asn	Asp	Thr	Val	His	Asp	Arg	Thr	Pro	Tyr	Arg	Thr	Leu	Leu	Met
145					150					155					160
Asn	Glu	Leu	Gly	Val	Pro	Phe	His	Leu	Gly	Thr	Lys	Gln	Val	Cys	Ile
				165					170					175	
Ala	Trp	Ser	Ser	Ser	Ser	Cys	His	Asp	Gly	Lys	Ala	Trp	Leu	His	Val
			180					185					190		
Cys	Val	Thr	Gly	Asp	Asp	Glu	Asn	Ala	Thr	Ala	Ser	Phe	Ile	Tyr	Asn
		195					200					205			
Gly	Arg	Leu	Val	Asp	Ser	Ile	Val	Ser	Trp	Ser	Lys	Lys	Ile	Leu	Arg
	210					215					220				
Thr	Gln	Glu	Ser	Glu	Cys	Val	Cys	Ile	Asn	Gly	Thr	Cys	Thr	Val	Val
225					230					235					240
Met	Thr	Asp	Gly	Ser	Ala	Ser	Gly	Lys	Ala	Asp	Thr	Lys	Ile	Leu	Phe
				245					250					255	
Ile	Glu	Glu	Gly	Lys	Ile	Val	His	Thr	Ser	Thr	Leu	Ser	Gly	Ser	Ala
			260					265					270		
Gln	His	Val	Glu	Glu	Cys	Ser	Cys	Tyr	Pro	Arg	Tyr	Pro	Gly	Val	Arg
		275					280					285			
Cys	Val	Cys	Arg	Asp	Asn	Trp	Lys	Gly	Ser	Asn	Arg	Pro	Ile	Val	Asp
	290					295					300				

Ile Asn Ile Lys Asp Tyr Ser Ile Val Ser Ser Tyr Val Cys Ser Gly
305 310 315 320

Leu Val Gly Asp Thr Pro Arg Lys Asn Asp Ser Ser Ser Ser Ser His
325 330 335

Cys Leu Asp Pro Asn Asn Glu Glu Gly Gly His Gly Val Lys Gly Trp
340 345 350

Ala Phe Asp Asp Gly Asn Asp Val Trp Met Gly Arg Thr Ile Ser Glu
355 360 365

Lys Leu Arg Ser Gly Tyr Glu Thr Phe Lys Val Ile Glu Gly Trp Ser
370 375 380

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

Gly Asn Arg Ser Gly Tyr Ser Gly Ile Phe Ser Val Glu Gly Lys Ser
405 410 415

Cys Ile Asn Arg Cys Phe Tyr Val Glu Leu Ile Arg Gly Arg Lys Gln
420 425 430

Glu Thr Glu Val Leu Trp Thr Ser Asn Ser Ile Val Val Phe Cys Gly
435 440 445

Thr Ser Gly Thr Tyr Gly Thr Gly Ser Trp Pro Asp Gly Ala Asp Ile
450 455 460

Asn Leu Met Pro Ile
465

<210> 42

<211> 565

<212> PRT

<213> Gripe A

<220>

<223> Hemagglutinina, Brisbane/59/2007/H1N1, HAB(H1)

<300>

<308> ACA28844

<400> 42

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

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

ES 2 752 323 T3

Val	Asp	Thr	Val	Leu	Glu	Lys	Asn	Val	Thr	Val	Thr	His	Ser	Val	Asn	35	40	45
Leu	Leu	Glu	Asn	Ser	His	Asn	Gly	Lys	Leu	Cys	Leu	Leu	Lys	Gly	Ile	50	55	60
Ala	Pro	Leu	Gln	Leu	Gly	Asn	Cys	Ser	Val	Ala	Gly	Trp	Ile	Leu	Gly	65	70	75
Asn	Pro	Glu	Cys	Glu	Leu	Leu	Ile	Ser	Lys	Glu	Ser	Trp	Ser	Tyr	Ile	85	90	95
Val	Glu	Lys	Pro	Asn	Pro	Glu	Asn	Gly	Thr	Cys	Tyr	Pro	Gly	His	Phe	100	105	110
Ala	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Arg	Glu	Gln	Leu	Ser	Ser	Val	Ser	Ser	Phe	115	120	125
Glu	Arg	Phe	Glu	Ile	Phe	Pro	Lys	Glu	Ser	Ser	Trp	Pro	Asn	His	Thr	130	135	140
Val	Thr	Gly	Val	Ser	Ala	Ser	Cys	Ser	His	Asn	Gly	Glu	Ser	Ser	Phe	145	150	155
Tyr	Arg	Asn	Leu	Leu	Trp	Leu	Thr	Gly	Lys	Asn	Gly	Leu	Tyr	Pro	Asn	165	170	175
Leu	Ser	Lys	Ser	Tyr	Ala	Asn	Asn	Lys	Glu	Lys	Glu	Val	Leu	Val	Leu	180	185	190
Trp	Gly	Val	His	His	Pro	Pro	Asn	Ile	Gly	Asp	Gln	Lys	Ala	Leu	Tyr	195	200	205
His	Thr	Glu	Asn	Ala	Tyr	Val	Ser	Val	Val	Ser	Ser	His	Tyr	Ser	Arg	210	215	220
Lys	Phe	Thr	Pro	Glu	Ile	Ala	Lys	Arg	Pro	Lys	Val	Arg	Asp	Gln	Glu	225	230	235
Gly	Arg	Ile	Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Leu	Glu	Pro	Gly	Asp	Thr	Ile	245	250	255
Ile	Phe	Glu	Ala	Asn	Gly	Asn	Leu	Ile	Ala	Pro	Arg	Tyr	Ala	Phe	Ala	260	265	270
Leu	Ser	Arg	Gly	Phe	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Asn	Ser	Asn	Ala	Pro	Met	275	280	285

Asp Lys Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn Ser
 290 295 300
 Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro
 305 310 315 320
 Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn
 325 330 335
 Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
 340 345 350
 Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His
 355 360 365
 His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr
 370 375 380
 Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
 385 390 395 400
 Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu
 405 410 415
 Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Ile
 420 425 430
 Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
 435 440 445
 Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
 450 455 460
 Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys
 465 470 475 480
 Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys
 485 490 495
 Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn
 500 505 510
 Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln
 515 520 525
 Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
 530 535 540

ES 2 752 323 T3

Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
545 550 555 560

Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 43
<211> 584
<212> PRT
<213> Gripe B

<220>
<223> Hemagglutinina, Flouda/4/2006, HAF

<300>
<308> aca33493

<400> 43

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

Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val Lys
20 25 30

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

Thr Thr Pro Thr Lys Ser Tyr Phe Ala Asn Leu Lys Gly Thr Arg Thr
50 55 60

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

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

Ser Ile Leu His Glu Val Lys Pro Val Thr Ser Gly Cys Phe Pro Ile
100 105 110

Met His Asp Arg Thr Lys Ile Arg Gln Leu Pro Asn Leu Leu Arg Gly
115 120 125

Tyr Glu Asn Ile Arg Leu Ser Thr Gln Asn Val Ile Asp Ala Glu Lys
130 135 140

Ala Pro Gly Gly Pro Tyr Arg Leu Gly Thr Ser Gly Ser Cys Pro Asn
145 150 155 160

Ala Thr Ser Lys Ser Gly Phe Phe Ala Thr Met Ala Trp Ala Val Pro
165 170 175

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

Tyr Ile Cys Thr Glu Gly Glu Asp Gln Ile Thr Val Trp Gly Phe His
 195 200 205

Ser Asp Asp Lys Thr Gln Met Lys Asn Leu Tyr Gly Asp Ser Asn Pro
 210 215 220

Gln Lys Phe Thr Ser Ser Ala Asn Gly Val Thr Thr His Tyr Val Ser
 225 230 235 240

Gln Ile Gly Ser Phe Pro Asp Gln Thr Glu Asp Gly Gly Leu Pro Gln
 245 250 255

Ser Gly Arg Ile Val Val Asp Tyr Met Met Gln Lys Pro Gly Lys Thr
 260 265 270

Gly Thr Ile Val Tyr Gln Arg Gly Val Leu Leu Pro Gln Lys Val Trp
 275 280 285

Cys Ala Ser Gly Arg Ser Lys Val Ile Lys Gly Ser Leu Pro Leu Ile
 290 295 300

Gly Glu Ala Asp Cys Leu His Glu Lys Tyr Gly Gly Leu Asn Lys Ser
 305 310 315 320

Lys Pro Tyr Tyr Thr Gly Glu His Ala Lys Ala Ile Gly Asn Cys Pro
 325 330 335

Ile Trp Val Lys Thr Pro Leu Lys Leu Ala Asn Gly Thr Lys Tyr Arg
 340 345 350

Pro Pro Ala Lys Leu Leu Lys Glu Arg Gly Phe Phe Gly Ala Ile Ala
 355 360 365

Gly Phe Leu Glu Gly Gly Trp Glu Gly Met Ile Ala Gly Trp His Gly
 370 375 380

Tyr Thr Ser His Gly Ala His Gly Val Ala Val Ala Ala Asp Leu Lys
 385 390 395 400

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

Ser Glu Leu Glu Val Lys Asn Leu Gln Arg Leu Ser Gly Ala Met Asp
 420 425 430

Glu Leu His Asn Glu Ile Leu Glu Leu Asp Glu Lys Val Asp Asp Leu

ES 2 752 323 T3

```

435              440              445

Arg Ala Asp Thr Ile Ser Ser Gln Ile Glu Leu Ala Val Leu Leu Ser
450              455              460

Asn Glu Gly Ile Ile Asn Ser Glu Asp Glu His Leu Leu Ala Leu Glu
465              470              475              480

Arg Lys Leu Lys Lys Met Leu Gly Pro Ser Ala Val Glu Ile Gly Asn
485              490              495

Gly Cys Phe Glu Thr Lys His Lys Cys Asn Gln Thr Cys Leu Asp Arg
500              505              510

Ile Ala Ala Gly Thr Phe Asn Ala Gly Glu Phe Ser Leu Pro Thr Phe
515              520              525

Asp Ser Leu Asn Ile Thr Ala Ala Ser Leu Asn Asp Asp Gly Leu Asp
530              535              540

Asn His Thr Ile Leu Leu Tyr Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu Ala
545              550              555              560

Val Thr Leu Met Leu Ala Ile Phe Ile Val Tyr Met Val Ser Arg Asp
565              570              575

Asn Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu
580

```

<210> 44

<211> 586

<212> PRT

<213> Gripe B

<220>

<223> Hemaglutinina, Malasia/2506/2004, HAM, Secuencia de tipo 2004

<400> 44

```

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

Arg Ile Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val
20              25              30

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

Thr Thr Thr Pro Thr Lys Ser His Phe Ala Asn Leu Lys Gly Thr Glu
50              55              60

```

ES 2 752 323 T3

Thr	Arg	Gly	Lys	Leu	Cys	Pro	Lys	Cys	Leu	Asn	Cys	Thr	Asp	Leu	Asp	65	70	75	80
Val	Ala	Leu	Gly	Arg	Pro	Lys	Cys	Thr	Gly	Asn	Ile	Pro	Ser	Ala	Arg	85	90	95	
Val	Ser	Ile	Leu	His	Glu	Val	Arg	Pro	Val	Thr	Ser	Gly	Cys	Phe	Pro	100	105	110	
Ile	Met	His	Asp	Arg	Thr	Lys	Ile	Arg	Gln	Leu	Pro	Asn	Leu	Leu	Arg	115	120	125	
Gly	Tyr	Glu	His	Ile	Arg	Leu	Ser	Thr	His	Asn	Val	Ile	Asn	Ala	Glu	130	135	140	
Asn	Ala	Pro	Gly	Gly	Pro	Tyr	Lys	Ile	Gly	Thr	Ser	Gly	Ser	Cys	Pro	145	150	155	160
Asn	Val	Thr	Asn	Gly	Asn	Gly	Phe	Phe	Ala	Thr	Met	Ala	Trp	Ala	Val	165	170	175	
Pro	Lys	Asn	Asp	Asn	Asn	Lys	Thr	Ala	Thr	Asn	Ser	Leu	Thr	Ile	Glu	180	185	190	
Val	Pro	Tyr	Ile	Cys	Thr	Glu	Gly	Glu	Asp	Gln	Ile	Thr	Val	Trp	Gly	195	200	205	
Phe	His	Ser	Asp	Asn	Glu	Thr	Gln	Met	Ala	Lys	Leu	Tyr	Gly	Asp	Ser	210	215	220	
Lys	Pro	Gln	Lys	Phe	Thr	Ser	Ser	Ala	Asn	Gly	Val	Thr	Thr	His	Tyr	225	230	235	240
Val	Ser	Gln	Ile	Gly	Gly	Phe	Pro	Asn	Gln	Thr	Glu	Asp	Gly	Gly	Leu	245	250	255	
Pro	Gln	Ser	Gly	Arg	Ile	Val	Val	Asp	Tyr	Met	Val	Gln	Lys	Ser	Gly	260	265	270	
Lys	Thr	Gly	Thr	Ile	Thr	Tyr	Gln	Arg	Gly	Ile	Leu	Leu	Pro	Gln	Lys	275	280	285	
Val	Trp	Cys	Ala	Ser	Gly	Arg	Ser	Lys	Val	Ile	Lys	Gly	Ser	Leu	Pro	290	295	300	
Leu	Ile	Gly	Glu	Ala	Asp	Cys	Leu	His	Glu	Lys	Tyr	Gly	Gly	Leu	Asn	305	310	315	320

ES 2 752 323 T3

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

580

585

<210> 45
<211> 565
<212> PRT
<213> Gripe A

5 <220>
<223> Hemagglutinina, Nueva Caledonia/20/99/H1N1, HANC

<300>
<308> AAP34324

<400> 45

```

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

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
      20              25              30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
      35              40              45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Leu Leu Lys Gly Ile
 50              55              60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Val Ala Gly Trp Ile Leu Gly
 65              70              75              80

Asn Pro Glu Cys Glu Leu Leu Ile Ser Lys Glu Ser Trp Ser Tyr Ile
      85              90              95

Val Glu Thr Pro Asn Pro Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Tyr Phe
      100              105              110

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

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
      130              135              140

Val Thr Gly Val Ser Ala Ser Cys Ser His Asn Gly Lys Ser Ser Phe
      145              150              155              160

Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Gly Lys Asn Gly Leu Tyr Pro Asn
      165              170              175

Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val Leu
      180              185              190

Trp Gly Val His His Pro Pro Asn Ile Gly Asn Gln Arg Ala Leu Tyr

```

ES 2 752 323 T3

195					200					205					
His	Thr	Glu	Asn	Ala	Tyr	Val	Ser	Val	Val	Ser	Ser	His	Tyr	Ser	Arg
210						215					220				
Arg	Phe	Thr	Pro	Glu	Ile	Ala	Lys	Arg	Pro	Lys	Val	Arg	Asp	Gln	Glu
225					230					235					240
Gly	Arg	Ile	Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Leu	Glu	Pro	Gly	Asp	Thr	Ile
			245						250					255	
Ile	Phe	Glu	Ala	Asn	Gly	Asn	Leu	Ile	Ala	Pro	Trp	Tyr	Ala	Phe	Ala
			260					265					270		
Leu	Ser	Arg	Gly	Phe	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Thr	Ser	Asn	Ala	Pro	Met
		275					280					285			
Asp	Glu	Cys	Asp	Ala	Lys	Cys	Gln	Thr	Pro	Gln	Gly	Ala	Ile	Asn	Ser
	290					295					300				
Ser	Leu	Pro	Phe	Gln	Asn	Val	His	Pro	Val	Thr	Ile	Gly	Glu	Cys	Pro
305					310					315					320
Lys	Tyr	Val	Arg	Ser	Ala	Lys	Leu	Arg	Met	Val	Thr	Gly	Leu	Arg	Asn
				325					330					335	
Ile	Pro	Ser	Ile	Gln	Ser	Arg	Gly	Leu	Phe	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly	Phe
			340					345					350		
Ile	Glu	Gly	Gly	Trp	Thr	Gly	Met	Val	Asp	Gly	Trp	Tyr	Gly	Tyr	His
	355						360					365			
His	Gln	Asn	Glu	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ala	Ala	Asp	Gln	Lys	Ser	Thr
	370					375					380				
Gln	Asn	Ala	Ile	Asn	Gly	Ile	Thr	Asn	Lys	Val	Asn	Ser	Val	Ile	Glu
385					390					395					400
Lys	Met	Asn	Thr	Gln	Phe	Thr	Ala	Val	Gly	Lys	Glu	Phe	Asn	Lys	Leu
				405					410					415	
Glu	Arg	Arg	Met	Glu	Asn	Leu	Asn	Lys	Lys	Val	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu
			420					425					430		
Asp	Ile	Trp	Thr	Tyr	Asn	Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Leu	Leu	Glu	Asn	Glu
	435						440					445			
Arg	Thr	Leu	Asp	Phe	His	Asp	Ser	Asn	Val	Lys	Asn	Leu	Tyr	Glu	Lys
	450					455					460				

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

Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Lys
485 490 495

Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn
500 505 510

Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln
515 520 525

Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
530 535 540

Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
545 550 555 560

Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 46

<211> 565

<212> PRT

<213> Gripe A

<220>

<223> Hemagglutinina, Islas Salomón/3/2006/H1N1, HASI

<300>

<308> ABU99069

<400> 46

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

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Leu Leu Lys Gly Ile
50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Asn Cys Ser Val Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Glu Leu Leu Ile Ser Arg Glu Ser Trp Ser Tyr Ile
85 90 95

Val Glu Lys Pro Asn Pro Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly His Phe
 100 105 110

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

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
 130 135 140

Thr Thr Gly Val Ser Ala Ser Cys Ser His Asn Gly Glu Ser Ser Phe
 145 150 155 160

Tyr Lys Asn Leu Leu Trp Leu Thr Gly Lys Asn Gly Leu Tyr Pro Asn
 165 170 175

Leu Ser Lys Ser Tyr Ala Asn Asn Lys Glu Lys Glu Val Leu Val Leu
 180 185 190

Trp Gly Val His His Pro Pro Asn Ile Gly Asp Gln Arg Ala Leu Tyr
 195 200 205

His Lys Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Ser Ser His Tyr Ser Arg
 210 215 220

Lys Phe Thr Pro Glu Ile Ala Lys Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln Glu
 225 230 235 240

Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile
 245 250 255

Ile Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Tyr Ala Phe Ala
 260 265 270

Leu Ser Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Asn Ser Asn Ala Pro Met
 275 280 285

Asp Glu Cys Asp Ala Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ala Ile Asn Ser
 290 295 300

Ser Leu Pro Phe Gln Asn Val His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro
 305 310 315 320

Lys Tyr Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn
 325 330 335

Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
 340 345 350

ES 2 752 323 T3

Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His
355 360 365

His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr
370 375 380

Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
385 390 395 400

Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu
405 410 415

Glu Arg Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Ile
420 425 430

Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
435 440 445

Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
450 455 460

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

Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asn Asp Glu Cys Met Glu Ser Val Lys
485 490 495

Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn
500 505 510

Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln
515 520 525

Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
530 535 540

Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
545 550 555 560

Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 47
<211> 566
<212> PRT
<213> Gripe A

<220>
<223> Hemagglutinina, Wisconsin/67/2005/H3N2, HAWI
<400> 47

ES 2 752 323 T3

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

ES 2 752 323 T3

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

ES 2 752 323 T3

Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys
515 520 525

Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys
530 535 540

Val Ala Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile
545 550 555 560

Arg Cys Asn Ile Cys Ile
565

<210> 48

<211> 566

<212> PRT

<213> Gripe A

<220>

<223> Hemagglutinina, Wyoming/3/03/H3N2, HAWY

<300>

<308> AAT08000

<400> 48

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

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

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Ile Val Lys Thr Ile Thr Asn Asp
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr
50 55 60

Gly Gly Ile Cys Asp Ser Pro His Gln Ile Leu Asp Gly Glu Asn Cys
65 70 75 80

Thr Leu Ile Asp Ala Leu Leu Gly Asp Pro Gln Cys Asp Gly Phe Gln
85 90 95

Asn Lys Lys Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Tyr Ser Asn
100 105 110

Cys Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Leu Val
115 120 125

Ala Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Asn Asn Glu Ser Phe Asn Trp Ala
130 135 140

ES 2 752 323 T3

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

405	410	415
Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr		
420	425	430
Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu		
435	440	445
Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe		
450	455	460
Glu Arg Thr Lys Lys Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn		
465	470	475
Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser		
485	490	495
Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu		
500	505	510
Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys		
515	520	525
Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys		
530	535	540
Val Ala Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile		
545	550	555
Arg Cys Asn Ile Cys Ile		
565		

<210> 49
 <211> 287
 <212> PRT
 <213> *Plasmodium falciparum*

5

<400> 49

Tyr Val Asp Glu Lys Glu Arg Gln Gly Glu Ile Tyr Pro Phe Gly Asp
1 5 10 15
Glu Glu Glu Lys Asp Glu Gly Gly Glu Ser Phe Thr Tyr Glu Lys Ser
20 25 30
Glu Val Asp Lys Thr Asp Leu Phe Lys Phe Ile Glu Gly Gly Glu Gly
35 40 45
Asp Asp Val Tyr Lys Val Asp Gly Ser Lys Val Leu Leu Asp Asp Asp
50 55 60

ES 2 752 323 T3

Thr	Ile	Ser	Arg	Val	Ser	Lys	Lys	His	Thr	Ala	Arg	Asp	Gly	Glu	Tyr	
65					70					75					80	
Gly	Glu	Tyr	Gly	Glu	Ala	Val	Glu	Asp	Gly	Glu	Asn	Val	Ile	Lys	Ile	
				85					90					95		
Ile	Arg	Ser	Val	Leu	Gln	Ser	Gly	Ala	Leu	Pro	Ser	Val	Gly	Val	Asp	
			100					105					110			
Glu	Leu	Asp	Lys	Ile	Asp	Leu	Ser	Tyr	Glu	Thr	Thr	Glu	Ser	Gly	Asp	
		115					120					125				
Thr	Ala	Val	Ser	Glu	Asp	Ser	Tyr	Asp	Lys	Tyr	Ala	Ser	Gln	Asn	Thr	
	130						135					140				
Asn	Lys	Glu	Tyr	Val	Cys	Asp	Phe	Thr	Asp	Gln	Leu	Lys	Pro	Thr	Glu	
145					150					155					160	
Ser	Gly	Pro	Lys	Val	Lys	Lys	Cys	Glu	Val	Lys	Val	Asn	Glu	Pro	Leu	
				165					170					175		
Ile	Lys	Val	Lys	Ile	Ile	Cys	Pro	Leu	Lys	Gly	Ser	Val	Glu	Lys	Leu	
			180					185					190			
Tyr	Asp	Asn	Ile	Glu	Tyr	Val	Pro	Lys	Lys	Ser	Pro	Tyr	Val	Val	Leu	
		195					200					205				
Thr	Lys	Glu	Glu	Thr	Lys	Leu	Lys	Glu	Lys	Leu	Leu	Ser	Lys	Leu	Ile	
	210					215					220					
Tyr	Gly	Leu	Leu	Ile	Ser	Pro	Thr	Val	Asn	Glu	Lys	Glu	Asn	Asn	Phe	
225					230					235					240	
Lys	Glu	Gly	Val	Ile	Glu	Phe	Thr	Leu	Pro	Pro	Val	Val	His	Lys	Ala	
				245					250					255		
Thr	Val	Phe	Tyr	Phe	Ile	Cys	Asp	Asn	Ser	Lys	Thr	Glu	Asp	Asp	Asn	
			260					265					270			
Lys	Lys	Gly	Asn	Arg	Gly	Ile	Val	Glu	Val	Tyr	Val	Glu	Pro	Tyr		
		275					280					285				

REIVINDICACIONES

1. Una partícula de tipo virus que consiste en una proteína de fusión, en la que la proteína de fusión comprende (a) una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos al menos 80 % idéntica a la de una proteína de revestimiento del virus del mosaico de alfalfa, en la que la proteína de revestimiento tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, y (b) una proteína diana, en la que la proteína diana proviene de una proteína de superficie de un organismo patógeno intracelular que es adecuada para su uso en vacunas, y en la que la partícula de tipo virus contiene menos del 10 % en peso de ácido nucleico.
2. La partícula de tipo virus de la reivindicación 1, en la que el organismo patógeno intracelular se selecciona del grupo que consiste en bacterias, virus, hongos y organismos parásitos.
3. La partícula de tipo virus de la reivindicación 1 o 2, en la que la proteína diana es un polipéptido de la superficie celular de *Plasmodium falciparum* o un fragmento antigénico del mismo.
4. La partícula de tipo virus de la reivindicación 1 o 2, en la que la proteína diana es un polipéptido de hemaglutinina de un virus de la gripe o un fragmento antigénico del mismo.
5. La partícula de tipo virus de la reivindicación 4, en la que el virus de la gripe es un virus de la gripe A seleccionado del grupo que consiste en H1N1, H3N2, H5N1 y H7N7.
6. La partícula de tipo virus de la reivindicación 4, la que el virus de la gripe es un virus de la gripe B.
7. La partícula de tipo virus de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la proteína diana comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4-11 y 49, y fragmentos antigénicos de las mismas.
8. La partícula de tipo virus de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la proteína diana está fusionada al extremo N-terminal de la proteína de revestimiento.
9. La partícula de tipo virus de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la partícula de tipo virus se produce en una célula hospedadora seleccionada del grupo que consiste en células bacterianas, fúngicas, vegetales, de insecto, de anfibio y de mamífero.
10. Una composición inmunogénica que comprende la partícula de tipo virus de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
11. La composición inmunogénica de la reivindicación 10, que comprende adicionalmente un adyuvante.
12. La composición inmunogénica de la reivindicación 11, en la que el adyuvante se selecciona del grupo que consiste en sales de aluminio, emulsiones de aceite y agua, y adyuvantes a base de saponina.
13. Una partícula de tipo virus de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en la inducción de una respuesta inmune protectora frente a un organismo patógeno intracelular en un sujeto, que comprende una cantidad inmunológicamente eficaz de una composición que comprende la partícula de tipo virus de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

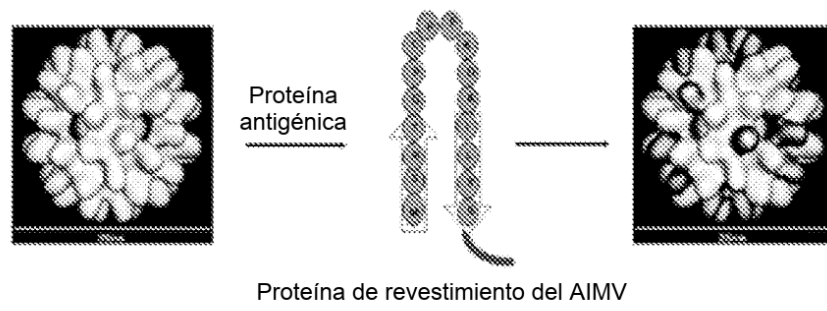
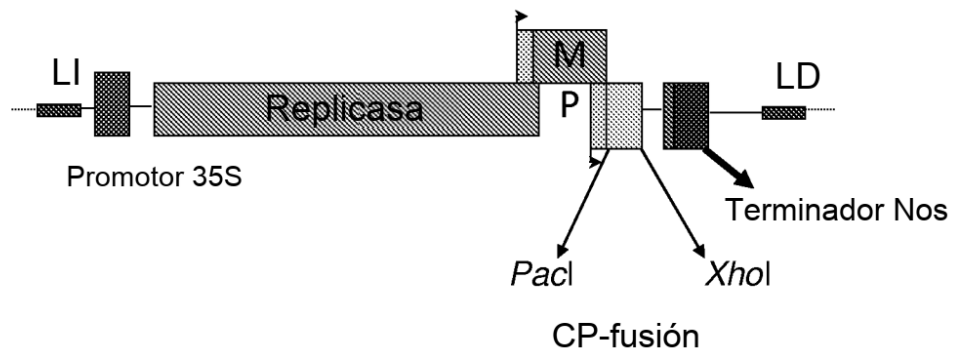


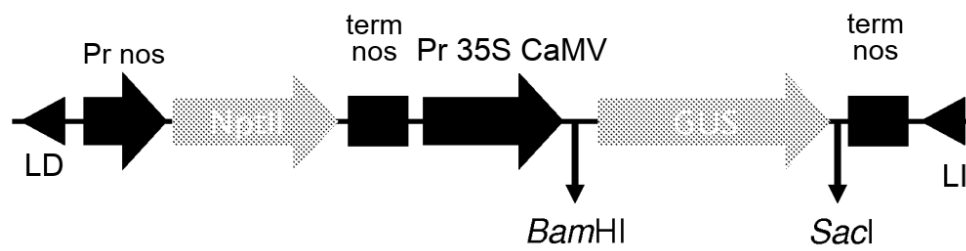
Figura 1



A. Construcción CP-fusión



B. Región de ADN-T pGRD4



C. Región de ADN-T pBI121

Figura 2

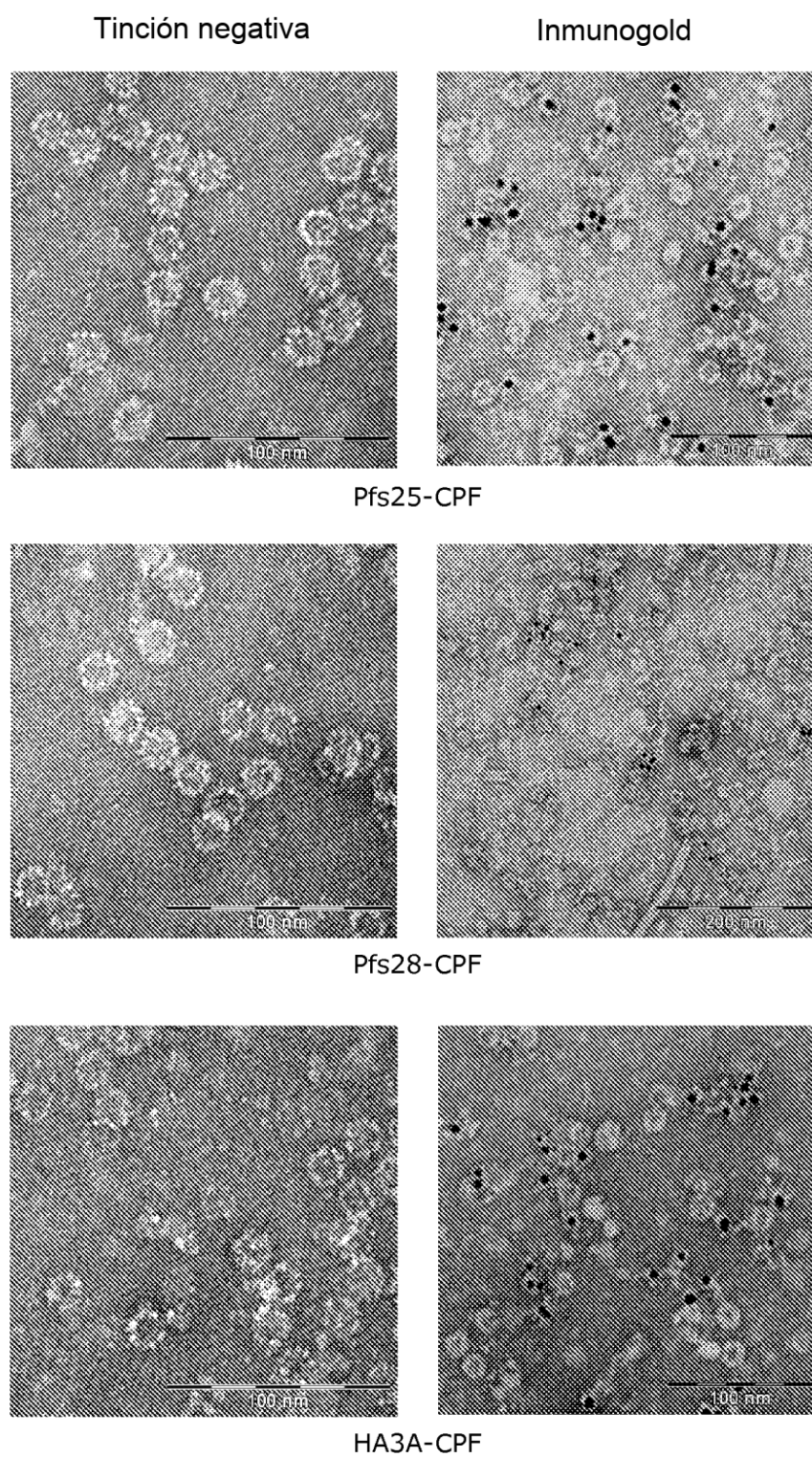


Figura 3

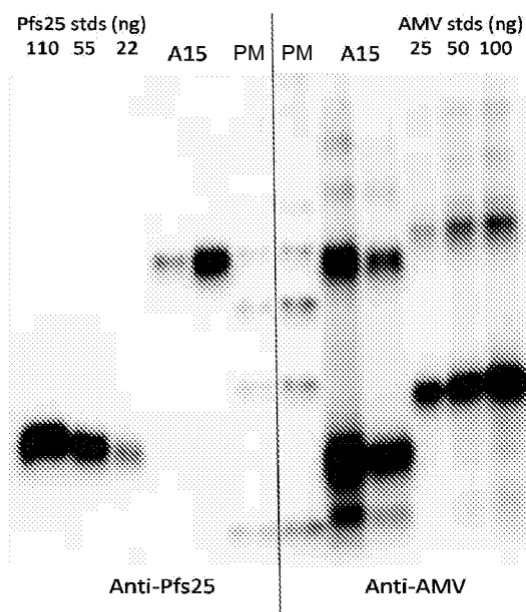


Figura 4A

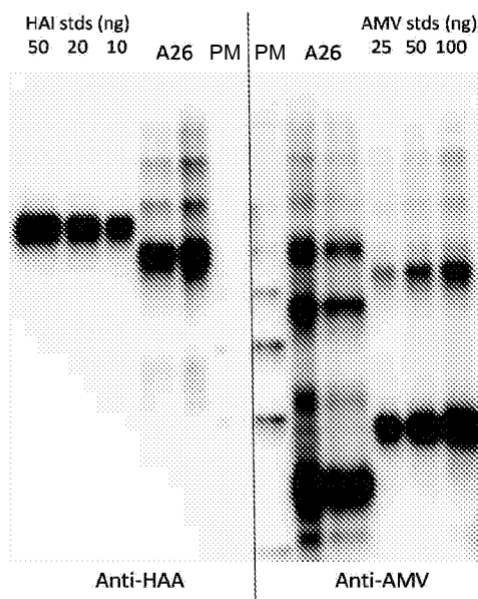


Figura 4B

pGR-D4-PR-HAA-CPF
Fusión de diana del aminoácido 515

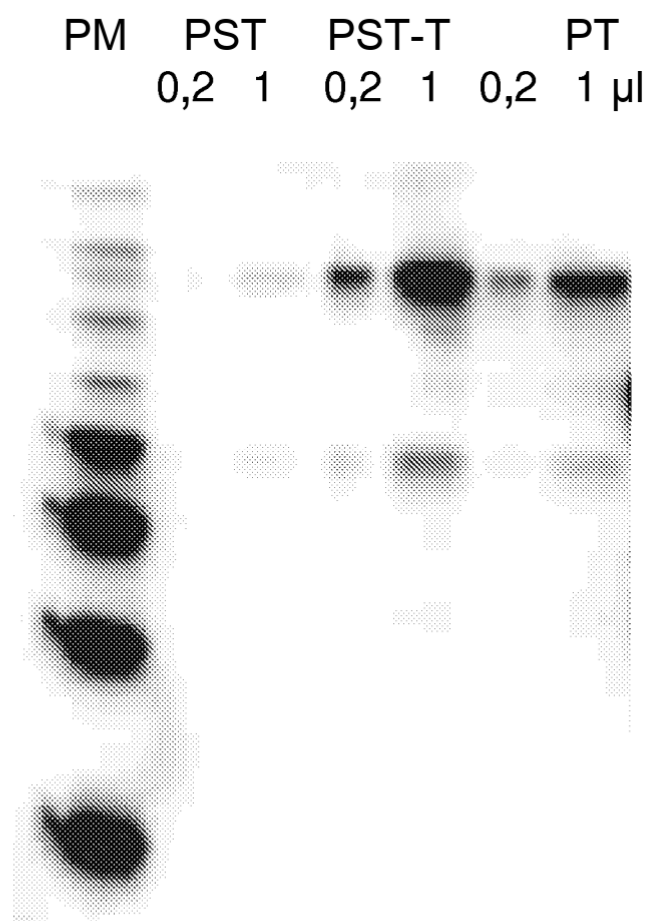
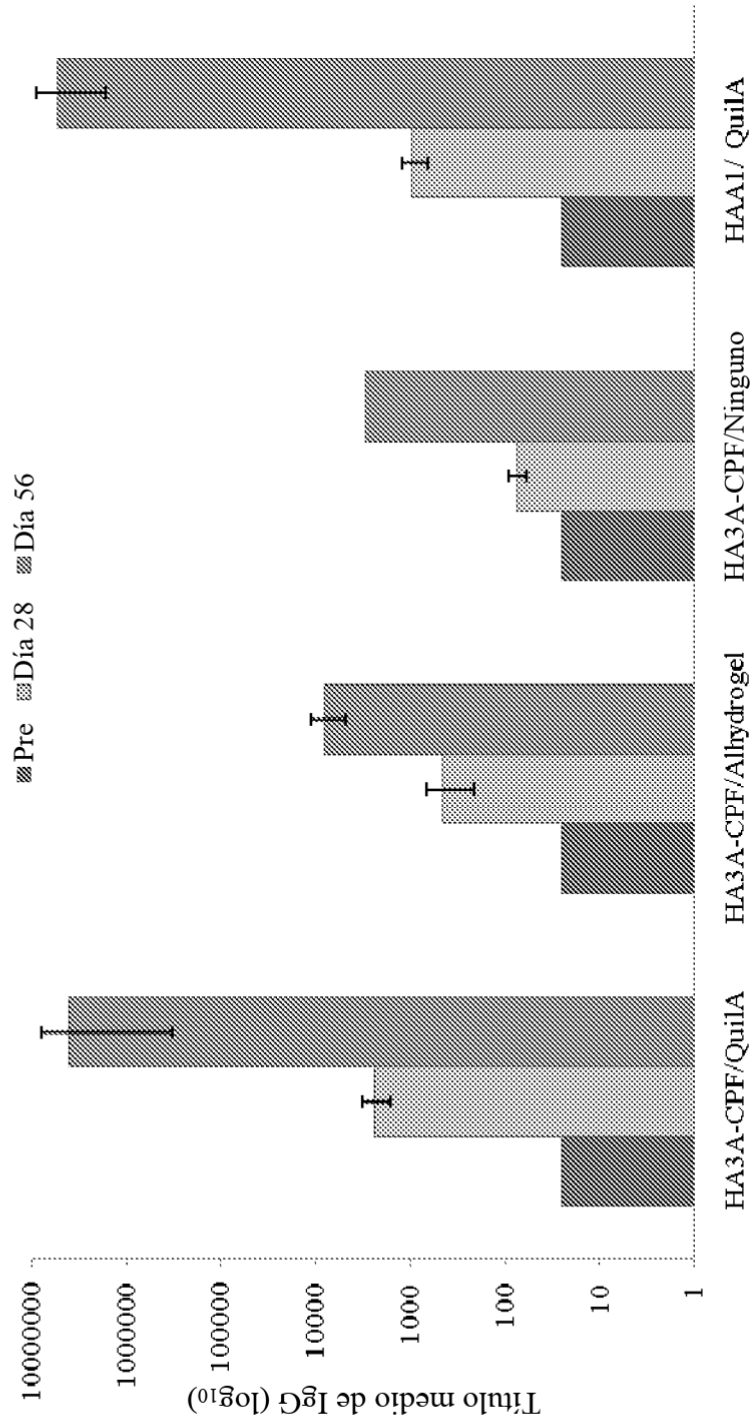


Figura 4C

FIGURA 5A

Respuestas de IgG Anti-A/Anhui/1/05



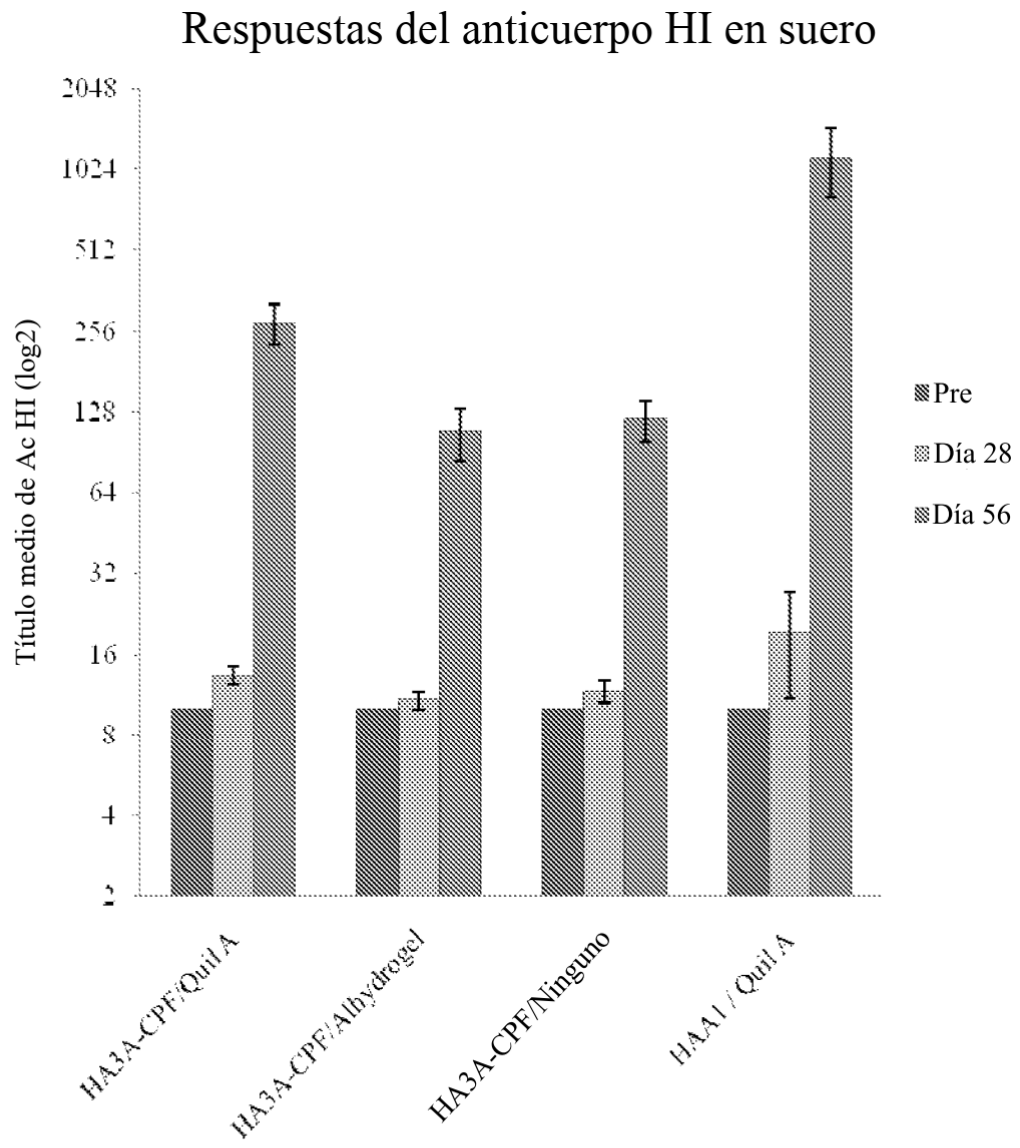


Figura 5B

Título de IgG total de las fusiones Pfs-Cpf el día 56

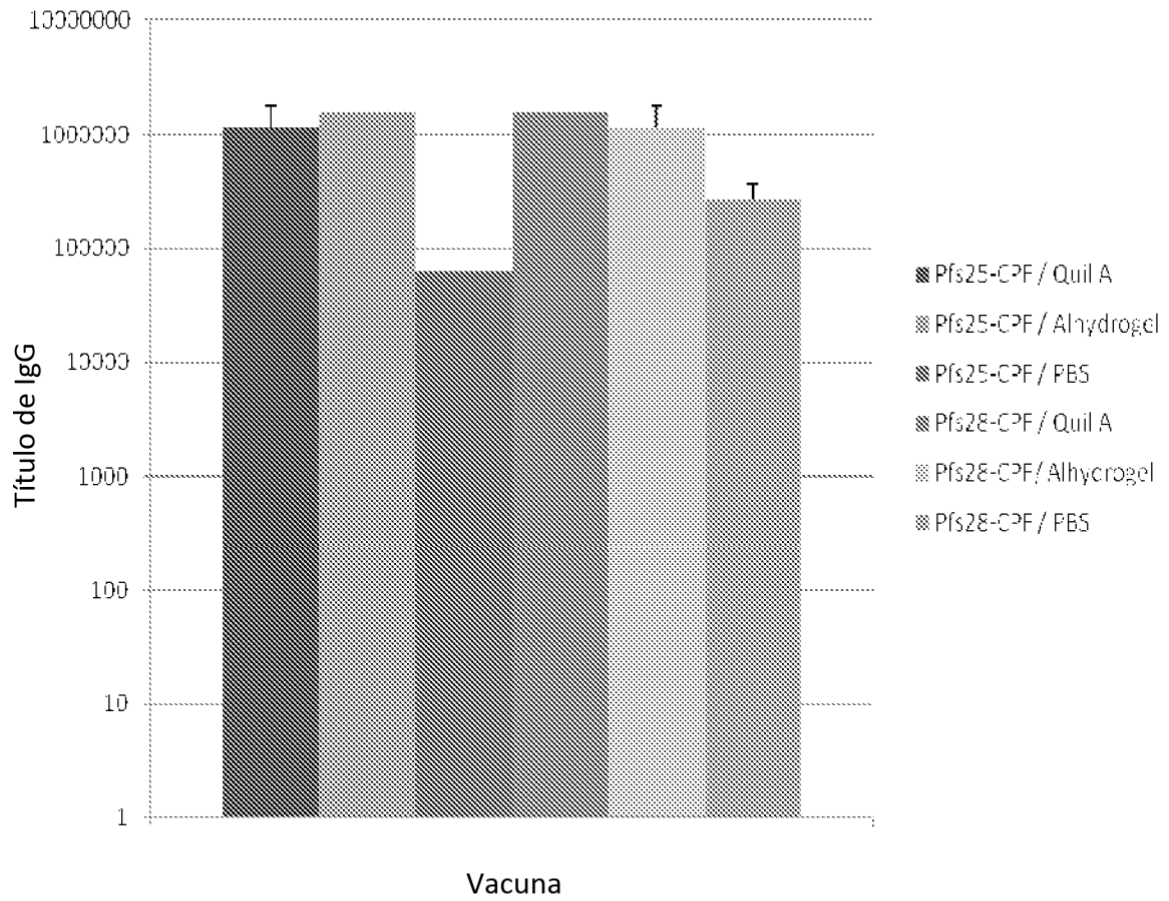


Figura 6

FIGURA 7

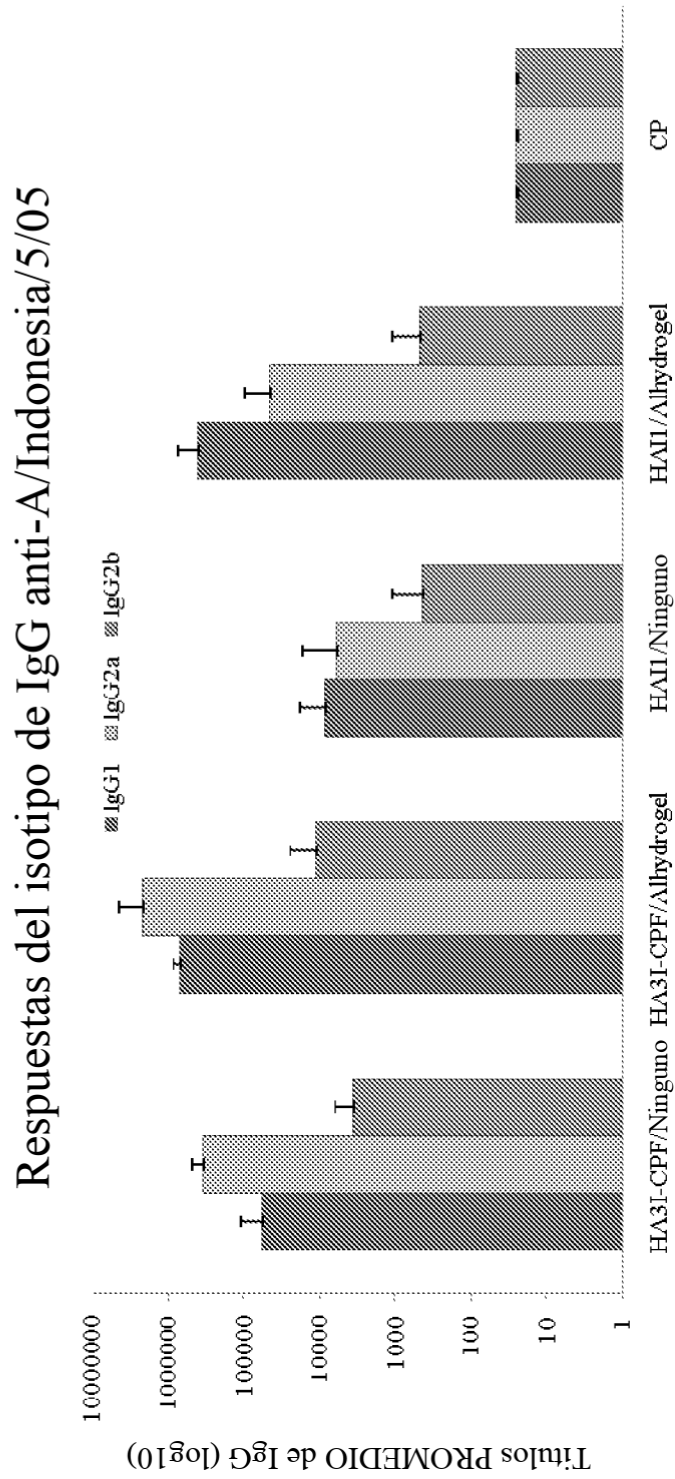


FIGURA 8

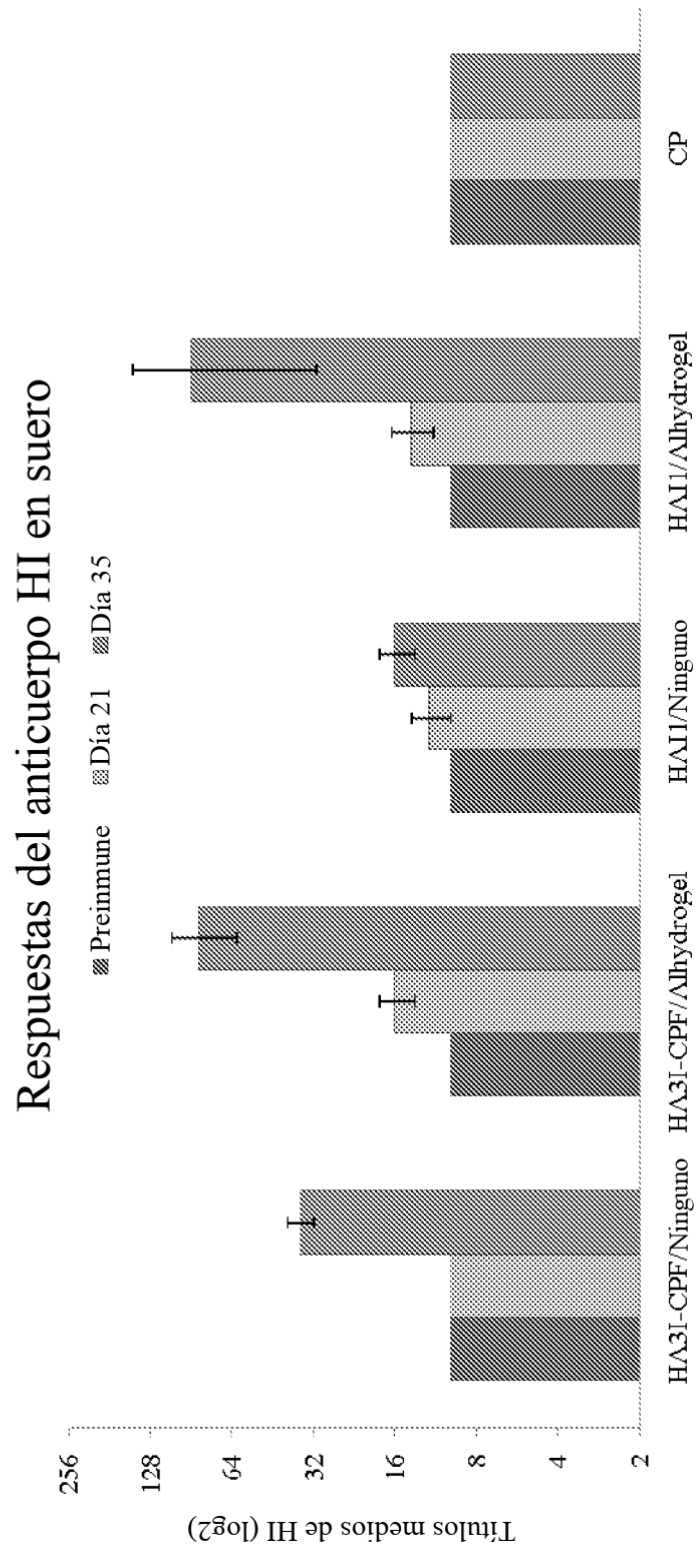


FIGURA 9A

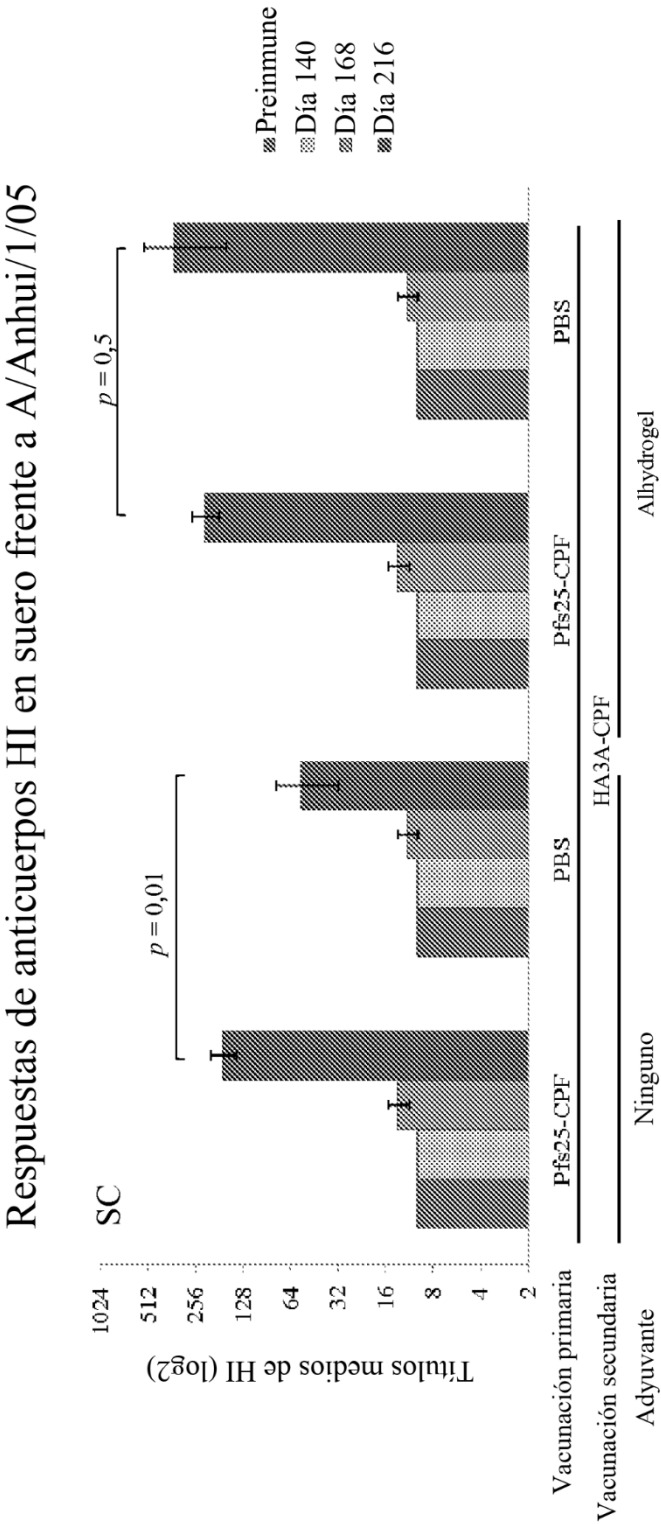


FIGURA 9B

